

Günümüzde Dünyada ve Türkiye'de Tüberkülozda Rezistans Olayı

Dr.Fikret KANAT*

Akciğer tüberkülozu, etkili ve güvenli antitüberküloz ilaçlar ve terapötik rejimlerin sunulmasına rağmen, hâlâ gelişen dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir (1). WHO dünyada 1.7 milyar İnsanın bu basil ile enfekte olduğunu bildirmiştir (2). Her yıl 8 milyon yeni olgu ve 3 milyon ölüm oranıyla bütün dünya ülkelerinde, özellikle gelişmekte olanlarda bir toplum sağlığı sorunu olarak devam etmektedir (3). Mevcut rejimlerle %98 başarı oranına ulaşılmış olup, tedavi edilememiş, balgam pozitif olgularda %50 olan mortalité oranı %1'e kadar düşürülmüştür (4). Ancak tedavinin sahada uygulanmasında, bu kadar iyi sonuçlar alınamamaktadır (5). Çünkü, hastaların oldukça yüksek oranı, önerilen rejimlere uymamaktadır. Bu teknik bir nedenden ziyade daha çok yönetsel bir problem olmasına karşın; uyumsuzluk problemini çözmeye yardımcı olacak, tedavi süresini kısaltan ve kullanılan ilaç sayısını azaltacak yeni ve daha etkili ilaçlara gereksinim vardır. Ayrıca, oldukça yüksek sıklıktaki elimizdeki ilaçlara rezistan Mycobacterium Tuberculosis (M.Tbc.) suşları, çapraz rezistansın olmadığı diğer ürünlerin kullanımını gerekli kılmaktadır (6).

Son yıllarda, yeni antibakteriyel ajan araştırmaları yapan laboratuvarlar M.Tbc'a öncelik vermemişlerdir. Bunun birkaç nedeni şöyle sıralanabilir:

- edinilebilir güçlü ilaç kombinasyonları İçeren kısa süreli kemoterapiyle elde edilen başarının, diğer ürünlere gerçek ihtiyaç olmadığı gibi yanlış bir düşünceye yol açması,
- yeni antitüberküloz ajanlarının keşfi için büyük çaplı inceleme sistemlerinin özellikle zaman alıcı olması ve patojenin inceleme için gerekli muamelesyle ilgili bazı problemlerin olması,
- diğer antimikrobiyal ajanlara göre, antitüberküloz ilaç gelişiminin daha fazla zaman ve İnsan becerisi istemesi,
- ve en önemlisi; tüberkülozun ekonomik kaynakları fazla olmayan gelişmekte olan ülkelerde baskın

olması ve endüstriyel laboratuvarların, etkin korunma eksikliğinin ilave bir dezavantaj olduğu bu coğrafi alanlarda kullanılmak üzere yeni ilaçların araştırılması için gerekli yatırıma isteksiz olmalarıdır (6).

Ancak son yıllarda AIDS ile birlikte bu durum değişim gösterdi. AIDS pandemisi tüberkülozu dünya çapında önemi artan bir problem olduğunu ortaya çıkardı (7,8). Dünyanın birçok yerinde tüberküloz epidemileri görülür hale geldi. Yıllarca Amerika'da tüberküloz, her yıl %5 azalmasına rağmen bu durum 1984'te durakladı. Hatta, Los Angeles'da 1989'da başlayan hızlı bir yükselme trendine girdi ve her yıl %5.5 artmaya başladı (8). Aynı bağlantı Afrika'da da gözlemlendi. WHO Afrika'da 2 2.5 milyon kadar İnsanın HIV ve M.Tbc ile ko-enfekte olduğunu tahmin etmektedir. Kıtanın değişik bölgelerinde tüberküloz hastalarının %33 ile %65'inin HIV pozitif olduğu belirlenmiştir ve ekstrapulmoner tüberküloz oranı %75'dir (9). Avrupa'da ise, oranlar daha düşük olmasına rağmen yapılan taramalar tüberküloz ve HIV enfeksiyonu birlikteliğinin hızla arttığını göstermektedir. VVatson ve arkadaşları, İngiltere ve Galler bölgesinde 1983, 1988 ve 1991 yıllarındaki AIDS taramalarında, sırasıyla %0.03, %0.042 ve %4.6 kadar AIDS hastasının aynı zamanda tüberküloz geçirdiğini raporlamışlardır (10).

AIDS epidemisi tüberküloz kontrolünü zorlaştırmasına rağmen, HIV enfeksiyonu sonucu fırsatçı enfeksiyonların tedavisinde yeni ajanların gelişimi için bir stimulus oluşturdu. Dissémine M.Avlum kompleks enfeksiyonu AIDS'li hastalarda oldukça sık görülmektedir. İmmün yetmezliği olan hastalarda nontüberküloz mikobakteriyelere bağlı enfeksiyonlarda artış ile tüberkülozda yeniden bir canlanma izlenmekte ve mikobakteriyozislerin tedavisinde yetersiz kalınmaktadır (7).

Monro ve arkadaşları, italya Bari'de daha önce tedavi görmemiş HIV seropozitif 12 hastada beklenenden daha yüksek rezistans oranlarıyla karşılaştılar. İzonlazide %8.3, Rifampisline %25, Streptomisine %33, Oflaksosline %50 ve birden fazla ilaca rezistans oranı-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve Tbc ABD, ANKARA

nın %58 olduğunu tesbit ettiler (11). Pitchenik ve arkadaşları yaptıkları araştırmada, HIV seronegatif hastalarda Rifampisin rezistansını %4.2, Isoniazid ve Rifampisine birlikte rezistansı %3.3, HIV seropozitif hastalarda ise sırasıyla %8.1 ve %14.3 olarak buldular (12). Bütün bu sonuçlar bölgedeki HIV negatif mikobaktehyel ilaç rezistans trendini belirler ve bu rezistansın HIV-iliği durumdan ziyade epidemiyolojik faktörlerin sonucu olduğunu gösterir (11,12,13).

AIDS ile birlikte İleri ülkelerde de önemi artan M.Tbc için rezistans mekanizmaları üç maddede özetlenebilir:

— Mutasyonel: Bakteride rezistans alanları kromozomlarda yerleşmiştir ve birbirleriyle bağlantılı değildir. Tüberkülozda, bazı bakterilerde olduğu gibi rezistansın diğer bakterilerden plazmidler üzerinde atlayan genlerin transferi ile meydana geldiği henüz kanıtlanmamıştır, ilaca maruz kalma bu mutasyonları hızlandırmaz. İlaça duyarlı bakterilerin tahribi ile, varolan mutantlar ortaya çıkar. Mutasyon şansı direkt olarak baktehyel ağırlığa orantılıdır. Keza duyarlılık testi için elde edilen kültürler, böyle mutantlar içerecektir. Duyarlılık testinin proporsiyon yönteminde bir kültürde hücrelerin %1'den azı rezistan İse suş o ilaca duyarlı kabul edilir (14,15,16). Bazı antitüberküloz ilaçların mutasyon oranları Tablo Tdedir.

Kromozomlar üzerindeki rezistans alanları birbirleriyle bağlantılı olmadığından, organizmın iki ajana birden spontan rezistans geliştirmesi, olasılıkların birleşimidir. Örneğin; isoniazid ve Rifampisin'e rezistans 10^{10} "tür. Organizmada ilerlemiş kaviteli olgularda dahi toplam basil sayısı nadiren bu sayıya ulaşır. Bu nedenle multiple rezistan basillerin spontan evrimi nadirdir (14).

— Fizyolojik: Tedaviyle bile birkaç tüberküloz basili canlı kalabilir ve hastalığın erken ve geç reaktivasyonuna öncülük eder. ilaçların uygun ve düzenli alınmasına karşın, canlı kalma kabiliyeti, mutasyonel rezistanstan daha da önemli bir faktördür. Birçok olguda kemoterapi sonrası nüks, bu fizyolojik rezistanstan dolaydır. Öyleki, A.Ü.T.F.Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde 1991 yılının ilk altı ayında, 141 hastanın 9'unda (%6) bakteriyolojik nüks olmuş ve suşlar, kullanılan ilaçlara duyarlı bulunmuştur (15).

— Kişisel ve Toplumsal: Rezistansın bu önemli nedeni de hastanın uyumsuzluğu ile halk sağlığı otorite-

lerinin ve medikal uygulayıcıların ihmalinden dolayıdır (15). Tedavide başarısızlığın %95 nedeni hastanın uyumsuzluğudur ve 6 aylık kısa süreli tedavilerde bile %16.8'lik bir uyumsuzluk oranı vardır (8).

Klinik olarak rezistans, primer ve sekonder rezistansı kapsar.

— Primer Rezistans (Başlangıç rezistansı): Başlangıçta rezistan bir suşla enfekte olmasıdır. Primer rezistansın düzeyini belirleme, bir toplumda, tüberküloz basillerinin bir görüntüsünü, rutin duyarlılık testlerinin gereği üzerine gerekli kararlar ve terapötik rejimlerin etkili planını verir (15).

— Sekonder Rezistans (Kazanılan rezistans): Tedavi süresince kullanılan ilaçlardan birine gelişen direnç tanımlar. Bu durum, tedavide, eğer tek ilaç kullanılıyorsa ve başlangıçtaki basil topluluğu oldukça genişse ortaya çıkar. Duyarlı basillerin ilaç etkisiyle giderek azalmasına karşılık, dirençli mutant basiller devamlı çoğalarak lezyonlarda egemen basil topluluğu haline gelirler ve bu aşamada yapılan duyarlılık testlerinde basiller kullanılan ilaca dirençli bulunurlar (18).

Costello ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada; hem yalnızca isoniazidle tedavi görenlerde, hem de INH, SM, PAS İçeren multiple ilaç tedavisi alan olgularda, rezistan organizm artışı ile tedavi süresi arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Bir aydan daha az INH, SM ve PAS tedavisi görenlerde rezistansı oranı %10'dan daha az olurken, iki yıldan daha fazla aynı rejimi alanlarda INH'a %72, SM'ye %47 ve PAS'a %32 rezistans buldular. Yine, yaklaşık iki hafta yalnızca INH kullananların %25'i INH'a rezistan bulunurken, iki yıldan daha fazla aynı tedaviyi görenlerin %84'ü bu ilaca direnç göstermiştir. Ayrıca, önceden monoterapi alan hastaların %60'ı, multiple ilaç tedavisi alanların İse %33'ü etrafa rezistan organizm yaymaktadır (19).

Mitchison'a göre İse, isoniazilde rezistan organizmle rölaps riski aylık önceki tedavi başına, her ay %4 artmaktadır (20).

Kazanılan rezistans olgularının belirlenmesi, terapötik rejimlerde veya daha çok onların uygulanmasında ve yönetiminde ciddi yetersizliklere işaret olabilir (15).

TÜRKİYE VE DÜNYADA REZİSTANS DURUMU

ilaç rezistans düzeyleri, tüberküloz ilaçlarının nadir olduğu (kolayca bulunmadığı) çok fakir ülkelerde düşük seviyededir. Ama tüberküloz ilaçlarını satın alabilecek yeterli refah düzeyi olan fakat kontrollü ve organize tedavi için yetersiz kaynaklara sahip ekonomik olarak orta düzeydeki ülkelerde daha yüksektir. Ayrıca aktif hastalık insidansının yüksek olduğu bölgelerde, rezistans oranları da yüksek olma eğilimindedir (14).

Gelişmiş ülkelerde özellikle majör ilaçlara karşı rezistans insidansı nisbeten düşüktür. ABD Arkansas'ta primer ilaç rezistansı %2 civarındadır (21).

Tablo 1. M.Tbc'nin sıkça kullanılan antitüberküloz ilaçlarına olan mutasyon oranları

Ajanlar	Isemon ve Madsen (14)	Grange (17)
Isoniazid	10^{-6}	10^{-8} - 10^{-9}
Rifampisin	10^{-8}	10^{-10}
Streptomisin	10^{-5}	10^{-8} - 10^{-9}
Etambutol	10^{-6}	10^{-7}

Cathen ve arkadaşları ABD'nin 31 eyaletinde yaptığı çalışmada yeni ve hiç tedavi görmemiş hastalarda en az bir ilaca toplam rezistans oranını %8.8 bulmuştur (INH'a %5.3, SM'ye %4.9) (22).

ABD'de yabancı kökenli hastalarda rezistans daha yüksek izlenmekte olup, Afrika, Asya, Güney Amerika göçmenlerinde, INH ve RIF'a %11,5 primer, %39,2 sekonder, SM'ye %14 primer, %19 sekonder rezistans bulunmuştur (23).

Nisan 1991'de New York eyaletinde ise, tüberküloz kültürü pozitif olan hastaların %33'ünün en az bir antitüberküloz ilaca rezistan (INH'a %26, INH ve RIF'e %19) olduğu tesbit edilmiştir. Tedavi olmamış hastalarda birden fazla antitüberküloz ilaca rezistans oranı ise %23 bulunmuştur. 1988-89 yıllarını kapsayan New York'un fakir mahallelerindeki bir araştırmada ise primer ilaç rezistansı %22.6, sekonder ilaç rezistansı ise %49.2 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ABD'de fakir siyah ve etnik azınlıkların olduğu alanlarda multiple ilaç rezistansının arttığını göstermektedir (24).

Riley ve arkadaşları İse, önceden tedavi almış hastalarda bir ve daha fazla ilaca rezistans oranını %27, önceden antitüberküloz tedavisi almayanlarda %25 ve en yüksek rezistans oranını %33-45 ile Asyalı göçmenlerde bulduklarını bildirmişlerdir (25).

Tüberküloz olgularının sıkça görüldüğü Çin, Hindistan, Pakistan ve Filipinler'de primer rezistans %20-33 arasındadır (14).

INH'a primer ilaç rezistansı Finlandiya'da %0.8 iken Tayland'da %22.9 Bolivya'da %32.6'dır (8). Dünyada %10'dan daha yüksek primer isoniazid rezistansı görülen bazı ülkeler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Al Crainey ve arkadaşları, Riyad'da rifampisine primer ilaç rezistansı %3, sekonder rezistans ise %33.7 olarak saptamışlardır (26).

Memleketimizde, primer, sekonder ve çapraz rezistans durumumuz hakkında sağlıklı bir istatistiğe sahip değiliz. SM, RIF gibi bazı tüberküloz ilaçlarının nonspesifik tedavide kullanılması ve hastaların eğitim düzeyi sebebiyle de pek çok ülkede olduğu gibi, önceki tedavileri hakkında kati bilgi vermemeleri veya sadece hastane vakalarını kapsaması nedeniyle, memleket çapında bir primer rezistanslıktan bahsetmenin sağlıklı olmayacağı kolayca anlaşılır (2).

Osmanlıoğlu ve arkadaşlarının 1972-1984 yılları arasında laboratuvarlarına gönderilen örnekler üzerinde yapılan rezistans çalışmaları hastaların tedavileri hakkında kliniklerle ilgili kopukluğu olduğundan primer rezistans oranlarını göstermese de, memleketimizde tüberküloz ilaçlarına karşı rezistans durumumuzu göstermektedir. RIF ve EMB'nin kullanıma girmesinden sonra, 1972'de INH'a %55.8 ve SM'ye %47.6 olan rezistans oranı, 1984'de INH'a %34.2, SM'ye %30.6'a azalırken. RIF'e %4.3, EMB'ye %2.8 olan oran, 1984'de RIF'e %23.9 ve EMB'e %8,9'a yükselmiştir. 1984-1986

Tablo 2. Primer İNH rezistansı %10'dan yüksek olan bazı ülkeler

Ülke	İNH %	Ülke	İNH %
Batı Samoa	44.8	Güney Afrika	17.5
Bolivya	32.6	Fas	16.8
Kore	30.6	Mısır	12.1
Gana	27	Brezilya	10.7
Tayland	22.9	Hindistan	10.6

yıllarında Güney California Üniversitesince göçmenler üzerinde yapılan bir çalışmada tedavi görmüş göçmenlerde RIF'e rezistanslık %19 bulunmuştur (27).

Osmanlıoğlu ve arkadaşlarının, 1985 ile 1989 (9 aylık) yılları arasında yaptığı çalışmalarında, İNH, RIF, SM ve EMB'e olan rezistans dispanser suşlarında %2.5 ve dispanser dışı suşlarda %1,6 iken, 1989'da sırayla %5.19 ve %5.64'e yükselmiştir. Bu durum dörtlü ilaç kombinasyonunun yaygın ama düzensiz kullanımına bağlanabilir. 1985 yılında yalnız RIF'e olan rezistans dispanser ve dispanser dışı suşlarda sırayla %3.0 ve %2.2 iken, 1989'da bu oranlar %8.0 ve %4.8, RIF'e olan toplam dirençte %22.8 ve %17.7'den, %41.35 ve %26.62'ye yükselmiştir. Dispanser dışı olgularda, rezistans oranları daha düşük tesbit edilmiştir. Bu olgularda suşlar, daha çok akciğer dışı tüberküloz hastalarından alındığı için, basil adedi az olduğundan dirençli mutantlar, dolayısıyla direnç kazanmasının az olması doğaldır. Aynı çalışmalarda tüm ilaçlara hassaslık oranlarının 1985'de dispanser ve dispanser dışı örneklerinde, %51.6 ve %67.7'den 1989'da %41,84 ve %54.03'e gerilediği görülmektedir (28,29). Bu çalışmaların özet sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Özkara ve arkadaşları, 1990 yılında izledikleri daha önce tüberküloz tedavisi almamış hastalarda toplam primer ilaç rezistansı %13.97 ve INH'a %8,09, SM'e %9.85, RIF'e %6.47, EMB'e %0.58 ve üç ilaca birden (INH+RIF+SM) %3.24 primer rezistans saptarken; önceden tedavi görmüş grupta sekonder ilaç rezistansını, toplamda %32,84, SM için %25.46, RIF için %24.72, EMB için %1,48 ve her üçü için (INH + RIF + SM) %15.13 bulmuşlardır (30).

Saygun ve arkadaşlarının, Nisan 1989 ile Nisan 1992 tarihleri arasında A.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde yatarak tedavi gören, önceden tedavi almamış 98 yeni tüberkülozlu ve önceden tedavi almış 26 olmak üzere toplam 124 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise, tüm ilaçlara hassaslık taze olgularda %64.3 ve kronik olgularda %57.7 idi (31). RIF'e karşı primer rezistans oranı %8.1 olup, 1983 yılında %0.72 (32) ve 1991 yılında %6.4 (15) ile karşılaştırıldığında oranın her yıl giderek arttığı görülmektedir. Yine aynı çalışmada iki ya da daha fazla ilaca primer rezistans oranı %18.3 olup tüberküloz teda-

Tablo 3. 1985-1989 yılları arasındaki bazı antitüberküloz ilaçlara olan rezistans durumu

Yıl	Tüm ilaçlara hassaslık %		SM+EMB Rezistans %		INH+RIF Rezistans %		1NH+RIF+RIF Rezistans %		RiF (toplam) Rezistans %	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
1985	51.6	67.7	2.5	1.6	5.3	3.8	3.0	2.2	22.8	17.7
1986	52.0	64.0	3.4	2.3	6.0	2.6	3.9	7.0	22.0	22.0
1387	48.33	64.42	4.38	2.64	6.51	3.35	3.44	2.01	29.73	20.14
1988	44.47	51.36	4.88	4.79	6.84	2.05	4.05	4.10	33.05	28.72
1989	41.84	54.03	5.19	5.64	6.92	0.8	8.0	4.83	41.35	28.62

Bölge Rüberküloz Lab (dispanser olgusu)
Tüberküloz Referans Lab (dispanser dışı olgu)

Tablo 4. Nisan 1989-Nisan 1992 tarihleri arasında antitüberküloz ilaçlara olan rezistans durumu

	Tüm ilaçlara duyarlı	Tüm ilaçlara rezistans %	INH+RiF rezistans %	RiF+SM rezistans %	RiF rezistans %	INH rezistans %	SM rezistans %	RiF toplam rezistans %	INH toplam rezistans %	SM toplam rezistans %	EMB toplam rezistans %
Taze olgu (98)	64.3	—	2.0	8.1	8.1	1.0	7.1	23.4	7.1	20.4	2.0
Kronik olgu (26)	57.7	3.8	—	3.8	11.5	7.6	11.5	23.0	11.5	23.0	7.6
Toplam (124)	62.9	0.8	1.8	7.2	8.8	1.6	8.0	23.3	8.0	20.9	3.2

Tablo 5. Bir ve birden fazla antitüberküloz ilaçlara rezistans durumu

	Tek ilaca rezistans		>2 ilaca rezistans		Toplam rezistans	
	n	%	n	%	n	%
Taze olgular (98)	17	17,3	18	18,3	35	35,7
Kronik olgular (26)	8	30,7	3	11,5	11	42,3
Toplam (124)	25	20,1	21	16,9	46	37,1

visinde dörtlü tedavinin gerekliliğini göstermektedir (31). Bu çalışmaların sonuçları Tablo 4 ve 5 te özetlenmiştir.

DUYARLILIK TESTLERİNİN KULLANIMI

Eğer çok yüksek teknik standartlara ulaşılamamışsa bu testlerin bir yararının olmadığı rutin olarak yapılan duyarlılık testlerinin çok az sayıda hastaya yarar sağladığının bilinmesi gerekir. Ancak, uygun tedavinin kontrolü ve yönlendirilmesindeki bozukluktan dolayı rezistansın meydana çıkışını belirleme, dolayısıyla toplumda uygulanan tedavi programlarının başarısını değerlendirmesiyle önemli bir göstergedir (15,33).

Klinikte duyarlılık testleri; dirençli organizmlere karşılaşma olasılığı yüksek kişilerde, bilinen veya şüpheli dirençli olgularla teması olan kişilerde, ağır tüberküloz formlarına sahip hastalarda (dissimine tüberküloz, tüberküloz menenjit), kısa süreli tedavi alan has-

talarda tedavinin 3. ayında, RiF ve INH içermeyen tedavi rejimi alan hastalarda ise tedavinin 5. ayında yayma ve kültür negatifleşmemişse kullanılmalıdır (33).

İlaç rezistansının artması iki önemli sonucu ortaya çıkarır. Birincisi; bireysel, hasta için, tedavinin sonucunu tehlikeye sokar. Tedavinin başarısızlığı veya rölapası, sıklıkla progresif ilaç rezistansı ve akciğer destrüksiyonu, ölüm ve sakatlık riskiyle sonuçlanır, ikincisi; toplum ve ülke için, bu hastalar önemli bir sorundur. Yetersiz tedavi edilen hastalar tedavi görmeyenlere göre daha uzun hayatta kalırlar ve sonuçta, toplumda yalnızca tüberkülozun değil, ilaçlara rezistan tüberkülozun yayılma riskini daha da artırırlar (14).

Bu nedenlerle, kronik dirençli olguların süratle iyileştirilmesi ve bu olguların ortaya çıkışına yol açan mevcut tedavi programlarının yeniden gözden geçirilerek özgün tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ivedi gereksinim bulunmaktadır (34).

KAYNAKLAR

1. Tuberculosis Control WHO Thech. Rep Ser 1982; 671:1-26.
2. Graybourski S (editorial). Tuberculosis in the third world. Thorax 1991;46:689-91.
3. Snider DE. Introduction. Rev Infect Dis 2 (Suppl 2) 1989:336-8.
4. Grzybowski S. Cost in Tuberculosis Control. Tubercle 1987; 68:33-7.
5. Hopewell PC, Sanchez-Hernandez H, Baron RB, Ganter B. Operational Evaluation of Treatment for Tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1984; 129:439-43.
6. Sensi P. Approaches to 'he Development of New Antituberculosis Drugs. Rev Infect Dis 2 (Suppl 2) 1989:467-70.
7. Cynamon MK, Klemens SP. New Antimycobacterial Agents. Clin Chest Med 1989; 10(3):355-64.
8. Davidson PT, Le HR. Drug Treatment of Tuberculosis-1992. Drugs 1992; 43(5):651-73.
9. Houston S, Pozniak A, Ray CS. Therapeutic Review. Tuberculosis. Centr Afr J Med 1991; 37(8):250-8.
10. Watson JM, Meredith SK, Whitmore-Overton E et al. Tuberculosis and HIV: Estimates of the Overlap in England and Wales. Thorax 1993; 48:199-203.
11. Monro L, Carbonara S, Costa D et al. Emergence of Drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis in HIV-infected Patients. The Lancet 1991; 337(6):852.
- (2. Pitchenic AE, Burr J, Loufer M et al. Outbreaks of Drug-resistant Tuberculosis at AIDS-Centre. The Lancet 1990; 336(18):440-1.
13. Zubiani M. Present Aspect of Bacteriological Diagnosis of Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria. Riv Tuberc Mai App Respir 1989; 21:97-118.
14. Iseman MD, Madsen LA. Drug-Resistant Tuberculosis. Clin In Chest Med 1989; 10(3):341-53.
15. Saygun N. Mycobacterium Tuberculosis'de Rezistans ve Epidemiyolojik Önemi. In: XIX.Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı. Sivas; 12-14 Eylül 1991. Sivas: Dilek Matb, 1991:24-8.
16. Martin C, Timm J, Rauzies J et al. Transposition of an antibiotic Resistance Element in Mycobacteria. Nature 1990;345:739-43.
17. Grange JM. Drug Resistance and Tuberculosis Elimination. IUATLD1990;65(2-3):57-9.
18. Kocabaş A. Tüberküloz Tedavisinin Temelleri. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz; Kliniği ve Kontrolü. 1th ed. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991:273-93.
19. Costello HD, Caros GJ, Snider DE. Drug Resistance among previously treated tuberculosis patients, a brief report. Am Rev Resp Dis 1980; 121:313-6.
20. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of Initial Drug Resistance on the Response to Short Course Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1986; 131:423-430.
21. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Smear negatif, culture-pozitif pulmonary tuberculosis. Six month chemotherapy with isoniazid and rifampin. Am Rev Respir Dis 1990; 141(5):1232-5.
22. Cathen GM, Kilburn JO, Kelly GD, Good RC. Resistance to antituberculosis drugs in patients with and without prus treatment: Survey of 31 state and large city laboratories 1982-1986. Am Rev Respir Dis 1988; 137:260A.
23. Cisse MF; Gaye A, Boye CS et al. Sensitivity of Mycobacterium Tuberculosis strains to antituberculosis drugs isolated at Dakar University Hospital from 1987 to 1988. IUATLD 1989; 64(3):26-8.
24. Kent JH. The epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in the United States. Med Clin North Am 1993; 77(6):1391-410.
25. Riley LW, Arathoon E, Lovende VD. The epidemiologic patterns of drug resistant mycobacterium tuberculosis infections: A community-based study. Am Res Respir Dis 1989; 139:1282-5.
26. Al-Crainey O, Saeed ES, El-Kassimi FA et al. Resistance to antituberculosis drugs in Riyad, Saudi Arabia. Tubercle 1989;70:207-10.
27. Osmanlioğlu G, Atay N. 1972-1984 yılları arasında memleketimizde tüberküloz ilaçlarına karşı rezistans durumumuz. Tüb ve Toraks 1989; 37(4):273-80.
28. Osmanlioğlu G, Turner F. Kısa süreli tedavi rejimi uygulanan memleketimizde 1985-1986 yıllarında tüberküloz ilaçlarına karşı rezistanslık durumumuz. Tüb ve Toraks 1989; 37(4):281-90.
29. Osmanlioğlu G, Turner F. Tüberkülozda direnç sorunu ve ülkemizdeki durum. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. 1th ed. A"-va: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991:335-42.
30. Özkara Ş, Şipit T, Yener O ve ark. Tüberkülozda primer ve sekonder ilaç direnci. In: XX.Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongre Kitabı, 7-9 Nisan 1994. Antalya: MÜ-KA Matbaacılık, 1994:165-75.
31. Saygun N, Özcan AT, Çobanlı B ve ark. Kliniğimizde yatarak tedavi gören tüberkülozlu hastalarda ilaçlara rezistans oranı. Solunum Hastalıkları Dergisinde yayınlanacaktır.
32. Saygun N, Durmaz G, Özdemir Oİ. 1976-1981 yıllarında (6 yıl) laboratuvarımızda üretilen mycobacterium tuberculosis suşlarının rifampisine primer ve sekonder direnç durumları. Tüb ve Toraks 1983; 31 (4):228-33.
33. Kocabaş A. Günümüzde ve gelecekte tüberküloz tanısı. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. 1th ed. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991:243-62.
34. Kocabaş A. Tüberküloz tedavisinde sonuçlar. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. 1th ed. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991:315-33.
35. Perez-Stable EJ, Hopewell PC. Current Tuberculosis treatment regimens. Clin In Chest Med 1989; 10(3):323-39.
36. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 1993; 329(II):784-91.