

ERZURUM BÖLGE TÜBERKÜLOZ LABORATUVARINDA İZOLE EDİLEN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS KOMPLEKSİ SUŞLARININ PRİMER ANTI-TÜBERKÜLOZ İLAÇLARA DİRENÇ ORANLARI

Erkan ÖZMEN¹, Alp ASLAN², Mahmut UÇAR², Hakan AYDIN³, Ahmet YILMAZ²

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

²Erzurum Halk Sağlığı Müdürlüğü, Halk Sağlığı Laboratuvarı, ERZURUM

³Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Tüberküloz hastalığı gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olmak üzere dünyadaki birçok ülke için önemli olan bir sağlık sorunudur. Bu çalışmanın amacı bölgemizdeki çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi (MTK) suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçları olan isoniyazid (INH), rifampisin (RIF), streptomisin (SM) ve etambutole (ETM) karşı geliştirdikleri direnç oranlarının tespit edilmesidir.

Bölgemizdeki illerden 2014-2016 yılları arasında laboratuvarımıza gönderilen farklı klinik örnekler işleme alınmıştır. Numunelerden üretici firma önerileri doğrultusunda Löwenstein Jensen besiyeri ve BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak MTK suşları izole edilmiştir. Bu suşların primer anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılıkları BACTEC MGIT 960 otomatize sistem cihazı ile belirlenmiştir.

Çalışmamızda 120 MTK izolatu incelenmiştir. Hasta numunelerinin dağılımı 98 balgam, 18 bronkoalveolar lavaj, iki plevra sıvısı ve iki biyopsi örneğinden oluşmaktadır. Suşların 106'sının (% 88.3) dört antibiyotiğe de duyarlı olduğu görülmüştür. Toplam 14 (% 11.7) örnekte en az bir antibiyotiğe direnç görülmüştür. En fazla direnç INH ve SM'e karşı görülmüştür. En az RIF ve INH direnci gösteren çoklu ilaca dirençli (ÇİD)-MTK oranı ise % 3.3 (4/120) olarak bulunmuştur. Ayrıca bir hastanın izolatında da her dört antibiyotiğe karşı direnç görülmüştür.

Tüberküloz hastalığı günümüzde hala önemini korumaktadır. Her hasta için kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması çok önemlidir. Doğru tedavi için mutlaka direnç durumları belirlenmeli ve ona uygun tedavi protokolleri uygulanmalıdır.

Anahtar sözcükler: anti-tüberküloz ilaçlar, BACTEC MGIT 960 sistemi, direnç, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks

SUMMARY

Resistance Ratios of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Strains Isolated in Erzurum Regional Tuberculosis Laboratory Against Major Antituberculosis Drugs

Tuberculosis is an important health problem for many countries in the world, especially in the developing countries. The aim of this study is to determine resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC) strains isolated from various clinical specimens in our region against isoniazid (INH), rifampicin (RIF), streptomycin (SM) and ethambutol (ETM), which are primary anti-tuberculosis drugs.

Between 2014 and 2016, different clinical samples sent to our laboratory from the cities in our region were processed. MTC strains were isolated from the patient samples using Löwenstein Jensen medium and BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) in accordance with manufacturer's recommendations. Sensitivities of these strains to primary anti-tuberculosis drugs were determined with the BACTEC MGIT 960 automated system.

In our study, 120 MTC strains was investigated. The distribution of patient samples consists of 98 sputum, 18 bronchoalveolar lavage, two pleural fluid and two biopsy specimens. Of these strains, 106 (88.3 %) were susceptible to four antibiotics. A total of 14 (11.7 %) samples showed resistance to at least one antibiotic. The highest resistance was detected against INH and SM. The multidrug resistant (MDR)-MTC ratio, which is resistant to at least RIF and INH, was 3.33 % (4/120). In addition, isolate of one patient was resistant to all four antibiotics.

Tuberculosis disease is still important today. It is very important to perform culture and antibiotic susceptibility testing for every patient. For correct treatment, resistance should be determined and appropriate treatment protocols should be applied.

Keywords: anti-tuberculosis drugs, BACTEC MGIT 960 system, *Mycobacterium tuberculosis* complex, resistance

İletişim adresi: Erkan Özmen, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

GSM: (0555) 548 12 74

e-posta: drerkan81@gmail.com

Alındığı tarih: 13.02.2017, Yayına kabul: 17.07.2017

GİRİŞ

Tüberküloz başta gelişmekte olan ülkeleri etkilemekle birlikte tüm dünyada bir toplum sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁶⁾. Hastalarda daha sıklıkla akciğer ve plevra tutulumu olmakla birlikte, vücudun diğer organ, doku ve sistemleri de etkilenecek yaşam kalitesini düşürmektedir⁽¹⁶⁾. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 Küresel Tüberküloz Raporuna göre dünya çapında 2015 yılı için tahmini 10.4 milyon yeni (bir yılda ortaya çıkan) tüberküloz olgusu ve yaklaşık 1.8 milyon ölüm ile hala önemli bir sorun olarak görülmektedir⁽⁶⁾. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye'de Verem Savaşı 2015 Raporu'na göre ülkemizde 2013 yılında 7881'i (% 58.8) erkek ve 5528'i (% 41.2) kadın toplamda 13409 tüberküloz olgusu kayıtlara girmiştir⁽²⁰⁾.

Tüberküloz vakalarında antibiyotik duyarlılığı olmadan yapılan tedaviler direnç gelişimini artırmakta ve aynı zamanda tedavideki başarı oranını düşürmektedir⁽¹⁸⁾. Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi (UTTR) tüberküloz şüphesi ile gönderilen örneklerin yayma mikroskopisi sonucu negatif olsa dahi kültür çalışılmasını önermektedir. Ayrıca kültürde üreyen ilk *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi (MTK) suşundan, tedaviye yanıtızlık veya direnç gelişimine bağlı olarak tedavinin üçüncü ayı ve sonrasında kültürde üreme saptanması halinde yeni izolattan antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasını önermektedir⁽²¹⁾.

Tüberküloz infeksiyonunun ilaç ile tedavi edilmesi ilk olarak 1940'lı yılların bitimine doğru başlamıştır ve zamanla bu tedavide kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimi oluşmuştur. Anti-tüberküloz ilaçlara direnç önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır⁽¹⁵⁾.

Günümüzde tüberküloz hastalığının tedavisi için kullanılan ilaçlar genel olarak iki grupta sınıflandırılır. İzoniyazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisin oluşturduğu grup primer ilaçlar olarak değerlendirilmektedir. Rifabutin, rifapentin, amikasin, kanamisin, sikloserin, kapreomisin, etiyonamid, paraaminosalisilik asit, levofloksasin ve moksifloksasin gibi daha fazla toksik etkisiye sahip ilaçların oluşturduğu grup sekonder ilaçlar olarak değerlendirilmektedir⁽¹³⁾.

Bu çalışmada Erzurum Halk Sağlığı Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'na 2014-2016 yılları arasında Erzurum ve çevre illerden tüberküloz şüphesi ile gönderilen farklı klinik örneklerden izole edilmiş olan MTK suşlarının izoniyazid (INH), rifampisin (RIF), streptomisin (SM) ve etambutole (ETM) karşı direnç durumları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Erzurum Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'na tüberküloz şüphesi ile gönderilen klinik örneklerden izole edilen 120 adet MTK suşunun primer anti-tüberküloz ilaçlardan dördüne (izoniyazid, rifampisin, etambutol ve streptomisin) duyarlılık durumları araştırılmıştır.

Laboratuvarımıza gönderilen örneklerden balgam, abse, bronşial lavaj gibi klinik örnekler N-asetil-L-sistein ve sodyum hidroksit (NALC ve NaOH) kullanılarak homojenizasyon ve dekontaminasyon işleminden sonra; aseptik koşullarda elde edildiği kabul edilen BOS, plevra sıvısı gibi örnekler ise dekontamine edilmeden direkt işleme alınmıştır.

Tüm örnekler paralel olarak Löwenstein Jensen katı besiyerine ve BACTEC MGIT

960 (Becton Dickinson, ABD) otomotize sıvı kültür tüplerine ekilmiştir. MGIT tüplerine kontaminasyonu önleme amacı için ekimden önce 0.8 ml PANTA (Polimiksin B, Amfoterisin B, Nalidiksik Asit, Trimetoprim, Azlosilin) solüsyonu eklenmiştir. Aynı tüplere daha sonrasında işlenmiş klinik örneklerden 0.5'er ml ekilerek cihaza yüklenip 42 gün boyunca günlük örneklerin takibi yapılarak inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal alınan tüpler aside dirençli boyama yapılarak kontaminasyon ve pozitiflik açısından değerlendirilmiştir. Mikroskopide pozitif olarak tespit edilen örneklerden 100'er µl MPT64 antijenini saptayan BD MGIT TBC Tanımlama Testi (Becton Dickinson, ABD) kitlelerine damlatılarak kit prosedüründe belirtilen 15 dakikalık süre sonunda pozitif sonuç veren örnekler MTK, negatif sonuç veren örnekler tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) olarak değerlendirilmiştir. MTK bulunan örneklerin izoniyazid (0.1 µg/ml), rifampisin (1.0 µg/ml), etambutol (5.0 µg/ml) ve streptomisin (1.0 µg/ml) antibiyotiklerine karşı oluşan duyarlılık durumları üretici firmanın önerileri doğrultusunda BACTEC MGIT 960 sistemi kullanılarak araştırılmıştır.

Tüberküloz analizlerine ait bütün işlemler 25 Ekim 2015 tarihli Tüberküloz Laboratuvarlarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Tebliğ'ine uygun olarak izlenebilir bir negatif basınca sahip laboratuvarında sertifikalı Sınıf 2A biyogüvenlik kabinlerinde yapılmıştır. Çalışmanın yürütüldüğü laboratuvar Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun dış kalite programına dahildir.

BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2014-Haziran 2016 yılları arasında Erzurum Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'na tüberküloz şüphesi ile Ağrı,

Ardahan, Bingöl, Erzincan, Erzurum, Iğdır ve Kars illerinden gönderilmiş olan klinik örneklerden her biri farklı hastaya ait olan 120 adet MTK örneği izole edilmiştir. Duyarlılık testleri yapılan MTK örnekleri çoğunlukla balgam kaynaklı olmakla beraber, numunelerin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

MTK olduğu saptanan suşların 106'sının (% 88.3) her dört antibiyotiğe duyarlı olduğu görülürken toplam 14 (% 11.7) örnekte direnç görülmüştür. Dirençli örneklerin sekizinde bir ilaca, dördünde iki ilaca, birinde üç ilaca ve birinde de her dört ilaca karşı direnç tespit edilmiştir. Örneklerin hangi antibiyotiklere dirençli oldukları ve yüzde durumları Tablo 2'de irdelenmiştir.

Tablo 1. MTK suşlarının izole edildiği klinik örnekler.

Örnek	n (%)
Balgam	98 (81.7)
Bronkoalveolar Lavaj	18 (15.0)
Plevra Sıvısı	2 (1.7)
Biopsi	2 (1.7)
Toplam	120 (100.0)

Tablo 2. İzole edilen MTK suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç durumu [n (%)].

	Anti-tüberküloz ilaç	Dirençli Suş
Tek ilaca direnç	İzoniyazid	5 (4.2)
	Rifampisin	-
	Etambutol	-
	Streptomisin	3 (2.5)
	Toplam tek ilaca direnç	8 (6.7)
İki veya daha fazla ilaca direnç	İNH + RİF (ÇİD)	2 (1.7)
	İNH + SM	2 (1.7)
	İNH + RİF + SM (ÇİD)	1 (0.8)
	İNH + RİF + SM+ETM (ÇİD)	1 (0.8)
Toplam direnç	Toplam (ÇİD) direnç	4 (3.3) 14 (11.7)

MTK: *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi, İNH: izoniyazid, RİF: rifampisin, SM: streptomisin, ETM: etambutol, ÇİD: çoklu ilaca direnç

TARTIŞMA

Mikobakteri infeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi oldukça zor olup diğer bakteri infeksiyonlarının birçoğundan farklıdır. Genel olarak hastaların en az 6 ile 9 ay arasında çoklu antibiyotik tedavisi alması gerekmektedir, aksi durumlarda dirençli tüberküloz vakaları ortaya çıkmaktadır⁽¹²⁾. Tüberküloz tedavisinde rifampisin ve izoni-yazide karşı direnç birlikteliğinin olduğu, diğer kullanılan primer ilaçlardan da bu direnç durumlarına dahil olabildiği suşlar çoklu ilaca dirençli (ÇİD) olarak değerlendirilmektedir. Yine izoniyazid ve rifampisin direncine ek olarak bir kinolona ve parenteral yolla kullanılan kanamisin, kapreomisin, amikasin gibi ilaçlardan en az birine karşıda direnç görülen suşlar yaygın ilaç dirençli (YİD) şeklinde tanımlanmaktadır^(5,15).

MTK'nın en sık yaptığı hastalık akciğer tüberkülozudur⁽¹²⁾. Tüberküloz şüpheli hastalarda tanı için en kolay elde edilebilen örnek balgam olduğu için çalışmamızda sayıca diğer örneklerle göre fazla olması beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca verilerimiz sadece Erzurum ile sınırlı kalmayıp çevre illeri de içine aldığı için bölgesel değerlendirme açısından önem arz etmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık direncin INH ve SM'e karşı olduğu bildirilmiştir⁽²⁾. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde INH ve SM direncinin diğer antibiyotiklere karşı daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalıştığımız 120 pozitif MTK suşunun 106'sının (% 88.3) her dört antibiyotiğe karşı duyarlı olduğu görülmüştür. En az bir antibiyotiğe dirençli suş sayısı 14 (% 11.7) olmuştur. Ekşi ve ark.⁽⁸⁾ yaptıkları çalışmada bir veya daha fazla ilaca direnci % 26.7, tek ilaca direnci % 19 ve iki ilaca

direnci % 6.9 bulmuşlardır. Taşbent FE ve Doğan M Konya ilinde 2014-2015 yıllarına ait yaptıkları çalışmada suşların % 83.1'inin (221/266) tüm antibiyotiklere duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir⁽¹⁹⁾.

ÇİD-MTK suşları gerek ülkemiz, gerekse diğer dünya ülkeleri için önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁸⁾. İNH ve RİF direncinin birlikteliği klinik açıdan en önemli ÇİD tüberküloz durumudur⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda İNH ve RİF direncinin birlikte olduğu ÇİD-MTK suşları oranı % 3.3 (4/120) bulunmuş olup ülkemizdeki diğer çalışmalara yakın değerlerdedir. Karadağ ve ark.⁽¹⁰⁾ ile Artan ve ark.⁽¹⁾ çalışmalarında İNH ve RİF direncinin birlikte olduğu ÇİD-MTK oranı % 4'er bularak benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Ayrıca ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da % 2.2 ile % 14.4 arasında direnç oranları bulunmuştur^(1,3,4,7,14). Bizim çalışmamız ile benzer zamanlarda yapılan Taşbent FE ve Doğan M⁽¹⁹⁾ çalışmalarında ise ÇİD-MTK suşlarının oranını % 2.6 (7/266) ile daha düşük oranda saptamışlardır. Yine ülkemizde Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı (TuLSA) grubu tarafından 2011 yılında yapılmış olan ve ülkemizdeki bir çok tüberküloz laboratuvarı ve verem savaş dispanserinin katıldığı çok merkezli çalışmada tespit edilen ÇİD-MTK oranı % 3.5 (8/229) ile bizim bulgularımıza yakın değerlerdedir⁽¹⁷⁾. Dünyadaki değişik ülkelerde yapılmış çalışmalarda da farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çin'de yapılan ve 2007-2014 yıllarını kapsayan geniş katımlı bir araştırmada ÇİD-MTK oranı % 6.2 bulunmuştur⁽⁹⁾. Endonezya'da Lisdawati ve ark.⁽¹¹⁾ 262 izolatla yapmış oldukları çalışmada 14 (% 5.4) suşun ÇİD-MTK olduğu sonucuna varmışlardır.

Sonuç olarak tüberküloz hastalığı günümüzde hala önemini koruyan önemli

bir hastalıktır. Erzurum Halk Sağlığı Laboratuvarı bünyesinde kurulan tüberküloz laboratuvarı ilk örneklerini çalışmaya 2014 Ocak ayında başlamıştır. Bu çalışmada da biz Ocak 2014 - Haziran 2016 arasındaki dönemi ele almış bulunmaktayız. Laboratuvarın daha önce bir geçmişi olmaması, dolaşımı ile hastaların geçmiş durumları ile ilgili sağlıklı veritabanımızın yokluğu 'yeni vaka' ve 'önceden tedavi almış vaka' olarak ayırım yapıp buna göre yorum yapmamızı önlemiştir. Bu durum çalışmamızın eksikliği olarak görülmektedir. Bu çalışmada bölgemizde belirlediğimiz en az bir ilaca karşı direnç oranları ülkemizde yapılan benzer çalışma sonuçlarına göre daha düşük düzeyde olduğu görülmektedir. Fakat tüberküloz tedavisinde ciddi sorunlara yol açabilen ÇİD-MTK suşlarına ait bulduğumuz direnç oranlarının dağılımı ise ülkemiz ve dünya verileri ile yakın değerlerde olduğu görülmektedir. Kullanılan antibiyotiklere karşı oluşan direnç sorunu tedavi protokollerini etkilemekte, hastanın tedaviye uyumunu zorlaştırmakta ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır. Bu sebeple tüberküloz tedavisinde direnç gelişimini önlemek ve tedavinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için her hastaya kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gerekliliği bölgemiz verileri ile de doğrulanmaktadır. Etkin bir tedavi için mutlaka direnç durumları belirlenmeli ve ona uygun tedavi protokolleri uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Artan C, Deniz E, Biraderoğlu H, Atan A, Artan MO. Solunum yolu örneklerinden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2013;27(4):179-83.
2. Aslan G, Delialioğlu N, Emekdas G ve ark. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının izoniazid, rifampisin, streptomisin ve etambutol duyarlılıklarının BACTEC yöntemi ile belirlenmesi, *ANKEM Derg* 2005;19(1):43-7.
3. Aydın O, Cömert FB, Külah C, Aktaş E, Sümbüloğlu V. Zonguldak ilinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığını BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008;38(2): 61-70.
4. Aydın F, Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* komplek suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(1):36-42.
5. Baylan O. İlaça dirençli tüberkülozun tedavisi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(3):788-804. <https://doi.org/10.5336/medsci.2011-24602>
6. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2016. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
7. Dündar D, Tamer GS. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları, *Klinik Derg* 2009;22(2): 52-4.
8. Ekşi F, Zer Y, Karşılıgil T, Bayram A, Balcı I. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi suşlarının majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları, *Türk mikrobiyoloji Cem Derg* 2009;39(3-4):89-93.
9. He XC, Zhang XX, Zhao JN, Liu Y, Yu CB, Yang GR, Li HC. Epidemiological trends of drug-resistant tuberculosis in China from 2007 to 2014, *Medicine (Baltimore)* 2016;95(15):e3336. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003336>
10. Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A, Sünbül M, Günaydın M, Saniç A. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları, *ANKEM Derg* 2004;18(4):189-92.
11. Lisdawati V, Puspadari N, Rif'ati L et al. Molecular epidemiology study of *Mycobacterium tuberculosis* and its susceptibility to anti-tuberculosis drugs in Indonesia, *BMC Infect Dis* 2015;15:366. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1101-y>
12. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*, 8. baskı, s. 220-225, Elsevier Inc, Philadelphia (2016).
13. Öz Y, Aslan M, Akşit F, Durmaz G, Kiraz N. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2012;26(1):20-4.

14. Özekinci T, Özbek E, Gedik M, Temiz H, Atmaca S. 2001-2003 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında ilaç direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006;36(1):31-4.
15. Özkara S. Yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİD-TB), *Solunum Hastalıkları* 2007;18:88-92.
16. Özyurt M. Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tanısında moleküler yöntemlerin kullanımı, *Mikrobiyol Bul* 2012;46(2):319-31.
17. Sezen F, Albayrak N, Özkara Ş ve ark. Ulusal Tüberküloz Laboratuvar Sürveyansına İlk Adım; Ankara, 2011, *Mikrobiyol Bul* 2015;49(2):143-55. <https://doi.org/10.5578/mb.9170>
18. Tansel O. Klasik antibiyotik duyarlılık test yöntemleri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Tanı Yöntemleri Kursu, s.347-51, Samsun (2003).
19. Taşbent FE, Doğan M. Konya ilinde klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016;46(4):165-71.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye’de Verem Savaşı 2015 Raporu, Sağlık Bakanlığı, Ankara (2016).
21. Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 935, Ankara, (2014).