

TÜBERKÜLOZDA KLİNİK DİRENÇ VE TEDAVİ PROBLEMLERİ

Eyüp Sabri UÇAN

Clinical resistance in tuberculosis and problems in therapy.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ü tüberküloz basili ile infektidir ve 20 milyon aktif hastalıklıya her yıl 8 milyon olgu eklenmektedir. Yıllık ölüm oranı önlenebilir ölümlerin % 26'sını oluşturmaktadır. Son 20 yılda sadece gelişmekte olan ülkelerin sorunu niteliğindeki hastalık AIDS ve immün yetmezlik tablolarındaki artışlar nedeniyle yeniden bir dünya sorunu olarak ortaya çıkmıştır(58). Ülkemizde ise sıklıkla hiç bir zaman gelişmiş ülkeler düzeyine indirilememiş, cumhuriyet döneminde sıtma, kolera, trahom, veba gibi infeksiyon hastalıklarında gösterilen başarı aynı ölçüde tüberküloza yansınmıştır(68).

Tüberküloz tanı ve tedavisindeki sorunların başında etkili ilaç sayısının azlığı ve bu ilaçlara karşı basillerin direnç kazanmış olmaları yer almaktadır. Ülkemizde bu konuda yapılan birçok çalışmada direnç sorunları ele alınmış, çok sayıda ulusal ve uluslararası yayın yapılmıştır. Dispanser ilaç kullanımı, bakteriyolojik incelemelerin yeterli sıklıkta kullanılmaması, verem savaş düzeylerinin bir çoğunda mikroskopun bile olmayışı, direnç sonuçlarının gecikmelerle hekime ulaşması, hekim ve yardımcı sağlık personeli eğitim düzeyleri, tedaviyi üstlenen kurumlar arasındaki kopukluklar sonucu direncin artmakta olduğu vurgulanmıştır(5,53).

Ülke genelinde ve anti-tüberküloz ilaçların kullanılmaya başlanmasından itibaren dirençle ilgili tüm verilerin derlenerek direnç oranlarındaki değişimin saptanmasının problemin aydınlatılmasına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla 1948 yılından başlayarak tüberküloz direnci ile ilgili yayınlar derlenmiş ve titizlikle tümüne ulaşılmaya çaba gösterilmiştir. Elde edilen veriler primer, sekonder, toplam direnç, duyarlı suş oranı, multipl ilaç direnci başlıkları altında toplanmış, "stat-graph" istatistik programı kullanılarak ortalama değer, standart sapma ve geçen yıllarla dirençler arasında doğrusal ilişki olup olmadığı da lineer regresyon korelasyon analizi ile araştırılmıştır.

Tüberküloz ilaçlarına dirençle ilgili ilk yayın 1953 yılında yayınlanmıştır. İlk yıllarda konsantrasyon daha sonra da proporsiyon yöntemleri ile sonuçlar bildirilmiştir. Ulaşılabilen 67 araştırma 84151 basilin direnç oranlarını yansıtmaktadır(1,3,4,7,10,12-16,20-28,30,32-43,45-47, 49-56,59,61-66,69-71,74-79,81-89). Primer direnç oranları streptomisin, rifampisin, isoniasid, etambutole sırası ile % 9, % 4, % 5 ve % 0.4'dür. Bu ilaçlara başka bir ya da daha çok ilaçla birlikte direnç oranları ise (primer toplam) sırası ile % 16, % 11, % 13 ve % 3'tür. Primer direnç oranlarının geçen 40 yıllık sürede anlamlı bir değişiklik göstermediği izlenmiştir (Tablo 1).

Sekonder direnç oranları ise streptomisinde % 9, rifampisinde % 7, isoniasidde % 14, etambutolde % 0; toplam direnç oranları da sırasıyla % 30, % 25, % 35, % 13 bulunmuştur. Streptomisinin primer ve sekonder dirençleri ile isoniasid primer direnci yıllar içerisinde anlamlı azalmalar göstermişlerdir ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Toplam direnç oranları aynı sıra ile % 20, % 4, % 11, % 0.4 bulunmuştur. Bu ilaçlara herhangi bir ilaç direncinin de eşlik ettiği durumlarda direnç oranları daha da yükselmekte ve sırasıyla % 34, % 28, % 35, % 3.5'a ulaşmaktadır. Streptomisin, isoniasid ve PAS'ta geçen yıllarla birlikte direnç oranlarında anlamlı azalmalar dikkati çekmektedir (Tablo 3).

Sonuç olarak herhangi bir ilaca direnç oranı % 45, iki ilaca direnç oranı % 21, üç ilaca direnç oranı % 13'tür. Tüm ilaçlara duyarlı suş oranı ise % 49.6 bulunmuştur (Tablo 4). Bu parametrelerin hiçbirisinde anlamlı azalma ya da artma saptanmamıştır.

Saptanan yüksek oranlar Çin, gelişmekte olan ülkeler, gelişmekte olan ülkelerden gelişmiş ülkelere göç etmiş göçmenler ya da gelişmiş ülkelerin ilaç bağımlıları, AIDS'lileri ile ancak kıyaslanabilecek düzeydedir(8,11,17-19,57,60,67,72).

Ülkemizde tüberküloz morbidite ve mortalitesi azaltılmış olmasına karşın neden direnç oranları ilaçla tedavinin başladığı yıllardan beri yüksektir? Bu sorunun yanıtları tüberküloz savaşındaki başarısızlıklar ve problemlerin tartışılmasını gerekli kılmaktadır:

Tablo 1. Primer dirençler.

	Yalnız	Toplam
Streptomisin		
yıllar	1955-1993	1967-1993
yayın sayısı	9	14
dağılım %	0-20	3-31
ortalama % (SD)	9.6 (6)	16 (7)
lineer regresyon	anlamsız	anlamsız
Rifampisin		
yıllar	1978-1993	1987-1993
yayın sayısı	5	14
dağılım %	1-8	3-29
ortalama % (SD)	4 (3)	11.6 (8.5)
lineer regresyon	anlamsız	anlamsız
Isoniasid		
yıllar	1955-1993	1955-1993
yayın sayısı	12	24
dağılım %	0-11	4-32
ortalama % (SD)	5.4 (3.5)	13 (7.8)
lineer regresyon	anlamsız	anlamsız
Etambutol		
yıllar	1990-1993	1990-1993
yayın sayısı	2	8
dağılım %	0-0.9	0-11
ortalama % (SD)	0.4	3.5 (4)
lineer regresyon	-	anlamsız
PAS		
yıllar	1963-1983	1963-1983
yayın sayısı	5	3
dağılım %	0-5	3.6-8
ortalama % (SD)	1 (2.1)	5.5 (2.2)
lineer regresyon	anlamsız	anlamsız
Tioasetazon		
yayın sayısı	-	3
dağılım %	-	0.1-6
ortalama % (SD)	-	2
lineer regresyon	-	-

1- Antitüberkülo ilaç konsantrasyonları kaynakların büyük bir kısmında belirtilmemiştir. Belirtilenlerde ise genellikle isoniasid düzeyi 1 mcg/ml, streptomisin düzeyi 8 mcg/ml ve rifampisin düzeyi de 40 mcg/ml'dir. Streptomisin ve özellikle rifampisin konsantrasyonu birçok uluslararası makalede verilen 1-2 mcg/ml değerinden çok yüksektir(11,17,19,73). Sonuç olarak bu konuda ülke içinde ortak bir düzey olmadığı gibi uluslararası kıyaslamayı olanaksız kılacak düzey farklılıkları vardır. Daha da önemlisi rifampisinin besiyerindeki düzeyinin çok yüksek olması dirençli olgu oranını gerçekte olduğundan daha az ortaya çıkaracaktır. Bu konuda ortak bir dilin gerekli olduğu açıktır.

Tablo 2. Sekonder dirençler.

	Yalnız	Toplam
Streptomisin		
yıllar	1955-1993	1967-1993
yayın sayısı	9	16
dağılım %	2-47	10-57
ortalama % (SD)	11.5 (14)	30 (17)
lineer regresyon	kor.kat. - 0.53 p<0.05	kor.kat. - 0.77 p<0.05
Rifampisin		
yıllar	1987-1993	1987-1993
yayın sayısı	3	7
dağılım %	3-11	14-41
ortalama % (SD)	7.8 (3)	25 (8)
lineer regresyon	anlamsız	anlamsız
İsoniasid		
yıllar	1961-1993	1956-1993
yayın sayısı	9	13
dağılım %	3-51	15-61
ortalama % (SD)	14.4 (14)	35.9 (16.3)
lineer regresyon	kor.kat. - 0.76 p<0.05	anlamsız
Etambutol		
yıllar	1990	1990-1993
yayın sayısı	1	4
dağılım %	0	7-28
ortalama % (SD)	-	13.9 (9)
lineer regresyon	-	anlamsız
PAS		
yıllar	1969-1984	1963-1984
yayın sayısı	2	6
dağılım %	2-12.5	6-15
ortalama % (SD)	7.2	11 (4.8)
lineer regresyon	-	anlamsız
Tiosetazon		
yıllar	-	1966-1993
yayın sayısı	-	4
dağılım %	-	1.7-11
ortalama % (SD)	-	9
lineer regresyon	-	anlamsız

2- Ülkemizde bildirilen birçok çalışmada çok ilaç direnci olarak ayrı ayrı ilaç tüplerinde üretilmiş basiller algılanmıştır. Oysa sözü edilen ilaçların bir çoğu sinerjik etkilidir, gerçek anlamda "çok ilaç direncinden" söz edilebilmesi için kanımca uzun yıllar önce Keleşoğlu(47) tarafından da vurgulanmış olan "çok ilaçlı tüplere" ekim yapılması gereklidir.

3- Minör ilaçların duyarlılığını araştıran çok az çalışma vardır(12,24,45,65,82).

4- İlaçlara 1960 başlarından itibaren yüksek direnç o yıllarda da ilgi çekmiş ve tartışılmıştır. 1959 yılında Gürsel ilaçların çok gelişigüzel, hiç bir disipline ve bilimsel bir kurala bağlı olmadan kullanıldığını, ithalattaki bir tıkanıklık nedeni ile streptomisinin bir süre

bulunmamasının direnç oranını azaltan bir şans olduğunu belirtmiştir(38). 1958'de Akstüğü ve Yuvanoğlu(7) dirençli suşların % 85'inin kaviteli olduğunu, kavitelilerde direncin 6 kat daha fazla görüldüğünü bildirmiştir. İzleyen yıllarda Menemenli(59) ve Ortaköylü ve ark.(61) da benzer bulgular yayınlamışlardır. Akkaynak ve ark.(3) 1971 yılında çok merkezli bir araştırmasında kronik olguları çalışmaya almışlardır. Bu seride minimal lezyon oranı % 1, orta derecede yaygınlık % 27, yaygın hastalık ise % 72 oranındadır. Bu seride isoniasid+streptomisin ikili direnç oranı % 80'dir.

Tablo 3. Toplam dirençler.

	Yalnız	Toplam
Streptomisin		
yıllar	1953-1993	1969-1993
yayın sayısı	11	22
dağılım %	2-58	13-68
ortalama % (SD)	20 (20)	34 (13)
lineer regresyon	- 0.74 p<0.05	anlamsız
Rifampisin		
yıllar	1980-1993	1980-1993
yayın sayısı	7	9
dağılım %	0.5-9	10-68
ortalama % (SD)	4.1 (3)	28.6 (18)
lineer regresyon	anlamsız	0.60 p<0.05
İsoniasid		
yıllar	1955-1993	1959-1993
yayın sayısı	13	21
dağılım %	0-25'	11-65
ortalama % (SD)	11.1 (9.3)	35.9 (16)
lineer regresyon	- 0.55 p<0.05	anlamsız
Etambutol		
yıllar	1980-1993	1980-1993
yayın sayısı	6	10
dağılım %	0-1.7	3.5-19
ortalama % (SD)	0.4 (0.6)	9.1 (5.1)
lineer regresyon	anlamsız	anlamsız
PAS		
yıllar	1958-1973	1962-1973
yayın sayısı	4	8
dağılım %	0-1.6	3-27
ortalama % (SD)	1.1 (0.7)	13.5 (9)
lineer regresyon	0.94 p<0.05	0.83 p<0.01
Tioasetazon		
yıllar	-	1973-1986
yayın sayısı	-	2
dağılım %	-	1.7-7
ortalama % (SD)	-	4.3
lineer regresyon	-	-

5- Tüberkülozun uzun, düzenli, yeterli süre ve dozda ilaç alımını gerektirmesi hasta-hekim ve kurumlar arası çok iyi bir işbirliğini gerekli kılmaktadır. Bir derlemede tüberkülozlu 925 hastadan sadece % 44'ünün düzenli izlenebildiği; bir başka çalışmada ise askere alınmış olan ve ortalama 8 ay geçtikten sonra tüberkülozlu oldukları saptanabilen 1206 erin % 20'sinin tüberküloz öyküsü olduğu, % 10'unda da aile öykülerinin de pozitif olduğu ve öykülerinde tüberküloz olanların ancak % 16'sının tam ve düzenli tedavi edilmiş olduğu; Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada da hastanede yatırılarak tedavi edilen hastaların % 77'sinin dosyasında kültür sonuçlarının bulunmadığı, ancak % 8'inin dosyalarında direnç test sonuçlarının bulunduğu, dispansere sevk edilen hastalardan 1/3'nin dispanser kaydının bulunmadığı, kaydı bulunanların da yarısının dispansere uğramadığı saptanmıştır (9,29,48). Böyle bir ülkede entegrasyondan, işbirliğinden söz edebilmek çok güçtür.

Sonuç olarak ülkemizde çok yaygın lezyonları nedeni ile fazla basil taşıyan ve saçan hastalar, hasta hekim ve kurumlar arası kopukluklar, düzensiz ve bilinçsiz tedaviler direnci ve başarısızlığı gündeme getirmiştir. Gelecekte tehlikenin daha da büyüyeceği açıktır: Ülke içerisinde prevalans ve direnç oranlarının çok yüksek olduğu bölgelerden diğer bölgelere göç ve AIDS...

Problemin aşılması, defalarca belirtilmiş olmasına karşın gerçekleştirilememiş olan kurumların çok iyi işbirliği, hasta hekim işbirliği ile tam ve düzenli tedavidir. Bu sorunun çözümünde mutlaka multidisipliner yaklaşım gereklidir; klinik bilimlerin yanı sıra, mikrobiyoloji, temel bilimler ve epidemiyolojinin katkıları olmalıdır(2,6,31,44,80,90).

Tablo 4. Primer, sekonder ve toplam ilaç dirençleri.

	Toplam	İki ilaç	Üç ilaç
Primer			
yıllar	1962-1993	1963-1990	1969-1990
yayın sayısı	28	9	7
dağılım %	0-69	2.5-14	0.04-8
ortalama % (SD)	25 (13)	8 (3)	3.2 (2.6)
lineer regresyon	anlamsız	anlamsız	anlamsız
Sekonder			
yıllar	1961-1993	1963-1990	1967-1990
yayın sayısı	17	7	8
dağılım %	11-70	8-30	0.9-16
ortalama % (SD)	45.6 (13)	17.7 (8.5)	8.2 (5.2)
lineer regresyon	anlamsız	anlamsız	-0.79 p<0.05
Toplam			
yıllar	1953-1993	1963-1993	1963-1992
yayın sayısı	28	18	22
dağılım %	22-71	8-33	2-40
ortalama % (SD)	45.6 (16)	21.6 (10)	13.4 (8.4)
lineer regresyon	anlamsız	anlamsız	anlamsız
Duyarlı suş			
yıllar	1953-1993		
yayın sayısı	30		
dağılım %	13.6-78		
ortalama % (SD)	49.6 (16)		
lineer regresyon	anlamsız		

KAYNAKLAR

- 1- Akın M, Halilçolar H, Güçlü SZ, Tuksavul F: Akciğer tüberkülozlu hastalarda izoniazid ve rifampisin direncinin araştırılması, *İzmir Göğüs Hast Hastane Derg* 4:4 (1990).
- 2- Akkaynak S: Tüberküloz tedavisinde rezistans ve önleme çareleri, *Tüberküloz Toraks* 15:67 (1967).
- 3- Akkaynak S, Dülgeroğlu S, Fıratlı T, Tulunay M, Ülgenalp I: Rezistans ve kronik tüberkülozların rifampisin, etambutol ve morfazinamid ile yeniden tedavileri, *Tüberküloz Toraks* 24:3 (1976).
- 4- Akkaynak S, Pınar E, Yormuk F, Yavuz S: Ankara Samanlıkbağları ve Tuzluca'yır bölgelerinde bir tüberküloz araştırması, *Tüberküloz Toraks* 26:1 (1978).
- 5- Akkoçlu A: Tüberküloz tedavisinde başarısızlık nedenleri, "Kocabaş A (ed): Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü" s.345, Çukurova Üniv. Adana (1991).
- 6- Aksüğü H: Türkiye'de verem savaşın geleceği, *15.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.49 (1981).
- 7- Aksüğü H, Yuvanoğlu E: 300 akciğer tüberkülozu vakasında kombine olarak yapılan antibiyotik tedavisinde antibiyotiklere mukavemet teesüsündeki faktörler, *Tüberküloz Toraks* 5:275 (1958).
- 8- Arias A, Chaparala B, Martin HK, Muthuswamy P, Serai L: Drug resistant tuberculosis at Cook Country Hospital, *Am Rev Respir Dis* 139: A315 (1989).
- 9- Arseven O: Trabzon bölgesinde tüberküloz olgularında kronikleşme sorunu, *Solunum* 11:183 (1986).
- 10- Arseven O, Uzun Y, Sepkin C, Kalaycıoğlu A: Anti-tuberculosis drug resistance in the eastern black sea region of Turkey, *European Res J* 6:226 (1993).
- 11- Barnes PF: The influence of epidemiologic factors on drug resistance rates in tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 136:325 (1987).
- 12- Başdaş Ü, Aktaş O, Çildağ O, Ayınlıdız A: Mycobacterium tuberculosis suşlarının klasik anti-tüberküloz ilaçlara, bazı kinolonlara ve amikasinine invitro duyarlılıkları, *4.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı, s.75, İzmir (1993).
- 13- Baydur S, Çakırca R: Hastanemiz hastaları arasında minör anti-tüberküloz ilaçlara karşı rastlanılan primer ve çapraz direnç, *9.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.750 (1969).
- 14- Baydur S, Çakırca R: Hastanemiz hastalarında minör ilaçlara karşı kullanılan primer rezistans ve kros rezistans, *Tüberküloz* 23:49 (1969).
- 15- Boratav M, Yüksel N: Zeytinburnu tüberküloz taramasında basil tesbit edilen hasta nisbeti, basil araştırma metodları, tüberküloz basillerinin antibiyotiklere karşı rezistans durumu, *6.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.132 (1963).
- 16- Canbek M, Engez H: Major antibakteriyellere rezistan vakalar, *9.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.571 (1969).
- 17- Carpenter JL, Covelli HD, Avant EM, McAllister CK, Higbee JW, Obnibene AJ: Drug resistant Mycobacterium tuberculosis in Korean isolates, *Am Rev Respir Dis* 126:1092 (1982).
- 18- Carpenter JL, Obnibene AJ, Gorby EW, Neimes RE, Koch JR, Perkins WL: Anti-tuberculosis drug resistance in South Texas, *Am Rev Respir Dis* 128:1055 (1983).
- 19- Chawla PK, Klapper PJ, Kamholz SL, Pollack AH, Heurich: Drug resistant tuberculosis in an urban population including patients at risk for human immunodeficiency virus infection, *Am Rev Respir Dis* 146:280 (1992).
- 20- Çeliker Ş, Engez H: Tüberkülozlu hastalarda primer rezistan suşlar ve bunların rezistan grafiği ve tüberküloz epidemiyolojisi ile ilişkileri, *13.Türk Tüberküloz Kongresi* Kongre Kitabı, s.294 (1977).
- 21- Cıntan B, Öncel I: Erenköy Sanatoryumu hastalarında tedavi süresinde tespit edilen rezistans değişiklikleri, *Tüberküloz* 20:326 (1966).
- 22- Çopur S, Dönmez S, Aysev D, Başer Y: Erişkin akciğer tüberkülozlu hastalarda primer direnç oranları, *2.Akciğer Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı, s.495 (1990).
- 23- Dinçel İ: Tüberküloz basillerinde streptomisine karşı husule gelen mukavemet, *1.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı s.217, İstanbul (1953).
- 24- Durmaz R, Gürel M, Gökoğlu M: Sivas'ta 1984-1985 yıllarında izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının anti-tüberküloz ilaçlara karşı direnç durumu, *Türk Hij Deneysel Biol Derg* 43:53 (1986).
- 25- Ece T, Özer T, Karca E, Gazioglu K, Erkan F: Bölgemizdeki akciğer tüberkülozlu hastalardan elde edilen 980 kültür pozitif materyele göre anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları, *2.Akciğer Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı, s.526, (1990).
- 26- Enacar N, Tunçbilek A, Demir Ü, Bilkay Ü: AVS Demeği Hastanesinde yatan hastalarda primer rezistans durumu, *11.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.792 (1973).
- 27- Engel V: Kronik akciğer tüberkülozunda rezistans probleminin klinik değeri, *9.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.577 (1969).

- 28- Engez H, Cengiz K: Tüberkülozun mikrobiyoloji ve biyolojisi yan paneli ile ilgili raporlar: Tüberkülozlu hastalarda d'Emblec rezistan suşlar. *6.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.491 (1963).
- 29- Erk M, Türker H, Küçükusta AR: Kliniğimizde son 5 yılda izlenen tüberküloz olgularına ait özellikler, *Solunum* 9:313 (1984).
- 30- Filiz A, Ekinci E, Bulgur D: 293 tüberkülozlu olgunun bakteriyolojik ve radyolojik özellikleri, *Tüberküloz Toraks* 41:61 (1993).
- 31- Fox W: Tuberculosis in the third world, *Thorax* 47:327 (1992).
- 32- Gökçe Tİ, Özgen ZS: Akciğer tüberkülozunun major ve minör antibakteriyellerle tedavisi konusunda yapılan bir milli şimiyoterapi araştırmasından elde olunan sonuçlar, *Tüberküloz* 21:5 (1968).
- 33- Gülbaran R: Mycobacterium tuberculosis'in d'Emblec mukavim suşları, *6.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.509 (1963).
- 34- Gürsel A: Enstitümüzde tecrit edilen tüberküloz suşlarında streptomycine rezistans araştırmaları, *2.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.336, Ankara (1955).
- 35- Gürsel A: Mycotherapie görmemiş tüberkülozlu hastalarda streptomycine rezistans, *2.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.462, Ankara (1955).
- 36- Gürsel A: Streptomycine rezistansın Mycobacterium tuberculosis tipleri ile ilgisi, *Türk Hij Tec Biyol Derg* 16:184 (1956).
- 37- Gürsel A: Mycobacterium tuberculosis suşlarının izoniazide rezistans, katalaz ve virulans arasındaki münasebetleri üzerine bir araştırma, *Türk Hij Tec Biyol Derg* 18:305 (1959).
- 38- Gürsel A: 10 yıllık tüberküloz tedavisinden sonra Türkiye'de antibakteriyel ve antibiyotiklere rezistan suş nisbetleri ve bunun sebepleri, *5.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.442 (1961).
- 39- Gürsel A, Akyay N: Tubercle bacilli in the sputums collected from the streets of Ankara, *Türk Hij Tec Biyol Derg* 18:18 (1958).
- 40- Gürsel A, Gürdağ G, Kılıçoğlu G, Atay N: Türkiye'de major antibiyotik ve antibakteriyellere karşı mikobakterilerin halihazır rezistans durumu, *Tüberküloz Toraks* 17:25 (1969).
- 41- Gürsel A, Özek C, Üner R: 1951-1958 yılları arasında Ankara Veremle Savaş Derneği Hastanesinde görülen rezistans tahavvülleri hakkında, *Tüberküloz Toraks* 8:163 (1960).
- 42- Gürses H, Demir U: 1967-1970 yılları arasında Ankara Veremle Savaş Derneği Hastanesinde major ve minör ilaçlarla alınan neticeler, *Tüberküloz Toraks* 19:350 (1971).
- 43- Gürses H, Durmaz G: AVSD Hastanesinde 1969-1970 arasında tedavi gören hastalarda rezistans durumu ve rezistan vakalarda tedavi sonuçları, *Tüberküloz Toraks* 19:439 (1971).
- 44- Karagöz T: Tüberkülozda rezistans sorunu, *Tüberküloz Göğüs Hast* 38:72 (1990).
- 45- Karasu N, Öger O, Özyardımcı N, Tunçbilek A: Hastanemizde major ve minör tüberkülostatiklerle alınan neticeler ve rezistans durumu, *8.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı II, s.127 (1967).
- 46- Keleşoğlu N: Rezistans tayini metodlarının standardizasyonu, *6.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.516 (1963).
- 47- Keleşoğlu N: Hakiki ve zahiri polirezistans araştırılması ve pratik neticeler, *Tüberküloz* 21:233 (1968).
- 48- Kılıçarslan Z, Küçükusta AR: Askerlik çağındaki gençlerde tüberküloz, *Solunum* 11:177 (1986).
- 49- Kılıçarslan Z, Özer T, Tabak L, Ece T, Erkan F: Resistance rate of Mycobacterium tuberculosis in Istanbul and it's suburbs, 1980-1990, *XVII World Congress on Diseases of the Chest*, Abstract Book, p.252, Netherlands (1993).
- 50- Kılıçarslan Z, Sarımurat N, Ortaköylü G, Küçük C, Anıcı G, Çağlar E: Multidrug resistance in tuberculosis in İstanbul, (yayınlanmamış çalışma).
- 51- Kırçak R, Cankatan K: İzmir veremle savaş bölgesinde 1974 yılı rutin tüberküloz tedavisi sonuçlarına bir bakış, *Tüberküloz Toraks* 24:33 (1976).
- 52- Kızkm Ö, Tahaoglu K, Karagöz T, Yılmaz M, Şadoğlu T: Akciğer tüberkülozunda primer rifampisin rezistansının yaş gruplarına göre dağılımı ve eksojen enfeksiyon, *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 21.Ulusal Kongresi*, Özet kitabı, s.8, Kuşadası (1993).
- 53- Koçoğlu F: Tüberküloz sorununun çözümünde günümüzde, uygulanan kontrol yöntemlerinin etkinliği, "Kocabaş A (ed): *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*", s.439, Çukurova Univ, Adana (1991).
- 54- Koç N: Güneydoğu Anadolu bölgesinde 1985-1989 yılları arasında kültür antibiogram yapılan 640 tüberkülozlu olgunun sonuçlarının değerlendirilmesi, *Tüberküloz Toraks* 39:103 (1991).
- 55- Kömürçüoğlu A, Kalenci S, Ertuğrul G, Güner S, Tübet G: Diabetik ve nondiabetik tüberkülozlu hastalarda primer ilaç direnci, *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 21.Ulusal Kongresi*, Özet Kitabı, s.11, Kuşadası (1993).
- 56- Köymen R: 3 major ilaca rezistan, kronik vakaların, memleketimiz şartlarında hastane veya ayaktan tedavisi, *9.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.557 (1969).
- 57- Löff DR, Löff AR: Tuberculosis control policies in major metropolitan health departments in the United States, *Am Rev Respir Dis* 139:1350 (1989).

- 58- Lewin AC, Gums JG, Grauer K: Tuberculosis, *Postgrad Med* 93:49(1993).
- 59- Menemenli N: Tüberküloz tedavisinde rezistans problemleri, *Tüberküloz Toraks* 9:15 (1961).
- 60- Morris JT, McAllister K: Homeless individuals and drug-resistant tuberculosis in South Texas, *Chest* 102:802 (1992).
- 61- Ortaköylü M, Karalar S, Kılıçarslan Z, Çağlar E, Çamsarı G, Uzun A: Erişkin akciğer tüberkülozlu olgularda primer ve sekonder direnç, *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 21.Ulusal Kongresi*, Özet Kitabı, s.9, Kuşadası (1993).
- 62- Osmanlioğlu G, Tümer F: Tüberkülozda direnç sorunu ve ülkemizdeki durum, "Kocabaş A (ed): *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*" s.335, Çukurova Üniv, Adana (1991).
- 63- Ögdün İ: Rezistan vakalarının aile içi bulaşmadaki önemi (bölge çalışması), *11.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.202 (1973).
- 64- Öncel İ: Son 3 yıl içinde Erenköy Sanatoryumunda izole edilen Myc.tub.suşlarının antibiogram sonuçları, *6.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.539 (1963).
- 65- Özemesi M, Akçakaya M: Kayseri yöresi tüberküloz basillerinde ilaç rezistansı, *Solunum* 8:190 (1988).
- 66- Özgen Z: Bugünkü tüberküloz tedavisinde minör antibakteriyellerin yeri ve önemi, *7.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.523 (1967).
- 67- Pien FD, Ang KS, Cohen HI: Primary antituberculosis drug resistance in Hawaii 1977 to 1981, *Am Rev Respir Dis* 126:928 (1982).
- 68- Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı: *Sağlık Hizmetlerinde 50 Yıl*, s.100, Sağlık Bakanlığı, Ankara (1973).
- 69- Saygun N: 1968-1972 yıllarında AÜTF Göğüs Hastalıkları Kliniği bakteriyoloji laboratuvarında değişik materyellerden izole edilen mikobakteri oranı, tüberkülostatiklerde direnç durumları ve tipleri, *9.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre kitabı, s.1250 (1973).
- 70- Saygun N: 1968-1972 yıllarında AÜTF Göğüs Hastalıkları Kliniği bakteriyoloji laboratuvarında değişik materyellerden izole edilen mikobakteri oranı, tüberkülostatiklere direnç durumları ve tipleri, *Tüberküloz Toraks* 21: 491 (1973).
- 71- Saygun N, Özcan AT, Çobanlı B, Zamani A: Kliniğimizde yatarak tedavi gören tüberkülozlu hastalarda ilaçlara rezistans oranı, *Solunum Hast* 4:287 (1993).
- 72- Song L: A review of the resistance to antituberculosis drugs and the related problems during the past 30 years in China, *Am Rev Respir Dis* 141:A447 (1990).
- 73- Steiner P, Rao M, Victoria MS, Hunt J, Steiner M: A continuing study of primary drug-resistant tuberculosis among children observed at the King Country Hospital Medical Center between the years 1961 and 1980, *Am Rev Respir Dis* 128:425 (1983).
- 74- Tahaoglu K, Kızgın Ö, Karagöz T, Türker H, Partal M, Şadoğlu T: Akciğer tüberkülozlu olgularda tüberküloz ilaçlarına karşı ilaç rezistans oranlarının yıllara göre dağılımı, *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 21.Ulusal Kongresi*, Özet Kitabı, s.7, Kuşadası (1993).
- 75- Tufan M, Özhan MII, Erdinç E: Tüberküloz ilaçlarına karşı primer ve sekonder direnç, *Solunum* 15:530 (1990).
- 76- Tufan M, Özhan M, Erdinç E, Kayık A, Baltoğlu T, Yarkın T: Tüberküloz ilaçlarına karşı primer ve sekonder direnç: 11 yıllık sonuçlarımız, *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 21.Ulusal Kongresi*, Özet Kitabı, s.10, Kuşadası, İzmir (1993).
- 77- Türgen T: 2980 kültür + akciğer tüberkülozu vakasında primer ve sekonder rezistans bulguları, *9.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.402 (1969).
- 78- Ülgenalp İ: Sanatoryumumuzda tespit ettiğimiz tb. basillerinin rezistans, dependence, reversion bakımından incelenmesi, *2.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.351, Ankara (1955).
- 79- Ülgenalp İ: Atatürk Sanatoryumunda tecrid edilen tb. basillerinin vasatlardaki üreme süreleri ile mukavemet olayları arasındaki münasebetler hakkında incelemeler, *4.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.94 (1959).
- 80- Ülgenalp İ: Rezistans problemi, tedaviye tesiri, rezistans teşekkülünde müessir faktörler, *Tüberküloz Toraks* 40:63 (1962).
- 81- Ülgenalp İ: Mukavemet tayini usülleri ve resistance d'Embleé, *6.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.522 (1963).
- 82- Ülgenalp İ: Kronik akciğer tüberkülozunda rezistans ile ilgili problemler, *11.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.1041 (1973).
- 83- Ülgenalp İ, Özen N: Atatürk Sanatoryumunda minör rezistans bulguları ve etionamid thiactozone çapraz mukavemetinin önemi, *Tüberküloz Toraks* 18:333 (1970).
- 84- Vidinel İ, Bilgiç İ, Kurşun T, Ertekin E: Major antitüberküloz ilaçlara karşı rezistans oranları, *Ege Tıp Fak Derg* 5:359(1967).
- 85- Vidinel İ, Çolpan N: Ege Bölgesinde tüberküloz basillerinde primer ve sekonder ilaç direnci, *İnfeksiyon Derg* 2:33 (1988).

- 86- Yılmaz V: Tüberkülozda rezistans problemi, *Tüberküloz Göğüs Hast* 38:68 (1990).
- 87- Yılmaz V, Gürocak A, Emccan H, Can H, Keskincı T, Özer T: The results of primary and secondary drug resistance in tuberculosis in İstanbul, 1983-1989, *Am Rev Respir Dis* 141:A449 (1990).
- 88- Yüce A, Abedi M, Okuyan M: Eylül 1986-Nisan 1989 tarihleri arasında izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının tüberkülostatiklere duyarlılıkları ve total direnç oranları, *İnfeksiyon Derg* 2:351 (1988).
- 89- Yüce A, Hatipoğlu O, Uçan ES, Kırdar S, Akkoçlu A: Tüberküloz ilaçlarına karşı primer direnç, *4.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı, s.74, İzmir (1993).
- 90- Yücel B: Türkiye'de verem savaşının dünü, bugünü, yarını, *15.Türk Tüberküloz Kongresi*, Kongre Kitabı, s.74 (1981).