

***Mycobacterium tuberculosis* Suşlarında Antitüberküloz İlaç Direnç Oranlarının BACTEC 460 TB Kültür Sistemi ile Değerlendirilmesi[#]**

Özgül KISA*, Ali ALBAY*, Orhan BAYLAN*, Levent DOĞANCI*

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Mycobacterium tuberculosis'in dört primer antitüberküloz ilaç için duyarlılığını saptamak amacıyla, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na Ocak 1998-Nisan 2001 tarihleri arasında gönderilen örnekler retrospektif olarak değerlendirildi. İzoniazid (INH), streptomisin (S), etambutol (E) ve rifampine (R) duyarlılık testleri, BACTEC 460 TB kültür sistemi ile gerçekleştirildi. *M. tuberculosis* pozitif olarak bulunan 390 hastaya ait 886 izolatin, her hasta için tek bir suşu değerlendirmeye alındı. İzolatların %85.6'sı dört ilaca birden duyarlı bulunurken, %14.4'ü en az bir ilaca dirençliydi. Sadece tek bir ilaca dirençlilik oranı %10.3, dört ilacın hepsine birden dirençlilik oranı ise %0.5 olarak bulundu. Çok ilaca direnç (MDR) izolatların %1.0'inde, MDR hariç çok ilaca direnç ise %3.1'inde gözlemlendi. Bizim sonuçlarımıza göre; merkezimizde *M. tuberculosis*'in ilaç direnci tehlike sınırlarının altındadır. Ancak direnç oranlarının sürekli izlenmesi, ulusal tüberküloz kontrol programını desteklemek amacıyla gereklidir.

Anahtar Kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis*, İlaç direnci, Çok ilaca direnç, BACTEC 460 TB kültür sistemi

SUMMARY

The Evaluation of the Antituberculous Drug Resistance Rates of *Mycobacterium tuberculosis* Strains by BACTEC 460 TB System

We retrospectively evaluated the specimens sent to Microbiology and Clinical Microbiology Laboratory between January 1998 and April 2001 to detect the susceptibility rates of *Mycobacterium tuberculosis* strains to four primary antituberculous drugs. Drug susceptibility tests to isoniazid (INH), streptomycin (S), ethambutol (E), and rifampin (R) were performed by using the radiometric BACTEC 460 TB system. From 390 patients, 886 isolates evaluated and multiple isolates from a single source were agreed as one strain, and 85.6% of isolates were susceptible to all four major drugs, whereas 14.4% were resistant to at least one. Mono resistance rate was 10.3% and two strains (0.5%) were resistant to all four drugs. Multidrug resistance (MDR) was found in 1.0% of the isolates while polyresistance rate other than MDR was observed in 12 (3.1%) isolates. Continuous monitoring of drug resistance in *M. tuberculosis* is essential in order to support national tuberculosis control programs although our resistance rates are below the dangerous zone.

Key Words: *Mycobacterium tuberculosis*, Drug resistance, Multidrug resistance, BACTEC 460 TB culture system

[#] Bu çalışma X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (15-19 Ekim 2001, Adana)'nde sunulmuştur.

Tüberküloz, sadece dünyanın az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerinde değil, aynı zamanda gelişmiş ülkelerde yaşayan; örneğin, HIV pozitif olan yüksek riskli gruplar arasında veya tüberkülozun hala endemik olduğu ülkelere göç eden kişilerde de sağlık problemi olarak önemini korumaktadır^[1-3]. Son zamanlarda tüberkülozun yeniden dirilişi, özellikle Uzak Doğu ve eski Sovyetler Birliği ülkeleri ile bazı gelişmiş ülkelerde çok ilaca dirençli suşların oranındaki artışla birlikte görülmektedir^[4].

Tüberkülozun başarılı tedavisi, etkili bir ilaç rejiminin seçilmesine bağlıdır. Daha önemlisi, tedavi alırken relapsların görüldüğü kişilerden izole edilen mikobakterilerin duyarlılık testleri mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca, son zamanlarda *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında çok ilaca direnç gelişmesi, antibiyotik duyarlılık testlerinin hızlı ve doğru olarak yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Tüberkülozlu hastaların çoğu izoniazid (INH), streptomisin (S), etambutol (E) ve rifampinden (R) oluşan 4 primer ilaçtan 3'ünün kombinasyonuna iyi yanıt vermektedir^[5]. Antitüberküloz ilaç duyarlılık testleri iki nedenle çok önemlidir: Birincisi, ilaç dirençlilik oranlarının bilinmesi, ulusal tüberküloz kontrol programlarının etkili bir biçimde takip edilebilmesi için faydalıdır. İkincisi ise, eğer antimikobakteriyel tedavi duyarlılık testlerine göre değiştirilirse, dirençli suşlar ile infekte hastalarda tedaviye iyi yanıt alınmaktadır^[6]. Bu nedenle, *M. tuberculosis* izolatlarının duyarlılık paternleri, kısa vadede uygun tedavi rejimlerinin uyarlanması, uzun vadede ise ulusal referans merkezlerinde doğru verilerin toplanabilmesi ve politikaların yapılabilmesi için mümkün olan en kısa sürede saptanmalıdır.

Bugünkü ilaç direnç oranlarının gelecekteki primer ilaç direnç prevalansının önemli bir göstergesi olabileceğini düşünerek, Ocak 1998-Nisan 2001 tarihleri arasındaki dönemde saptanan izolatlarımızda, primer antitüberküloz ilaçlara karşı gelişen direnç oranlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na Ocak 1998-Nisan 2001 tarihleri arasında tüberküloz olduğu düşünülen hastalardan gönderilen balgam, diğer solunum yolu sekresyonları, gastrik lavaj örnekleri, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), diğer vücut sıvıları ve doku örnekleri işleme alındı. Laboratuvara gönderilen bütün örnekler, "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından önerilen N-asetil-L-sistein-NaOH

(NALC-NaOH) yöntemiyle dekontamine edildi^[7]. Her örnek fosfat tamponu (pH= 6.8) ilave edilerek 15-20 dakika 3000 x g'da santrifüj edildi. Elde edilen sedimentin 5 mL fosfat tamponu ile tekrar sulandırılarak BACTEC 7H12B sıvı besiyerine ekimi yapıldı ve %5-10 CO₂'li ortamda 37°C'de inkübasyona bırakıldı. BACTEC şişeleri ilk 3 hafta haftada 3 kez, daha sonraki 3 haftada ise 1 kez BACTEC 460 TB cihazında okutulularak büyüme indeksleri değerlendirildi. Büyüme indeksi ≥ 10 olan örnekler pozitif, 6 hafta sonunda büyüme indeksi < 10 olan örnekler ise negatif olarak kabul edildi^[8]. Ekim için hazırlanan örneklerden ve pozitif bulunan BACTEC şişelerinden sonucu doğrulamak amacıyla mikroskopik inceleme için preparat hazırlanarak Ehrlich-Ziehl-Neelsen yöntemi ile boyandı. *M. tuberculosis* kompleks (MTBC) ve tüberküloz dışı mikobakteri ayırımı p-nitro- α -asetil-amino- β -hidroksipropifenon (NAP) testi ile yapıldı^[8].

Primer ilaçlara izolatların duyarlılık testleri BACTEC 460 TB kültür sistemi ile, final konsantrasyonları INH için 0.2 μ L/mL, S için 6.0 μ L/mL, R için 2.0 μ L/mL ve E için 7.5 μ L/mL olacak şekilde hazırlanarak gerçekleştirildi^[9]. En az INH ve R'ye dirençli izolatlar çok ilaca dirençli (MDR), INH ve R kombinasyonu dışındaki primer ilaçlara dirençli bulunan izolatlar ise MDR dışındaki çok ilaca dirençli olan izolatlar olarak kabul edildi^[2].

Eğer bir hastanın 1 yılda birden fazla izolatına antibiyotik duyarlılık testi yapılmışsa ve daha sonraki örneklerde MDR *M. tuberculosis* izole edilmemişse, ilk izolat sonuçları değerlendirmeye alındı. Eğer aynı hasta için balgam ve balgam dışı örnekler incelenmişse sadece ilk balgam örneğinin sonucu kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada, toplam 3794 hastanın 10.709 örneği değerlendirildi. Bu örneklerin 5589 (%52.2)'u balgam, 2287 (%21.4)'si idrar, 1138 (%10.6)'i bronş yıkama sıvısı, 658 (%6.2)'i plevra sıvısı, 370 (%3.5)'i gastrik lavaj örneği, 160 (%1.5)'i hastalardan gönderilen balgam, diğer solunum yolu sekresyonları, gastrik lavaj örnekleri, idrar, BOS, 148 (%1.4)'i periton sıvısı, 359 (%3.4)'u diğer vücut sıvıları ve doku biyopsi örnekleriydi. Üçyüzdoksan hastanın 886 örneği MTBC yönünden pozitif olarak bulundu. Kültür pozitif hastaların ortalama yaşı 30.1 ± 14.53 (yaş sınırı 5-79 yaş) yıl idi. İzolatlarımızın %85.6'sı primer dört ilaca duyarlı, %14.4'ü en az herhangi bir primer ilaca dirençli bulundu. Herhangi bir ilaca direnç oranı S, INH, R ve E için sırasıyla

%4.1, %8.7, %2.1 ve %5.1 olarak hesaplandı. Sadece bir tek ilaca direnç, izolatlarımızın %10.3'ünde saptandı. INH (%5.1) ve E (%2.6)'ye karşı tek ilaca direnç oranı, diğer primer ilaçlara oranla daha yüksekti. MDR, izolatlarımızın %1.0'inde gözlenirken; MDR dışındaki çok ilaç direnci %3.1 olarak bulundu. Dört primer antitüberküloz ilaca direnç (%0.5), 2000 yılında izole edilen iki MTBC izolatında gözlemlendi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Son yıllarda MDR epidemik *M. tuberculosis* suşlarında görülen artış, önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. MDR suşların oranındaki artış, yüksek derecede endemik bölgelerden göç, nüfus yoğunluğu, sosyoekonomik durumun kötüleşmesi ve HIV ile infekte insan sayısındaki artış nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır^[10]. Bizim

sonuçlarımız ülke genelindeki ilaç direncini yansıtmamakla beraber, bu araştırma Türkiye'deki MDR izolatların prevalansı ile ilgili yapılan birkaç retrospektif çalışmadan birisidir.

Türkiye'deki antitüberküloz ilaçlara direnç oranı genel olarak Batı Avrupa'daki direnç oranları ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda saptanan en az herhangi bir ilaca dirençlilik oranı (%14.4), İngiltere ve Galler (%8.2), Fransa (%9.6), Hollanda (%14.1), Danimarka (%10.9) ve İspanya (%11.4) gibi ülkelerin direnç oranlarına yakın olarak bulunmuştur^[2,6]. Ülkemizde yapılan diğer iki retrospektif çalışmada en az herhangi bir ilaca dirençlilik oranları %40.2 ve %35.5 olarak tespit edilmiş olup, bizim sonuçlarımızdan yüksektir^[11,12]. Primer ilaçlardan herhangi birisine karşı oluşan direnç oranı çalışmamızda S'ye %4.1, INH'ye %8.7, R'ye %2.1 ve E'ye

Tablo 1. BACTEC 460 TB kültür sistemi ile Ocak 1998-Nisan 2001 tarihleri arasında saptanan *M. tuberculosis* izolatlarının antitüberküloz ilaç duyarlılık sonuçları

	1998	1999	2000	2001 (ilk üç ay)	Toplam
• Toplam pozitif örnek sayısı	247	331	258	50	886
• Toplam pozitif hasta sayısı	115	144	107	24	390
• Hepsi duyarlı	101 (%87.8)	119 (%82.6)	94 (%87.9)	20 (%83.3)	334 (%85.6)
• Herhangi bir S direnci*	4 (%3.5)	7 (%4.9)	5 (%4.7)	-	16 (%4.1)
• Herhangi bir INH direnci*	7 (%6.1)	13 (%9.0)	11 (%10.3)	3 (%12.5)	34 (%8.7)
• Herhangi bir R direnci*	2 (%1.7)	2 (%1.4)	3 (%2.8)	1 (%4.2)	8 (%2.1)
• Herhangi bir E direnci*	4 (%3.5)	10 (%6.9)	5 (%4.7)	1 (%4.2)	20 (%5.1)
• Sadece S direnci	3 (%2.6)	4 (%2.8)	-	-	7 (%1.8)
• Sadece INH direnci	5 (%4.3)	8 (%5.6)	5 (%4.7)	2 (%8.3)	20 (%5.1)
• Sadece R direnci	1 (%0.9)	2 (%1.4)	-	-	3 (%0.8)
• Sadece E direnci	2 (%1.7)	5 (%3.5)	2 (%1.9)	1 (%4.2)	10 (%2.6)
• Toplam herhangi bir ilaca direnç oranı	11 (%9.6)	19 (%13.2)	7 (%6.5)	3 (%12.5)	40 (%10.3)
• Toplam INH + R direnci (MDR)	-	-	3 (%2.8)**	1 (%4.2)	4 (%1.0)
• INH + E direnci	2 (%1.7)	3 (%2.1)	-	-	5 (%1.3)
• INH + S + E direnci	-	1 (%0.7)	1 (%0.9)	-	2 (%0.5)
• INH + S direnci	-	1 (%0.7)	2 (%1.9)	-	3 (%0.8)
• S + R direnci	1 (%0.9)	-	-	-	1 (%0.3)
• S + E direnci	-	1 (%0.7)	-	-	1 (%0.3)
• MDR dışında çok ilaç direnci	3 (%2.6)	6 (%4.2)	3 (%2.8)	-	12 (%3.1)
• Toplam en az bir ilaca direnç oranı	14 (%12.2)	25 (%17.4)	13 (%12.1)	4 (%16.7)	56 (%14.4)

Her hasta için tek bir izolat değerlendirmeye alınmıştır.

INH: İsoniazid, R: Rifampin, E: Etambutol, S: Streptomisin, MDR: Çok ilaca dirençli.

* Aynı anda diğer bir primer ilaca da dirençli olabilir.

** MDR saptanan izolatların iki tanesi aynı zamanda E ve S'ye de dirençli bulunmuştur.

%5.1 olarak tespit edilmiştir. İngiltere ve Galler (%2.9, %6.8, %2.1) Fransa (%7.5, %4.5, %1.3), Hollanda (%8.7, %8.6, %1.2), Danimarka (%8.1, %5.2, %0.7), İspanya (%5.8, %5.4, %2.7) gibi Avrupa ülkelerinin sırasıyla S, INH ve R'ye karşı direnç oranları bulgularımız ile karşılaştırıldığında birbirine yakın oldukları gözlenirken, E'ye karşı oluşan direnç oranımızın (%5.1) diğer ülkelere göre (sırasıyla %0.4, %0.5, %0.4, %0.6, %2.3) yüksek olduğu dikkat çekicidir^[2]. Ancak aynı dirençlilik bulgularımızı, Türkiye'de yapılan iki çalışma (S %8.7, INH %33.0, R %18.6, E %15.9; S %7.0, INH %10.5, R %6.9) ve global surveyans raporlarına dahil edilen Arjantin (S %10.9, INH %12.5, R %9.2, E %5.2), Letonya (S %35.1, INH %39, R %23, E %7.4) ve Rusya (S %29.7, INH %18.7, R %12.1, E %9.4) gibi ülkelerin sonuçları ile karşılaştırdığımızda direnç oranlarımızın düşük olduğu görülmüştür^[2,11,13].

Çalışmamızda, Ocak 1998-Nisan 2001 tarihleri arasında sadece bir ilaca dirençlilik oranı E için %2.6, S için %1.8 ve R için %0.8 olarak saptanırken, INH (%5.1)'ye karşı direnç oranı yüksek bulunmuştur. Dört yıl boyunca herhangi bir ilacın direnç oranlarında yıllara göre anlamlı bir artış görülmemiştir.

MDR (%1.0) direnç oranımızın yine İngiltere ve Galler (%1.9), Fransa (%0.9), Hollanda (%1.1), Danimarka (%3.1), İspanya (%2.3)'nin sonuçları ile benzer; Türkiye'de yapılan diğer iki çalışma (sırasıyla %19.7 ve %5.8) ve Arjantin (%8.0), Letonya (%22.1), Rusya (%7.3) gibi ülkelerin sonuçlarından ise düşük olduğu gözlenmiştir^[2,11,13].

Ülkemizde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, R (2.1%)'ye karşı gelişen direnç oranı çalışmamızda düşük olarak saptanmıştır. Bu nedenle, R'nin Türkiye'de MDR *M. tuberculosis*'in tedavisinde hala iyi bir seçenek olabileceği düşüncesindeyiz. Dört ilaca dirençlilik sadece 2000 yılında izole edilen iki suşta (%0.5, n= 390) gözlenmiş olup, Türkiye'den bildirilen bir çalışma (%0.8) ve global surveyans raporu ortalamaları ile (%0.6) uyumlu bulunmuştur^[2,11].

Ülkemizde, birçok merkez ve bölgede antitüberküloz ilaç direnç oranlarını bildiren çalışmalar yapılmıştır. Ancak, bu çalışmalarda antitüberküloz ilaç duyarlılığının test edildiği yöntemlerin farklı olması, duyarlılık testlerinde kullanılan ilaç konsantrasyonlarının belirtilmemesi veya standart ve ortak miktarlarda ilaç konsantrasyonlarının kullanılmaması gibi nedenlerle direnç oranları farklılık göstermektedir. Bu yüzden çalışmalardaki direnç oranlarını karşılaştırarak çeşitli merkez veya bölgelerdeki ilaç direnç oranları arasındaki farklılıkları doğru olarak yorumlamak

mümkün olamamaktadır (Tablo 2). "Löwenstein-Jensen" besiyerinde agar dilüsyon yönteminin kullanılması ile yapılan duyarlılık testlerinde antitüberküloz ilaçlara yüksek oranda dirençlilik saptanması bu testin olumsuz yönlerini akla getirmektedir. Bunlar, testin yapılmasında inokülumun eşit miktarda eklene-memesi, bazı suşların çoğalmasının yetersiz olabil-mesi veya bazı primer antitüberküloz ilaçların prote-in komponentlere bağlanabilmeleri nedeniyle aktivi-telerinde görülen azalmadır. Tabloda irdelenen BAC-TEC 460 TB kültür sistemi ile yapılan çalışmalarda, S, R ve E direnç oranlarının birbirine daha yakın ol-duğu görülürken, en düşük INH direnç oranı çalış-mamızda saptanmıştır. Direnç oranlarımızda 1998-2001 yılları arasında anlamlı bir artış gözlemediği-miz için sonuçlarımız memnuniyet vericidir. Bu bul-gularımız ile, INH'nin de içinde bulunduğu kombine tüberküloz tedavi rejimlerinin, hastanemizde güven-le kullanılabileceğinin doğru bir yaklaşım olabileceği kanaatindeyiz.

Tüberküloz prevalansının 1990'lı yıllarla birlikte artmaya devam etmesinin ana sebebi, mikobakteri-lerde direnç gelişimi, yanlış ve yetersiz tedavi, hasta-ların uzun süreli tedaviye uyumsuzluk göstermeleri ile ifade edilebilir. Ancak tedaviye uyumsuzluk ve di-ğer nedenlerle birden fazla ilaca sekonder direnç ge-lişen kronik hasta sayısının artması, o toplumdaki primer direnci de yükseltmektedir^[14]. Sekonder di-renç oranındaki artış, toplumda tedavi edilemeyen tüberkülozlu hastaların dirençli basillerle bulaştırıcı-lıklarını sürdürdüklerinin bir göstergesidir. Bu neden-le toplumdaki antitüberküloz ilaç direnç oranlarının saptanması ve değişimlerinin izlenmesi tüberküloz tedavi programlarının yönlendirilmesi açısından ol-dukça önemlidir.

Crofton'un 1969 yılında belirttiği antitüberküloz tedavide çoklu ilaç rejiminin gerekliliği görüşü hala geçerliliğini korumakta ve laboratuvar sonuçlarıyla klinik yanıtın farklılığını açıklamaktadır^[15]. MDR-tü-berkülozu tedavi edilebilir bir enfeksiyondur; ancak çoklu direnç patern analizleri açısından da genotip-lendirme çalışmaları ile Beijing suşunun dağılımına karşı bilinçli olunması gerekmektedir^[16].

Ülkemizde yapılan çalışmaların bulguları, yukarı-da bahsedilen nedenlerle tartışmalı olarak değeri-len-dirilmesine rağmen, Türkiye'de antimikobakteriyel ajanlara karşı direnç oranları genel olarak gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir. Antitüberküloz ilaç di-rencinin düzenli ve planlı bir şekilde izlenmesinin, tü-berküloz kontrol programlarının kalitesinin değeri-len-dirilmesinde temel bir araç olduğu değerlendiril-mektedir. Tüberkülozun tam olarak eliminasyonu,

Tablo 2. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda *M. tuberculosis* izolatlarının toplam herhangi bir ilaca direnç oranları

Çalışmalar	Kaynak	Yıllar	INH (%)	E (%)	R (%)	S (%)	Yöntem
Göral ve arkadaşları	17	1982/1989	23.8	4.1	6.7	16.6	Proporsiyon
Akkaya ve arkadaşları	18	1982/1994	21.0	9.0	22.6	25.0	Proporsiyon
Özcan ve arkadaşları	19	1985/1989	54.3	31.4	28.6	45.7	Proporsiyon
Aysev ve arkadaşları	20	1985/1989	19.0	4.2	9.3	17.5	Proporsiyon
Özbakkaloğlu ve arkadaşları	21	1985/1989	16.9	6.9	14.7	10.7	Proporsiyon
Arseven ve arkadaşları	14	1985/1990	29.6	8.8	17.1	23.3	
		1993/1994	34.8	10.5	25.2	29.4	Proporsiyon
Yüce ve arkadaşları	22	1989/1992	9.0	3.0	27.0	32.0	Proporsiyon
Bakıcı ve arkadaşları	23	1993	10.2	4.9	8.0	8.5	Proporsiyon
Karabay ve arkadaşları	24	1999	27.1	10.3	21.5	29.0	Proporsiyon
Uzun ve arkadaşları	25	1993	33.0	5.0	5.0	2.0	BACTEC
Yaman ve arkadaşları	26	1994	16.9	2.7	12.5	14.3	BACTEC
Balcı ve arkadaşları	27	1994/1998	10.6	4.5	0.5	2.0	BACTEC
Orhan ve arkadaşları	28	1998/2001	13.9	3.4	2.9	1.9	BACTEC
Özkütük ve arkadaşları	29	1996/2001	15.0	6.0	10.0	16.0	BACTEC
Sunulan çalışma	-	1998/2001	8.7	5.1	2.1	4.1	BACTEC

klinisyenler ile halk sağlığı ve mikrobiyoloji uzmanları arasındaki işbirliği temeline dayanmakta olup, primer ve referans merkezlerin düzenli çalışmasını ve organizasyonunu gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

- Chaves F, Dronda F, Cave MD, et al. A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population. *Am J Res Care Med* 1997;155:719-25.
- Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance 1994-1997. World Health Organisation-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998;338:1641-9.
- Monno L, Angarano G, Carbonaro S, et al. Emergence of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected patients. *Lancet* 1991;337:852.
- Garcia L, Alonso-Sanz M, Rebollo MJ, et al. Mutations in the *rpoB* gene of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Spain and their rapid detection by PCR-enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 2001;39:1813-8.
- Hawkins JE. Rapid mycobacterial susceptibility tests. *Clin Microbiol News* 1986;8:101-4.
- Thomsen V, Bauer J, Lillebaek T, et al. Results from 8 years of susceptibility testing of clinical isolates *Mycobacterium tuberculosis* in Denmark. *Eur Respir J* 2000;15:203-8.
- Kent BD, Kubica GP. Public Health Mycobacteriology: A guide for the level III laboratory. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, Atlanta, 1985:1-207.
- Siddiqi SH. Procedure for Primary Isolation of *Mycobacteria* from Clinical Specimens, BACTEC TB System Product and Procedure Manual. Maryland: 1989, Becton Dickinson, 1996;1-13.
- Anargyros P, Astill DSJ, Lim ISL. Comparison of improved BACTEC and Löwenstein-Jensen media for culture of mycobacteria from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1990;28:1288-91.
- Koneman EW, Allen DS, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Mycobacteria*. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Company, 1997:893-952.
- Balcı I, Dikensoy O, Bayram A, et al. Drug-resistant tuberculosis at the University Hospital in Gaziantep, South-Eastern Turkey. *J Int Med Res* 2000;28:300-6.
- Tahaoğlu K, Kizkin O, Karagöz T, et al. High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Tuber Lung Dis* 1994;75:324-8.
- Bengisun S, Karnak D, Palabıyıkoglu İ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in Turkey, 1976-1997. *Scand J Infect Dis* 2000;32:507-10.
- Arseven O, Eraksoy H, Uzun Y ve ark. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. *Klinik Dergisi* 1995;8:63-7.
- Crofton J. Some principles in the chemotherapy of bacterial infections. *Br Med J* 1969;2:209-12.

16. Anh DD, Borgdorff MW, Van LN, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype emergence in Vietnam. EIDJ 2000;6:302-5.
17. Göral G, Aydın Ö. Bursa bölgesinde 1982-1989 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antitüberküloz ilaçlara total direnç durumu. *İnfeksiyon Dergisi* 1990;4:61-8.
18. Akkaya A, Benli A, Ünlü M. Isparta ve civarındaki aktif tüberkülozlu olgular ve tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1994;1:9-12.
19. Özcan M, Fazlı ŞA. 1985-1989 yılları arasında izole edilen mikobakteri suşlarının antitüberkülotiklere rezistans durumu ve 1985'ten öncekilerle mukayesesi. *Erciyes Tıp Dergisi* 1992;14:229-35.
20. Aysev AD. Atatürk Göğüs Hastalıkları Merkezi Bakteri-yoloji Laboratuvarı'nda izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında tüberküloz ilaçlarına karşı direnç durumu. *Solunum Hastalıkları* 1992;3:149-52.
21. Özbakkaloğlu B, Florat N. Akciğer tüberkülozlu hastalar-dan izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnci. *Ege Tıp Dergisi* 1990; 29:932-5.
22. Yüce A, Hatipoğlu O, Uçan ES, Kırdar S, Akkoçlu A. Tüberküloz ilaçlarına karşı primer direnç *İnfeksiyon Der-gisi* 1994;8:95-8.
23. Bakıcı MZ, Bakır M, Yalçın AN. *Mycobacterium tuber-culosis* suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnç durumları. *İnfeksiyon Dergisi* 1993;7:91-3.
24. Karabay O, Otkun D, Akata F, Karlıkaya C, Tuğrul M, Dündar V. Trakya Bölgesi'nde antitüberküloz ilaç direnci ve ilişkili risk faktörleri. *İnfeksiyon Dergisi* 1999;13:43-50.
25. Uzun M, Kiraz M, Kaya D, Aktan G, Kasımoğlu Ö. *Mycobacterium* türlerinin antitüberküloz ilaçlara duyarlı-lıkları. *Ankem Dergisi* 1993;7:273-6.
26. Yaman A, Dündar İH, Aksungur P, Apan TZ. *Mycobac-terium tuberculosis*'in izolasyonunda BACTEC sistemi ile Löwenstein-Jensen'in kıyaslanması ve ilaç hassasiyet-lerinin BACTEC ile değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bül-teni* 1994;28:189-92.
27. Balcı İ, Bayram A, Filiz A. *Mycobacterium tuberculo-sis*'te birinci seçenek ilaçlara direnç. *İnfeksiyon Dergisi* 1999;13:521-5.
28. Orhan G, Zer Y, Balcı İ, Bayram A, Korkmaz G. Hasta-nemiz mikobakteriyoloji laboratuvarına gelen materyalle-rin retrospektif olarak değerlendirilmesi. X. Türk Mikro-biyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim Adana, 2001:240.
29. Özkütük N, Sürücüoğlu S, Sezgin C, Özbakkaloğlu B. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarı verilerinin değerlendirilmesi. X. Türk Mikro-biyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim Adana, 2001:240.

Yazışma Adresi:

Dr. Özgül KISA

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

06018, Etlik-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 02.11.2001

Kabul Tarihi: 03.05.2002

FLORA

***İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi'nin
Düzenli Olarak Elinize Ulaşmasını İstiyorsanız
LÜTFEN ABONE OLUNUZ!..***