



# Altmış Bir Ekstrapulmoner Örnekte Anti-tüberküloz İlaç Duyarlılık Sonuçlarının MGIT Yöntemi İle Araştırılması

## Investigation of Anti-tuberculous Drug Sensitivity Results in Sixty-one Extrapulmonary Samples Using the MGIT Method

Sevtaş Şenoğlu, Meyha Şahin\*, Filiz Pelivanoğlu\*\*, Gönül Şengöz\*\*

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Şırnak Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şırnak, Türkiye

\*\*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, akciğer-dışı tüberküloz (TB) örneklerinde üremiş olan *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) izolatlarının majör TB ilaçları olan izoniazid (INH), rifampin (RIF), streptomisin (SM) ve etambutole (EMB) olan duyarlılıklarını "Mikobakteri Üreme indikatör tüpü (MGIT)" yöntemi ile değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Bu geriye dönük, kesitsel çalışmada Ocak 2008-Eylül 2013 tarihleri arasında akciğer-dışı organlardan alınmış örnekler MGIT ve L-J besiyerlerine ekilmiş, üremiş olan etkenler arasından BD MGIT TBc İdentifikasyon testi (TBc ID) ile MTBC olarak tanımlanmış olan izolatların INH, RIF, SM ve EMB olan duyarlılıkları BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) yöntemi ile araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda mikobakteri kültürü yapılması istenen 6018 örnekten 275'inde (%4,6) MTBC izole edildi. MTBC üremesi olan örneklerin 160'ı (%58) akciğer-dışı organlara, 115'i (%42) akciğere aitti. Anti-TB ilaç duyarlılığı bakılabilen 61 akciğer-dışı izolatın 41'inde (%67,2) inde herhangi bir ilaca direnç saptanmazken, INH'ye %27,8, RIF'e %3,2, EMB'ye %14,7, SM'e %11,5 oranında dirençli olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Ekstrapulmoner örneklerden elde edilen MTBC izolatlarında tespit edilen INH + RIF direnci ülkemizde yapılmış olan çalışmalardakilere benzer olup, özellikle INH direnç oranındaki yükseklik hastalığın tedavisi ve kontrolü açısından dikkat çekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Anti-TB duyarlılık, *M. tuberculosis* kompleks, MGIT, Türkiye

### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) strains produced in non-pulmonary samples against major tuberculosis (TBc) drugs, including isoniazid (INH), rifampin (RIF), streptomycin (SM), and ethambutol (EMB), using the Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) method.

**Methods:** In this retrospective, cross-sectional study, samples taken from non-pulmonary organs between January 2008 and September 2013 were cultivated in the MGIT, on Lowenstein-Jensen (LJ) media and MTBC isolates identified by Becton Dickinson (BD) MGIT TBc Identification test (TBc ID) were investigated in terms of susceptibility against TBc drugs including INH, RIF, SM and EMB by BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA).

**Results:** In our study, MTBC was isolated in 275 (4.6%) of 6018 samples that were incubated in MGIT and LJ media. Of 275 MTBC isolates, 160 (58%) belonged to non-pulmonary organs and 115 (42%) to the lung. While a resistance to those anti-tuberculosis drugs was not detected in 41 (67.2%), the resistance rates were 27.8% for INH, 3.2% for RIF, 14.7% for EMB, and 11.5% for SM.

**Conclusions:** The rate of resistance to INH + RIF detected in the MTBC isolates cultured from extrapulmonary samples was found to be similar to those reported in other studies from Turkey. The high rate of resistance to INH should be taken into consideration in the treatment and management of TBc.

**Keywords:** Anti-tuberculous susceptibility, *M. tuberculosis* complex, MGIT, Turkey

## Giriş

Tüberküloz (TB) *Mycobacterium tuberculosis* basili tarafından oluşturulan bir enfeksiyon hastalığıdır. Günümüzde, en fazla hastalandıran ve ölüme neden olan hastalık olma özelliğini korumaktadır. Bu haliyle önemli bir toplum sağlığı sorunudur (1-7). Son yıllarda, immün sistemi baskılayan [Human Immunodeficiency Virus (HIV)] enfeksiyonu ile malignitelerin oranındaki artış ve sosyoekonomik sorunların sonucu olarak TB enfeksiyonu ile enfekte birey sayısında artış görülmektedir (4,5). Yeni olguların %3,9'unda ve önceden tedavi edilenlerin %21'inde çok ilaca dirençli TB saptanmaktadır [Multi Drug Resistant (MDR-TB)]. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü ile enfekte kişilerde TB gelişimi çok daha sıktır. Afrika'da TB hastalarının %81'i HIV/AIDS ile de enfektedir. Tüm dünyada 2015'de 10,4 milyon yeni olgu tespit edilmiş (%11'i HIV ile koinfekte) ve 1,4 milyon insan da TB'den ölmüştür, bunların 400.000'i HIV ile enfektedir (4). Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2015 yılı raporunda, Türkiye'de 2013 yılında 13170 TB hastası bildirilmiştir ve bunun 12352'si yeni tanıdır. Hastaların %60'ı (8042 hasta) akciğer tutulumu, %4,6'sı (613 hasta) akciğer + akciğer dışı tutulum ve %35,4'ü (4754 hasta) akciğer dışı organ tutulumu göstermiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ekstrapulmoner TB görülme oranı plevranın çalışmalara dahil edilip edilmemesine göre %3,2 ile %46 arasında değişmektedir (8,9). Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2015 yılı raporunda, Türkiye'de 2013 yılında tüm olgularda akciğer TB oranı %64,5 iken, EPTB oranı %35,5 olarak bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) "2016 Global TB Raporu" na göre ise ekstrapulmoner TB oranı %15'tir ve en sık ekstratorasik Laparoskopisi (LAP) (%30,9) görülmektedir (4,5).

Anti-TB ilaç direnci süreyansı TB kontrol programları başarısını değerlendirmede önemli bir yöntemdir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları olmaksızın verilen TB tedavisi hem başarısızlık hem de direnç gelişim riskini arttırmaktadır. İzolasyon, identifikasyon ve duyarlılık deneyi sonuçlarının en kısa süre içerisinde elde edilmesi de tedavi başarısının en önemli basamağıdır. Bu yüzden standart tedavi protokolü yerine her hastaya antibiyotik test duyarlılık sonuçlarına göre tedavi başlanması önerilmektedir. Testin; klinik gereklilik ve üçüncü ayda tedaviye yanıtızlık durumunda tekrarlanması ve ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'ne göre test sonuçlarının en geç 28-30 günde bildirilmesi, dirençle savaşta ve doğru tedavide önemlidir (10-12). Tanı için kültür pozitifliği, histolojik kanıt veya güçlü klinik delile ihtiyaç vardır. WHO tanıda mikroskopik inceleme ile birlikte 2010 yılından beri hızlı moleküler test olan Xpert® *M. tuberculosis*/rifampisin tahlili (Cepheid, Sunnyvale USA) yöntemini önermektedir. Referans yöntem ise kültürdür (4). Mikobakterilerin hızlı tanısında

sıvı besiyerlerinin kullanıldığı radyometrik, florometrik ve kolorimetrik yöntemler kullanılmaktadır. Mikobakterilerin ilaç duyarlılıklarının araştırılması agar proporsiyon standart yöntemdir. Sıvı besiyerlerinde yapılan duyarlılık testleri, birinci basamak anti-TB ilaçlar güvenilir ve hızlıdır (13).

Bu çalışmada MGIT yöntemi ve L-J kültürü ile *M. tuberculosis* kompleks (MTBC) üretilen ve MGIT yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi yapılan 61 ekstrapulmoner örneğin duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Ocak 2008-Eylül 2013 tarihleri arasında mikobakteri kültürü çalışılmak üzere materyallerin ekimi Ocak 2008-Mayıs 2012 yılları arasında kültür işlemi L-J besiyerine, Mayıs 2012-Eylül 2013 yılları arasında da hem MGIT besiyerine (4 mL modifiye Middlebrook 7 H9 Broth + %1,0 CO<sub>2</sub>, pH 6,7) hem L-J besiyerine yapılmıştır. 2008-Mayıs 2012 yılları arasında L-J besiyerine ekilip üremesi olup EZN boyama ile pozitif saptanarak saklanan suşlardan kontamine olmayan ve yeterli koloniye sahip olanlar MGIT tüpüne tekrar ekildi. Mayıs 2012 ve Eylül 2013 yılları arasında laboratuvara kabul edilen materyaller, homojenizasyon-dekontaminasyon-konsantrasyon işlemleri tamamlandıktan sonra ekimi MGIT ve L-J besiyerlerine yapıldı. İzole edilen suşlar, MTBC suşlarından salınan MPT64 protein fraksiyonunu saptayan BD MGIT TBc Identification Testi (TBc ID) kullanılarak tanımlanmış ve bu suşlar MTBC olarak isimlendirilmiştir. MTBC complex suşunun, MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) yöntemi ile primer ilaçlara karşı anti-TB duyarlılık testleri yapılmıştır. Üretilen MTBC izolatları MGIT 7 mL tüpüne pasajlanarak antibiyotik duyarlılıkları çalışılmıştır. Kalite kontrol amacı ile primer antimikobakteriyel ilaçların her birine tamamen hassas H37Rv referans suş (ATCC 27294) çalışmaya dahil edilmiştir. Her hasta için birden fazla gönderilen klinik örnekler arasında sadece tek örnekten izole edilen suş çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaların tüm aşamaları sınıf II biyolojik emniyet kabini içerisinde yapılmıştır.

## Bulgular

"Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi" Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 2008-Eylül 2013 tarihleri arasında mikobakteri kültürü yapılması istenen 6018 örnekten 275'inde (%4,6) MTBC üretildi. MTBC üremesi olan materyallerin 115'i (%42) pulmoner, 160'ı (%58) ekstrapulmonerdi. İzole edilen 160 ekstrapulmoner örneğin 61'ine anti-TB ilaç duyarlılığı bakıldı. Bu 61 örneğin ait olduğu hastaların yaş dağılımı 10-83 yıl, ortalama yaş 43,9 olarak tespit edildi. On beş yaş altı hasta sayısı altı (%10) ve 15-64 yaş arası hasta sayısı 41 (%67) idi. Altmış bir ekstrapulmoner materyale ait MTBC suşunun

37'si (%69) erkek, 24'ü (%31) kadın hastalara aitti. Kültür pozitif 61 ekstrapulmoner örnek içinde %21 oran ile en fazla servikal lenfadenopati materyali bulunup onu %18 ile beyin omurilik sıvısı (BOS) materyali izlemekteydi (Grafik 1).

BACTEC MGIT 960 ile yapılan antibiyotik duyarlılık testleri sonucu 61 MTBC complex suşunun anti-TB ilaç direnç sayı ve oranları Tablo 1'de görülmektedir.

İzole edilen 61 suşun 2'sinde (%3,2) INH ve RIF ile birlikte direnç olup MDR-TB olarak saptandı. Çalışılan 61 suşun 20'si (%32,8) en az bir antibiyotiğe dirençli bulundu ve yedi suşta (%11,5) iki ilaca direnç, dört suşta (%6,5) üç ilaca direnç saptandı. En fazla ilaç direnci Pott/psoas absesinde (%34,3) görülmüştür. İzole edilen BOS örneklerinden 4 (%11,3) suşta herhangi bir ilaca karşı direnç tespit edilmiştir. Materyallere göre direnç oranları Tablo 2'de görülmektedir.

### Tartışma

Çalışmamızda en yüksek direnç oranı servikal LAP örneklerinde (%21,3) görülmüş olup onu %18 ile BOS materyali izlemiştir. Olgularımızda EPTB oranının yüksek olması, bölgemiz için ekstrapulmoner TB'un önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermekte ve ekstrapulmoner TB'un klinik prezantasyonu hakkında dikkatli olunması, tanı ve tedavide hassas davranılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

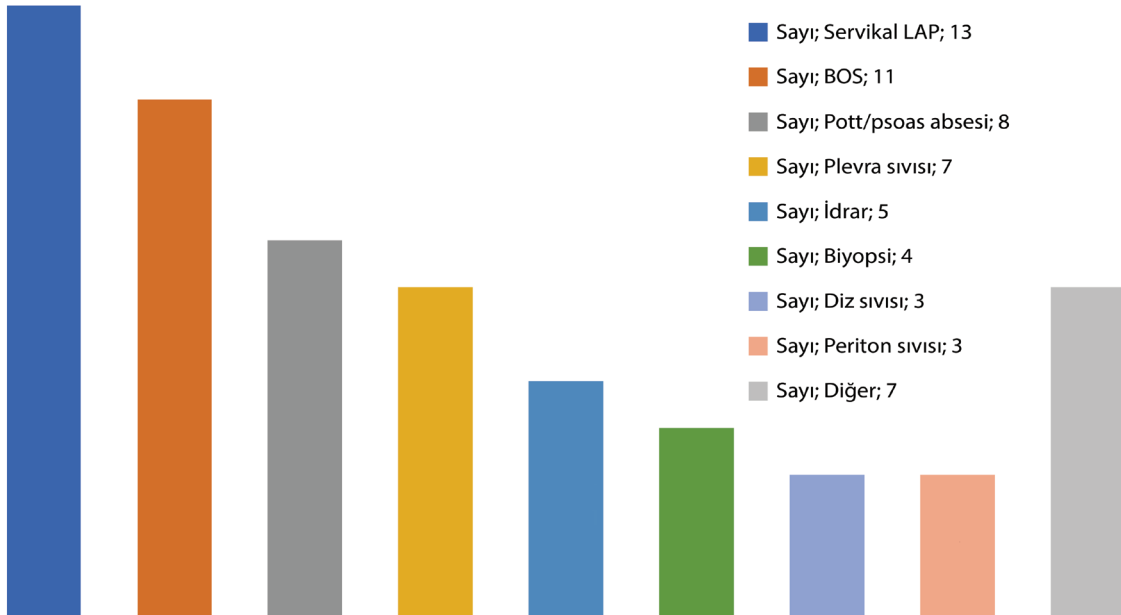
Çalışmamızda INH direnci %27,8, RIF direnci %3,2, EMB direnci %14,7 ve SM direnci %11,5 olarak bulunmuştur.

Dünya genelinde yapılmış pekçok çalışmada en sık direncin INH'ye karşı olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de ise yapılan çalışmalarda INH ve SM direnci ilk sıralarda yer almaktadır (14). Bu durumun INH ve SM'nin tedavi ve profilaksisinde en fazla kullanılan ilaçlar olmalarına ve streptomisin TB dışı nedenlerle de yaygın kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (15). Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda direnç oranları INH için %2,9-24,6 arasında, RIF için %0-15,8, SM için %2,1-19,2, EMB için %2-18,8 arasında bildirilmektedir. Değişik merkezlerin sonuçları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Yaşar ve ark. (23) yaptığı bir çalışmada 229 *M. tuberculosis* suşunu inceledikleri çalışmalarında; konvansiyonel biyokimyasal yöntemlerle MTBC olarak tanımlanan ve E-test yöntemi ile anti-TB duyarlılıkları belirlenen 117 ekstrapulmoner suşun 47'si apse, 30'u BOS, dokuzu LAP biyopsi materyallerine aittir. Elli dokuz suşta E-test yanında L-J proporsiyon yöntemi de uygulanmış ve pulmoner örneklerde INH ve RIF direnci %7, SM direnci %3 iken EMB direnci %0 olarak saptanmış. Ekstrapulmoner

**Tablo 1. Suşların antiTB direnç oranları**

Anti-mikobakteriyel	Duyarlı (n)	Dirençli (n)	Oran (%)
Rifampisin	59	2	3,2
Streptomisin	54	7	11,5
Etambutol	52	9	14,7
İzoniazid	44	17	27,8



**Grafik 1.** Altmış bir ekstrapulmoner örneğin dağılımı  
Diğer: Ekstremitte abse materyalleri, meme absesi

LAP: Laparoskopi, BOS: Beyin omurilik sıvısı

**Tablo 2. Materyallere göre antiTB direnç sayısı ve oranları**

	SM	INH	RIF	EMB	İlaç direnci olan	Dirençli ilaçlar	%
Materyal (n)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
BOS (11)	1 (%9)	3 (%27)	0	1 (%9)	4	5	11,3
Biyopsi (4)	0	1 (%25)	0	2 (%50)	2	3	1,7
Diz sıvısı (3)	0	1 (%33)	0	0	1	1	8,3
İdrar (5)	0	1 (%20)	0	2 (%40)	2	3	15
Periton (3)	0	1 (%33)	0	1 (%33)	1	2	16,6
Plevra (7)	2 (%28)	2 (%28)	1 (%14)	1 (%14)	2	6	21,4
Pott/Psoas absesi (8)	3 (%37)	5 (%62)	1 (%12)	2 (%25)	5	11	34,3
Servikal LAP (13)	1 (%7)	2 (%15)	0	0	2	3	7
Diğer (7)	0	1 (%14)	0	0	1	1	3,5
Toplam	-	-	-	-	20	35	-

SM: Streptomisin, INH: İzoniazid, RIF: Rifampisin, EMB: Etambutol, n: Sayı, BOS: Beyin omurilik sıvısı, LAP: Laparoskopik, Diğer: Ekstremitte apse materyali, meme absesi

**Tablo 3. Türkiye'deki çeşitli çalışmalarda saptanan direnç yüzdeleri (%)**

Kaynak	Yıl	Yöntem	Örnek (n)	EPTB örnek (n)	SM	INH	RIF	ETM	İkili direnç	Üçlü direnç	Dörtlü direnç	MDR-TB
Aydın ve ark. (14)	2003-2005	BACTEC	125	16	19,2	23,2	8	4	8	3,2	3,2	*
Öz ve ark. (15)	2004-2011	BACTEC+ Mycolor TK	284	45	2,1	14,4	7	2,8	3,9	2,4	0,7	4,6
Saral ve ark. (16)	1998-2004	BACTEC	442	69	9,9	24,6	15,,	18,8	*	*	*	14,7
Dündar ve ark. (17)	2007-2008	BACTEC	157	24	4	13	0	3	8	1	0	5
Tuncer ve ark. (18)	2001-2006	BACTEC	905	*	5,2	11,7	5,7	4,9	5,4	2,6	0,6	4
Aydın ve ark. (19)	2005-2010	BACTEC	212	60	5,2	6,1	0,5	2,4	8	2,8	0,9	4,8
Gönlügür ve ark. (20)	2004-2006	BACTEC	158	20	11,4	17,7	4,4	5,1	7,6	1,2	0,6	3,8
Karadağ ve ark. (21)	*	BACTEC	50	16	4	8	4	2	6	2	*	4
Alışkan ve ark. (22)	2005-2010	BACTEC	373	80	2,1	2,9	0,5	3,2	3,5	1,3	0,3	2,1
Çalışmamızda	2008-2013	BACTEC	61	61	11,5	27,8	3,2	14,7	12	6,5	0	3,2

SM: Streptomisin, INH: İzoniazid, RIF: Rifampisin, EMB: Etambutol, n: Sayı, MDR-TB: Çoklu ilaç dirençli tüberküloz, EPTB: Ekstrapulmonary tüberküloz  
\*: belirtilmemiş

örneklerde INH, RIF, SM direnci %1 oranında saptanırken EMB'de direnç saptanmamıştır. Yapılan çalışmada ekstrapulmoner örneklerde pulmoner örneklerle göre direncin düşüklüğüne dikkat çekilmiştir.

Hindistan'da 2012 yılında Maurya ve ark. (24) yaptığı bir çalışmada MGIT kültür yöntemi ile izole edilen 165 ekstrapulmoner MTBC suşunda yapılan antibiyotik duyarlılık testleri sonucu primer direnç INH %27,6, RIF %14,6, ETM %14,6, SM %13,8 olarak saptanırken, sekonder direnç INH %38,1, RIF %21,4, ETM %19,1 ve SM %23,8 oranında saptanmıştır. MDR-TB yeni olgularda %11,4, önceden tedavi almışlarda %19,1 oranında saptanmıştır. Bu rakamlar bizim bulgularımıza göre yüksektir. Kore'de Lee

ve ark. (25) 2006-2013 yılları arasında 1431'i yeni 314'ü önceden tedavi görmüş 1745 hasta ile yapılan çalışmada, tespit edilen *M. tuberculosis* izolatlarının 1610'u (%92,3) pulmoner, 135'i (%7,7) ekstrapulmoner örneklerle ait bulunmuş. Bin yedi yüz kırk beş hastada 338 (%19,4) izolat herhangi bir ilaca karşı direnç gösterilmiş ve %15,5 ile en yüksek ilaç direnci INH'ye karşı saptanmış. RIF %7, ETM %6,7, SM %5,4 olarak bulunmuş. Yeni olgu EPTB'lerde INH %12,8, RIF %5,1, ETM %5,1, SM %4,3, önceden tedavi almışlarda INH %16,7, RIF %5,6, ETM %5,6, SM %5,6 olarak saptanmıştır. MDR olgu yeni olgularda %5,8, önceden tedavi alanlarda %20,1 ve toplam olgularda %8,3 olarak saptanmıştır. INH ve SM direnç oranları bizim

çalışmamıza göre düşüktür. Maria Korzeniewska- Koseła ve ark. (26) 2012 yılında Polonya'da tespit edilen 7542 TB olgusunu incelemiştir. Olguların 6665'i (%88,4) yeni olgu olarak tespit edilmiştir. Olguların 7018'i (93)pulmoner, 524'ü (%6,9) ekstrapulmoner TB olup, toplamda 5070'i (%67,2) kültürle konfirme edilmiştir. EPTB olgularının ise %38,2'si kültürle konfirme edilmiştir. INH direnci toplamda %3,4 olarak saptanmış ve kültür pozitif TB olgularında INH ve RIF'ye düşük direnç vurgulanmıştır. EPTB olgu oranı ve INH direnci çalışmamızdan düşük bulunmuştur. Thwaites ve ark. (27) 180 Vietnam'lı erişkin menenjitli hastadan elde ettikleri BOS izolatlarını inceledikleri ve en az bir ilaca direnci %40 olarak saptadıkları çalışmalarında %5,6 olguda INH ve RIF direnci birlikte bulunmuştur. Menenjitli olguların %22'sinde Anti HIV testi pozitif olarak tespit edilmiştir. MDR-TB olarak saptanan 10 hastanın hepsi ortalama 12 günde kaybedilmiştir. Senbayrak ve ark. (28) yaptıkları çok merkezli çalışmada menenjit hastalarından izole edilen 142 BOS suşunda antiTB ilaç dirençlerini çalışılmış ve 20 (%14,1) hastada en az bir ilaca direnç saptanmıştır. Hastalardan 17'sinde (%12) INH'a direnç tespit edilmiş olup veriler bizim çalışmamızla benzerdir.

EPTB tanısındaki zorluklar ve tedavisindeki güçlükler; menenjit gibi sekellere neden olabilen ve mortalitesi yüksek tabloları için son derece önemlidir. Hastalığın mortalitesi kadar kalıcı sekelleri de topluma olan yükünün önemini ortaya koymaktadır. EPTB suşlarında yapılacak direnç çalışmaları son derece önemlidir. Ve karşılaştırmalar bu suşlar arasında yapılmalıdır (11). Dünyadan ya da ülkemizden sadece EPTB örnekleri ile yapılan ulaşılabilen yayın sayısı çok azdır. Bizim çalışmamızda 61 EPTB suşunun 20'sinde bir ya da daha fazla sayıda ilaca direnç saptanmıştır. Özellikle menenjitli hastalar için MDR varlığının saptanması son derece önemlidir.

## Sonuç

Sonuç olarak, ülkemizde hala nedeni bilinmeyen ateş olgularında en sık karşılaşılan klinik tablo olan EPTB; her branştan hekimin karşılaşılabildiği bir klinik tablodur ve tanısında güçlükler vardır. Hastalığın düşünülmesi ve tanı için çaba harcanmasının gerekliliği konusunda tüm hekimlerde farkındalık oluşturulmalıdır. Direnç oranları göz önüne alındığında özellikle ekstrapulmoner suşlarda, MGIT yönteminin, hızlı sonuç vermesi nedeniyle tedavi öncesi anti-TB duyarlılık sonuçlarının bilinmesi bakımından, önemli olduğu görülmektedir. EPTB olgularında INH, EMB ve SM direnci olabileceğinden klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik olarak yanıt alınamayan olgularda bu ilaçlara direnç olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: G.Ş., S.Ş. Dizayn: G.Ş. Veri Toplama veya İşleme: S.Ş., M.Ş. Analiz veya Yorumlama: F.P., S.Ş. Literatür Arama: S.Ş. Yazan: S.Ş.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Fitzgerald DW, Timothy RS, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA Churchill Livingstone; 2009. p. 3129-63.
2. Babacan F, Hasdemir U. Mycobacterium tuberculosis complex. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (editörler) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. 2008. p. 2283-302.
3. Bilgehan H. Mycobacteriumlar. Bilgehan H, Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, İzmir. 4. baskı, 2004;36:571-93.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016, Geneva 2016.
5. Türkiye'de Verem Savaşı 2015 Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1059, Ankara, 2015.
6. Gillespie SH. Mycobacterium tuberculosis. Gillespie SH, Hawkey PM. Principle and Practice of Clinical Bacteriology 2nd ed. 2005;10:159-69.
7. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Mycobacteria. Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology, 12th ed. Louis Missouri, 2007;45:478-509.
8. İnönü H, Köseoğlu D, Pazarlı C, ve ark. Bir üniversite hastanesinde takip edilen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların özellikleri. Tur Toraks Der 2010;11:167-72.
9. Tavusbay N, Mertoğlu A, Aksel N, Özsöz A. Ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2008;22:27-34.
10. Oğuz VA. Mikrobiyolojik ve moleküler tanı yaklaşımı ve dirençte son durum. EKMUD 20-24 Mart 2013. Antalya, Türkiye. s.108-12.
11. Şengöz G, Yıldırım F, Yaşar KK, Berzeg D, Bakar M, Nazlıcan Ö. Beynomurilik sıvısından izole edilen 45 M. tuberculosis suşunun E-test yöntemi ile antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. ANKEM Derg 2006;20:69-72.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis of the Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Mortal Morbid Weekly Rep 1993;42:1-8.
13. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes. Approved Standard. CLSI Document M24-A2. 2nd ed. Wayne, PA; 2011.
14. Aydın O, Cömert FB, Külah C, et al. Zonguldak ilinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının primer



- antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008;38:61-70.
15. Öz Y, Aslan M, Akşit F, et al. Mycobacterium tuberculosis complex izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2012;26:20-24.
  16. Saral ÖB, Sucu N, Boz GA, et al. 442 Mycobacterium tuberculosis Suşunda BACTEC yöntemi ile kombine ilaç direncinin araştırılması. *Toraks Dergisi* 2007; 8:174-78.
  17. Dündar D, Tamer GS. Mycobacterium tuberculosis kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Klim Derg* 2009;22:52-54.
  18. Tuncer İ, Dağı HT, Solgun G, ve ark. Konya bölge Tüberküloz Laboratuvarı'nda 2001-2008 yılları arasına soyutlanan mikobakteri suşlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara direnci. *TMCD* 2012;42:27-31.
  19. Aydın F, Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:36-42.
  20. Gönlügür U, Bakıcı MZ, Gönlügür TE, ve ark. Kısa Bildiri: Sivas ilinde antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Mikrobiyol Bul* 2007;41:459-63.
  21. Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *ANKEM Derg* 2004;18:189-92.
  22. Alışkan HE, Bostanoğlu E, Turunç T, ve ark. Retrospektif olarak tüberküloz Laboratuvarının altı yıllık sonuçları ve antimikobakteriyel ilaçlara direnç oranları. *Tur Toraks Der* 2013;14:53-58.
  23. Yaşar KK, Şengöz G, Pehlivanoğlu F, ve ark. Akciğer ve Akciğer Dışı Kaynaklı 229 Mycobacterium tuberculosis İzolatının Majör Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılık Oranları ve E Test ile Standart Proporsiyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31:1132-8
  24. Maurya AK, Kant S, Nag VL, et al. Trends of anti-tuberculosis drug resistance pattern in new cases and previously treated cases of extrapulmonary tuberculosis cases in referral hospitals in northern India. *J Postgrad Med* 2012;58:185-89.
  25. Lee HY, Lee J, Lee YS, et al. Drug-resistance pattern of Mycobacterium tuberculosis strains from patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis during 2006 to 2013 in a Korean tertiary medical center. *Korean J Intern Med* 2015;30:325-34.
  26. Maria KK. Tuberculosis in Poland In 2012. *Przegl Epidemiol* 2014;68:295-300.
  27. Thwaites GE, Lan NT, Dung NH, et al. Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculosis meningitis. *J Infect Dis* 2005;192:79-88.
  28. Senbayrak S, Ozkutuk N, Erdem H, ve ark. Antituberculosis drug resistance patterns in adults with tuberculous meningitis: results of haydarpasa-iv study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015;14:47.