





Kültür ile kanıtlanmış tüberküloz vakalarının ilaç duyarlılıklarının retrospektif analizi

Retrospective analysis of drug susceptibility of culture-proven tuberculosis cases

Arda Kaya¹  Dilşah Başkol Elik¹  Cengiz Çavuşoğlu²  Meltem Taşbakan¹ 

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda, üçüncü basamak bir üniversite hastanesi mikobakteriyoloji laboratuvarında klinik örneklerde *M. tuberculosis complex* üremesi saptanan hastaların direnç profilleri ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, son yıllarda tüberküloz ile ilgili çalışmaların azlığı nedeniyle literatüre epidemiyolojik veri olarak katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018- Ocak 2023 yılları arasında kabul edilen klinik örneklerden (balgam, bronkoalveolar lavaj, doku vb.) *M. tuberculosis complex* üremesi olan hastaların demografik verileri, enfeksiyon tutulum yeri ve ilaç direnç paternleri hastane veri tabanındaki kayıtlarından retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 204 hasta dahil edilmiştir, hastaların %6,86'sında (n= 14) izoniyazid (INH) direnci, %2,45'inde (n= 5) streptomisin direnci saptanmıştır. Bu hastaların ikisinde izoniyazid ve streptomisin direnci birlikte saptanmıştır. Rifampisin direnci, etambutol direnci ve ÇİD-TB saptanmamıştır. Tüberküloz tutulum yeri en sık %68,1 (n= 139) ile akciğer olarak saptanmıştır.

Sonuç: Tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinde biri olmaya devam eden tüberküloz gelişen tıp teknolojisine rağmen halen eradike edilememiştir. Tedavi süresi, hasta uyumu ve gereksiz antibiyotik kullanımı nedeniyle gün geçtikçe artan ilaç direnci, klinik pratikte hekimleri zorlamaktadır. Tüberkülozun Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu tanımlayıcı hastalıklar arasında olması nedeniyle, ilaç direnci sorununun yanında İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü enfeksiyonu da her hekimin dikkat etmesi gereken diğer bir konudur. Çalışmamızda ne yazık ki tüberküloz vakalarında yeterli oranda HIV serolojisi bakılmadığı görülmüştür

Anahtar Sözcükler: Tüberküloz, insan bağışıklık yetmezliği virüsü, ilaç direnci.

ABSTRACT

Aim: In our study, it was aimed to retrospectively evaluate the resistance profiles and clinical features of patients with *M. tuberculosis complex* growth detected in clinical samples in a tertiary university hospital mycobacteriology laboratory and to contribute to the literature as epidemiological data due to the scarcity of studies on tuberculosis in recent years.

Materials and Methods: Demographic data, site of infection and drug resistance patterns of patients with *M. tuberculosis complex* growth from clinical samples (sputum, bronchoalveolar lavage, tissue, etc.) accepted between 2018-2023 were retrospectively analyzed from hospital database records.

Sorumlu yazar: Arda Kaya

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: ardaky95@gmail.com

Başvuru tarihi: 16.05.2023

Kabul tarihi: 08.09.2023

Results: 204 patients were included in the study, isoniazid (INH) resistance was found in 6.86% (n= 14) of the patients, and streptomycin resistance was found in 2.45% (n= 5). In two of these patients, isoniazid and streptomycin resistance were found together. Rifampicin resistance, ethambutol resistance and MDR-TB were not detected. The most common site of tuberculosis infection was lung with a rate of 68.1% (n= 139).

Conclusion: Tuberculosis has still not been eradicated despite the developing medical technology which continues to be one of the important causes of morbidity and mortality all over the world. Increasing drug resistance due to the duration of treatment, patient compliance and unnecessary antibiotic use is challenging physicians in clinical practice. Besides the drug resistance problem, since tuberculosis is among the diseases that define Acquired Immune Deficiency Syndrome, every physician should pay attention to Human Immunodeficiency Virus infection. In our study, it was observed that HIV serology was not adequately evaluated in tuberculosis cases.

Keywords: Tuberculosis, human immunodeficiency virus, drug resistance.

GİRİŞ

Tüberküloz, tüm dünyada enfeksiyon kaynaklı morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tüberküloz açısından endemik kabul edilen ülkelerin arasında yer almaktadır (1). Tüm dünyada, her dört kişiden birinin tüberküloz basili ile enfekte olduğu tahmin edilmekte ve her yıl 10 milyon kadar kişide enfeksiyon gelişmektedir (2). DSÖ tarafından 2021 yılında dünyada toplam 1,6 milyon insanın tüberküloz nedeni ile öldüğü rapor edilmiştir (3). Türkiye'de 2021 yılında toplam 15.000 yeni tüberküloz vakası bildirilirken, insidans yüz binde 18 olarak hesaplanmıştır (4). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2018 verilerine göre insidansın yüz binde 14,1 olarak hesaplandığı göz önünde bulundurulursa, ülkemizdeki insidansın artışı olduğu göze çarpmaktadır (5).

Tüberküloz, AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında yer almaktadır. CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız her evrede görülebilmekte ve immün yetmezlik durumu arttıkça da gelişme riski artmaktadır (6).

Tüberküloza etkin ilaçlardan yalnızca birine karşı direnç mevcutsa ilaca dirençli olgu, izoniyazid (INH) ve rifampisin (RİF)'e aynı anda direnç durumunda Çok İlaça Dirençli Tüberküloz (ÇİD-TB) olarak sınıflandırılmaktadır. Çok ilaca dirençli tüberküloza ek olarak, bir kinolona ve bir ikinci sıra parenteral tüberküloz ilacına (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olması ise Yaygın İlaça Dirençli Tüberküloz (YİD-TB) tanımını doğurmaktadır (7). Ülkemizde, bir ilaca dirençli vakalarda en sık direncin INH (%6) ve streptomisine (%4,7) karşı olduğu görülmektedir. ÇİD-TB %0,6 oranında görülmektedir ancak ikinci sıra ilaçlara rutin olarak duyarlılık bakılmaması

sebebiyle YİD-TB oranı hakkında raporlanmış veri bulunmamaktadır (8).

Birinci basamak tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tedavi, ikinci basamak ilaçlara olan duyarlılığa göre planlanmaktadır. Duyarlılık verisi elde edilemiyorsa rehber protokollerine göre tedavi yönetilebilir. DSÖ'nün 2022 yılında yayınlamış olduğu güncellenmiş rehberde, ÇİD-TB ve rifampisin dirençli tüberküloz vakalarında yeni tedavi protokolleri önerilmektedir (9). Ülkemiz de dahil gelişmekte olan ülkelerde genellikle ikinci seçenek ilaçlara duyarlılık testleri yapılamamakta ve bu nedenle de standart tedavi protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, Ocak 2018- Ocak 2023 yılları arasında üçüncü basamak bir üniversite hastanesi mikobakteriyoloji laboratuvarında klinik örneklerde *M. tuberculosis complex* üremesi saptanan hastaların direnç profilleri ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, son yıllarda tüberküloz ile ilgili çalışmaların azlığı nedeniyle literatüre epidemiyolojik veri olarak katkı sağlamak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na 2018-2023 yılları arasında kabul edilen klinik örneklerden (balgam, bronkoalveolar lavaj, doku vb.) *M. tuberculosis complex* üremesi olan hastaların demografik verileri, enfeksiyon tutulum yeri ve ilaç direnç paternleri hastane veri tabanındaki kayıtlarından retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastalardan (ya da yasal vasilerinden) hastaneye kayıt sırasında tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmaktadır.

Bu çalışma için Ege Üniversitesi Rektörlüğü Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar sayısı 23-4T/57).

Kültür, suşların tanımlanması ve ilaç duyarlılık testleri (İDT)

Steril olmayan klinik örnekler N-asetil-L-sistein-NaOH yöntemi ile homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi uygulandı. Dekontaminasyon basamağından sonra, yayma preparatlar auramine-rhodamine ile boyandı. Dekontamine edilen örnekler Löwenstein-Jensen (LJ) katı besiyerine ve MGIT960 sıvı besiyerine (Becton Dickinson Microbiology System, Sparks, NV, ABD) inoküle edildi. Steril örnekler ise dekontaminasyon ve homojenizasyon işlemi uygulanmadan çalışmaya alındı. Tüm kültürler otomatize cihazlar ile pozitif uyarı alınincaya kadar ya da sekiz hafta boyunca enkübe edildi. Üreme sinyali olan örnekler asidorezistan boyama yapılarak kontaminasyon veya pozitiflik açısından değerlendirildi. MGIT 960TB (BD Diagnostic, ABD) yöntemiyle *M. tuberculosis complex* izole edilmiştir ve aynı yöntemle antitüberküloz ilaç direnci belirlenmiştir.

Kültürlerden izole edilen suşlar GenoType MTBDR plus (Hain Lifescience GmbH) ile tanımlandı. MTBK olarak tanımlanan suşların ilaç duyarlılık testleri (İDT) MGIT960 yöntemi ile yapıldı. MTBK bulunan örneklerin RIF (1,0 µg/mL), INH (0,1 µg/mL), SM (1.0 µg/mL) ve ETB (5,0 µg/mL) antibiyotiklerine karşı duyarlılıkları üretici firmanın önerileri ile BACTEC MGIT960 SIRE kit (Becton Dickinson, ABD) sistemi kullanılmıştır. Duyarlılık testlerinin kalite kontrolünde, denenen ilaçlara duyarlı olan *M. tuberculosis* ATCC 27294 (H37Rv) izolatu kullanılmıştır. Direnç sınır değerleri için CLSI önerileri referans alınmıştır (10).

BULGULAR

Çalışmaya 204 hasta dahil edilmiştir. Vakaların %60,8'inin (n= 124) erkek, %39,2'sinin (n= 80) kadın ve ortalama yaşın 56,2 ± 18,8 (9-93) olduğu görülmüştür. Hastaların dördünün daha önce tüberküloz için tedavi aldığı belirlenmiştir. Hastaların 14'ünün (%6,9) altta yatan hastalığı nedeniyle (karaciğer nakli n= 3, böbrek nakli n= 3, solid tümör n= 5, sarkoidoz n= 1, kistik fibrozis

n= 1, HIV enfeksiyonu n= 1) immünsüpresif olduğu görülmüştür. Anti-HIV tarama testi hastaların %56,3'ünde (n= 115) negatif, %0,49'ünde (n= 1) pozitif saptanmıştır; %43,1'inde ise test yapılmamıştır.

Tüberküloz tutulum yeri en sık %68,1 (n= 139) ile akciğer olarak saptanmıştır. Bunu %9,4 (n= 20) ile lenf nodu, %6,3 (n= 13) ile plevra takip etmiştir. Ayrıca solunum sistemi dışında en sık lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Hastaların tüberküloz tutulum yerleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

M. tuberculosis üremesi saptanan 204 örneğin %37,7'sinde (n= 77) yaymada asidorezistan basil (ARB) pozitifliği saptanmıştır. En sık ARB pozitifliği %87 (n= 67) oranında balgam örneklerinde görülmüş olup, gönderilen periton biyopsilerinde (n= 7) ARB pozitifliği hiç görülmemiştir. BACTEC MGIT 960 (BD Spark, ABD) otomatize sıvı kültür sistemi ile hastaların %6,86'sında (n= 14) izoniyazid (INH) direnci, %2,45'inde (n= 5) streptomisin direnci saptanmıştır. Bu hastaların ikisinde izoniyazid ve streptomisin direnci birlikte saptanmıştır. Rifampisin direnci, etambutol direnci ve ÇİD-TB saptanmamıştır.

Hastaların yalnızca %17,6'sında (n= 36) mikrobiyolojik kontrol için örnek gönderilmiştir ve %2,9'unda (n= 6) mikrobiyolojik yanıt olmadığı görülmüştür. Yanıtsız hastaların %50'sinin INH dirençli olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki toplam 204 vakanın tüberküloz veya başka nedenlerle %31,3 (n= 64) eksitus olduğu görülmüştür. INH direnci olan hastalarda mortalite %14,2 (n= 2) olarak saptanmıştır. INH direnci olan bir hastada aynı zamanda streptomisin direnci de olduğu görülmüştür. Streptomisin ve/veya INH direnci saptanan hastaların 16'sına izoniyazid, etambutol, pirazinamid ve rifampisin tedavisi verilmiştir. Bu hastaların hepsinde tedavi süreleri değişmekle beraber klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik yanıt sağlanmıştır. Streptomisin ve INH direncinin beraber saptandığı bir hastaya izoniyazid, rifampisin, moksifloksasin ve etambutol tedavisi verilmiş olup, tedavinin 4. ayında eksitus olduğu görülmüştür.

Tablo-1. Tüberküloz tutulum yerleri ve ilaç direnç durumları.

Tutulum Yeri	İmmünsüpresyon	ARB	Rifampisin R	INH R	Etambutol R	Streptomisin R	Mortalite%(n)
Akciğer (n:139)	11	67	0	12	0	5	33 (n:47)
Lenf nodu (n:20)	1	2	0	1	0	0	20 (n:4)
Plevra (n:13)	0	1	0	0	0	0	23 (n:3)
Meninks (n:7)	0	2	0	0	0	0	57 (n:4)
Periton (n:7)	1	0	0	0	0	0	28 (n:2)
Kemik-eklem (n:5)	0	1	0	1	0	0	20 (n:1)
Miliyer (n:3)	0	2	0	0	0	0	66 (n:2)
Diğerleri (epiglot, epididim, deri,over, batin) (n:10)	2	2	0	0	0	0	10 (n:1)

(INH: izoniyazid, R: direnç, ARB: asidorezistan basil)

TARTIŞMA

Tüberküloz günümüzde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Vakaların erken tanı ve tedavisi yeni vakaların oluşmasının önüne geçilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (7). Gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımı, hasta takiplerinde eksiklik, tedavinin yarıda bırakılması gibi birçok faktör dirençli tüberküloz suşları ile karşılaşmamıza ve oranların artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızın kapsadığı dönemde merkezimizdeki direncin %5,8 ile en sık INH direnci olduğu, bunu %2,45 ile streptomisin direncinin takip ettiği saptanmıştır. Ülkemizde 2018 yılında yapılan bir çalışmada, anti-tüberküloz ilaç direncinin %11,6 ile en sık INH' ye karşı olduğu görülmüştür (5). Sakarya'dan 2019 yılında bildirilen bir çalışmada ise en sık ilaç direncinin %9,8 ile INH'e karşı olduğu bildirilmiştir (11). Samsun'dan 2020 yılında bildirilen başka bir çalışmada ise %14,1 ile en sık ilaç direncinin streptomisine karşı olduğu görülmüştür (12). Ülkemizdeki bölgelere göre direnç sıklığının değiştiği görülmektedir.

ÇİD-TB oranları da tüm dünyada giderek artmakta ve klinik pratikte hekimleri zorlamaktadır. 2019 yılında yayınlanan başka bir

çalışmada 11194 örneğin 466'sında (%4,1) *Mycobacterium tuberculosis complex* tanımlanmış; en az bir anti tüberküloz ilaç direnci oranı %14,8 ve ÇİD-TB oranı %4,2 olarak bulunmuştur (11). 2020 yılında Van'da yürütülen çalışmada, ÇİD-TB oranı %3,6 saptanarak Türkiye ortalamasının üstünde olduğu bildirilmiştir (12). 2011-2019 yılları arasında yürütülen diğer bir çalışmada ÇİD-TB oranı %2,38 oranında saptanmıştır (13). Yüz güldürücü olarak çalışmamızda, 5 yıl boyunca tanı konulan toplam 204 hastanın hiçbirinde ÇİD-TB saptanmamıştır. Çalışmamızda tek merkez verisi yer alması, göçmen hasta sayısının az olması gibi nedenlerle oranın daha düşük saptanmış olabileceği düşünülmüştür. Merkezimizde 2009-2016 yılları arasında yapılan çalışmada %3,5 (n= 6) oranında ÇİD-TB tespit edilmiştir (14). Ancak bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak yalnızca ekstrapulmoner tüberküloz vakalarının incelendiği dikkat çekmektedir. Daha çok merkezin katılımıyla, göç sıklığının giderek arttığı ülkemizde özellikle göç sıklığının fazla olduğu illerde yürütülecek olan çalışmalar ile daha doğru verilere ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Uzun süredir devam eden diğer bir başka pandemi nedeni olan İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immundeficiency Virus-HIV), COVID-19 pandemisinin ilk döneminde göz ardı edilmiş ve günümüzde tekrar dikkatleri üzerine çekmeye başlamıştır. Birleşmiş Milletler Kalkınma Programı ile 2020 yılında Türkiye’de yürütülen çalışmalarda, 2030 yılına kadar HIV salgının sona erdirilmesi amaçlanmıştır. Tanı oranlarını arttırabilmek ve hedeflere ulaşabilmek için HIV ve Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome-AIDS) tanımlayıcı hastalıkları her hekimin iyi bilmesi gerekmektedir. Ayrıca, tüberküloz enfeksiyonu, HIV için indikatör hastalıklar arasında yer aldığından, tanı alan her hastada kaçırılmış fırsatların önüne geçmek amacıyla test edilmesi gereklidir.

Türkiye, tüberküloz açısından endemik ülkeler arasında yer almaktadır bu nedenle her hekim tüberkülozu olan hastalarında eşlik eden HIV enfeksiyonu olabileceğini de akılda tutmalıdır. Türkiye’de, tüberküloz tanısı alan olgulardan hekimlerin HIV tarama testi isteme oranları yıllar içinde artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 2010 yılında olguların sadece %3,5’inde anti-HIV tarama testi istenmişken, bu sayı 2018’de %71,1’e yükselmiştir (5). Yaptığımız bu çalışmada ise hastanemizde tanı alan hastaların %43,1’ine anti-HIV tarama testinin yapılmamış olduğu saptanmıştır. Tarama oranımızın düşüklüğü, bilgi düzeyindeki eksiklikler, hastaların tanı aldıktan sonra başka bir merkeze sevkı nedeniyle takipte zorlukların yaşanması gibi nedenlere bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Diğer yandan iki hastalığın ilişkisi göz önünde bulundurulursa HIV enfeksiyonu tanısı alan her hasta da tüberküloz enfeksiyonu açısından araştırılmalıdır. Üniversitemizde yapılan bir çalışmada İGRA testinde ara sonuçların, HIV pozitif hasta grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Hastanın immünsupresyon durumuna dikkat edilmesi, test sonuçlarının ve takipte klinik şüphe halinde tüberküloz enfeksiyonunun akılda bulundurulması önem arz etmektedir (15). Merkezimizde ilgili branşlara yönelik seminer, eğitimler düzenleyerek bu oranların artırılması planlanmıştır.

Tüberküloz tedavisinin uzun süreli olması nedeniyle yarıda bırakılması, eksik ya da

düzensiz ilaç kullanılması, dirençli basilin yayılımı, tanı ve tedavide gecikmeler karşımıza tedavi başarısızlığı ve bunun sonucu olarak da dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Artan ilaç direnci, halk sağlığını önemli derece tehdit etmektedir. Ülkemizde akciğer ve akciğer dışı olmak üzere 2017 yılının tüm tüberküloz olgularında (n=11979) tedavi başarısı %84,6 olarak saptanmıştır (5). Olguların sadece %17,6’sının hastanemizde mikrobiyolojik yanıtı izlenmiş olup, %2,9’unda (n= 6) mikrobiyolojik yanıt olmadığı görülmüştür. Yanıtsız olan üç hastada INH direnci varlığı görülmüştür. Onur K. ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada ÇİD-TB ve rifampisin dirençli tüberküloz vakalarında ölüm oranı %9.6 olarak bildirilmiştir (16). Çalışmamızda ÇİD-TB hasta olmamasına rağmen ölüm oranının yüksek olmasının, COVID-19 pandemi sürecini kapsamıyla beraber hasta profili, eşlik eden komorbiditeler, immünsüpresyon durumu, HIV taramasındaki eksiklik gibi nedenlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. 2022 yılında yayınlanan diğer bir çalışmada şiddetli COVID19 enfeksiyonunun tüberküloz reaktivasyonu ile ilişkili olabileceği saptanmış, hafif ve orta enfeksiyonda ise kesin bir kanıt saptanamamıştır (17). Çalışmamızın kapsadığı süreç göz önünde bulundurulursa mortalite oranının yüksek bulunmasında katkısı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızın tek merkezli olması ve retrospektif tasarımı nedeniyle verilerimiz kısıtlıdır. Daha çok merkezin katıldığı prospektif büyük serilere ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Merkezimizde en yaygın antitüberküloz ilaç direnci izoniyazid direncidir. Rifampisin direnci ve ÇİD-TB merkezimizde son beş yılda saptanamamıştır. Tüberküloz, HIV için indikatör hastalıkların arasında olmasına rağmen hastaların yarısı kadarında HIV taraması yapılmadığı görülmüştür. İlgili branşlara yönelik eğitimler düzenlenmesi ile farkındalık artırılabilir.

Çıkar çatışması: Yazarlar, bu çalışma ile ilgili çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Who.int. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021 – 2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. (Cited: 10.01.2022)
2. Cdc.gov. Global HIV and TB. (updated: March, 2023; cited: 27 Feb 2023)
3. Who.int. Tuberculosis. (updated: 21 Apr 2023; cited 23 May 2023)
4. worldhealthorg.shinyapps.io Tuberculosis profile: Turkey (updated: 14 May 2023; cited:27 Feb 2023)
5. Türkiye'de Verem Savaşı, 2019 Raporu, Ankara-2020
6. HIV/AIDS TANI, İZLEM VE TEDAVİ EL KİTABI, Sürüm 2.0
7. Palomino JC, Leao SC, Ritacco V (eds). Tuberculosis 2007 from Basic Science to Patient Care. 1st ed. Available from: www.TuberculosisTextbook.com (cited: 23 Feb 2023)
8. Satana D, Erkose-Genc G, Tamay Z, Uzun M, Guler N, Erturan Z. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2014;13:28. Published 2014 Aug
9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update, World Health Organization, Geneva (2022)
10. CLSI.org. Testing Methods for Mycobacterium Tuberculosis Complex (MTBC) (updated: 17 Feb 2020; cited: 23 May 2023)
11. Terzi H. A., Aydemir Ö., Karakeçe E., Köroğlu M., Altındış M. M. tuberculosis Kompleks İzolatlarının Anti-Tüberküloz İlaçlara Direnç Oranlarında Yıllara Göre Değişim; Sakarya. OTSBD. 2019; 4(1): 47-56.
12. Çaycı Y. T., Avan T., Bilgin K., Birinci A. Klinik Örneklerden İzole Edilen Mycobacterium tuberculosis Kompleks İzolatlarının Primer Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılığının Değerlendirilmesi, Van Tıp Derg 2020;27(2): 155-9.
13. Balcı A,Günay E,Demir C,Çilekar Ş,Çoşğun İ,Aydın S Kliniğimizde İzole Edilen Mycobacterium tuberculosis Kompleks Suşlarının Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılık Durumları. Afyon Kocatepe Üniversitesi Kocatepe Tıp Dergisi. 2021; 22(6): 488 - 93.
14. Taşbakan M.S., Akdağ D., Kahraman H. , Akyol D., Taşbakan M., Çavuşoğlu C. Kültür ile kanıtlanmış akciğer dışı tüberküloz: ilaç duyarlılığı ve genetik profil analizi Tuberk Toraks 2018;66(3):234-8.
15. Yaşar D.M., Çavuşoğlu C., Altuğlu İ. et al. Evaluation of the Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus Assay in Human Immunodeficiency Virus Infection. Mediterranean Journal of Infection, Microbes & Antimicrobials . 2022;11(8): 204-11.
16. Karaman O, Varol Y, Akarca T, et al. Treatment results of multidrug-resistant tuberculosis patients in the aegean region. Thorac Res Pract. 2023;24(2):103-8.
17. Yakupoğulları Y,Tanrıverdi E, Ermiş H, Otlu B Emerging Tuberculosis Among Patients with Previous COVID-19. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2022; 27(4):659-63.