

Birinci Kuşak Antitüberküloz İlaç Duyarlılık Testlerinde Dış Kalite Kontrol Uygulaması: Ön Değerlendirme Çalışması

Implementation of External Quality Control for First Line Antituberculous Drug Susceptibility Testing: A Preliminary Study

İsmail Ceyhan, Hülya Şimşek, Gülnur Tarhan, Uğur Güner

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal Tüberküloz Referans ve Araştırma Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Tüberküloz Kontrol Programları (TKP)'nin başarıya ulaşmasında antitüberküloz ilaç direnci önemli bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) güvenilir sonuçların elde edilmesi ve doğru direnç profilinin oluşturulmasında kullanılan İlaç Duyarlılık Testleri (İDT)'nin kalite güvencesinin sağlanmasını vurgulamaktadır. Bu nedenle ülkemizde yürütülen Ulusal Kontrol Programı kapsamında İDT kalite kontrol sisteminin kurulması amaçlanmıştır.

Yöntemler: 2005-2008 yılları arasında 16 gönüllü laboratuvar, iki tur şeklinde bir ön değerlendirme çalışmasına alınmıştır. Katılımcı laboratuvarlara merkezimizden, DSÖ Supranasyonal Referans Tüberküloz Laboratuvarı'ndan uygulama onayı verilen 20 adet suşu içeren panel testler gönderilmiştir.

Bulgular: Laboratuvarların bildirdikleri test sonuçları DSÖ'nün önerilerine göre bir skorlama yapılarak değerlendirilmiştir. Streptomisin (SM), izoniazid (INH), rifampisin (RIF) ve etambutol (EMB) için duyarlılık, özgüllük, yeterlilik ve tekrarlanabilirlik açısından 15 laboratuvardan sadece 1'i %100 başarı elde etmiştir. Laboratuvarlardan birinin ise SM, INH ve RIF için değerleri %100 iken, EMB değerinin \geq %84.6 olduğu gözlenmiştir. Sadece INH ve RIF için başarı oranı 7 laboratuvarda %100, 1 laboratuvarda \geq %88.8 olarak saptanmıştır. Bir laboratuvar 1. turda INH ve RIF için \geq %60 başarı gösterirken, 2. turda ise bu oranı \geq %75'e yükseltmiştir. Bir laboratuvar ise sonuçlarını merkezimize bildirmemiştir.

Sonuçlar: İDT çalışan laboratuvarların test standardizasyonları ve verimliliklerinin ölçülmesi açısından Dış Kalite Kontrol (DKK) uygulamaları faydalıdır. Bu nedenle İDT çalışan tüm tüberküloz laboratuvarlarının DKK programlarına katılmaları kanun ya da performans uygulamaları ile zorunlu hale getirilmelidir.

Klimik Dergisi 2010; 23(3): 110-5.

Anahtar Sözcükler: *Mycobacterium tuberculosis*, antitüberküloz ilaçlar, kalite kontrolü.

Abstract

Objective: Antituberculous drug resistance is a major problem in ensuring the achievement of Tuberculosis Control Programs (TCP). World Health Organization (WHO) has stressed that the quality assurance for the Drug Susceptibility Tests (DST) used for obtaining confidential results and to form the true resistance profile should be ensured. Therefore, it was aimed that the quality control system for DST was established within the National TCP.

Methods: Sixteen voluntary laboratories were included in the preliminary study with two rounds between 2005 and 2008. The panel tests containing 20 strains, which were approved for implementation by WHO Supranational Reference Tuberculosis Laboratory, were sent from our center to the participant laboratories.

Results: The test results reported by the laboratories were evaluated by making a classification scoring according to the WHO suggestions. Only 1 of 15 laboratories attained 100% success for streptomycin (SM), isoniazid (INH), rifampicin (RIF), and ethambutol (EMB) in terms of susceptibility, specificity, efficiency, and reproducibility. One laboratory's rate was 100% for SM, INH, and RIF, while EMB was observed as \geq 84.6%. The success rate of 7 laboratories for only INH and RIF was 100%, while that of another laboratory was detected as 88.8%. One laboratory showed \geq 60% success for INH and RIF in the first round, whereas it increased to \geq 75% in the second round. One laboratory did not send its results to our center.

Conclusions: The application of External Quality Control (EQC) is useful to measure the test standardization and efficiency of the laboratories performing DST. Therefore, it is necessary that all the laboratories performing DST are enforced to join the EQC programmes by law or by performance applications.

Klimik Dergisi 2010; 23(3): 110-5.

Key Words: *Mycobacterium tuberculosis*, antitubercular agents, quality control.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Hülya Şimşek, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal Tüberküloz Referans ve Araştırma Laboratuvarı, Cemal Gürsel Cad. No. 18, 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye Tel./Phone: +90 312 458 22 13 Faks/Fax: +90 312 458 24 08 E-posta/E-mail: hsimsek_tr@yahoo.com
doi:10.5152/kd.2010.30

Giriş

Tüberkülozlu hastalardaki ilaç direnci, etkili antitüberküloz ajanların kullanıma girmesinden hemen sonra ortaya çıkmıştır. Ancak 1990 yılından sonra, Amerika ve Avrupa’da, hastalarda çok ilaca dirençli tüberküloz (TB) salgınları, HIV’le birlikte rapor edilmiştir (1,2). 1994’te, International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün Evrensel Tüberküloz Programı, Antitüberküloz İlaç Direnci Sürveyansı ile ilgili evrensel bir proje başlatmıştır. Bir referans laboratuvar ağına dayanan bu projenin amacı, dünyanın her yerinde standardize metodlar kullanılarak antitüberküloz direnci prevalansını ölçmektir (3).

Dış Kalite Güvencesi (DKG), bir referans standardla laboratuvar sonuçlarının objektif ve sistematik olarak uygunluğunun bir üst laboratuvar (supranasyonel, ulusal ya da başka bir referans laboratuvarı) tarafından kontrol edilmesi esasına dayanan bir programdır. DSÖ’nün Kalite Güvence Sistemi dahilinde merkezimizce başlatılacak Türkiye’deki TB ilaç direnci profilini belirleme çalışmasının temelini İlaç Duyarlılık Testleri (İDT) Dış Kalite Kontrol (DKK) programı oluşturmaktadır. En yaygın DKG mekanizması, Yeterlilik Panel Testleri’dir. Panel testleri, *Mycobacterium tuberculosis* için, konvansiyonel yöntemlerle çalışılan birinci kuşak İDT’nin tekrarlanabilirlik ve benzerliklerini saptamak için kullanılmaktadır.

Yeterlilik Test (YT) Programı, Referans Laboratuvar Ağı içerisinde antitüberküloz ilaç direnci sürveyansı için kalite güvencesi sağlayan, devam eden bir aktivitedir. Bu nedenle çalışmamızda, 2005-2008 yılları arasında Türkiye’de çeşitli TB laboratuvarlarında (bölge TB Laboratuvarları, üniversite hastaneleri ve göğüs hastalıkları hastaneleri) DSÖ/IUATLD Supranasyonel Referans Laboratuvarı (SRL) ağı içerisinde, birinci kuşak İDT DKK programı oluşturularak, *M. tuberculosis*’in İDT için konvansiyonel prosedürlerin benzerlik ve tekrarlanabilirliklerini içeren kalite sonuçlarının izlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

DSÖ koordinatörlüğünde Supranasyonel Tüberküloz Referans Laboratuvarı (Roma, İtalya) tarafından 2003 ve 2005 yıllarında yeterlilik panel testleri ile merkezimizin iki kez İDT DKK validasyonu sağlanmıştır. Ulusal TB kontrol programı dahilinde hizmet veren TB laboratuvarlarının DKK yapma yetkisi verilmiştir. Böylece Haziran 2005’ten itibaren İDT DKK çalışmalarımız başlatılmıştır. Bu programa katılan TB laboratuvarı sayısı Tablo 1’de verilmiştir.

Katılımcı laboratuvarların her birine, Test Sonuç Formu ve bilgilendirme yazısı ile birlikte 20 adet (10 çift) *M. tuberculosis* suşlarından oluşan paneller, biyogüvenlik taşıma kurlarına uygun olarak gönderilmiştir. DKK panelleri, hem ilaca

duyarlı hem de dirençli suşları içerecek şekilde hazırlanmıştır. Katılımcı laboratuvarlara gönderilen DKK panelleri içinde SM, IHN, RIF ve EMB’ye dirençli suş sayıları eşit olup 8 adetti.

Bilgilendirme formunda ilgili laboratuvarların panel testleri kendi laboratuvarlarında rutin kullandıkları konvansiyonel test metodları (absolü konsantrasyon metodu, direnç oranı metodu, proporsiyon metodu, BACTEC radyometrik metod, MGIT 960 metodu)’na göre çalışmaları ve sonuçlarını değerlendirdikten sonra Test Sonuç Formu’na yazarak tekrar merkezimize göndermeleri istenmiştir (4-6). Konvansiyonel İDT metodları için önerilen kritik konsantrasyonlar Tablo 2’de verilmiştir.

İDT sonuçlarının raporu, DSÖ bülten yayınında tanımlandığı gibi suşların gerçek koloni sayıları laboratuvar defterine kaydedilir. *M. tuberculosis* izolatları Dirençli (R) ya da Duyarlı (S) olarak sınıflandırılır.

Merkezimize ulaşan İDT sonuçlarının veri analizi, “Lot Quality Assurance Sampling” (LQAS) metoduna göre belirlenmiş olup aşağıdaki parametreleri içermiştir: duyarlılık (gerçek direnci saptama yeteneği), özgüllük (gerçek duyarlılığı saptama yeteneği), direnç için prediktif değer (doğru direncin toplam dirence oranı), duyarlılık için prediktif değer (doğru duyarlılığın toplam duyarlılığa oranı), yeterlilik (toplam suş sayısı ile doğru sonuç arasındaki oran) ve tekrarlanabilirlik (benzer kültürler arasındaki iç-laboratuvar uyumu) (7).

LQAS metodu 10 çift suşun $\geq 90\%$ yeterlilikte ya da 95% güven aralığında yapılan laboratuvar tanımlamasına ve laboratuvar içi tekrarlanabilirliğe izin verir. Çalışmaya katılan laboratuvarların, gizlilik açısından isimleri verilmemiştir.

Bulgular

2005 yılında 10, 2006 yılında 2, 2007 yılında 3 ve 2008 Ocak ayında 1 olmak üzere toplam 16 laboratuvar DKK yeterlilik test çalışmasına katılmıştır. En geç 1.5 ay içerisinde her laboratuvarın İDT DKK Rapor Formu ile sonuçlar merkezimize ulaşmıştır (Şekil 1). Ancak 1 Üniversite Hastanesi Laboratuvarı (ÜHL) sonucunu bildirmemiştir. Sonuçlara göre Bölge Tüber-

Tablo 2. Konvansiyonel İlaç Duyarlılık Test Metodları için Önerilen Kritik Konsantrasyonlar (5)

Majör İlaçlar	Önerilen Kritik Konsantrasyonlar				
	LJ	7H10	7H11	BACTEC 460	MGIT 960
İzoniazid	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1
Rifampisin	40.0	1.0	1.0	2.0	2.0
Etambutol	2.0	5.0	7.5	2.5	5.0
Streptomisin	4.0	2.0	2.0	2.0	1.0

Tablo 1. 2005-Haziran ve 2008-Ocak Arasında İlaç Duyarlılık Testi Dış Kalite Kontrol Çalışmasına Katılan Tüberküloz Laboratuvarlarının Yıllara Göre Dağılımları

Katılan Laboratuvarlar	Yıllar				
	Haziran 2005	2006	2007	Ocak 2008	Toplam
Bölge Tüberküloz Laboratuvarı (BTL)	5		1		6
Göğüs Hastalıkları Hastanesi Laboratuvarı (GHHL)	1		1	1	3
Üniversite Hastanesi Laboratuvarı (ÜHL)	4	2	1		7
Toplam	10	2	3	1	16

küloz Laboratuvar (BTL)'lerinin hepsi (6 adet), 2 ÜHL ve 1 Göğüs Hastalıkları Hastanesi Laboratuvarı (GHHL), İDT çalışmaları için Löwenstein-Jensen besiyerinde proporsiyon yöntemini kullanmışlardır. 2 ÜHL ve 1 GHHL, BACTEC 460 radyometrik yöntemini kullanırken, 2 ÜHL MGIT 960 sistemiyle çalışmalarını gerçekleştirmiştir. Yalnızca 1 laboratuvar kullanıma hazır bir kit (TK Anti TB & PNB Kit, Salubris A.Ş., Türkiye) kullanmıştır.

Sonuçlar duyarlılık, özgüllük, direnç için prediktif değer, duyarlılık için prediktif değer, yeterlilik ve tekrarlanabilirlik açısından değerlendirilmiş ve İDT DKK Geri Bildirim Formu'na yazılarak merkezlere gönderilmiştir (Şekil 2).

Katılımcı laboratuvarların yıllara göre 4 majör ilaca karşı performansları Tablo 3'te verilmiştir. Sonuç bildiren toplam 15 laboratuvardan yalnızca 1'i SM, INH, RIF ve EMB için öz-

güllük, duyarlılık, yeterlilik, tekrarlanabilirlik ve prediktif değerlerin tamamında %100 başarı elde etmiştir. INH ve RIF için özgüllük, duyarlılık, yeterlilik, tekrarlanabilirlik ve prediktif değerler 6 laboratuvarda %100 bulunmuştur. ÜHL'den birinin SM, INH ve RIF için değerleri %100 iken, EMB için \geq %84.6 olduğu gözlenmiştir.

İki GHHL'den birinin INH ve RIF için özgüllük, duyarlılık, yeterlilik, tekrarlanabilirlik ve prediktif değerleri \geq %88.8 iken diğeri %100 bulunmuştur.

Bir BTL'nin sonuçlarına göre 1. turda INH ve RIF için özgüllük, duyarlılık, yeterlilik, tekrarlanabilirlik ve prediktif değerleri \geq %60 iken bu değerler 2. turda \geq %75'e yükselmiştir.

Laboratuvarların hata sayıları ile kullanılan yöntemler arasında ilişki gözlenmemiştir (Spearman'ın nonparametrik

Merkezin Adı: _____		Yıl: _____			
(Dünya Sağlık Örgütü, Roma Supranasyonel Tüberküloz Referans Laboratuvarı İşbirliği ile Hazırlanmıştır)					
No	Kültür No	SM (.....µg/ml)	INH (.....µg/ml)	RIF (.....µg/ml)	EMB (.....µg/ml)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

Dirençli=R	Kullanılan metod:
Duyarlı=S	Kritik proporsiyon:
	SM.....%
	INH.....%
	RIF.....%
	EMB.....%
Rapor Tarihi _____	Raporu Yazan _____

Şekil 1. İlaç Duyarlılık Testi Dış Kalite Kontrol Rapor Formu.

Merkezin Adı:	Raporu Gönderen:			
Suşların Gönderilme Tarihi:	Sonuçların Alındığı Tarih:			
Metod:				
PUAN TABLOSU				
	SM	INH	RIF	EMB
Toplam suş sayısı				
Toplam uyumlu sonuç				
Doğru direnç*				
Yanlış direnç*				
Doğru duyarlı*				
Yanlış duyarlı*				
Duyarlılık				
Özgüllük				
Direnç için prediktif değer				
Duyarlılık için prediktif değer				
Yeterlilik				
Tekrarlanabilirlik (aynı suşlar arasında uyumluluk)				
Rapor Tarihi:	Raporu Yazan:			
	Raporu Onaylayan:			

Şekil 2. İlaç Duyarlılık Testi Dış Kalite Kontrol Geri Bildirim Formu.

*"Doğru" ve "yanlış" ifadeleri, sonuçları daha önce bilinen suşlarla katılımcı laboratuvarın dirençli ve duyarlı olarak buldukları sonuçların uyumunu göstermek için kullanılmıştır.

korelasyon testi $r=0.09$, $p=0.12$). Hata sayısı kullanılan yöneme göre farklılık göstermemiştir (Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi $p=0.38$).

İrdeleme

1994 yılında DSÖ/İUATLD SRL ağı oluşturulmuştur (8). Bu ağın amacı bütün dünyadaki farklı laboratuvarlarda kullanılan duyarlılık test metodlarının doğruluğunu anlamak ve Antitüberküloz İlaç Direnci Sürveyansı üzerine gerçekleştirilen küresel projede katılımcı ülkelerdeki toplanan sürveyans verilerinin karşılaştırılabilirliğine izin vermektir. Bugün bu ağ genişlemiştir ve 23 SRL aktif olarak katılmaktadır. SRL ağındaki 5 dönem yeterlilik test sonuçları ağın performansının yıllar boyunca kayda değer iyileşmesini ileri sürmektedir. Bu süreç özellikle SM ve EMB duyarlılığı için delildi. Çünkü ilk yeterlilik testlerinde duyarlılık çok düşüktü. 1998'de bu iki ilacın duyarlılıkları %95'ten daha yüksek bulunmuştur. INH ve RIF için, duyarlılık proje başlangıcından beri sürekli yüksekti. Bu gerçek bireysel performansları iyileştirmek için SRL tarafından yapılan fazlaştırılmış çabaları yansıtmaktadır.

Bizim çalışmamıza paralel olarak, Laszlo ve arkadaşları (9)'nın çalışmasında 10 çift duyarlı ve dirençli suşlardan oluşan 5 adet kültür panelinin (toplam 100 suş) SM, INH, RIF ve EMB'ye karşı duyarlılıkları test edildi. İDT prosedürleri olarak proporsiyon, absolü konsantrasyon, direnç oranı metodu ve BACTEC 460 kullanıldı. *M. tuberculosis* İDT'nin verimlilik, duyarlılık, özgüllük ve laboratuvar içi tekrarlanabilirlikleri RIF ve

INH için laboratuvarların test ettikleri duyarlılık çok güvenilir (%97-99) iken, SM ve EMB testleri daha az güvenilir (%90-95) bulunmuştur. EMB testinin duyarlılığı 1. turda %60'tan 5. turda %98'e çıkmıştır. Bu araştırmacılar, düzenli yeterlilik testlerinin, çoğu gelişmiş TB laboratuvarlarında bile anlamlı ölçüde İDT kalitesini yükseltebildiğini göstermiştir. SRL ağı için, kabul edilebilir performans hedefleri olarak, SM ve EMB %92, INH ve RIF için sırasıyla %97 ve %99 ortalama İDT verimlilik seviyeleri önerilmiştir. Verimliliğin bu değerlerin altında olduğu durumlarda düzeltici faaliyet gerektirecektir. İDT için verimlilik seviyeleri (ortalama -1 standard sapmanın altında) daima SM ve EMB için %80, INH için %89 ve RIF için %95 standard performansın altında olarak kabul edilmektedir.

Laszlo ve arkadaşları (6)'nın diğer bir çalışmalarında, birinci tur kalite kontrolü için, direnç profilleri bilinen 20 adet *M. tuberculosis* suşundan oluşan yeterlilik panelleri, 16 laboratuvara gönderilerek SM, INH, RIF ve EMB'ye karşı duyarlılıkları test edildi. İDT prosedürleri olarak proporsiyon, absolü konsantrasyon, direnç oranı metodu ve BACTEC 460 kullanıldı. İlk tur yeterlilik testleri, SRL ağı içindeki İDT özgüllüğünün önemli ölçüde duyarlılığından daha yüksek olduğunu göstermiştir. INH ve RIF testi laboratuvarlar arası büyük bir uyum gösterirken, SM ve EMB'de uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmacılar, çok ilaca dirençli TB'yi tanımlayan INH ve RIF için İDT prosedürlerinin SRL ağı içinde çok güvenilir, ancak SM ve EMB için İDT prosedürlerinin hâlâ standardizasyona ihtiyacı olduğu yorumunu yapmışlardır.

Tablo 3. Yıllara Göre Katılımcı Laboratuvarların Dört Majör İlaça Karşı Performansı

İlaçlar	Parametreler	Dış Kalite Kontrolü Yılları			
		Haziran 2005	2006	2007	Ocak 2008
SM (%)	Duyarlılık	87	75	94	100
	Özgüllük	94	92	92	97
	DPD*	96	84	89	96
	HPD†	93	87	96	100
	Yeterlilik	90	85	93	98
	Tekrarlanabilirlik	87	83	85	97
INH (%)	Duyarlılık	92	100	100	100
	Özgüllük	93	97	96	100
	DPD*	95	96	95	100
	HPD†	97	100	100	100
	Yeterlilik	91	98	98	100
	Tekrarlanabilirlik	89	97	95	100
RIF (%)	Duyarlılık	93	100	100	100
	Özgüllük	94	92	88	89
	DPD*	94	96	95	33
	HPD†	97	94	91	100
	Yeterlilik	93	95	93	90
	Tekrarlanabilirlik	91	93	90	80
EMB (%)	Duyarlılık	74	83	100	100
	Özgüllük	96	67	50	40
	DPD*	98	75	70	0
	HPD†	87	57	50	100
	Yeterlilik	88	72	70	90
	Tekrarlanabilirlik	86	63	70	80

*Direnç için prediktif değer, †Duyarlılık için prediktif değer.

Bizim çalışmamızda da SM ve EMB için sırasıyla %92 ve %80, INH ve RIF için sırasıyla %97 ve %93 ortalama İDT verimlilik seviyeleri tespit edilmiştir. EMB testinin duyarlılığı 1. turda düşükken (%74), 2. turda (%100) yükselmiştir. Ancak genel olarak EMB yeterlilik açısından diğer ilaçlardan daha düşük bulunmuştur. Bir BTL, İDT DKK sonuçlarına göre duyarlılık ve verimlilik açısından tüm birinci kuşak ilaçlarda %90'ın altında olduğu için düzeltici önleyici faaliyet olarak o laboratuvara yerinde ziyaret gerçekleştirildi. Ayrıca orada çalışan personele eğitim verildi. 2. turda %90'ın üzerinde başarı sağlandığı gözlemlendi.

Jou ve arkadaşları (10), 2006 ve 2007 yıllarında Tayvan'da klinik mikobakteri laboratuvarlarının İDT kalitesini değerlendirmek amacıyla bir DKK pilot çalışması gerçekleştirmişlerdir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi katılımcı laboratuvarlara 20 adet *M. tuberculosis* suşlarından oluşan panel göndererek 4 majör ilacın doğruluk düzeylerini ölçmüşlerdir. 2006 yılında katılan laboratuvarların büyük çoğunluğunun 2007'deki İDT DKK performansında iyileşme olduğunu gözlemişlerdir ve İDT kalitesini güçlendirmek için DKK programını sürdürmenin gerekliliğini vurgulamışlardır.

Mitarai ve Mikobakteri İncelemeleri Komitesi (11) tarafından gerçekleştirilen çalışmada hastane ve özel laboratuvarlara Tüberküloz İDT DKK uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi katılımcı 48 laboratuvara 10 çift suştan oluşan panel testler göndererek kendi yöntemlerine göre çalıştıktan sonra, sonuçları duyarlılık, özgüllük, tekrarlanabilirlik yönünden değerlendirmişlerdir. Test kalitesini iyileştirmek ve sürdürmek için DKK'nın faydalı olduğu sonucuna varmışlardır.

Çalışmamız, laboratuvarların hata sayıları ile kullandıkları yöntemler arasında farklılık göstermemiştir. Bu durum, İDT çalışmalarında eğitimli ve tecrübeli laboratuvar personelinin kullanılması ve kullanılan test yöntemlerinin standardizasyonu ile hata oranının azalacağı düşüncesini aklı getirmektedir.

Sonuç olarak İDT çalışan laboratuvarların test standardizasyonları ve verimliliklerinin ölçülmesi açısından DKK uygulamaları faydalıdır. Bu nedenle İDT çalışan tüm TB laboratuvarlarının bu programlara katılmaları gereklidir. Bunun için DKK programları uygulayan diğer ülkeler model alınarak gerekli DKK uygulama zorunluluğu ile ilgili kanunlar ya da performans uygulamaları getirilerek tüm laboratuvarların katılımlarının sağlanması önerilmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med.* 1993; 328(16): 1137-44.
2. Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, Snider DE Jr. Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med.* 1992; 117(3): 257-9.
3. Pablos-Méndez A, Laszlo A, Bustreo F, et al. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva: WHO Global Tuberculosis Programme, 1997 (Publication no. WHO/GTB/97.229).
4. Migliori GB, Ambrosetti M, Fattorini L, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance: results of the 1998/1999 proficiency testing in Italy. SMIRA (Italian Multicentre Study on Antituberculosis Drug Resistance) Study Group. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4: 940-6.
5. Policy Guidance on TB drug susceptibility testing (DST) of second line drugs (SLD) [Internet]. Geneva: WHO [erişim 15 Temmuz 2010] http://www.who.int/tb/features_archive/xdr_mdr_policy_guidance/en/index.html.
6. Laszlo A, Rahman M, Raviglione M, Bustreo F. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/IUATLD Supranational Laboratory Network: first round of proficiency testing. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997; 1(3): 231-8.
7. Fattorini L, Iona E, Cirillo D, et al. External quality control of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility testing: results of two rounds in endemic countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12(2): 214-7.
8. Abe C. Standardization of laboratory tests for tuberculosis and their proficiency testing. *Kekkaku.* 2003; 78(8): 541-51.
9. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M. WHO/IUATLD Network of Supranational Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6(9): 748-56.
10. Jou R, Chiang CY, Yu CY, Wu MH. Proficiency of drug susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(9): 1142-7.
11. Mitarai S, Committee for Mycobacterial Examinations, Japanese Society for Tuberculosis. External quality assessment of drug susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis. *Kekkaku.* 2006; 81(8): 501-9.