

# İlacı Dirençli Tüberkülozun Tedavisi

## Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis: Review

Doç.Dr. Orhan BAYLAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi,  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 07.05.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.10.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Doç.Dr. Orhan BAYLAN  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dr\_obaylan@yahoo.com

**ÖZET** İlacı dirençli tüberküloz (TB), kemoterapi uygulamaları sonunda ortaya çıkan, insan yapımı önemli bir klinik sorundur. Yaygın ilacı dirençli (YİD) TB, birinci-basamak anti-TB ilaçlardan izoniyazit ve rifampisin direncine [çok ilacı dirençli (ÇİD) TB tanımı] ek olarak herhangi bir florokinolona ve parenteral verilen ikinci-basamak anti-TB ilaçlardan en azından birisine direnç gelişmesi durumudur. YİD-TB'nin ortaya çıkışı, özellikle ÇİD-TB hastalarının tedavisini daha da önemli hâle getirmiştir. Son olarak dünyada henüz birkaç olguda saptanan tüm birinci ve ikinci-basamak anti-TB ilaçlara dirençli olan yeni bir TB formu, "tüm ilaçlara dirençli (TİD) TB" olarak tanımlanmıştır. ÇİD ve YİD-TB'li hastaların tedavisi, izoniyazit ve rifampisin kullanılmadığından, ikinci-basamak anti-TB ilaçların uzun süre ve gözetim altında kullanımını gerektirmektedir. ÇİD ve YİD-TB'li hastaların tedavisi, TB kültürünün yanı sıra, birinci ve ikinci-basamak anti-TB ilaç duyarlılık testlerini yapabilecek güvenilir laboratuvar hizmetleri ile birlikte, yeterli donanıma sahip kurumlarda deneyimli uzmanlar tarafından uygulanmalıdır. ÇİD ve YİD-TB'li hastaların tedavisinde mikroorganizmanın duyarlı olduğu bildirilmiş 4-6 ilaçtan oluşan çoklu ilaç rejimleri, en azından 18-24 ay süreyle kullanılmalıdır. Tedavi rejimi parenteral bir ilaç içermeli ve bu ilaç kültür negatifliği sağlandıktan sonra en az dört ay süreyle kullanılmaya devam edilmelidir. Bu derlemede, özellikle son yıllarda tekrar önem kazanan ÇİD ve yeni tanımlanan YİD-TB başta olmak üzere, ilacı dirençli TB formlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar, bunların istenmeyen etkileri, tedavi prensipleri, tedavi takibi ile tedavi sonuçları üzerinde durulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** *Mycobacterium tuberculosis*; tüberküloz, çok ilacı dirençli tüberküloz; yaygın ilacı dirençli tüberküloz; antitüberküloz ajanları

**ABSTRACT** Drug-resistant tuberculosis (TB) is a significant manmade problem resulting from chemotherapy use. Extensively drug-resistant (XDR) TB is the development of resistance against any fluoroquinolones and at least one of the injectable second line anti-TB drugs in addition to resistance against isoniazide and rifampicin, first line anti-TB drugs, (definition of multidrug-resistant-MDR-TB). Emergence of XDR-TB made treatment of MDR-TB patients much more significant. Finally, a novel TB form (extremely drug-resistant-XXDR-TB) that is resistant to all first and second line anti-TB drugs detected in a few cases worldwide is defined as "TB resistant to all drugs". Treatment of patients with MDR and XDR-TB requires long term and monitored use of second line anti-TB drugs as isoniazide and rifampicin cannot be used. Treatment of MDR and XDR-TB patients should be managed by experienced specialists in institutions that are adequately equipped and have reliable laboratories that may perform first line and second line anti-TB susceptibility tests besides TB culture. Multidrug regimens composed of 4-6 drugs to which the infecting microorganism is susceptible should be used for at least 18-24 months to cure patients with MDR and XDR-TB. Treatment regimen should include a parenteral drug and this drug should be continued to be used for at least four months after cultures become negative. This review includes drugs that are used for the treatment of drug resistant TB forms, mainly MDR that has regained importance recently and newly defined XDR-TB, adverse effects of the drugs, treatment principles, follow-up and outcomes of treatment.

**Key Words:** *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis, multidrug resistant tuberculosis; extensively drug resistant tuberculosis; antituberculous agents

doi: 10.5336/medsci.2011-24602

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(3):788-804

**T**überküloz (TB), bilinen en eski hastalıklardan birisi olup, dünyanın çeşitli bölgelerinde hâlen ciddi bir problem olmaya devam etmektedir.<sup>1</sup> TB'nin artan sıklığı, TB tanısının hızlı bir şekilde konmasını ve anti-TB ilaç duyarlılık testlerinin yapılmasını gerektirmektedir. TB'nin hızlı tanısına yönelik çalışmalar hâlen devam etmektedir.<sup>2</sup> Özellikle çok ilaca dirençli (ÇİD) TB olmak üzere ilaçlara dirençli TB olgularında izlenen artış, TB kontrol programlarının başarısını tehdit eden en önemli faktördür.<sup>3</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), günümüzde dünya genelinde yaklaşık 500 000 ÇİD-TB olgusunun bulunduğunu tahmin etmektedir.<sup>4</sup> ÇİD-TB olguları için yapılan anti-TB duyarlılık testleri esnasında ikinci-basamak anti-TB ilaçlara dirençli çok sayıda TB olgusu ile karşılaşmıştır. Bu durum, ilaca dirençli TB ile ilgili yeni bir terminoloji olan yaygın ilaca dirençli (YİD) TB'nin tanımlanmasına yol açmıştır.<sup>1,5</sup> YİD-TB, birinci-basamak anti-TB ilaçlardan izoniyazit ve rifampisin direncine (ÇİD-TB tanımı) ek olarak TB tedavisinde kullanılan herhangi bir florokinolona ve parenteral verilen ikinci-basamak anti-TB ilaçlardan (kanamisin, kapreomisin ve amikasin) en azından birisine direnç gelişmesi durumudur. YİD-TB'nin ortaya çıkışı, özellikle ÇİD-TB hastalarının tedavisini daha da önemli hâle getirmiştir. En son olarak dünyada henüz birkaç olguda saptanan tüm birinci ve ikinci-basamak anti-TB ilaçlara dirençli yeni bir TB formu, "tüm ilaçlara dirençli (TİD) TB" şeklinde tanımlanmış olup bu form, TB'nin direnç sorununda en uç noktadır.<sup>1</sup> DSÖ, ÇİD-TB hastalarının tedavisini, TB kontrolünün temel bileşeni olarak kabul etmiş ve bu hususu 2006 yılında yayınladığı "Küresel Plan, 2006-2015" adlı metinde bildirmiştir.<sup>6</sup>

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı son beş yıldır "Verem Savaş Raporu" yayınlamaktadır. Son rapor, 2011 yılında yayınlanmış olup, 2009 yılına ait tüm ülke verilerini içermektedir. Bu rapora göre toplam 17402 TB'li hastanın 11554 (%66,4)'ü akciğer TB'lidir ve bu hastaların %63,6 (7354 hasta)'sına kültür yapılmıştır. Kültür yapılan hastaların %77,9 (5730 hasta)'unda kültürde üreme saptanmıştır. Kültür pozitif hastaların %75,2 (4311 hasta)'sinde ise birinci-basamak anti-TB ilaç duyarlılık testleri ya-

pılmıştır. Buna göre toplam 222 olguda (%5,1) ÇİD-TB saptanmıştır. Bu oran, eski olgularda %20,5 (123 olgu) ve yeni olgularda %2,7 (99 olgu) olarak detaylandırılmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın DSÖ'ye bildirdiği YİD-TB veya TİD-TB'li olgu henüz bulunmamaktadır.<sup>7</sup>

## TB TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

DSÖ, anti-TB ilaçların beş grup altında sınıflandırılmasını önermiştir.<sup>4</sup>

### Grup 1. Birinci-basamak oral anti-TB ilaçlar:

Bu grupta izoniyazit, rifampisin ve türevleri (rifabutun, rifapentin), etambutol ve pirazinamid bulunmaktadır. Grup 1 ilaçları, en etkili ve en iyi tolere edilebilen anti-TB ilaçlar olup, ilaca dirençli TB tedavisinde öncelikle tercih edilmelidirler.<sup>4,8-13</sup>

### Grup 2. Parenteral verilen anti-TB ilaçlar:

Bakterisidal etkinlikleri nedeniyle parenteral verilen aminoglukozitler (streptomisin, amikasin, kanamisin) ve polipeptitlerden kapreomisin, ÇİD-TB tedavisinin esas ilaçlarıdır. Birinci-basamak anti-TB ilaçlardan streptomisin, önceden hastaya verilmemiş ve bölgesel direnç oranı düşük ise, ÇİD-TB tedavisinde öncelikle tercih edilmelidir. Aksi durumda hastaya streptomisin yerine alternatif olarak amikasin, kanamisin veya kapreomisin verilebilir. Streptomisin ve kapreomisin hem intravenöz hem de intramusküler olarak, amikasin ve kanamisin ise sadece intravenöz olarak uygulanabilmektedir.<sup>4,8-13</sup>

### Grup 3. Florokinolonlar:

Florokinolonlar, etkinliği yüksek ve iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Bu grupta levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin bulunmaktadır. Florokinolonların anti-TB etkinlikleri sırasıyla "moksifloksasin=gatifloksasin >levofloksasin > ofloksasin = siprofloksasin" şeklindedir. Bu ilaçlar, oral kullanım dışında intravenöz olarak da uygulanabilir.<sup>4,8-13</sup> Diğer yeni florokinolonların etkinlikleri henüz araştırma safhasındadır. Ancak Temmuz 2010 tarihinde yayımlanan, YİD-TB hastaları arasında tedavi sonuçlarının araştırıldığı bir meta-analizde, yapılan ilaç duyarlılık testlerinde florokinolonlara direnç gösterilmiş olsa bile, son kuşak florokino-

lonların tedaviye önemli katkıda buldukları vurgulanmış; YİD-TB'li hastaların ampirik tedavi rejimlerine son kuşak florokinolonların eklenmesi tavsiye edilmiştir.<sup>14</sup>

**Grup 4. Oral bakteriyostatik ikinci-basamak anti-TB ilaçlar:** Bu grupta sikloserin, terizidon, para-aminosalisilik asit, tiasetazon ve tiyonamidlerden etiyonamid ve protiyonamid bulunmaktadır.<sup>4,8-13</sup>

**Grup 5. Anti-TB etkinliği kanıtlanmamış ilaçlar:** Bu grupta linezolit, klofazimin, amoksisilin-klavulanik asit ve klaritromisin bulunmaktadır. DSÖ, bu ilaçların rutin kullanımını önermemektedir; bu ilaçlar ancak diğer gruplardaki ilaçlarla etkin anti-TB tedavi rejiminin oluşturulamadığı durumlarda tercih edilmelidir.<sup>4,8-13</sup>

Yukarıda sınıflandırılan anti-TB ilaçların kullanım dozları ve diğer ilaçlar ile etkileşimleri Tablo 1'de verilmiştir.<sup>4,8-13</sup>

## ANTI-TB İLAÇ DUYARLILIK TESTLERİ

TB'li hastalar öncelikle geçmişte TB tedavi öyküsü olup olmamasına göre yeni ve eski olgular olarak ele alınmalıdır.<sup>4,13</sup> Amerikan Toraks Cemiyeti [American Thoracic Society (ATS)] ile Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)], yeni ve eski tüm olgular için birinci-basamak anti-TB ilaçların duyarlılık testlerinin yapılmasını önermektedirler.<sup>12,13</sup> Bir ya da birden fazla birinci-basamak anti-TB ilaca direnç saptanan, dirençli TB'li olgularla temas öyküsü olan, standart anti-TB tedavi görmekte iken üçüncü aydan sonra kültür pozitifliği devam eden, önceki çok sayıdaki tedavi denemelerinde başarısızlık veya uyumsuzluk yaşayan eski olguların bakteriyolojik/klinik/radyolojik kayıtları, kullandıkları ilaçlar, bu ilaçların dozları ve kullanım süreleri (ilaç anamnezleri) sorgulanmalıdır. Epidemiyolojik hikayeye dayanarak bu gibi hastaların yüksek ÇİD veya YİD-TB olma ihtimaline karşılık, olanaklar dâhilinde yeni hızlı moleküler temelli ilaç duyarlılık testleri yapılmalı veya klinik örnekleri derhal kültüre edilmeli ve elde edilen izolatların birinci-basamak anti-TB ilaç duyarlılık testlerinin yanı sıra, ikinci-basamak anti-TB ilaç duyarlılık testleri

de yapılmalıdır.<sup>5,12,13</sup> Birinci-basamak anti-TB ilaçların ilaç duyarlılık testleri birçok merkezde yapılabilmekle birlikte, Ankara'da bulunan Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı TB Laboratuvarı, ulusal TB referans laboratuvarı özelliği taşımaktadır. ÇİD-TB'li olgularda kullanılacak ikinci-basamak ilaçlara da sadece bu merkezde rutin olarak geleneksel duyarlılık testleri yapılmaktadır.

## İLACA DUYARLI TB TEDAVİSİ

DSÖ'nün TB kontrol programları kapsamında ilaca duyarlı ve öncesinde anti-TB tedavi öyküsü olmayan yeni TB olguları için günümüzde önerdiği standart tedavi yaklaşımı, kısa süreli ve dört ilacı [izoniyazit, rifampisin, pirazinamid ve etambutol (veya streptomisin)] kapsayan tedavi rejimidir. Bu rejimin ilk iki ayı dörtlü, takip eden dört ayı ise ikili ilaç (izoniyazit ve rifampisin) içermektedir. Tedavi etkinliğinden emin olunması için hastalar ilaçlarını doğrudan gözetimli tedavi (DGT) şeklinde almalıdır.<sup>1,5,15,16</sup> Randomize kontrollü çalışmalar ile geçerli kılınan bu tedavi rejimi, %95'i aşan bir oranda tedavi başarısıyla sonuçlanmaktadır.<sup>17</sup> Yaşlı hastalarda semptomlar sıklıkla özgül olmadığından ve bu semptomların çoğunlukla yaşlanma sonucu görülen değişikliklerden veya altta yatan diğer hastalıklardan kaynaklandığı sanıldığından yaşlı hastalara TB tanısı koymak hayli zordur. Aynı zamanda TB'li yaşlı hastaların tedavilerinde de problemler yaşanmaktadır. Bunlar, yaşlıların tedaviye uyum göstermeleri konusunda yaşanan zorluklar, tedavi toleranslarının zayıf olması ve sıklıkla altta yatan hastalıklarının bulunmasıdır. Birkaç ilacın birlikte alınması gerektiği durumlarda, yaşlıların bu ilaçları doğru zamanda ve yeterli dozda aldıklarından emin olmak mümkün değildir. Zayıf hafıza, iyi görememe, mental konfüzyon ve ilaçların yan etkileri, yaşlıların tedaviye uyum göstermelerini engelleyen en etkili faktörlerdir.<sup>18</sup>

## ÇİD VE YİD-TB TEDAVİSİ

Bilindiği gibi, izoniyazit ve rifampisin, günümüzde mevcut en güçlü iki anti-TB ilaçtır.<sup>8</sup> Rifampisinin gözetimsiz kullanımı, TB'li hastalarda rifampisine karşı direnç gelişmesine neden olmakta ve bu has-

**TABLO 1: Anti-TB ilaçlar, dozları, istenmeyen etkiler, ilaç etkileşimleri.**<sup>9,12,13,21,37,38,40</sup>

İlaçlar	Tavsiye Edilen Dozaj	Yaygın İstenmeyen Etkiler	İlaç Etkileşimleri	Düşünceler
<b>Birinci-basamak oral anti-TB ilaçlar (Grup 1)</b>				
INH	5 mg/kg, günde bir kez. Günde 300 mg aşılmamalı.	Transaminazlarda artış, hepatit, periferik nöropati, SSS toksisitesi, GIS intoleransı.	Fenitoin ve karbamazepin seviyeleri artabilir; INH ilaç düzeyi KS'ler ile azalabilir.	Öncesinde karaciğer hasarı olanlarda uygulanmamalı; alkolden kaçınılmalıdır. Beraberinde B6 vitamini verilmelidir.
RIF	10 mg/kg, günde bir kez. >50 kg: 600 mg; <50 kg: 450 mg	Karaciğer enzimlerinin artışı, hepatit, hemoliz, trombositopeni, aşırı duyarlılık, ateş, GIS rahatsızlıkları, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, idrar, gözyaşı veya diğer vücut sıvılarında renk değişikliği (kahverengi veya turuncu), trombositopeni..	Birçok ilaç etkileşimi: sitokrom P450 induksiyonu, doğum kontrol ilaçlarının etkinliğinin azalması.	Karaciğer fonksiyonları takip edilmeli; idrarın renklenebileceği konusunda hastaya bilgi verilmelidir. Rifampisine bağlı trombositopeni veya alerjik reaksiyon gelişen hastalarda, rifampisin tedavi rejiminden çıkarılır ve rifampisin içermeyen tedavi 12 aya uzatılır.
EMB	15-25 mg/kg, günde bir kez. Maksimum günde 2 g.	Optik nörit, hiperürisemi, seyrek olarak periferik nöropati.	Antiasitler absorpsiyonu azaltabilir; ETI, EMB'nin istenmeyen etkilerini artırabilir.	Görme keskinliği ve renk algılamasının aylık olarak taranması çok önemlidir. Önceden optik sinir lezyonu bulunan hastalarda kontrendikedir.
PZA	15-35 mg/kg, günde bir kez. Maksimum günde 2 g.	Artralji, hiperürisemi, toksik hepatit, GIS rahatsızlıkları.	ETI, hepatotoksite riskini artırabilir.	Asemptomatik hiperürisemiye dikkat edilmeli; karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir.
RIB	150-450 mg (maksimum 600 mg) veya 10mg/kg/gün, günde bir kez, ilaç düzeyinin takibi gerekli.	Anemi, nötropeni, üveit, GIS rahatsızlıkları, idrar ve diğer vücut sıvılarında renk (kahverengi veya turuncu) değişikliği, karaciğer enzimlerinde artış.	RIF'den daha zayıf sitokrom P450 indüktörü.	Karaciğer fonksiyon testlerinin takibi gerekir. Antiretroviral tedavi alan HIV ile enfekte hastalarda genellikle RIF yerine tercih edilmektedir. İdrarının renkleneceği konusunda hasta uyarılmalıdır.
<b>Parenteral verilen anti-TB ilaçlar (Grup 2)</b>				
SM	0.75-1 g günde bir kez (>50 kg: 1 g/gün; <50 kg: 0.75 g/gün) veya 15 mg/kg, günde bir kez. Maksimum birikmiş dozu 50 g.	İşitsel (duyma kaybı) ve vestibüler (vertigo) sinir hasarı (geri dönüşümsüz), renal yetmezlik (genellikle geri dönüşümlü), hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni, allerjiler, bulantı, döküntü, nöromusküler blokaj, enjeksiyon yerinde ağrı, hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, cilt reaksiyonları (lupoid reaksiyon).	Dikkat: Diğer nefrotoksik veya ototoksik ilaçlar aynı tüp sisteminde penisilinler ile birlikte verilmemelidir.	Odiyometri yapılmalı; birikmiş doz aşılmalı; renal fonksiyon yakın takip edilmelidir.
AMK	0.75-1 g günde bir kez (<50 kg: 0.75 g/gün; >50 kg: 1 g/gün); 15 mg/kg, kas içi, günde bir kez. Maksimum birikmiş dozu 50 g.	İşitsel (duyma kaybı) ve vestibüler (vertigo) sinir hasarı (geri dönüşümsüz), renal yetmezlik (genellikle geri dönüşümlü), hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni, allerjiler, bulantı, döküntü, nöromusküler blokaj, enjeksiyon yerinde ağrı, hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, cilt reaksiyonları (lupoid reaksiyon).	Dikkat: Diğer nefrotoksik veya ototoksik ilaçlar aynı tüp sisteminde penisilinler ile birlikte verilmemelidir; nondepolarize kas gevşeticilerinden kaçınılmalıdır.	Odiyometri yapılmalı; renal fonksiyon yakın takip edilmeli; uzun dönem IM tedaviden kaçınmak için IV port implantasyonu uygulanmalıdır.
CM	0.75-1 g günde bir kez (<50 kg: 0.75 g/gün; >50 kg: 1 g/gün); 15 mg/kg, kas içi, günde bir kez. Maksimum birikmiş dozu 50 g.	İşitsel (duyma kaybı) ve vestibüler (vertigo) sinir hasarı (geri dönüşümsüz), renal yetmezlik (genellikle geri dönüşümlü), Bartter-benzeri sendromu, hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni, allerjiler, bulantı, döküntü, nöromusküler blokaj, enjeksiyon yerinde ağrı, hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, cilt reaksiyonları (lupoid reaksiyon).	Dikkat: Diğer nefrotoksik veya ototoksik ilaçlar aynı tüp sisteminde penisilinler ile birlikte verilmemelidir; nondepolarize kas gevşeticilerinden kaçınılmalıdır.	Odiyometri yapılmalı; renal fonksiyon ile serum ve idrarda elektrolitler yakın takip edilmeli; uzun dönem IM tedaviden kaçınmak için IV port implantasyonu uygulanmalıdır.

devamı →

TABLO 1: devamı.

İlaçlar	Tavsiye Edilen Dozaj	Yaygın İstenmeyen Etkiler	İlaç Etkileşimleri	Düşünceler
KM	Maksimum birikmiş dozu 50 g. 15 mg/kg, kas içi, günde bir kez. 375-500 mg günde iki kez (<50 kg: 0.75 g/gün; >50 kg: 1 g/gün).	İşitsel (duyma kaybı) ve vestibüler (vertigo) sinir hasarı (geri dönüşümsüz), renal yetmezlik (genellikle geri dönüşümlü), hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni, allerjiler, bulantı, döküntü, nöromusküler blokaj, enjeksiyon yerinde ağrı, hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, cilt reaksiyonları (lupoid reaksiyon)	Dikkat: Diğer nefrotoksik veya ototoksik ilaçlar aynı tüp sisteminde penisilinler ile birlikte verilmemeli; nondepolarize kas gevşeticilerinden kaçınılmalıdır.	Odiyometri yapılmalı; renal fonksiyon ile serum ve idrarda elektrolitler yakın takip edilmeli; uzun dönem IM tedaviden kaçınmak için IV port implantasyonu uygulanmalıdır.
<b>Florokinolonlar (Grup 3)</b>				
L VX	500-1000 mg, oral, günde bir kez. Muhtemelen çok iyi anti-TB aktiviteye sahip.	GİS ve SSS rahatsızlıkları, tendon rüptürü (seyrek), hipersensitivite, Clostridium difficile koliti.	Antiasitler, kalsiyum, çinko, demir ve diğer katyonlar (süt ürünleri) belirgin olarak LVX düzeylerini azaltır.	QT intervalını uzatan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Alt solunum yolu enfeksiyonuna karşı florokinolonların yaygın kullanımı yüzünden artmış ilaç direnci beklenir.
CPX	500-750 mg, oral, günde iki kez. Muhtemelen çok iyi anti-TB aktiviteye sahip.	GİS intoleransı, SSS (baş ağrısı) rahatsızlıkları, anksiyete, uykusuzluk, deri döküntüsü, aşıllı tendon rüptürü (seyrek), hipersensitivite, Clostridium difficile koliti.	Antiasitler, kalsiyum, çinko, demir ve diğer katyonlar (süt ürünleri) belirgin olarak SIP düzeylerini azaltır.	QT intervalını uzatan diğer ilaçlardan kaçınılmalıdır. Alt solunum yolu enfeksiyonuna karşı florokinolonların yaygın kullanımı yüzünden artmış ilaç direnci beklenir.
OFL	600-800 mg, oral, günde iki kez. Muhtemelen çok iyi anti-TB aktiviteye sahip.	GİS intoleransı, SSS (baş ağrısı, nadiren onvüzyon) rahatsızlıkları, anksiyete, psikolojik istenmeyen etkiler, artralji, deri döküntüsü.	Antiasitler, kalsiyum, çinko, demir ve diğer katyonlar (süt ürünleri) belirgin olarak OFL düzeylerini azaltır.	QT intervalını uzatan diğer ilaçlardan kaçınılmalıdır. Alt solunum yolu enfeksiyonuna karşı florokinolonların yaygın kullanımı yüzünden artmış ilaç direnci beklenir.
GTX	400 mg, oral, günde bir kez. Muhtemelen çok iyi anti-TB aktiviteye sahip.	GİS rahatsızlıkları, baş ağrısı, baş dönmesi, halüsinasyonlar, artmış transaminazlar, QT uzaması, Clostridium difficile koliti.	Antiasitler, kalsiyum, çinko, demir ve diğer iki veya üç değerlikli katyonlar belirgin olarak GTX düzeylerini azaltır.	QT intervalını uzatan diğer ilaçlardan kaçınılmalıdır. Alt solunum yolu enfeksiyonuna karşı florokinolonların yaygın kullanımı yüzünden artmış ilaç direnci beklenir.
MFX	400 mg, oral, günde bir kez. Muhtemelen çok iyi anti-TB aktiviteye sahip.	GİS rahatsızlıkları, baş ağrısı, baş dönmesi, halüsinasyonlar, artmış transaminazlar, QT uzaması, Clostridium difficile koliti.	Antiasitler, kalsiyum, çinko, demir ve diğer iki veya üç değerlikli katyonlar belirgin olarak MFX düzeylerini azaltır.	QT intervalını uzatan diğer ilaçlardan kaçınılmalıdır. Alt solunum yolu enfeksiyonuna karşı florokinolonların yaygın kullanımı yüzünden artmış ilaç direnci beklenir.
<b>İkinci-basamak bakteriyostatik oral anti-TB ilaçlar (Grup 4)</b>				
CS	250 mg, oral, günde 2-3 kez (maksimum günde 1000 mg). 15-20 mg/kg, oral, günde iki kez.	SSS rahatsızlıkları, konvülsiyon, anksiyete, depresyon, psikotik reaksiyonlar, bayılmalar, intihar etme düşüncesi, baş dönmesi ve ağrısı, konfüzyon.	INH ve ETI/PRO'nun SSS istenmeyen etkilerini artırır.	Epilepsi hikayesi olan hastalarda kontrendikedir. İlk iki hafta içinde genellikle SSS istenmeyen etkileri görülmektedir.
TER	250 mg, oral, günde iki kez (maksimum günde 1000 mg).	Anksiyete, SSS rahatsızlıkları, konfüzyon, baş dönmesi, psikoz, bayılmalar, baş ağrısı.	INH ve PRO'nun SSS istenmeyen etkilerini artırır.	Epileptiklerde kontrendikedir. İlk iki hafta içinde genellikle SSS istenmeyen etkileri görülmektedir.
PAS	4000 mg, oral, günde 2-3 kez (10-12 g). 150 mg/kg, oral, günde 2-3 kez.	GİS intoleransı, abdominal hassasiyet, bulantı, anoreksi, diare, bulantı-kusma, hipersensitivite reaksiyonları, hepatik disfonksiyon, hipernatremi, hipokalemi, hipotiroidi.	INH'nin ilaç düzeylerini yükseltebilir; ETI, hepatotoksosite riskini artırabilir; digoksin absorpsiyonu azalır.	Ciddi renal bozukluğu bulunan hastalarda kontrendike (kristalüri riski); fatal hepatit riski (nadir)
TIA	50 mg günde 3 kez.	Hipersensitivite, GİS intoleransı, vertigo, hepatit.	Aminoglikozid kaynaklı ototoksiteyi muhtemelen artırmaktadır.	HIV pozitif bireylerde Stevens-Johnson sendromu riskinde artış olması yüzünden kaçınılmalıdır.
ETI	500-1000 mg, oral, günde bir kez. 10-20 mg/kg, oral, günde bir kez.	Ciddi GİS intoleransı, anoreksi, bulantı, kusma, metalik tat, diare, hepatotoksosite, SSS rahatsızlıkları, psikotik reaksiyonlar, depresyon, hipotiroidi, artralji, hipoglisemi, jinekomasti, saç dökülmesi, menstrüel düzensizlikler, impotans, akne, baş ağrısı, periferik nöropati.	INH seviyelerinde geçici artış; CS'nin nörotoksosite riskini ağırlaştırdığından bayılma hikayesi olanlarda kaçınılmalıdır.	GİS üzerinde ciddi istenmeyen etkileri ve ortostatik hipotansiyon.
PRO	500-1000 mg, oral, günde bir kez. 10-20 mg/kg, oral, günde bir kez.	Ciddi GİS intoleransı, epigastrik hassasiyet, anoreksi, bulantı, kusma, metalik tat, hepatotoksosite, SSS rahatsızlıkları, psikotik reaksiyonlar, hipotiroidi, hipoglisemi, jinekomasti, menstrüel düzensizlikler, impotans, akne, baş ağrısı, periferik nöropati.	INH seviyelerinde geçici artış görülür. CS'nin nörotoksosite riskini ağırlaştırmaktadır. Bu sebeple bayılma hikayesi olanlarda kaçınılmalıdır.	Ciddi GİS istenmeyen etkileri ve ortostatik hipotansiyon.

devamı →

TABLO 1: devamı.

İlaçlar	Tavsiye Edilen Dozaj	Yaygın İstenmeyen Etkiler	İlaç Etkileşimleri	Düşünceler
<b>Anti-TB aktivitesi kesin olmayan oral rezerv ilaçlar (Grup 5)</b>				
LIN	600 mg, günde tek doz. (MRSA ve VRE enfeksiyonları için 600 mg günde iki kez önerilmekte)	Trombositopeni, anemi, nöropati. İktiyozis, GIS kanaması ve rahatsızlıkları, bağırsak obstrüksiyonu, bulantı, kusma, deride renk değişikliği, fotosensitivite, dalak infarktüsü.	Buspiron, meperidon, fluksetin ve serotonin 5HT1 reseptör agonistleri ile birlikte kullanılmaktan kaçınılmalıdır.	Günde bir kez 600 mg verilmesi, günde iki doz verilmesi kadar etkili olup, aynı zamanda istenmeyen etkilerin daha az görülmesini sağlar.
CFZ	100-300 mg, oral, günde bir kez.	GIS rahatsızlıkları, diare, döküntü	Alüminyum-magnezyum antiasit, CFZ'nin absorpsiyonunu büyük oranda azaltabilir.	Multibasiller lepranın tedavisi için lisanslıdır.
AMX	1000 (875+125) mg, oral, günde iki kez veya 500+250 mg günde üç kez.	GIS rahatsızlıkları, ishal, döküntü	Allopurinol, döküntü riskini artırabilir; tetrasiklinlerin eş zamanlı kullanılmamasından kaçınılmalıdır.	Döküntü tipik olarak tedavinin ilk haftasından sonra görülür. Enfeksiyöz mononükleoz durumunda kaçınılmalıdır.
CLR	500 mg, oral, günde iki kez.		CLR, CYP 3A-4'ün inhibitörü ve bir substratı olup CYP 3A-4 uyarımları CLR'nin serum seviyelerini azaltırken inhibitörlerin seviyelerini artırabilir.	Azitromisin doku penetrasyonu CLR'den daha iyidir ve daha iyi tolere edilir, ancak TB tedavisinde etkinliği konusunda klinik verileri eksiktir.

AMK: Amikasin

AMX: Amoksisilin-klavulanik asit

CM: Kapreomisin

CFZ: Klofazimin

CLR: Klaritromisin

CYP 3A-4: Sitokrom P450 izoform 3A-4

CPX: Siprofloksasin

ECS: Sikloserin

EMB: Etambutol

GIS: Gastrointestinal

GTX: Gatifloksasin

IM: İntramusküler

INH: İsoniazid

IV: İntravenöz

KM: Kanamisin

KS: Kortikosteroid

LIN: Linezolid

LVX: Levofloksasin

MFX: Moksifloksasin

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

OFL: Ofloksasin

PAS: Para-aminosalisilik asit

PRO: Protionamid

PZA: Pirazinamid

RIB: Rifabutin

RIF: Rifampisin

SM: Streptomisin

SSS: Santral Sinir Sistemi

TER: Terizidon

TI: Etionamid

TIA: Tiasetazon

VRE: Vankomisine dirençli enterokok

talarda aynı zamanda izoniyazide de direnç gelişme riski arttığından ÇİD-TB oluşmaktadır.<sup>19</sup> Rifampisine tek başına direnç gelişmesi sık görülmemekle birlikte, bu durum esasen HIV/AIDS ile yaşayanlarda, daha ender olarak da malabsorpsiyon, ilaç etkileşimi ve *M. avium* için önceden profilaktik olarak rifampisin uygulanması gibi çeşitli nedenlerin varlığında ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla saptanan rifampisin direnci, ÇİD-TB'nin güçlü bir ön belirleyicisi olarak kabul edilebilir. Etkenin rifampisine tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte direnç geliştirmesi ile hastalığın kötü seyretmesi ve hastaların ölmesi arasında bir ilişkinin bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>16</sup>

ÇİD-TB, karmaşık, müdahalesi zor, ancak tedavi edilebilir bir hastalıktır; ancak tedavi sonuçları her zaman tatmin edici değildir. Tedavi sonucuna etki eden faktörlerin iyi bilinmesi ve uygun koşulların sağlanması, gelecekte başarı oranlarının daha da artmasını sağlayacaktır.<sup>20</sup> İlaça di-

rençli olan hastaların ilk değerlendirmesi zaman alıcıdır. Ancak bu işlem, uygulanacak etkili tedavi protokolünün belirlenmesinde ve dolayısıyla hastaların iyileşmesinde anahtar rol oynar. Eğer hasta daha önce TB tedavisi almışsa bu tedavinin detaylı bir şekilde planı çıkarılmalıdır. Hangi ilacın ne kadar ve hangi tarihlerde kullanıldığı hastanın kendisinden veya dispanser ile hastane kayıtlarından öğrenilmelidir. Ancak kayıtlarda ilaçlar verilmiş gibi gösterilse de hastanın bu ilaçları kullanmama ihtimali söz konusu olduğu için anamnez çok daha güvenilirdir. Hastaya ait eski takip dosyalarından elde edilecek olan mikrobiyolojik tetkik ve direnç testi sonuçları muhakkak incelenmelidir. Bazen mikrobiyolojik tetkik yapılsa dahi takipteki hatalardan dolayı sonuçlar hasta dosyasına kayıt edilmeyebilir. Bu yüzden laboratuvarından eski kayıtlar istenmelidir. İndeks olgu açısından hastaların yakın çevresi tekrar sorgulanmalıdır. Daha önce kullandığı ilaçlara karşı toleransı öğrenilmelidir.<sup>21</sup>

Öncesinde anti-TB tedavi öyküsü olmayan ancak birinci-basamak anti-TB ilaç duyarlılık testinde ÇİD-TB saptanan ve verilen standart anti-TB tedavi rejimine iyi klinik yanıt alınan olgularda %20-50 oranında tam iyileşme sağlandığından rejiminin değiştirilmemesi önerilmektedir. Ancak klinik yanıt kötü ise derhal yeni tedavi rejimi oluşturulmalıdır.<sup>4,13,15</sup> Sadece izoniyazit veya rifampisine direnç, diğer birinci-basamak anti-TB ilaçlar ile yönetilebilmekte iken, ÇİD-TB olgularının tedavisi zor ve oldukça karmaşıktır; yoğun mücadele gerektirir.<sup>1,5,6,8,16,17</sup> YİD-TB, ÇİD-TB'nin alt kategorisinde yer aldığından tedavi prensipleri de ÇİD-TB'ye benzemektedir.<sup>17</sup>

ÇİD ve YİD-TB'nin tedavisinde birinci-basamak anti-TB ilaçlara göre daha az tolere edilebilen, daha pahalı, genelde daha az etkili, tüberküloz kapasitesi daha sınırlı, sıklıkla toksik ve istenmeyen etkileri daha fazla olan ikinci-basamak anti-TB ilaçlar kullanılmaktadır.<sup>5,6,8,16,17,22,23</sup> DSÖ, son yıllarda evrensel düzeyde ÇİD ve YİD-TB'li hastaların tedavisi için yeni bir rehber serisi yayınlamıştır.<sup>8</sup> ÇİD ve YİD-TB bakımından yüksek riskli bir hasta ile karşılaşıldığında, hastanın bir an önce iyileştirilmesi ve bulaş riskinin azaltılması amacıyla DSÖ, CDC, ATS ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği [Infectious Diseases Society of America (IDSA)] tarafından önerilen şekilde ikinci-basamak rezerv anti-TB ilaçları da içeren ampirik tedavi rejimine, kültür ve duyarlılık testi sonuçları beklenmeksizin başlanılmalıdır.<sup>5,8,12,13</sup> Ampirik ÇİD ve YİD-TB tedavilerinin planlanmasında, TB basillerine ait bölgesel direnç paternlerinin bilinmesi önemlidir ve hastanın geçmişte kullandığı anti-TB ilaçlardan kaçınılması önemli bir prensiptir.<sup>8</sup> Ampirik ÇİD ve YİD-TB tedavi rejimi, hastanın klinik durumuna göre etkenin muhtemelen *in vitro* olarak duyarlı bulunduğu ve mümkün olduğunca daha önce tedavide hiç kullanılmamış birinci ya da ikinci-basamak en az 4-6 aktif anti-TB ilaçtan oluşan güçlü bir karma tedavi rejimidir.<sup>4,5,8,13,15,17,21</sup> Tedavi mutlaka bir aminoglikozit ve mümkünse özellikle son kuşak florokinolon içermelidir.<sup>4,13-15</sup> Tüm tedavi rejimlerine, başlangıçtan itibaren kültürlerin negatif saptandığı andan en azından altı ay sonrasına kadar devam

edecek şekilde, etkinlik, istenmeyen etki ve maliyet analizi de göz önüne alınarak parenteral bir anti-TB ilaç eklenmelidir.<sup>4,5,8,13,15,17</sup> Tedavi kılavuzları, başarısız bir tedavi rejimine sadece tek bir ilacın eklenmemesi gerektiğini açıkça belirtmektedir.<sup>5</sup> Kesin tedavi şeması, gerekirse kültür ve ilaç duyarlılık testi sonuçlarına göre yeniden düzenlenebilir.<sup>5,8,12,13</sup> Anti-TB tedavilere ek olarak tüm hastalar, komplikasyonların önlenmesi bakımından oral yoldan günlük 50-150 mg dozunda piri-doksin almalıdır.<sup>8</sup>

Dr. J. Furin, ÇİD ve YİD-TB hastalar için uyguladıkları stratejiyi şöyle açıklamıştır: [1] Hastalara, duyarlı olduğu saptanan herhangi bir birinci-basamak ilacı kullanınız. [2] Negatif kültürler saptandıktan en az altı ay sonrasına kadar tedaviye parenteral bir anti-TB ilaç ekleyiniz. [3] Mümkünse bir florokinolon kullanınız. [4] En azından dört veya beş ilaca ulaşmak için diğer ikinci-basamak anti-TB ilaçları ekleyiniz. [5] Eğer parankimal hasar ciddi ise ve YİD-TB varsa veya hastalık klinik bakımdan ilerlemiş ise anti-TB etkinliği *in vitro* olarak kanıtlanmış diğer ilaçları kullanınız.<sup>8</sup> DSÖ, 2011 yılında güncellediği rehberde göre ÇİD-TB'li hastaların tedavisine en az altı ay süreyle, kültür konversiyonundan sonra ise en az dört ay süreyle parenteral bir ilaç eklenmesini ve tedaviye grup 1'den başlayarak grup 5'e doğru olacak şekilde duyarlı olduğu bilinen veya düşünülen en az beş yeni ilaç ile başlanmasını ve ilaç seçiminde çapraz direnç sorununa dikkat edilmesini önermiştir.<sup>24</sup>

ÇİD-TB'nin tedavi süresi, ilaca duyarlı TB için kabul edilen standart tedavi süresinin yaklaşık iki ile dört katına kadar (kültür negatifliğini takip eden en az 18-24 ay sonrası) uzun olmalıdır.<sup>4,5,8,13,15,17,21</sup> Ampirik ve bireysel yaklaşımları barındıran tedavi rejiminde, uygun hasta bakımıyla birlikte tecrübe ve yeteneğe de ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>5</sup> ÇİD-TB tedavisi, özel merkezlerde, DGT şeklinde, yeterli miktarda ve sürekli ilaç temin edilerek, bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından bizzat yapılmalı veya onların konsültasyonu doğrultusunda yönetilmelidir.<sup>13,17</sup> HIV hastalığının artış göstermesi ve ölümcül YİD-TB salgınlarının ortaya çıkması, ilaca dirençli TB'nin tedavisini klinik ve toplum sağlığı

**TABLO 2: ÇİD-TB için tedavi rejimi oluşturmada genel prensiplerin özeti.<sup>4</sup>**

Temel Prensipler	Yorumlar
1. Kesin veya muhtemelen etkinliği yüksek olan en az dört ilaç kullanılmamalıdır. İlaçların etkinliği kesin değil ise özgül ilaç ve kararsızlık durumuna bağlı olarak 5-7 ilaç kullanılabilir.	Etkinlik, bir kısım etmenler tarafından desteklenmelidir. A. Antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarında duyarlı bulunmuş olmalıdır. B. Aynı ilaç ile tedavide başarısızlık öyküsü olmamalıdır. C. İlaça dirençli bireylerle bilinen yakın temas olmamalıdır. D. İlaç direnç taramalarında, benzer hastalarda ilaç direnci nadir olmalıdır. E. İlaç, bölgede çok sık kullanılmamalıdır.
2. Çapraz direnç gösteren ilaçlar kullanılmamalıdır.	A. Tüm rifamisinler (rifampisin, rifabutin, rifapenten, rifalazil), yüksek düzeyde çapraz direnç gösterirler. B. İn vitro bilgiler, eski nesil florokinolonların dirençli olduğu durumlarda bazı yeni nesil florokinolonların duyarlı kaldığının gösterilmesi florokinolonların değişken çapraz dirence sahip olduklarını düşündürmektedir. C. Aminoglikozit ve polipeptitlerin tümü çapraz dirence sahip değildir; genelde sadece kanamisin ve amikasin tam olarak çapraz dirence sahiptir.
3. Hasta açısından güvenli olmayan ilaçlar tedaviden çıkarılmalıdır.	A. Ciddi allerji veya kontrol edilemeyen intolerans geliştirdiği bilinenler. B. Böbrek yetmezliği, sağırılık, hepatit, depresyon ve/veya psikoza içeren ciddi istenmeyen etkilerin yüksek riski. C. İlaç kalitesinin bilinmediği veya şüpheli olduğu durumlar.
4. Grup 1-5 içinde yer alan ilaçlar, güçlerine bakılarak hiyerarşik sırayla tedaviye dâhil edilmelidir.	A. Muhtemelen etkili olan, herhangi bir grup 1 (oral birinci-basamak) ilacı kullanınız. B. Parenteral verilen (grup 2 ilaçlar) etkili bir aminoglikozid veya polipeptidi kullanınız. C. Bir florokinolon (grup 3) kullanınız. D. En az dört etkili ilacı barındıran bir tedavi rejimini oluşturmak için grup 4 içindeki arta kalan ilaçlardan kullanınız. Dört veya daha az ilaçlı rejimlerde, en az dördünün yüksek olasılıkla etkili olduğu temelinde, toplamda 5-7 ilaca çıkarmak için muhtemelen etkili olduğu bilinen ikinci-basamak ilaçlardan ekleyiniz. Kullanılacak ilaç sayısı, kararsızlık derecesine bağlı olmalıdır. E. Muhtemelen etkili olan en az dört ilacı oluşturmak için grup 5 ilaçlardan ihtiyaç ölçüsünde kullanınız.
5. Kullanılacak her bir ilaç ile meydana gelebilecek istenmeyen etkilerin önlenmesi, takibi ve tedavi edilmesi konusunda hazırlıklı olunmalıdır.	A. Hematoloji, biyokimya, seroloji ve odiyometri laboratuvarı hizmetlerinin mevcut olduğundan emin olunuz. B. Tedavi rejimine başlamadan önce klinik ve laboratuvar iletişimini oluşturunuz. C. Zor tolere edilen ilaçları aşamalı olarak başlayınız. Etyonamid/protilyonamid, sikloserin ve para-aminosalisilik asidi günlük dozlara bölünüz. D. İstenmeyen etkilerin kontrol edilebilmesi için yardımcı ilaçların mevcut olduğundan emin olunuz. E. Tüm dozları doğrudan gözetim altında uygulayınız.

düzeyinde daha zor hâle getirmiştir. Bununla birlikte, uluslararası işbirliği ve planlama ile ÇİD ve YİD-TB'si olan hastalar, nerede yaşadıklarından bağımsız olarak hastalıklarının iyileşeceği konusunda ümit taşımalarıdır.<sup>8</sup> ÇİD-TB için tedavi rejimi oluşturmada uygulanması önerilen genel prensiplerin özeti Tablo 2'de sunulmuştur.

Ülkemizde birinci ve ikinci-basamak anti-TB ilaçların eczane satışı yoktur. Tüm anti-TB ilaçları, ancak Sağlık Bakanlığı kanalıyla temin edilmekte, ilaçlar tedavi merkezlerine veya DGT yapılan merkezlere gönderilmektedir. Ülkemizde dört merkezde ÇİD-TB tedavisi yapılmaktadır; bunlar, Ankara Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul Yedikule

Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir Tepecik Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi şeklinde sıralanabilir. Sağlık Bakanlığı, son birkaç yıldır yürütmekte olduğu "Sağlıkta Reform" uygulamaları kapsamında verem savaşının yapılması ve TB kontrol programının belirlenmesi amacıyla 2010 yılında iki verem çalışmayı düzenlemiş, ancak Verem Savaş Dispanserleri'nin geleceği henüz karara bağlanamamıştır. Halen yapılan uygulama şu şekildedir. Tanı konulan veya TB şüphesi olan her hasta, Verem Savaş Dispanserleri'ne yönlendirilmekte ve tedavi bu merkezin planlaması dâhilinde,

DGT protokolünü alması ile yapılmaktadır. Dirençli oldukları düşünülen olgular yukarıda belirtilen dört merkeze yönlendirilerek tedavi edilmektedir. Bu merkezlerden yapılmış başarılı ÇİD-TB tedavi sonuçlarını içeren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>20,25,26</sup>

## ANTI-TB TEDAVİLERİN İSTENMEYEN ETKİLERİ

Anti-TB tedavilerin istenmeyen etkilerinin etkin olarak yönetimi, ilaca dirençli TB tedavisinin esaslarındandır. Ciddi istenmeyen etkilerin erken saptanması ve doğru yönetimi hayati önem taşımaktadır.<sup>4,27</sup> ÇİD ve YİD-TB'lerin tedavisi esnasında ortaya çıkan istenmeyen etkiler ile tedavi başarısı iyi değerlendirilmelidir.<sup>8</sup> Kontrol edilemeyen istenmeyen etkiler, tedaviye uyumun bozulmasına ya da tedavi terkine neden olabilir. Özellikle tedavinin başlarında ilaçlara tolerans düşüktür. ÇİD ve YİD-TB'li olgularda kullanılan ikinci-basamak ilaçlar, toksisitesi yüksek ilaçlardır. Ancak bu olgularda kullanılacak ilaçların sınırlı sayıda olması, önemli istenmeyen etkiler ortaya çıksa bile hastalara verilmeye devam edilmesini zorunlu kılmaktadır.<sup>4,27</sup> Ancak yine de yapılan birçok araştırma, tedavi rejimini aksatmaksızın birçok istenmeyen etkinin ayakta tedavi edilebileceğini (%98) göstermiştir.<sup>9,27</sup>

Minör istenmeyen etkiler önceden tahmin ve kontrol edilebilir.<sup>4,27</sup> Transaminazlardaki geçici yükselme, genellikle tedavinin ilk haftalarında meydana gelmekte, ancak çoğu zaman tedavinin kesilmesine gerek kalmaksızın spontan olarak normal düzeye inmektedir. Asemptomatik geçici transaminaz yüksekliği, izoniyazit profilaksisi alan çocuklarda %0-13,6 oranında bildirilmiş olup, sıklığı yaş ile artış göstermektedir.<sup>28</sup> Özellikle yaşlı insanlar, anti-TB ilaçların yan etkileri bakımından sürekli izlenmeli, eğer karaciğer veya böbrek yetmezlikleri varsa verilen ilaç dozlarına dikkat edilmelidir. Yaşlılarda anti-TB ilaçlara karşı izlenen reaksiyon, genç hastalardakine nazaran yaklaşık üç kat daha fazladır.<sup>18</sup>

Anti-TB tedavi esnasında istenmeyen etkilerin gelişiminde altta yatan diğer risk faktörlerinin önemi büyüktür. Örneğin anti-TB tedavi gören hastalarda sık görülen istenmeyen etkilerden biri

olan hepatotoksisitenin gelişiminde ileri yaş, cinsiyet, kötü beslenme, karaciğer hastalığı, uygunsuz ilaç kullanımı, hepatit B, C ve HIV enfeksiyonları ile alkol alımının etkin rol oynadığı ileri sürülmektedir.<sup>18,28</sup> Etambutole bağlı optik nöropati gelişiminde risk faktörlerini diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, alkolizm, ateroskleroz ve ileri yaş oluşturmaktadır.<sup>18,29</sup> Sağlıklı yaşlılarda da bazı görme bozukluklarına sık rastlanıldığından, etambutol tedavisine başlanmadan önce yaşlı hastaların, görme keskinliği ve renk ayırımını içeren kapsamlı bir göz muayenesinden geçmeleri sağlanmalıdır. Katarakt veya retinopatisi bulunan belirgin renal disfonksiyonlu ve görme değişiklikleri zor değerlendirilen yaşlı hastalarda etambutol uygulanmasının faydaları, riskleri ile kıyaslanmalıdır. Streptomisine bağlı geri dönüşümsüz nefrotoksisite ve ototoksisite gelişme sıklığı, öncesinde böbrek yetmezliği bulunan hastalarda daha fazladır. Normal yaşlanma sonucunda da renal fonksiyon ve işitme keskinliğinde azalma, vestibüler fonksiyonlarda bozulma görülebildiği için yaşlı hastalar, ciddi olarak ototoksisite ve nefrotoksisite riski altındadırlar. Diğer hastalıklar nedeni ile tedavi gören yaşlı hastalarda ilaç reaksiyonları da dikkate alınmalıdır. Örneğin izoniyazit, fenitoinin antikonvülsan etkisini azaltabilir; rifampisin, digoksinin, tolbutamidin ve kortikosteroidlerin etkisini engelleyebilir.<sup>18</sup> Dolayısıyla hastaların anti-TB tedaviye başlamadan önce detaylı bir şekilde değerlendirilmesi, tüm risk faktörlerinin ortaya konması, kullandıkları ilaçların ve altta yatan hastalıkların bilinmesi önemlidir. Hastaların istenmeyen etkiler konusunda bilgilendirilmesi ve tedavi süresince olası istenmeyen etkiler açısından sorgulanması gereklidir.<sup>4,18,27</sup> Bazı uzmanlar, bu konuda ortak görüş olmasa da, ikinci-basamak anti-TB ilaçların toksisite takibi için serum ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesini yararlı bulmaktadır.<sup>17</sup> Ancak ülkemizde, İstanbul'da özel bir merkez dışında, kamu kurumları da dâhil olmak üzere, anti-TB ilaçların serum konsantrasyonlarına bakabilen başka bir merkez şu an için ne yazık ki bulunamamıştır.

Anti-TB ilaçların yaygın istenmeyen etkileri Tablo 1'de sunulmuştur.<sup>4,8-13</sup>

## ANTI-TB TEDAVİ TAKİBİ

Tedavi alan tüm hastaların tedaviye yanıtları, tedavi süresi boyunca en az ayda bir alınan klinik örneklerden aside dirençli basil (ARB) yönünden hazırlanan boyalı yayma preparatların mikroskopik olarak incelenmesi ve mikobakteri kültürlerinin yapılması ile takip edilir.<sup>8,17</sup> Hastalar, parenteral tedavi alırken aylık, sonrasında ise 2-3 ayda bir, istenmeyen etki kontrolü için hastaneye gelmelidir.<sup>8</sup> Tedavilerinin ilk 2-4 ayında balgam kültürleri negatifleşmeyen hastalarda tedavi başarısızlığı ihtimali fazladır. Relaps kontrolleri, en azından tedavinin tamamlanmasından sonraki iki yıl boyunca alınan klinik örneklerin incelenmesi ile yapılmalıdır.<sup>17</sup> ÇİD ve YİD-TB tedavisi esnasında hastalarda yapılması gereken temel laboratuvar testleri ve tedavi esnasında hastaların izlenme sıklığı, başlangıç, aylık, her 3-6 aylık ve her 6-12 aylık rutin izlemler olarak aşağıdaki gibi planlanmalıdır.<sup>8,18</sup>

**Başlangıç:** Boyalı yayma preparatlarının ARB yönünden mikroskopik incelenmesi, mikobakteri kültürü, anti-TB ilaç duyarlılık testi, tam kan sayımı, Anti-HIV testi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, gebelik testi.

**Aylık izlem:** Boyalı yayma preparatlarının ARB yönünden mikroskopik incelenmesi, mikobakteri kültürü, karaciğer fonksiyon testleri (yaşlılarda), böbrek fonksiyon testleri (parenteral verilen ilaç kullanırken), elektrolitler (parenteral verilen ilaç kullanırken).

**Her 3-6 ayda yapılan izlem:** Karaciğer fonksiyon testleri.

**Her 6-12 ayda yapılan izlem:** Tam kan sayımı ve göğüs radyografisi.

## İLACA DİRENÇLİ TB HASTALARINDA CERRAHİ TEDAVİ

TB hastalarında cerrahi tedavi, tıbbi tedavinin bir tamamlayıcısı olarak uzun yıllardır savunulmaktadır.<sup>8</sup> ÇİD-TB ile ilgili gözlemsel bir çalışmada, cerrahi tedavi gören hastaların tedavi sonuçlarının daha başarılı olduğu saptanmıştır. YİD-TB'nin tedavisi de cerrahi rezeksiyon içerebilir.<sup>17</sup> Genel ola-

rak komplikasyonların (hemoptizi gibi) ortaya çıktığı, mümkün olan en iyi tedaviye rağmen 4-6 ay sonra bile hâlen hastanın balgam ARB yayma veya kültürlerinin pozitif olduğu, yapısal anormallik nedeniyle doku perfüzyonunun iyi olmadığı, hastanın direnç paterninin sadece anti-TB ilaçlarla tedavisinin mümkün olmadığını gösterdiği durumlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.<sup>8,17</sup> Cerrahi tedavi endikasyonu, a) tedavi başarısızlığı veya yüksek nüks olasılığı olan ve çok sayıda ilaca direnç saptanan olgularda, b) kardiyopulmoner fonksiyonu yeterli olan, rezeksiyona uygun, lokalize kaviteli ve/veya nekrotik yıkım oluşmuş hastalığı bulunanlarda, c) tıbbi tedaviye rağmen kültür pozitifliği devam edenlerde ve d) cerrahi sonrası mikobakteriyel yayılımı azaltacak, bronşiyal güdüğün iyileşmesi için gerekli olan yeterli ilacın bulunduğu hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu bulunmaktadır.<sup>13</sup>

Cerrahi tedavi için en iyi adaylar, fokal hastalığı olan ve lobektomi veya pnömonektomiden sonra nispeten geriye yeterli miktarda hastaliksiz akciğer dokusu kalacak olan hastalardır. Tıbbi tedaviye ek olarak cerrahi işlem, akciğer rezeksiyonu yapma konusunda tecrübeli cerrahlar tarafından ve postoperatif bakımın iyi olduğu merkezlerde, tercihen kültür konversiyonundan sonra ya da en azından birkaç aylık tedaviden sonra yapılmalıdır.<sup>13,17</sup> Cerrahi tedavi endikasyonu, lezyonları ağırlıklı olarak tek akciğerinde olan hastalar için konmalı ve hastanın genel durumu rezeksiyon cerrahisine uygun olmalıdır. Çünkü TB'li hastaların toraks cerrahisinde komplikasyon riski yüksektir. Hastalıklı bölgenin tamamen rezeke edilmesi gerekir. Bu yaklaşım özellikle operasyondan önce balgam kültürü negatifleşmeyen hastalarda postoperatif komplikasyonların ortaya çıkması yönünden önemlidir.<sup>21</sup>

Tıbbi tedavi, cerrahi işlem sonrası her zaman tamamlanmalıdır.<sup>17</sup> Kaynakların kısıtlı olduğu yerlerde yaşayan inatçı ÇİD veya YİD-TB'li hastalarda uygulanan cerrahi tedavi ile mükemmel klinik sonuçlar alınmıştır. Erken hastalık döneminde yapılan cerrahi tedavi, sıklıkla geç dönemde uygulanan daha yararlıdır. Ancak bilateral hastalık durumunda torakoplasti gibi non-rezektif cerrahi

işlemlerin rolü hâlen tartışmalıdır.<sup>8</sup> Dolayısıyla günümüzde ilaca dirençli TB hastalığında cerrahi tedavinin sınırları net olarak belirlenememiştir.<sup>13</sup>

Kır ve ark., 1993-1996 yılları arasında HIV negatif 27 ÇİD-TB olgusunda adjuvan tedavi olarak cerrahi tedavi sonuçlarını değerlendirmişler, tek başına tıbbi tedavi ile elde edilen başarıya göre, cerrahi tedavinin kemoterapi ile kombine edilmesi durumunda daha olumlu sonuç sağlandığını göstermişlerdir.<sup>25</sup>

## HIV/AIDS VE İLACA DİRENÇLİ TB TEDAVİSİ

HIV pozitif hastaların ÇİD ve YİD-TB ile ko-enfekte olma ve bunlar nedeniyle durumlarının kötüleşme olasılıkları, HIV enfeksiyonu bulunmayan hastalara nazaran daha fazladır.<sup>5,8</sup> Singh ve ark., Hindistan'da bir AIDS kliniğinde, tam gelişmiş YİD-TB'li hastalar arasında mortalite oranının yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>30</sup> Çalışmada, HIV-TB ko-enfeksiyonundan şüphelenilen 54 hastanın 12 (%22,2)'sine ÇİD-TB, dördüne (%33,3) ise YİD-TB tanısı konmuştur; YİD-TB'li hastaların tümü, tanı sonrasında geçen 2,6 ay içinde ölmüşlerdir.<sup>30</sup> CD4 sayısı 200 hücre/mm<sup>3</sup>'den düşük olan tüm HIV pozitif hastalarda, antiretroviral tedavinin yanı sıra anti-TB tedavi düşünülmelidir ve bu uygulamanın bazı durumlarda başarılı olduğu gösterilmiştir. HIV/YİD-TB ko-enfeksiyonunda agresif tedavi yaklaşımı tercih edilmelidir. Kullanılan ilaçların hem etkileşimlerinden hem de toksisitelerinin birleşiminden kaçınmak için hastalar dikkatli bir şekilde izlem altında tutulmalıdır.<sup>8</sup>

## PEDİATRİK YAŞ GRUBUNDA İLACA DİRENÇLİ TB TEDAVİSİ

Pediyatrik ÇİD/YİD-TB ciddi bir küresel sorundur. Çocuklarda balgam örneklerinin elde edilebilmesi sıklıkla sorunlu olduğundan ÇİD/YİD-TB tanısı daha zor konmaktadır. Her ne kadar bazı ikinci-basamak anti-TB ilaçların pediatrik yaş gruplarında kullanılması önerilmese de, bu ilaçları kullanan çoğu çocukta çok az problem yaşanmıştır. Genel olarak çocuklarda ÇİD/YİD-TB tedavisi, yetişkinlerin ÇİD/YİD-TB'sinde uygulanan tedavi prensiplerine benzer olarak agresif ve ağırlığa dayalı dozaj şeması ile yapılmalıdır.<sup>8</sup>

## GEBELİKTE İLACA DİRENÇLİ TB TEDAVİSİ

Gebelik, ÇİD/YİD-TB ile daha karmaşık hâle gelmektedir. Eğer gebe hastada ÇİD/YİD-TB tedavi edilmez ise hastalığın ilerlemesi, fetal kayıp ve aneden bebeğe postpartum bulaşma açısından risk artar. Tedavi başlangıcında, bazı ikinci-basamak anti-TB ilaçların potansiyel teratojenik etkileri bulunduğu ve çoğu ikinci-basamak anti-TB ilaçların güvenilirliği konusunda çok az insan verisi olduğu gerçeği dikkate alınmalıdır. Potansiyel olarak toksik anti-TB ilaçların kullanımını ilk trimester sonrasına erteleyen, aynı zamanda doğum zamanında balgam sterilizasyonu ve klinik iyileşmeyi sağlayan agresif bir tedavi rejimi, ÇİD veya YİD-TB'si olan küçük bir grup gebe kadında denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Hem tedavi edilen annelerin hem de onlardan doğan bebeklerin uzun dönem takipleri, agresif tedavi rejiminin mükemmel sonuçlarını ortaya koymuştur.<sup>8</sup>

## BÖBREK YETMEZLİĞİNDE İLACA DİRENÇLİ TB TEDAVİSİ

Böbrek yetmezliğinde TB gelişme sıklığı, muhtemelen hücrel bağışıklığın bozulması nedeniyle sağlıklı bireylere nazaran 10 kattan fazladır.<sup>31-33</sup> Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, aynı zamanda anti-TB ilaçların toksisite riskleri artmaktadır.<sup>32</sup> Anti-TB tedavide uygulanması gereken kurallar, bu hastalar için de geçerlidir. Ancak halen en uygun tedavi konusunda yeterli kontrollü çalışma ve kabul edilmiş bir uzlaşma yoktur. Birçok anti-TB ilaç için diyaliz hastalarında doz ayarlanmasına gereksinim bulunmaktadır.<sup>31-33</sup> Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda izoniyazidin 5 mg/kg/gün dozunda 300 mg'a kadar kullanılabilceği, ancak kreatinin klirensi 10 mL/dk altında olanlarda ilacın yarı ömrü uzadığından, dozun 150-200 mg/gün düzeyine kadar indirilmesi ve ilaç diyalizle vücuttan atıldığı için hastalara dozun diyalizden sonra verilmesi gerektiği ileri sürülmektedir.<sup>32,33</sup> Ancak böbrek yetmezliği bulunan veya hemodiyaliz uygulanan hastaların izoniyazidi 15/mg/kg/gün dozuna kadar iyi tolere etmesi, izoniyazit metabolitlerinin çoğunluğunun toksik olmaması ve günde 200 mg dozun altında terapötik

etkinliğin azaldığına ilişkin verilerin bulunması nedeniyle izoniyazit dozunun bu hastalarda ayarlanmasına gerek bulunmadığını bildiren makaleler de bulunmaktadır.<sup>34</sup> Rifampisin karaciğerde metabolize olduğundan, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda tam doz kullanılabilir.<sup>34</sup> Ancak böbrek yetmezliği bulunan hastalarda bu ilacın yarı dozda uygulanmasını önerenler de mevcuttur.<sup>32,33</sup> Etambutol ve metabolitleri, böbrek yetmezliğinde birikebilir. Kreatinin klirensi 30-50 mL/dk olan hastalarda dozlar arası süre, genellikle her 36 saatte bir olmak üzere uzun tutulmalıdır. Hemodiyaliz uygulananlarda veya kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında bulunanlarda doz, haftada üç kez olmak üzere 15-20 mg/kg olmalıdır. Etambutol, periton diyalizi ve daha az düzeyde hemodiyaliz ile ortadan kaldırılmaktadır. Pirazinamidin metabolitleri, böbrekler ile elimine edilmektedir ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda ilaç birikebilir. Aynı zamanda pirazinamid nedenli hiperürisemi gelişme riski, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda artış göstermektedir. Bu nedenle bu hastalarda pirazinamidin dozu azaltılmalı, kreatinin klirensi 10 mL/dk olanlarda doz yarıya indirilmelidir. Kreatinin klirensi 30 mL/dk olan hastalarda veya hemodiyaliz uygulananlarda diyalizden 24 saat önce pirazinamid, 25-35 mg/kg dozunda haftada üç kez verilmelidir.<sup>34</sup>

Böbrek yetmezliği bulunan hastaların ÇİD-TB tedavisinde, içerisinde etambutol, terizidon, pirazinamid ve bir florokinolon (levofloksasin veya ofloksasin) bulunan karma tedavi rejimleri önerilmektedir. YİD-TB olguları, üçüncü basamak sağlık merkezinde takip edilmeli ve bireysel kortikosteroid ilaç rejimleri (kapreomisin, moksifloksasin, paraaminosalisilik asit ve etiyonamid) uygulanmalıdır. Aminoglukozitler, neredeyse sadece böbrekler tarafından elimine edildiğinden, kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda ilaç dozu, haftada 2-3 kez uygulanmak üzere 12-15 mg/kg/gün olacak şekilde düzenlenmelidir. İlaç, periton diyalizi ve hemodiyaliz ile ortadan kaldırıldığından, ilaç uygulaması, diyalizden sonra yapılmalıdır. Amikasin ve kanamisin arasında çapraz direnç gelişebilmesine rağmen streptomisin ve amikasin veya kanamisin arasında çapraz reaksiyon geliştiği bil-

dirilmemiştir. Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda florokinolonlar ve sikloserin/terizidon dozları ayarlanmalıdır. DSÖ, böbrek yetmezliği bulunan ve kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalar için ofloksasin ve levofloksasin dozlarını haftada üç kez olmak üzere sırasıyla 600-800 mg ve 750-1000 mg olarak önermektedir. Moksifloksasinin dozunun ayarlamak gerekli değildir. Florokinolonlar, periton diyalizi ve hemodiyalizden etkilenmemektedir. Kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda tavsiye edilen sikloserin/terizidon dozu, 250 mg/gün veya bir haftada üç kez 500 mg'dır. Hastalar, nörotoksisite belirtileri yönünden yakından takip edilmelidir. Hemodiyaliz, ilacın %56'sını ortadan kaldırdığından, hemodiyaliz sonrası hastalara bir haftada üç kez olmak üzere 500 mg dozunda sikloserin/terizidon verilmelidir. Kreatinin klirensi <30 mL/dk olan ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda etiyonamid, 250-500 mg/gün dozuna indirilmelidir. Etiyonamid, hemodiyalizden etkilenmemektedir. Kapreomisin, kreatinin klirensi <30 mL/dk olan ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu gibi durumlarda doz, bir haftada 2-3 kere olmak üzere 12-15 mg/kg şeklinde düzenlenmelidir. İlaç, diyaliz ile ortadan kaldırıldığından ilaç uygulaması, diyalizde sonra yapılmalıdır. Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda paraaminosalisilik asit dozunun ayarlamak gerekli değildir. Bununla birlikte, sodyum paraaminosalisilik asit, ileri düzey böbrek yetmezliği bulunan hastalarda asidoz ve kristalüriyi şiddetlendirebilmekte, kan hacmini artırabilmektedir.<sup>35</sup>

## KARACİĞER YETMEZLİĞİNDE İLACA DİRENÇLİ TB TEDAVİSİ

Modern TB kemoterapisinde birlikte kullanılan izoniyazit, rifampisin ve pirazinamid, hepatotoksik ilaçlardır. İzoniyazidin 5 mg/kg dozunda kullanılması durumunda hastalarda transaminazların artma ihtimali %10-25, toksik hepatit gelişme riski ise %0,5-3'tür.<sup>36</sup> İzoniyazidin hepatotoksik etkisi, karaciğer hastalığı bulunan, alkolik ve 50 yaşını aşmış bireylerde daha fazladır. Beraberinde diğer anti-TB ilaçların da kullanılması, karaciğer toksisitesi gelişme riskini artırmaktadır.<sup>34,36</sup>

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda TB tedavisi önemli bir konudur. Bu gibi hastalarda izoniyazidin yarı ömrü daha uzundur ve ilacın serum seviyeleri daha yüksek olduğundan hastalar yakından takip edilmeli, klinik inceleme ve laboratuvar testleri daha sık uygulanmalıdır. Karaciğer yetmezliği, serum seviyesini artırarak hastalarda rifampisin klirensini bozabilir. Bununla birlikte, rifampisin, TB tedavi rejiminde önemli bir role sahip olduğundan, klinik değerlendirmeler ve laboratuvar testleri ile yakından takip edilen hastalara verilebilir.<sup>34</sup> Rifampisin 10 mg/kg dozunda kullanılması durumunda hastalarda transaminazların artma ihtimali %10-15, klinik hepatit gelişme riski ise %2,5'tir.<sup>36</sup> Pirazinamid hepatotoksik bir ilaçtır ve karaciğer hastalığı bulunan bireylerde bu etki daha belirgindir. Bu gibi hastalar yakından takip edilmeli, klinik inceleme ve laboratuvar testleri daha sık uygulanmalıdır. Etambutol karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda ilacın doz ayarlanmasına gerek bulunmaksızın tam doz uygulanabilir.<sup>34</sup>

ÇİD-TB olgularında kullanılan aminoglukozitler, karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda tam doz uygulanabilir. Bununla birlikte, ileri düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan hastalar, eşlik eden hepatorenal sendrom yönünden taranmalıdır. Flo-rokinolonlar, hafif veya orta düzey karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A ve B) bulunan hastalarda sınırlamalar olmaksızın kullanılabilir. Ancak ileri düzey karaciğer hastalığı (Child-Pugh sınıf C) bulunması halinde hastalar, klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri ile yakından takip edilmelidir. Sikloserin/terizidon, alkolizme bağlı hepatit veya konvülsiyon yönünden yüksek riske sahip hastalar dışında tedbire gerek olmaksızın kullanılabilir. Etiyonamid, karaciğer hastalığı bulunan hastalarda devamlı takip altında kullanılmalıdır. Karaciğer hastalığı bulunan hastalarda doz ayarlanmasına gereksinim olmaksızın kapreomisin kullanılabilir. Paraaminosalisilik asit, bu hasta grubunda dikkatli bir şekilde kullanılmalı, karaciğer enzim seviyeleri yakından takip edilmelidir.<sup>34</sup>

## TEDAVİ SONUÇLARI

Gözlemsel çalışmalar, ilaca dirençli TB'de tedavi başarı oranlarının, ilaca duyarlı TB'den belirgin

olarak daha az olduğunu göstermiştir.<sup>17</sup> Ancak ÇİD-TB'yi ikinci-basamak anti-TB ilaçlar ile sıkı bir şekilde tedavi eden gelişmiş ülkelerde, hastaların iyileşme oranları %80'e yaklaşarak büyük başarı sağlanmış ve uzun vadede mükemmel sonuçlar elde edilmiştir.<sup>5,8,17</sup> Konusunda uzman sağlık çalışanları tarafından düzenlenmesi gereken bu zor tedavide esas olan, sadece ÇİD ve YİD-TB için uygun anti-TB ilaçların sağlanması değil, aynı zamanda hastalara güçlü bir sosyal, beslenme ve ekonomik desteğin verilebilmesidir. Bu sayede, daha önceleri tedavinin imkânsız kabul edildiği yerlerde ÇİD ve YİD-TB tedavilerinin tamamlanmasına olanak sağlanmıştır.<sup>8</sup> Bununla birlikte, ÇİD-TB'nin başarıyla tedavi edildiğine dair kanıtların çoğu, tedavinin referans hastanelerde yapıldığı yüksek gelirli ülkelerden elde edilmektedir.<sup>5</sup>

İlacı dirençli TB hastalarının mümkün olduğunca en kısa sürede etkin bir şekilde tedavi edilebilmeleri, TB hastaları ile ilgilenen klinisyenlerin ilaç direnci olasılığının farkında olmaları ve erken ve etkin tanı sağlayacak laboratuvarları kullanabilmeleri ile mümkündür. Özellikle ÇİD-TB olmak üzere ilaca dirençli TB hastalarının tedavisinde iyi kalitede tüm birinci ve ikinci-basamak anti-TB ilaçları kullanabilecek tecrübeli hekimlere ihtiyaç duyulmaktadır. Tecrübeli hekimlere, yeterli anti-TB ilaçlara ve kaliteli laboratuvar imkânlarına sahip olmayan geri kalmış veya gelişmekte olan ülkelerde ise ÇİD-TB çoğunlukla ölümcül seyrebilmekte ve iyileşme oranları moral bozacak kadar düşük olabilmektedir.<sup>5</sup> Özellikle HIV ile enfekte hastaların bulunduğu ve koşulların uygun olmadığı yerlerde sonuçlar çok daha kötüdür.<sup>17</sup>

YİD-TB tedavi sonuçlarına ait veriler nispeten azdır; ancak elde edilen başarı oranları oldukça düşük görünmektedir ve antibiyotik çağının başındaki oranlara yakındır.<sup>17</sup> ÇİD-TB hastaları ile kıyaslandığında YİD-TB hastalarında ölüm riski beş kat daha yüksek, tedavi süreleri ve hastanede yatış süreleri daha uzundur. YİD-TB ile ölüm riski arasında belirgin bir ilişki söz konusudur.<sup>37</sup> Aynı şekilde, özellikle HIV ile enfekte YİD-TB hastalarının mortalite oranları hayli yüksektir.<sup>17</sup>

ABD'de 1993-2006 yılları arasında saptanan YİD-TB'li 49 hastanın sadece 17 (%35)'si tedaviyi

tamamlamış, 12 (%29)'si ise ölmüştür. Ölen 12 hastadan 10'unun HIV ile enfekte olduğu anlaşılmıştır.<sup>38</sup> İtalya, Almanya, Estonya ve Rusya Federasyonu'nda 2003-2006 yılları arasında tedavi sonucu bilinen 48 YİD-TB hastasının sadece 22 (%46)'si başarılı bir şekilde tedavi edilmiş, 12 (%25)'sinde tedavi başarısızlığı yaşanmış, 14 hasta (%29) ise ölmüştür.<sup>39</sup> Güney Kore'den bildirilen 43 YİD-TB hastasının analizinde hastaların 23 (%54)'ünün başarı ile tedavi edildiği, 14 (%33)'ünün tedavisinin başarısız olduğu veya tekrar başlatıldığı, 6 (%14)'sının ise öldüğü tespit edilmiştir. Güney Koreli hastaların hiçbirinde HIV enfeksiyonu saptanmamıştır.<sup>40</sup> Ancak KwaZulu-Natal YİD-TB salgınında HIV yönünden test edilen hastaların tümünün anti-HIV testleri pozitif ve mortalite oranının %98 olduğu tespit edilmiştir.<sup>17,19</sup> Mayıs 2010 tarihinde yayınlanan geriye dönük bir kohort çalışmasında Güney Afrika'da Ağustos 2002-Şubat 2008 tarihleri arasında izlenen 16 yaşından büyük 195 YİD-TB'li hastanın HIV durumları ve tedavi sonuçları irdelenmiş, 21'inin tedaviye başlamadan öldüğü, 174 (82'si HIV ile enfekte)'ünün tedavi gördüğü, ilerleyen dönemlerde ise tedavi görenlerin de 62 (%36, n=174)'sinin kaybedildiği belirtilmiştir.<sup>41</sup> HIV enfeksiyonu bulunan ve bulunmayanlar arasında izlenen ölüm sayısında, diğer çoğu çalışmadan farklı olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır [HIV enfeksiyonu olan 82 hastanın 34 (%41)'ü ve HIV enfeksiyonu bulunmayan 92 hastanın 28 (%30)'i kaybedilmiştir]. Karma antiretroviral tedavi alan HIV ile enfekte hastalarda, almayanlara nazaran ölüm oranının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Tedavi gören 174 hastanın 33 (%19)'ünde kültür konversiyonu izlenmiş, bunların da 23 (%70, n=33)'ünde kültür konversiyonu tedavinin başlangıcından sonraki altı ay içinde gerçekleşmiştir. Güney Afrika'daki HIV ile enfekte hastaların hayatta kalma şansı, bu çalışmadan önceki yayınlanan verilere göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>41</sup> Letonya'da 2000-2002 yılları arasında YİD-TB oranı dikkati çekecek düzeyde artmış, YİD-TB olgularında ölüm ya da tedavi başarısızlığı ÇİD-TB olgularına göre %54 daha fazla görülmüştür.<sup>42</sup>

Küresel bir araştırmada, Litvanya ve ABD'den bildirilen hasta tedavi sonuçları incelenmiş, YİD-

TB'li hastalardan elde edilen tedavi sonuçlarının, ÇİD-TB'li hastalardan elde edilen sonuçlara göre çok daha kötü olduğu saptanmıştır.<sup>17</sup> Avrupa'dan Migliori ve ark. ÇİD-TB'li 240 ve YİD-TB'li 48 olguyu incelemişler, bu olgulardan *in vitro* kapreomisin direnci gösterenlerde, kapreomisine duyarlı olanlara nazaran tedavi başarısızlığının ve ölüm oranlarının daha fazla görüldüğünü ve kapreomisine karşı direnç ile ölüm oranları arasında bağımsız bir ilişkinin bulunduğunu saptamışlardır.<sup>39</sup> Ayrıca, YİD-TB'li hastaların florokinolon kullanımı ile olumlu tedavi sonuçları arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur.<sup>17</sup> Mitnick ve ark. Peru'da yaptıkları bir çalışmada, ÇİD-TB'li hastaların 400 (%66,3)'ünde, YİD-TB'li hastaların ise 29 (%60,4)'unda tedavilerin tamamlandığını ve iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir.<sup>43</sup> Kwon ve ark. ise Güney Kore'de yaptıkları bir çalışmada, diğer birçok çalışmadan farklı olarak tedavi başarı oranları açısından ÇİD ile YİD-TB grupları arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (%66'ya %67).<sup>44</sup> Bu çalışmada, YİD-TB hastalarında cerrahi rezeksiyonun, ÇİD-TB hastalarına kıyasla daha sıklıkla uygulandığı sonucuna ulaşılmıştır (%48'e karşılık %17).

Tahaoglu ve ark., Mart 1992-Ekim 1999 tarihleri arasında Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tedavi ettikleri 158 ÇİD-TB olgusunun (21 kadın, 137 erkek; 15-68 yaş) tedavi sonuçlarını değerlendirmişlerdir.<sup>26</sup> Hastaların daha önceden ortalama 5,7 adet anti-TB ilaç aldıklarını ve ortalama 4,4 adet anti-TB ilaca dirençli organizmalar ile enfekte olduklarını belirtmişlerdir. Hastalar, aktif oldukları düşünülen en azından üç ilacı almışlar ve kültürün negatife dönüşmesinden sonrasına kadar en azından 18 ay, birinci-basamak ilaçların yokluğunda ise en azından 24 ay süresince tedavi edilmişlerdir. Çalışma esnasında verilen ilaçların ortalama sayısının 5,5 (3-9 arası) olduğu, cerrahi rezeksiyonun 36 hastaya uygulandığı ve yan etkiler nedeniyle 62 hastada (%39) bir veya daha fazla ilacın kesildiği bildirilmiştir. Kültürler, ortalama 1,9 ay sonra (aralık 1-9 ay) 150 (%95) hastada negatif olmuştur. Tedavi başarı oranı, %77 [78 (%49) hastada iyileşme, 43 (%27) hastada muhtemel iyileşme] olarak sap-

tanmıştır. Tedavi 13 (%8) hastada yetersiz kalmış, yedi (%4) hasta ise ölmüştür. Hastaların 17 (%11)'si tedavi rejimini tamamlamamıştır. Başarısız sonuç alınan hastaların %38'inin, beş ilaçtan daha fazla anti-TB ilaca dirençli organizmalar ile enfekte oldukları anlaşılmıştır. Çalışmada, tedavi sonucunun başarılı olmasının, hastaların daha genç yaş grubunda olması ( $p=0,013$ ) ve daha önceden ofloksasin ile tedavi edilmemeleri ( $p=0,005$ ) ile bağımsız bir ilişki sergilediği ve çoğu ÇİD-TB'li hastada uygun ve yoğun tedavi rejimlerinin kullanılması ile iyileşme sağlanabileceği vurgulanmıştır.<sup>26</sup>

Karagöz ve ark., Ocak 1995-Aralık 2000 tarihleri arasında Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ÇİD-TB tanısı ile tedavi gören tümü erkek ve HIV negatif olan 142 hastayı [yaş ortalaması  $39\pm 11$  (16-65)] ileriye dönük olarak inceledikleri çalışmada, ÇİD-TB tedavi sonuçlarını, nüks oranlarını ve tedavi sonuçlarını etkileyen faktörleri araştırmışlardır.<sup>20</sup> Tedavide, biri parenteral olmak üzere ortalama  $5,5\pm 0,8$  (4-8) adet ikinci-basamak anti-TB ilaçları kullanılmıştır. Çalışmada 102 (%71,8) hastada iyileşme sağlanmış, tedavi başarısızlığı 10 (%7,0) hastada görülmüş, hastaların 16 (%11,3)'sı tedaviyi terk etmiş ve 14 (%9,9)'ü ise tedavi sırasında kaybedilmiştir. Cerrahi rezeksiyon 35 hastaya uygulanmış ve bunların %88,5'inde iyileşme sağlanmıştır. İyileşen 102 hastanın 89 (%87,2)'u takip edilmiş [ortalama takip süresi  $19,2\pm 10,3$  (12-72) ay], hiçbirisinde nüks saptanmamıştır. Başarısız tedavi sonucu olan hasta grubunda, önceki tedavi rejimlerinde protiyonamit ve ofloksasin kullanma sıklığının, ikinci-basamak anti-TB ilaçları kullanma sıklığının ve sayısının, yaygın radyolojik tutulumu olan olguların sıklığının ve ilaç yan etkisi nedeniyle ilaçların kesilme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sınırlı radyolojik tutulum, protiyonamidin daha önceki tedavi rejimlerinde kullanılmaması ve adjuvan cerrahi, tedavi başarısını etkileyen bağımsız faktörler olarak tespit edilmiştir.<sup>20</sup>

Çiftçi ve ark., İstanbul GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde 2002 yılı içinde tanı konulan, yayma pozitif akciğer TB'li er-erbaş 269 yeni hastanın 12 ay boyunca tedavi sonuçlarını incelemişler ve 167 (%62,1)'sinin iyileşme, 71

(%26,4)'inin tedavi tamamlama olmak üzere toplam 238 (%88,5)'inde tedavi başarısı saptandığını bildirmişlerdir.<sup>45</sup> Yayma pozitif olguların 9 (%3,3)'unda tedavi başarısızlığı, 21 (%7,8)'inde nakil ve 1 (%0,4)'inde ise TB nedeniyle ölüm gözlenmiştir. Tedavi başarısızlığı saptanan 9 olguya sekiz aylık nüks tedavisi uygulanmış, bu olguların 8 (%88,9)'inde iyileşme sağlanmıştır. Sadece bir olguda ÇİD-TB saptanmıştır.<sup>45</sup>

## YENİ ANTI-TB İLAÇLARIN GELİŞTİRİLMESİ

ÇİD ve YİD-TB'de kullanılacak yeni anti-TB ilaçların gelişiminde yakın zamana kadar yeterli ilerleme olmamıştır.<sup>8</sup> Rifampisin bulunmasından sonraki 50-60 sene boyunca maalesef rifabutın ve rifapentin hariç yeni bir anti-TB ilaç kullanıma sunulmamıştır.<sup>5,6,13</sup> Anti-TB etki için potansiyeli yüksek, farmakokinetiği ve tolere edilebilirliği mükemmel olan yeni ilaç formülasyonlarının geliştirilmesinde birçok zorlukla karşılaşılması, firmaları yeni ilaçları araştırmaktan sürekli alıkoymuştur. Araştırma faaliyetleri hayli pahalıdır, yavaş ilerlemektedir ve zordur. Bu konuda daha fazla yatırıma gerek duyulmaktadır. Firmaların TB basilleri üzerinde güvenli çalışmayı sağlayacak özelleşmiş tesislere gereksinimi vardır. Bir başka sorun, ikinci-basamak anti-TB ilaçlar ile anti-retroviraller arasındaki etkileşim hakkında çok az bilginin bulunmasıdır. İnsandaki TB'yi taklit edebilen az sayıda hayvan modeli bulunması diğer olumsuz bir faktördür.<sup>5</sup>

Yeni herhangi bir anti-TB ilacın üretilip gerekli kontrollerden geçirildikten sonra eczane raflarında yerini alması 24 sene kadar uzun bir süreyi gerektirmektedir. Hatta bu süreye ek olarak en az altı aylık tedavi ve sonrasında bir yıl ya da daha fazla takip de bulunmaktadır.<sup>5</sup> Bununla birlikte, şu anda klinik deneme safhasında olan iki yeni ilaç, ÇİD ve YİD-TB olguları için ümit vermektedir. İlki PA-824'tür ve *in vitro* olarak *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkinliği gösterilmiş bir nitroimidazopirandir. İkincisi ise mikobakteriyel ATP sentazı bloke ederek etki gösteren ve diarilkinolon olarak isimlendirilen yeni bir maddedir.<sup>8</sup> Ancak umut veren adayların hiçbiri en azından beş sene içinde rutin kullanıma giremeyecektir.<sup>5</sup>

## SONUÇ

Son 20 yıl içinde ilaca dirençli TB'yi tedavi etmeye yönelik elde edilen deneyimler gerek geri kalmış gerekse gelişmiş ülkelerde hayli artmıştır. Günümüzde küresel olarak artık tüm bölgelerde ÇİD ve YİD-TB'li hastaların iyileştirilmesi ve bulaşma döngüsünün durdurulması ümidi vardır. ÇİD ve YİD-TB'nin tedavisi, tecrübeli hekimler tarafından uzun süreli ve karmaşık çoklu anti-TB ilaç rejimleri ile başarılı bir şekilde yapılabilir. Tedavinin yanı sıra ilaca dirençli TB hastalarında iyi bir bakımın, mutlaka eğitilmiş multidisipliner bir takımın desteğinde yapılması gereklidir. Hastaların uzun süre hastanede yatışı, izolasyonun sağlanabilmesi, tedaviye yanıtın ve istenmeyen etkilerin izlenebilmesi için gereklidir. ÇİD ve YİD-TB tedavilerinin doğru uygulanması, ancak ulusal TB referans laboratuvarlarının iyi çalışması ve hastalar için yeterli miktarda yüksek kalitede ikinci-basamak anti-TB ilaçların sağlanması ile mümkün olacaktır. Hastaların prognostik faktörlerinin iyi

bilinmesi, klinisyenin hastayı daha yakın takip etmesinde ve malnütrisyon gibi durumların düzeltilmesinde yardımcı olabilmektedir. TB basillerinin duyarlılık durumlarının güncel olarak sürekli takip edilmesi, kısa dönemde tedavi protokollerinin oluşturulmasında, uzun dönemde ise ulusal referans merkezlerinde verilerin toplanmasında ve uygulanacak politikaların belirlenmesinde fayda sağlayacaktır. TB ilaçlarına karşı direnç gelişmesini önlemenin en iyi yolu hastaların düzenli takip ve doğru tedavi edilmesidir. Son yıllarda ülkemizde verem savaşı konusunda gösterilen yönetimsel kararlılık ve epidemiyolojik, tedavi sonuçları, direnç konularında hazırlanan ayrıntılı ulusal raporlar, geleceğe umutla bakmamıza neden olmaktadır.

## Teşekkür

*Derlememin inceleme safhasındaki değerli bilimsel katkıları ve desteklerinden dolayı GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Faruk ÇİFTÇİ'ye teşekkür ederim.*

## KAYNAKLAR

1. Baylan O. [Extensively drug resistant and extremely drug resistant tuberculosis forms after multi-drug resistant tuberculosis: new faces of the old disease]. Mikrobiyol Bul 2011;45(1): 181-95.
2. Baylan O, Kisa O, Albay A, Doganci L. Evaluation of a new automated, rapid, colorimetric culture system using solid medium for laboratory diagnosis of tuberculosis and determination of anti-tuberculosis drug susceptibility. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(6):772-7.
3. Kisa O, Albay A, Baylan O, Balkan A, Doganci L Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a retrospective study from a 2000-bed teaching hospital in Ankara, Turkey. Int J Antimicrob Agents 2003;22(4):456-7.
4. World Health Organization. Treatment strategies for MDR-TB. In: Rich M, Cegielski P, Jaramillo E, Lambregts K, eds. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Publication No. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva: WHO; 2006. p.38-52.
5. Jain A, Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? J Biosci 2008;33(4):605-16.
6. Özkara Ş. [Extensive drug resistant tuberculosis (XDR-TB)]. Respiratory Diseases 2007; 18(2):88-92.
7. The Ministry of Health of Turkey, Tuberculosis Control Department. In: Bozkurt H, ed. Türkiye'de Veremle Savaş 2011 Raporu. Ankara: Fersa Offset; 2011. p.1-132.
8. Furin J. The clinical management of drug-resistant tuberculosis. Curr Opin Pulm Med 2007;13(3):212-7.
9. Migliori GB, D'Arcy Richardson M, Sotgiu G, Lange C. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West. Europe and United States: epidemiology, surveillance, and control. Clin Chest Med 2009; 30(4):637-65, vii.
10. Jassal M, Bishai WR. Extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis 2009;9(1): 19-30.
11. Tansel O, Yuksel P, Kuloglu F, Akata F. [Susceptibility results of secondary antituberculous drugs in multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis strains]. Turkish J Infect 2003; 17(3):307-11.
12. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167(4):603-62.
13. Tahaoglu K. [Diagnosis and management of multidrug resistant tuberculosis]. Bulletin of Antimicrobial Chemotherapy 2007;21(Suppl 2):89-94.
14. Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2010;51(1):6-14.
15. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. Eur Respir J 2005;25(5):928-36.
16. Martin A, Portaels F. Drug resistance and drug resistance detection. In: Palomino JC, Leao SC, Ritacco V, eds. Tuberculosis 2007-From Basic Science to Patient Care. 1st ed. Berlin: BourcillierKamps.com; 2007. p.635-60.
17. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. Curr Opin Infect Dis 2009;22(2):167-73.

18. Sood R. The problem of geriatric tuberculosis. *J Indian Acad Clin Med* 2001;5(2):156-62.
19. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368(9547):1575-80.
20. Karagöz T, Yazicioğlu Moçin O, Pazarlı P, Senol T, Yetiş Duman D, Duman G, et al. [The treatment results of patients with multidrug resistant tuberculosis and factors affecting treatment outcome]. *Tuberk Toraks* 2009;57(4):383-92.
21. Gök M, Yaşar S. [Multidrug resistance tuberculosis]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1997;17(2):82-4.
22. Özkütük N, Sürücüoğlu S, Gazi H, Coşkun M, Özkütük A, Özbakkaloğlu B. Second-line drug susceptibilities of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Aegean region-Turkey. *Türk J Med Sci* 2008;38(3):245-50.
23. Kayalı R, Coplu N, Ceyhan I, Ocak F, Citiş BE, Esen B. [The rates of resistance to second-line drugs in multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains]. *Mikrobiyol Bul* 2006;40(1-2):1-7.
24. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis-2011 Update. World Health Organization (WHO): Publication No. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva: WHO; 2011. p.1-33.
25. Kir A, Tahaoğlu K, Okur E, Hatipoğlu T. Role of surgery in multi-drug-resistant tuberculosis: results of 27 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12(4):531-4.
26. Tahaoğlu K, Törün T, Sevim T, Ataç G, Kir A, Karasulu L, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001;345(3):170-4.
27. Törün T, Güngör G, Ozmen I, Bölükbaşı Y, Maden E, Bıçakçı B, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(12):1373-7.
28. Uzun K, Özbay B, Gülsün A, Zehir İ. [Liver function tests during of tuberculosis treatment]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19(3):137-40.
29. Bıçakçı Ş, Özeren A, Yerdelen D, Sarıca Y. [Optic neuropathy due to ethambutol intake: a case report]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(3):460-2.
30. Singh S, Sankar MM, Gopinath K. High rate of extensively drug-resistant tuberculosis in Indian AIDS patients. *AIDS* 2007;21(17):2345-7.
31. Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, Hardy CC, Hutchison AJ, Gokal R. Side-effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. *Eur Respir J* 2002;20(2):440-3.
32. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease *emin Dial* 2003;16(1):38-44.
33. Murthy BV, Pereira BJ. A 1990s perspective of hepatitis C, human immunodeficiency virus, and tuberculosis infections in dialysis patients. *Semin Nephrol* 1997;17(4):346-63.
34. Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol* 2010;36(5):626-40.
35. Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. *J Bras Pneumol* 2010;36(5):641-56.
36. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991;99(2):465-71.
37. Migliori GB, Ortmann J, Girardi E, Besozzi G, Lange C, Cirillo DM, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. *Emerg Infect Dis* 2007;13(5):780-2.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Extensively drug-resistant tuberculosis—United States, 1993-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(11):250-3.
39. Migliori GB, Lange C, Centis R, Sotgiu G, Mütterlein R, Hoffmann H, et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J* 2008;31(6):1155-9.
40. Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45(10):1290-5.
41. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375(9728):1798-807.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(11):301-5.
43. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008;359(6):563-74.
44. Kwon YS, Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):496-502.
45. Çiftçi F, Bozkanat E, Kartaloğlu Z, İlvan A, Tozkoparan E, Deniz Ö, et al. [Treatment results for soldiers with tuberculosis in 2002]. *Turkish Thoracic Journal* 2004;5(3):189-95.