

Yayma Pozitif Kaviter Akciğer Tüberkülozu Tedavisinde 4. İlaç Tercihi: Streptomisin Etambutol Karşılaştırması

Faruk Çiftçi*, Erkan Bozkanat*, Ömer Deniz**, Ogün Sezer***, Ergun Tozkoparan**, Özgül Torun*

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

***Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yayma pozitif kaviter akciğer tüberkülozlu (ATB) yeni olguların tedavisinde 4. ilaç olarak kullanılan streptomisin (SM) ile etambutolün (ETB) etkinlik yönünden karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Randomize kontrol gruplu, prospektif ve vaka-kontrol özelliğinde olan bu çalışma, 1 Ocak 2003 - 31 Aralık 2004 tarihleri arasında İstanbul GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi'nde yatan ATB'li hastalarda yapılmıştır. Hastalarda; asker hasta olma, yeni olgu, yayma pozitiflik, başlangıç akciğer filminde kavite varlığı çalışmaya alma kriterleri olarak kabul edildi. Tüm hastalarda yattığı günden itibaren 3 kez balgam ve/veya açlık mide suyu örneği alındı. Yayma pozitiflik saptandığı gün tedavi başlandı. Tedavide tüm hastalara kilolarına uygun dozda isoniyazid, rifampisin, morfozinamid verildi. Dördüncü ilaç olarak SM veya ETB randomize olarak başlandı. Altı aylık tedavi sonrası hastalar tedavi sonuçları açısından değerlendirildi. Her iki grup; radyolojik yaygınlık, hastane yatış ve bakteriyolojik konversiyon süreleri ile tedavi sonuçları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: 212 hastadan oluşan ve yaş ortalaması 21.7 ± 1.7 yıl olan SM grubunun; radyolojik yaygınlık, hastanede yatış süresi ve konversiyon süre ortalamaları sırasıyla, 2.6 ± 1.3 , 39.4 ± 19.8 gün, 33.9 ± 15.5 gün olarak bulundu. 218 hastadan oluşan ve yaş ortalaması 21.8 ± 2.0 yıl olan ETB grubunun sırasıyla aynı değerleri: 2.4 ± 1.2 , 33.9 ± 15.5 gün ve 27.4 ± 14.8 gün olarak saptandı. SM grubunun sırasıyla kür ve tedavi başarısı %77.8, %89.6, ETB grubunun ise %84.9 ve %91.3 olarak bulundu.

Sonuç: Cinsiyet, yaş ortalaması, hastalık başlangıcındaki radyolojik yaygınlık açısından hemen hemen aynı olan bu iki grup arasında, hastanede yatış ve bakteriyolojik konversiyon süre kısalığı açısından ETB grubu daha avantajlı olarak bulundu. Kür ve tedavi başarısı açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamadı.

Akciğer Arşivi: 2006; 7: 56-59

Anahtar Kelimeler: Streptomisin, etambutol, tüberküloz, başlangıç tedavisi

Summary

The choice of 4th Drug in Treatment of Cavitory Smear Positive Pulmonary Tuberculosis: Streptomycin Versus Ethambutol

Aim: The aim of this study was to investigate the comparison of streptomycin (SM) and ethambutol (ETB) for their efficiency in the treatment of smear positive cavitory pulmonary tuberculosis (PTB).

Method: This study was conducted prospectively in hospitalized PTB patients in the Department of Pulmonary Medicine of Istanbul Gulhane Military Medical Academy between January 1st 2003 and December 31st 2004. In patients; being a military patient, new case, smear positivity, existence of cavity on admission chest x ray were accepted as the inclusion criteria of the study. Three sputum and/or gastric lavage samples were taken from all patients on the day after they were hospitalized. The treatment was started on the day when smear positivity was detected. All the patients was started on isoniazid, rifampicin and morphazinamide in fitted dose for their weight. SM or ETB was started as 4th drug randomly. The patients were evaluated for their treatment results after six months of therapy. Both groups were compared for radiological extent, the durations of hospitalization and conversion and, the results of treatment.

Results: The means of radiological extent, the durations of hospitalization and conversion for SM group, which consisted of 212 patients whose mean age was 21.7 ± 1.7 , were as following 2.6 ± 1.3 , 39.4 ± 19.8 days and 33.9 ± 15.5 days respectively. The same values for ETB group, which consisted of 218 patients whose mean age was 21.8 ± 2.0 , were as following 2.4 ± 1.2 , 33.9 ± 15.5 days and 27.4 ± 14.8 days respectively. Cure and treatment success for SM group were as following %77.8, %89.6 respectively. These values for ETB group were as following %84.9 and %91.3 respectively.

Conclusion: ETB group was found more advantagious for the shortness of the durations of hospitalization and bacteriological conversion between these two groups whose sex, mean age and initial radiological extent were almost the same. A significant difference was not detected for cure and treatment success between two groups.

Archives of Lung: 2006; 7: 56-59

Key Words: Streptomycin, ethambutol, tuberculosis, initial therapy

Giriş

Yaklaşık son 20 yıldır ülkemizde ve tüm dünyada ATB tedavisinde altı aylık kısa süreli tedavi rejimleri yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi rejimlerinin ilk iki ayında isoniazid, rifampisin ve morfozinamid ilk 3 ilaç olarak değişmezken, 4. ilaç seçiminde streptomisin (SM) ve etambutolün (ETB) arasında tercih yapılmaktadır. Bu tercih için tedavi kılavuzlarında belli bir yönlendirme bulunmamakla birlikte, yöresel ilaç direnç oranları ve bireysel hekim değerlendirmeleri etkili olmaktadır (1,2).

Bu çalışmanın amacı, yayma pozitif kaviter akciğer tüberkülozlu (ATB) yeni olguların tedavisinde 4. ilaç olarak kullanılan SM ile ETB etkinlik yönünden karşılaştırılmasıdır.

Yöntem

Randomize kontrol gruplu, prospektif ve vaka-kontrol özelliğinde olan bu çalışma 1 Ocak 2003 - 31 Aralık 2004 tarihleri arasında İstanbul GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi'nde yatan ATB'li hastalarda yapılmıştır. Hastalarda; asker hasta olma, yeni olgu, yayma pozitiflik, yatıştaki akciğer filminde kavite varlığı ve ek hastalık olmaması çalışmaya alma kriterleri olarak kabul edildi. Çalışmanın yapıldığı iki yıllık dönemde hastanemize tüberküloz (TB) tanısı ile yatmış 164 asker olmayan hasta ve asker olmasına rağmen akciğer dışı, ek hastalığı olan, eski olgu, yayma negatif veya kaviter olmayan 312 hasta kabul kriterlerine uymadığı için çalışmaya alınmadı. Çalışma hastalara anlatılarak onayları alındı. Tüm hastalarda yattığı günden itibaren 3 kez balgam ve/veya ağızlık mide suyu örneği alındı. Yayma pozitiflik saptandığı gün tedavi başlandı. Tedavide tüm hastalara; 5 mg/kg/gün isoniazid (H), 10 mg/kg/gün rifampisin (R), 40 mg/kg/gün morfozinamid (Z) verildi. Dördüncü ilaç olarak 15 mg/kg/gün SM veya 20 mg/kg/gün ETB randomize olarak başlandı. Randomizasyon için rastgele sayılar tablosundan yararlanıldı. Tedavinin 15. gününden itibaren ardışık 2 gün balgam alınarak bakteriyolojik konversiyon bakıldı. Pozitif çıkan sonuçlarda konversiyon gerçekleşinceye kadar birer hafta arayla bu işlem tekrarlandı. Konversiyon gerçekleşen, klinik ve radyolojik düzelme başlayan hastalar, tedavilerine evlerinde devam etmek üzere taburcu edildiler. Taburcu edilen hastaların tedavileri ilk iki ay yukarıda belirtilen 4 ilaçla, devam eden dört ayda H + R ile altı aya tamamlanacak ve oturdukları yerlere en yakın Verem Savaş Dispanserlerince aylık olarak takip edilecek şekilde planlandı. Altı aylık antitüberküloz tedaviyi tamamlayan tüm hastalar tekrar hastaneye yatırılarak kür, tedavi tamamlama ve tedavi başarısızlığı oranları saptandı.

Radyolojik yaygınlık, akciğer filmleri 2 ve 4. ön kot-sternum bileşkesinden geçen 2 yatay çizgi ile toplam 6 bölüme ayrılıp ve tutulum olan bölümler sayılarak 1'den 6'ya kadar derecelendirilmek suretiyle yapıldı. Kavitenin boyutu ve sayısına bakılmaksızın, sadece olup olmadığı saptandı. Radyolojik değerlendirme iki ayrı göğüs hastalıkları uzmanı tarafından kör olarak yapıldı. Uzlaşılmayan hasta

filmlerinde bir radyoloji uzmanına danışılarak sonuç belirlendi.

Her iki grup; sonuçlar açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yaş, hastanede yatış ve bakteriyolojik konversiyon süreleri için Student-t; radyolojik yaygınlık için Mann Whitney U; kür ve tedavi başarı oranları için ise Ki-kare testi kullanıldı. P değeri için anlamlılık sınırı <0.05 olarak alındı. Çalışmada ortalamalar ile birlikte verilen değişkenlik ölçüsü olarak standart sapma kullanıldı.

Bulgular

Hepsi erkek 212 hastadan oluşan ve yaş ortalaması 21.7±1.7 yıl olan SM grubunun; radyolojik yaygınlık, hastanede yatış süresi ve konversiyon süre ortalamaları sırasıyla, 2.6±1.3, 39.4±19.8 gün, 31.1±17.5 gün olarak bulundu. Hepsi erkek 218 hastadan oluşan ve yaş ortalaması 21.8±2.0 yıl olan ETB grubunun sırasıyla aynı değerleri: 2.4±1.2, 33.9±15.5 gün ve 27.4±14.8 gün olarak saptandı. SM grubunun sırasıyla kür ve tedavi başarısı %77.8, %89.6, ETB grubunun ise %84.9 ve %91.3 olarak bulundu (Tablo I).

Her iki grup çalışma parametreleri açısından karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet, kür ve tedavi başarı oranlarında iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Bakteriyolojik konversiyon ve hastane yatış süreleri açısından aradaki fark anlamlıydı, p değerleri sırasıyla 0.016 ve 0.001 olarak bulundu (Tablo I). SM grubunda 4 (%1.9) nakil, 13 (%6.1) tedavi terki, 5 (%2.4) tedavi başarısızlığı; ETB grubunda ise 3 (%1.4) nakil, 14 (%6.4) tedavi terki ve 2 (%0.9) tedavi başarısızlığı saptandı (Tablo I). Bu sayılar grupların genel sayılarına göre çok düşük oranlar olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Ancak tedavi başarısızlıkları nedenleri araştırıldı. Tedavi başarısızlığı saptanan toplam yedi hastada tedavi dönemleri ile ilgili geriye dönük ayrıntılı sorgulama yapıldı. Bu hastaların hepsinde idame dönemine ait tedavi terklere ve düzensiz ilaç alımları olduğu anlaşıldı. Tedavi başarısızlığı saptanan yedi olgunun hepsine ilaç duyarlılık testi uygulandı. İki hastada (biri ETB grubunda) H + R + ETB + SM olmak çok ilaca direnç saptandı, üç hastada (biri ETB grubunda) hiç direnç saptanmadı. Geri kalan iki hastada (ikisi de SM grubundan) sadece SM'ye karşı ilaç direnci vardı. Tedavi terki olan toplam 27 hastanın hepsine, tedavi başarısızlığı saptanan yedi hastanın ise beşine sekiz aylık nüks tedavisi uygulandı. Çok ilaca direnç saptanan iki hastada ise uygun minör antitüberküloz ilaçlarla tedavi başlandı. Yayın hazırlandığı sırada tekrar tedavi sonuçlarının hepsi neticelenmediği için kür oranları belirtilmedi.

Tartışma

TB ile ilgili klasikleşmiş sayılabilecek patogenetik ve farmakolojik bilgilere göre; erişkin (sekonder) tip ATB'lerde sıklıkla görülen kavitelere veya kavite duvarlarında A tipi hızlı üreyen hücre dışı basillere rastlanmaktadır. Hastada ağır basil yükü oluşumuna neden olan bu tür basiller balgam yaymada kuvvetli pozitif sonuç vermektedirler. Bulaşıcılık nedeni olarak da gösterilen bu tür basillerde antitü-

berküloz ilaçların etkileri çeşitli invitro çalışmalarla gösterilmiştir. Buna göre etkinlik sıralaması H>R>SM>ETB>Z şeklinde olduğu bildirilmektedir (3-5).

Bu çalışmada gruplar arası cinsiyet ve yaş eşitliği sağlanması için sadece asker hastalar değerlendirmeye alındı. Hastanemizdeki TB'li hastaların %80'inden fazlasını oluşturan asker hastaların; ülkedeki tüm TB'li asker hastaların çoğunluğunu temsil ettiği, ek hastalık oranlarının çok az olduğu, sigara içme ve tedavi gecikme sürelerinin hemen hemen aynı olduğu, benzer ortamlardan gelip, idame tedavilerini benzer şekilde geçirdikleri daha önce yaptığımız değişik çalışmalarda gösterilmiştir (6-10). Hasta grubumuzun bu kadar standart özelliklerde olması ilaç tedavi sonuçlarını ölçmemiz için benzersiz bir ortam oluşturdu.

Çalışma öncesi hangi ilacın daha etkin olacağı konusunda bir öngörümüz yoktu. Ancak her iki ilacın da bir takım kullanım-tedavi üstünlük veya eksikliğini olduğunu biliyorduk. SM, enjeksiyon şeklinde kullanıldığı için kullanım süresince doğrudan gözetimle tedaviyi kolaylaştırmakta; gastro-intestinal sistem emilim bozukluklarında ve hastalıklarında oral ilaçlara göre daha güvenle kullanılmaktadır. Ancak ülkemizde, TB basili majör antitüberküloz ilaçlar arasında en fazla olarak SM'ye karşı direnç geliştirmektedir (11-13). Ayrıca ototoksik bir ilaç olması SM'ye karşı güveni azaltmaktadır. ETB ise oral alınan bir ilaçtır. Gerek primer gerekse sekonder direnç oranları SM'ye göre daha düşüktür (11-13). Silikotüberküloz gibi bakteriyolojik konversiyonu geciken olgularda başlangıç tedavi döneminin dört ilaçla üç aya uzatılmasında, ve idame döneminde üç ilaçla sekiz aya tamamlanmasında ETB, tüm tedavi süresince kullanılabilme avantajına sahiptir (3). Ancak en önemli yan etkisi olan optik nöritin özellikle çocuk hastalarda erken dönemde fark edilmesi güçtür.

Bu çalışmada, ETB grubu bakteriyolojik konversiyon ve hastanede yatış süreleri açısından SM grubundan istatistiksel olarak daha başarılı bulunmuştur. Kür ve tedavi so-

nuçları açısından ETB grubu daha iyi değerlere sahip gibi gözükmesine rağmen istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır.

Aslında tüberkülozla ilgili yapılan ilaç çalışmalarında bakılması gereken bir diğer parametre erken ve geç nüks oranlarıdır. Bu çalışmada hastaların hepsinin asker olması ve tedavi bitiminde askerlikle ilişkileri kesilip, takiplerinin oturdukları bölgelerdeki verem savaş dispanserlerince yapılması, bu takiplerle ilgili hastanemize bilgi geri bildirim sistemi olmaması, nüks oranlarını saptamamıza engel oldu. Bu çalışma ile ilgili bir diğer eksiklik ise tüm hastalara ilaç duyarlılık testi yapılamamış olmasıdır. Hastanemizin kısıtlı imkanları nedeniyle sadece tedavi başarısızlığı olgularında bu durum araştırılmıştır. Ancak sonuçları yorumlarken hastanemizde ve bölgemizde daha önceden yapılmış olan çalışma sonuçlarından yararlandık.

Çalışmamızda tedavi etkinliğini karşılaştırdığımız her iki ilaçla da ilgili literatürde çok sayıda seri bulunmaktadır. Ancak bunların pek azında her iki ilaç aynı çalışmada randomize olarak planlanmıştır. Bizim çalışmamızın farkı her iki ilacın aynı dönemde benzer özelliklere sahip hasta gruplarında denenmiş olmasıdır. Çalışmamızın bir diğer farklı yönü ise sadece kaviter ve yayma pozitif ATB'li hastalarda yapılmış olmasıdır.

Yetmişli yılların sonunda yapılan Hong Kong çalışmasında; ATB'li iki hasta grubu alınmış ilk gruba 2 ay HRZS + 6 ay H₂Z₂S₂, diğer gruba 2 ay HRZE + 6 ay H₂Z₂E₂ verilmiştir. Toplam nüks açısından değerlendirildiğinde SM grubu %3.4 nüks ile, %9.5'lük nüks oranına sahip ETB grubundan daha avantajlı bulunmuştur. İkinci aydaki bakteriyolojik konversiyon oranları açısından da SM'nin daha etkin olduğu saptanmıştır (14).

Seksenli yılların ortasında Orta ve Doğu Afrika'da yapılan bir çalışmada ATB'li dört grup alınmış 2 ay tüm gruplara HRZS, idame döneminde de 4 ay HR, HZ, H veya 6 ay H verilmiştir. Bu çalışmada bakteriyolojik konversiyon oranları doğal

Tablo I: SM ve ETB gruplarının çalışma parametreleri açısından karşılaştırılması.

*	SM	ETB	**p
Hasta sayısı	212	218	
Yaş ortalaması (yıl)	21.7±1.7	21.8±2.0	0.713
Radyolojik yaygınlık*** (1-6)	2.6±1.3	2.4±1.2	0.211
Hastane yatış süresi (gün)	39.4±19.8	33.9±15.5	0.001
Konversiyon süresi (gün)	31.1±17.5	27.4±14.8	0.016
Kür	165(%77.8)	185(%84.9)	0.064
Tedavi başarısı			
(kür+tedavi tamamlama)	190(%89.6)	199(%91.3)	0.821
Tedavi terki	13 (%6.1)	14 (%6.4)	
Nakil	4 (%1.9)	3 (%1.4)	
Tedavi başarısızlığı	5 (%2.4)	2 (%0.9)	

*Tabloda ± işaretinden sonra verilen tüm değerler standart sapmadır

**P değeri 0.05'ten küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi

***Radyolojik yaygınlık, akciğer alanları eşit parçalara bölünerek 1'den 6'ya kadar derecelendirmek suretiyle yapılmıştır

olarak tüm gruplarda aynı çıkmış, ancak nüks oranlarında farklılık bulunmuştur. İdame dönemi tedavi rejiminde R olması veya H'nin daha uzun süre verilmesi nüks oranlarını azaltıcı faktör olarak görülmüştür. Nüks oranlarındaki artışın, başlangıç rejimindeki SM'den ziyade idame dönemi tedavi seçeneği ile ilgili olduğu savunulmuştur (15).

Polonya'da 1982 ve 1984'te yapılan çalışmalarda, SM'nin başlangıç döneminde verilmeyip tedavi rejiminin üçlü (HRZ) olmasının bakteriyolojik konversiyonu %1.7 oranında azalttığı ve %1.6 - %3.4 nüks artışına neden olduğu bulunmuştur. Ancak bu durum ETB'li rejimle karşılaştırılmamıştır (16,17). Seksenli yılların ortasında Singapur'da yapılan çalışmalarda ise ETB ve SM'li rejimler karşılaştırılmış, konversiyon açısından fark bulunamasa da nüks oranları açısından SM'nin daha avantajlı olduğu saptanmıştır (18).

Bizim çalışmamızda yukarıdaki verilerden daha değişik olarak konversiyon sürelerinde ETB daha avantajlı bulunmuştur. Bunun nedeninin hastanemizdeki ve ülkemizdeki SM direnç oran yüksekliği olduğunu düşünüyoruz (11-13). Bakteriyolojik konversiyonu geciken olgularda başlangıç dönemi tedavisinin dörtlü ilaç olarak 3 aya ve idame dönemi tedavisinin üçlü ilaç olarak 8 aya uzatılmasının kür oranlarını arttırdığı, nüksü azalttığı, H ve R'ye karşı gelişen direnç azalttığı bilinmektedir (3,19,20). Bu tedavi rejimine, uzun süre verilme durumunda yüksek oranda ototoksisite geliştirdiği için SM uygun değildir. Buna karşın bu durumda ETB 8 ay boyunca rahatlıkla kullanılabilir.

Bir ülkede TB ile ilgili tedavi rejimi belirlenirken dünyanın çok değişik bölgelerinde yapılmış çalışmalardan ziyade aynı ülkedeki verilerin ve deneyimlerin daha önemli olduğunu düşünüyoruz. Ülkemizde tedavi rejimi ile ilgili yapılacak nüks ve direnç oranlarını da içeren geniş serilerin bu konuda daha yararlı olacağını umuyoruz.

Sonuç

Cinsiyet, yaş ortalaması, hastalık başlangıcındaki radyolojik yaygınlık açısından hemen hemen aynı olan yayma pozitif kaviter ATB'li bu iki grup arasında, hastanede yatış ve bakteriyolojik konversiyon süre kısalığı açısından ETB grubu daha avantajlı olarak bulundu. Kür ve tedavi başarısı açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamadı.

Kaynaklar

1. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 325-53.
2. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Ankara, 2003: 23-31.

3. Mitchison DA. Mechanisms of the action of drugs in the short-course chemotherapy. *Bull Int Union Tuberc* 1985; 60: 36-40.
4. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939-49.
5. Jindani A, Doré CJ, Mitchison DA. Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first 14 days. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1348-54.
6. Çiftçi F, Bozkanat E, Kartaloğlu Z ve ark. Tüberkülozlu er-erbaş hastaların 2002 yılı tedavi sonuçları. *Toraks Dergisi* 2004; 5: 189-95.
7. Çiftçi F, Bozkanat E, Deniz Ö ve ark. Yayma pozitif akciğer tüberkülozlu yeni olgularda hastanede doğrudan gözetim tedavisinin kendi başına tedavi yöntemiyle karşılaştırılması. *Akciğer Arşivi* 2005; 6: 156-9.
8. Ciftci F, Bozkanat E, Ilvan A et al. The year of 2003 treatment results for soldiers with tuberculosis. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 644.
9. Ciftci F, Bozkanat E, Deniz O et al. Geographical distribution of soldier patients with tuberculosis in Turkey. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 192.
10. Ciftci F, Tozkoparan E, Deniz O et al. The incidence of tuberculosis in the armed forces: a good reflection of the whole population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 965-8.
11. Saraçlı MA, Albay A, Guney C et al. Resistance pattern of mycobacterium tuberculosis complex in the Turkish Army from 1998 to 2000. *Military Medicine* 2003; 168: 24-7.
12. Kartaloğlu Z, Bozkanat E, Ozturkeri H et al. Tuberculosis drug resistance in Istanbul: an analysis of a Turkish military chest diseases hospital. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 361.
13. Yolsal N, Malat G, Dişçi R ve ark. Türkiye'de tüberküloz ilaçlarına direnç sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için karşılaştırılması: meta-analiz. *Klimik* 1998; 11:6-9.
14. Hong Kong Chest Service / British Medical Research Council. Controlled trial of 6 month and 8 month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 month. *Tubercle* 1979; 60: 201-10.
15. East and Central Africa / British Medical Research Council (fifth study). Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis-final report. *Tubercle* 1986; 67: 5-15.
16. Snider DE Jr, Rogowski J, Zierski M et al. Successful intermittent treatment of smear positive pulmonary tuberculosis in six months: a cooperative study in Poland. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 265-7.
17. Snider DE Jr, Graczyk J, Bek E, Rogowski J. Supervised 6-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampicin and pyrazinamide with and without streptomycin. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1091-4.
18. Singapore Tuberculosis Service / British Medical Research Council. Long term follow-up of a clinical trial of 6-month and 4-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 779-83.
19. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-30.
20. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.