

İlaça Dirençli Tüberkülozda Tedavi

Doç.Dr.Uğur GÖNÜLLÜ*

BUGÜNKÜ DİRENÇ DURUMU

Daha önceden tüberküloz (tb) tedavisinin uygulanmış olması çok ilaca direnç gelişiminde en önemli faktördür. Ayrıca kaviter lezyonlu hastalarda direnç gelişimi daha kolay olmaktadır. Bugün için asıl sorun, çok ilaç dirençli olguların bulaştırıcılığıdır. AİDS ya da HIV enfeksiyonu bulunanlara olan bulaşın dışında, HIV negatif kişilere de (özellikle sağlık personeline) geçişin olması, sorunu daha da büyütülmektedir. Bir çalışmada, HIV negatif çok-ilaç dirençli tb'un olduğu 9 hastadan 3'ünün hemşire, üçünün ise doktor olduğu gösterilmiştir.

İLAÇ DİRENCİNİN TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİLERİ HIV-Negatif Hastalar

Altı ay ya da daha uzun süreli tedavilerde, başlangıçta ilaç direncinin olduğu hastalarda tedavinin başarısız kalma olasılığı, dirençli suşların izole edildiği hastalara göre 83 kez (%0.15'e karşın % 11.6) daha fazla bulunmuştur. Tedavide başarısızlık, balgam kültürlerinin negatif yapılamaması ile belirlenmektedir. Yine bu hastalarda tedavi bittikten sonra relaps sıklığı, diğerlerine oranla iki kez (%5'e karşın %11) daha yüksektir. İsoniazid ya da streptomisin gibi tek ilaca direncin saptandığı hastalarda, rifampinin yaygın olarak kullanıldığı dörtlü ilaç kombinasyonları ile başarı sağlanmaktadır. Yalnız rifampin ve izoniazide direncin olduğu olgularda başarı şansı çok azalmaktadır.

HIV Enfeksiyonlu ya da AİDS li Hastalar

Bu hastalarda epidemilere yol açan basillerin büyük çoğunluğu, İNH ve rifampine dirençli bulunmaktadır. Yine bu mikroorganizmaların bir kısmı streptomisin ve etambutola diğer bir kısmı da etiyonamid veya kanamlsine dirençli olabilmektedirler. Bu hastalarda so-

nuçlar yüz güldürücü olmamakla birlikte, çok nadiren HIV negatif hastalara uygulanan ilaç rejimleri ile sonuç alınabilmektedir.

BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ İÇİN ÖNERİLER

1986'dan beri ABD'nde üç ilaçlı protokol (inh, rif, pza) kullanılmaktadır, ilaç direncinin artış göstermesiyle birlikte bu rejim yetersiz kalmaya başlamıştır. Tek ilaç direnci riskinin çok fazla olmadığı (>%2) yerlerde bile, direnç sonuçları alınana kadar, tedavi inh, rif, prz ve emb ile yapılmalıdır, iki ya da daha fazla ilaca direncin olduğu bilinen bölgelerde de tedavi rejiminde en az beş ilaç bulunmalıdır. Bu bölgelerdeki HIV enfeksiyonlu ya da AIDS'li hastalarda, direnç sonuçları belirlenene kadar tedaviye en az altı ilaç ile başlanmalıdır.

İlaç hassasiyet testleri mümkün olduğunca çabuk sonuçlandırılmalıdır. Çünkü ancak bu şekilde, yeni direnç gelişimi önlenmiş ve ampirik olarak başlanmış olan 5 ya da 6 ilacın potansiyel toksik etkilerinden kaçınılmış olur.

TEDAVİYE DİRENÇLİ OLGULAR

İlaç direnci söz konusu ise başarı şansı düşmektedir, ilk bakışta İNH'a karşı direnç çıkma olasılığı %3-5 iken, bu oran coğrafik olarak değişiklikler göstermektedir. Örneğin ABD'deki Asyalılarda primer ilaç direnci %14.8, ispanyollarda %11.8. zencilerde %6.1 ve beyazlarda %4.9 olarak bulunmuştur. Özellikle gelişmemiş ülkelerde bu oran %20 hatta %50'lere çıkmaktadır.

İNH'a dirençli olduğu halde İNH+RFM alanlarda bir süre sonra RFM'e de direnç gelişmektedir. Bu yüzden İNH direncinin yüksek olduğu bölgelerde tedaviye en az 3 ilaçla başlanmalıdır. Ayrıca RFM'e direnç gelişimini önlemek için en az 4-6 ay bu ilacın kullanımını zorunlu kılmalıdır.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları veTbcABD, ANKARA

Dirençli olgularda yeni tedavi rejimine geçmeden önce, bir önceki tedavi tüm ayrıntıları ile incelenmelidir. Daha önce RFM+INH kullanmayan hastalarda direnç gelişimi sonucu rekürens görülme sıklığı fazladır. Daha önce uygulanan tedavinin süresine göre INH'a dirençli organizma görülme sıklığı da değişmektedir. Örneğin 1-6 ay tedavi görenlerde bu sıklık %23, 12-24 ay tedavi görenlerde %53, 24 aydan fazla tedavi alanlarda ise %72'dir. Relaps gösteren olgularda, bir önceki tedavi rejiminde olmayan en az iki ilaçla yeni tedaviye başlanmalıdır.

YAN ETKİLERİN TAKİBİ

Tedaviye başlanmadan önce tüm hastaların tam kan sayımı ile böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Bunun dışındaki testler seçilen rejime göre tercih edilmelidir.

Daha önceden varolan karaciğer hastalığı ya da alkol kullanımı, INH+RFM+PZA kombinasyonu için kontrendikasyon teşkil etmez. Yalnız bu kişilerde karaciğer fonksiyonları daha titizlikle incelenmelidir. Eğer hepatit semptomları ile birlikte aspartat aminotransferaz (SGOT) değerlerinde tedavi öncesi değerlerinin 3 misli yükselme varsa ilaçlar kesilmelidir. Bu üç ilaçtan hepatotoksik etki olasılığı en fazla INH'de söz konusu olduğundan, SGOT değerleri normale döndükten sonra RFM ve PZA'ye aynı anda yeniden başlanabilir.

ÇOK-İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZDA TEDAVİ

Daha önceden bir antitüberkülo ajanının en az bir ay süre ile kullanılmış olması, duyarlılık testleri ne gösterirse gösterebilir, o ilacın klinik etkinliğini azaltmaktadır. Tüberküloz tedavisinde kullanılacak ilaçların M.Tüberkülozis'e etkili olup olmadığını önceden anlamamıza yarayacak herhangi bir in vitro kriter mevcut değildir. Yalnız ilacın elde edilebilir serum düzeyi ile, o ilaç için gerekli minimum inhibe edici konsantrasyon değerlerine dayanan; hassas, orta derecede hassas, orta derecede dirençli ve dirençli şeklinde bir sınıflandırma yapmak mümkün olmaktadır.

Tüberkülozun tekrar tedavisinde en az dört mümkünse altı-yedi ilaç kullanılması gerekir, ilaç sayısı, hastalığın yaygınlığı ve kullanılan ilaçların etkinliğine göre değişir. Tedaviye mutlaka hastanede başlanmalıdır. Ancak bu şekilde toksisite ve toleranssızlık gibi durumlar gözlemlenerek gerekli değişiklikler yapılabilir. Genellikle önerilen, her ilaca küçük dozlarla başlayıp planlanan doza 3-10 günde ulaşılması şeklindedir, ilaç dozları ve kullanım zamanları her hasta için, minimum yan etki ile maksimum serum seviyesi sağlanacak şekilde ayarlanmalıdır. Özellikle AIDS'li hastalarda malabsorbsiyon olasılığı nedeni ile ilaçların serum konsantrasyonları titizlikle takip edilmelidir.

Başlangıçta bilinen ilaç direncinin söz konusu olduğu hastalarda tedavi rejimi, başlangıçta duyarlılık tes-

ti yapılmamış hastalara göre çok daha rahat ayarlanarak uygulanır. Tedavi başarısız kaldığında ya da relaps izlendiğinde, ilaçlara duyarlılık testleri sonuçlanana kadar tedaviye devam edilmelidir. Fakat bu arada bazı önemli ayrıntılar araştırılmalıdır. Öncelikle hastada başlangıçta duyarlılık testi yapıp yapılmadığı kontrol edilmelidir. Eğer yapılmış ve doğru ilaçlar verilmiş ise, hastanın tedaviye uyumunda bir sorun var demektir. Hastanın uyumunda problem söz konusu değilse başlangıçta tedavisine direnç sorumlu tutulabilir. Tedavi hastane dışında uygulanmış ise uyumsuzluk daha ön plandadır. Eğer direkt gözetim altında verilmiş ise, önceden belirlenemeyen bir ilaç direnci ya da malabsorbsiyon söz konusu olabilir. İmmünsüpresyon ya da başka bir faktör hastanın tüberküloza olan hassasiyetini artırabilir. Eğer AIDS'li hastada orijinal rejim yetersiz kalmış ise yeni tedavi rejimi mutlaka yeni ilaçlar içermelidir. Duyarlılık testleri iki hafta içinde sonuçlanabileceksin, önceki ilaçlarla tedaviye devam edilebilir. Fakat bu sonuçların alınması 2-4 ay sürecek ise, kullanılan diğer ilaçlara da direnç gelişimini engellemek ve hastalığın yayılımını önlemek amacı ile tedaviye yeni ilaçların ilave edilmesi daha akıllıca olacaktır.

ÇOK İLACA DİRENÇLİ OLGULAR İÇİN POTANSİYEL KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİ

Direnç	Önerilen	Süre	Yorum
INH, SM, PZA	RIF+PZA+ EMB+AMK*	6-9 ay	%5'den az relaps
INH, EMB ±(SM)	RIF+PZA+ OFL+AMK*	6-12 ay	Etkin
INH, RIF ±(SM)	PZA+EMB+ OFL+AMK*	18-24 ay	Cerrahi?
INH, RIF, EMB±(SM)	PZA+OFL+AMK* +iki diğer ilaç ¹	Konversiyon sonrası 24 ay	Cerrahi?
INH, RIF, PZA±(SM)	EMB+OFL+AMK* +iki diğer ilaç ¹	Konversiyon sonrası 24 ay	Cerrahi?
INH,RIF,EMB, PZA±(SM)	OFL+AMK*+ Üç diğer ilaç ¹	Konversiyon sonrası 24 ay	Mümkünse Cerrahi

¹Amikasin, kanamisin ve SM'e direnç varsa, kapreomisin iyi bir seçenektir. Toksikite çıkmaz ise enjektabl ajanlara 4-6 ay devam edilebilir. Hergün ya da haftada 2-3 kez uygulanabilirler.

²Seçilebilecek diğer ilaçlar; etiyonamid, sikloserin veya PAS'dır. Muhtemelen etkili, yalnız bu etkileri iyi kanıtlanmamış olanlardan: klofazmin, amoksisilin+klavulanat, klaritromisin, azitromisin ve rifabutin düşünülebilir.

OFL (Ofloksaslin), AMK (Amikasin)

YENİDEN TEDAVİDE KULLANILABİLECEK İLAÇLAR

Florokinolonlardan ofloksasin ve siprofloksasinin tedavi rejimlerindeki değeri kanıtlanmıştır. Floranmış nalidiksik asit türevleridir. Bakteri için esansiyel olan

DNA giraz enzimini inhibe ederler, in-vitro olarak, M.tüberküloz ve bazı atipik mikobakteriere etkin oldukları gösterilmiştir. Özellikle oflaksosinin makroaj içindeki basillere de etkili olduğu izlenmiştir. Bu ilaçların minimal inhibe edici konsantrasyonları, bu ilaçlarla daha önceden karşılaşmamış M.tb suşlarında oldukça düşüktür. Uzun süreli yüksek dozlarda kullanımında, çok iyi tolere edildiği ve minimal toksisite gösterdiği saptanmıştır. Oflaksosinin günde 800 mg dozunda kullanılması ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir. Uygun olmayan rejimlerde kullanılması sonucunda, flo-rokinolonlara direnç gelişimi söz konusudur. Oflaksosin 6 ay süre ile 19 hastalık bir grupta kullanıldığında, 5'inde bakteriyolojik düzelleme sağlanmıştır.

Aminosallilik asid ve etiyonamid ikinci grup ilaçlarından. Her ikisine de başlanırken küçük dozlarla başlayıp dikkatlice dozu artırmak gerekir. Bu iki ilacın birden kullanılmasını çok az hasta tolere edebilmektedir. Tüm tb ilaçları içerisinde etiyonamid en az tolere edilebilendir. Gastrointestinal yakınmalar hemen her zaman vardır ve oldukça şiddetlidir. Birlikte diyare ve acımsı metalik tadın yol açtığı derin anoreksi söz konusudur. Bu özelliklerinden dolayı başka seçenek olmadığında kullanılmalıdır.

Sikloserin gastrointestinal sistem yönünden iyi tolere edilebilecek bir ilaç olmakla birlikte, santral sinir sistemi toksisitesine yol açabilir. Yüksek serum konsantrasyonları, petiit mal ve grand mal epilepsileri indükleyebilir, psikoza ve intihar düşüncesine neden olabilir. Uygun serum düzeylerinde bile bazı hastalarda distimiye ve algılama bozukluklarına yol açabilir. Serum konsantrasyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir, ilaç alımından iki saat sonra zirve serum düzeyi 25-35 mikrogram/ml düzeyini geçmemelidir. Yanısıra sinir sistemine ait yan etkilerden korunmak amacı ile 50-100 mg/gün pirdoksin verilebilir. Etkisi henüz belirlenmemiştir.

Streptomisin dışında parenteral kullanılabilen diğer ilaçlar; amikasin, kanamisin ve kapreomisin'dir. Amikasin ve kanamisin yapısal olarak benzerler, sıklıkla aralarında çapraz direnç söz konusudur. Yalnız bunlarla streptomisin arasında çapraz direnç oldukça seyrektir. Kapreomisin daha farklı yapıda bir antibiyotiktir, bu yüzden amikasin, kanamisin ve streptomisin ile çapraz direnç göstermez. Amikasin ve kanamisin im uygulanırlar, gerekirse iv yoldan da verilebilirler.

Aktif ilaçların çoğuna dirençli olan olguları tedavi etmenin yanısıra, ilaçlara hassas olan olgularda tedavi süresini kısaltmak amacı ile yeni etkin ilaçlara da gereksinim vardır. Bunların dışında özellikle AIDS hastalığında ortaya çıkan mikobakteri enfeksiyonlarının tedavisi de yeni ilaçlara gereksinimi artırmaktadır.

Çok-ilaç dirençli tb olgularında tekrar tedavide kullanılabilen yeni ilaçlar arasında; amitiyozon, klofazimin, amoksisilin-klavulanat, yeni makroolid antibiyotikler (klaritromisin ve azitromisin) ve yeni hfamizin antibiyotikler sayılabilir.

Amitiyozon gelişmekte olan ülkelerde kullanılmakta olan ucuz bir ilaçtır, orta derecede bakteriyostatik etkisi

olup isoniazide karşı direnç gelişimini önlemesi nedeni ile sıklıkla tedavide yer almaktadır. Yan etkileri nispeten nadir olup; özellikle HIV enfeksiyonlu hastalarda eritema multiforme (Stevens-Johnson sendromu) neden olabilmektedir.

Klaritromisin: Eritromisin türevidir, M.avlumda daha fazla olmak üzere M.tüberküloza da etkilidir. AIDS'te in-vivo olarak dissimine M.avium üzerine etkinliği gösterilmiştir. Klaritromisin ve azitromisin M.avluma karşı etkili olup, M.tbc'a karşı etkileri tartışmalıdır. Elde edilebilecek maksimal serum konsantrasyonları gözönüne alındığında MIC değerleri çok yüksek kalmaktadır.

Fenazln: Klofazimin fenazin türevidir. M.tüberküloz ve M.lepra için bakteriyostatiktir. M.avium için AIDS'te kullanılması tavsiye edilmektedir. Tüberkülozda klinik etkinliği henüz kesinleşmemiştir.

Rifamisin türevleri: Rifampin dışındaki diğer rifamsinlerin rifampin dirençli olgulardaki değeri henüz bilinmemektedir.

Rifapentin: uzun etkilidir, M.tüberküloza çok etkilidir. RFM ile çapraz direnç gösterebilir.

Rifabutln: Tüm mikobakteriere etkilidir. Esas olarak klofazimin ile birlikte AIDS'te izlenen dissimine M.avium enfeksiyonunda kullanılır. Amerika ve Hong Kong'da yapılan çalışmalarda rifabutlnle elde edilen sonuçlar, hayal kırıklığı yaratmıştır.

Beta-laktam Antibiyotikler: Amoksisilin+Klavulunik asit, birçok mikobakteri suşu üzerinde etkili bulunmuştur. Bir çalışmada bu ilacın etkin olduğu, yalnız birçok m.tbc suşu için minimum inhibe edici konsantrasyonunun (MIC) çok yüksek olduğu belirtilmiştir.

Ceforanide: M.tüberküloz üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.

TEKRAR TEDAVİSİNİN TAKİBİ

Tedavinin başlangıç safhasında, her hafta yayma ve kültür için balgam örneği alınmalıdır. Cevabın esas göstergesi, bu örneklerdeki bakteriyolojik düzelleme, ateşin, öksürüğün, balgamın ve kilo kaybının azalması da tedavinin başarılı olduğunu gösteren önemli indirekt belirtilerdir. Akciğer radyografilerindeki düzelleme daha geç olmaktadır.

Tekrar tedavisinin optimal süresinin ne olacağı kesinlik kazanmamıştır. Genellikle parenteral kullanılması gereken ilaçların herhangi bir toksisite gelişmemiş ise 4-6 ay süre ile kullanılmaları tavsiye edilmektedir. Tüm birinci grup antitüberküloz ilaçlara direnci olan hastaların, eğer oral ajanlarla tedavi edilyorsalrısa, balgam örnekleri negatifleştikten sonra en az 24 ay tedaviye devam etmeleri gerekmektedir. Bir çalışmada tedaviye yanıt alınan %65 hastadan, %20'sinde tedavi sonlandırdıktan sonra reaktivasyon izlenmiştir.

Çok sayıda çok ilaç dirençli hasta incelendiklerinde, balgam negatifliğinin ilk dört ay içerisinde gerçekleştiği saptanmıştır. Eğer bu sürede balgam ne-

gatifleşmez ya da hastalık relaps gösterirse, kullanılan ilaçlara karşı yeni bir direncin varlığı araştırılmalıdır. Kemoterapl ile sonuç alınamayan olgularda cerrahi şans mutlakla araştırılmalıdır.

CERRAHİ TEDAVİ

Multipl ilaç direnci gösteren lokalize tbc olgularında, etkin bir antitüberkülo tedaviye başlanıp, hasta cerrahiye verilebilir. Eylül 1991'de yapılan bir çalışmada; 57 lokalize çok-ilaç dirençli tb'lu hasta rezeksiyon amaçlı cerrahiye verilmiş, bunlardan biri cerrahi sonrası AIDS'den ölmüş, 7'sinde ise bronkoplevral fistül ile birlikte bronş ayrılması gibi majör komplikasyonlar gelişmiştir. Altı hasta cerrahi sonrası oksijene bağımlı hale gelmiştir. Tüm bunlara karşın 50 hastadan 49'unda bakteriyolojik olarak balgam yayma ve kültürleri negatif hale getirilebilmiştir.

DİRENÇLİ HASTALARDAN KORUNMA

Bu kişilerden hastalığın bulaşma riski; esas olarak hastane çalışanları ve aynı hastanede yatmakta olan diğer hastalar için önemlidir. Bu riski en aza indirmek için birtakım önlemler alınmalıdır. Teorik olarak hasta odalarının iyi bir şekilde ventile edilmesi sorunu çözmeye yardımcı olmakla birlikte pratik olarak uygulanması çok kolay değildir. Bulaşmayı engellemek amacı Ne kullanılabilecek en geçerli yöntem, ultraviole ışını saçan cihazların yaygın olarak servislerde bulundurulmasıdır. Maske, ventilator ve filtre cihazları gibi yöntemlerin sonuçları çok belirgin olmayıp, bir çok prob-

lemlere yol açması nedeni ile rasyonel değildir. Hastane içi bulaşmanın önlenmesi; ancak hasta odalarının negatif ventilasyonunun sağlanması, büyük hava taşıyıcı bacaların filtrasyonu, partiküllü maske kullanımı ve negatif ventilasyonun sağlanamadığı alanlarda ultraviole aygıtlarının kullanımı ile mümkün olabilmektedir.

Tüberküloz korunmasında kullanılabilecek etkinliği gösterilmiş tek ajan izoniaziddir. in-vitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde rifampinin de en az inh kadar etkin olduğu bildirilmektedir. Fakat bu iki ilaç dirençli olgularla teması olduğu bilinen kişiler için, koruma amacı ile kullanılabilecek uygun diğer bir ilaç mevcut değildir. Son yapılan araştırmalarda bu tip kişilerde koruma için, praznamid ile oflaksosin ya da siproflaksosinin kombine kullanılmasının yararlı olabileceği belirtilmektedir. Bir takım kesin kriterler olmamakla birlikte, çok ilaç dirençli hasta ile teması olan ve aktif hastalık gelişimi için yüksek risk taşıyan kişilerde, etambutol ve pirazinamid ile ya da alternatif olarak oflaksosin veya siproflaksosin ve praznamid ile tedavi öngörülmektedir.

ABD'de koruma amacı ile kullanılabilecek yeni etkin bir ilaç bulunamadığından, riskli gruplarda BCG aşısı uygulanması yeniden gündeme gelmiştir. Son yapılan çalışmalarda, BCG'nin yetişkinlerde koruyuculuğunun fazla olmamasına karşın, bebek ve çocuklarda kuvvetli koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Yine de bazı Amerikalı yazarlar, BCG'nin yanıtıcı PPD sonuçlarına sebep olabilmesi ve immünyetmezlikli hastalarda aşının kendisinin yaygın hastalık ya da lokalize progresif patolojilere yol açabilmesi nedeni ile kullanılmasını sakıncalı görmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Fox W. Whither Short-Course Chemotherapy? Bull Int Uni Against Tuber 1981; 56(3-4): 135-55.
2. Larbaoui D. Present state of Chemotherapy of Tuberculosis in High Prevalance Countries. Bull Int Uni Against Tuber 1985; 60(1-2):17-23.
3. Misereor. Tuberculosis Guide for High Prevalance Countries. Aachen, 1986.
5. Davidson PT. Drug Resistance and the Selection of Therapy for Tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1987; 136:255-7.
6. Mitchlson DA, Ellard GA, Grosset J. New Antibacterial Drugs for the Treatment of Mycobacterial Disease in Man. Br Med Bull 1988; 44(3):757-74.
7. Sensl P. Approaches to the Development of New Antituberculosis Drugs. Rev Infect Dis 1989(supp 11):467-70.
8. Parenti F. New Experimental Drugs for the Treatment of Tuberculosis. Rev Infect Dis 1989:479-83.
9. EJ Perez-Stable PC. Hopewell. Current Tuberculosis Treatment Regimens. Clin Chest Med 1989; 10(3):323-39.
10. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant Tuberculosis. Clin Chest Med 1989; 10(3):341-53.
11. Cynamon MH, Klemens SP. New Antimycobacterial Agents. Clin Chest Med 1989; 10(3):355-54.
12. Grange JM. Immunotherapy of Tuberculosis. Tubercule 1990; 71:237-9.
13. Stanford JC. A Modern Approach to the Immunotherapy of Tuberculosis. Bull Int Uni Against Tub 1990; 65(2-3):27-9.
14. Jenkins PA. Present and New Approaches in Chemotherapy of Mycobacterial Infections. Bull Int Uni Against Tub 1990; 65(2-3):75-7.
15. Acocella G. The Use of Fixed-Dose Combinations in Antituberculosis Chemotherapy. Bull Int Uni Against Tub 1990; 65(2-3):77-83.
16. Grosset J. Present and New Drug Regimens in Chemotherapy and Chemoprophylaxis of Tuberculosis 1990;65(2-3):86-91.
17. Combs DL, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: Effectiveness, Toxicity, and Acceptability. Annals Int Med 1990; 112(6):397-406.
18. Ormerod LP. Chemotherapy and Management of Tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Thorax 1990; 45:403-8.
19. Nadler JP, Saxena M. Amoxicillin-Clavulanic Acid for Treating Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis. Chest 1991;99(4):1025-6.