

Tüberküloz Tedavisi Ve Antitüberküloz İlaçlar

Osman Nuri HATİPOĞLU¹

ÖZET

Tüberküloz tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle gelişmiş ülkelerde son yıllardaki tüberküloz sıklığındaki artışlar büyük ilgi uyandırmıştır. Tüberkülozlu hastaların çok büyük bir bölümünü uygun ilaç kombinasyonları ile tedavi etmek mümkün olduğu için, bu makalede tüberküloz tedavi prensiplerini ve antitüberküloz ilaçları gözden geçireceğiz.

Anahtar Sözcükler: Antitüberküloz ilaçlar, tüberküloz tedavisi.

SUMMARY

TREATMENT OF TUBERCULOSIS AND ANTITUBERCULOUS DRUGS

Tuberculosis is a major cause of morbidity and mortality worldwide. The increased incidence of tuberculosis, especially the developed nations, has become a focus of intensive concern. Because of the most patients with tuberculosis can be cured with the combinations of appropriate drugs, in this article we reviewed the principle of the treatment of tuberculosis and antituberculous drugs.

Key words: Antituberculous drugs, treatment of tuberculosis.

GİRİŞ

Mycobacterium tuberculosis yavaş çoğalan (20-30 saat) zorunlu aerop bir basil olup her ilaca veya birkaç ilaca birden belirli oranlarda dirençli mutant suşlar oluşturur. Bu nedenle özellikle aktif akciğer tüberkülozunda çok sayıdaki basil popülasyonları, bu mutant suşları içerisinde bulundurulur. Tek bir ilaçla yapılan tedavi, o ilaca duyarlı olan basilleri öldürürken diğer kontrolsüz kalan dirençli basiller çoğalmaya devam ederek popülasyona hakim olur ve aktif hastalığı sürdürür. Ancak, organizmaların duyarlı olduğu üç ilaçtan oluşan bir kombinasyon tedavisi ile bu dirençli mutant suşlar da yok edileceği için hastalık başarılı bir şekilde tedavi edilir. Bu nedenle tüberküloz tedavisinin temel prensibini mikroorganizmalara duyarlı en az üç ilaçtan oluşan kombinasyon tedavisi oluşturmaktadır. Tedavi etkiliyse aktif bir şekilde çoğalan basillerin çok büyük bir bölümü tedavinin ilk 1-2 ayı içerisinde (başlangıç tedavisi) yok edilecek ve basil yükü büyük oranda azalacaktır. Kalan basiller ise iki etkin ilaç (idame tedavisi) ile kontrol edilebilir. Teorik olarak tedavinin ilk fazı, içerisinde pek çok ilaca dirençli suşların da bulunduğu ve nispeten kontrolsüz bir şekilde çoğalan çok sayıdaki hücre dışı basil popülasyonuna, tedavinin idame fazı ise makrofajlar içerisinde yer alan ve zaman zaman aktivite gösteren daha az sayıdaki hücre içi basil popülasyonuna yöneliktir. Hastanın immun sistemi

sonucu aktive olmuş makrofajlar tarafından fagosite edilen basiller, intermittan metabolik aktivite gösterirler. Hasta etkin bir tedavi alırken metabolik olarak aktif hale geçen basil yok edilir. Kemoproflaksinin esasını ise; ilk fazdaki çoklu ilaç kombinasyonuna gerek olmaksızın, tedavinin idame fazının uygulanması oluşturur.

TEDAVİ

Tüm ilaçlara duyarlı organizmalarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastaların tedavisinde ilk 2 ay (başlangıç tedavisi) isoniazid (H) + rifampisin (R) + pirazinamid (Z) daha sonra 4 ay (idame tedavisi) isoniazid + rifampisin olmak üzere 6 aylık kısa süreli tedavi yeterlidir. Primer direnç oranlarının yüksek olduğu ülkelerde yan etkileri göz önünde bulundurularak etambutol (E) veya streptomisin (S) ilaç duyarlılık test sonuçları alınıncaya kadar başlangıç tedavisine eklenmelidir (1). Ülkemizde de yeni olgularda (daha önce hiç antitüberküloz tedavi görmemiş veya en fazla bir ay tedavi görmüş olgular) Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Toraks Demeği Çalışma Grubu'nun önerdiği tedavi şekli, dördü antitüberküloz ilaçla tedaviye başlayıp tedaviyi altı aya tamamlamaktır.

Çocuklarda kemoterapi üzerine çok az sayıda araştırma olmasına rağmen kemoterapinin aynı temel prensiplerini uygulamanın uygun olduğu düşünülür. Bazı ilaçların daha yüksek dozları (vücut ağırlığına göre) tavsiye edilmiştir. Pirazinamidin

¹ Yrd. Doç. Dr., Trakya Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları A.D.

çocuklarda kullanımı Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Tüberküloz ve Akciğer Hastalıkları Uluslararası Tedavi Komitesi tarafından önerilmektedir (2,3). Çocuklarda görme alanını tespit etmek ve görsel semptomları değerlendirmek zor olduğu için etambutol sadece ilaç direnci veya ilaç toksisitesi varlığı gibi nadir durumlarda kullanılmalıdır. Akciğer tüberkülozu için ilk 2 ay streptomisin ve pirazinamid ile birlikte 6 aylık rifampisin ve isoniazid rejimi önerilmektedir. Şayet isoniazid standart dozda verilirse pridoksin eklenmesine gerek yoktur. Tedavi süresince pirazinamid verilmez ise tedavi süresi uzatılmalıdır (4).

Ekstrapulmoner tüberküloz, hem erişkin hem de çocuklarda akciğer tüberkülozunda önerilen ilaç rejimleri ve tedavi prensipleri ile tedavi edilir. Bununla birlikte milyer tüberküloz, omurga tüberkülozu, tüberküloz menenjit, perikardit, peritonit, intestinal sistem ve genitoüriner sistem tüberkülozu, bilateral veya fazla miktarda sıvı ile seyreden plevra tüberkülozu ciddi ekstrapulmoner tüberküloz formları olarak kabul edilerek tedavinin en az 9 ay sürdürülmesi önerilmektedir.

Tedavide genel yaklaşım çoğunlukla ilaçların günlük kullanılması yönündedir. Ancak kısmi veya tam intermittan tedavi rejimleri de oldukça etkilidir. Böylece 6 ay boyunca uygulanan günlük tedaviye alternatif olarak, ilk iki ay günlük tedaviyi takiben 4 ay süreyle haftada iki veya üç günlük tedavi (kısmi intermittan tedavi), ya da tedavinin başından itibaren 6 ay boyunca haftada iki veya üç günlük tedavi (tam intermittan tedavi) uygulanabilir. Temelde tüm ilaç rejimleri, şayet doğrudan gözetim altında uygulanırsa, yani her doz hastalara görerek içirilirse, intermittan olarak kullanılabilir. Tedavi başarısızlığının en önemli sebebi kabul edilen hastanın tedaviye olan uyumsuzluğu bu şekilde azaltılabilir. Tüm ilaçların tek doz halinde kullanılması önerilmektedir. İntermittan tedavide kullanılan ilaçların bazılarının dozlarının günlük kullanılan dozlarından daha yüksek olmasına dikkat etmek gereklidir.

Kemoproflaksi adaylarının saptanmasında tüberkülin deri testi en önemli yöntemdir. 6-12 aylık isoniazid veya 3 aylık isoniazid ve rifampisin uygulamasının etkili korunma sağladığı gösterilmiştir. Genel olarak önerilen proflaksi süresi HIV pozitif kişilerde 12 ay, çocuklarda 9 ay, erişkinlerde ise 6 aydır. İsoniazide dirençli enfeksiyon şüphesinde rifampisin veya pirazinamid ile kemoproflaksi yapılabilir. Çok ilaca dirençli organizmalarla enfeksiyon şüphesi olanlarda 6 aylık

pirazinamid ve etambutol veya pirazinamid ve kinolonlar (ofloksasin veya siprofloksasin) ile kemoproflaksi uygulanabilir. Çocuklarda bu amaçla kinolonlar ve etambutol kullanılmamalıdır. Çocuklar ve erişkinlerdeki tedavi ve kemoproflaksi protokolleri Tablo I'de tüberkülin test sonuçlarının yorumları ise Tablo II'de gösterilmiştir.

ÖZEL HASTA GRUPLARI

Diabet: Diabetik hastalarda tüberküloz insidansında bir artış söz konusudur. Akciğer tutulum bulguları çok daha yaygındır ve atipik olabilir. Standart tedavi uygulanmalıdır. Rifampisin bazı oral antidiabetik ilaçların etkinliğini azalttığı için kan şekeri regülasyonu güçleşebilir.

Karaciğer Hastalığı: İsoniazid, rifampisin ve pirazinamid potansiyel olarak hepatotoksik olmalarına rağmen, isoniazid ve rifampisin rejimine pirazinamidin eklenmesi morbiditeyi arttırmaz. Standart tedavi rejiminin kullanılabileceğini önerenler olduğu gibi, kanıtlanmış karaciğer hastalığı olanlarda pirazinamidin kullanılmamasını öneren görüşler de vardır. Son durumda tedavi 8 aya uzatılmalıdır (2 ay RHSE/ 6 ay RH). Bu olgularda karaciğer fonksiyonları daha sıkı takip edilmelidir.

Gebelik: Standart tedavi uygulanmalıdır. Streptomisin ve diğer aminoglikozidler fetüs üzerine ototoksik oldukları için kullanılmamalıdır. Major tüberküloz ilaçları kullanan erkeklerde teratojenik etki gösterilememiştir. Ancak etionamid ve protionamid teratojenik olabilir. Rifampisin içeren rejimlerin kullanılması sırasında oral kontraseptiflerin etkinliğinin azalacağı ve istenmeyen gebeliklerin oluşabileceği konusunda hasta uyarılmalıdır. Rifampisin alan hastalarda gebelik oluşursa bu durum gebeliği sonlandırmayı gerektirmez. Hastalar antitüberküloz tedavi alırken normal bir şekilde emzirebilirler. Etambutol ve pirazinamidin fetüs üzerine toksik etkileri gösterilememiş olmasına rağmen bu konudaki veriler yetersizdir. Toplumdaki primer direnç oranları ve kar-zarar oranları göz önünde bulundurularak tedavi uygulanmalıdır.

Böbrek Hastalığı: Rifampisin, isoniazid ve pirazinamid böbrek yetmezliğinde standart dozda güvenle verilebilir (2 ay RHZ/ 6 ay RH). Şayet streptomisin veya etambutol kullanılıyorsa doz azaltılmalı ve serum konsantrasyonları takip edilmelidir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda dializ, ilaçların klirensinde anlamlı bir etki yapar ve doz ayarlanmasını gerektirir. Kortikosteroid dozu şayet rifampisin kullanılıyorsa iki kat arttırılmalıdır.

Tablo I: Önerilen tedavi protokolü

	Yükleme Tedavisi		İdame Tedavisi		Toplam süre(ay)
	İlaçlar	Süre(ay)	İlaçlar	Süre(ay)	
ERİŞKİN Akciğer Tbc					
Yeni Vaka: Tedavi görmemiş veya bir aydan daha kısa tedavi görmüş olgular	R+H+Z+ E/S	2	R+H	4	6
Nüks: Optimal tedavi ile iyileşmiş bir olguda tüberküloz tanısının yeniden konması.	R+H+Z+E+S	2	R+H+Z+E R+H+E	1 5	8
Tedaviye Ara Verenler: Tedaviye en az iki ay ara veren aktif tüberkülozlu olgular.	R+H+Z+E+S	2	R+H+Z+E R+H+E	1 5	8
Tedavi Başarısızlığı: Yeni bir olguda en az 5 aylık tedaviye rağmen basil müspetliği	Bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ikinci seçenek ilaçlarla tedavi edilir.				
Kronik Olgular: Nüks, tedavi başarısızlığı ve tedaviye ara verme nedeniyle uygulanan yeniden tedaviye rağmen basil müspet olgular.	Bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ikinci seçenek ilaçlarla tedavi edilir.				
Çok İlaç Dirençli Olgu: En az iki ilaca (H+R) dirençli olgu	Bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ikinci seçenek ilaçlarla tedavi edilir.				
Çocuk Tüberkülozu:	R+H+Z+S	2	R+H	4	6
Diğer Organ Tüberkülozu:	Erişkin ve çocuklarda akciğer tüberkülozunda uygulanan protokoller önerilir. Tüberküloz menenjit, milyer tüberküloz, omurga, intestinal ve genito ürüner tüberküloz, perikardit, peritonit ve iki taraflı veya fazla miktarda sıvılı plevra tüberkülozunda tedavi en az 9 ay sürdürülmelidir.				
Kemoproflaksi					
H				6-9	6-9
R+H				3	3
H direnci şüphesinde R veya Z				6	6
Çoklu ilaç direnci şüphesinde E+Z veya Z+F				6	6

R- Rifampisin; H- İsoniazid; Z- Pirazinamid; E- Etambutol; S- Streptomisin; F-Siprofloksasin
Not: F ve E çocuklarda kemoproflakside kullanılmamalıdır.

Tablo II: Tüberkülin test sonuçlarının yorumlanması

PPD>5mm	PPD>10mm	PPD>15mm
Aktif tüberkülozlu kişiler ile kısa zaman içinde yakın teması olanlar	HIV seronegatif olduğu bilinen parenteral kanunsuz ilaç kullanıcıları	Belirtilen risk faktörlerinin hiçbirisini taşımasa da sonuç pozitif kabul edilir.
Akciğer grafisinde tüberküloza ait sekel lezyonları bulunanlar	Diabet, uzamış yüksek doz kortikosteroid tedavisi, immunosüpressif tedavi, lokoz ve lenfoma gibi bazı hematolojik ve diğer spesifik maligniteler, kronik böbrek yetmezliği, silikozis, gastrektomi, jejunoilial anastomoz, ideal vücut ağırlığının % 10 dan fazlasını kaybedenler gibi reaktivasyon riski taşıyan bazı hastalıklar.	
HIV enfeksiyonu olan veya HIV durumu bilinmeyen, ancak HIV için risk taşıyanlar	Tıbbi yardım alamayan düşük gelire sahip toplumdaki kişiler, evsizler, mahkumlar, gardiyanlar, bakım evleri, kimsesizler yurdu veya akıl hastanelerinde uzun süre kalan veya çalışanlar. Dört yaşından küçük çocuklarda veya yüksek risk kategorisindeki erişkinlerle temaslı infantlar, çocuklar ve adölesanlar	

AIDS: Dörtlü standart tedavi tavsiye edilir. Tedavi süresi daha uzun tutulmalıdır. Hatta tedavi tamamlandıktan sonra dahi tek başına isoniazide devam edilmelidir (4). AIDS'li olgularda tüberküloz dışı mikobakterilerin de önemli bir problem olabileceği unutulmamalıdır. Tüberkülin testi pozitif olan HIV pozitif olgularda kemoproflaksi uygulanmalıdır. Minimal immünsüpresyonlu ve sadece HIV pozitifliği olanlarda tüberküloz gelişirse, HIV seronegatif olgularda kullanılan standart tedavi protokolü uygulanır. Ancak klinik ve bakteriyolojik cevabı değerlendirmek son derece önemlidir. Şayet tedaviye yanıt yavaş ve istenildiği gibi değilse tedavi kişinin durumuna göre uzatılmalıdır (1).

Kortikosteroidler: Yaygın akciğer hastalığı olanlarda, üreteri etkileyen durumlarda, plevral effüzyonlarda, perikarditlerde, evre II-III menenjit tüberkülozda ve hipersensitivite reaksiyonunu baskılamak için antitüberküloz tedaviye ilave edilebilir.

Uyumsuz hastalar: Evsizler, alkolikler ve mental retardasyonlu hastaların kendi başlarına tedaviyi tamamlamaları çok zordur. Bu durumdaki uyumsuz hastalara tedavi rejimlerini tamamen kontrol altında uygulamak gereklidir. İntermittan

tedavi, uyumu artırdığı için bu hastalarda daha uygundur.

Koma durumundaki hastalar: Standart tedavi uygulanmalıdır. Ancak etambutol görsel aktivite test edilemediği için verilmemelidir. İsoniazid ve rifampisin şurup şeklinde verilebilir. Pirazinamid ise parçalanarak nazogastrik ile uygulanabilir. Alternatif olarak rifampisin (Rifadin infüzyonu) ve isoniazid (Rimifen) başlangıçta günlük intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir. İsoniazid intramusküler olarak da uygulanabilir. Streptomisin ise intramusküler olarak tedaviye eklenir.

İLAÇLAR

1-Major tüberküloz ilaçları

Tüberkülozun standart tedavisinde kullanılacak ilk seçenek ilaçlardır. Antitüberküloz etkinlikleri güçlü, yan etkileri az ve nispeten ucuzdur. Major tüberküloz ilaçlarının çocuk ve erişkinlerdeki günlük ve intermitten tedavide önerilen ilaç dozları Tablo III'de gösterilmiştir.

İsoniazid: En sık kullanılan ve bakterisitik etkinliği en güçlü antitüberküloz ilaçtır. Toksik etkileri azdır, ucuzdur ve oral veya parenteral

TabloIII: Önerilen ilaç dozları

İlaç	Günlük doz			İntermittan doz				
	Çocuk<12 yaş (mg/kg)	Erişkin (mg/kg)		Çocuk<12 yaş (mg/kg)	Erişkin (mg/kg)			
		Maksimum			Maksimum			
Isoniazid	10-20	çocuk 300mg	erişkin 300mg	5	20-40 2-3 kez/hafta	çocuk 900mg	erişkin 900mg	15 2-3 kez/hafta
Rifampisin	10-20	600mg	600mg	10	10-20 2-3 kez/hafta	600mg	600mg	10 2-3 kez/hafta
Pirazinamid	15-30	2.0g	2.0g	15-30	50-70 2 kez/hafta 3 kez/hafta	4.0g 3.0g	4.0g 3.0g	50-70
Streptomisin	20-40	1.0g	1.0	15	25-30 2-3 kez/hafta	1.5g	1.5g	25-30
Etambutol	15-25	-	-	15-25	45-50 2kez/hafta 25-30 3 kez/hafta	-	-	45-50 2 kez/hafta 25-30 3 kez/hafta

uygulandığında emilimi oldukça iyi bir ilaçtır. Hücre duvarının önemli bir komponenti olan mikolik asidi inhibe ederek etkisini gösterir. Hızlı üreyen basillere etkilidir. Oral alınımından 1-2 saat sonra pik serum değerlerine (5µg/ml) ulaşır. Plevral sıvı, beyin omurilik sıvısı, asit sıvısı ve kavitelere

serum düzeyine yakın konsantrasyonlarda geçer. Karaciğerde asetillenerek metabolize olur ve böbrekten atılır. Bakterisitik serum düzeyleri genetik olarak kontrol edilen asetilizasyon hızına bağlıdır. Hızlı veya yavaş asetilizasyon standart dozlarda tedavi başarısını etkilemez. Yavaş

asetilizasyonda periferik nöropati gibi serumda daha uzun süre yüksek düzeylerde kalmaları ile ilişkili toksik yan etkiler artarken, hızlı asetilizasyonda hepatotoksik etki olasılığı artmaktadır. Hepatit isoniazid kullanımıyla çok sık olmasa da ortaya çıkabilen en ciddi yan etkidir. Isoniazidin asetilhidrazine veya hepatotoksik metabolitlerine dönüşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

İleri yaş ve alkol kullanımı hepatit için önemli risk faktörleridir. Karaciğer hastalığı varlığı ve rifampisin ile birlikte kullanımı da hepatit riskini arttırır. Kontrollü bir çalışma, günlük uygulanan isoniazid ve rifampisin içeren rejimin haftada 3 gün uygulanan intermitten rejime göre daha sık hepatotoksiteye neden olduğunu göstermiştir (5). Yaş ile olan ilişkisi nedeniyle isoniazid kemoproflaksisi çoğunlukla 35 yaşından genç hastalar için tavsiye edilir. Isoniazid alan hastaların %10 veya daha fazlasında transaminaz düzeylerinde hafif artışlar meydana gelir, ancak bu artışlar nadiren normalin 2-3 katını aşar (6). Bazı hekimler transaminazların normalin 3-5 katını veya total bilirubin 1.5mg/dl'yi geçinceye kadar tedaviyi kesmezken, bazıları ise transaminazların yükseklik düzeylerine bakmaksızın sarılık, bulantı, kusma gibi hepatit semptomları ortaya çıkıncaya kadar tedaviyi kesmezler.

Isoniazid pridoksinin atılımını arttırarak döküntü, periferik nöropati ve anemi gibi pellegra semptomlarının oluşmasına neden olabilir. 5 mg/kg'lık (300 mg/gün) standart dozlarda bu yan etki son derece nadirdir. Diabet, üremi, alkol kullanımı, malnütrisyon ve gebelik varlığında günlük 10-50 mg pridoksinin tedaviye eklenmesi önerilmektedir.

Diğer ilaçlarda olduğu gibi döküntü, ateş, ürtiker gibi hipersensitivite reaksiyonlarına sebep olabilir. Konvulziyon, optik nevrit, psikotik reaksiyonlar, artralji, omuz-el sendromu ve agranülositoz diğer bildirilmiş yan etkileridir.

Fenitoin (fenitoinin kan düzeylerini ve toksik etkisini arttırır), disulfram (psikotik episodların oluşumunu kolaylaştırır), aliminyum içeren antiasidler (isoniazidin emilimini azaltır) ile etkileşim gösterir.

Rifampisin: Diğer bakterilere karşı da antibiyotik etkinliği olan güçlü bir antitüberküloz ilaçtır. Bakterisitik etkilidir. Isoniazid kadar etkin bir ilaçtır. Toksik etkileri nispeten azdır, emilimi kolaydır ve alınımından 1,5-2 saat sonra pik serum düzeylerine (6-7 µg/ml) ulaşır. Bakterinin RNA sentezini engelleyerek etkisini gösterir. Hem hızlı üreyen basillere hem de intermitten üreyen basillere

etkilidir. Güçlü bir sterilizan etkiye sahiptir. Akciğerlerde, bronş sekresyonlarında, inflamasyon varlığında beyin omurilik sıvısında, plevral sıvıda, kavitelerde, karaciğer, safra yolları ve idrarda etkin düzeylere ulaşır. Plasenta bariyerini geçer. Periton diyalizi ve hemodiyaliz rifampisini temizleyemez. Çok büyük bir kısmı safra yolları ve idrar ile atılır. İdrarı, teri, göz yaşını, kontakt lensleri ve diğer vucut salgılarını kırmızımsı renge boyar. Hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

Çok çeşitli yan etkilere sebep olabilir. En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalardır. Ateş, deri döküntüleri, hepatit ve daha nadiren trombositopeni ve kolestatik sarılığa neden olabilir. Bu reaksiyonlar nadiren oluşur. Hepatit riski ilacın yavaş inaktivasyonunda (isoniazidden farklı olarak), karaciğer hastalığı olanlarda ve isoniazid kullananlarda artar. Tedavinin erken dönemlerinde transaminazlar hafif düzeyde yükselebilir, ancak çoğunlukla kendiliğinden normale döner. Bu hastaları transaminazlar ve sarılık yönünden dikkatli bir şekilde takip etmek gereklidir. Rifampisin ve isoniazidi birlikte kullanan hastalarda bilirubin ve alkalen fosfataz düzeylerinde artış olması, rifampisine bağlı toksik etkiyi düşündürür (7). Transaminaz düzeylerindeki artış ise isoniazidden, rifampisinden veya her ikisinden kaynaklanabilir.

Rifampisinin yüksek doz (10 mg/kg dan yüksek dozlarda) intermitten tedavisi, düzensiz kullanımı veya çeşitli nedenlerle kesilen ilacın yeniden başlanması durumunda trombositopeni, hemolitik anemi, grip benzeri tablo, akut böbrek yetmezliği, hepato-renal sendrom gibi yan etkiler oluşabilir.

Rifampisin hepatik mikrozomal enzimleri indükleyerek bazı ilaçların metabolizmasını hızlandırır ve etkinliğini azaltır. Oral kontraseptifler, kortikosteroidler, oral antikoagülanlar, oral antidiabetikler ve digitalerin etkinliğini azaltarak önemli problemlere yol açabilir.

Pirazinamid: Pirazinamid bir nikotinamid analogudur. Asit ortamda bakterisitik etkiye sahiptir. 1g'lık oral alınımından sonra yaklaşık 2 saat içerisinde pik serum düzeylerine (45 µg/ml) ulaşır. Beyin omurilik sıvısı dahil tüm vücutta etkin konsantrasyonlara ulaşır. Çok büyük bir kısmı glomerüler filtrasyon ile atılır. Muhtemelen hücre içerisinde asit bir ortam olması nedeniyle makrofajlar içerisindeki yavaş ve irregüler bir şekilde çoğalan basillere karşı etkili olduğu ve bu nedenle güçlü bir sterilizan ilaç olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte klinik

çalışmalarda pirazinamidin idame fazından ziyade başlangıç fazında daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenlerle esas etkisinin asidifiye kazeöz materyalin çevresinde aktif olarak çoğalan ekstrasellüler basillere karşı olması daha büyük bir olasılık gibi gözükmemektedir. Kısa süreli tedavi rejimlerinde önemi büyüktür.

En önemli yan etkisi hepatotoksik etkidir. İsoniazid ve rifampisin ilk iki aylık başlangıç tedavisine 15-30 mg/kg dozlarında eklenen pirazinamidin hepatotoksik etkiyi önemli derecede arttırmadığı gösterilmiştir (8). İsoniazid, rifampisin ve pirazinamid tedavisi alan hastalarda hepatotoksite oranı, yaklaşık %1-5 kadardır. Pirazinamid ürik asitin tubüler sekresyonunu azaltarak atılımını engeller ve bazen hiperürisemiye neden olur. Hiperürisemiye ara sıra artralji eşlik eder. Gut tablosu ise son derece nadir olarak gelişir. Pirazinamide bağlı artralji çoğunlukla salisilatlarla iyi yanıt verir. Deri döküntüleri ve gastrointestinal yakınmalara da neden olabilir.

Etambutol: Etambutol günlük kullanım dozlarında bakteriyostatik etkili sentetik bir antitüberküloz ilaçtır. İntermittan tedavide kullanılan yüksek dozlarda bakterisitik etki gösterir. 15 mg/kg'lık doz alınımından yaklaşık 2-4 saat sonra pik serum düzeylerine (4 µg/ml) ulaşır. Emilimi iyidir. Yan etkileri azdır. Yarılanma süresi 4 saattir. Böbrek yetersizliği olanlarda yarılanma süresi uzayarak birikici etki gösterir. İnflamasyon varlığında dahi beyin omurilik sıvısına etkin düzeylerde geçemez.

Etambutolün en önemli ve en sık yan etkisi retrobulber nevrittir. Klinik olarak bulanık görme, santral skotom ve kırmızı-yeşil körlüğü şeklinde kendini gösterir. Hastalar bu yan etkiler konusunda uyarılmalı ve gerekirse belirli periyodlarla görme alanı takibi yapılmalıdır. Böbrek yetmezliği olanlarda ilacın serum konsantrasyonları artacağı için yan etki riski artar. Daha öncesinde görme bozukluğu olanlar, böbrek yetersizliği olanlar ve 6 yaşından küçük çocuklar, mental retarde kişiler, komadaki hastalar gibi görsel bulguları ifade edemeyeceği düşünülen hastalarda mümkün olduğu kadar kullanmaktan kaçınılmalıdır. Hamilelerde kullanılmış ve fetüs üzerinde belirgin bir etkisi saptanmamış olmasına rağmen bu konudaki veriler yeterli düzeyde olmadığı için kar-zarar oranı göz önünde bulundurularak kullanılması tavsiye edilir.

Streptomisin: Streptomisin alkali ortamda bakterisitik etkili bir antitüberküloz ilaçtır. Gastrointestinal sistemden emilemediği için sadece parenteral olarak kullanılır. 15 mg/kg dozunda

intramusküler kullanımından yaklaşık bir saat sonra pik serum düzeylerine (40 µg/ml) ulaşır. Yarılanma süresi yaklaşık 5 saattir ve ilacın hemen tamamı böbreklerden atılır. Böbrek yetersizliği olanlarda ve yaşlılarda mümkünse kullanılmamalı, kullanılacaksa da azaltılmış dozlarda ve büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. İlacın doku penetrasyonu oldukça iyidir. Meninks inflamasyonu varlığında beyin omurilik sıvısına geçebilir.

En ciddi yan etkisi ototoksik olmasıdır. Çoğunlukla vertigo, tinnitus ve kusma nadiren de işitme kaybı ile kendini gösterir. Nefrotoksik etkisi kanamisin ve kapromisine göre daha az oluşur. Her iki yan etkisi de ilaç dozu ve tedavi süresi ile ilişkili olduğundan riskli hastalarda serum düzeylerine göre doz ayarlaması yapılmalı ve toplam kümülatif doz 120 gramı aşmamalıdır. Özellikle yatağa bağımlı hastalarda periyodik odimetrik ve kalorimetrik testler ile bu yan etkiler araştırılmalıdır. Her iki yan etkinin görülme olasılığı da yaşla birlikte artar. Bu nedenle özellikle 60 yaşın üzerindeki hastalarda streptomisin yerine etambutol tercih edilmelidir. Streptomisin teratojenik bir ilaç olduğu için hamilelerde kesinlikle kullanılmamalıdır. Nöromusküler blokaj ve deri döküntüleri, ürtiker, ateş, anafaksi gibi hipersensitivite reaksiyonlarına da sebep olabilir.

2-Minör tüberküloz ilaçları

Dirençli olgularda veya direnç olasılığı olanlarda kullanılması gerekli ikinci seçenek ilaçları kapsar. Antitüberküloz etkinlikleri zayıf, yan etkileri fazla ve pahalı ilaçlardır. Minör tüberküloz ilaçlarının yan etkileri ve önerilen dozları Tablo IV'de gösterilmiştir.

Para-aminosalisilik asit:

Paraaminosalisilik asit (PAS) bakteriyostatik bir antitüberküloz ilaçtır. Çok çabuk atıldığı için yüksek dozlarda kullanılması gereklidir. Ciddi gastrointestinal yakınmalara yol açar. Hipersensitivite reaksiyonlarına (%5-10), nadiren de hepatite neden olur.

Etionamid: Etionamid, isonikotinic asitin bakteriyostatik bir derivativesidir. Piyasada 250 mg'lık tabletleri vardır. Önerilen doz 15-20 mg/kg veya günde maksimum 1 g'dır. Bulantı, kusma, iştahsızlık ve karın ağrısı en sık yan etkileridir. Alımını kolaylaştırmak için yarım saat öncesinde antiemetik ve hipnotik bir ilaç verildikten sonra ve çoğunlukla yatmadan hemen önce kullanılması önerilir. Gerekirse ilaca düşük dozlarla başlanarak sonra kademeli olarak arttırılabilir. Hepatite neden olabileceği için karaciğer enzimlerinin sıkı takibi

Tablo IV: Minör ilaç dozları ve yan etkileri

İlaç	Günlük Doz		Temel yan etkiler
	Çocuk mg/kg	Erişkin Kilo Doz	
Thiacetazon	4	- 150 mg	Gastrointestinal, deri döküntüleri, vertigo, konjunktivit, sarılık.
Etionamid ve Protionamid	15-20	<50 kg 750 mg ≥50 kg 1 g	Hepatit, gastrointestinal, artralji, jinekomasti, impotans.
PAS sodyum	300	- 10-12 g	Gastrointestinal, deri döküntüleri, hepatit.
Kanamisin	10-15	- 500 mg-1 g	Nefrotoksik, ototoksik.
Kapromycin	15	- 1 g	Nefrotoksik, ototoksik.
Sikloloserin	15	<50 kg 750 mg ≥50 kg 1 g	Depresyon, konvülsiyon, periferik nöropati.

ve enzimlerde 5 katlık bir artış olursa semptom varlığına bakmaksızın ilacın kesilmesi önerilmektedir. Artralji, impotans, jinekomasti, fotosensitif dermatit, hipotroidi ve ağızda metalik tat bırakması diğer yan etkileridir.

Sikloserin: Bakteriostatik bir ilaç olup kullanımı sınırlıdır. 250 mg'lık kapsülleri vardır. Önerilen doz 15-20 mg/kg veya günlük maksimum 1 g'dır. En önemli yan etkisi psikiyatrik bozukluklara yol açmasıdır. Depresyon gibi psikiyatrik bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır. Hastaların mental durumları düzenli olarak takip edilmelidir. Konvülsiyon ve periferik nöropatiye de yol açabildiği için özellikle isoniazid ile birlikte kullanımında, günde 150 mg pridoksin tedaviye eklenmelidir. Beraberinde fenitoin kullanılıyorsa dozu azaltılmalıdır.

Kapromisin ve Kanamisin: Önerilen doz, 15-30 mg/kg veya günlük maksimum 1 g'dır. İntramusküler olarak kullanılır. Yan etkileri streptomisin yan etkilerine benzer. Kanamisin işitme üzerine kapromisin ve streptomisine göre daha toksiktir. Kapromisin ve kanamisin böbrek üzerine toksik etkileri streptomisine göre daha fazladır ve düzenli kreatinin takibini gerektirir.

Thiacetazon: Biokimyasal olarak isoniazide benzer, ancak bakteriostatik ve çok daha toksiktir. Önerilen doz, günlük 150 mg'dır. Çoğunlukla 300-400 mg isoniazid ve 150 mg thiacetazon içeren kombine tabletler şeklinde kullanılır. Isoniazide direnç gelişimini engeller. Hastaların yaklaşık %10'unda bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalara yol açar. Sarılık, kemik iliği süpresyonu ve deri döküntüleri diğer nadir yan etkileridir. Deri reaksiyonları özellikle HIV pozitif hastalarda çok ciddi olabilir. İlaç kesilmezse ekfoliyatif dermatit ve Stevens-Johnson sendromu oluşabilir. HIV pozitif hastalarda kullanılması bu nedenle kontrendikedir.

3-Antitüberküloz aktivitesi araştırılan yeni ilaçlar:

Bazı ilaçların tüberküloza karşı potansiyel aktiviteleri olduğu saptanmıştır. Ancak bu ilaçların pek çoğunun klinik etkinlikleri konusundaki klinik çalışmalar yetersizdir.

Kinolonlar: Yeni ilaçlar arasında en çok üzerinde durulan gruptur. Kinolonlar, etkinliklerini DNA giraz enzimini inhibe ederek gösterirler. Ofloksasin ve siprofloksasinin *Mycobacterium tuberculosis* için MIC değerleri yaklaşık 1 µg/ml dir. 750 mg siprofloksasinin alınımından yaklaşık 1-2 saat sonra ulaştığı pik serum konsantrasyonu 4.3 µg/ml, 400 mg'lık birden çok ofloksasin alınımından 1-2 saat sonra ulaştığı pik serum konsantrasyonu ise 4.6 µg/ml olduğu düşünülecek olursa teorik olarak bu ilaçların tüberküloz tedavisinde etkin olacakları düşünülür.

Nadirler ve arkadaşları (9) 1.5 µg/ml konsantrasyonda kültürlerin %95'inin ofloksasine duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Günde iki kez 750 mg siprofloksasin ve 400 mg ofloksasin dozları çeşitli ciddi solunum yolları enfeksiyonlarında tavsiye edilir. Ancak bu ajanların tüberküloz tedavisinde kullanımları ile ilişkili veriler sınırlıdır. Erdoğan ve arkadaşları (10) kronik rezistans tüberküloz olgularında günlük tek doz 300 mg ofloksasini 8 ay uygulamış ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Gastrointestinal yakınmalar, baş dönmesi ve hipersensitivite en sık karşılaşılan yan etkilerdir. SGOT, SGPT ve kreatinin düzeylerinde yükselme, eozinofili ve lökopeniye neden olabilir. Toksik etkiler tedavi süresinden çok, dozla ilişkili bulunmuştur (11). Teofilin ile birlikte kullanıldığında teofilinin yanılma süresini uzatır ve serum düzeylerini yükseltir. Antiasitler ve demir preparatları emilimlerini azaltırlar. Gebelikte ve

kemik gelişimini tamamlamamış çocuklarda mümkünse kullanılmamalıdır.

Amikasin: *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı in vitro bakterisitik etkili bir ilaçtır. 15 mg/kg dozunda intramusküler olarak kullanılması önerilir. En önemli yan etkisi nefrotoksik olmasıdır. Ayrıca vestibüler fonksiyon bozukluğu, işitme kaybı ve elektrolit dengesizliği gibi yan etkileri de vardır. 60 yaş üzerinde oto ve nefrotoksite riski artar. Bu hastalarda mümkünse amikasin yerine daha az yan etkisi olduğu için kapromisin tercih edilir. Kanamisine göre daha az ototoksiktir ve intramusküler kullanımı daha az ağrıya neden olur.

Rifabutin: Rifampisine dirençli suşlara karşı in vitro etkinliği gösterilmiş bir rifampisin derivativesidir. Gastrointestinal sistemden kolayca emilir. Alınımından (300 mg) 4 saat sonra pik serum düzeylerine (0.49 µg/ml) ulaşır. Yarılanma süresi 16 saattir ve doku düzeyleri serumdan 5-10 kat daha fazladır. Böbrek ve karaciğer'den eşit oranlarda atılır. En yaygın yan etkileri hematolojik ve hepatotoksik reaksiyonlardır. Hepatotoksik etkisi rifampisinden daha sık değildir (12). Gastrointestinal yakınmalar ve hipersensitivite reaksiyonları diğer yan etkileridir.

Betalaktam + betalaktamaz inhibitör kombinasyonları ve yeni makrolidler: Antitüberküloz etkinlikleri şüpheli olup etkinlikleri konusunda daha fazla araştırma ihtiyacı olan ilaç gruplarıdır.

ÖZEL ÖNLEMLER VE TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Böbrek fonksiyonları, streptomisin ve etambutol ile tedaviye başlanmadan önce kontrol edilmelidir. Mümkünse bu ilaçlar böbrek yetersizliğinde kullanılmamalıdır. Kullanılacaksa serum düzeyleri takip edilmeli ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Etambutol kullanılmadan önce, göz üzerine muhtemel toksik etkilerinden ötürü görsel aktivitenin Snellen kartı ile test edilmesi tavsiye edilmektedir. Bu ilaç sadece yeterli görsel aktiviteye sahip olan hastalarda ve oluşabilecek görsel fonksiyon bozukluğunu ifade edebilecek hastalarda kullanılmalıdır. Küçük çocuklarda ve konuşma güçlüğü olanlarda mümkünse etambutol kullanılmamalıdır.

Karaciğer fonksiyonları tedavi öncesi kontrol edilmelidir. Tedaviye başladıktan sonra transaminazlarda geçici artışlar sıklıkla oluşmaktadır. Başlangıç dönemindeki takipler yapıldıktan sonra alkolikler, başka karaciğer hastalığı olanlar ve 35 yaşın üzerinde olanlar hariç

rutin olarak takibe gerek yoktur. Şayet sarılık veya hepatitin diğer semptomları gelişirse veya başka bir yaklaşıma göre transaminazlar normalin üst sınırınının 3-5 katına yükselirse tüm ilaçlar kesilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri tedavi öncesi düzeylere indikten sonra tüm ilaçlara tekrar başlanmalıdır. Bununla birlikte semptomlar tekrar ederse ilaçlar düşük dozlardan başlayarak aşamalı olarak verilmelidir. İlaçların başlama sırasınının isoniazid, rifampisin ve pirazinamid şeklinde olması önerilmektedir. İlk olarak karaciğer fonksiyonları normale döndüğünde, karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olmayacağı bilinen (S veya E) en az bir ilaçla birlikte daha düşük dozlarda kademeli olarak ilaçlar eklenmelidir.

KOMBİNE İLAÇ PREPERATLARI

Kullanım kolaylığı için bazı ilaçlar kombine edilerek tek bir ilaç şeklinde hazırlanmıştır. Kombine preperatların tedaviye uyumu düzeltmesi ve monoterapiyi önlemesi en büyük avantajlarıdır. Rifampisin içeren preperatlar idrar rengini kırmızımsı renge boyadığı için tedaviye uyumu değerlendirmede faydalı ipuçları sağlar. Bu kombinasyonların bioyararlanımları tek tek kullanıldıklarındaki bioyararlanımları ile aynıdır ve klinik sonuçları tatmin edicidir (13,14).

KLİNİK YAKLAŞIM VE YÖNETİM

1-İhbar: Aktif bir tüberkülozlu vakanın ihbarının yapılması gereklidir. Yakın temaslılar kontrol edilmelidir.

2-Eğitim: Tedavi başlanmadan önce hastalar hastalıkları, kullanılacak ilaçların muhtemel yan etkileri ve tedavi süresi konusunda bilgilendirilmelidir.

3-Tedavi: Hastaların büyük bir kısmının hastaneye yatması gerekmeksizin hastane dışında takip ve tedavisi mümkündür. Yayma pozitif tüberküloz olgularınının bulaştırıcılık nedeniyle sadece 2 hafta hastanede yatırılması yeterlidir. 1990 yılında Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) hastanede bulaşmayı önlemek için negatif basınç izolasyonu uygulanmasını, saatte altı kez hava değişimi yapılmasını ve ultraviyole ışığı kullanarak havanın temizlenmesini; 1994 yılında ise bunlara ilaveten hava filtreleri kullanılmasını önermiştir. Ancak bu pahalı yöntemlerin etkinliği konusunda yeterli kanıtlar yoktur. Temel kontrol önlemi tedavinin ilk iki haftası boyunca hastanın izolasyonunun sağlanmasıdır. İdeal olanı hastaların ihtiyaçlarını görebileceği ve dışarıya negatif basınçlı hava ventilasyonu olan tek kişilik odalarda yatırılmasıdır.

Hasta rifampisin ve isoniazid içeren tedavi ile 2 hafta içerisinde bulaştırıcı olmaktan çıkar.

Kontroller ilaç yan etkilerini, tedavi uyumunu ve hastalığın seyrini değerlendirmek için başlangıçta en az ayda bir, daha sonra ise 2 ayda bir yapılmalıdır. Klinik, radyolojik ve bakteriyolojik takip yapılmalı, ilaç duyarlılık test sonuçları takip edilmelidir. Klinik hemşireleri ve sağlık personelleri hastanın tedaviye uyumunu ve tedavinin doğru ve düzenli kullanılıp kullanmadığını takip etmede (tabletlere kontrol ederek ve rifampisin için idrar kontrolü yaparak) aktif olarak rol almalıdırlar.

Akciğer tüberkülozunda balgam incelemesi tanıda olduğu gibi tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de en önemli yöntemdir. Balgam incelemesi 6 aylık bir rejimde 2. ay sonunda, 4. ay sonunda ve 6. ay içinde tekrarlanmalıdır. Kocabaş ve arkadaşlarının yapmış oldukları Verem Savaş Dispanserlerini kapsayan bir araştırmada, hem ilk tanı sırasında hem de takipte balgam incelemesine yeterince önem verilmediğini göstermişlerdir (15). Başlangıç tedavisinin sonunda balgamda hala basil müspet ise başlangıç tedavisi aynı ilaçlarla bir ay uzatılır, 3.ayın sonunda idame fazına geçilir, 5.ay tekrar balgam incelemesi yapılır. Yeni tanı konulmuş bir olguda tedavinin başlangıcından 5 ay veya daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma veya kültür ile basil müspetliğinin olması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmeli ve bu hastalarda tedavi bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ve ikinci grup ilaçlarla yapılmalıdır. Tedaviye en az iki ay ara verip aktif tüberküloz bulguları devam eden olgularda tedaviye 5 major ilaçla başlamak ve tedaviyi 8 aya tamamlamak uygundur (2 ay RHZES -1 ay RHZE - 5 ay RHE). Nüks, ara verme veya tedavi başarısızlığı nedeniyle uygulanan yeniden tedavinin sonunda hala basil müspet olan olgular kronik olgu olarak değerlendirilmeli ve bu hastaların tedavileri de bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ve ikinci grup ilaçlarla yapılmalıdır.

Tüberkülozda tedavi başarısızlığına neden olan etkenler Çalışır ve arkadaşları tarafından araştırılmış ve en sık yapılan hataların bakteriyolojik takibin yapılmaması, tedavi başarısızlığı kararını vermede ihmal, ilk tanı sırasında bakteriyolojik inceleme yapılmaması ve 6 aydan kısa süreli bir tedavi uygulaması olduğu saptanmıştır (16).

Ekstrapulmoner tüberkülozun takibi büyük ölçüde klinik değerlendirmeye ve uygunsa radyografik değerlendirmeye bağlıdır.

Tüberküloz tedavisinin başarısı sadece etkin tüberküloz rejimlerinin doğru verilmesine

bağlı değil aynı zamanda hastanın tedaviye uyumuna da bağlıdır. Uygun ve etkili bir tedavi verilmiş bir hastada tedavi sonrası ortaya çıkan nüks çoğunlukla hastanın tedaviye olan uyumsuzluğu ile ilişkilidir.

4-İlaç Direnci: İlaç direnci saptanmış olan hastaların tedavisi sadece bu gibi hastaların tedavisinde deneyimli göğüs hastalıkları uzmanları tarafından düzenlenmelidir.

Başlangıç tedavisi sonunda balgam konversiyonu sağlanamayan hastada veya başlangıç tedavisi sonunda balgam konversiyonu sağlanan hastanın tekrar basil müspet hale döndüğü durumlarda ilaç direnci olasılığı yüksektir. Tedavi yetersizliği olasılığı nedeniyle bu hastaların sıkı takibi gereklidir. Bu hastalarda tedavi yetmezliği geliştiğinde daha önce tedavide kullanılmayan ilaçlardan oluşan yeni bir rejim oluşturulmalıdır. Tedavi yetmezliği gelişen hastalarda yeni rejim oluşturulurken, tedavi başlangıcında yapılan duyarlılık testleri göz önünde bulundurulmamalıdır (17). Isoniazid ve rifampisine dirençli olan hastalarda tedavi sonuçları çok kötüdür (18).

Tahaoglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çok ilaca dirençli vakaların ortaya çıkmasında rol oynayan hatalar ülkemiz gerçeğini çok iyi yansıtmaktadır. Bu hatalar aşağıdaki şekilde sıralanmıştır (19).

- Önceki tedavi öyküsü alınmadan yeniden tedavi düzenleme hatası (%100)
- Başarısız rejime tek ilaç ekleme (%75)
- Tedaviye uyumsuzluğu farketmede başarısızlık (%46)
- Yetersiz başlangıç rejimleri (%40)
- Direnci fark etmede gecikme (%36)
- Direnç raporunu yanlış değerlendirme (%29)
- Doğrudan gözetim altında yapılmayan intermittan tedavi uygulamaları (%26)
- Yetersiz süre tedavi (%23)
- Yan etkileri yanlış değerlendirme (%22)
- Gereksiz semptomatik tedavi (%13)
- Bakteriyolojik tanı olmaması (%11)
- Gereksiz rejim değişikliği (%11)

5-Tedavi sonrası: Uygun ilaç kombinasyonları ile yeterli süre tedavi ve hastanın tedaviye uyumu sağlanırsa nüks son derece nadirdir (%0-3). Tedaviye uyumun iyi olduğu ve hiç bir klinik problemin kalmadığı olgularda takibe gerek yoktur. Ancak hasta şikayetlerinin tekrarı durumunda kontrole gelmesi konusunda uyarılmalıdır. Uygun tedavi verilmesi ve hastanın tedaviye iyi uyumuna rağmen oluşan nüks daima duyarlı basillerle olur. Kullanılan ilaçlar tam olarak

O. N. HATİPOĞLU

biliniyorsa aynı tedavi rejimi ile tedavi edilir. Kullanılan ilaçlar tam olarak bilinmiyorsa tedaviye 5 major ilaçla başlamak ve tedaviyi 8 aya tamamlamak uygundur (2 ay RHZES -1 ay RHZE - 5 ay RHE). Eğer nüksün sebebinin hastanın

tedaviye uyumsuzluğu olduğu düşünülüyorsa sekonder ilaç direnci olasılığı yüksek olduğu için tamamen kontrollü ve dirençli bir olgudaki gibi tedavi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1359-1374.
2. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:355-363.
3. Committee on Treatment of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Antituberculosis regimens of chemotherapy. *Bull IUAT Lung Disease* 1988; 63(No:2):60-64.
4. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom. *Thorax* 1990; 45:403-408.
5. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1981; 1:171-174.
6. Bailey WC, Weill H, DeRouen TA, Ziskind MM, Jackson HA, Greenberg HB. The effect of isoniazid on transaminase levels. *Ann Intern Med* 1974; 81:200-202.
7. Sanders WE Jr. Rifampin. *Ann Intern Med* 1976; 85:82-86.
8. Steele MA, DesPrez RM. The role of pyrazinamid in tuberculosis chemotherapy. *Chest* 1988; 94:845.
9. Nadirler FN, Özcan C, Pehlivan E. Ofloxacin'in M. Tuberculosis'e in vitro etkisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1989; 37(1):9-14.
10. Erdoğan Y, Örüç O, Aysev D, Öncül S. Kronik rezistans tüberküloz olgularında ofloxacin'in etkinliği. *Solunum Hastalıkları* 1990; 1(1):51-59.
11. Ball P. Long-term use of quinolones and their safety. *Rev Infect Dis* 1989; 11(suppl 5):S1365-1370.
12. O'Brien RJ, Lyle MA, Snider DE. Rifabutin (Ansamycin LM427). A new rifamycin-S derivative for the treatment of mycobacterial diseases. *Rev Infect Dis* 1987; 9:519-530.
13. Ellard GA, Ellard DR, Allen BW. The bioavailability of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in two commercially available combined formulations designed for use in the short-course therapy in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:1076-1080.
14. Geiter LJ, O'Brein RJ, Combs DL, Snider DE. United States Public Health Service tuberculosis trials 21. Preliminary results of an evaluation of a combination tablet of isoniazid, rifampin, pyrazinamide. *Tubercle* 1987; 68:41-46.
15. Kocabaş A, Burgut R, Kibaroglu E, Bozdemir N, Seydaoğlu G: Verem savaş dispanserlerinde sürdürülen tüberküloz tanısı ve tedavi çalışmalarının etkinliği (Ön Rapor). *Tüberküloz ve Toraks* 1994; 42:99-107.
16. Çalışır HC, Ulukavak T, Türker G, Özkara Ş, Öğretensoy M. Tüberkülozda tedavi başarısızlığına neden olan etkenler. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8:225-233.
17. Tahaoğlu K. Tüberkülozda tedaviye yanıtın takibi ve ilaç yan etkileri, tüberkülin, koruyucu tedavi, temaslı muayenesi. *Toraks Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu Tüberküloz Kursu notları* 1998; 58-68.
18. Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. *Ann Intern Med* 1992; 117:184-190.
19. Tahaoğlu K, Hatipoğlu T, Sevim T, Ataç G, Güngör G. Edinsel çok ilaca dirençli tüberküloz olgularının önceki tedavi kararlarındaki hatalar. *Solunum Hastalıkları* 1998; 9:251-259.