

## Tüberküloz Tedavisinde Direnç Sorunu: Tanılar ve Öneriler

*Yrd.Doç.Dr.Behice KURTARAN\**  
*Dr.Esin AYSAN AKÇAM\**

### TÜBERKÜLOZ (TB) EPİDEMİYOLOJİSİ

Son yıllarda giderek artan küresel çabalara rağmen yeni tüberküloz (TB) olgularının sayısı hızla artmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ü *M. tuberculosis* ile enfekte olup Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tahminlerine göre her yıl 8,5 milyon insan TB hastalığına yakalanmakta ve bu hastaların iki milyonu ölmektedir.<sup>1,2</sup> Ülkemiz verilerine göre TB insidansı, 2000 yılında Verem Savaşı Dispanserleri'ne kayıtlı hastalara göre hesaplandığında yüz binde 27'dir ve gerçek sayının ise bu sayının çok üzerinde olduğu tahmin edilmektedir.<sup>3</sup>

### DİRENÇLİ TB EPİDEMİYOLOJİ

DSÖ tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ya da geri kalmış ülkelerde yaklaşık 50 milyon kişi MDR-TB (multi drug resistant/çok ilaca dirençli TB) suşları ile enfekte olduğu bildirilmektedir. 2000 yılında saptanan 8,5 milyon yeni olgunun % 3,2 'si MDR tüberkülozdur. MDR-TB izoniyazid (INH) ve rifampisine (RIF) karşı direnç olarak tanımlanmaktadır. MDR-TB geçmişte tanımlanmış olmakla birlikte Mart 2006'da DSÖ ve CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından XDR-TB (extensively drug resistant/yaygın ilaç dirençli TB) tanımı literatüre kazandırılmıştır. Bu tanım önceleri yalnız INH ve RIF yanında altı ikincil ilacın (florokinolonlar, aminoglikozidler, polipeptidler, tiyomidler, sikloserin ve paraaminosalisilik asit) en az üçüne dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşuyla olan ciddi hastalık formunu tanımlamakta iken daha sonra tanımın ilaç duyarlılık testlerine bağımlı olması nedeniyle

---

\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Anabilim Dalı,  
ADANA

DSÖ tarafından revize edilmiştir. Buna göre birincil ilaçlardan en az INH ve RIF direnci yanında, herhangi bir florokinolon ve en az üç enjektabl ilaçtan – kapreomisin, kanamisin, amikasin- birine direnç olarak tanımlanmıştır. Bu sınıf ilaçlar diğer ilaçlardan daha potent ve en az toksik olan ikincil ilaç seçenekleridir. Ek olarak ilaç duyarlılık testlerinin yapılmasına da olanak sağlarlar.<sup>4-6</sup>

DSÖ'nün yayınladığı ve 1994-1997 yılları arasını kapsayan bir çalışmada 5 kıtadaki 35 ülkenin sonuçları değerlendirilmiş ve yeni olgularda ilaç direnci ortalama % 10 (% 2-% 40), MDR suş oranı ise % 1,4 (% 0-% 14) olarak belirlenmiştir.<sup>7</sup> Özellikle Hindistan, Çin ve Rusya MDR-TB enfeksiyonlarının sık görüldüğü ülkeler olup, üçü birlikte global MDR-TB patlamasının % 62'sinden fazlasını taşımaktadırlar. DSÖ'nün verilerine göre Hindistan'da MDR-TB oranı yeni TB olgularında % 2.5-2.8 ve yeniden tedavi edilen olgularda % 14-17 olarak belirtilmiştir.<sup>1,8</sup>

Türkiye'de ise tüm ülkedeki ilaç direncini gösterecek geniş çaplı bir çalışma olmamakla birlikte, yaklaşık ilaç direnci oranları; yeni hastalarda en az bir ilaca direnç %14-31, MDR TB % 1,7-6 ; tedavi görmüş olgularda ise en az bir ilaca direnç % 18,5-65, MDR TB % 6,7-30 arasında bulunmuştur.<sup>5</sup>

## İLAÇLAR

Günümüzde tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar birinci seçenek (primer, majör) ve ikinci seçenek (sekonder, minör) olarak iki grup altında incelenebilir.<sup>9-10</sup>

**Birinci seçenek ilaçlar;** izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), streptomisin (SM) ve etambutol (EMB)'den oluşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde kullanılan thioasetazone (T) da bu grup içinde değerlendirilebilir. Bu ilaçların, EMB ve T dışında, bakterisidal etki gösterdikleri kabul edilmektedir. Ancak diğer antimikrobiyal ilaçlarda olduğu gibi bu ilaçları bakteriyostatik ve bakterisidal olarak sınıflamak pek uygun görülmemektedir. Çünkü alınan dozlara, birlikte kullanılan diğer ilaçlara ve *in vivo* etkinliğe bağlı olarak bakteriyostatik ve bakterisidal etkinliklerin değişikliğe uğrayabildiği farklı

klirik çalışmalarla gösterilmiştir.

Sözü edilen bu ilaçların toksisiteleri azdır ve kombine şekilde kullanıldıklarında oldukça etkilidirler. Basiller duyarlı olduğu sürece tüberküloz tedavisi bu ilaçlardan oluşan tedavi rejimleri ile yapılmalıdır.

**İkinci seçenek ilaçlar;** kapreomisin, kanamisin, etionamid, para-aminosalisilik asit, ofloksasin, siprofloksasin ve sikloserinden oluşmaktadır. Bu grup ilaçlar, birinci seçeneklere göre daha az etkili, daha çok toksik ve daha az tolere edilebilen ilaçlardır. Genellikle birinci seçenek ilaçlara karşı direnç geliştiği ya da toksik etki meydana geldiği durumlarda kullanılırlar.

#### **Yeni ilaçlar**

Yeni geliştirilen ve etkinlikleri henüz geniş klinik çalışmalarda incelenmemiş olan deneme aşamasındaki ilaçlar (kinolonlar, amikasin, rifabutin, klofazimin ve beta laktam-beta laktamaz inhibitör kombinasyonları, imipenem, proklorperazin, metronidazol ve linezolid) da bu grup içinde değerlendirilebilir.

Diarylquinolin bileşiği (R 207910 (TMC207)) ve iki adet nitroimidazol bileşiği (PA 824 ve OPC 67683) ile çalışmalar halen devam etmektedir.<sup>11-12</sup>

#### **TÜBERKÜLOZ OLGU TANIMLARI**

**Yeni olgu:** Dahance TB tedavisi görmemiş veya bir aydan daha az süre tedavi almış hastalar

**Relaps:** Tedavi edilen ve kr denilen olgunun yeniden yayma pozitif olması

Tedavi başarısızlığı: Yeni olgunun klinikrneğinde tedavinin beşinci ayında hala hastarneklerinden yapılan boyamada ARB (asido-rezistan basil) saptanması (+) veya başlangıçta ARB saptanmamış (-) olgunun ikinci ayındakirneklerinde ARB saptanması

**Kronik olgu:** İkinci kez yapılan tedavisi başarısızlığa uğramış ve yaymada ARB saptanan olgular

**Kr:** Başlangıçta ARB (+) olan olgunun tedavinin son ayından itibaren  kez ARB (-) olması

**DİRENÇ İLE İLGİLİ TANIMLAR**

**Dirençli olgu:** En az bir TB ilacına dirençli hasta

**Primer direnç:** Bir aydan kısa süre ya da hiç ilaç kullanmamış hastada görülen direnç

**Sekonder direnç (kazanılmış):** TB tedavisi alan hastada görülen direnç

**İnisiyal ilaç direnci:** Güvenilir bilgi alınamayan hastada görülen direnç

**Çok ilaca direnç (MDR-TB):** En az INH ve rifampisine karşı gelişen direnç

**Yaygın ilaç direnci (XDR-TB):** MDR-TB' lar ile birlikte, kinolonlara ve beraberinde kanamisin, kapreomisin veya amikasinden en az birine direnç

MDR-TB ve XDR-TB tedavi prensipleri aynıdır. Ancak XDR-TB'da mortalite daha yüksektir<sup>13-14</sup>.

**MDR-TB**

Almanya'da 2004-2006 yılları arasında 4557 tüberkülozlu hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 177'sinin (%4) MDR ve yedisinin (%0,15) XDR TB olduğu belirlenmiştir. Bu 184 hastanın 148'inin (%80) Sovyetler Birliği doğumlu olduğu tespit edilmiştir. Hastaların beşte birine ilaç kombinasyonları ile 24 ay tedavi verilmiş ve kümülatif tedavi başarı oranı %59 ile %87 arasında saptanmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar başarı oranlarının yüksekliğini gelişmiş laboratuvarlarına, DOT (doğrudan gözetim altında tedavi) verilmesine ve ikinci ve üçüncü basamak ilaçları temin edebilmelerine bağlamışlardır. Aynı çalışmada MDR ve XDR TB olan 74 (%40) hastaya linezolid (oksazolidinon grubu antibiyotik) içeren kombinasyon verilmiş ve bu hasta grubunun üçte birinde ilaç toksisitesi geliştiği ve bunların da %76'sında bu toksisitelerin linezolidin kesilmesine neden olduğu gözlenmiştir. Bu ilaca bağlı en sık toksisitenin ciddi anemi olduğu belirlenmiştir. Bu kombinasyon ile geç olmasına rağmen %80'i kültür negatifliği sağlanmıştır. Bir olguda linezolid direnci tespit edilmiştir. Mortalite diğer ilaçlara benzer bulunmuş. Çalışmada linezolid ile ilgili daha ileri çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır.<sup>15</sup>

**XDR-TB**

XDR TB ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir. Sağlıklı insanlara bu tip dirençli tüberkülozun bulaşıcılığı kolay değildir. HIV enfeksiyonunun yaygın olduğu veya TB enfeksiyonuna yatkın olan bölgelerde epidemiktir. Güney Afrika'da KwaZula-Natal şehrinde 53 hastada XDR-TB görülmüş ve bu olguların 52'si mortal seyretmiştir. Balgam kültürlerinde direnç tespit edildikten sonra yaşam süresi 16 gün olarak saptanmıştır. İğinci olan hastaların çoğunun daha önce TB tedavisi almamış olması ve muhtemelen dirençli suş ile doğrudan enfekte olmuş olmalarıdır.

Yine Güney Afrika'dan yapılan bir çalışmada 314 XDR-TB olgusunun 215'i mortal seyretmiştir. Bu da enfeksiyonun yüksek HIV prevalansı ve kötü enfeksiyon kontrolüyle ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>16</sup>

**DİRENCİN NEDENLERİ**

MDR-TB sıklıkla daha önce tedavi kullanma öyküsü ve tedavi başarısızlığı ya da tedavinin yanlış uygulaması sonucu gelişen sekonder direnç ile ilişkilidir.

Gecikmiş tanı, ilaç direncinin geç düşünülmesi, uygunsuz kemoterapi, uygun olmayan ya da düzensiz ilaç eklemeleri ve hasta ve klinisyenin iletişimsizliği tedavi uyumsuzluğunun en sık nedenleri olarak bildirilmektedir<sup>17-19</sup>.

Avrupa ülkelerindeki MDR-TB prevalansındaki artışa yol açan faktörlerden birisi de "göç alma" olarak değerlendirilmiştir. Hastaların MDR-TB riski ile doğduğu şehir arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir Fransız çalışmasında hem yeni hem de daha önceden tedavi edilmiş Sahra altı Afrika kökenli TB hastalarında MDR-TB için daha yüksek risk olduğu, oysa sadece daha önce tedavi almış Kuzey Afrika'lı hastalarda hastalık için daha yüksek risk olduğu gösterilmiştir<sup>20-21</sup>.

MDR-TB ile 65 yaş altında olmak arasında açık bir ilişki gözlenirken, 45 yaş altında daha zayıf ve heterojen bir ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuçlar rifampisin gibi etkili anti-tüberküloz ilaçların tedaviye kazandırıldığı zamanlarla ilişkiyi yansıtmaktadır. MDR-TB için en önemli belirleyici daha önce tedavi almak

olup, MDR-TB hastaları batı Avrupa'da sıklıkla erkeklerde gözlenmektedir. Doğu Avrupa'da ise hastalığın bulaş riski daha yüksek olup, erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak belirlenmemiştir. Her ne kadar cinsiyet ile MDR-TB ve tedavi kullanma öyküsü arasında ilişki kurulamasa da, yine de bu etki dışlanamamaktadır. Kadın hastaların tedaviye daha uyumlu oldukları ve uygunsuz tedavi olasılıklarının daha düşük olduğu hipotez edilebilir<sup>22</sup>.

Başlangıçta HIV durumunun MDR-TB için risk faktörü olduğu düşünülse de nozokomiyal salgınlar ilişkiyi daha geniş boyutta değerlendirmeye olanak sağlamıştır. Şu andaki hipotez, HIV enfeksiyonunun çok ilaca dirençli *M.tuberculosis*'in bulaşında risk taşıdığı şeklindedir<sup>23</sup>.

Anti-TB ilaçlara karşı direnç gelişimine yol açan en önemli tedavi yanışı, tedavi başarısızlığında tedaviye tek ilaç eklenmesidir. Bunun dışında yetersiz doz, sayı ve kombinasyonda ilaç kullanımı, biyoyararlanımı kanıtlanmamış ilaç kullanımı, anti-TB ilaçların düzenli olarak temin edilememesi, yetersiz hasta eğitimi, hastaların iyi takip edilememesi, anti-TB ilaçların başka endikasyonlarda reçetelenmesi ve dirençli olguların tedavisinde kullanılan alternatif TB ilaçlarının piyasada serbest satılmasıdır<sup>24-25</sup>.

#### **DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Türkiye'de dirençli olmayan tüberkülozda tedavi önerileri tablo 1'de özetlenmiştir. Bazı özel durumlarda tedavi, bu rejimlerden bazı farklılıklar gerektirebilir. Örneğin gebelerde SM kullanılmamalıdır. Karaciğer hastalığı olanlarda tedavi karaciğer fonksiyonlarının izlenebildiği laboratuvar ve gerekli uzmanların bulunduğu hastanelerde yapılmalıdır. Bunlarda 2 ay İNH+RİF+SM+EMB ve takiben 6 ay İNH+RİF veya 2 ay SM+INH+EMB ve takiben 10 ay İNH+EMB verilebilir. Sık ve yakın transaminaz takibi gerekir. Böbrek yetmezliği olgularında ise İNH, RİF ve PZA normal dozlarda kullanılabilirken, EMB ve SM doz ayarlaması gerektirmektedir.<sup>26</sup>

**Tablo I. Ülkemiz için Önerilen Anti-tüberküloz Tedavi Rejimleri**

Olgu	Öneri
Yeni olgu	2 ay İNH+RİF+PZA+EMB veya SM, takiben 4 ay İNH+RİF
Nüks veya tedaviye ara verip dönen olgular	8 ay İNH+RİF+EMB, 3 ay PZA ve 2 ay SM
Çocuk tüberküloz olguları	2 ay İNH+RİF+PZA takiben 4 ay İNH+RİF
Menenjit, miliyer, bilateral veya aşırı miktarda plörezi, perikardit, peritonit, vertebra, genitoüriner, intestinal tüberküloz olguları	2 ay İNH+RİF+PZA+EMB veya SM, takiben 7-10 ay İNH+RİF
Diğer akciğer dışı tüberküloz olguları	2 ay İNH+RİF+PZA+EMB veya SM, takiben 4 ay İNH+RİF

**MDR TB TEDAVİ PRENSİPLERİ<sup>14</sup>**

1. Başarısız bir rejime hiçbir zaman tek ilaç eklenmemelidir.
2. Duyarlı olduğu bilinen birinci sıra ilaçlar rejimde mutlaka bulunmalıdır.
3. Tedaviye başlarken ya da tedavide değişiklik yaparken rejim daha önce hiç kullanılmamış olan ve duyarlılık testi ile aktivitesi kanıtlanmış en az 5 ilaç içermeli, aktif olduğu düşünülen tüm ilaçlar rejime eklenmelidir.
4. Özellikle bakterisidal ilaç sayısı 5'den az ise, bakteriyostatik ikinci seri ilaçlar (etionamid, sikloserin, PAS) ve etkinliği tam olarak kanıtlanmamış ilaçlarla (amoksisilin-klavulonat, klofazimin, klaritromisin) daha fazla sayıda ilaç içeren rejimler oluşturulabilir.
5. Rejim mutlaka bir enjektabl ilaç içermelidir. Enjektabl ilaç kültür konversiyonundan 6 ay sonraya kadar kullanılabilir. (Streptomisin direnci varsa kanamisin, amikasin ya da kapreomisin seçilir. Kanamisine dirençli basilin amikasine de dirençli olabileceği göz önünde tutulmalıdır.)
6. Rejimde kinolon mutlaka bulunmalıdır. Eğer eski jenerasyon kinolonlara direnç varsa yeni kinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin) tedavide etkili olabileceklerinden kullanılabilir.
7. İlaçlar, hastanın tolere edebildiği ve TB tedavisi için önerilen en yüksek dozlarda kullanılmalıdır.

8. İlaçlar mutlak doğrudan gözetim altında verilmelidir.
9. Uygun hastalarda medikal tedaviye yardımcı olarak cerrahi tedavi uygulanmalıdır.
10. Direnç gelişimlerinin nadir olması nedeni ile pirazinamid ve etambutol rejimlere eklenebilir. Ancak birden fazla kez tedavi almış kronik vakalarda aktiviteleri tartışmalı olup çok az avantaj sağlayabilir.

Ülkemizde TB ilaçlarının duyarlılık testlerinin yapıldığı laboratuvar standartlarının olmaması ve sonuçların geç raporlanması nedeniyle, MDR TB tedavisinde aktif ilaçları tespit etmek için hastadan mutlaka ayrıntılı ilaç öyküsü alınmalı ve kullanılan tedavi rejimlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi gereklidir.

Tablo II'de DSÖ'nün MDR TB için önerdiği tedavi kombinasyonları özetlenmiştir<sup>14,17</sup>.

**Tablo II. DSÖ' nün MDR TB için önerdiği tedavi rejimleri**

Duyarlılık testleri sonucu	Başlangıç fazı		İdame fazı	
	ilaç	süre	ilaç	süre
Yok	Kanamisin <sup>1</sup> +Etionamid+Florokinolon+Pirazinamid±Etambutol	En az 6 ay	Etionamid+Florokinolon+Pirazinamid±Etambutol	12-18 ay
INH+RIF	Streptomisin <sup>2</sup> +Etionamid+Florokinolon+Pirazinamid±Etambutol	En az 6 ay	Etionamid+Florokinolon+Pirazinamid±Etambutol	12-18 ay
Tüm birinci sıra ilaçlara dirençli	Parenteral ilaç*+Florokinolon+ Oral ilaç (PAS, Etionamid, Sikloserin)	En az 6 ay	Parenteral ilaç hariç aynı ilaçlar	18 ay
Rezerv ilaçlara ait test sonuçları var	Test sonuçlarına göre kişisel tedavi			

Açıklamalar:

Florokinolon (Ofloksasin,Ciprofloksasin)

\*:Parenteral İlaç(Amikasin,Kanamisin,Kapreomisin)



1. Amikasin veya Kapreomisin seçilebilir. Kanamisin ile amikasin arasında çapraz direnç vardır yani birisine direnç geliştirdiği takdirde diğerine de gelişme olasılığı yüksektir. Eğer bu ilaçlardan biri daha önce kullanıldıysa ya da dirençten şüphe ediliyorsa kapreomisin seçilmelidir.

2. Streptomisin direnci saptanırsa, kanamisin, amikasin, kapreomisin ile değiştirilebilir.

### **TÜBERKÜLOZDA CERRAHİ TEDAVİ**

Tüberküloz kemoterapisi öncesi geçmişte torakoplasti gibi cerrahi yaklaşımlar uygulanmasına rağmen günümüzde tüberküloz tedavisi hemen tamamen medikaldir. Ancak, MDR tüberküloz olgularında cerrahinin yeri vardır. Bu olgularda, bir iki zayıf etkili ilaç dışında tüm anti-tüberküloz ilaçlara direnç varsa; hastalık sınırlı ve lokalize kavite şeklinde ise; hastanın solunum fonksiyonları uygunsa iki aylık medikal tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanıp sonrasında kemoterapiye devam edilebilir.

Tüberkülozlu hastalarda diğer cerrahi tedaviler; tedavi edilen TB olgularının gelişen komplikasyonlarında uygulanan tedaviler (tekrarlayan hemoptizi ve ampiyem), ekstrapulmoner TB tanısı için lenf nodu eksizyonu, abse drenajı ve doku biyopsisi gibi girişimlerdir. TB menenjitli hastaların abseleri veya kolleksiyonunun rutin drenajı önerilmemekle birlikte hidrosefali varsa ventriküler şant veya drenaja ihtiyaç duyulabileceği unutulmamalıdır.

Colorado'nun Denver şehrinde 1983-2000 yılları arasında 180 operasyonun yapıldığı 172 hasta üzerinde yapılan çalışmada 98 lobektomi, 82 pnömektomi yapıldığı belirlenmiş ve mortalite %10.1 ve morbidite %12 (en sık nefes darlığı) tespit edilmiş. Operasyon öncesi 91 hastada kültürde üreme varken, sonrasında dört hastada kültürde üreme tespit edilmiştir.<sup>27</sup>

Malnütrisyon TB için yüksek risk faktörüdür. Vücut kitle indeksinin (BMI) 18,5 'den düşük olan kişiler özellikle TB için yüksek risk altındadır. Aynı zamanda vitamin D eksikliğinin de TB için risk faktörü olduğu ve bu etkisini doğal immün sisteminin baskılanması nedeni ile gösterdiği bildirilmektedir. TB tedavisinin kendisinin de vitamin D seviyesini azalttığına dair çalışmalar vardır

ancak bunun mekanizması bilinmemektedir.<sup>28</sup>

### **SONUÇ VE ÖNERİLER**

İlaç direnci alternatif ilaçların temininin zor ve pahalı, tedavi süresinin uzun, ilaç toksisitesinin fazla ve dirençli TB'nin morbidite ve mortalitesinin yüksek oluşu nedeni ile özellikle hastalığın dünya üzerinde yayılımını arttırıcı etkisinden dolayı büyük öneme sahiptir. İkinci ve üçüncü sınıf ilaçlar için geniş duyarlılık testlerinin yapılabildiği ve bu ilaçların temin edilebilip yatarak tedavi koşullarının sağlandığı durumların dirençli TB ile mücadelede anahtar önemi vardır.<sup>15</sup>

Dirençli TB olgularında tedavi, tüberküloz tedavisi ve dirençli tüberküloz konularında deneyimli uzmanların bulunduğu, TB için kültür ve geniş direnç testlerinin yapılabildiği, sık denetlenen ve uluslararası standartlara uygun laboratuvarları olan, alternatif ilaçların tedavi bitimine kadar yetecek miktarda sağlanabildiği, hastaların uzun süre yatırılarak izlenebileceği veya tedavinin gözlem altında uygulanabileceği ekip ve donanıma sahip özel merkezlerde yapılmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. World Health Organization Report 2005. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva. World Health Organization (WHO/ HTM/ TB/ 2005.349)
2. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003 13;362(9387):887-99.
3. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Türkiye'de Tüberküloz Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara. Rekmay Ltd. Şti. 2003.
4. Shah NS, Wright A, Bai GH, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis 2007;13:380-7.
5. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: The new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? Eur Respir J 2007;29:423-7.

6. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194:479-85.
7. World Health Organization. Antituberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance 1994-1997. WHO/TB/97.229
8. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, Watt CJ, et al: Global incidence of multidrug - resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006, 194 :479-485.
9. Bilgiç H, Tüberkülozun Türkiye'deki Durumu ve Eradikasyon Programı. In: 21. yy'da Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuar Tanı Yöntemleri Kursu Kitabı. Samsun; 2003:18-32.
10. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR. Recommendation and Reports*. June 20, 2003 / 52(RR11);1-77.
11. Mandeep J, William RB. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:19-30.
12. O'Brien RJ, Nunn PP. The need for new drugs against tuberculosis: obstacles, opportunities, and next steps. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1055—1058.
13. World Health Organisation. "WHO Global Task Force outlines measures to combat XDR-TB worldwide". Retrieved on 2006-10-21.
14. Multidrug Resistant Tuberculosis, CDC , october 2008. [www.cdc.gov/tb](http://www.cdc.gov/tb).
15. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, et al. Multidrug and Extensively Drug Resistant Tuberculosis, Germany. *Emerging Infectious Diseases* 2008;14(11):1700-1706.
16. Migliori GB, Ortmann J, Girardi E, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. *Emerging Infectious Diseases* 2007;13:780-782.
17. World Health Organisation. Anti-tuberculosis drug resistance in the world, WHO Report No 3. Geneva: World Health Organisation, 2004.
18. Globe M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527—32.
19. Pablo-Meńdez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994—1997. *N Engl J Med* 1998;338:1641—9.
20. Schwoebel V, Decludt B, de Benoist A-C, et al. Multidrug resistant tuberculosis in France 1992—4: two case-control studies. *BMJ* 1998;317:630—1.

21. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1294–303.
22. Pablo-Me´ndez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. *N Engl J Med* 1998;338:1641–9.
23. McCray E, Onorato IM. The interaction of human immunodeficiency virus and multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. In: Bastian I, Portaels F. *Multidrug-resistant tuberculosis*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2000:45–57.
24. Faustini A, Hall A J, Perucci C A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61:158-63.
25. Granich R M, Oh P, Lewis B, Porco T C, Flood J. Multidrug Resistance Among Persons with Tuberculosis in California, 1994-2003. *JAMA*. 2005;293(22):2732-9.
26. Otkun M. Tüberküloz tedavisinde temel ilkeler ve direnç sorunu. *Klinik Dergisi* 2001;14 (2):71-82.
27. Pomerantz BJ, Clevelant JC, Jr, Olson HK. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:448-453.
28. Nnoaham EK and Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 2008;37:113–119.

**Yazışma Adresi :**

Yrd.Doç.Dr.Behice KURTARAN  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı  
Balcalı/ADANA

Tel: 0322 3386060-3131  
E mail: behicekurtaran@hotmail.com