

Tüberküloz Tedavisinde Temel İlkeler ve Direnç Sorunu

Metin Otkun

Giriş

Tüberküloz tarih boyunca tedavisi için uğraşılan bir hastalıktır. M.Ö. 4. yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanan bu hastalık için ilk tedavi önerileri M.S. 2. yüzyılda Galen tarafından yapılmıştır. Galen hastalığın istirahat, öksürüğün kesilmesi, göğüs yakıları, diyet, kusturucu ve müshillerle tedavi edilebileceğini söylemekteydi. Bu öneriler 18. yüzyıla kadar fazla değişmemiştir. Bu yüzyılda kır havası, hafif egzersiz ile birlikte antimonlu veya afyonlu ilaçlar ve flebotomi, terlemeye karşı sülfürik asid, hemoptizi ve ishale karşı vazokonstriktör ilaçlar, hastalığın son dönemlerinde şarap ve uyarıcı ilaçlar tedavinin temelini oluşturmaktaydı. 19. yüzyılda soğuk ve taze dağ havası ile klimatoterapi, ek olarak istirahat, kuvvetli beslenme ve kuvvetli egzersiz ön plana geçmiştir. 20. yüzyıl ortalarına kadar varlığını sürdüren sanatoryumlar bu dönemde yaygınlaşmaya başlamıştır. Sanatoryumlar aynı zamanda hastanın toplumdan izolasyonunu sağlarken giderek tüberküloz araştırma merkezlerine dönüşmüştür. Bu arada akciğer kollapsi şeklindeki cerrahi tedaviler 1920-1945 yılları arasında yaygın olarak kullanılmıştır (1,2).

Antitüberküloz Tedavi Tarihçesi

Antitüberküloz tedavilerde dönüm noktası 1944'te streptomisin (SM) devreye girmesi ile yaşanmıştır ve bu ilacın keşfi araştırmacılarına Nobel ödülü kazandırmıştır; ama kısa bir süre sonra görülen nöksler hekimlere tüberkülozda ilaç direncini öğretmiştir. Üç yıl sonra zayıf etkili bir tüberkülostatik olan para-aminosalisilik asidin (PAS) tedaviye eklenmesiyle SM direncinin en çok %9'a kadar çıkabildiği gösterilince tüberkülozda kombine tedavinin önemi anlaşılmıştır. Ancak PAS alan hastaların yarısından fazlasında görülen gastrointestinal yan etkiler önemli bir sorun oluşturmuştur; hastaların yaklaşık 1/3'ünde ilaç kesilmek zorunda kalmıştır.

1950'nin başlarında izoniazid (INH) ve izleyen yıllarda pirazinamid (PZA), tiasetazon, etionamid, protionamid ve etambutol (EMB) bulunmuştur. Bu keşifler sanatoryumların sonunu getirmiş ve tedaviler ayaktan yapılmaya başlanmıştır. Türkiye'de de 1970'li yıllardan itibaren aynı süreç yaşanmıştır. Kemoterapideki son devrim 1966'da rifampisin (RIF) kullanıma girmesi olmuştur. Bu keşif şu anda da uygulanmakta olan kısa süreli tedavinin yolunu açmıştır (1,2).

20. yüzyılın ikinci yarısında tüberküloz savaşında kazanılan bu zaferler, gelişmiş ülkelerde hastalığın sürekli bir gerileme dönemine girmesini sağlamıştır, ta ki 1985 yılında evsizlik ve HIV/AIDS birlikteliğinde yeniden, üstelik çok ilaca dirençli olarak geri dönene kadar (3).

Türkiye'nin Deneyimleri

Tüberküloz 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren Osmanlı İmparatorluğu'na yayılmış ve 1900'lü yılların başında İstanbul'da en çok ölüme yol açan hastalık haline gelmiştir. İlk kez 1918'de kurulan verem savaş dernekleriyle tüberküloz savaşını başlatılmasına karşın, devletin bu savaşıma desteği 1950'den sonra başlamıştır ve 1953'te Unicef ile kitlesel BCG kampanyaları düzenlenmiştir. 1960'ta kontrol çalışmalarını Sağlık Bakanlığı üstlenmiştir.

Tüberkülozun Türkiye'de geçen yıllar içinde gösterdiği seyri değerlendirmede en büyük güçlük, ulusal düzeyde yeterli ve güvenilir verilerin çok az olmasıdır. Mevcut veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre 1950-1970 arası tüberküloz kontrol çalışmalarında önemli başarılar sağlanmış, fakat 1970'lerin ortalarından itibaren kontrol çalışmaları zayıflamış ve hastalık hızla artmaya başlamıştır (4).

Tüberkülozun epidemiyolojik özellikleri ile ilgili 1985'ten sonra ulusal düzeyde hiçbir çalışma yapılmamıştır. Son beş yılda yapılan çalışmalarda her bir tüberkülozlu hasta için en az 1 000 US \$'lık bir harcama yapılmasına karşın gerek tanı, gerek uygulanan tedavi ve gerekse bu tedaviyi tamamlama konusunda oldukça yetersiz kaldığı görülmektedir (4).

Tüberküloz Basilini Diğer Bakterilerden Ayıran Özellikleri

Tüberküloz hastalığı 1882 yılında etkeninin (*Mycobacterium tuberculosis*) bulunmasına, 1921 yılında bir aşının geliştirilmesine (BCG) ve 1950'li yılların ortalarından beri etkili bir şekilde tedavi edilebiliyor olmasına karşın tüm dünyada, özellikle de yoksul ülkelerde, önemli bir sağlık sorunu olarak varlığını sürdürmektedir (5).

M. tuberculosis yavaş üreyen ve zorunlu aerob bir bakteridir. Esas olarak Gram-pozitif bakteri hücre duvar yapısı gösterse ve Gram-pozitif boyansa da hücre duvarı kendine has özellikler taşır. En iyi üremeyi parsiyel oksijen basıncı 100-140 mmHg iken %5 CO₂ varlığında ve fizyolojik pH 7.4'te gösterir. Bu koşulları en iyi sağlayan yer yüksek oksijen içeriği ve hafif alkali pH'si ile akciğer kaviteleridir (5).

Tüberküloz basilinin ikiye bölünme süresi diğer bakterilere oranla daha yavaş olup 20 saate kadar çıkmaktadır. İdeal üreme koşullarından farklı metabolik koşullarda bu üreme hızı daha da yavaşlayabilmekte, hatta uzun yıllar hiçbir metabolik aktivite göstermeden "dormant" olarak kalabilmektedir. Bunun sonucu olarak tüberküloz hastalığının yol açtığı lezyonlar kısa sürede sterilize edilememekte, bir başka söyleyişle lezyonların basilden sterilize edilebilmesi için uzun süre ilaç kullanılması gerekmektedir (5,6). Yine *M. tuberculosis* organizmada yangısal hücrelerden salınan hidrolitik enzimlerin, toksik oksijen radikallerinin ve NO ürünlerinin hasar verici etkilerine karşı kendini koruyacak özelliklere sahiptir (5).

Tablo 1. Türkiye’de Tüberkülozla İlgili Epidemiyolojik Göstergeler

	Yıl	Durum	Yıl	Durum
Mortalite (100 000’de)	1945	262	1993	5
Hastalık prevalansı (1000’de)	1960	28-30	1981-1982	3.6
Hastalık insidansı (100 000’de)	1980	52.2	1992	44
İnfeksiyon prevalansı (%)	1959	56	1981-1982	25
Yıllık infeksiyon riski (0-6 yaş) (%)	1977	0.38	1985	0.65
YİR’de yıllık değişim hızı (0-6 yaş) (%)	1964-1977	-12.2	1977-1985	+7.2
Toplam infekte nüfus (infeksiyon havuzu)	1959	14 900 000	1982	11 500 000
İnfeksiyon havuzunda her yıl çıkması beklenen yeni hasta sayısı (1000’de 1-3)	1959	45 000	1982	35 000

Tüberküloz basilinde direnç aktarılabir bir genetik yapı üzerinde olmadığından bulaşıcı özellikte değildir. Direncin ortaya çıkmasını sağlayan tek mekanizma nokta mutasyon sonucu kromozomal DNA’nın değişikliğe uğramasıdır ve bu olasılık antitüberküloz ilaçlar için 10^{-5} (SM için) - 10^{-8} (RIF için) arasında değişir. İki ilaca aynı anda direnç gelişimi olasılığı, bu iki ilaca tek tek direnç gelişimi olasılıklarının çarpımı kadardır. Örneğin INH ve EMB için $10^{-6} \times 10^{-6} = 10^{-12}$. Bu durum kombine ilaç tedavisinin temelini de oluşturur (7).

Tüberküloz İlaçları

Günümüzde tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar iki grupta incelenir. Birinci seçenek ilaçlar INH, RIF, PZA, EMB ve SM’dir. EMB dışındaki birinci seçenek ilaçlar bakterisiddir. Etkinlikleri sabit bir kan düzeyinden çok en yüksek serum konsantrasyonlarına bağlı olduğundan günde tek doz uygulama tercih edilir. Bu ilaçlar haftada 2-3 kez (intermitan tedavi şeklinde) verilebilir. İkinci seçenek ilaçlar grubuna sikloserin, etionamid, tiasetazon, kanamisin, kapreomisin, PAS girer. Bu ilaçlar birinci seçenek ilaçlara göre daha toksik ve daha az tolere edilebilen ilaçlardır. Hastanelerde ve deneyimli hekimlerce kullanılmaları uygundur. Genellikle dirençli tüberkülozlu hastalarda kullanılır. PAS dışındakiler intermitan tedavide kullanılamaz. Tiasetazon dışındakiler toksik yan etkilerinin çokluğu nedeniyle 2-3 doza bölünerek verilir. Bunlar dışında amikasin, rifabutin, klofazimin, β -laktamaz inhibitörleri, kinolonlar ve yeni makrolidler gibi bazı ilaçlar da tüberküloz tedavisinde deneme aşamasındadır ve bu grup ilaçların uygulama doz ve süreleri hakkında kesinleşmiş bilgiler yoktur (8).

Birinci Seçenek İlaçlar

INH

INH *M. tuberculosis*’e çok etkili ve iyi tolere edilebilen bir bakterisid ilaçtır. Rutinde ağız yoluyla verilir. Mutlaka gerekliyse intravenöz (İV) ya da intramüsküler (İM) yoldan da verilebilir, ancak bu preparatlar Türkiye’de yoktur. Esas etki aktif olarak üremekte olan bakteri üzerindedir. Ağız yoluyla alındıktan sonra hızla ve tamamen emilir. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) da dahil olmak üzere tüm vücut sıvılarına geçer. Karaciğerde asetilasyon ve dehidrojenasyona uğrar ve %50-70’i 24 saat içinde idrarla atılır (9).

İlacı kullananların %10-20’sinde karaciğer transaminazlarında asemptomatik bir yükselme görülür, ama ilacın devamıyla bu durum genellikle kendiliğinden geriler. %1-

2 hastada klinik hepatit gelişebilir. 35 yaş altında klinik hepatit riski %0.3 iken 35 yaş üstünde %1.2’dir. Hastanın asetilasyon hızı bu noktada önem taşır. Hızlı asetilasyon sonucu oluşan asetilizoniazid ve onun hidroliz ürünü asetilhidrazin karaciğerde nekroz etkisi gösterir. Alkol alanlarda enzim yükselmesine daha çok rastlanır. İkinci en sık toksik etki distal ekstremiteelerde eldiven/çorap şeklinde uyuşukluk ve karıncalanma ile karakterize periferik nöropatidir. Nöropati alt ekstremiteelerde daha şiddetli seyredir. Neden, muhtemelen INH’nin vitamin B6’nın bağlanma yerleriyle rekabete girmesine bağlı nisbi B6 vitamini eksikliğidir. Beslenme bozukluğu olanlarda, diyabetlilerde, üremik ve alkolik hastalarda nöropati daha sık görülür. Bu durumlarda ve gebelik sırasında tedaviye B6 vitamini rutin olarak eklenmesi önerilir, bunun dışında gerekli değildir. Klinik nöropati geliştiğinde geçici olarak INH kesilmeli ve 100-200 mg/gün B6 vitamini verilmelidir (9).

INH ve fenitoin birlikte verildiklerinde karaciğerde sitokrom P450’ye bağlanmada rekabete girdiklerinden her ikisinin de kan düzeyleri yükselebilir. Fenitoin kan düzeyi takip edilmeli ve gerekirse doz azaltılmalıdır (9).

RIF

Ağız yoluyla ve aç karnına alındığında hızla ve tamamen emilir, ancak tok karnına alındığında emilim azalır. Türkiye’de oral kullanım için preparatları vardır. Karaciğerde deasetilasyon ile metabolize edilir. Alınan dozun %30 kadarı idrarla atılır, ama böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekli değildir. BOS dahil tüm vücut sıvılarına dağılır. Geleneksel olarak meninklere yalnız yangı olduğunda geçtiğine inanılırsa da yangı yokluğunda da BOS’a geçmektedir. Gözyaşı da dahil vücut sıvılarını portakal rengine boyar; yumuşak lens kullananlarda lensler kalıcı bir şekilde boyanabilir (9).

Gastrointestinal kanama, hepatit, kolestatik sarılık, nadiren trombositopeni ve subklinik yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu (DIC) nedeni olabilir. RIF tek başına kullanıldığında hepatit insidansı %1-2 kadar olup INH ile birlikte kullanımında bu risk artar. Hepatotoksisite HBsAg taşıyıcılarında daha sık iken alkoliklerde normalden farklı değildir (9).

RIF karaciğer P450 mikrozomal enzimlerini indüklediği için birlikte kullanıldığı pek çok ilacın metabolizmasını hızlandırır. Oral kontraseptifler ve oral antikoagülanlar bu konuda en iyi bilinen örneklerdir. RIF tedavisi sırasında doğum kontrolü için başka bir yöntem kullanılması,

Tablo 2. Tüberküloz İlaçlarının Direnç Gelişimini Önleme, Erken Bakterisid Aktivite ve Sterilizan Aktiviteleri Açısından Sıralamaları

Etki	Direnç Gelişimini Önleme	Erken Bakterisid Aktivite	Sterilizan Aktivite
Yüksek	INH	INH	RIF
↓	RIF	EMB	PZA
	EMB	RIF	INH
	SM	SM	SM
Düşük	PZA	PZA	EMB

varfarinle antikoagulan tedavi sırasında varfarin dozunun artırılması önerilir. Ayrıca glukokortikoidler, kinidin, metadon, oral antidiyabetikler, barbitüratlar, teofilin, sikloserin, ketokonazol, β -blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve fenitoin için de benzer etkiler görülür (9). RIF'in etkileşim gösterdiği önemli bir ilaç grubu da HIV'li hastaların tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri ve nükleozid dışı ters transkriptaz inhibitörleridir. RIF'e bağlı P450 induksiyonu bu enzim tarafından metabolize edilen proteaz inhibitörlerinin ve nükleozid dışı ters transkriptaz inhibitörlerinin kan konsantrasyonlarını düşürerek etkisiz kalmalarına neden olur (10).

PZA

PZA *M. tuberculosis*'e asid ortamlarda, örneğin makrofaj içinde iken etkilidir. Yalnızca ağız yoluyla kullanılır ve BOS dahil tüm vücut sıvılarına yayılır. Makrofajlardaki pirazinamidaz enzimiyle aktif metabolitine çevrilir ve idrar yoluyla atılır (9). *Mycobacterium bovis* PZA'ya doğal olarak dirençlidir (8).

Uzun süreli yüksek doz tedavilerde hepatotoksositeye yol açmasına karşın şu andaki uygulamalarda bu yan etki görülmemektedir. PZA böbrek tubuluslarında ürik asid sekresyonunu engeller ve metabolitlerinden biri ksantin oksidaz enzimini baskılar. Bu nedenle ürik asid düzeyleri yükselir, ancak akut gut nadirdir. Yüksek ürik asid düzeylerinden bağımsız olarak eklem ağrıları görülebilir (9).

Morfazinamid

Bir PZA türevi olup hem kendi başına, hem de vücutta PZA'ya dönüşerek antitüberküloz etki gösterir. Farmakolojik özellikleri ve yan etkileri de PZA'ya benzer. Türkiye'de PZA yerine genellikle bu ilaç kullanılmaktadır. Dozu PZA'nın 1.5-2 katı olarak hesaplanır (11).

EMB

Ağız yoluyla alındığında hızla emilerek vücuda dağılır, normal meninksleri geçemez. İlacın ve metabolitlerinin %65'i idrarla, kalan kısmı dışkıyla atılır, böbrek yetmezliğinde vücutta birikebilir (9).

En önemli yan etkisi göze olan toksisitesidir. Retrobulber optik nörit nedeniyle görme alanında daralma, santral skotom ve kırmızı-yeşil renk körlüğüne yol açabilir. İlaç kesilince bulgular genellikle geriler. Tedavi öncesi ve sırasında göz muayeneleri yaptırılması önerilir. Görme bozukluğu olanlarda ve şikayetlerini söyleyemeyecek kadar küçük çocuklarda başka seçenek olmadığı sürece kullanılmaması gerekir. Görme bozuklukları doza bağlıdır ve düşük dozda %1, yüksek dozlarda %5'e kadar çıkarılabilir (9).

Tablo 3. Tüberkülozun Başlangıç Tedavisi İçin Seçenekler (Eşlik Eden HIV Yokken)

Seçenek 1	Seçenek 2	Seçenek 3	Seçenek 4
INH direncinin %4'ten az olduğu belgelenmemiş bölgelerde ilk sekiz hafta INH, RIF ve PZA'yı her gün, daha sonra INH ve RIF'i haftada 2-3 kez* veriniz. INH ve RIF'e karşı duyarlı olduğu gösterilmemişse başlangıç tedavisine SM veya EMB eklemelisiniz. Tedaviyi en az altı ay ya da balgamda basil negatifleştikten sonra üç ay sürdürünüz. Üçüncü ayın sonunda hastanın semptomları veya yayma ya da kültür pozitifliği sürüyorsa tedavi konusunda bir uzmana danışınız.	DGT ile INH, RIF, PZA ve SM ya da EMB'yi ilk iki hafta her gün, daha sonra altı hafta boyunca haftada iki kez* veriniz. Bundan sonra 16 hafta süresince haftada iki kez (DGT ile) INH ve RIF veriniz. Üçüncü ayın sonunda hastanın semptomları veya yayma ya da kültür pozitifliği sürüyorsa tedavi konusunda bir uzmana danışınız.	DGT ile haftada üç kez* INH, RIF, PZA ve SM ya da EMB'yi altı ay süresince veriniz. Üçüncü ayın sonunda hastanın semptomları veya yayma ya da kültür pozitifliği sürüyorsa tedavi konusunda bir uzmana danışınız.	Seçenek 1, 2 veya 3 uygulanabilir, ama toplam süre dokuz aya uzatılır veya en azından basil negatifleştikten sonra altı ay daha sürdürülür.

*Haftada iki ya da üç kez verilen tüm tedavi rejimlerinde tedavi süresince mutlaka DGT uygulanmalıdır.

Tablo 4. Tüberkülozun Başlangıç Tedavisi İçin Çocuk (0-12 yaş) ve Erişkinlerde Dozaj Önerileri

İlaçlar	Dozlar					
	Günlük		Haftada 2 kez		Haftada 3 kez	
	Çocuk	Erişkin	Çocuk	Erişkin	Çocuk	Erişkin
INH	10-20 mg/kg Mak*300 mg	5 mg/kg Mak 300 mg	20-40 mg/kg Mak 900 mg	15 mg/kg Mak 900 mg	20-40 mg/kg Mak 900 mg	15 mg/kg Mak 900 mg
RIF	10-20 mg/kg Mak 600 mg	10 mg/kg Mak 600 mg	10-20 mg/kg Mak 600 mg	10 mg/kg Mak 600 mg	10-20 mg/kg Mak 600 mg	10 mg/kg Mak 600 mg
PZA	15-30 mg/kg Mak 2 gr	15-30 mg/kg Mak 2 gr	50-70 mg/kg Mak 4 gr	50-70 mg/kg Mak 4 gr	50-70 mg/kg Mak 3 gr	50-70 mg/kg Mak 3 gr
EMB**	15-25 mg/kg Mak 2.5 gr	5-25 mg/kg Mak 2.5 gr	50 mg/kg Mak 2.5 gr	50 mg/kg Mak 2.5 gr	25-30 mg/kg Mak 2.5 gr	25-30 mg/kg Mak 2.5 gr
SM	20-30 mg/kg Mak 1 gr	15 mg/kg Mak 1 gr	25-30 mg/kg Mak 1.5 gr	25-30 mg/kg Mak 1.5 gr	25-30 mg/kg Mak 1 gr	25-30 mg/kg Mak 1 gr

*Mak: Maksimum
**EMB görme alanı muayenesinin yapılamayacağı altı yaş altındaki çocuklarda önerilmez. Ancak etken bakteri diğer ilaçlara dirençliyse EMB'ye duyarlı olduğu gösterilmişse veya duyarlı olma olasılığı varsa kullanımı düşünülmelidir.

SM

Hücre dışı alkali ortamlarda etkili bir ilaç olup, hücre içine ve yangı olmadıkça BOS'a giremez. Yukardaki ilaçlardan farklı olarak yalnızca İM şekli vardır. Hemen hemen tamamı böbrekler yoluyla atıldığından böbrek yetmezliğinde birikir ve toksisitesi artar (9).

En önemli yan etki ototoksisitedir. Sekizinci kafa çiftini etkileyerek bulantı, kusma, baş dönmesi ve işitme kaybına yol açabilir. İşitme kaybı SM kesildiğinde hasar yoğunsa kalıcı olabilir. Genelde toplam doz 120 gr'ı geçmemelidir (9).

İkinci Seçenek İlaçlar

Protionamid ve kanamisin dışında yakın zamana kadar bu preparatlar Türkiye'de bulunmadığı için dirençli olguların tedavisi büyük sorunlar taşımaktaydı.

PAS

Yalnızca ağız yoluyla kullanıma uygundur ve yüksek dozlarda verilmelidir (günde 10-12 gr). Volüm aşırı yüklenmesi koşullarında içerdiği sodyum sorun olabilir. Barsaklardan tamamı emilir ve idrar yoluyla atılır, bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılır. Hastaların %20'sinde bulantı, kusma, ishal ve kramp gibi gastrointestinal yan etkiler nedeniyle ilaç kesilmek zorunda kalınmaktadır. İlacın kesilmediği hastalarda da uyum oldukça düşüktür. Olguların %4'ünde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açar (9).

Etionamid

Yalnızca ağızdan uygulanan şekli vardır. INH'nin bir türevidir, ancak etkisi daha azdır. BOS dahil vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Olguların %30'unda PAS'takine benzer gastrointestinal yan etkiler nedeniyle ilaca devam mümkün olmamaktadır. Karaciğer enzim yükseklikleri %9 oranında bildirilmesine karşın klinik hepatit %1-2 civarında

dadır. Nadiren INH gibi periferik nöropati görülmektedir (9).

Protionamid

Etionamid gibi bir INH türevidir olup farmakolojik özellikleri etionamide benzer. Etki ve yan etki etionamidle aynıdır ve her iki ilaç da INH'ye dirençli mikobakteriler üzerine etkili olabilir. Etionamid ve protionamid arasında çapraz direnç görülür (11).

Sikloserin

Ağız yoluyla alınır ve vücutta iyi bir dağılım gösterir. En önemli yan etkisi baş ağrısı, sinirlilik, iritabilite, davranış bozuklukları, konvülsiyonlar, psikoz ve önceden var olan psikiyatrik sorunların artması gibi bulgularla seyreden santral sinir sistemi toksisitesidir. Psikoz sıklığı %10 kadar olup ilaç kesilince genellikle geriler. Özellikle INH ile birlikte kullanıldığında periferik nöropati sıklığı ve günde 150 mg B6 vitamininin bu kombinasyona eklenmesi önerilir. Sikloserin kullanırken alkol de alınmıyorsa santral sinir sistemi üzerine etki, özellikle nöbet geçirmeye eğilim artar (9).

Kanamisin ve Kapreomisin

İM injeksiyon için preparatları vardır. Kulak ve böbrek üzerine toksisiteleri vardır ve bu yan etkiler SM'den daha sıklığıdır (9).

Tiasetazon

Oral preparatı vardır ve en ucuz antitüberküloz ilaç olduğundan en sık olarak Afrika'da kullanılmaktadır. *Mycobacterium africanum* tiasetazona doğal olarak dirençlidir. *M. tuberculosis* üzerine bakteriyostatik etki gösterir. Miliyer ve akciğer dışı organ tüberkülozlarında etkisiz kalmaktadır. Etionamid ve protionamidle çapraz direnç görülür. Gastrointestinal sisteme yan etkileri yanı sıra sık olarak deri döküntülerine yol açması kullanımını zorlaştırmaktadır. Çocuklarda kullanılmaz. Kemik iliğini baskılayabilmesi

Tablo 5. Tüberküloz İlaçlarına Bağlı Görülebilecek Yan Etkiler ve Öneriler

Yan Etki	Neden Olan İlaç	Öneri
Minör Yan Etkiler		
İştahsızlık, bulantı, karın ağrısı	RIF	İlaçları gece yatmadan önce veriniz
Eklem ağrıları	PZA	Aspirin veriniz.
Ayaklarda yanma hissi	INH	B6 vitamini veriniz.
Kırmızı idrar rengi	RIF	Önemsizdir, hastaya durumu anlatınız.
Majör Yan Etkiler		
Ciltte kaşıntı, döküntü	SM	İlacı kesip EMB veriniz.
İşitme kaybı (kulakta buşon yoksa)	SM	İlacı kesip EMB veriniz.
Baş dönmesi, şaşılık	SM	İlacı kesip EMB veriniz.
Sarılık (diğer nedenler ekarte edildikten sonra)	İlaçların birçoğu (özellikle INH, RIF, PZA)	İlaçları kesiniz, acil karaciğer fonksiyon testlerine baktırınız, protrombin zamanı baktırınız.
İlacı bağı akut karaciğer yetmezliği şüphesi olan kusma ve konfüzyon	İlaçların birçoğu	İlaçları kesiniz, acil karaciğer fonksiyon testlerine baktırınız, protrombin zamanı baktırınız.
Görme bozukluğu (diğer nedenler ekarte edilebiliyorsa)	EMB	İlacı kesiniz.
Şok, purpura, akut böbrek yetmezliği	RIF	İlacı kesiniz.

nedeniyle tedavi sırasında kan tablosunun izlenmesi önerilir (11).

Tüberküloz Tedavisinin İlkeleri

1985 yılında Mitchison (12) özel bakteri popülasyonları teorilerini ileri sürmüştür. Bugünkü modern tedavi prensiplerinin temelini oluşturan bu teoriye göre bir lezyonda dört değişik metabolik aktivitede basil topluluğu bulunmaktadır.

A grubu: En büyük bakteriyel popülasyon oksijen parsiyel basıncının yüksek, kan perfüzyonu iyi, alkalin ortamlarda, özellikle kavite duvarlarında ve ekstraselüler olarak bulunmaktadır. Basiller sayıca çok oldukları gibi metabolik olarak da aktif durumdadırlar. Kavite bir lezyonda 10^9 civarında basil bulunduğu ileri sürülmektedir. Kavite bronş ile ilişkili olup bronşiyal sekresyonlar aracılığıyla öksürük, konuşma vb. faaliyetler sonucunda bol miktarda bakterinin etrafa bulaşmasında önemli rol oynamaktadır. Tüberküloz kemoterapisinin önemli hedeflerinden birisi bu bakteri topluluğudur. Tedavi başlangıcında çok sayıda basilin yok edilmesi olarak ifade edilen bu etki "erken bakterisidal aktivite" olarak adlandırılmaktadır ve etkin bir tüberküloz ilacında bulunması beklenen bir özelliktir. Bu basiller yok edildiğinde planlanmış tedavi süresinde hasta balgamında basiller kaybolur, aksi takdirde tedavi başarısızlığı gelişir. Bakteri sayısının çok fazla olması çeşitli ilaçlara dirençli mutant suşların bulunma olasılığını da artırmaktadır. Bu nedenle tedavinin yapıldığı bölgenin epidemiyolojik özelliğine göre başlangıç rejimleri düzenlenmelidir. Örneğin primer INH direncinin %4'ten fazla olduğu ülkelerde tedaviye dört ilaçla başlanmalıdır (13,14).

B grubu: 10 000 ile 100 000 arasında basil içeren bir diğer bakteri popülasyonu ise intraselüler asid ortamda yerleşmiş basil topluluğudur. Sadece hücre içinde değil, aynı za-

manda yangının olduğu diğer dokularda da basiller bulunabilmektedir. Bu grup basiller yarı dormant aktivite gösterirler ve tedaviye dirençleri çoktur. Bu grubun yok edilmesi "sterilizer aktivite" olarak adlandırılır. Yok edilmezlerse nüksler gelişir. En etkili ilaç PZA'dır.

C grubu: İkinci büyük popülasyonu oluşturur ve kapalı kazeöz odaklarda yer alan 100 ile 10 000 arasındaki basili içerir. Bu odaklarda pH nötral, ama oksijen konsantrasyonu düşüktür. Bu nedenle bakteriyel çoğalma çok yavaş olup basiller yarı dormant durumda bulunurlar, ancak zaman zaman aktif hale geçebilirler. Tüberküloz tedavisinin aylar ile ifade edilen sürelerde kullanılmasının nedeni bu grup bakteri popülasyonudur. Kısa süreli uyanma dönemlerinde en etkili ilaç RIF'dir. B ve C grubu basillerin yok edilememesi, yani sterilizasyonun sağlanamaması klinikte nükslere neden olmaktadır.

D grubu: Fibröz odaklarda ve kalsifiye lenf alanlarında dormant olarak kalan çok az sayıda basillerdir. Geç endojen reaktivasyondan bu grup sorumludur. Bu gruba etkili bir ilaç bulunmamaktadır.

Mitchison (12) ilaç etkilerini üç başlıkta toplamıştır: [1] Erken bakterisidal aktivite: Bu etki ile tedavinin başlangıcında A grubunda yer alan çok sayıda basilin yok edilmesi amaçlanır. INH ilk beş günde büyük ölçüde basilin öldürülmesini sağlarken etki daha sonra azalmaya başlar. Basil sayısının azaltulması hastalıkla ilgili klinik yakınma ve bulguların gerilemesine yol açmakta, mortaliteyi azaltmakta, aynı zamanda dirençli mutantların ortaya çıkış olasılığı da düşmektedir.

[2] Sterilizer aktivite: Bu etki ile dormant basiller hariç, lezyonda yer alan tüm basillerin (A, B ve C grubu) yok edilmesi amaçlanmaktadır. A grubu basillerin yok edilmesi hastanın basil negatifleşmesiyle, B ve C grubu basillerin yok edilmesi nüks görülmemesiyle değerlendirilir. RIF ve PZA içermeyen INH, SM, PAS'tan oluşan rejimlerde sterilizasyon

Tablo 6. Çeşitli Direnç Paternlerine Göre Dirençli Basillerin Neden Olduğu Tüberküloz Olgularında Tedavi Önerileri

Direnç	Önerilen Rejim	Tedavi Süresi	Yorum ve Ek Öneriler
INH, SM ve PZA	RIF + PZA + EMB + Amikasin*	6-9 ay	Yanıt hızı %100, nüks hızı %5'ten az
INH ve EMB (± SM)	RIF + PZA + ofloksasin veya siprofloksasin + amikasin*	6-12 ay	Etkinlik yukardakine benzer
INH ve RIF (± SM)	PZA + EMB + ofloksasin veya siprofloksasin + amikasin*	18-24 ay	Cerrahi olasılıkları düşününüz.
INH, RIF ve EMB (± SM)	PZA + ofloksasin veya siprofloksasin + amikasin* + 2 ek ilaç**	Balgam negatifleştikten sonra 24 ay	Cerrahi olasılıkları düşününüz.
INH, RIF ve PZA (± SM)	EMB + ofloksasin veya siprofloksasin + amikasin* + 2 ek ilaç**	Balgam negatifleştikten sonra 24 ay	Cerrahi olasılıkları düşününüz.
INH, RIF, PZA ve EMB (± SM)	Ofloksasin veya siprofloksasin + amikasin* + 3 ek ilaç**	Balgam negatifleştikten sonra 24 ay	Mümkünse cerrahi tedavi

* Amikasin, kanamisin ve streptomisine direnç varsa kapreomisin iyi bir seçenektir. İnjektabl ilaçlar genellikle toksite sorunu olmadan 4-6 ay devam edilir. Tüm injektabl ilaçlar günlük (veya haftada 2-3 kez) İV ya da İM yoldan uygulanabilir.

** Seçilebilecek olası ilaçlar, etionamid, sikloserin ve PAS'tır. Yararları olası ama kesinleşmemiş diğer ilaçlar arasında klofazimin ve amoksisilin/klavulanat yer alır. Klaritromisin, azitromisin ve rifabutin etkin görünmemektedir.

yon 18-24 ay gibi süre ile ilaç vererek sağlanmakta idi. Ancak RIF ve PZA'nın rejimlere girmesi ile tedavi süresi altı aya kadar kısalabilmiştir.

[3] Direnç gelişimini önleyici etki: Bir ilaca karşı dirençli mutant gelişme olasılığı ne kadar azsa o ilacın direnç gelişimini önleyici etkisi o kadar güçlüdür.

Birinci seçenek tüberküloz ilaçlarında yukarıda sözü edilen her üç etki değişik derecelerde bulunmaktadır. Tüberküloz ilaçlarının bu etkileri Tablo 2'de izlenmektedir.

Tüberküloz tedavisinin amaçları şu şekilde özetlenebilir (8): [1] Hastaları en kısa sürede iyileştirmek ve basil-negatif hale getirmek; [2] aktif hastalık veya komplikasyonları nedeniyle oluşabilecek ölümleri önlemek; [3] akciğerde oluşabilecek yaygın hasarı önlemek; [4] basilin dirençli hale gelmesini önlemek; [5] tam tedavi sağlayarak hastanın ailesini ve toplumu korumak.

Tedavinin beş ana kuralı ise şu şekilde sıralanmıştır (15): [1] Her aktif tüberküloz olgusuna mutlaka tedavi uygulanmalıdır; [2] tedavi kombine olmalıdır, [3] tedavi uzun süreli olmalıdır; [4] ilaçlar yeterli dozda ve sürede alınmalıdır; [5] ilaçlara karşı birincil ve edinsel dirençler araştırılmalı, etkenin duyarlı olduğu ilaçlar kullanılmalıdır. Dolayısıyla yukarıda sayılan amaçlara ulaşmak için birden fazla ilaç (dört birinci seçenek ilaç: INH, RIF, PZA, EMB veya SM) ile uzun süre (altı ay) tedavi gerekmektedir. RIF ve PZA en güçlü sterilizan ilaçlardır ve iki farklı yarı dorman bakteri topluluğuna etkili olmaktadır. Bu nedenle tüberküloz tedavisinin bu önemli iki ilacı tedavinin olmazsa olmaz bileşenleridir.

Etkin bir tüberküloz tedavisi iki fazdan oluşur. [1] Başlangıç fazı: Hedefi çok sayıda, aktif olarak çoğalan basillerdir. Tedavinin bu fazında yapılacak ilaç kombinasyonların-

da erken bakterisid aktivite ve direnç gelişimini önleyici etki ön planda tutulmalıdır. Başlangıç fazında uygun tedavi kombinasyonlarını oluşturamamak ya da düzensiz ilaç kullanımını tedavi başarısızlığına yol açar. [2] İdame fazı: Hedef yarı dormant durumdaki basillerdir. Bu fazda sterilizan etkili ilaçlar kullanılmalıdır. Tedavinin bu fazında kullanılan ilaçların yetersiz kalması veya düzensiz ilaç kullanımı nükslere neden olabilir. Bu durumda hastada bulunan basillerde muhtemelen direnç yoktur. Aynı kombinasyonla tedavi mümkündür. Tüberküloz tanısı aktif olgunun saptanmasıdır. Aktif olgu *M. tuberculosis*'in oluşturduğu lezyonlar nedeni ile semptomları olan hastadır. Tüberküloz tanısı konduktan sonra olgunun tipi tanımlanmalıdır.

Olgu Tanımları

Yeni olgu: Daha önce hiç tüberküloz tedavisi almamış ya da dört haftadan kısa süre antitüberküloz ilaç kullanmış hasta. *Nüks olgu:* Daha önce bir hekim tarafından tüberküloz saptanıp tedavisi sürerken yayma-pozitif kalan ya da tekrar pozitifleşen hasta. *Tedavi başarısızlığı:* Tedavi başlangıcından beş ay ya da daha sonra tedavisi sürerken yayma-pozitif kalan ya da tekrar pozitifleşen hasta. *Ara verdikten sonra tedavi:* Tedavisine iki ay ya da daha fazla ara veren ve yayma-pozitif balgam ile dönen hasta (bazen yayma-negatif, fakat klinik ve radyolojik olarak aktif tüberküloz hastasıdır). *Kronik olgu:* Yeniden tedavi rejimini tamamladıktan sonra pozitifleşen ya da pozitif kalan hasta (16).

Tedavi Kategorileri

Kategori I: Yeni, yayma-pozitif akciğer tüberkülozu; yeni, yayma-negatif, ancak yaygın parenkim tutulumu olan

Tablo 7. İkinci Seçenek Tüberküloz İlaçlarının Günlük Uygulamadaki Çocuk (0-12 yaş)ve Erişkin Dozları

İlaçlar	Çocuk Dozu	Erişkin Dozu
Kapreomisin	15-30 mg/kg Mak* 1 gr/gün İM	15-30 mg/kg Mak 1 gr/gün İM
Kanamisin	15-30 mg/kg Mak 1 gr/gün İM	15-30 mg/kg Mak 1 gr/gün İM
Etionamid	15-20 mg/kg Mak 1 gr/gün İM	15-20 mg/kg Mak 1 gr/gün İM
Protionamid	15-20 mg/kg Mak 1 gr/gün İM	15-20 mg/kg Mak 1 gr/gün İM
PAS	150 mg/kg Mak 12 gr/gün	150 mg/kg Mak 12 gr/gün
Sikloserin	15-20 mg/kg Mak 1 gr/gün İM	15-20 mg/kg Mak 1 gr/gün İM
Tiasetazon	Önerilmez	150 mg/gün
Amikasin	Önerilmez	15 mg/kg İM
Ofloksasin	Önerilmez	2 x 400 mg/gün
Siprofloksasin	Önerilmez	2 x 750 mg/gün

*Mak: Maksimum

akciğer tüberkülozu; ciddi akciğer dışı tüberküloz. *Kategori II*: Balgam yayma-pozitif olan nüks; tedavi başarısızlığı; tedaviye ara verip dönen hasta. *Kategori III*: Yeni, yayma-negatif tüberküloz (kategoriye I'e girmeyenler); akciğer dışı tüberkülozun hafif formları. *Kategori IV*: Kronik tüberküloz.

En yüksek tedavi önceliği, kategori I yayma-pozitif hastalardır. Kategori I'e giren diğer durumlar, kategori II ve III'teki akciğer tüberkülozlu hastaların tedavi önceliği yüksek olarak değerlendirilirken, hafif akciğer dışı tüberküloz ve kronik olguların tedavi önceliği düşüktür.

Tüberküloz İlaç Direnci ile İlgili Tanımlar

İlaça dirençli tüberküloz: Bir ya da daha fazla antitüberküloz ilaca karşı dirençli basil çıkaran hastadır. *Birincil direnç*: Daha önce hiç tüberküloz tedavisi almamış ya da bir aydan daha kısa süre tüberküloz ilacı kullanmış hastadaki dirençtir. *Başlangıç direnci*: Hastanın daha önceden tedavi görüp görmediği konusunda şüphe varsa bu terim tercih edilir. Başlangıç direnci birincil direnç ve bilinmeyen edinsel direnci kapsar. *Edinsel direnç*: İkincil ilaç direnci yerine tercih edilen bir terimdir. Daha önce 1 aydan fazla tüberküloz ilacı kullanmış hastadaki dirençtir ve önceden kullanılmış bu ilaçlara bağlı gelişir. Eğer birincil dirençli bir hastada daha sonra başka bir ilaca edinsel direnç gelişirse mikst tip dirençten söz edilir. *Çok ilaca dirençli tüberküloz* (ÇİD TB) (multidrug resistant tuberculosis, MDR TB): En azından INH ve RIF'e dirençli basil. ÇİD TB direncin en ağır şeklidir.

Birincil ve edinsel direnç ayrımının büyük önem taşımasına karşın "toplam (birincil+edinsel) direnç prevalansı" ek bir epidemiyolojik parametre olarak kullanılmaktadır. Bir toplumda belirli bir zamanda kişileri infekte eden bütün ilaca dirençli kökenlerin oranıdır.

Yeni Olgu Tedavisi

Yeni olgu tanımı hastalığın lokalizasyonunu içermemektedir. Hastalık yerleşim yerinin akciğer veya akciğer dışı olması, yayma-pozitif ya da negatif olması tanımın içeriğini değiştirmemektedir (17).

INH direncinin %4 ve üzerinde olduğu bölgelerde tüberkülozun başlangıç tedavisi için INH, RIF, PZA ve SM ya da EMB'den oluşan dördümlü ilaç rejimi önerilir (Tablo 3 ve Tablo 4). Bu tedavi rejimine tam olarak uyulması sağlanırsa (örneğin, doğrudan gözlemlenebilir tedavi, DGT; directly observed therapy, DOT) bu rejim INH'ye dirençli bakterilerde bile yüksek bir etkinlik sağlar. Etken bakteri INH'ye duyarlı olsa bile dördümlü tedavi rejimi, INH, RIF ve PZA şeklindeki üçlü tedavi rejimine göre balgamda basil negatifleşmesini daha hızlı sağlamaktadır. Dördümlü tedavi rejimi alan hastada tedavi başarısı ve nüks görülme şansı aynı süre uygulanan üçlü rejimlere göre daha yüksektir. Tedavinin başlangıcında haftada üç kez ilacın verilebilmesi DGT uygulaması için bir kolaylık sağlar. Yine ilaçların ilk iki hafta her gün ve daha sonra haftada iki kez verilmesi şeklinde de dördümlü rejim uygulanabilir (16).

ABD Tüberküloz Eliminasyonu Danışma Konseyi (17) ilaca dirençli mikroorganizmaların çıkışını önlemek için tedavinin yanı sıra aşağıdaki önerilerde bulunmuştur. *M. tuberculosis*'in izole edildiği tüm tüberküloz hastalarında ilk izolata duyarlılık testleri mutlaka yapılmalıdır. Bu testler klinikte tedavi kararlarının temelini oluşturacaktır. Ek olarak direnç sonuçlarının sürveyansı direnç ortaya çıkışını tanımlamaya yardımcı olacaktır. Direnç testleri tedavinin başlamasından üç ay sonra kültürleri negatif hale dönüşmeyen ya da tedaviye yanıt yetersizliği olduğu dair klinik delilleri olan hastalardan izole edilen sonraki izolatlarda da yapılmalıdır.

INH ve RIF'e dirençli tüberküloz olguları çok olan ve ya daha önceden antitüberküloz tedavi aldığı bilinen bir hastanın tedavisini yapacak birimlerde başlangıç tedavisi beşli ya da altılı olabilir. Bu durumda tedavi rejimi dördümlü rejime ek olarak çoğul dirençli olduğundan kuşku edilen kökenin duyarlı olabileceği en azından üç ek ilaç içermelidir (ÇİD TB tedavisi için aşağıya bakınız). Direnç testi sonuçları alındığında tedavi rejimi bunların sonuçlarına göre özel bir şekilde düzenlenmelidir. Direnç testi sonuçları, testlerin yapılamamasına veya kesin sonuçlar verememesine bağlı olarak elde edilemiyorsa tedavide kullanılacak ilaçların kararı direnç olasılıklarına göre yapılmalıdır.

Özel Hasta Gruplarında Tedavi

İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda Tedavi

HIV ile infekte hastalarda altı aylık tedavi rejiminin yeterli olduğunu gösteren kontrollü klinik çalışma verisi olmadığından ABD Tüberküloz Eliminasyonu Danışma Konseyi bu hastalarda toplam dokuz ay veya balgam negatifleşmesinden sonra en az altı ay tedavinin sürdürülmesini önermektedir (17). HIV'li hastalarda intermitan tedavinin (haftada 2-3 kez uygulama) HIV-pozitif olmayan hastalardaki kadar etkin olmayacağını gösteren herhangi bir delil yoktur.

Tablo 8. Türkiye'deki Verem Savaş Dispanserlerince İzlenen Hastaların Oranı ve Sonuçları

	Yıl	Durum	Yıl	Durum
İnfeksiyon havuzunda her yıl çıkması beklenen yeni hasta sayısı (1000'de 1-3)	1959	45 000	1982	35 000
Dispanserlerce saptanan her yıl saptanan yeni hasta sayısı	1962	23 210	1982	23 601
Tahmin edilen hasta sayısından bulunanların oranı (%)	1962	20	1982	27
Bir yıl içinde başarı ile tedavi edilenlerin oranı (%)	1982	28.8	1990	45
Tedaviye yanıtız hastaların oranı (%)	1974	47	1983	45
Tedaviye başlananlarda bakteriyolojik pozitiflik oranı (%)	1974	22.8	1990	14.1

Ancak proteaz inhibitörleri veya nükleozid dışı ters transkriptaz inhibitörleriyle tedavi görmekte olan HIV'li hastalarda RIF kullanımı kontrindikedir. Ritonavir veya sakonavir dışındaki proteaz inhibitörlerini ya da delavirdin dışındaki nükleozid dışı ters transkriptaz inhibitörlerini kullanmakta olan hastalarda RIF yerine rifabutin kullanılabilir. RIF içermeyen tedavilerde SM (veya kapreomisin, amikasin, kanamisin gibi enjeksiyon yoluyla kullanılan bir ilaç) bulunmalıdır. Aksi takdirde nüks hızı oldukça fazladır (10).

Direnç testi sonuçları yoksa, uygunsuz tedavi alan hastalarda hastalığın hızlı gelişim riski nedeniyle EMB tüm tedavi boyunca sürdürülmelidir (17).

Akciğer Dışı Tüberküloz Tedavisi

Erişkin ve çocuklarda akciğer tüberkülozunun tedavisi için uygun görülen rejimler akciğer dışı tüberkülozun tedavisi için de etkin olmalıdır. Ancak bazı uzmanlar diseminasyon hastalık, miliyer hastalık, kemik ve eklemleri tutan hastalık ya da tüberküloz lenfadenit olgularında tedavi süresinin dokuz aya uzatılması gerektiğini düşünmektedir. Bu arada cerrahi ve kortikosteroid gibi ek yardımcı tedavilerin yararı da değerlendirilmelidir (13).

Gebelikte Tüberküloz Tedavisi

Tüberküloz varlığında gebenin tedavisi ertelenmemelidir. Ancak SM konjenital sağlığa yol açabildiğinden tedavi değiştirilmelidir (13). PZA'nın rutin kullanımı da teratojen olup olmadığı henüz saptanmadığından önerilmez. Bu durumda altı aylık kısa süreli tedavi uygulanamayacağından tedavi süresi en az dokuz ay olmalıdır. Önerilen başlangıç tedavi rejimi INH, RIF ve EMB'dir. Diğer ilaçlara direnç varsa ve PZA etkin ise ya da etkin olma olasılığı yüksekse ilacın risk ve yararları dikkatle değerlendirilip kullanımı düşünülmelidir. Antitüberküloz ilaçlar süte çok az geçtiğinden emzirme kesilmemeli ve aynı nedenle yenidoğan bebeğin profilaksisi veya tedavisi için annenin aldığı ilaçların değerlendirmeye alınması gerekir (17).

Karaciğer Hastalığı Olanlarda Tedavi

Hepatit viruslarının taşıyıcılığı, geçirilmiş akut hepatit öyküsü ve alkol kullanımı tüberküloz tedavisi için engel oluşturmaz. Ancak kanıtlanmış karaciğer hastalığı olanlarda

PZA kullanılmamalıdır. Bu durumda tedavi altı aylık (kısa süreli) olarak uygulanamaz. INH, RIF, SM ve EMB dördünlü iki ay uygulandıktan sonra altı ay daha INH ve RIF devam edilmeli veya INH, SM, EMB üçlüsü iki ay uygulandıktan sonra 10 ay daha INH ve EMB verilmelidir (18).

Böbrek Yetmezliği Olanlarda Tedavi

Şiddetli böbrek yetmezliklerinde INH'ye bağlı nöropatiyi engellemek için rutin olarak B6 vitamini verilmelidir. EMB ve SM için böbrek fonksiyonlarının yakından takibi önerilir (18). INH, RIF ve PZA iki ay verildikten sonra altı ay INH ve RIF uygulaması güvenilirdir.

Diyabetli Hastada Tedavi

Diyabeti olan hastalarda tedavi süre ve kombinasyonunu değiştirmeye gerek yoktur. Prognoz diyabeti olmayanlardan farklı değildir (18).

Tüberküloz Tedavisinde Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, hem dokudaki hasarı, hem de bağışık yanıtı bağlı yangısal olayları baskıladığından yarar ya da zarar verici olabilirler. Hasta aynı zamanda etkin tüberküloz ilaçlarını kullanmadığı sürece kortikosteroidler kesinlikle uygulanmamalıdır. Vücutta su tutulması, aydede yüzü, mental semptomlar gibi kısa dönem yan etkileri nedeniyle kortikosteroidlerin hastanede uygulanması gerekir. Uygulama süresi birkaç hafta ya da en çok 1-2 ay olduğundan hipertansiyon, diyabet, osteoporoz gibi uzun dönem yan etkilerine genellikle rastlanmaz. Hafif durumlarda 4-6 hafta süreyle günde iki kere 10 mg prednizolon kullanılması genellikle yeterlidir. Daha sonra günlük doz haftada bir 5 mg azaltılarak kesilir. Ağır olgularda, özellikle tüberküloz menenjitte başlangıç dozu günde 60-80 mg'dır. Çocuklarda kullanılan doz hastalığın şiddetine göre 1-3 mg/kg'dır. RIF kullanmakta olan hastalarda prednizolon dozunun ilk 3-4 hafta boyunca %50 artırılması gerekir. Kortikosteroidlerin tüberküloz tedavisinde olası indikasyonları şu şekilde sıralanmıştır (19): [1] İlaçlara karşı gelişen şiddetli allerjik reaksiyonlar (aşağıdaki ilaç yan etkilerinin takibine bakınız) gelişen hastalar; [2] seröz yüzeylerde biriken sıvının azaltılması amacıyla plevra, perikard veya periton epanşmanı olan hastalar; [3] fibroz ve nedbe dokusunun gelişimini azaltmak amacıyla göz ve larinks tüberkülozu olan hastalar; üreter tıkanıklığını önlemek amacıyla böbrek tüberkülozu olguları; [4] tüberküloz menenjit kullanımında rutin kullanım ortak görüş değildir, ancak ağır olgularda kaçınmamak gerekir; [5] akciğer tüberkülozu olgularında hasta kemoterapinin ilk 2-3 günü ölebilecek derecede ağırsa ilaçların etkisi ortaya çıkana kadar hastayı hayatta tutmak için verilebilir; [6] tüberküloza bağlı Addison hastalığında replasman tedavisi amacıyla.

Tedavi Sırasında Hastanın Takibi

Tüberküloz tedavisi almakta olan hastanın takibinde dikkat edilecek iki nokta tedaviye yanıt ve ilaç yan etkileridir.

Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Tüberküloz tanısında olduğu gibi tedaviye yanıtın izlenmesinde de altın standard bakteriyolojidir ve hastanın balgamı aside dirençli basil (ARB) varlığı yönünden yarı kantitatif değerlendirmeye ve aylık kontrollerle izlenmelidir. Normalde beklenen, üç aydan daha kısa bir sürede balgamda basilin kaybolmasıdır. Hastada tedavi düzenli olarak devam ederken ARB başlangıçta azalıp sonra tekrar artarsa, direnç gelişmesinden kuşkulmalıdır. Bu durumda kombinasyondaki bir ilaç etkin iken diğerlerinde direnç söz konusudur. Etkin ilaç başlangıçta basil sayısını düşürmüştür, ancak bu ilaca da direnç gelişmesiyle basiller tekrar artmıştır. ARB sayısı başlangıçtan itibaren sürekli yüksek kalmışsa hastada kombinasyon yetersiz olup çoğul ilaç direnci düşülmelidir (20).

Dünya Sağlık Örgütü kısa süreli tedavi protokollerinde başlangıç fazının sonunda (ikinci ayda) bir kontrol yapılmasını, eğer basil negatifleşmemişse ve hastanın tedavisinin düzenli olarak yapıldığından emin olunabiliyorsa tedavinin bu ilk basamağının üç aya uzatılmasını önermektedir (14).

Türkiye’de tüberkülozlu hastanın tedaviye yanıtını takip etmede seri akciğer grafileri pek çok doktor tarafından kullanılmaktadır, ama tanıda olduğu gibi tedaviye yanıtın takibinde de radyoloji güvenilir olmayan bir yöntemdir. Radyolojik düzelmeye karşın basil negatifleşmesi olmayabilir ya da basil negatifleşmesi sağlanan bir hastada grafilerdeki kalıcı lezyonlar başarısızlık olarak yorumlanabilir. Tedavi sırasında gelişebilecek pnömotoraks, plevral epanşman, ampiyem gibi komplikasyonları saptamada radyolojinin rolü büyüktür, ama bunların saptanması tedavide başarısızlık anlamına gelmez. Benzer şekilde eritrosit sedimentasyon hızının takibi veya hastanın kilosunun izlenmesi de tedaviye yanıtı değerlendirmek için yeterli kriterler değildir (20).

İlaç Yan Etkilerinin Takibi

Tedavi başlangıcında hastalara ilaçların olası yan etkileri hakkında bilgi verilmeli ve hastanın bu konuda bir yakınması olduğunda gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (17).

Tüberküloz tedavisi sırasında en sık rastlanan yan etki hepatotoksisitedir. INH, RIF ve PZA hepatotoksik ilaçlar olup birlikte kullanımları yan etki riskini de artırmaktadır. Hastaya hepatotoksitenin belirtileri hakkında bilgi verilmeli ve bu belirtiler ortaya çıkarsa hemen doktora başvurması söylenmelidir. Genelde tedavi başlangıcında daha sonraki ölçümlere referans olması amacıyla karaciğer enzimlerinin kontrolü istenir. Ancak alkolik hastalar, önceden bir karaciğer hastalığı olanlar ve şikayeti olanlar dışında rutin olarak karaciğer fonksiyon testlerinin takibine gerek yoktur. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, olguların %15-20’inde tedavinin ilk haftaları içinde transaminazlarda hafif bir yükselme görülebilmektedir. Çoğunlukla tedavi devam ederken enzimler normale geri döner. Enzimlerin yükselmesinde izin verilebilecek son nokta konusunda tam bir fikir birliği yok-

tur; ancak transaminazların normalin üç katından fazla yükselmesi çoğunlukla tedaviyi kesme kriteri olarak kabul edilir. Hastada hepatotoksitenin klinik bulguları gelişirse tedavi kesilmelidir. Bu durumda INH’nin veya RIF’in kullanımına ara verilmesi gerektiğini ileri sürenler kadar her iki ilacın birlikte veya tüm tedavinin aynı anda kesilmesini önerenler de vardır. Hepatotoksite bulguları düzeldikten ve laboratuvar sonuçları normale döndükten sonra ilaçlar aşamalı veya birlikte olarak yeniden başlanabilir (14).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları tedavinin daha çok 2-4. haftalarında görülür ve değişik derecelerde olabilir. Yalnızca kaşıntı şeklinde seyreden hafif olgular çoğunlukla RIF’le ilgilidir ve gerekirse tedaviye antihistaminik eklenebilir. Deri döküntüsü ve ateşle giden, bazen deride kabarcıkların oluşumu da görülebilen orta şiddetli reaksiyonda bütün ilaçların kesilmesi ve antihistaminik uygulaması gerekir. Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu özellikle tiasetazon kullananlarda ve HIV’li hastalarda Stevens-Johnson sendromu şeklinde görülür. Bu durumda ateş ve döküntülere ek olarak lenfoid alanlarda (lenf bezi, karaciğer, dalak) büyüme, mukozalarda ödem ve ülserasyon gelişir. Şiddetli reaksiyonda ilaçların hemen kesilmesi, IV ya da İM yolla 200 mg hidrokortizon verilmesi ve parenteral yolla deksametazonla devam edilmesi gerekir. Hasta ağızdan ilaç almaya başladığında günde üç kez 15 mg oral prednizolona geçilir ve hastanın cevabına göre doz yavaş yavaş azaltılır. Reaksiyon durdurulduktan sonra ilk gün ilaçlar aynı gün içinde, ancak farklı zamanlarda olmak üzere normal dozun 1/4-1/6’sı, ikinci gün 1/2’si dozda olmak üzere tekrar başlanabilir. Reaksiyona neden olan ilaç verildikten sonra 2-3 saat içinde hafif bir ateş ve deri döküntüsü görülecektir. Bu durumda normal dozun 1/10’u dozla başlayarak ve her gün dozu bu miktarda artırarak 7-10 gün içinde desensitizasyon sağlanabilir (19). Tablo 5’te birinci seçenek tüberküloz ilaçlarının yan etkileri ve bunlara karşı öneriler gösterilmiştir (21).

Nüks, Tedavi Başarısızlığı veya Tedaviye Ara Veren Hastaların Tedavisi

Tedavinin başlangıcında ilaca dirençli mikroorganizmaların varlığı tedavi başarısızlığı riskini 83 kez artırmaktadır. Yine bu durumda tedavinin kesilmesinden sonra nüks riski iki kat daha yüksektir (19). Bu hastalarda direncin varlığından şüphelenilmeli ve yeniden tedavi başlamadan önce mutlaka direnç testleri yapılmalıdır (8). ÇİD TB olasılığının yüksek olması nedeniyle tedavinin ilk üç ayı kesinlikle DGT eşliğinde (eğer mümkünse hastanede) uygulanmalıdır. Bu süre sonunda yayma pozitifliği devam ediyorsa hasta yayma negatifleşene kadar (ya da kronik olgu grubuna girinceye kadar) DGT sürdürülmelidir (8). Nüks olgularında anti-HIV istenmesi de unutulmamalıdır. Hastaya direnç testi sonuçları çıkıncaya kadar uygulanabilecek tedavi için daha önceden kullanmamış olduğu en az üç ilaçtan oluşan bir tedavi rejimi; daha önce kullandığı tedavi rejimine en az iki yeni ilaç eklenerek oluşturulan bir rejim; daha önceden kullanılan ilaçlar bilinmiyorsa iki ay INH, RIF, PZA, SM ve EMB’den oluşan beşli, daha sonra bir ay SM çıkarılarak dörtlü rejim önerilir. Direnç testi elde olmayan bir nedenle yapılamamışsa ve hasta yayma- negatif olmuşsa PZA da çıkarılarak tedavi beş ay daha sürdürülür (8). Ancak ABD’de yapılan çalış-

malar daha önce bir aydan uzun süreli kullanılan bir ilacın, direnç testi sonuçları tersini gösterse de, etkinliğinin azaldığını göstermektedir (22). Bu nedenle her durumda önceki tedavi rejimlerinin öğrenilmesine çalışılmalıdır. Eğer hasta tedaviyi kısa bir süre uyguladıktan sonra bırakmışsa standard bir kür en başından başlanarak tekrar uygulanır (19).

Kronik Tüberküloz Tedavisi

ÇİD TB olasılığının en yüksek olduğu bu grubun tedavisi oldukça sorunludur. RIF'e duyarlı, INH'ye dirençli olgularda 9-12 ay, INH'ye duyarlı, RIF'e dirençli olgularda 12-18 aylık tedavi rejimleri ile başarı sağlamak mümkündür. Ancak hem INH, hem de RIF'e dirençli basile sahip hastaların %73'ünde tedavi başarısızlığı veya nüks görülmektedir (23). Bu durumda tedavi direnç testi sonuçlarına göre yönlendirilmelidir. Bu nedenle sıklıkla etkisi daha az, ama yan etkileri daha çok olan ikinci seçenek ilaçlar ön plana geçer. Tablo 6'da çeşitli direnç paternlerine göre dirençli basillerin neden olduğu tüberküloz olgularında tedavi önerileri (22), Tablo 7'de ise ikinci basamak ilaçların günlük erişkin ve çocuk dozları (4) sunulmuştur:

Tablo 6'daki direnç profillerinden özellikle INH ve RIF direnci birlikte olan olgularda tedavi son derece zor olup hastanın, mümkünse, ikinci seçenek ilaçlar konusunda uzmanlaşmış bir merkeze gönderilmesi önerilir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı kronik olguların ikinci seçenek ilaçlarla tedavisi için şu merkezleri önermektedir: Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, İstanbul SSK Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Merkezi (21).

Tüberküloz Tedavisinde En Sık Yapılan Hatalar

M. tuberculosis'te antitüberküloz ilaçlara karşı direnç, bu direnç mekanizmalarının doğası gereği, tedavide yapılan hatalara bağlıdır. Trakya bölgesinin, İstanbul il sınırları hariç, tümünde yapılan örneklem grubunu kapsayan bir çalışmada direnç gelişiminde en önemli faktörün hastanın tedaviye uyumsuzluğu olduğu saptanmıştır (24). Bu faktör direnç gelişim riskini 15 kez artırmaktadır. Bölgedeki verem savaş dispanserlerinde kaydı olan hastaların %45'i daha önceden tüberküloz tedavisi almıştır ve daha önceden tedavi gören hastaların %71'i tedaviye uyumsuzdur.

Tedaviye uyumsuzluğun çeşitli nedenleri aşağıda listelenmiştir (25,26). Bunlardan ilki, ilaç bulamamak veya satın alamamak nedeniyle hiçbir tedavi uygulanamamasıdır ki, Türkiye'de dispanserlerin %46.4'ü hastaların yarısına ya da daha azına ilaç sağlayabilmektedir (27). Ayrıca, hastalar kendilerine önerilen ilaçlardan birini, birkaçını veya tümünü düzensiz olarak kullanabilirler. Tedavinin başlangıcından birkaç hafta sonra kendini iyi hissetmek veya artık ilaçları almayı unutmak bunun en sık nedenidir ki, Trakya bölgesinde %70 bulunmuştur (24). Öte yandan, göğüs hastalıkları hastanesinde tedavinin başlangıç fazını yatarak alan ve idame fazını dispanser kontrolünde tamamlaması gereken hastaların bir kısmı, bu sırada tedaviyi terk etmektedir. Bu arada, verem savaş dispanserleri fakir hastalara maddi destek yapmakta ve bazı yoksul hastalar, yalnızca bu desteğin

sürmesi için düzenli tedaviyi uygulamamaktadır. Bunun yanı sıra dispanserlerce izlenebilen hasta sayısı da beklenenin çok altındadır (Tablo 8) (28).

Hastalar bazı şeylerin yolunda gitmemesinin kendi kabahatleri olduğunu kabul etmekte zorlanırlar. Aslında gerçek kabahat, hastayı ve ailesini gereken şekilde motive edememiş olması nedeniyle tedaviyi üstlenen sağlık kurumununur (19). Yine Trakya bölgesi dispanserlerinde kaydı olan ve daha önceden antitüberküloz tedavi görmüş hastaların %56'sına uygun olmayan tedaviler verilmiştir ve bu, direnç gelişimi riskini 11.5 kez artırmaktadır (24). Bu konuda en sık yapılan hatalar ilaçların uygun olmayan doz ve sürede verilmesi, olguların düzenli izlenmemesi, ekleme sendromu (direnç varlığı düşünülerek uygulanmakta olan tedaviye bir tek ilaç eklenmesi), güvenilirliği olmayan kombinasyonlar uygulanması ve hatta tek bir ilaçla tedavidir. Her ikisi de insan hatalarından kaynaklanan bu iki faktör sonucunda bölgede birinci seçenek ilaçlarda en az bir ilaca karşı birincil direnç %25'i, edinsel direnç %78'i geçmiştir ve yaklaşık her dokuz hastadan birinde INH + RIF toplam direnci vardır.

Dünya Sağlık Örgütü tüberküloz tedavisi yapan kurumlarda bu tür tıbbi hataları en aza indirmek için şu önerilerde bulunmuştur (29): [1] Başlangıç ve nüks tedavisinde balgamın bakteriyolojik incelemesi titizlikle yapılmalıdır [Trakya bölgesindeki toplam 10 dispanserden yalnızca Edirne'deki üçü balgamda ARB aramaktadır ve bölgede bir yıl içinde yapılan toplam 52 329 radyolojik tetkike karşılık rutin kan ve idrar sayımları da içinde olmak üzere toplam 1 715 laboratuvar tetkiki yapılmıştır (24)]. [2] Başlangıç ve nükslerin tedavisinde iyi kombinasyonlar seçilmelidir. [3] İlaçlar düzenli temin edilmeli, stoklar yeterli olmalıdır. [4] Tedavi sonuçları kontrol edilmelidir. [5] INH ve RIF yalnızca gözlem altında verilmelidir. [6] Tedaviden sorumlu olanlar düzenli eğitimden geçirilmelidir. [7] İyi doktorluk yapmayanlar hakkında yasal işlemler uygulanmalıdır.

Doğrudan Gözlemle Tedavi (DGT)

DGT'yi genişletilmiş şekilde ya da herkese uygulama kararı bölgesel tedavi tamamlama hızlarının sayısal olarak değerlendirilmesine bağlıdır. Son 12 ay içinde tedaviyi tamamlayan hastaların oranı %90'ın altındaysa veya bu oran bilinmiyorsa DGT uygulaması daha geniş olmalıdır (17). 1990'da yapılan bir çalışmaya göre Türkiye'de dispanserlerce saptanan yeni tüberkülozlu hastaların %14.5'inin 9 ayda, %45'inin 12 ayda tedavilerini tamamlayabildikleri saptanmıştır (4). INH ya da RIF'e dirençli bakteriyle infekte olan hastalar ve intermitan tedavi alan tüm hastalar ilaçlarını DGT ile almalıdır. DGT ek kaynak gerektirmesine karşın intermitan tedavide DGT maliyet-etkin bulunmuştur (30).

Tüberküloz tanısı ilk konduğunda hastaya hastalığı, tedavisi ve tedaviyi tamamlamanın önemi açık bir şekilde anlatılmalı ve hastanın bunları anladığından emin olunmalıdır. DGT uygulanacaksa yöntem her hastanın kendi koşullarına göre özel olarak düzenlenmeli ve hastanın gereksinimleri, yaşam/meslek koşulları ve tercihleri ile tam uyum içinde olmalıdır. DGT'yi uygulayacak kişinin sağlık çalışanı olması her zaman gerekli değildir. Hekimler, hemşireler, öğretmenler, sosyal dernek mensupları ve gönüllüler sorumlu olabilir. Ancak bu durumda sorumlu sağlık kurumunun dikkatli bir izlemi gerekir (17).

Tablo 9. Türkiye’de Halen Piyasada Bulunan Tüberküloz İlaçları (37)

İlaç	Ticari Ad	Birim Miktar	Ambalaj	Üretici
İzoniazid	INH	100 mg	100 ve 500 tablet	Koçak
İzoniazid + vitamin B6	İsovit	300 mg 100 mg	50 ve 500 tablet 100 tablet	Deva
Rifampisin	Rifadin	150 mg	16 kapsül	Hoechst
		300 mg	16 kapsül	Hoechst
		100 mg/5 ml	80 ml	Hoechst
	Rifampin	300 mg	16, 50 ve 100 kapsül	İlsan-İltaş
	Rifcap	300 mg	16 ve 500 kapsül	Koçak
	Rifex	150 mg	16 kapsül	Atabay
		300 mg	16 kapsül	Atabay
		100 mg/5 ml	80 ml	Atabay
	Risima	300 mg	16 kapsül	Sifar
		100 mg/5 ml	80 ml	Sifar
Rifamisin	Famisa	125 mg	1 ampul	Sifar
		250 mg	1 ampul	Sifar
	Rif	250 mg	1 ampul	Koçak
	Rifocin	125 mg	1 ampul	Hoechst
		250 mg	1 ampul	Hoechst
Pirazinamid	Pirazinid	500 mg	50 ve 100 tablet	Koçak
Morfazinamid	Morfozid	500 mg	50 ve 500 tablet	Koçak
Etambutol	Miambutol	500 mg	50 ve 500 tablet	Koçak
	Tüberol	500 mg	30 tablet	Deva
Streptomisin	Strep-Deva	500 mg	1 flakon	Deva
		1 gr	1 flakon	Deva
	Streptomycine İE	1 gr	1 flakon	İbrahim Ethem
	Streptomycin sulfat	1 gr	1 flakon	Atabay
	Streptomycin	1 gr	1 flakon	Wyeth
Para-aminosalisilik asid	PAS	1 gr	100 tablet	Koçak
Etionamid	Etyomid	250 mg	50 ve 100 draje	Koçak
Protionamid	Promid	250 mg	40 draje	Biofarma
	Tionamid	250 mg	50 ve 500 draje	Koçak
Sikloserin	Siclocap	250 mg	40 kapsül	Koçak
Tiasetazon	Citazon	150 mg	50 ve 100 tablet	Koçak

Yukarıdaki anlamıyla DGT günümüzde Türkiye’de uygulanmamaktadır. Ancak tüberküloz savaşı için düzenlenen 5368 sayılı yasa ile hastalara ilaçlarının bir sağlık memuru tarafından verilmesi uygulaması Türkiye’de 1960’lı yıllarda başlamıştır. Bu sağlık memurları “tedavi takip memuru” olarak nitelendirilmiş ve kırsal bölgedeki hastaların bile tedaviyi düzenli olarak almaları amaçlanmıştır (31). Bu uygulama bugünkü DGT’nin 40 yıl önce uygulanmış şekli olarak nitelendirilebilir. Tedavi takip memurlarının kadroları 1980 yılında dondurulmuş olup halen Türkiye’deki 265 verem savaş dispanserinde toplam 20 tedavi takip memuru kalmıştır (27).

Tüberküloz tedavisinde uyumsuzluk sorununu azaltmak ve böylece direnç gelişimini önlemek ya da bu ilaçların başka amaçlarla kullanımını kısıtlamak amacıyla birden fazla aktif maddeyi bir arada içeren kombine preparatların kullanılması önerilmiştir. Örneğin Türkiye’de bulunmayan INH

+ RIF içeren Rifamate®, INH + RIF + PZA içeren Rifater® gibi kombine preparatlar bu amaçla üretilmiştir. Ancak bu kombinasyonların direnç gelişimini önlediğini gösteren bir çalışma yoktur. Singapur’da yapılan bir çalışmada ise üçlü kombine preparat, aynı ilaçların tek tek verilmesine göre daha az etkin bulunmuştur (22).

Temashı Taraması

Unutulmaması gereken son nokta tüberküloz tanısı konarak tedavisine başlanan her olgunun ailesi ve yakın çevresinde teması olan en az 4-8 kişinin de bulaşma açısından incelenmesi gerektiğidir. Türkiye genelinde bu sayı uygulamada 1.37’de (32), Trakya bölgesinde ise 0.6’da (24) kalmaktadır. Tüberkülin deri testi ve radyoloji ile yapılan bu kontrol sonrası saptanabilecek yeni hastalar, tedaviye ve kaynak hastadan etkeni almış, ancak hastalık belirtileri orta-

ya çıkmamış kişiler INH ile korumaya alınır. INH ile yapılan korumanın yalnızca 0-4 yaş arası çocuklara uygulanması gerektiğini düşünenler kadar (20), kapsamını tüberkülin testi olumlu çıkan 35 yaş altı erişkinlere kadar genişletenler de vardır (33). Süre olarak HIV-pozitif kişilerde 12, çocuklarda 6-9 ve erişkinlerde altı ay önerilmektedir. HIV'li hastalarda diğer bir seçenek iki ay süreyle ve günlük olarak RIF ve SM'nin birlikte verilmesidir (10). Korunma amacıyla verildiğinde INH dozu her gün tek doz olarak verilen 5 mg/kg'dır. Daha önceden yeterli doz kemoterapi almış kişiler, INH'nin ciddi hepatotoksitesini yaşamış kişiler ve akut karaciğer hastalığı olanlarda uygulama risklidir. Koruyucu INH uygulamasında yaş yükseldikçe yan etki riski de artar (10,34,35). Son söz olarak, çare aramak ve çözüm bulmak için derdin önce kendi başımıza gelmesini beklemek gerekir, diyorum (36).

Not: Türkiye'de halen piyasada bulunan tüberküloz ilaçları Tablo 9'da gösterilmiştir (37).

Kaynaklar

- Daniel TM, Bates HJ, Downes KA. History of tuberculosis. In: Bloom BR, ed. *Tuberculosis*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1994: 23-5
- İmecik O. Tüberküloz tedavisinin tarihçesi. In: *Toraks Derneği İkinci Yıllık Kongresi* (6-10 Mayıs 1998, Antalya) *Tüberküloz Kursu Notları*. Ankara: Toraks Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu, 1998: 1-5
- Comstock GW. Variability of tuberculosis trends in a time of resurgence. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1015-22
- Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu. In: İliçin G, Ünal S, Bibe-roğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, eds. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 456-75
- Haas DW, DesPrez RM. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett J, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2213-54
- Çalışır HC. Tüberküloz tedavi ilkeleri. In: *Toraks Derneği İkinci Yıllık Kongresi* (6-10 Mayıs 1998, Antalya) *Tüberküloz Kursu Notları*. Ankara: Toraks Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu, 1998: 28-34
- Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 496-514
- Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 396-443
- Brausch LM, Bass JB Jr. The treatment of tuberculosis. *Med Clin North Am* 1993; 77:1277-88
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR Mortal Morbid Wkly Rep* 1998; 47(RR-20):1
- Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 7. baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık, 1994: 869
- Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course therapy. *Tubercle* 1985; 66: 219-25
- Ad Hoc Committee of the Scientific Assembly on Microbiology, Tuberculosis and Pulmonary Infections. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 9-27
- World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes*. Geneva: WHO, 1997
- Kocabaş A. Tüberküloz tedavisinin temel ilkeleri. In: Kocabaş A, ed. *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi 1991: 256-73
- Berkaş B. Sınıflama (tüberkülozda tanımlar). In: *Toraks Derneği İkinci Yıllık Kongresi* (6-10 Mayıs 1998, Antalya) *Tüberküloz Kursu Notları*. Ankara: Toraks Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu, 1998: 21-7
- Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Mortal Morbid Wkly Rep* 1993; 42 (RR-7):1
- Çalışır HC. Yeni vaka tedavisi. In: *Toraks Derneği İkinci Yıllık Kongresi* (6-10 Mayıs 1998, Antalya) *Tüberküloz Kursu Notları*. Ankara: Toraks Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu, 1998: 35-44
- Crofton C, Horne N, Miller F. *Klinik Tüberküloz* [Çeviri]. İstanbul: Yüce Yayınları, 1995:167-81
- Tahaoğlu K. Tüberkülozda tedaviye yanıtın takibi ve ilaç yan etkileri, tüberkülin, koruyucu tedavi, temaslı muayenesi. In: *Toraks Derneği İkinci Yıllık Kongresi* (6-10 Mayıs 1998, Antalya) *Tüberküloz Kursu Notları*. Ankara: Toraks Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu, 1998: 58-68
- Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. *Tüberküloz Hastalarının Tanı-Tedavi ve İzlenmesi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 1998
- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784-91
- Sepkowitz KA, Raffalli J, Riley L, Kiehn TE, Armstrong D. Tuberculosis in the AIDS era. *Clin Microbiol Rev* 1995:180-99
- Karabay O, Otkun M, Akata F, Karlıkaya C, Tuğrul M, Dündar V. Trakya bölgesinde antitüberküloz ilaç direnci ve ilişkili risk faktörleri. *İnfeksiyon Derg* 1999; 13: 43-50
- Verem Danışma Kurulu. Kararlar (2-3 Temmuz 1996, Ankara). *Toraks Bül* 1996; 1:33-45
- Anğ Ö, Erturan Z. Tüberkülozun dönüşü ve direnç sorunu. In: Anğ Ö, Uzun M, ed. *Tüberküloz Tanı, Direnç, Tedavi*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No 26, 1996; 17-25
- Özkar Ş. Türkiye'de tüberkülozun durumu. In: *Toraks Derneği İkinci Yıllık Kongresi* (6-10 Mayıs 1998, Antalya) *Tüberküloz Kursu Notları*. Ankara: Toraks Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu, 1998:50-7
- Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. In: Kocabaş A, ed. *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991: 401-37
- Barış I. Son bilgiler ışığında tüberküloz. *İnfeksiyon Bül* 1996; 1:23-9
- Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directly observed treatment of tuberculosis -We can't afford not to try it. *N Engl J Med* 1993; 328: 576-8
- Üster NS. *Verem Savaşı Yolunda Denemeler-İncelemeler*. Bursa: Hakimiyet Matbaası, 1964: 53
- Koçoğlu F. *Verem Savaşı*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Yayın No: 86/36, 1986
- Colice GL. Decision analysis, public health policy, and isoniazid chemoprophylaxis for young adult tuberculin skin reactors. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2517-22
- Comstock GW, Lawrence LJ. Profilaksi. In: Schlossberg D, ed. *Tüberküloz* [Çeviri]. İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, 1995: 69-73
- Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 28th ed. Vienna, Va: Antimicrobial Therapy Inc., 1998:78
- Deliküçük MC. Çoklu ilaca dirençli tüberkülozlu bir doktor olmanın dayanılmaz hafifliği. *Sürekli Tıp Eğitimi Derg* 1999; 8:24-6
- Baktır G, Baktır E. *İlaç Rehberi*. İstanbul: Güzel Sanatlar Matbaası 1998