

ÇOK İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZUN TANI VE TEDAVİSİNE KLİNİK YAKLAŞIM

Kemal TAHAOĞLU

S.B. İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi,
2. Göğüs Hastalıkları Kliniği, Süreyyapaşa, İSTANBUL
drkemaltahaoglu@hotmail.com

ÖZET

Tüberküloz tedavisinde ilaç direnci önemli bir sorundur. Dünyada yeni tüberküloz olgularının yaklaşık yüzde üçü “çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB)”dur. Bu oran antitüberküloz tedavi yüküsü olan hastalarda daha yüksektir ve kontrol programlarının başarısızlığını göstermektedir. Pek çok öneri olmasına rağmen, ÇİD-TB’a karşı etkinliği kanıtlanmış tedavi rejimleri yoktur. ÇİD-TB tedavisi, maliyeti ve yan etki potansiyeli yüksek ikinci sıra ilaçların uzun süre, gözetim altında kullanımını ve uzun süre hospitalizasyonu gerektirmektedir. Tedavi deneyimli uzmanlarca, mikobakteri kültürleri ve in-vitro duyarlılık testlerinin yapılabildiği laboratuvarları olan merkezlerde yapılmalıdır. İlaçların uygun kullanımı, gözetimli tedavi, klinik, radyolojik ve bakteriyolojik takip, yan etki yönetimi, gerektiğinde cerrahi tedavi, başarılı bir ÇİD-TB tedavisi için gerekli faktörlerdir.

Anahtar sözcükler: çok ilaca dirençli tüberküloz, ilaç direnci

SUMMARY

Diagnosis and Management of Multidrug Resistant Tuberculosis

Drug resistance has become a major problem in the treatment of tuberculosis. Globally about three percent of newly diagnosed patients have “Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)”. The proportion is higher in patients who have previously received antituberculosis treatment reflecting the failures of control programmes. Despite many recommendations, no treatment regimens have proven efficacy against MDR-TB. The treatment of MDR-TB requires prolonged use of costly second-line drugs with a significant potential for toxicity under supervision and long-term hospitalization. The treatment should be undertaken by experienced clinicians at centers equipped with reliable laboratory services for mycobacterial cultures and in vitro sensitivity testing. The appropriate use of drugs, supervised treatment, clinical, radiologic and bacteriologic follow-up, management of side-effects, surgery when needed are key factors in the successful treatment of MDR-TB patients.

Keywords: drug-resistance, multidrug-resistant tuberculosis

Tüberkülozda ilaç direnci kemoterapi uygulamaları sonunda ortaya çıkan, insan yapımı bir sorundur. Yetersiz başlangıç rejimleri, düzensiz ve kesintili tedavi uygulamaları ilaç direncini oluşturmuştur. Tarihsel olarak izoniazide (INH) karşı direnç ilk karşımıza çıkmıştır. Kısa süreli kemoterapi ile bu sorunun üstesinden gelinmiştir. Ancak tedavinin tümünün gözetim altına alınmasının sağlanamaması sorunu yeni ve çok tehlikeli bir boyuta taşımıştır. Günümüzde INH ve rifampisine (RIF) karşı dirençli basilin neden olduğu bu durum, “çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB)” olarak tanımlan-

maktadır. Kötü prognoz, düşük kür oranları, yüksek tedavi maliyetleri gibi özellikleri hastalığın tüberkülozun özel bir formu gibi ele alınmasına neden olmuştur^(6,7).

Günümüzde ilaç direnci öncelikle gelişmekte olan ülkelerin sorunu olmakla birlikte, 1990’lı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) hastanelerde ortaya çıkan ve yüksek mortaliteye neden olan ÇİD-TB salgınları hastalığa dikkat çekilmesine neden olmuştur. 2004 yılında tüm tüberküloz olgularının 424,203’ünün (% 4.3) ÇİD-TB olduğu tahmin edilmektedir. Bu olguların % 62’si Çin, Hindis-

tan ve Rus Federasyonu'nda bulunmaktadır. Ülkemizde yeni olgularda ÇİD-TB oranları % 3.2 ile % 4.8 arasında bildirilmektedir^(7,9,16,19).

Dirence neden olan durumlar

Yapılan çalışmalarda antitüberküloz tedavi öyküsü olan kişilerde direncin daha sıklıkla ortaya çıktığı görülmüştür. Tek bir ilaçla tedavi, başarısız bir rejime tek ilaç ekleme, önceden var olan direnci fark etmeme, yetersiz bir rejimle tedaviye başlama, tedaviye uyumsuzluğu fark etmeme gibi tüberküloz tedavisinde yapılan hatalar çok ilaca direnç gelişiminin başlıca nedenleridir. Esasen tüberkülozda ilaç direnci, kötü tüberküloz kontrol programlarının bir çıktısıdır. Özellikle tüberküloz tedavisinde bir devrim olarak nitelendirilecek olan RIF'nin gözetimsiz kullanımı ÇİD-TB oluşmasına neden olmuştur. Ne yazık ki, tüberküloz kontrol programlarının başarısızlığı süregelmiş, INH ve RIF direncine ek olarak fluorokinolon ve aminoglikozidlere karşı direnç oluşması gündeme gelmiştir. Bu durum (INH ve RIF direncine ek olarak fluoro-kinolon ve aminoglikozidlere karşı direnç oluşması) "Yüksek ilaç direnci-Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB)" olarak tanımlanmıştır^(5,15).

İlaç duyarlılık testleri

Lowenstein-Jensen besiyeri kullanılarak yapılan proporsiyon, absolut konsantrasyon ve rezistans ratio, *Mycobacterium tuberculosis*'in antitüberküloz ilaçlara duyarlılığını ortaya koymak için en sık kullanılan ve majör antitüberküloz ilaçlar için en iyi standardize edilmiş durumda olan konvansiyonel yöntemlerdir. Konvansiyonel yöntemlerle sonuç 6-8 haftada alınmaktadır. Daha kısa sürede sonuç elde etmek ve duyarlılık testlerini olgu yönetiminde kullanılabilir kılmak için yeni yöntemler geliştirilmiştir. Yüksek maliyetleri, karmaşık teknikleri ve uygulama için gerekli uzman personele gereksinimleri nedeniyle duyarlılık testleri için en çok gereksinim duyulan ülkelerde bu tekniklerin kullanılması zordur. Bu yöntemler arasında en çok tercih edilen BACTEC-460 ve MB/Bact gibi CO₂ üretiminin veya MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) gibi oksijen tüketiminin

saptanması esasına dayanan yöntemlerdir. RIF direncini saptayan bakteriyofaj teknikleri (FASTPlaqueTB-RIF) de araştırma aşamasındadır. Bunun dışında "DNA sequencing", "real-time PCR", "line probe assays" gibi moleküler yöntemlerle ilaç direncinden sorumlu mutasyonları saptama çabaları sürmektedir^(11,15).

ÇİD-TB tanısı

ÇİD-TB'dan çoğunlukla standart tedavi ile yayma ve kültür pozitifliğinin devam etmesi ya da hastalığın klinik ya da radyolojik olarak progresyonu ile şüphe edilir. Tanının konfirmasyonu için duyarlılık testlerinde INH ve RIF direncinin gösterilmesi gerekir⁽²⁰⁾.

Tüberkülozlu olgularda tedaviye çoğunlukla ilaç direnç paterni bilinmeden başlanır. Hangi olgularda duyarlılık testi yapılacağı tartışmalıdır. "Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC)", "Amerikan Toraks Derneği (ATS)", "Amerikan İnfeksiyöz Hastalıklar Derneği (IDSA)" ve "İngiliz Toraks Derneği (BTS)" yeni ve eski tüm olgularda birinci sıra ilaçlar için başlangıçta duyarlılık testi yapılmasını önermektedir. Kaynakları sınırlı olan ülkelerde duyarlılık testlerinin ÇİD-TB riski yüksek olan seçilmiş hastalarda yapılması önerilmektedir. Standart tedavi ile tedavi başarısızlığı gelişmiş olgular, ÇİD-TB ile temas öyküsü olan olgular, standart tedavinin 3. ayında yayma pozitif olan olgular, relaps ve tedaviyi terk edip dönen olgular, hastane personeli, HIV pozitif olgular, ÇİD-TB oranları yüksek toplumlarda yaşayanlar, malabsorbsiyon gibi komorbid hastalıkları olanlar ÇİD-TB için yüksek riskli olgulardır^(1,2,17,20).

ÇİD-TB tedavisi

Hastalar öncelikle tüberküloz tedavi öyküsü olup olmamasına göre eski ve yeni olgular olarak ele alınmalıdır. Yeni olgularda Tüberküloz Kontrol Programının önerdiği standart rejim ile tedaviye başlanmalı, ÇİD-TB şüphesi yüksek olgularda birinci sıra ilaçlar için duyarlılık testi yapılmalıdır. Duyarlılık testinde ÇİD-TB saptanan ancak iyi klinik yanıt alınan olgularda % 20-50 kür elde edilmesi nedeniyle rejimin değiştirilmemesi önerilmektedir. Klinik yanıt kötü ise yeni bir rejim oluşturulmalıdır^(2,20).

Eski olgularda öncelikle hastaların önceki tedavileri sorgulanmalıdır. Çok değişik tedavi rejimlerini kullanmış ve halen kullanmakta olan eski olgularda standart bir yaklaşım koymak mümkün olmayabilir. Hasta bakteriyolojik, klinik ve radyolojik kayıtları, kullandığı ilaçlar, dozları, kullanım süreleri ile senkronize olarak sorgulanmalıdır (ilaç anamnezi). Relaps ve tedaviye ara verip dönen olgularda (düzenli ancak yetersiz süre ilaç kullanmış) ulusal kontrol programının önerisi olan standart tedavi verilmelidir. Tedavi başarısızlığı, tedaviye uyumsuzluk, çok sayıda rejim ile tedavi görmüş kronik hastalarda direnç olasılığı yüksektir. Bu hastalarda direnç paternini ortaya koymak için ilaç anamnezi ve duyarlılık testlerinden yararlanılır. INH ve RIF içeren bir rejimle tedavi başarısızlığı saptanan hastalarda ÇİD-TB tanısı konabilir; tedavi başarısızlığının kesin kanıtı yoksa yaklaşım relaps ve ara verip dönen olgulardaki gibidir^(2,15,17).

ATS ve CDC birinci sıra ilaçlara duyarlılık testinin tüm olgulara yapılmasını, önceden tedavi öyküsü bulunanlar, bir ya da birden fazla birinci sıra ilaca direnç saptananlar, dirençli tüberkülozlu olgularla temas öyküsü olanlar ve standart kemoterapi ile tedavi altında 3. aydan sonra kültürü pozitif olgulara, ikinci sıra ilaçlara duyarlılık testinin de yapılmasını önermektedir. ÇİD-TB için yüksek riskli bir hasta ile karşılaşıldığında tedaviye fazla sayıda ilaçla başlayarak laboratuvar sonuçlarını beklemek ve sonuçlara göre tedavide değişiklik yapılması benimsenir⁽¹⁾.

Ülkemizde çok sayıda özel laboratuvar, tıp fakültesi hastaneleri, göğüs hastalıkları eğitim hastaneleri ve verem savaş dispanserlerinde tüberküloz için kültür ve duyarlılık testleri yapılmaktadır. Ancak söz konusu laboratuvarlarda standardizasyon yoktur. Sonuçlar geç raporlanmaktadır. Genel olarak güvenilir olmaktan uzaktır. Bu nedenle, ÇİD-TB tanısında ve tedavinin planlanmasında duyarlılık testlerinin katkısı sınırlıdır. ÇİD-TB tedavisi için hastadan alınan ayrıntılı ilaç anamnezi ile tüberküloz ilaçlarının etkinliği konusunda önemli bilgiler edinilebilir. Böylece tedavi rejimi oluşturulurken kullanılacak ilaçlar aktivitelerine göre sınıflandırılabilir^(10,17).

labilir^(10,17).

1-Aktif ilaç: Daha önce hiç kullanılmayan ya da bir aydan daha kısa süre kullanılan, duyarlılık testlerinde direnç saptanmayan ilaçlar. Daha önce kullanılmayan ikinci sıra ilaçlar aktif olarak kabul edilebilir.

2-Aktivitesi şüpheli ilaç: Daha önceki tedavilerde kullanılmış, duyarlılık testlerinde aktif görünen ilaçlar.

3-Aktif olmayan ilaç: Başarısız tedavi rejiminde yer almış, duyarlılık testlerinde direnç saptanan ilaçlar.

Rejimler en az üç ya da dört aktif birinci ya da ikinci sıra ilaç içermelidir. Bu ilaçlar mümkün olduğunda daha önce kullanılmamış ilaçlardan seçilmelidir. Tedavi mutlaka bir aminoglikozid ve mümkünse fluorokinolon içermelidir. Parenteral ilaç, toksisite gelişmezse, kültür negatifliğinden sonra 4-6 ay verilmeli, tedavi süresi kültür negatifliğinden sonra 18-24 ay olarak planlanmalıdır. Araştırmacıların görüş birliği içinde olduğu ve DSÖ'nün önerdiği ÇİD-TB tedavi prensipleri tablo 1'de belirtilmiştir^(2,7,17,20).

ÇİD-TB tedavisi özel merkezlerde, hastaların uzun süre hospitalizasyonu sağlanarak, doğrudan gözetim altında, bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından yapılmalıdır. Hastanın izolasyonu, tedaviye yanıtın ve yan etkilerin takibi için uzun süre hospitalizasyonu gereklidir. Aynı zamanda yeterli ve sürekli ilaç temini gerekir^(7,8,15,17).

Lokalize hastalığı olan ÇİD-TB'lu olgularda, deneyimli cerrahlar ve iyi bir post-operatif bakımın bulunduğu merkezlerde, medikal tedaviye ek olarak yapılan rezeksiyonel cerrahinin tedavi sonuçlarına olumlu katkısı bilinmektedir. Ancak cerrahi tedavinin sınırları net olarak çizilememiştir. Cerrahi tedavi endikasyonları şu şekilde özetlenebilir.

1-Tedavi başarısızlığı ya da nüks olasılığının yüksek olduğu çok sayıda ilaca direnç bulunması,

2-Yeterli kardiyopulmoner fonksiyonu olan hastalarda, rezeksiyona uygun, lokalize kaviteli ve/veya nekrotik yıkım yapan hastalık varlığı,

3-Medikal tedaviye rağmen kültür pozitifliğinin devam etmesi,

Tablo 1: Çok ilaca dirençli tüberküloz tedavi rejiminin oluşturulmasında genel prensipler⁽²⁰⁾.

Genel prensipler	Açıklama
1- Rejim en az 4 aktif ilaç içermelidir	A-Duyarlılık testinde duyarlı olduğu gösterilmiş B-Önceki tedavi rejimlerinde ya da, tedavi başarısızlığı olan rejimde yer almamış C-Bu ilaca direci olan kişilerle temas olmamış D-Epidemiyolojik verilerle benzer hastalarda söz konusu ilaca direncin nadir olduğu gösterilmiş E-Bölgede sıkça kullanılmayan bir ilaç olduğu bilinen. Eğer en az 4 ilacın etkinliği kesin değilse 5-7 ilaç kullanılabilir.
2- Çapraz direnç olan ilaçlar kullanılmamalı	A-Tüm rifamisinler yüksek oranda çapraz direnç gösterirler (rifampisin, rifabutin, rifapentin, rifalazil) B-Fluorokinolonlarda değişen oranlarda çapraz direnç görülür. Yeni fluorokinolonların, eski fluorokinolonlara direnç olduğunda hâlâ duyarlı olduğu in-vitro olarak gösterilmiştir. C-Kanamisin ve amikasin çapraz direnç gösterir, aminoglikozidlere direnç varsa polipeptid kullanılabilir.
3- Güvenli olmayan ilaçlar tedaviden çıkarılmalıdır	A-Böbrek yetmezliği, sağırılık, hepatit, kontrol edilemeyen depresyon ve psikoz neden olan yan etkiler geliştiğinde sorumlu ilaç tedaviden çıkarılmalıdır.
4- Tedavi rejimleri Grup 1-5'te yer alan ilaçlardan hiyerarşik sıra ile oluşturulmalıdır	A-Aktif olan birinci sıra ilaçlar mutlaka rejimde yer almalı B-İnjektabl bir aminoglikozid veya polipeptid kullanılmalı C-Fluorokinolon rejimde yer almalı D-Tedavi rejimi Grup 4'teki ilaçlarla en az 4, kullanılan ilaçların etkinlik düzeyine göre gerekirse 5-7 ilaç içermeli. E-Etkin bir rejim oluşturulamayan olgularda Grup 5'teki ilaçlar rejime eklenmeli.
5- Seçilen her ilaç için gelişecek yan etkiler, monitorize edilmeli, uygun olarak yönetilmeli	A-Hematoloji, biokimya, seroloji, odimetri laboratuvarları olmalı B-Yan etkilerin yönetiminde konsültasyon olanağı olmalı, kullanılacak yardımcı ilaçlar bulunmalı C-Tedavi gözetim altında olmalı.

4-Cerrahi sonrası mikobakteriyal yayılımı azaltacak, bronşiyal güdüğün iyileşmesi için gerekli olan yeterli ilacın bulunması^(3,8,12).

ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ilaçlar

Grup 1: Birinci sıra oral antitüberküloz ilaçlar: En iyi tolere edilen ve en etkili antitüberküloz ilaçlardır. Etkinliği kanıtlanan birinci sıra ilaçlar tedavide yer almalıdır.

Grup 2: İnjektabl antitüberküloz ilaçlar: Bakterisidal etkinlikleri nedeniyle aminoglikozidler ve kapreomisin ÇİD-TB tedavisinin temel taşıdır. Tüm rejimler duyarlı oldukları sürece etkinlik, yan etki ve maliyet göz önüne alınarak seçilecek parenteral bir ilaç içermelidir. Daha önce streptomisin (SM) verilmemiş bir olguda, yerel SM dirençleri yüksek değilse, SM öncelikle tercih edilebilir. Daha önce SM kullanılmış ya da SM direnci gösterilmiş bir olguda amikasin, kanamisin veya kapreomisin alternatif olabilir.

Grup 3: Fluorokinolonlar: İyi tolere edile-

bilen, etkinliği yüksek ilaçlardır. Duyarlı oldukları sürece rejim mutlaka bir fluorokinolon içermelidir. Hangi kinolonun rejimde kullanılacağı çoğunlukla ekonomik nedenlerle belirlenir. Antitüberküloz etkinlikleri sırasıyla moksifloksasin=gatifloksasin > levofloksasin > ofloksasin=siprofloksasin şeklindedir. Yeni fluorokinolonların uzun süreli kullanımlarda güvenliği henüz araştırılmaktadır.

Grup 4: Oral bakteriyostatik ikinci-sıra ilaçlar: Diğer ikinci sıra ilaçlar etionamid, sikloserin ve PAS potansiyel yan etkileri, hastanın toleransı göz önünde tutularak seçilir. Çoğunlukla rejim tümünü içerir.

Grup 5: Antitüberküloz etkinliği kanıtlanmamış ilaçlar: DSÖ bu ilaçların rutin kullanımını önermemektedir. Ancak Grup 1-4'teki ilaçlarla etkin bir rejim oluşturulamayan olgularda tedavide yer alabilecekleri bildirilmiştir. Tablo 2'de ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ilaçlar, DSÖ'nün bu ilaçlar için önerdiği sınıflama

Tablo 2: ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri^(1,20).

Grup	İlaç	Doz	Yan etki
Grup 1. Birinci sıra oral antitüberküloz ilaçlar	Etambutol	15-20 mg/kg	Optik nörit, periferik nörit
	Pirazinamid	20-30 mg/kg	Hepatotoksisite, gastrointestinal intolerans, hiperürisemi, artralji
Grup 2. İnjektabl antitüberküloz ilaçlar	Aminoglikozidler		İnjesiyon yerinde ağrı
	Streptomisin	15 mg/kg (750-1000 mg)	
	Kanamisin	15 mg/kg (750-1000 mg)	Ototoksisite (vertigo, duyma kaybı), nefrotoksisite, hemolitik anemi, aplastik anemi, agranulositoz, trombositopeni, lupoid reaksiyon
	Amikasin	15 mg/kg (750-1000 mg)	
	Kapreomisin	15 mg/kg (750-1000 mg)	Hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, cilt reaksiyonları
Grup 3. Fluorokinolonlar	Ofloksasin	600-800 mg	Nadir olarak gastrointestinal yakınmalar, merkez sinir sistemi semptomları (baş ağrısı, psikolojik yan etkiler, nadiren konvulziyon)
	Siprofloksasin	1500 mg	
	Levofloksasin	500-1000 mg	
	Moksifloksasin	400 mg	
Grup 4. Oral bakteriyostatik ikinci sıra ilaçlar	Tioamidler		Epigastrik hassasiyet, anoreksi, bulantı, metalik tat, kusma, psikotik reaksiyonlar, hipotroidi, hipoglisemi, hepatotoksisite, jinekoma, menstruel düzensizlikler, impotans, akne, baş ağrısı, periferik nöropati
	Etionamid	10-20 mg/kg (500-750 mg)	
	Protionamid	10-20 mg/kg (500-750 mg)	
	Sikloserin	15-20 mg/kg (500-750 mg)	Konvulziyon, psikotik reaksiyonlar
	Para-aminosalisilik asit	150 mg/kg (10-12 g)	Gastrointestinal yan etkiler (anoreksi, bulantı, kusma, abdominal hassasiyet, diare), hipersensitivite reaksiyonları, hepatik disfonksiyon, hipokalemi, hipotroidi)
Grup 5. Etkinliği kanıtlanmamış ilaçlar	Klofazimin	Antitüberküloz etkinlikleri ve kullanım dozları tam belirlenmemiş	
	Amoksisilin-klavulanat		
	Klaritromisin		
	Linezolid		

ve ilaç yan etkileri görülmektedir^(4,20).

İlaç yan etkileri

Yan etkilerin etkin bir şekilde yönetimi ÇİD-TB tedavisinin esaslarından. İyi kontrol edilemeyen yan etkiler tedaviye uyumun bozulmasına ya da tedavi terkine neden olabilir. Özellikle tedavinin ilk aylarında ilaçlara tolerans düşüktür. Tedaviye başlamadan önce yan etkiler konusunda hastanın bilgilendirilmesi ve tedavi süresince olası yan etkiler açısından hastanın sorgulanması gereklidir. Ciddi yan etkilerin erken saptanması ve doğru yönetimi hayati önem taşır. Yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edememe oranı çok düşüktür (% 2) ^(18,20).

Tedavi sonuçları

Son yıllarda özellikle ilaç temininde zorluk yaşamayan, hasta takibi için özelleşmiş merkezlere sahip, yüksek ya da orta gelir düzeyin-

de ülkelerden bildirilen raporlar ÇİD-TB'un tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu göstermiştir. Kaynakları sınırlı ülkelerde de DOTS-PLUS stratejisi kontrol programı kapsamında ÇİD-TB tedavisini olanaklı kılmıştır. Peru'dan bildirilen rapor referans hastaneler olmasa da doğrudan gözetim altında, ayaktan tedavilerin mümkün olduğunu göstermiştir^(3,14,17).

DOTS-Plus stratejisi

DSÖ'nün tüberküloz kontrolünde ve direnç gelişimini önlemek için önerdiği strateji doğrudan gözetim altında kısa süreli kemoterapidir (DOTS). 1997 yılında DSÖ DOTS'a ilave olarak ÇİD-TB prevalansının yüksek olduğu bölgelerde ikinci sıra ilaçlarla ÇİD-TB olgularının tedavi edilmesi stratejisi olan ve DOTS-Plus olarak isimlendirilen tedavi stratejisinin gerekliliğini kabul etmiştir. DOTS-Plus yalnızca DOTS'u etkin ve başarı ile uygulayan ülkelerde

önerilmektedir. Bugün 35 ülke veya bölgede DOTS-Plus projesi yürütülmektedir^(13,20).

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: Treatment of tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
2. Caminero JA: Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment, *Eur Respir J* 2005;25(5):928-36.
3. Chan ED, Laurel V, Strand MJ et al: Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(10):1103-9.
4. Di Perri G, Bonora S: Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis? *J Antimicrob Chemother* 2004;54(3):593-602.
5. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW et al: Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa, *Lancet* 2006;368(9547):1575-80.
6. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Anderson L, Horsburgh CR Jr: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin, *N Engl J Med* 1993;328(8):527-32.
7. Iseman MD: Treatment of multidrug resistant tuberculosis, *N Engl J Med* 1993;329(11):784-91.
8. Iseman MD: A Clinician's Guide to Tuberculosis, Lippincott, Williams&Wilkins, Philadelphia, PA (2000).
9. Kılıçaslan Z, Sarımurat N, Ortakoy G, Kucuk C, Caglar E: Multidrug resistance tuberculosis in Istanbul, *Int J Tuberc Lung Dis* 1994;75(Suppl):15.
10. Kızkın Ö, Tahaoglu K, Kılıçaslan Z, Partal M: İstanbul'da tüberküloz ilaç duyarlılık testlerinin standardizasyonu, *Solunum* 1996;20:223-8.
11. Kim SJ: Controversial issues in tuberculosis: methods and reliability of results, *Eur Respir J* 2005;25(3):564-9.
12. Kir A, İnci I, Torun T et al: Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(3):693-6.
13. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH et al: Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study, *Lancet* 2005;365(9456):318-26.
14. Mitnick C, Bayona J, Palacios E et al: Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru, *N Engl J Med* 2003;348(2):119-28.
15. Sharma SK, Mohan A: Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control, *Chest* 2006;130(1):261-72.
16. Tahaoglu K, Kızkın O, Karagoz T, Tor M, Partal M, Sadoglu T: High initial and acquired resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey, *Int J Tuberc Lung Dis* 1994;75(5):324-8.
17. Tahaoglu K, Torun T, Sevim T et al : The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey, *N Engl J Med* 2001;345(3):170-4.
18. Torun T, Gungor G, Ozmen I et al: Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(12):1373-7.
19. World Health Organization: Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing, WHO Report 2006, WHO, Geneva (2006), WHO/HTM/TB/2006.362.
20. World Health Organization: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO, Geneva (2006), WHO/HTM/TB/2006.361.