

T. C.
SAGLIK BAKANLIğI
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Merkezi

RİFAMPİSİN İLE RİFABUTİN ARASINDAKİ
ÇAPRAZ DİRENÇ

UZMANLIK TEZİ

Dr. LÜTFİYE ERKAN
ANKARA - 1998

**T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Merkezi**

**RİFAMPİSİN İLE RİFABUTİN ARASINDAKİ
ÇAPRAZ DİRENÇ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. LÜTFİYE ERKAN
ANKARA - 1998**

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER	5
AKCİĞER TÜBERKÜLOZU İLE İLGİLİ TANIMLAR.....	5
OLGU TANIMLARI.....	7
DİRENÇLİ AKCİĞER TÜBERKÜLOZU	8
RİFABUTİN.....	14
Farmakodinamik Özellikleri.....	15
1. İn vitro Antimikrobiyal Aktivite.....	15
2. Bakterisidal Etki.....	17
3. Hücre İçi Aktivite	18
4. Direnç Gelişimi	18
5. İn vivo Antimikobakteriyel Etki	19
Farmakokinetik Özellikleri.....	20
1. Absorbsiyon	20
2. Dağılım	21
3. Eliminasyon	21
4. Farmakokinetik Üzerine Yaş ve Hastalıkların Etkisi.....	22
Terapötik Etki.....	22
Akciğer Tüberkülozu Tedavisinde Rifabutin'in Yeri	23
ÇİD-TB Hastalarında Rifabutin'in Yeri.....	23
Tolerabilite	24
İlaç Etkileşimleri	25
Doz Ve Uygulama.....	25
Rifabutin'in Tedavideki Yeri.....	26
Rifamisin Türevlerinde İlaç Direncinin Genetiği	26
2. GEREÇ VE YÖNTEM	28
HASTALAR VE ÖZELLİKLERİ:	28
RİFAMPİSİN VE RİFABUTİN İLAÇ DİRENÇİ TESTİ.....	29
3. BULGULAR.....	30
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	33
5. ÖZET	42
6. KAYNAKLAR	43

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz eskiden olduğu gibi günümüzde de tüm enfeksiyonlar içerisinde en yüksek morbidite ve mortaliteye sahip enfeksiyon hastalığı olma özelliğini korumaktadır. Gelişmiş ülkelerde alınan önlemler ve etkin tedavi ile hastalık kontrol altına alınmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde ölüm ve iş gücü kaybının başlıca nedenlerinden biridir (46).

Tüberküloz basili Robert Koch tarafından 1882 yılında keşfedilmiş ve o günden beri yoğun araştırmalara konu olmuştur. Ancak, halen mikroorganizmanın doğası, virülansı ve konağın enfeksiyona tepkisi konusunda öğrenilecek çok şey bulunmaktadır (1,46).

Tüberküloz hastalığının tanımı ilk kez Hipokrat tarafından yapılmış olmasına rağmen, ilk tedavi önerileri Galen tarafından verilmiştir. Bu öneriler arasında, istirahat ve diyet en önemli yeri tutmaktaydı. Ondokuzuncu yüzyıl ortalarında klimoterapi düşüncesi yaygınlaşarak sanatoryumların açılmasına öncülük etmiştir. İlk sanatoryum 1854 yılında Almanya'da açılmıştır. Yirminci yüzyılda tüberküloz tedavisi temiz hava, diyet, yatak istirahati, güneş kürleri ve bazı cerrahi girişimleri içermekteydi. Sanatoryumlar bu tedavilerin yapıldığı kurumlar olarak hızla yaygınlaşmışlardır. Bu dönemde yararlı etkileri görülen tek tedavi yöntemi kollaps tedavileri idi (1).

Selman Waksman 1942 yılında, *Mycobacterium tuberculosis*'e etkili ilk ilacı keşfetmiştir. Streptomisin adını verdiği bu ilacı, 1944 yılında bilim dünyasına tanıtmıştır (4). Streptomisinin keşfi ile tüberkülozda kemoterapi dönemi başlamıştır. Streptomisinin keşfinden sonraki 10-15 yıl süresince kemoterapi tedavide temel yaklaşım olarak değil, tedaviyi destekleyici bir unsur olarak kullanılmış; yukarda belirtilmiş olan geleneksel yöntemler esas kabul edilmiştir. Streptomisinin kullanımı ile başlangıçta iyi sonuçlar elde edilmişse de daha sonra direnç gelişimi gündeme gelmiştir.

Tüberküloz tedavisine eklenen her yeni ilacın kaderi de streptomisine benzemiştir. Para-aminosalicylic asid (PAS) ve izoniazidin 1952 yılında tüberküloz basiline etkinlikleri gösterilmiş ancak bu ilaçlar da direnç sorununun günümüze kadar büyüyerek gelmesine engel olamamıştır. 1980' li yıllardan önce daha çok izoniazid ve streptomisine karşı direnç önem taşıyordu. Ülgenalp hastanemizde 1953 -1955 yılları arasında izoniazid, streptomisin ve PAS' a karşı düzenli olarak direnç testleri uygulayarak tüm vakalarda izoniazide karşı direncin % 24 gibi bir oranda olduğu bildirmiştir. Bu çalışma grubunu oluşturan hastaların % 55' inde daha önceden tedavi görme öyküsü saptanmıştır. Daha önce tedavi görmeyen 50 hastada direnç oranları (başlangıç direnci), streptomisine karşı % 8, izoniazide karşı ise % 4 bulunmuştur. (57)

1967 yılında Fransa' da rifampisinin keşfedilmesi, tüberküloz tedavisinde izoniazidin keşfinden sonra ikinci büyük devrim olarak nitelendirebilir. İlerleyen yıllarda rifampisinin tedavideki yerini alması ile hem yeni vakaların, hem de dirençli vakaların tedavilerinde büyük başarılar sağlanmıştır. Rifampisinin tedaviye girmesi ile İNH+RİF içeren rejimlerde tedavi süresi 9 aya, Pirazinamid (PZA)'ın tedaviye girmesi ile de İNH+RİF+PZA içeren rejimlerde tedavi süresi 6 aya inmiştir (35). Rifampisinli tedaviler başlangıçta iyi sonuçlar vermişken tüberküloz tedavisinin kontrolsüzce yapılması, başlangıçtaki başarısını kaybetmesine ve rifampisine hızla direnç gelişmesine yol açmıştır. Rifampisinin keşfinden bu yana *Mycobacterium tuberculosis*' e izoniazid ve rifampisin kadar etkili yeni bir ilacın keşfedilememesi ve bunun yanında her iki ilaca dirençli suşların giderek artması, dirençli tedavide daha az etkili ilaçlarla tedavi gereksinimini ortaya koymuştur. Minör ilaçlarla tedavi ve rezektif cerrahinin eşlik ettiği, uzun süreli tedavi protokolleri gündeme gelmiştir (51). Ancak bu ilaçların etkinliğinin yetersiz olması, uzun süreli kullanım zorunluluğu ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle, minör ilaç protokollerinin seçiminde çok titiz davranılmalıdır. Bu ilaçların bir kısmının yurt dışında üretilmesi ve temininin güçlüğü, hastaları zorlu ve pahalı bir tedavi sürecine sokmaktadır. Bu nedenle de minör ilaçlarla tedaviye başlamadan önce her hasta tek tek ele alınarak, geçmişte kullandığı ilaçlar ve süreleri titizlik ile araştırılmalı, tedavi protokolleri hassasiyet testlerinin ışığında hazırlanmalıdır

Mycobacterium tuberculosis'e etkili minör ilaçlardan biri olan Rifabutin (LM427) ile ilgili olarak bir çok ÷lkede yapılan *in vitro* etkinlik çalışmaları sonucunda, rifampisine dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının %30 ila %40'ının rifabutine hassas olduğu ileri sür÷lm÷řt÷r (14,17,22,42).

Bu çalışmanın amacı; yeniden tedavi rejimi planlanan ÇİD-TB hastalarında *in vitro* çalışmayla rifampisin ile rifabutin arasındaki çapraz direnç gelişiminin araştırılmasıdır.

1. GENEL BİLGİLER

Akciğer Tüberkülozu ile İlgili Tanımlar

Bir hastada akciğer tüberkülozunun varlığından söz edebilmek için klinik, radyolojik ve en önemlisi bakteriyolojik olarak *Mycobacterium tuberculosis*'in gösterilmesi gerekir. Son yıllarda tanıda en önemli unsurun bakteriyolojik inceleme olduğu belirtilmektedir.

Akciğer tüberkülozu iki gruba ayrılır:

1.1. Yayma-pozitif akciğer tüberkülozu:

a) En az iki balgam mikroskopisinde ARB saptanan hastalar.

b) Mikroskopi ile en az bir balgam örneğinde ARB saptanan ve akciğer grafisinde tüberküloz ile uyumlu lezyonların bulunduğu, doktorun tam süre küratif antitüberküloz ilaçlarla tedavi etmek kararı aldığı hastalar.

c) Mikroskopisinde en az bir ARB müspetliği olan ve kültürde üreme olan hastalar.

1.2. Yayma-Negatif akciğer tüberkülozu:

a) En az iki hafta ara ile ve en az ikişer kez balgam mikroskopisinde ARB negatif olan, radyolojik olarak tüberküloz uyumlu lezyonları bulunan ve bir hafta geniş spektrumlu antibiyotik kullanmasına rağmen klinik yanıt alınamayan hastalar.

b) Mikroskopisinde en az iki kez ARB negatif olan ve yaygın akciğer tüberkülozu ile uyumlu radyolojik görünümü bulunan (interstisyel yada milier) ağır hastalar.

c) Başlangıç balgam mikroskopisinde ARB negatif ancak kültüründe üreme olan hastalar (10)

Bir tüberküloz hastasında tedaviye başlamadan önce hastanın, 1997 DSÖ'nün yayınladığı rehberde yer alan yeni vaka, nüks, tedavi başarısızlığı (failure), tedaviye ara verip dönen vaka, kronik vaka tanımlamalarından hangisine uygun olduğunun saptanması gerekir. Ancak bu şekilde hastaya en doğru tedavi uygulanabilir.

Tüberküloz hastasında duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre değil, vaka tanımlarına göre tedavi planlanması tartışılabilir. Duyarlılık testlerinin sonuçları 2-3 ayda gelmektedir. Bu süre içinde hastaya bir tedavi verilmesi gereklidir. Tüberküloz hastasında bir tedaviye başlayıp 2-3 ay sonra değiştirmek de yanlış olacağından, en doğru ilaç kombinasyonu ile tedaviye başlamak gereklidir. Ayrıca in vitro duyarlılık test sonuçlarının doğruluğu ya da güvenilirliği konusunda da ciddi bilimsel sorunlar vardır. Burada tartışılan nedenlerle tüberküloz hastalarına tedavi başlanırken, olgu tanımlarının yapılması ve buna dayanarak ilaç kombinasyonunun oluşturulması en sağlıklı seçeneği oluşturmaktadır. Seçilmiş, özelliği olan bazı olgularda duyarlılık testi sonuçları beklenerek tedavi kararı verilebilir.

Olgu Tanımları

(Olgu tanımları yapılırken ülkemizdeki tedavi koşulları dikkate alınarak DSÖ'nün tanımları esas alınmıştır.) (31).

Yeni vaka

Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tüberküloz tedavisi almış hastalardır.

Nüks vaka

Daha önce bir hekim tarafından tüberküloz saptanıp tedavisi başarıyla tamamlanmış, yani basil menfiliği sağlanmış olan hastada tüberküloz tanısı yeniden konulursa, yani balgamda basil müspetliği saptanırsa nüks kabul edilir.

Tedavi başarısızlığı (İngilizce'de "failure")

Yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan klinik örneklerde yayma ya da kültür ile basil gösterilen hastadır.

Tedaviye ara verip dönen vaka

Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verip basil müspet olarak yeniden başvuran vakalardır.

Kronik vaka

Nüks, ara verme ya da tedavi başarısızlığı nedeniyle uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala basil müspet olan vakalardır.

Dirençli Akciğer Tüberkülozu

Dirençli akciğer tüberkülozu, tüberküloz tedavisinin gereken şartlarda, uygun ilaçlarla ve yeterli sürede yapılmaması sonucu oluşur. İlaça dirençli tüberküloz, bir yada daha fazla tüberküloz ilacına karşı dirençli basil içeren hastalığı tanımlamaktadır. Laboratuvarıda besiyerindeki basil popülasyonunun % 1' den fazlasının bir tüberküloz ilacının konsantrasyonuna direnç göstermesi, ilaca direnç olarak kabul edilir (10).

Tüberkülozda ilaç direnci ile ilgili tanımlar, bize konuyu daha ayrıntılı değerlendirme imkanı vermektedir.

Primer direnç :

Daha önce hiç tüberküloz tedavisi almamış ya da bir aydan daha kısa süre tüberküloz ilacı kullanmış hastadaki dirençtir. Daha önce tedavi görüp görmediği konusunda şüphe varsa "**başlangıç direnci**" denir. Başlangıç direnci, primer direnç ve bilinmeyen edinsel direnci kapsar (10).

Edinsel direnç : (sekonder ilaç direnci)

Kullandığı tüberküloz ilaçları nedeniyle ilaç direnci gelişmiş olan hastadır. Pratikte daha önce bir aydan fazla tüberküloz ilacı kullanmış olan hastadaki direnç olarak tanımlanır (10).

Cok ilaca direncli tüberküloz (ÇİD-TB) :

En az izoniazid ve rifampisine dirençli basile "**çok-ilaca dirençli tüberküloz basili**" denir. Tüberküloz tedavisinin en önemli iki ilacı olmaları nedeniyle bu iki ilaca birden direnç geliştiği zaman hastanın tedavisi çok güçleşmektedir. Bu nedenle herhangi iki tüberküloz ilacına değil, özellikle hem rifampisine hem de izoniyazide direnç olması ÇİD-TB olarak tanımlanmaktadır (10).

Diğer bakteriler gibi mikobakterilerde sık kullanılan antibiyotiklere karşı doğal bir direnç gösterir. Fakat hiçbir antitüberküloz ilaçla karşılaşmadığı halde tüberküloz basil topluluklarında, sayıca az olsa da dirençli mutant suşlar bulunabilmektedir. Bu direnç hedef genlerde spontan olarak meydana gelen kromozomal mutasyonlar ile olmaktadır. Bu olası mutasyonlar ilaçtan ilaca farklılıklar gösterir. Bu oran rifampisin için 10^8 , izoniyazid için 10^6 , etambutol için 10^6 , streptomisin için 10^5 tir. Majör tüberküloz ilaçlarına karşı direnç gelişiminden sorumlu olan genler ve mutasyon gelişme olasılıkları Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1: *Mycobacterium tuberculosis* e karşı ilaç direncinin mekanizmaları (54).

Tüberküloz ilacı	Etki Mekanizması	Dirençle ilgili genler	Dirençle ilişkili mutasyonların sıklığı
İzoniyazid	Mikolik asit biyosentezini inhibe eder.	1.katG (katalaz-peroksidaz)	% 47-58
		2.inhA (enoil-ACP redüktaz)	% 21-34
		3.ahpC (alkil-hidroperoksit redüktaz)	% 10-15
Rifampisin	Transkripsiyonun inhibisyonu	rpdB (RNA polimerazın β alt birimi)	% 96-98
Streptomisin	Protein sentezinin inhibisyonu	1.rpsL (ribozomal protein S12)	% 52-59
		2.rrs (16S rRNA)	% 8-21
Etambutol	Arabinogalaktan ve lipoarabinomannanın biyosentezinin inhibisyonu	embAB (arabinozil transferaz)	%50
Pirazinamid	Bilinmiyor	pcnA	Bilinmiyor

Türkiye' de dirençli vakaların durumunu ifade edebilecek resmi bir veri yoktur. Bunun nedeni; ülkemizde tüberküloz ilaç direncine yönelik ülkeyi temsil edecek bir araştırmanın yapılmamış olmasıdır. 1997 yılında DSÖ tarafından yayınlanan Dünya tüberküloz raporunda; 1995 yılında Türkiye' den 22.981 yeni vaka bildirilirken, bunların 4.383' ünün yayma pozitif olduğu belirtilmektedir (21). Bu rakamlar verem savaş dispanserlerindeki kayıt sistemi nedeniyle bu kadar düşüktür. Hastaların yukarıdaki kayıtlarda yer alan bakteriyolojik durumları, hastahaneye yattıkları andaki değil, hastahaneden dispansere geldikleri andaki bakteriyolojik durumlarıdır. Türkiye' de bakteriyolojik olarak doğrulanan tüberküloz hastalarının oranı, Ankara ve İstanbul illerinde son iki yılda yapılan çalışmalarda % 60' ların üzerindedir (M Çiçek' in 1997 yılında yayınlanmamış Verem Haftası konuşması, T Karagözün' ün yayınlanmamış çalışması). Ülke genelinde bakteriyolojik incelemenin materyal alınabilen her hastaya uygulanması için daha çok çaba harcanmalıdır. Bakteriyolojik incelemeye alınan tüm materyallere aynı zamanda direnç testi de uygulanmalıdır. Ancak bu şekilde ülkemizdeki direnç oranları doğru bir şekilde saptanabilir. Kocabaş ve ark. 1992 yılında Verem Savaş Dispanserlerinde bakteriyolojik çalışmalarda direnç testi yapılma oranını % 5,2 olarak saptamışlardır (29).

Dünya Sağlık Örgütü Ulusal programların etkin bir şekilde yürütüldüğü ülkelerde, primer ÇİD-TB oranının % 1' in altında olması gerektiğini vurgulamaktadır (10). Yapılan çalışmalar bu oranın ülkemizde % 1 sınırından fazla olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar ülkemizde tüberküloza gereken önemin verilmediğinin en güzel kanıtıdır.

Türkiye' de tüberküloz tedavi başarısızlığına neden olan etkenleri gözönüne sermek için yapılmış iki çalışma vardır. Çalışmalardan ilkinde, 1995 yılında AGHH' de 40 kronik dirençli akciğer tüberkülozu tanısı alan hasta dosyası retrospektif olarak incelenerek tedavide yapılan 13 hata araştırılmıştır (11).Bu çalışmanın sonuçları Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2 : Tedavi başarısızlığı saptanan olgularda hata sıklığı.

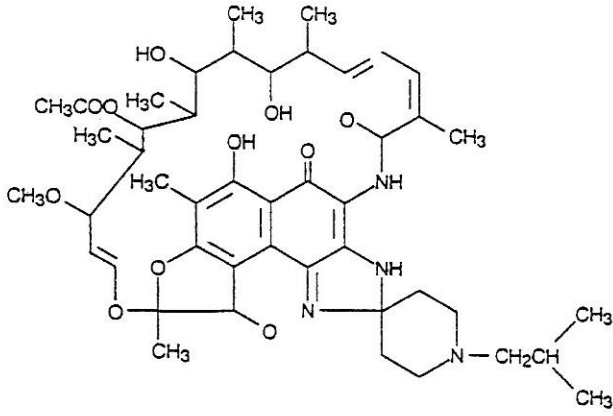
Hata	Sayı	%
Bakteriyolojik takibin yapılmaması	37	92,5
Tedavi başarısızlığı tanısında ihmal	28	70,0
Bakteriyolojik tanı konulmaması	26	65,0
Altı aydan daha kısa süren tedavi	23	57,5
Başlangıç rejiminde majör ilaçların olmaması veya 4' ten az ilaç ile tedaviye başlama	22	55,0
Yeniden tedavi rejimlerinin yetersiz ilaçlarla düzenlenmesi	17	42,5
Başarısızlığın olduğu ilaçların yeniden tedavi rejiminde yer alması	15	37,5
Düzensiz ilaç kullanımı	15	37,5
Dirençli olduğu bilinen ilaçlarla tedaviye devam edilmesi	13	32,5
Tedaviye tek ilaç ekleme	11	27,5
Tek ilaç çıkarılıp tek ilaç eklenmesi	9	22,5
Mutlak kontrendikasyon olmadan toksisite nedeniyle rejimden ilaç çıkarılması	7	17,5
Yeniden tedavi yapılan hastaların hastanede kısa süre yatırılması	6	15,0

Diğer bir çalışma Tahaoğlu ve arkadaşları tarafından SSK Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde yapılmış olup sonuçta; % 75,3 başarısız rejime tek ilaç ekleme, % 46,3 uyumsuzluğu fark etmede başarısızlık, % 40,5 yetersiz başlangıç rejimleri, % 36,2 direnci fark etmede gecikme, % 28,9 direnç raporunu yanlış değerlendirme, % 26 gözlem altında yapılmayan intermittant tedavi uygulamaları, % 23,1 yetersiz süre tedavi, % 21,7 yan etkileri yanlış değerlendirme % 13 gereksiz semptomatik tedavi, % 11,5 bakteriyolojik tanı olmaması, % 11,5 gerekçesiz rejim değişiklikleri % 2,8 yanlış cerrahi tedavi endikasyonu saptamışlardır (53).

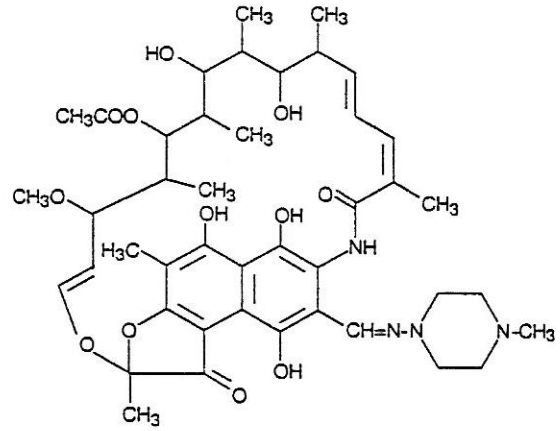
Her iki çalışmadaki veriler ülkemizde ilaç direnci oranının artışıındaki nedenleri göstermektedir. Bunların neredeyse tamamı düzeltilebilir hatalar olmasına rağmen, önlemlerdeki yetersizlikler üzücüdür.

RİFABUTİN

Rifabutin, bir diğer adıyla ansamisin (LM427); rifampisin-S' e ait oral olarak aktif bir semisentetik spiropiperidil türevidir. Rifabutin çeşitli mikroorganizmalara çoğunlukla mikobakteri grubuna (mikobakterilerden rifampisin dirençli olanlara ve *M. avium*, *M. intercellulare* gibi atipik mikobakterilere) etkilidir (5).



Rifabutin



Rifampicin

Şekil -1 :Rifabutin ve Rifampisinin yapısal formülü

Farmakodinamik Özellikleri

İn vitro Antimikrobiyal Aktivite

Rifampisin duyarlı *M. tuberculosis* izolatları, rifabutine, rifampisinden daha duyarlı bulunmuştur (14). Rifampisine dirençli bazı izolatlar, rifabutine 0,5 mgr/lt 'de duyarlı iken, 122 *M. tuberculosis* izolatının %64' ü rifabutine 2 mgr/lt'de duyarlı bulunmuştur. Bunların da %25'i ,10 mgr/lt rifampisin ile inhibe olmaktadır (21,22).

Freiden ve arkadaşlarının 1983 yılında yaptıkları bir çalışmada, rifampisin ve rifabutin arasındaki çapraz direnç araştırılmış ve rifampisin dirençli *M. tuberculosis* suşlarının %65'inin aynı zamanda rifabutine de dirençli olduğu bildirilmiştir (17).

Duyarlılık testlerinde rifabutin ile rifampisin kıyaslandığında, *M. avium-intercellulare kompleks* (MAC)' e rifabutin daha etkili bir ilaçtır. Rifabutin' in *M. avium* için MIC değeri %90 (MIC 90) iken, rifampisinde bu değer 8-16 kat daha azdır (23,34,56). MAC izolatları için yapılan duyarlılık testlerinde rifabutin aktivitesi bilinmesine karşılık, rifabutin ile rifampisin arasında belirgin bir çapraz-direnç vardır (22,60). AIDS' li hastalardan izole edilen *M. avium*'a ait pigmentless varyantlar, pigmentli olanlara oranla rifabutine karşı daha az duyarlıdır.

Rifabutin, *M. kansasi* ve *M. fortuituma* karşı rifampisinden daha aktiftir.

Rifabutine duyarlı diğerk mikobakteriler şunlardır:

1- *M. scrofulaceum*

2-*M. marinum*

3-*M. fallax*

4-*M. gordonae*

5-*M. haemophilum*

6-*M. malmoense*'nin bazı suşları

Antimikrobiyal ajana kısa süre maruziyetten sonra da mikroorganizma büyümesinin baskılanmasının devam etmesi “postantibiyotik etki (PAE)” olarak bilinmektedir. İlaç konsantrasyon değerkine bağılı olarak, rifabutinin MAC' e karşı PAE'si 21,5 – 45,7 saat arasında değışmektedir.

Rifabutin duyarlı diğer mikroorganizmalar:

1- *S. aureus* : Düşük rifabutin konsantrasyonlarına karşı hassastır ($\leq 0,04$ mgr/lt).

Rifabutin *S. aureus* a olan etkisi, rifampisin inhibitör aktivitesine benzer şekildedir. Ancak *in vitro* çalışmalarda rifabutin *S. aureus* 'a ciprofloksasin, enoksasin, teicoplanin ve vancomisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (58,59).

2- *Haemophilus ducreyi*

3- *Chlamydia trachomatis*

4- *Legionella* türleri

5- *Helicobacter pylori*

2- Bakterisidal Etki

M. avium ve *M. intercellulare* gibi hücre içinde çoğalan bakteriler için antimikrobiyal etki klinik etkinliği göstereceğinden, *in vivo* etkinlik *in vitro* inhibitör etkiden çok daha önemlidir. Kolonilerde rifabutin minimal bakterisidal konsantrasyonu (MBC) $> \%99 - \%99,9$ olarak tespit edilmiştir. *M. tuberculosis* suşlarında rifabutin MIC değeri 4, MBC değeri 0,125 olarak bildirilmiştir (24). Daha önceden tedavi almamış hastaların balgamlarında, sadece iki gün ilaç aldıktan sonra canlı mikobakteri sayımı yapılmış; çalışmaların birisinde rifampisin ve izoniazid alanlara göre, rifabutin alanlarda erken bakterisidal aktivite daha düşük bulunmuştur (49). Bir diğer çalışmada 150 – 600 mgr/gün rifabutin, aynı doz rifampisin ve 300 mgr izoniazid uygulanmış; rifabutin erken bakterisidal etkisi yine daha düşük bulunmuştur (7).

Asit ortamın rifabutinin antimikrobiyal aktivitesi üzerine etkisi araştırılmış, pH'nın 6,8'den 6'ya inmesi tüberküloz basilinin rifabutine duyarlılığını sadece minimal olarak etkilemiştir (24).

3- Hücre İçi Aktivite

Pek çok patojen mikroorganizmanın hücre içinde yaşama yeteneği vardır; hatta polimorfonükleer lökositler tarafından fagosit edildikten sonra da üremeye devam ederler. Bu mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçların, hücreye iyi penetre olmaları gerekir. Ayrıca bu tip ilaçlar, nötrofil fonksiyonlarını ve vücut savunma mekanizmalarını bozmadan mikroorganizmayı inhibe etmelidirler.

Rifabutin insan polimorfonükleer lökositlerine iyi penetre olur; aynı zamanda fare makrofajlarına penetrasyonu da iyidir. Rifabutin için intraselüler/ekstraselüler etki oranı 9–15 arasında değişirken, bu oran rifampisin için 5' tir (60).

4- Direnç Gelişimi

MAC İzolatları ve Mycobacterium tuberculosis basili ile yapılan *in vitro* çalışmalarda mikroorganizma, rifabutin veya rifampisinin bilinen MIC değerinin 5–10 kat fazlasına maruz bırakıldığında, rifampisine karşı direnç rifabutinden daha fazladır. Böylece şu an için MAC ve Mycobacterium tuberculosis'in rifabutine direnç oluşturması, rifampisin direncinden daha az tehlike oluşturmaktadır (13).

Standart tedavi (HRZE) ile başarısız kalan tedavi sonrası izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* basilinin, rifabutin direnci ile birlikte diğer minör tüberküloz ilaçlarına dirençliliği 1992 'de Rastogi ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (43). Ancak 1993 yılında Truffot-Pernot ve Grosset tarafından yapılan bir çalışmada; 12 ay süreyle rifabutin ve yanında en az bir tane hassas antimikobakteriyel ilaç verilen 36 rifampisine dirençli *M. tuberculosis*, *M. xenopi* veya MAC'li hastalarda sekonder rifabutin direnci saptamadıklarını belirtmişlerdir (5).

5- İn vivo Antimikobakteriyel Etki

Farelerdeki MAC enfeksiyonlarında, rifabutin belirgin aktivite göstermiş ve yine hayvan modellerinde rifampisinden daha erken bakterisidal aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (13).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, rifabutinin dalak ve akciğer dokusuna penetrasyonu incelenmiştir. Farelere *M. avium* ve *M. intercellulare* (MAC) enjekte edilerek, akciğer ve dalak dokusundaki canlı mikroorganizma sayısındaki azalmanın, rifabutin 10–20 mgr/kg kullanıldığında orta derecede olduğu gözlenmiştir. Ancak etambutol, azitromisin klaritromisin, klofazimin, amikasin veya kanamisin gibi ilaçlardan biri ile rifabutin kombine edildiğinde bu etki artmıştır (6,18,27,28,30). Farelerdeki akciğer ve dalak dokusundaki bakteri sayısına etki hızı rifampisin, rifapentin veya azitromisin'e oranla rifabutinde daha fazladır (18).

MAC'a maruz bırakılan tedavi olmamış deney hayvanlarında profilaktik olarak tek başına kullanılan rifabutin, yaygın enfeksiyon gelişimini engellemiştir. Yine farelerin ayaklarında M. lepraya bağlı enfeksiyonların da rifabutinle gerilediği izlenmiştir (6).

Farmakokinetik Özellikleri

Rifabutinin farmakokinetik özellikleri gönüllü sağlıklı bireyler, HIV ile enfekte kişiler, yaşlılar ve renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda çalışılmıştır.

1. Absorbsiyon

Oral tek doz 300mgr, 600 mgr ve 900 mgr rifabutin 15 HIV enfekte erkek hastaya uygulandığında, ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (Cmax) sırasıyla 0,37 , 0,52 ve 0,9 mgr/lt olarak saptanmıştır. 300 mgr doz sonrası ortalama Cmax'a ulaşma süresi 3 saat iken, daha yüksek dozlarda bu süre 2 saat olarak bulunmuştur (50).

Ortalama sistemik biyoyararlanım tek doz 300–1200 mgr rifabutin ile %20 (3–42) olup doza bağımlı değildir ve biyoyararlanımı 28 günde % 12'i oranında azalmaktadır. Yiyeceklerle beraber alındığında rifabutin absorpsiyonu gecikmektedir (50).

2. Dağılım

Distrübisyon hacmi 8–9 lt/kg olarak raporlanmıştır. Rifabutin konsantrasyonu tek doz 150 ve 300 mgr/gün alan hastaların, doku ve safralarından alınan örneklerde ölçülmüştür. 150 mgr uygulandıktan sonra doku/plazma oranı 5–7 saat sonra 1,5–8,5 olarak ölçülmüştür. Aynı dozdan 12 saat sonra ise bu oran 5–7 arasında değişmektedir. Safra ve idrar konsantrasyonları, plazmadan 100 kat daha fazla saptanmıştır. Safra kesesinde doku/plazma oranı 2–3 iken, akciğerlerde 6, ileumda 54 ve jejunumda 90 olarak saptanmıştır. HIV enfekte hastaların BOS'ındaki rifabutin konsantrasyonu, plazmadakinin % 70 'i olarak raporlanmıştır. Bu da enflamasyonsuz meningslere rifabutinin iyi penetre olduğunu göstermektedir (48,50).

3. Eliminasyon

Rifabutin karaciğerde metabolize edilerek, safra ve idrar yoluyla elimine olur ve 20 'ye yakın metaboliti vardır. Rifabutin metabolizmasının, "ansa" bölgesinin 25 pozisyonunda deasetilasyonu, pozisyon 31 ve 32' de metil gruplarının oksidasyonu ve piperidin nitrojenin oksidasyonu yolu ile olduğu düşünülmektedir. Tek doz ilaç uygulandıktan sonra idrar metabolitleri: 31 hidroksirifabutin, 32 hidroksirifabutin, 32 hidroksi diasetil rifabutin ve 25- 0- diasetil rifabutin–N oksid olarak tespit edilmiştir. 25–0– deasetil rifabutin –N oksid metaboliti, rifabutine benzer antibakteriyel etkiye sahiptir. Sağlıklı gönüllü bireylerde yapılan çalışmalarda rifabutinin mikrozomal enzim indüksiyonu yaptığı bilinmektedir. Ancak bu etki rifampisinden daha azdır. Rifabutinin sistemik klirensi 0,8 lt / saat / kg iken renal klirensi 0,18 lt / saat / kg dır (150 mgr oral dozdan sonra) (9).

4- Farmakokinetik Üzerine Yaş ve Hastalıkların Etkisi

Gönüllü yaşlılara uygulanan rifabutine ait farmakokinetik değerlerin, gençlerdekinin benzeri olduğu raporlanmıştır (52).

Hepatik yetmezliği olan 16 hastada yapılan bir çalışmada; tek doz 300 mgr/gün rifabutin uygulanımından sonra kan düzeyi ciddi yetmezliği olanlarda artmıştır. Rifabutin farmakokinetiği renal yetmezlikten de etkilenmektedir. Kreatin klirensi azaldıkça yarılanma ömrü uzar. Cinsiyetler karşılaştırıldığında, rifabutin absorpsiyonu kadınlarda hafif miktarda fazladır (52).

Terapötik Etki

Rifabutin terapötik etkisi, dissemine MAC enfeksiyonlu AIDS' li hastalarda profilaktik tedavi şeklinde uygulanarak gösterilmiştir. MAC enfeksiyonlu 1100 AIDS' li hastaya, rifabutin en az iki antimikobakteriyel ilaçla kombine edilerek profilaktik olarak verilmiştir. CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/ml' nin altında olan hastalarda dissemine hastalık oluşumunu engellediği görülmüştür. Rifabutin AIDS' li hastalarda, MAC enfeksiyonu profilaksisinde birinci seçenek ilaçtır. Rifabutin ÇİD-TB olgularında tek başına terapötik etkinliğini göstermek oldukça güçtür. ÇİD-TB olgularında tedavi seçimi *in vitro* hassasiyet testlerine göre yapılmalıdır. Rifabutinle kombine rejimlerin tedavi yanıtları farklı çalışmalarda değişik sonuçlar göstermektedir.

Akciğer Tüberkülozu Tedavisinde Rifabutin Yeri

Yeni tanı alan akciğer tüberkülozu hastalarında yapılan önceki çalışmalarda, rifampisin içeren rejimler ve eş değer dozlarda rifabutin içeren rejimlerle yapılan tedavi sonuçlarında benzer etkinlik elde edilmiştir (16). Randomize çok merkezli yapılan bir çalışmada 464 hastadan bir grubuna rifabutin 150–300 mgr/gün, bir grubuna rifampisin 600 mgr/gün ile birlikte HEZ 8 hafta süreyle uygulanmıştır. Rifampisin ve rifabutin izoniazid ile tek başına veya etambutollü kombinasyonlara 16 hafta devam edilmiştir. Tedavi sonunda rifabutin 150 mg/gün verilen 124 hastanın % 96'sında balgam kültür negatifliği, 300 mgr/gün rifabutin verilen hastaların % 97'sinde balgam kültür negatifliği saptanmıştır. Rifampisin alan 122 hastada % 96 kültür negatifliği tespit edilmiştir. Bakteriyolojik yanıtlar tedavi sonrası 12. ve 24. haftalarda alınmıştır (19).

ÇİD–TB Hastalarında Rifabutin Yeri

Rifampisine ve diğer ilk seçenek tüberküloz ilaçlarına dirençli basile sahip hastalar, 3 veya 3' ten fazla minör ilaçla tedavi olamadığında; kombinasyona *in vitro* duyarlılık testleri doğrultusunda rifabutin eklendiğinde tedavi yanıt oranı, 3 aylık tedavi sonrası 35 ÇİD-TB hastasında % 33 olarak saptanmıştır (rifabutin dozu 5–7 mgr/kg/gün). Üç ve 3' ten fazla ilaç alan hastalarla yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt oranı, daha az sayıda ilaç içeren kombinasyonlarla tedavilere göre daha iyi olmuştur (19).

Rey Duran ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, rifabutin 300–450 mgr/gün 12 ay süreyle diğer ilaçlarla birlikte uygulanmıştır. Tedavi sonrası balgam kültür menfileşmesi 158 hastada % 48, 123 hastada % 37, 220 hastada % 34 olarak saptanmıştır. Bu hastaların tümünde semptomlar gerilemiş ve % 96' sında tam olarak kaybolmuştur (44).

1992 yılında Girling ve arkadaşlarının 44 hasta üzerinde 18 ay süreyle uyguladıkları bir çalışmada, hastalar rifampisin ve rifabutin uygulananlar olarak iki gruba ayrılmıştır. HRZE direnci olan hastaların 2' si rifabutine hassas bulunmuş ve bu 2 hastada rifabutin içeren rejimlerle tedaviye en iyi yanıt alınmış, ancak tedavi sırasında 2 hastada *in vitro* testlerde rifabutine karşı direnç gelişmiştir. Sonuç olarak ÇİD-TB olgularında rifabutinin sınırlı bir etkisi olduğu anlaşılmıştır. Özellikle rifabutinin *in vitro* aktivitesinin gösterilmesi ve diğer minör antitüberküloz ilaçların rejime eklenmesi, hastalardaki tedavi yanıtını belirlemeye yardımcı olmaktadır (20).

Tolerabilite

Rifabutinin yan etki profilini ortaya koymak zordur. Çünkü gerek MAC enfeksiyonlu hastalarda, gerekse ÇİD-TB'lu hastalarda birden fazla antimikrobakteriyel ilaç kullanımı söz konusudur.

Yapılan çalışmalar sonucunda rifabutinin doza bağımlı olarak gelişen yan etkileri: döküntü, miyalji, ereksiyon, tat alma duyusunda azalma, gastrointestinal

belirtiler (bulantı, kusma), nötropeni, anemi, grand mal epilepsi, üveit, hepatit, deri ve mukozalarda renk değişimi olarak belirtilmiştir. Rifabutine bağlı yan etkiler özellikle >450 mg/gün dozlarında ortaya çıkmaktadır (39,40,47,48).

Mc Bride ve arkadaşlarının 1994 yılında MAC enfeksiyonlu AIDS li hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; 22 hastanın 4' ünde rifabutin tedavisi esnasında psödomembranöz enterokolit geliştiği bildirilmiştir (35).

İlaç Etkileşimleri

Rifabutin KC' deki ilaçları metabolize eden enzimlere etki ederek, bu enzimleri aktivite eder. Ancak bu etkisi rifampisinden daha zayıftır. Metabolizmaları KC' de olan izoniazid, flukanozol, zidovudin, metadon, didanozin gibi ilaçlarla etkileşerek etkinliklerini azaltır. Siklosporinin total vücut klirensini artırır.

Doz Ve Uygulanım

Rifabutin MAC enfeksiyonlu AIDS' li hastalarda CD4+ T lenfosit sayısı <100 hücre/ml olduğu zaman, profilaktik olarak 300 mg/gün dozunda uygulanmaktadır (33). Akciğer tüberkülozu tedavisinde 300-600 mg/gün dozlarında rifabutin, hassasiyet testleri sonuçlarına göre en az iki antimikobakteriyel ajanla birlikte kombine kullanılabilir. Doz ayarlaması sadece kreatin klirensi < 10 ml/dk (0,6 lt/saat) olan hastalarda yapılmalıdır.

Rifabutin'in Tedavideki Yeri

Günümüzde rifabutin; dissemine MAC enfeksiyonlu AIDS'li hastaların profilaktik tedavisinde ve ÇİD-TB olgularında rifampisine dirençli seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır. Yine akciğer tüberkülozlu yeni vakalarda rifampisinin yerine kullanılabilir. Ancak birinci seçenek olarak kullanıldığı tek hastalık AIDS'li hastalardaki MAC enfeksiyonudur(33,39)

Rifampisin Türevlerinde İlaç Direncinin Genetiği

Rifampisin direncinin DNA-bağımlı RNA polimeraz beta alt birimini kodlayan rpoB geninin 81 baz çiftlik bir bölümünde oluşan genetik değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (16, 7). Mycobacterium tuberculosis H37Rv'nin mutasyona uğramış rpoB alleli, bir vektör yardımı ile Mycobacterium smegmatis LR222'ye aktarılmış ve sonuçta yüksek düzeylerde rifampisin direncinin geliştiği görülmüştür (37).

İn vitro çalışmalarda rifampisine dirençli rpoB mutasyonu olan M. Tuberculosis'in klinik örneklerinde rifampisinlerin etkisi araştırılmış ve belli rpoB genotiplerinin rifampisin direnç düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir. Bazı mutasyonların yüksek düzeyde rifampisin çapraz direnci gelişmesi ile birlikte bulunduğu görülmüştür (38, 41).

Williams ve arkadaşları (Williams 98) rpoB genlerindeki mutasyonları çalışmışlardır. Rifampisine dirençli 177 klinik örnekte rpoB geninin 81 baz çiftlik bölümündeki mutasyonları tanımlamışlar ve suşların %96'sında rpoB allellerinde değişiklikler gösterilmiştir. Bu suşlarda 23 değişik missense, delesyon ya da insersiyon mutasyonu ile incelenen suşların %86'sında kodon 531, 526 ya da 516'dan herhangi birinde mutasyon bulmuşlardır. İlaça duyarlı 50 suştan hiçbirinde mutasyon görülmediğini belirtmektedirler. Yine aynı ekibin yaptığı bir araştırmada rpoB allellerine özel bazı mutasyonlar, test edilen bütün rifamisinlere (rifampisin, rifabutin, rifapentin ve KRM-1648) çapraz-direnç gelişmesine yol açmış, bazı mutasyonlar da rifampine ve rifapentine direnç geliştirirken KRM-1648 ve rifabutine direnç gelişimine yol açmamıştır. Test edilen dört rifamisine de direnç gelişimini sağlayan mutasyonlar kodon 531 ve 526'dakiler olduğu, kodon 516'daki mutasyonun da sadece rifampisin ve rifapentine dirençliliğe yol açtığı fakat KRM-1648 ile rifabutine direnç gelişimine neden olmadığı, plazmid çalışması ile gösterilmiştir (57).

Yukarda anlatılan genetik çalışmalar sonucunda, rifampisin ile rifabutin arasındaki çapraz direncin belli mutasyonlarla ortaya çıktığı, diğer bazı mutasyonlarla ortaya çıkmadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle genetik çalışmalar çapraz-direncin varlığının gösterilmesinde kullanılabilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve özellikleri:

AGHH'de Nisan 1996 – Mart 1998 tarihleri arasında yatan ve dirençli olması beklenen hastalardan 25' inin balgam örnekleri çalışıldı. “Tedavi başarısızlığı” ve “kronik” vakalar dirençli olması beklenen hastalar olarak kabul edildi. (Bu tanımlar, vaka tanımları bölümünde açık olarak belirtilmiştir.)

Olguların yaş, cinsiyet, ailede tüberküloz öyküsü, eşlik eden hastalık, hastalık süreleri, nüks sayısı, rifampisin kullanma süreleri ve akciğer grafisindeki lezyonların yaygınlığına ait bilgiler kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların hiç birisi önceki tedavilerinde rifabutin kullanmamışlardı.

Rifampisin ve rifabutine karşı duyarlılık testleri Düzen Laboratuvarında yapıldı.

Rifampisin ve Rifabutin İlaç Direnci Testi

Rifabutin antibiyotiği Pharmacia firmasından temin edildi. (Batch No 5073n155 1 gr' lık ambalaj) Rifampisin antibiyotiği Becton Dickinson firmasından temin edildi. Rifampisin ve rifabutin antibiyotiklerinin stok çözeltileri 10.000 µg/ml, kullanıma hazır çözeltileri sırasıyla 80 µg/ml ve 40 µg/ml konsantrasyonunda hazırlandı ve tek kullanımlık porsiyonlar halinde -70°C ' de saklandı.

Bactec sisteminde 12B besiyerinde üretilen M. tüberkülozis complex bakterileri Growth İndeks (GI) 800' ü aşmadan ilaç direnç testine alındı. Rifabutin ve rifampisin antibiyotiklerinin kullanıma hazır çözeltilerinden her birinden 12B şişesine 0,1 mlt ayrı ayrı aktarıldı. M. tüberkülozis üremiş 12B şişelerindeki kültür homojenize edildikten sonra antibiyotik içeren 12B şişelerine 0,1 mlt aktarıldı. Bu şekilde rifampisin içeren 2 µg/ml, rifabutin için 1 µg/ml nihai konsantrasyonları elde edilmiş oldu. Eş zamanlı olarak üretilen kültürün 1/100 dilüsyonundan 0.1 mlt antibiyotik içermeyen 12B şişesine aktarılarak kontrol kültürü hazırlandı. İnoküle edilen tüm 12B şişeleri 37°C ' de 4-6 gün enkübe edilerek Bactec 460 cihazında günlük olarak okutuldu. Günler itibariyle GI farkları hesaplandı ve kontrol 12B kültürlerinde elde edilen GI farkları ile rifampisin ve rifabutin içeren 12B şişelerindeki GI farkları mukayese edilerek ilaç duyarlılık durumları hesaplandı.

3. BULGULAR

İkisi kadın yaş ortalaması : 23,5 (23-24), 23' ü erkek yaş ortalaması : 39,4 (19-69) olmak üzere dirençli akciğer tüberkülozu tanısı alan 25 hasta çalışmaya alındı.

Hastalarda incelenen parametreler Tablo 3' te izlenmektedir.

Tablo-3: Hastalarda incelenen parametreler

Parametre	Hasta Sayısı	%
Ailesinde tüberküloz öyküsü	4	16
Eşlik eden hastalık	4	16
Rifampisin kullanma öyküsü	24	96
Yaygın akciğer lezyonları (Bilateral kaviteli infiltrasyon için kullanıldı)	22	88

Buna göre; aile bireylerinde tüberküloz geçirme öyküsü saptanan 4 hastadan kardeş olan 2'sinin ailesinde, dirençli tüberküloz öyküsü vardı. Eşlik eden hastalık saptanan 4 kişiden 2'sinde koroner kalp hastalığı, 2'sinde DM vardı. Hastalardan biri dışında hepsi daha önce rifampisin kullanmıştı. Ortalama rifampisin kullanma süresi 20,8 ay (6-72 ay) idi. 25 hastadan 22' sinin akciğer grafilerinde bilateral kaviteli infiltrasyon artışı izlenirken, diğer 3 hastada tek akciğer de kaviteli infiltrasyon saptandı.

Hastaların 22' sinin ilaç hassasiyet testlerinde en az izoniazid ve rifampisine (ÇİD-TB) karşı rezistans mevcuttu. Diğer 3 hasta rifampisine hassas iken bunlardan 1' inde izoniazid, streptomisin ve PAS direnci, 1' inde izoniazid ve streptomisin direnci, 1' inde de izoniazid ve etambutol direnci vardı.

Hastaların ortalama tüberküloz süresi (hastalığın başlangıcından çalışmaya kadar geçen süre): 5,5 yıl (1-20 yıl) olarak hesaplandı.

Ortalama nüks sayısı: (çalışmaya kadar geçen sürede hastalığın tekrarlama sayısı) 1.16 olarak hesaplandı.

Hastaların hassasiyet test sonuçları Tablo-4'te izlenmektedir.

Tablo-4: Rifampisin ve rifabutine ilişkin ilaç duyarlılık test sonuçları

	Olgu sayısı
Sadece RİF dirençli	1
Sadece RBT dirençli	0
RİF+RBT dirençli	21
RİF ve RBT'ye duyarlı	3
Toplam	25

Tablo 4'te verilen sonuçlara göre; çalışmaya alınan 25 hastanın 22'si rifampisine dirençli bulundu. Bu 22 hastanın 21'i rifabutine de dirençliydi; Çapraz direnç oranı % 95.5 olarak hesaplandı. Rifampisine dirençli olan 22 hastadan sadece 1'i rifabutine hassastı; buna göre rifabutin duyarlılığı % 4.5 olarak hesaplandı. 25 hastadan 3'ü ise hem rifampisin hem de rifabutine duyarlıydı.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çok ilaca dirençli tüberküloz günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Bu hastaların tedavilerinde büyük zorluklar yaşanmaktadır; kullanılan tedavi rejimleri, bu rejimlerin kullanılma süreleri ve başarı oranları hakkında görüş birliği yoktur. Ancak bu hastaların, daha önce hiç kullanmadıkları ve ilaç hassasiyet testlerinde hassas bulunan en az 3 yeni ilaç ile tedavi edilmeleri herkes tarafından kabul edilmektedir (3, 8, 15, 26, 45). Dahası birçok otorite bu ilaç sayısının mümkün olduğunca fazla tutulmasını önermektedir (10, 25).

Bilindiği gibi ÇİD-TB hastalarının tedavilerinde kullanılan ilaç sayısı sınırlıdır. *Ülkemiz gibi tüberküloz tedavisinin kontrollü olarak yapılmadığı ülkelerde minör ilaç* olarak adlandırılan 2. basamak ilaçlar gelişigüzel kullanılmaktadır. Bu konuda en sık olarak yapılan hata başarısız tedavi rejimlerine tek minör ilaç eklenmesi şeklindedir (11, 32, 53). Türkiye' de başarısız tedavilere eklenen minör ilaçlar, ulaşılabilme kolaylığı ile genellikle prothionamid ve kinolonlardır. Bu nedenle de bu ilaçlar direnç gelişme riski en yüksek olan ilaçlar konumundadırlar. Nitekim kinolon direnci ile ilgili olarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, ülkemizde kinolon direnci oldukça yüksektir. Bu çalışmalardan biri 1996 yılında Yılmaz ve arkadaşları tarafından hastanemizde yapılmıştır (63). Çalışmanın sonucunda primer kinolon direnci %7,05, sekonder direnç % 29,4 olarak bulunmuştur . Kinolonlar tüberküloz tedavisinde 90' ılı yıllardan sonra kullanıma girmesine rağmen sekonder kinolon direncinin ülkemizde 5

yıl gibi kısa bir sürede % 29,4 oranına yükselmesi, yukarıda belirttiğimiz gibi 2. basamak ilaçların gelişigüzel kullanıldığının rakamsal ifadesidir.

ÇİD-TB hastalarının tedavisinde ilaç seçimi sırasında dikkat edilmesi gereken diğer bir önemli nokta ise, seçilen ilaçların daha önce kullanılan ve direnç geliştiği bilinen bir ilaçla arasında çapraz direnç olmaması gereğidir. Ülkemizde giderek artan ve yüksek düzeylere ulaşan rifampisin direnci, yapısal olarak rifampisine benzeyen rifabutin direncini de etkilemektedir. Hastanemizde 1995 yılında Altınbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucunda sekonder rifampisin direnci % 34,3 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Ülkemizde rifampisin direncinin bu boyutlara ulaşması rifampisin içeren tedavi rejimlerinin hatalı (düzensiz, yetersiz süre, eksik ilaçlar) uygulanmasına bağlıdır (10) (2).

Son 10 yıldır rifabutinin ÇİD-TB hastalarının tedavilerinde kullanılabileceği üzerinde durulmaktadır. Özellikle AIDS' li hastalarda görülen ve klasik tüberküloz ilaçlarına dirençli olan Mycobacterium avium complex (MAC)' in neden olduğu hastalığın tedavisinde rifabutin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Gelişmiş ülkelerde dirençli tüberküloz hastalığının daha çok AIDS' li olgularda görülmesi çalışmaların da bu grup hastalar üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Ancak ÇİD-TB hastalarının tedavilerinde rifabutin kullanımı konusundaki çalışma sayısı oldukça azdır. Sınırlı sayıdaki bu çalışmalarda özellikle 2 parametre üzerinde durulmaktadır. Birincisi rifampisin ile rifabutin arasındaki çapraz direnç oranları, ikincisi ise bu hastalarda rifabutin içeren rejimlerin başarı oranlarıdır. Biz yaptığımız bu çalışmada rifampisin ile rifabutin arasındaki çapraz direnç oranını saptamaya

çalıştık. Bu çalışmanın ülkemizde bu konuda yapılan ilk araştırma olması bakımından önemli olduğu kanısındayız.

Rifabutin Mycobacterium tuberculosis ve MAC' e karşı olan etkinliğine yönelik çalışmalar 1980' li yıllarda başlamıştır. 1982 yılında Woodley ve ark. MAC ve M. tuberculosis suçlarına rifabutin etkili olduğunu ve MAC' e karşı rifampisinden daha aktif olduğunu ileri sürmüşlerdir (62). Heifets ve Iseman 1985 yılında yaptıkları in vitro çalışma sonucunda MAC suşları için yapılan duyarlılık testlerinde rifabutin aktivitesinin bilinmesine karşılık, rifabutin ile rifampisin arasında belirgin bir çapraz direnç olduğunu saptamışlardır (22).

1993 yılında Frieden ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da çapraz direnç gelişimine dikkat çekilerek; rifampisine dirençli olan hastaların % 65' inin rifabutine de dirençli olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda çapraz direnç saptanan hastalarda rifabutin klinik etkinliğinin sadece hassas olan vakalarda iyi olduğu belirtmiştir (17).

Della Bruna ve ark. 1993 yılında yaptıkları in vitro etkinlik çalışmasında; rifampisine dirençli M. tuberculosis' e etkili rifabutin minimal bakterisidal konsantrasyonu (MBC) ve minimal inhibitör konsantrasyonu (MIC) diğer rifampisin derivelerinden daha düşük oranlarda bulunmuştur; yani rifabutin etkinliği daha fazladır. (13). Ancak bu sonuçlara dayanılarak rifabutin ÇİD-TB hastalarında klinik etkinliğinin çok iyi olduğu söylenemez. Gözlenen in vitro aktivitenin insan vücudunda da aynı olacağı anlamına gelmez. İn vivo etkinlikte başka faktörler de rol oynamaktadır; örneğin plazma proteinlerine bağlanma ilaç aktivitesi üzerinde etkili olmaktadır. Rifabutin plazma proteinlerine oldukça az bağlanmaktadır. Yine ilacın hücre içi ve hücre dışı dağılımı büyük önem taşımaktadır. Rifabutin tam doz uygulandığında yüksek doku konsantrasyonu, düşük plazma konsantrasyonu saptanmıştır (60). Bu çalışmada da vurgulandığı gibi rifabutin ÇİD-TB

olgularındaki aktivitesi klinik çalışmalarla gösterilmedikçe tedavideki gerçek etkinliği bilinemeyecektir.

Dickinson ve Mitchison 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada rifampisine dirençli M. tuberculosis ve MAC' e karşı rifabutinin in vitro aktivitesini araştırmışlardır. Otuzbeş rifampisin dirençli kültürün 11' ini rifabutine hassas bulmuşlardır (% 31). Ancak bu etkinliğin klinik olarak kanıtlanmadıkça şüpheli olacağını belirtmişlerdir (14).

Girling ve ark. 1992 yılında Hong Kong' da yaptıkları in vitro ve in vivo çalışmalar sonucunda 22 ÇİD-TB hastasının sadece ikisi rifabutine hassas bulunmuş (% 9); yani çapraz direnç oranını % 91 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Rifabutinli rejimlerle tedavi uyguladıkları bu hastalardan sadece hassasiyet testlerinde rifabutine hassas bulunan 2 hastada, tedavinin 12. ayında balgam kültür menfileşmesi *sağladıklarını belirtmişlerdir (20)*

Bu çalışmaların sonucunda varılan ortak görüş rifampisin direnci bulunan hastalarda rifabutin etkinliğinin iyi olmadıkı, sadece rifabutine hassas olan vakalarda klinik yanıt alınabildiği şeklinededir.

ÇİD-TB hastalarında rifabutin ile ilgili olarak araştırılan bir diğer parametre ise; rifabutin içeren tedavi rejimlerinin etkinliğidir. Bu konuda yapılan çalışmalardan ilki Dautzenberg ve ark. 1989 yılında yaptıkları çalışmadır. Rifampisine ve diğer ilk seçenek ilaçlara dirençli basile sahip 35 hastada rifabutinin etkinliğini araştırmışlardır.

Dirençli basile sahip olan hastalar 3 veya 3 ten fazla ilaçla tedavi olamadığında, kombinasyona in vitro duyarlılık testleri doğrultusunda rifabutin eklendiğinde (5-7 mg/kg/gün) tedavi yanıt oranının 3 aylık tedavi sonrası % 33 olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada rifabutin içeren tedavi rejimlerinin daha iyi sonuç verdiği savunulmaktadır. Ancak rifabutin hassasiyet testleri sonucunda hassas bulunan hastalara verilmiştir. Buna bağlı olarakta klinik yanıt oranları yüksektir. Ayrıca tedavi yanıt oranının değerlendirilmesi için geçen süreyi 3 ay gibi kısa bir süre olarak almışlardır. Tedavinin yanıtının değerlendirilmesi için gerekli olan süre daha önceki çalışmalarda 12 ile 24 ay arasındadır (12) .

Rifabutinli rejimlerin etkinliğini araştıran bir diğer çalışma 1990 yılında Fransa' da Pretet ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada rifampisin direncini de içeren birden fazla ilaca dirençli 39 hastaya hassasiyet testleri sonucuna göre hassas olduğu bilinen minör ilaçlarla birlikte rifabutin 600 mg/gün (50 kg' mın altındaki hastalara 450 mg/gün) verilmiştir. Tedavinin 12. ayında değerlendirilen balgam kültürlerinde % 36 oranında kültür negatifliği olduğunu gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak ÇİD-TB tedavisinde rifabutinin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak daha önceki çalışmalarda da belirttiğimiz gibi, bu çalışmada da yeniden tedavide kullanılacak olan rifabutin dahil tüm minör ilaçlar hassasiyet testi sonuçlarına göre belirlenmiştir (42).

Rifabutinin klinik etkinliğinin araştırıldığı bir diğer çalışma 1991 yılında Rey Duran ve ark. tarafından yapılmıştır. ÇİD-TB hastalığı olan 220 hastaya minör ilaçlardan oluşan tedavi rejimlerine rifabutin 300-400 mg/gün dozunda eklenerek tedavinin 12. ayında bakılan balgam menfileşmesi % 34 oranında bulunmuştur. Bu

Çalışma rifabutin klinik etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar içinde en fazla sayıda hastayı içermesi bakımından onemlidir. Bu nedenle de istatistiksel açıdan verilerin guvenilirliği daha inandırıcı olmaktadır. Ancak tedavi oncesi rifabutin hassasiyet testi yapılıp yapılmadığı konusunda bir bilgi yoktur (44).

Görüldüğü gibi rifabutin içeren rejimlerle yapılan çalışmalarda elde edilen tedavi başarısı ÇİD-TB hastalarında kullanılan diğer rejimlerden daha üstün değildir. Yani rifabutin ÇİD-TB hastalarının tedavisinde mucizevi bir ilaç olduğu söylenemez.

Biz yaptığımız bu çalışmada; yeniden tedavisi planlanan ÇİD-TB hastalarının tedavi oncesi ilaç hassasiyet testi ile rifabutin hassasiyetini ve rifampisin ile rifabutin arasındaki çapraz direnç oranlarını araştırdık. Çalışmaya alınan 25 hastanın 22' si rifampisine dirençli bulundu. Bu 22 hastanın 21' i aynı zamanda rifabutine de dirençli idi. Bu demektir ki çapraz direnç oranımız % 95,5' tir. Literatür bilgilerine göre bizim saptadığımız bu oran diğer in vitro çalışmalarda elde edilen sonuçlar içinde en yüksek olanıdır. Bizim oranımıza en yakın olan sonuç Girling ve ark. tarafından % 91 olarak bulunan sonuçtur. Frieden ve ark. alışmalarında apraz direnç oranı % 65, Dickinson ve Mitchison' ın çalışmasında ise % 69 olarak belirtilmiştir. Sonuçlarımıza göre dikkat çeken bir diğer nokta rifampisine duyarlı bulunan 3 hastanın aynı zamanda rifabutine de duyarlı olmasıdır. Yani bu 2 ilacın duyarlılık test sonuçlarında senkron bir ilişki vardır.

Bu konuda yapılan çalışmalar ve bu çalışmalardaki olgu sayılarının az olmasından dolayı bir genelleme yapılmasının doğru olmayacağı ve geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız; bu nedenle de çalışmamız prospektif olarak devam etmektedir.

Çalışmamızda incelenen hasta özelliklerine göre; ailesinde tüberküloz geçirme öyküsü bulunan sadece 4 hastada vardı.Bu 4 hastadan 2'si kardeşti ve aile bireylerinden birisi daha önce dirençli akciğer tüberkülozu tanısı alarak tedavi görmekteydi. Bu durum dirençli akciğer tüberkülozu tanısı alan hastaların aile içi enfeksiyon kaynağı oluşturması açısından, izolasyonlarının ne kadar önemli olduğuna dikkat çekmektedir. Bu hastalar basil menfi duruma gelene dek, özel merkezlerde tedavi edilmeli ve toplumdan uzak tutulmalıdırlar.

ÇİD-TB olgularında incelenen bir diğer parametre eşlik eden hastalık varlığıydı. İki hastada DM, iki hastada koroner kalp hastalığı mevcuttu. Diyabetin akciğer tüberkülozu ile birlikteliği konusunda yapılmış bir çok çalışma olmasına karşın, ÇİD-TB olgularındaki rolü konusunda yeterli veri yoktur. Bu konuda daha fazla sayıda vaka içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Hastalarda araştırılan bir diğer parametre rifampisin kullanma öyküsüydü. Yirmi beş hastadan birisi dışında hepsi de daha önce rifampisin kullanmıştı. Rifampisin kullanmayan bu hastanın hassasiyet testi sonucunda, rifampisin ve rifabutine duyarlı olduğu saptandı. Rifampisine duyarlı olan diğer iki hastadan biri 6

ay, diğeri 7 ay düzenli olarak rifampisin kullanmıştı. Rifampisine direnç gelişiminde sürenin önemi açısından, daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Akciğer grafisinde lezyonların yaygınlığı açısından bakıldığında; hastaların 22' sinde bilateral kaviteli infiltrasyon izlenirken, diğer 3 hastada tek akciğerde infiltrasyon artışı vardı. Sonuç olarak ÇİD-TB olgularının hastalık sürelerinin uzun olması nedeniyle akciğerdeki lezyonlarının daha yaygın olacağı söylenebilir, ancak yaygın akciğer lezyonu bulunan her hastanın ÇİD-TB olma olasılığından söz edilemez.

Biz çalışmamızda ÇİD-TB hastalarında rifabutin içeren rejimlerin etkinliği konusunda bir sonuç vermedik. İn vitro olarak rifabutin hassasiyeti saptadığımız ÇİD-TB hastalarının bir kısmında rifabutin içeren rejimlerle tedavilerine başladık. Bu tedavilerde en az 5 yeni ilaç kullanıldığı için rifabutinin etkisini değerlendirmek güç olacaktır. Bununla birlikte tedavileri halen devam eden bu hastalar ile ilgili rakamsal verileri ilerde elde edeceğiz.

Ülkemizde rifampisin direnci giderek artmaktadır. Rifampisin direncinin yüksek olması, rifabutin direncini de etkilemektedir. Bizim çalışmamızda saptanan çapraz direnç oranı % 95.5' tir. Yani şimdiden rifabutin direnci yüksek rakamlara ulaşmıştır. Bu da ÇİD-TB hastalarının tedavisinde kullandığımız sınırlı sayıdaki ilaçların arasında rifabutinin yer almayacağı anlamına gelmektedir.

Rifabutin lkemizde üretilmeyen ve oldukça pahalı olan bir ilaçtır. (6 aylık tedavi masrafı 4.000 DM' tır) Bu nedenle tedavi rejiminde rifabutin kullanılması gereken ÇİD-TB hastalarının seçiminde titiz davranılması gerektiği kanısındayız.

ÇİD-TB olgularının tedavisinde kullanılan minör ilaçların bir kısmına karşıda direnç gelişimi söz konusu olduğundan, 3 veya 4 ilaçla yeniden tedavi rejimi oluşturulmasında zorluk çekilen ÇİD-TB hastalarında, rifabutin akılda tutulmalıdır. Bu tip hastalarda rifabutin kullanılması planlanıyorsa mutlaka tedavi öncesinde ilaç hassasiyet testi yapılmalı ve rifabutin hassasiyet saptanan hastalarda tedavi rejimine eklenmelidir. Böylece tedavi maliyetinin gereksiz olarak yükselmesinin önüne geçilebilir.

5. ÖZET

Nisan 1996 ile Mart 1998 tarihleri arasında Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde dirençli akciğer tüberkülozu tanısıyla yatan 2' si kadın, 23'ü erkek toplam 25 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların balgam örnekleri hassasiyet testi çalışılması için Düzen Laboratuvarına gönderildi. Rifampisine dirençli bulunan 22 kültürden sadece 1' i rifabutine duyarlıyken (%4,5), diğerlerinin hepsi rifabutine de dirençliydi, (%95,5)

Sonuç olarak rifampisin ile rifabutin arasında çapraz direnç gelişme oranını % 95,5 olarak bulundu. Bu verilere dayanılarak rifampisin direnci bulunan hastalarda rifabutin ancak hassasiyet testlerinde duyarlı saptanırsa kullanılmalıdır. Aksi takdirde tedavi maliyeti gereksiz yere yükselecek ve yan etkileri güçlükle tolere edilen dirençli tüberküloz ilaçlarına etkisi şüpheli olan bir ilaç daha eklenecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Akkaynak S. Tüberküloz. Ankara : Ayyıldız Matbaası A.Ş., 1986
2. Altınbaş H. AGHH' de 1995 yılında tüberküloz duyarlılık testi yapılan hastalarda direnç oranları ve bunların çeşitli hasta özellikleri ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara,1996
3. American Thoracic Society, Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Med Respir Crit Med 1994; 149: 359-74
4. Ayvazian LF; History of tuberculosis. Tuberculosis. A Comprehensive International Approach. Ed : Reicman LB, Hershfield ES. 1993 Marcel Dekker Inc.1-18
5. Brogden R N , Fitton A . Rifabutin Drugs 1994;47(6) : 983-1009
6. Brown ST, Edwards FF, Bernard EM, Torg W, Armstrong D. Azithromycin, rifabutin and rifapentine for treatment and prophylaxis of Mycobacterium avium complex in rats treated with cyclosporine. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1993;37:398-402
7. Chan SL, Yew WW, Ma WK, Girling DJ, Aber VR, et al. The early bactericidal activity of rifabutin measured by sputum viable counts in Hong Kong patients with pulmonary tuberculosis. Tubercle and Lung Dis 1992; 73:33-38
8. Chapman SW, Henderson HM: New and emerging pathogens multiply resistant Mycobacterium tuberculosis. Cur Opinion Infect Dis 1994;7:231-237
9. Cocchiara G, Strolin Benedetti M, Vicario GP, Ballabio M, Gioia B, et al. Urinary metabolites of rifabutin, a new antimycobacterial agent, in human volunteers. Xenobiotica 1989;19:769-780
10. Crofton J, Chaulet P, Maher D. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO Global Tuberculosis Programme, Geneva, 1997 WHO/TB/96.210 (Rev 1.)
11. Çalışır CH, Ulukavak T, Türker G, Özkara Ş, Öğretensoy M. Tüberkülozda "tedavi başarısızlığına" neden olan etkenler. Solunum Hastalıkları 1997;8(2):225-233
12. Dautzenberg B, Durieux P, Grosset J, Mignon A, Papillon F, et al. Rifabutin in the treatment of mycobacterial infections resistant to rifampicin. In French. Revue des Maladies Respiratoires 1989;6:335-342
13. Della Bruna C, Schiopacassi G, Unghers D, Jabes D, Morvillo E, et al. LM 427, a new spiropiperidylrifamycin : in vitro and in vivo studies. Journal of Antibiotics 1993;36 : 1502-1506
14. Dickinson JM, Mitchison DA. In vitro activity of new rifamycins against rifampicin-resistant M. tuberculosis and MAIS-complex mycobacteria. Tubercle 1987;68:177-182

15. Dooley SW, Simone PN. The extent and management of drug resistant tuberculosis. The American experience. In: Davies PDO, ed Clinical tuberculosis, London: Chapman and Hall. 1994: 171-189
16. Felten MK. Preliminary experience with rifabutine in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and chronic disease. Abstract. 2 nd TBRI Symposium on Tuberculosis, Cape Town, May 1987;18-20
17. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Caunthen GM, et al. The emergency of drug-resistant tuberculosis in New York City. New England Journal of Medicine 1993;328:521-526
18. Furney SK, Roberts AD, Orme IM. Effect of rifabutin on disseminated Mycobacterium avium infections in thymectomized, CD4 T cell-deficient mice. Antimicrobial Agents and Chemother . 1990;34:1629-1632
19. Gonzales-Montaner J, Natal S, Gerhart-Filho G, Olliaro P. Efficacy and safety of rifabutin in newly-diagnosed pulmonary tuberculosis. 7 th international conference on AIDS Florence, pp. 1991; 29-31.
20. Girling DJ, Chan SL. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampisin. Tubercle 1992;73:59-67
21. Global Tuberculosis Control. World Health Organization, 1997
22. Heifets LB, Iseman MD. Determination of in vitro susceptibility of mycobacteria to ansamycin. Am Rev of Respir Dis. 1985; 132:710-711
23. Heifets LB, Iseman MD, Lindholm-Levy PJ. Determination of MICs of conventional and experimental drugs in liquid medium by the radiometric method against mycobacterium avium complex. Drugs . 1987;13:529-538
24. Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, Flory MA. Bactericidal activity in vitro of various rifamycins against Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis. Am Rev of Respir Dis. 1990; 141:628-630
25. Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directly Observed treatment of tuberculosis: We can't afford not to try it. N Engl J Med. 1993;328:585-588
26. Jacobs FR. Multiple drug resistant tuberculosis. Clin Inf Dis. 1994;19:1-10
27. Jansons VK, Soggiu A. Clofazimine and liposomes enhance the susceptibility of intracellular Mycobacterium avium complex toward rifabutin. Current Microbiology 1990;20:261-264
28. Klemens SP, Cynamon MH. In vivo activities of newer rifamycin analogs against Mycobacterium avium infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991;35:2026-2030

29. Kocabaş A, Bulgut R, Kibaroglu E, Bozdemir N, Seydaoğlu G: Verem Savaş Dispanserlerinde sürdürülen tüberküloz tanı ve tedavi çalışmalarının etkinliği. *Tüberküloz Toraks* .1994;42 (2): 99-107
30. Lazard T, Perronne C, Grosset J, Vilde J-L, Pocidallo J-L. Clarithromycin, minocycline and rifabutin treatments before and after infection of C57BL/6 mice with *Mycobacterium avium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993; 37:1690-1692
31. Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. Treatment of Tuberculosis : Guidelines for National Programmes. WHO Global Tuberculosis Programme, Geneva. 1997. WHO/TB/97.220
32. Mahmudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA* 1993; 270:65-68
33. Masur H. Special Report. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine*. 1993; 329:898-904
34. Leonid B, Pamela J, Iseman MD. Rifabutine : Minimal Inhibitory and bactericidal concentrations for *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137:719-721
35. McBride MO, Coker RJ, Horner PJ, Weston R., Webeer JN. Diarrhoea associated with *Clostridium difficile* in AIDS patients receiving rifabutin. *Lancet*. 1994; 343:417
36. Mitchison DA: The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle*. 1985; 66:219-225
37. Miller LP, Crawford JT, Shinnick TM. The *rpoB* gene of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:805-811
38. Moghazeh SL, Pan X, Arain T, Stover CK, Musser JM. Comparative antimycobacterial activities of rifampin, rifapentine, and KRM-1648 against a collection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with known *rpoB* mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:2655-2657
39. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, Sullam PM, Cohn DL, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *J of Medicine*. 1993; 329:828
40. O'Brien RJ, Geiter LJ, Lyle MA. Rifabutin (ansamycin LM427) for the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev of Respir Dis*. 1990; 141:821-826
41. Ohno H, Koga S, Kohno S, Hara K. Relationship between rifampin MICs for and *rpoB* mutations of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Japan. *Agents Chemother*. 1996;40:1053-1056
42. Pretet S, Lebeaut A, Parrot Rifampisin, Truffot C, Grosset J, Dinh-Xuan AT, Combined chemotherapy including rifabutin for rifampicin and isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J S*. 1992; 680-684

43. Rastogi N, Ross BC, Dowyer B, Gah KS, et al. Emergence during unsuccessful chemotherapy of multiple drug resistance in a strain of Mycobacterium tuberculosis. J of Clin Microb and Infec Dis. 1992; 11:901-907
44. Rey Duran R, Boulahbal F, Gonzalez-Montaner LJ, Larbaoui D, McGroger MM, et al. Role of rifabutin in the treatment of chronic drug-resistant pulmonary tuberculosis. Pp 33-35, 7 th International Conference on AIDS, Florence .1991
45. Riley LW. Drug resistant tuberculosis. Clin Inf Dis. 1993;17 (suppl 2): 442-6
46. Schlossberg D : Tüberküloz. Bilimsel ve Teknik Yayınlar Çeviri Vakfı. 1995;S:1-11
47. Shafran SD, Deschenes J, Miller M, Phillips P, Toma E. Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin and ethambutol. J of Med. 1994; 330:438-439
48. Siegal FP, Eibott D, Burger H, Gehan K, Davidson B, et al. Dose limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex; syndrome of arthralgia/arthritis on AIDS 1990;4:433-441
49. Sirgel FA, Botha JH, Parkin DP, Donald PR, et al. The early bactericidal activity of rifabutin in patients with pulmary tuberculosis measured by sputum viable counts: a new method of drug assessment. J of Antimic chemother. 1993;32: 32:867-875
50. Skinner MH, Hsieh M, Torseth J, Pauloin D, et al. Pharmacokinetics of rifabutin. Antimicrob Agents and Chemother. 1989; 33:1237-1241
51. Şipit T., Çalışır H. Tüberkülozda İlaç Direnci ve Türkiye, 1997 (Tüberküloz ve Thoraks Dergisinde yayınlanacaktır). 1988; 46: 4-11
52. Strolin Benedetti M, Oliaro P. Pharmacokinetics of rifabutine and its influence on the pharmacokinetics behaviour of associated drugs. pp, 5-8, 7 th international Conference on AIDS: Florence. June 1991; 13
53. Tahaoğlu K, Hatipoğlu T, Sevim T, Ataç G, Gökay G. Edinsel çok ilaca direçli tüberküloz olgularının önceki tedavi kararlarındaki hatalar. Solunum Hastalıkları. 1998;9:251-259
54. Telenti A, Imboden F, Marchesi, Lowrie ST, et al. Detection of rifampicin –resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis. Lancet. 1993;341:647-650
55. Telenti A. Genetics of drug resistance in tuberculosis Clin Chest Med. 1997;18: 55-64
56. Tomioka H, Sato K, Saito H, Yamada Y. Susceptibility of M. avium and M. intracellulare to various antibacterial drugs. Microb and Immun. 1989; 33:509-514
57. Ülgenalp I: Sanatoryumumuzda tespit ettiğimiz tüberküloz basillerinin rezistans, depedence, reversion bakımından incelenmesi. İkinci Türk Tüberküloz Kongresi. şubat 1955, Ankara. 351-353

58. Van der Auwera P, Joly P. Comparative *in vitro* activities of teicoplanin, vancomycin, coumermycin and ciprofloxacin alone and in combination with rifampicin or LM427, against *S. Aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1987; 19:313-320
59. Van der Auwera P, Vandermies A, Grenier P. Comparative *in vitro* activity of CI934, a new fluoroquinolone, alone and in combination with coumermycin, against Gram positive bacteria. *Drugs.* 1987; 13:125-132
60. Van der Auwera P, Matsumoto T, Husson M. Intraphagocytic penetration of antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1988; 22:185-192
61. Williams DL, Spring L, Collins L, Miller LP, Heifets LB, Gangadharam PRJ, Gillis TP. Contribution of *rpoB* mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents and Chemother.* 1998; 42:1853-1857
62. Woodley CL, Kilburn JO. *In vitro* susceptibility of *M. avium* complex and *M. tuberculosis* strains to a spiriopiperidyl rifamycin. *Am Rev Respir Dis.* 1982; 126:586-587
63. Yılmaz H. : Ofloksasin ve Ciprofloksasinin *M. tuberculosis* invitro etkisi ve çapraz direnç ilişkisi, Uzmanlık Tezi. 1996, Ankara