

Çok İlaça Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu Görülen Bir Kot Tüberkülozu ve Göğüs Duvarı Absesi Olgusu

A Case of Rib Tuberculosis and Chest Wall Abscess with Multi-Drug Hypersensitivity Reactions

Elçin AKDUMAN ALAŞEHİR¹, Nesrin SARIMAN², Görkem YAMAN¹, Müge OLGAÇ³, Attila SAYGI²

¹ Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İstanbul, Turkey.

² Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

² Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, İstanbul, Turkey.

³ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İstanbul.

³ İstanbul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Immunology and Allergy, İstanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 26.11.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 27.03.2015

ÖZ

Akciğer dışı tüberküloz, primer enfeksiyon sırasında lenfohematojen yolla yayılan ve latent kalan basilin ileri bir dönemde reaktif olması ile gelişir. Özellikle tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tüberküloz (TB) tedavisinde ilaçların birlikte kullanımından kaynaklanan yan etkiler, hasta hayatını tehdit etmekte, ayrıca ilaçların düzensiz kullanımına yol açarak ilaç direncine neden olmaktadır. Bu raporda, çok ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi nedeniyle desensitizasyon uygulanan, kültür, ilaç duyarlılık testi ve genotipik tiplendirmesi yapılan kot tüberkülozu ve göğüs duvarı absesi saptanan 85 yaşındaki bir erkek olgu sunulmaktadır. Hastaya Kasım 2012'de sağ kaburga altında şişlik ve ağrı ile başvurduğu merkezde kot rezeksiyonu yapılmış ve biyopsinin histopatolojik incelemesi sonucunda kot TB tanısı konulmuştur. Başlanan dörtlü anti-TB tedavi deride aşırı duyarlılık reaksiyonları ile böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yan etkileri nedeniyle kesilmiştir. Vücutta yaygın kızarıklık, döküntü ve kaşıntı şikayeti olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde; ALT: 114 U/L, AST: 152 U/L, ALP: 93 U/L, GGT: 26 U/L, kan üre azotu (BUN): 26 mg/dL ve kreatinin: 1.7 mg/dL olarak tespit edilmiştir. İlaçlar kesildikten 3 gün sonra şikayetler geçince tedaviye kademeli olarak başlanmıştır. Tekrar reaksiyon gelişince hasta tedaviyi reddetmiş ve klinikten taburcu edilmiştir. Beş aydır ilaç kullanmayan hasta sağ göğüs duvarında fistüle şişlik ve apse nedeniyle kliniğimize başvurmuştur. Apsenin materyalinde aside dirençli boyamada bakteri görülmemiştir. MGIT (Mycobacteria Growth Incubator Tube; BBL, MGIT, BD, ABD) sistemi ile yapılan kültürde *Mycobacterium tuberculosis* üretilmiştir. Spoligotiplendirme ile üretilen suşun Haarlem 1 genotipi olduğu saptanmıştır. Majör ilaçlara karşı yapılan duyarlılık testlerinde izolat;

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Elçin Akduman Alaşehir, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Feyzullah cad. No:39, Maltepe, İstanbul, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 216 444 0 620-2041, **E-posta (E-mail):** drelecin@yahoo.com

rifampisin, streptomisin, etambutol, izoniyazid ve pirazinamide duyarlı, minör ilaçlara karşı yapılan duyarlılık testlerinde ise paraaminosalisilik asit, etionamid, kanamisin, kapreomisin ve ofloksasin duyarlı bulunmuştur. Alerji kliniğine sevk edilen hastaya, desensitizasyon protokolü uygulanmış ve hastanın tedavisi yeniden düzenlenmiştir. Hastaya; izoniazid 300 mg/gün, etambutol 1000 mg/gün ve moksifloksasin 400 mg/gün şeklinde antitüberküloz tedavi başlanmıştır. Tedavi sırasında alerjik reaksiyon izlenmemiştir. Cerrahi olarak apse boşaltılmıştır. Klinik ve radyolojik iyileşme sağlanmıştır. Tedaviye toplam 12 ay devam edilmiştir. Hasta halen sağlıklı olarak kontrollerine gelmektedir. Bu hasta, akciğer dışı tüberküloz olgularında, kültür ve duyarlılık testlerinin önemini ve ilaç duyarlılığı gösteren olgularda desensitizasyonun önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: *Mycobacterium tuberculosis*; kot tüberkülozu; apse; deri; aşırı duyarlılık reaksiyonu; desensitizasyon.

ABSTRACT

Extrapulmonary tuberculosis is the reactivation of the remaining latent organism which spreads during primary infection by the lymphohematogenous way. It should be considered in the differential diagnosis especially in endemic countries for tuberculosis. Tuberculosis (TB) treatment is based on the principle of the combined use of several drugs. As a result of the combination therapy there can be life threatening side effects which can lead to improper use of medications and may also cause drug resistance. In this report, we present an 85-year-old male patient desensitized due to the development of allergy against multi-drugs with rib tuberculosis and chest wall abscess to whom, culture, drug susceptibility and genotypical tests were applied. In November 2012, the patient applied to a medical center with complaints of swelling and pain under the right rib, underwent rib resection and eventually diagnosed as rib TB by histopathological examination. However, the anti-TB treatment was discontinued due to the hypersensitivity reactions in the skin and in addition to the hepatic and renal dysfunction side effects. The patient had widespread redness, rash and pruritus on the body and the laboratory findings were as follows; ALT: 114 U/L, AST: 152 U/L, ALP: 93 U/L, GGT: 26U/L, blood urea nitrogen (BUN): 26 mg/dL and creatinine: 1.7 mg/dL. After the disappearance of the complaints within 3 days of drug discontinuation, isoniazid treatment was initiated. However, the new treatment was also discontinued when the reactions reoccurred. Afterwards, the patient developed hypersensitivity reactions against the combination of streptomycin and ethambutol. The patient refused any further treatment and was discharged from the hospital. The patient was untreated for the last 5 months and admitted to our clinic with a fistulized swelling and abscess in the right chest wall. Bacteria was not detected in the acid-fast staining of the abscess material, however *Mycobacterium tuberculosis* was isolated from culture by MGIT (Mycobacteria Growth Incubator Tube; BBL MGIT, BD, USA) system. The spoligotyping revealed that the genotype was Haarlem 1. Major drug susceptibility testing against rifampin, streptomycin, ethambutol, isoniazid, and pyrazinamide yielded sensitivity to those drugs. Minor drug susceptibility testing against paraaminosalicylic acid, ethionamide, kanamycin, capreomycin and ofloxacin was found to be sensitive. A regimen of isoniazid 300 mg/day, ethambutol 1000 mg/day and moxifloxacin 400 mg/day was initiated. Rapid oral desensitization against isoniazid and ethambutol were repeated on two consecutive days. The patient continued antituberculosis therapy for 12 months without adverse reactions. The chest wall fistula was closed. Abscess was drained surgically. Clinical and radiological improvements were achieved. The patient remains clinically disease free and continues his regular follow ups. This case is presented to emphasize about the importance of culture and susceptibility testing in extrapulmonary tuberculosis cases and desensitization in drug hypersensitivity reactions.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; rib tuberculosis; abscess; hypersensitivity reaction; skin; desensitization.

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), sıklıkla akciğer ve plevrayı tutmakla birlikte vücuttaki diğer organ sistemlerini de etkileyebilmektedir. Akciğer dışı tüberküloz sinsi olarak ilerleyerek primer enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkabileceği gibi, hızlı ilerleyerek akut bir klinik tabloya da neden olabilir¹. Türkiye’de 2012 yılında kayıtlı toplam tüberküloz olgu sayısı 14.691 olarak bildirilmiştir. Hastaların %36’sında akciğer dışındaki organlar (lenf bezleri, plevra, kemik, böbrek, beyin vb.) tutulmuştur².

Günümüzde TB’un insanlardaki bulaş dinamiği, tekrarlayan hastalıkta endojen reaktivasyon/reenfeksiyon ayrımı, hastalar arasında ya da aynı hastada ilaca dirençli tüberkülozun gelişiminin izlenmesi, kökene özgü bulaş/enfeksiyon hızı oranlarının saptanması, ayrıca çalışılan toplulukta baskın olan bakteri kökenlerinin belirlenmesi ve toplumda virülansı yüksek olan kökenlerin tanımlanması gibi birçok konuda moleküler epidemiyolojik çalışmalar yapılmaktadır³. Ayrıca, *Mycobacterium tuberculosis*’in farklı genotipleri ile birlikte popülasyondaki genetik farklılıkların, hastalığın tipini belirlediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur⁴.

Tüberkülozda temel ilke, en etkili, en güvenli ve en kısa süreli kombine ilaç tedavisinin düzenli ve yeterli süre kullanılmasıdır⁵. İlaçlara karşı aşırı duyarlılık gelişen bir hastaya daha yüksek dozda aynı ilaç verilirse nadiren anaflaktik şok gelişebilmektedir. Bu durumda hastaya verilen bütün ilaçlar kesilmektedir. Sorumlu ilaç(lar)ın saptanmasının ardından desensitizasyon uygulanmakta ve hastaya alerjik olmayan yeni bir tedavi başlanmaktadır⁶. Bu raporda, çok ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu nedeniyle desensitizasyon uygulanarak tüberküloz tedavi protokolü yeniden düzenlenen, kesin bakteriyolojik tanısı konulan ve spoligotipleme yöntemi ile genotipik tiplendirmesi yapılan bir olgu sunulmaktadır.

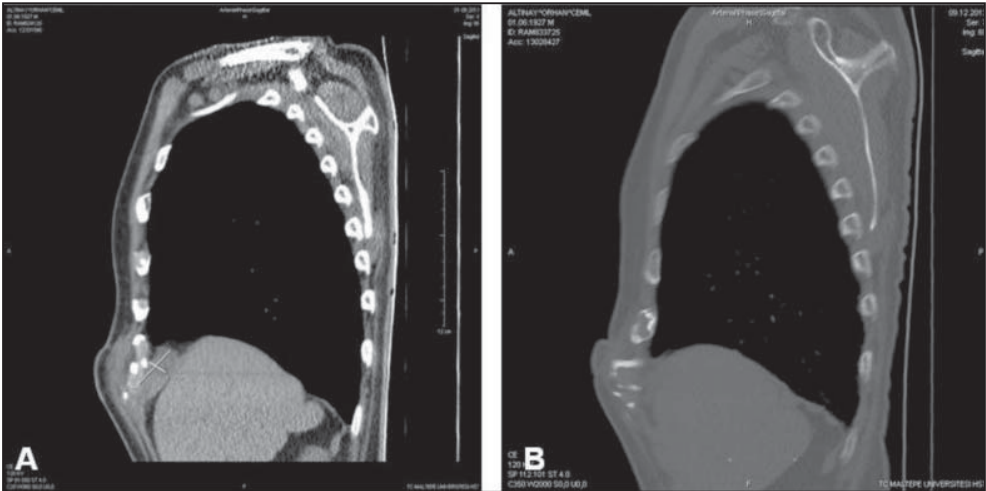
OLGU SUNUMU

Seksen beş yaşında, emekli, kulak burun boğaz hastalıkları uzmanı, erkek hasta 2013 yılı Ağustos ayında sağda kaburga altında şişlik ve ağrı, cehatli akıntı, halsizlik, iştahsızlık şikayetleri ile göğüs hastalıkları bölümüne başvurmuştur. Hastanın hikayesinden; Kasım 2012’de sağ kaburga altı şişlik ve ağrı şikayeti ile göğüs cerrahisi kliniğine başvurduğu ve 21.11.2012 tarihinde kot rezeksiyonu uygulandığı öğrenilmiştir. Kitle ekzizyonunun patolojik tanı sonucu; nekrotizan kronik granülomatöz inflamasyon (ön planda tüberküloz) olarak verilmiş ve hasta göğüs hastalıkları bölümü konsültasyonu sonucu dörtlü anti-TB tedavi başlanması için Verem Savaş Dispanseri’ne yönlendirilmiştir. Dörtlü anti-TB tedavi devam ederken 28.01.2013 tarihinde vücutta yaygın döküntü ve kızarıklık, kaşıntı, kaşımakla kanamalı lezyonlar, bulantı şikayetleri üzerine aynı merkeze yatırılmıştır. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin (Hb): 11.7 g/dL, hematokrit (Htc): %37.5, beyaz küre (WBC): 5.62/mm³, trombosit (PLT): 133.000 mm³, eozinofil (Eos): %17.6, ALT: 114 U/L, AST: 152 U/L, ALP: 93 U/L ve GGT: 26 U/L olarak tespit edilmesi üzerine anti-TB tedavi kesilmiştir. Karaciğer enzimleri 3 gün sonra düzelince sorumlu ilacı saptamak için kademeli olarak anti-TB ilaçlar başlanmıştır. Majör antitüberküloz ilaçlar olan izoniazid, streptomisin ve rifampisin sırasıyla denenmiş ve her birine karşı ciddi alerjik reaksiyon gelişmiş-

tir. Hasta ilaç alerji tetkikleri yapıp uygun tedavi düzenlenmeden tedaviyi reddederek taburcu olmuştur. Hastanemize başvurduğunda 5 aydır ilaç kullanmadığı öğrenilmiştir. Hastanın özgeçmişinde 7 yıl önce geçirdiği orşiektomi operasyonu ve biyopsi sonucunun granülatöz iltihap olarak verilmesi dikkat çekici bulunmuştur. Bunun için tedavi görmediği öğrenilmiştir. Yapılan muayenede ateş 37.2°C, kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 84/dakika ve solunum sayısı 16/dakika bulunmuştur. Sağda göğüs duvarında fistülize şişlik ve apse görünümü izlenmiştir. Hastanın diğer sistem muayeneleri, hemogram, biyokimya, tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri normal bulunmuştur. BUN: 29 U/L, kreatinin: 1.5 U/L, C-reaktif protein (CRP): 1.1 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 27 mm/saat olarak tespit edilmiştir.

Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de; sağ akciğer üst lob apikal segmentte 6 mm çaplı subplevral fibrotik nodül ve her iki akciğerde interlobüler septal kalınlaşmalar izlenmiştir. Göğüs ön duvarında, kosta komşuluğunda, kostayı destrükte eden, deri altı yerleşimli yumuşak doku dansitesinde lezyon görülüp, lezyonun 80x28 mm boyutlarında komponentinin batın içine uzandığı belirtilerek histopatolojik tanısı önerilmiştir. (Resim 1A). 4 ay sonra çekilen kontrol tomografisinde lezyonun 60x24 mm boyutlarına gerilediği izlenmiştir (Resim 1B) .

Hastanın yara yerinden alınan örneklerden yapılan Gram boyamada lökosit ve bakteri görülmemiştir. Yapılan aerop ve anaerop kültürlerde üreme olmamıştır. Fistülize bölgeye debridman yapılarak apse içine diren konulmuştur. Hastadan ameliyat sırasında alınan klinik örnekte bakteri görülmemiş, ancak nadir polimorfonükleer lökosit saptanmıştır. Aside dirençli boyamada da bakteri görülmeyen örneklerden yapılan tüberküloz kültüründe (BBL MGIT, BD, ABD) *Mycobacterium tuberculosis* üremiştir. Majör ilaçlara karşı yapılan duyarlılık testlerinde izolat; rifampisin, streptomisin, etambutol, izoniyazid ve pirazinami-



Resim 1. (A) Toraks BT: 80x28 mm boyutlarında göğüs ön duvarında, kosta komşuluğunda, kostayı destrükte eden, cilt altı yerleşimli yumuşak doku dansitesinde lezyon saptanmıştır. **(B)** Toraks BT: Göğüs ön duvarında yer alan lezyonun 60x24 mm boyutlarına gerilediği görülmektedir.

de duyarlı, minör ilaçlara karşı yapılan duyarlılık testlerinde ise paraaminosalisilik (PAS), etionamid, kanamisin, kapreomisin, ofloksasine duyarlı bulunmuştur. Suşun genotiplendirmesi spoligotiplendirme ile yapılarak Haarlem 1 genotipi olarak saptanmıştır.

Hipersensitivite ile birlikte karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastanın tedavisi izoniazid 300 mg/gün, etambutol 1000 mg/gün, moksifloksasin 400 mg/gün olarak planlanmıştır. Önceki uygulamalardan, hastanın izoniazid ile hipersensitivite reaksiyonu bilinmekle birlikte, etambutol ile hipersensitivite reaksiyonu şüpheli bulunmuştur. Bu sebepten etambutol ile tek kör plasebo kontrollü oral provokasyon testi yapılmıştır. Hastada kaşıntı ve kabarma olunca izoniazid ve etambutol ile desensitizasyon yapılmasına karar verilmiştir. Direnç gelişimini önlemek için mümkün olan en kısa zamanda tüm ilaçlarla tam doz tedavisinin başlanması gerektiğinden ve hipersensitivite reaksiyonlarının deri ile sınırlı hafif reaksiyonlar olması nedeniyle hızlı desensitizasyon protokolleri tercih edilmiştir. Tedavinin ilk gününde izoniazid ile hızlı oral desensitizasyon yapılmıştır (Tablo I). Desensitizasyon esnasında reaksiyon görülmemiş, tedavinin ikinci gününde etambutol ile hızlı oral desensitizasyon başarı ile tamamlanmıştır (Tablo I)⁷.

Bu tedavi kombinasyonu ile 12 ay süresince tedaviye devam edilmiştir; tedavi süresince alerjik reaksiyon izlenmemiştir. Klinik ve radyolojik ileri derecede düzelme saptanmıştır. Hasta sağlıklı olarak periyodik kontrollerine gelmektedir.

TARTIŞMA

Akciğer dışı TB, tanısı en zor konulan hastalıklardan birisidir. Ülkemizde akciğer dışı TB olgularının dağılımı; plevra %32.6, ekstratorasik lenfadenopati %31.4, gastrointestinal sistem %5.5, genitoüriner sistem %5.2, intratorasik lenfadenopati %5.4, vertebra dışı kemik tutulumu %3.9, vertebra tutulumu %3.3, menenjit %2.3, menenjit dışı santral sinir sistemi tutulumu %0.4 ve diğer sistemlerin tutulumu %7.7 oranlarındadır⁸. Bizim

Tablo I. İzoniazid ve etambutol desensitizasyon protokolleri

İzoniazid			Etambutol		
Zaman (dk)	Doz (mg)	Kümülatif doz	Zaman (dk)	Doz (mg)	Kümülatif doz
0	0.05	0.05	0	0.10	0.10
20	0.10	0.15	45	0.50	0.60
40	0.25	0.40	90	1.0	1.60
60	0.50	0.90	135	2.0	3.60
80	1.00	1.90	180	4.0	7.60
100	2.00	3.90	225	8.0	15.60
120	4.10	8.0	270	16.0	31.60
140	8.20	16.20	315	32.0	63.60
160	16.30	32.50	360	50.0	113.60
180	30.60	63.10	405	100.0	213.60
200	50.30	113.40	450	200.0	413.60
340	100.0	213.40	495	400	813.60
480	150	363.40	660	400	1213.60

* Beş hastada birden fazla hastalık vardır.

hastamızın klinik şikayetleri dikkate alındığında, 7 yıl önce geçirdiği orşiektomi operasyonunda alınan materyalde ve ilk başvuru sırasında yapılan kot rezeksiyon materyalinde TB düşündürülen granülatöz inflamasyon olması yönlendirici olmuş, ancak kliniğimize başvuruda alınan apse materyali kültüründen pozitif sonuç alınması, bakteriyolojik kesin tanı konulmasını sağlamıştır.

Tüberkülozun moleküler epidemiyolojisine ilişkin çalışmalarda, bakteri kökenlerini birbirinden ayırt etmek için DNA'da bulunan bazı genetik belirteçler kullanılır. Edinilen bilgiler yeni kazanılmış enfeksiyon ile endojen reaktivasyon oranlarının karşılaştırılabilmesine, TB kontrol önlemlerinin ve latent enfeksiyonlu olguların sağaltımına ilişkin çalışmaların değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır³. Durmaz ve arkadaşları⁹, Türkiye'nin farklı bölgelerinden dirençli *M. tuberculosis* kökenlerini kapsayan çalışmalarında, majör genotip dağılımını sırasıyla T (%29), LAM (%33.5), Haarlem (%14) ve S (%3) olarak bulmuşlardır. Sürücüoğlu ve arkadaşları¹⁰ ise, sırasıyla LAM (%38), T (%35), Haarlem (%7), Beijing (%2), S (%2) and U (%1) olarak saptamışlardır. Olgumuzda saptanan köken, Haarlem 1 genotipinde olup duyarlı bir süştür.

Hastanın geliştirdiği çoklu ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu nedeniyle tedavi kesilmiştir. Tüberküloz tedavisinde hastaların tedavilerini tamamlamaları en önemli sorunlardandır. Tedavinin başlangıcında hastaneye yatış; basil saçılan dönemde izolasyonu ve ilaçların gözetim altında alınmasını sağlamaktadır⁵. Desensitizasyon endikasyonu; alternatif olmayan durumlarda alerji nedeniyle kullanılamayan bir ilacın kullanılabilir duruma getirilebilmesi için konabilir. İzoniazid, rifampisin ve pirazinamid, ilaç alerjisi geliştirebilen antitüberküloz ilaçlardandır¹¹. Florokinolonlar, aminoglikozidler gibi ikinci sıra antitüberküloz ilaçlar, birinci sıra ilaçlara alerji geliştiren hastalarda alternatif olarak tercih edilmemelidir, çoklu ilaç dirençli (MDR)-TB tedavisi için saklanmalıdır¹². Antitüberküloz tedavi alan hastalarda kütanöz cilt reaksiyonları %5.7 oranında görülmektedir ve hafif reaksiyonlarda desensitizasyon uygulanabilir¹³. Desensitizasyon rejimleri, alerjik reaksiyon tamamen sonlandıktan sonra en kısa zaman içinde antitüberküloz ilacın tekrar verilmesi şeklindedir. Ayrıca, birden fazla ilaç verilmesi ve hedef doza ortalama 3 gün içinde ulaşılması hedeflenir. Tedaviye monoterapi ile devam edilmesinin ilaca dirençli TB gelişme riskini artıracığı unutulmamalıdır¹¹.

Hastaya, bir önceki merkezde yapılan denemede şiddetli reaksiyon oluşması, böbrek yetmezliği olması ve ileri yaşı nedeniyle streptomisin ve rifampisin; karaciğer fonksiyon bozuklukları nedeniyle de pirazinamid verilmemiş; izoniazid ve etambutole desensitizasyon yapılmış ve izoniazid, etambutol ve moksifloksasin ile tedavi tercih edilmiştir. Sonuç olarak, doğru örnek alımı, kültür yöntemi ile kesin tanı konulması ve TB ilaçlarına karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının doğru yönetilerek tedavinin tamamlanmasının sağlanması, hem bulaşın hem de dirençli kökenlerin gelişimini önlemek adına büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fitzgerald DW, Sgterling TR, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*, pp: 3129-316. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.

2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Türkiye’de Verem Savaşı 2013 Raporu. Erişim: http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Dokumanlar/raporlar/turkiyede_verem_savasi_2013_raporu.pdf
3. Sürücüoğlu S. Tüberküloz epidemiyolojisinde moleküler yöntemler, s: 149-60. Özkara Ş, Kılıçaslan Z (ed), Tüberküloz. 2010, Türk Toraks Derneği Yayınları, Aves Yayıncılık, İstanbul.
4. Caws M, Thwaites G, Dunstan S, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. PLOS Pathog 2008; 4(3): e1000034.
5. Özkara Ş. Tüberküloz tedavisi ve hasta takibi. Ankem Derg 2001; 15(3): 321-9.
6. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı “Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı”. 2003, Rekmay Ofset, Ankara.
7. Rodrigues Carvalho S, Silva I, Leiria-Pinto P, Rosado-Pinto J. Rapid oral tolerance induction to isoniazid and pyrazinamide and controlled administration of ethambutol: clinical case. Allergol Immunopathol (Madr) 2009; 37(6): 336-8.
8. Şener A, Akçali A, Karatağ O, Koşar Ş, Değirmenci Y, Akman T. İsoniazid ve etambutole primer dirençli *Mycobacterium tuberculosis*’e bağlı epidural apse. Mikrobiyol Bul 2012; 46(4): 689-94.
9. Durmaz R, Zozio T, Günal S, et al. Genetic diversity and major spoligotype families of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from different regions of Turkey. Infect Genet Evol 2007; 7(4): 513-9.
10. Sürücüoğlu S, Günal S, Özkütük N, et al. Molecular diversity of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Western Turkey. Balkan Med J 2012; 29(2): 160-5.
11. Thong BY. Clinical applications of drug desensitization in the Asia-Pacific region. Asia Pac Allergy 2011; 1(1): 2-11.
12. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis 2010; 10(9): 621-9.
13. Dua R, Sindhwani G, Rawat J. Exfoliative dermatitis to all four first line oral anti-tubercular drugs. Indian J Tuberc 2010; 57(1): 53-6.