

TÜBERKÜLOZDA TEDAVİ İLKELERİ, TEDAVİ VE TEDAVİNİN İZLENMESİ

Doç. Dr. Şeref Özkara

TÜBERKÜLOZ TEDAVİ İLKELERİ

Giriş

Tüberküloz ilaçlarından ilk bulunanlar streptomisin (SM) ve para-amino salisilik asit (PAS), 1950 öncesinde kullanılmaya başlanmıştır. Tek bir ilaç kullanılıncaya kısa süre sonra o ilaca direnç geliştiği görüldü. İzoniyazidin (İNH) bulunması ile 1950'li yıllarda kombine ilaç tedavileri başladı. Böylece ilaç direnci gelişimi önleniyor ve hastalarda şifa (kür) sağlanabiliyordu. Önemli bir sorun tedavi süresince hastalara ilaç içirmektir. İlaç direnci ve tedavi uyumu iki önemli sorun olarak hala tüberküloz tedavisinin en büyük zorluklarını oluşturmaktadır.

Dr. Wallace Fox ve Dr. Denis Mitchison önderliğinde İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi (British Medical Research Council = BMRC), 1946-1986 arasında TB tedavisi konusunda büyük çaplı denemeler yaptı (kaynak). Bu denemeler Madras, Hindistan, Doğu Afrika, Hong Kong ve Singapur'da yapıldı. Bunlara ek olarak Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalar da tedavi konusundaki bilgilerin gelişimine katkıda bulundu.

Kontrol Programı

Tüberküloz tedavisi, bir kontrol programı çerçevesinde ele alınmalıdır. Bulaşıcı bir hastalık olduğundan bildirim zorunludur. Bildirim sonrası hastanın tedavisinin garantilenmesi ve temaslarının taranması, bulaşıcı hastalıkla mücadelenin gereğidir. Ülke (ve dünya) çapında bu bulaşıcı hastalıkla mücadele, organize bilimsel bir çerçevede yürütülmelidir. Bu çerçeve, 1973 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü Dokuzuncu Uzman Komitesi Toplantısında belirlenmiştir; 1990'lı yıllarda ise DOTS adı altında yaygınlaştırılmıştır.

DOTS, tüberküloz kontrol programının tamamını içeren bir pakettir. "Doğrudan Gözetimli Tedavi, Kısa Süreli" (directly observed treatment short course) anlamına gelen bu programın içeriğinde hükümetin/devletin konuya sahip çıkması, bakteriyolojik tanı, ücretsiz-sürekli ilaç, kısa süreli-gözetimli tedavi ve tüm sistemin kayıt-değerlendirme-denetiminin olması vardır.

Tedavi Rejimleri

TB hastalarında 1970-1980'lere kadar, 2 ay streptomisin, etambutol ve izoniyazid, devamında da 16 ay izoniyazid ve etambutol (EMB) olmak üzere toplam 18 ay tedavi uygulanıyordu. Rifampisin'in tedaviye girmesi ile tedavi süreleri belirgin olarak kısaldı.

- Rifampisin (RİF) eklenince tedavi süresi 9 aya inmektedir;
- Pirazinamid (PZA) varlığında izoniyazid ve rifampisin ile birlikte 6 ay tedavi yeterlidir.

BMRC'nin yaptığı çalışmalarda yayma ve kültür pozitif hastalarda, İNH+RİF+PZA içeren rejimlerle

9 aylık tedavi ile	298 hastada	nüks oranı %1
6 aylık tedavi ile	422 hastada	nüks oranı %1
4,5-5 aylık tedavi ile	465 hastada	nüks oranı %3
4 aylık tedavi ile	364 hastada	nüks oranı %12
3 aylık tedavi ile	307 hastada	nüks oranı %13 bulunmuştur.

Yine BMRC'in çalışmalarında intermittan (aralıklı) tedavilerin de günlük tedaviler kadar etkili olduğu bulunmuştur. Saptanan nüks oranları şöyledir:

- a) Singapur'da günlük iki ay 4 (HRZS), dört ay iki (HR) ilaç kullanıldıktan sonra 24 ay izlemde
- b) %2, Cezayir'de günlük iki ay 4 (HRZE), dört ay iki (HR) ilaç kullanıldıktan sonra 24 ay izlemde %3, nüks görülmüştür; her iki tedavide de altı ayda toplam 180 doz ilaç verilmiştir.

(Kısaltmalar: H, izoniyazid; R, rifampisin; Z, pirazinamid; S, streptomisin ve E, etambutol)

- c) Singapur'da günlük iki ay HRZS ve dört ay haftada üç doz HR, toplam 114 doz ilaç ile %2;
- d) Polonya'da iki ay HRZS günlük ve dört ay haftada iki doz HR, toplam 96 doz ilaç ile %0 nüks görülmüştür; hastalar tedavi sonrası c çalışmasında 6 ay, d çalışmasında 30 ay izlenmişlerdir.
- e) Hong Kong'da 6 ay haftada üç doz verilen HRZE ile %2, HRZS ile %1 nüks saptanmıştır; her iki çalışmanın doz sayısı 78'dir, hastaların tedavi sonrası izlem süreleri 18 aydır.
- f) Almanya'da haftada iki doz 6 ay süreyle verilen toplam 52 doz HRZS ile 12-48 ayda nüks oranı %2 bulunmuştur.

Bütün bu (ve burada sözü edilmeyen diğer) çalışmalardan şu sonuçlar çıkarılmıştır:

- H, R ve Z varlığında altı aylık tedavilerin yeterli olduğunu; Z yoksa en az 9 ay, R yoksa en az 12 ay tedavi gerektiğini; rifampisin ve pirazinamidin kısa süreli tedavide çok değerli olduğunu;
- İntermittan tedavinin de (haftada üç doz ya da iki doz ilaç vererek), günlük tedavi kadar etkili olduğunu;
- İzoniyazid ve/veya streptomisin direnci varlığında, başlangıçta 2 ay 4 ilaç (HRZ ve E ya da S) ile devamında da 4 ay HR tedavisinin ilaç direnci olmayan hastalar kadar başarılı sonuç verdiği; bu nedenle İNH direnci yüksek ise tedaviye 4 ilaçla başlanması gerektiği;
- Kısa süreli tedaviye hasta uyumunun ve tedavi tamamlama oranlarının daha yüksek olduğu anlaşılmıştır.

•

Hastanede Tedavi-Ayakta Tedavi Karşılaştırması

Sanatoryum (yatak, istirahat) tedavi geleneği yüz yıldan daha uzun süredir yaşandığı için önemli bir alışkanlık haline gelmişti. Bu konuda Madras'ta yapılan araştırmada, tüm tedavi süresince hastanede iyi koşullarda tedavi edilen hastalarla, evde kötü koşullarda tedavi edilen hastalar karşılaştırılmıştır. Sonuçları:

- Evde ve hastanede tedavi aynı derecede başarılıdır.
- Beslenme, istirahat, çalışma, yaşanan ortam, tedavi sonuçlarına önemli bir etki yapmamıştır.
- Radyolojik ve bakteriyolojik yanıtlar ile nüks oranları farklı bulunmamıştır.
- Her iki grupta aile bireyleri ve diğer temaslılarda beş yıl süresince hastalanma oranı benzer bulunmuştur.
- Evde tedavi edilenlere göre hastanede tedavi edilenlerden tedaviyi bırakanlar daha fazladır (hastanede uzun süre yatmak için bazı fedakarlıklar gerekmektedir).
- Hastanede tedavi edilen bazı hastaların ilaçlarını içmediğinin saptanması, hastanede yatmanın tedaviye uyumu garantilemediğini göstermiştir.

•

Tedaviye Uyum

Tüberküloz tedavisinde en önemli sorunlardan birisi, hastaların tedaviye uyumudur. 1950-1960'lardaki 18-24 aylık tedavilerden itibaren her zaman hastaların tedavi tamamlama oranları düşük bulunmuştur. Bugünkü tedavi rejimlerinin %95'in üzerinde başarı sağladığını biliyoruz. Fakat, hastaların kabaca üçte birlik kısmı tedavilerini düzenli almamaktadır. Bu durum, tüberkülozun toplumda kontrolünü olanaksız hale getirmektedir.

Tedaviye hasta uyumunu sağlamak için çok değişik çabalar yürütülmüştür. Fakat, hastaların her doz ilacı içtiklerinin gözlendiği Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) bu konuda en garantili, sağlam yöntemdir. (Tedaviye uyum konusu, Tedavinin İzlenmesi başlığı altında incelenmiştir.)

Tüberküloz Tedavisinin Amaçları:

Tüberküloz kemoterapisinin üç hedefi vardır: TB hastasının dokularında çoğalan çok büyük sayıdaki basilleri hızla öldürmek; ilaca-dirençli mutant basillerin klinikte önemli olacak sayılarda ortaya çıkmasını önlemek ve hastalık bölgelerini etkili bir şekilde sterilize etmek.

Tüberküloz basillerini hızla azaltmak (erken bakterisidal aktivite): Hastaların dokularını ve bazen de yaşamlarını kurtarır. Tedavinin süresini kısaltarak ve bulaştırıcılığı hızla önleyerek kişinin evine ve işine daha çabuk dönmesini sağlar.

Edinsel ilaç direnci gelişimini önlemek: Yetersiz tedaviler, doğal olarak varolan ilaca dirençli mutantların artmasına ve böylece tedavi başarısızlıklarının ve nükslerin oluşmasına neden olurlar. İlaç direncinin, hastaya olduğu kadar, basili bulaştırdığı kişilere de ciddi olumsuz etkileri vardır.

Nüksleri önlemek için sterilizasyon: Dokuları sterilize ederek ya da tüberkül basilinin sayısını ve canlılığını azaltarak kişinin basile karşı zafer kazanmasını sağlamak amaçtır. Böylece, ilaçlar kesildikten sonra hastalık yeniden ortaya çıkmaz, infeksiyonun yayılması önlenir ve topluma ek tıbbi bakım harcamaları gerekmez.

Her biri için, en etkiliden en etkisize doğru ilaçlar sıralanırsa:

Erken bakterisidal aktivite : izoniyazid, etambutol, rifampisin, streptomisin, pirazinamid.
İlaç direncini önleme : izoniyazid, rifampin, streptomisin, etambutol, pirazinamid
Sterilizasyon etkisi : rifampin, pirazinamid, izoniyazid, streptomisin, etambutol.

Tüberküloz Kemoterapisinde Hipotetik Model

Klinik gözlemlere, hayvan modeli çalışmalarına ve in vitro çalışmalara dayanarak oluşturulan bir tedavi modeli hipotezi Mitchison tarafından önerilmiştir. Akciğer tüberkülozlu bir hastada dört grup basil olduğu öne sürülmüş, fakat daha sonra üç grup olarak ele alınmıştır. İlk modelde D grubu olarak alınan dormant basiller, yeni adlandırmada C grubu içinde sayılmaktadır.

A grubu basil topluluğu: akciğer kavitelerinin içindeki kazeöz döküntülerde bulunan, çok büyük sayıda, hızla çoğalan basilleri içerir. Bu gruba en etkili ilaç izoniyaziddir, sonra sırasıyla streptomisin, rifampisin ve etambutol etkilidir.

B grubu basil topluluğu: yerel asit ortam nedeniyle daha yavaş çoğalan basilleri içerir. En etkili ilaç pirazinamiddir, sonra sırasıyla rifampisin ve izoniyazid etkilidir.

C grubu basil topluluğu: Arada bir metabolizma ve çoğalma gösteren basilleri kapsar. Bunlar, potansiyel nükslerin kaynağıdır. En etkili ilaç rifampisindir, sonra izoniyazid gelir.

A ve B grubu basillerin ortadan kaldırılması, balgam kültürlerini negatif hale getirir bu da normal olarak tedavinin ikinci ayında gerçekleşir. A grubu basillere etkili ilaçların bakterisidal aktivitesi olduğu kabul edilir. İlaç direncini önlemede de A grubu basilleri öldüren ilaçlar etkilidir. B ve C grubu basillere etkili ilaçlar sterilize edici ilaçlar olarak kabul edilir.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Tüberküloz Tedavisinde Yapılması Gerekenler

- En etkili, en güvenli ve en kısa süreli tedavi seçilmelidir.
- Kombine ilaç kullanılmalıdır (basillerin duyarlı olduğu ilaçlar).
- İlaçlar düzenli kullanılmalıdır.
- İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır.

Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör ilaçlardır. Dinlenme, beslenme ve iklim gibi faktörlerin etkileri önemsizdir. Ülkemizde hastaların büyük çoğunluğunun yeterli beslendiğini rahatlıkla söyleyebiliriz. Bu nedenle, ideal kilosundan %10 ya da daha fazla kilo kaybetmiş hastalar dışında özel beslenme kürleri uygulanmasına gerek yoktur.

Kür sağlayacak bir ilaç kombinasyonu ile tedavi rejimi oluşturulmalıdır. Tedavinin başlangıcında basil sayısı en yüksek düzeyde olduğundan dirençli mutant suşların ortaya çıkma olasılığı en yüksektir. Ülkemizde olduğu gibi İzoniyazid direncinin yüksek olduğu yerlerde başlangıç fazında dört ilaç kullanılmalıdır. İdame fazında en az iki ilaç kullanılmalıdır. Bu tedavide ilaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması çok büyük önem taşımaktadır; aksi halde, ilaç direnci ve tedavi başarısızlığı ortaya çıkmaktadır.

Hastalarda tahammülsüzlük sorunu olmadıkça, bir günlük ilaçlarının tümü bir defada ve tercihan aç karına verilmelidir. Sorunlu hastalarda günlük dozlar 2 ya da 3'e bölünebilir. İlaçların

bir defada verilmesi ilaç etkisi açısından daha değerlidir, fakat bundan daha önemli olarak, düzenli ilaç içmede yararı çok fazladır. Hastanede çalıştığım klinikte hastalara sabah saat onda ilaçları tek seferde hemşire gözetiminde içirilmektedir. İlaçların hasta aç iken içirilmelerinde yarar vardır. Fakat ilaç içirme saati, hasta için en uygun saat olarak belirlenmelidir.

Bir ülkede kullanılacak tedavi rejimini Tüberküloz Kontrol Programı belirler ve bu ilaç rejimi, herkes tarafından aynı şekilde ve özenle uygulanır. Aşağıda sıralanan tedaviler, Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı tarafından bir uzlaşma çabası sonucu oluşturulmuştur ve bir kitapçık halinde 1998 yılında yayımlanmıştır.

Olgu Tanımları ve Tedavileri:

[İlaç kısaltmaları: İzoniiazid (İNH), Rifampisin (RİF), Pirazinamid (PZA), Etambutol (EMB), Streptomisin (SM), bu ilaçlar majör ilaçlar ya da birinci grup ilaçlar olarak bilinir; bunların dışında kalan tüberküloz ilaçları minör ya da ikinci grup tüberküloz ilaçlarıdır.]

Tüberküloz tanısı kesinleşen hastadan iyi bir öykü alınarak ve önceki tıbbi kayıt ve belgeleri incelenerek aşağıdaki olgu tanımlarından hangisine girdiği değerlendirilir ve buna göre nasıl tedavi edileceğine karar verilir. Tedavi seçiminde hastanın durumunun değerlendirilmesi olgu tanımları ile yapılmaktadır.

Yeni olgu: Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış hastalardır. Tedavisinde 2 ay İNH+RİF+PZA+EMB ya da İNH+RİF+PZA+SM, idame tedavisi olarak da 4 ay İNH+RİF, toplam 6 ay tedavi verilir.

Nüks olgu (İngilizce’de “relapse”): Daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir. Daha önce tüberküloz tedavisi görmüş hastanın yaymasında ARB negatif ise ve klinik ve radyolojik bulguları ile tüberküloz düşünülüyorsa ayırıcı tanı olanakları olan bir üst merkeze gönderilir. Başlangıçta 2 ay İNH+RİF+PZA+EMB+SM, devamında 1 ay İNH+RİF+PZA+EMB ve bundan sonra 5 ay İNH+RİF+EMB, toplam 8 ay tedavi verilir.

Tedavi başarısızlığı (İngilizce’de “failure”): Yeni tanı konulmuş ve düzenli tedavi aldığı bilinen hastada tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma, ya da kültür ile basil gösterilen hastadır. Bu hastaların tedavisi, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ikinci grup ilaçlarla yapılır. Tedavi başarısızlığından emin olmak için beşinci ay kültürlerinin sonucunu beklemekte yarar vardır.

Tedaviye ara verip dönen olgu: Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verip basil pozitif olarak yeniden başvuran hastalardır. Hastaların tedaviye ara vermemelerini sağlamak esastır. Bir kez ara veren hastanın tedavisini sürdürürken tekrar ara vermemesi için özel çaba gösterilmelidir. Başlangıçta 2 ay İNH+RİF+PZA+EMB+SM, devamında 1 ay İNH+RİF+PZA+EMB ve bundan sonra 5 ay İNH+RİF+EMB, toplam 8 ay tedavi verilir.

Kronik olgu: Nüks, ara verme ya da tedavi başarısızlığı nedeniyle uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala basil pozitif olan hastalardır. Bu hastaların tedavisi, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ikinci grup ilaçlarla yapılır.

Menenjit, milier ve kemik-eklem tüberkülozu: Başlangıçta 2 ay İNH+RİF+PZA+EMB ya da İNH+RİF+PZA+SM, idame tedavisi ise 7 – 10 ay İNH+RİF ile, toplam 9-12 ay tedavi yapılır. Bu hasta grubunda da bazı yayınlarda 6 aylık tedavinin yeterli olduğu görülmüştür, fakat, hâlâ, taşdıkları risk nedeniyle 9-12 ay tedavi uygulanmaktadır.

Çocuk tüberkülozunda: İki ay İNH+RİF+PZA ve 4 ay İNH+RİF olmak üzere 6 aylık tedavi önerilmektedir.

Yayma negatif akciğer TB’u: Bu hastaların ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede tanı almasında yarar vardır. Ülkemizde bu hastalar için de dört ilaçla 2 ay ve iki ilaçla 4 ay olmak üzere toplam 6 aylık tedavi önerilmiştir.

Tedavi kategorileri: Dünya Sağlık Örgütü’nün resmi dokümanlarındaki bu konu ülkemizde kullanılmamaktadır. Ülkemizde kullanılan ve üzerinde uzlaşma sağlanan tedavi rejimleri yukarıda belirtilenlerdir. Verem Savaşı Daire Başkanlığı’nın yayınladığı kitapçıkta da (1998) bu yaklaşım uygulanmaktadır.

Tablo I: Tüberküloz ilaç dozları¹

(Haftada 3 ya da 2 doz ilaç, ancak ilaçları içirme sırasında tümüyle gözetim uygulanabilirse verilmelidir.)

	Günlük doz			Haftada 3 doz (gözetimli)			Haftada 2 doz (gözetimli)		
	Erişkin	Çocuk	Maks ²	Erişkin	Çocuk	Maks ²	Erişkin	Çocuk	Maks ²
	Mg/kg	mg/kg	mg	mg/kg	mg/kg	mg	mg/kg	mg/kg	mg
İNH (İzoniiazid)	5	10-15	300	10	20-40	600	15	20-40	900
RİF (Rifampisin)	10	10-15	600	10	10-20	600	10	10-20	600
PZA (Pirazinamid)	25	20-40	2.000	30-40	50-70	3.000	40-60	50-70	4.000
MPZ (Morfozinamid)³	40	30-60	3.000	PZA dozunun 1,5 katı kullanılır.					
SM (Streptomisin)⁴	15	20-30	1.000	15	20-30	1.000	15	20-30	1.000
EMB (Etambutol)	15	15-25	1.500	30	25-30		45	50	

- 1) Bir günde alınacak ilaçların tamamı (bir engel yok ise) bir defada içilmelidir. Böylece hem bütün ilaçların içilmesi sağlanır ve unutmaya önlenir hem de ilaçların bu şekilde kullanılması daha etkilidir.
- 2) Maks: maksimum
- 3) Morfozinamid ile Pirazinamidin dozları birbirlerinden çok farklıdır. Hastaya verilen hangisi ise, dozun ona göre iyi tarif edilmesi gerekir. Morfozinamid dozu Pirazinamidin 1,5-2 katı olarak hesaplanır. Ülkemizde morfozinamid preparatları: Morfozid ve Piazolina; pirazinamid preparatları ise Pirazinid ve Pirdina'dır.
- 4) Streptomisin 60 yaşından büyük hastalara günde 500-750 mg verilmelidir.

Tedavi Süresini Uzatmak:

Altı aylık standart tedavi bazı olgularda yeterli değildir: (a) Silikotüberkülozda dokuz ay; (b) bakteriyolojik olarak geç yanıt veren, üçüncü-dördüncü aylarda hala yayma pozitif olan hastalarda 8-9 ay; (c) RİF direnci varlığında ya da yan etki nedeniyle RİF kullanılamazsa 12 ay; (d) PZA (MZA) yan etki nedeniyle kullanılamazsa 9 ay tedavi gerekir. Akciğer dışı tüberkülozu (ADTB) olan hastalardan ciddi hastalığı olanlar: milier, menenjit, kemik-eklem tüberkülozunda 9-12 ay tedavi gerekir. Akciğerdeki radyolojik lezyonlara bakarak tedavi süresini uzatmak yanıltıcıdır; basiller tamamen temizlendikten sonra sekül lezyonlar kalması pek de seyrek olmayan bir durumdur.

Gebeler:

SM dışında diğer ilaçların fetüse bir zararı yoktur. SM yerine EMB kullanılabilir. PZA/MZA için verilerin yetersiz olduğu kabul edilmektedir. Fakat, ilaç direnci olasılığı ve tedavi süresini kısaltma açısından yararı dikkate alınarak kullanmakta yarar vardır. İNH alan gebelerin 10 mg/gün pridoksin (vitamin B6) kullanmaları önerilir.

Emziren kadınlar:

Bütün ilaçlar emniyetli bir şekilde kullanılabilir. Tüberküloz ilaçları anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bebeğe toksik etkisi olmadığı gibi koruyucu etkisi de bulunmamaktadır.

Oral kontraseptif alan kadınlar:

Rifampisin oral kontraseptifin etkisini azaltır. Bu nedenle, başka bir aile planlaması yöntemi uygulanır, ya da zorunlu kalırsa östrojeni yüksek (50 mikrogram) olan bir kontraseptif alması söylenir.

Kronik karaciğer hastalığı olanlar

Karaciğer hastalığı olan, alkolik, HIV pozitif hastaların tedavilerine hastanede başlanması uygundur. Başlangıçta karaciğer fonksiyonları incelenerek tedaviye başlanır. Ülkemizde viral hepatit sıklığının yüksek olması ve ilaca bağlı hepatit riski nedeniyle, dispanserde de karaciğer fonksiyonlarına bakarak tedaviye başlanması önerilir. Bu hastalarda da eğer ciddi bir karaciğer yetmezliği yoksa, standart tedavi başlanır.

Böbrek yetmezliği olanların tedavisi:

Bu hastaların tedavisine de hastanede başlanması uygundur. Safra yoluyla atıldıklarından ve metabolitlerinin non-toksik olması nedeniyle İzoniiazid, RİF ve PZA normal dozlarda

kullanılabilir. Ağır yetmezlik durumlarında, periferik nöropatinin önlenmesi için İzonyazidle beraber pridoksin de vermek gerekir. SM ve EMB böbrek yoluyla atılır. Böbrek fonksiyonlarının takip edilebildiği yerlerde, düşük dozlarda kullanılabilir. En emin rejim 2 ay İNH+RİF+PZA / 6 ay İNH+RİF'dir.

Primer ilaç direncinin tüberküloz tedavisine etkisi:

İNH, SM direnci: İngiliz Tıbbi Araştırma Konsülünün (British Medical Research Council-BMRC) yaptığı çalışmalarda altı aylık tedavi ile ilk iki ay HRZE ya da S, idame döneminde de HR kullanılması halinde, İzonyazid ve Streptomisine tek tek ya da birarada direnç olmasının, ilaç direnci olmayan olgularla karşılaştırılmasında tedavi başarısında ve nüks oranlarında farklılık saptanmamıştır.

Tüberküloz tedavisi konusunda İzonyazid direnci yüksek ise inisiyal fazda üç değil dört major ilacın kullanılması önerilmektedir. Yani, bugün kabul ettiğimiz, başlangıç fazında dört ilaç içeren tedavi rejimi, zaten İzonyazid direncini ya da Streptomisin direncini hesaba katarak planlanmış bir tedavidir. Tedavinin birinci ayı ile üçüncü ayı arasında bir sürede hastanın antibiyogram sonuçları gelmektedir. Bu antibiyogramlara göre İzonyazid, Streptomisin, ya da İzonyazid ve Streptomisine birlikte direnç varsa, tedavide hiçbir değişiklik yapmaksızın, ilaçlara duyarlı hasta gibi tedaviyi sürdürmemiz gerekir.

Rifampisin direnci, Çok-ilaca direnç: Rifampisin direnci varlığında ya da çok-ilaca dirençli (hem izonyazid hem de rifampisine dirençli) TB varsa hastanın tedavisinde sorun ortaya çıkacaktır. İngiliz Tıbbi Araştırma Konsülünün çalışmalarında rifampisin direnci olan toplam 11 hastanın 5'inde tedavi başarısız kalmış, 3'ünde de nüks görülmüştür. Daha sonra yapılan çok sayıda çalışmada da benzer sonuçlar, yani rifampisin direnci olan hastalarda tedavi başarı oranının ciddi düzeylerde düşük olması gözlenmiştir.

Espinal ve arkadaşları tarafından 6 ülkede retrospektif bir değerlendirme yapılmıştır. Tedavi uygulanan dönem 1994-1996 arasındadır. Yeni olgu sayısı 5526, eski olgu ise 876'dır. Bu ülkelerde hastaların ilaç direnci sonuçlarına bakılmaksızın yeni olgulara altı aylık yeni olgu tedavisi (2HRZE+4HR), eski olgulara da 8 aylık tedavi (2HRZES+1HRZE+5HRE) uygulanmıştır. Tedavi başarısızlık oranları, yeni olgularda ilaca duyarlılarda %2, İNH direncinde %4, RİF direncinde %11 ve İNH+RİF direncinde %11 bulunmuştur. Eski olgularda, ilaca duyarlılarda %7, İNH dirençlilerde %17, RİF direnci olanlarda %18 ve İNH+RİF dirençlilerde %34 tedavi başarısızlığı bulunmuştur. Bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar, (a) ilaca dirençli tüberkülozda (özellikle ÇİD-TB) birinci grup ilaçlarla kısa süreli kemoterapi yetersizdir; (b) DOTS stratejisinde ilaca dirençli hastaları erken saptamak için çaba gösterilmelidir; (c) dirençli hastalarda uygun ikinci grup TB ilaçları kullanılmalıdır.

Kliniğimizdeki uygulama: BMRC'nin çalışmalarında rifampisin içermeyen rejimlerde kabul edilebilir en kısa tedavi süresinin 12 ay olduğu bulunmuştur. Kliniğimizde, ilaç duyarlılık sonuçları gelene kadar dört majör ilacı vermeye devam ediyoruz, rifampisin direnci gelirse, dört ilacı kesmeden altı ay devam edip (rifampisini de kullanıyoruz), altı aydan sonra rifampisin içermeyen izonyazid, morfozinamid ve etambutol ile tedaviyi 12 aya tamamlıyoruz. Bu arada hastanın kontrollerinde daha özenli davranıyoruz.

Çok-ilaca dirençli TB (en az izonyazid ve rifampisin direnci) varlığında ise tedavinin dirençli hasta tedavisi yapan bir merkeze yollanması önerilir. Çünkü, bu hastaların tedavisi gerçekten karmaşık ve zordur.

TEDAVİNİN İZLENMESİ

Hasta Uyumu ve Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT)

Tüberküloz hastasının tedavisini düzenli olarak sürdürmek ve tamamlamak, tüberkülozun kontrolünde en önemli görevlerden birisidir.

Hastanede yatan her TB hastasına mutlaka yattığı sürece ilaçları gözetim altında içirilmelidir. Bu standart ve zorunlu uygulamadır. Bu yöntem hem personeli hem de hastaları uygulama içinde eğitmektedir. Hemşire bir parenteral ilacı nasıl oral yoldan veremezse, gözetimli vermek zorunda olduğu bu tedaviyi hastanın kararına bırakamaz; hasta ilaçlarının her tabletini içene kadar onu izlemekle yükümlüdür.

Ayaktan tedavide ise, standart uygulama yine DGT'dir. İlaçlar sağlık personelinin doğrudan gözetimi altında (kurumlarda, iş yerlerinde ya da evde) kullanılmalıdır. Sağlık Ocaklarının hekimleri ile her bir hasta için işbirliğine girmekte yarar vardır. İmkan olmayan durumlarda bu sorumluluk hastanın bir yakınına verilmelidir. Görevlendirilen bu kişi, her ilaç içirmede hasta ile buluşur ve ilaçlarını içirirken yanında durur, hastanın ilaçlarını içtiğinden emin olur, kaydeder. DGT uygulamasında, ilaçlar hastaya günlük içirilebildiği gibi intermitten (aralıklı) olarak haftada üç gün ya da haftada iki gün içirilebilir. **İntermitten tedavi, ancak ve ancak hastaya tam gözetim altında ilaç içirilebilirse uygulanmalıdır.** İlaç içirtme görevi nadiren diğer bir kamu görevlisine verilebilir.

Eğer son çare olarak, DGT uygulanması değil, hastanın ilaçlarını kendisinin kullanması planlanırsa, başlangıçta her hafta, bir aydan sonra 15 günde bir ve daha sonra aylık kontrollere çağrılarak hastaya ilaçları verilebilir. Bu durumda dispanser hemşiresi, hastaları, ilaçları düzenli kullanıp kullanmadıklarını denetlemek için, tedavi süresince birkaç kez evinde ziyaret eder. Hastanın kendisi yoksa yakınlarından bilgi alır. Mevcut ilaçlarını sayarak verilen bilgileri kontrol eder. Düzenli ilaç kullanmayan hasta için DGT yeniden düşünülür. Dispanserde bütün hastaların hangi gün kontrole geleceklerini takip etmeyi sağlayacak, ayın günlerine göre Tedavi Takip Kartlarının yerleştirilebileceği bir kart dolabı oluşturulur. Hasta kontrole gelmeden bir-iki gün önce telefonla aranıp davet edilir.

Eğitim: Hekim, tedavisine başlanan her hastaya, ilaçları verilmeden, hastalığın tedavisi, yan etkileri ve tedavinin sürekliliği konusunda temel bir eğitim vermelidir. Bu eğitim, hasta ile yapılan bir görüşmede açıklamalar yapmak, hastanın sorularına yanıtlar vermek ve hastanın kafasındaki soruları-kaygıları ortaya çıkarmak şeklinde olmalıdır. Hastanın aklından geçenleri, düşüncelerini, tedavi hakkındaki kanaatlerini öğrenmek zorundayız; ancak bu şekilde hastaya eğitim verebiliriz. Hekim, hastanın her kontrole gelişinde de eğitime önem vermelidir. Dispanserin, çalışma düzeniyle ve bütün çalışanları ile hastaya sıcak yaklaşımı da hastanın güvenini ve saygısını kazanarak tedaviye uyumunu artıracaktır.

Hastaların izinin kaybedilmemesi ve ilaçlarını daha düzenli kullanmalarının temini açısından ailenin diğer fertleriyle (ana-baba-eş-kardeş-çocuk ve gerekiyorsa diğer yakın akrabası) tanışmak ve hastanın durumunu onlarla da konuşmak gerekir. Hastanın ev adresi ve telefonundan başka, iş adresini ve en az bir yakınının da adresini ve telefonunu almak gerekir.

DGT nasıl uygulanacak? Hastanede hemşirelere yönelik eğitim yapılır, bu uygulama TB hastasının ilaç istem kağıdına yazılır ve hemşirelerin bu uygulaması sürekli olarak denetlenir. Dispanserde ise tanı konulan hasta ile hekim ve hemşire ortak bir değerlendirme yaparak, nerede, ne zaman, kim tarafından ilaç içirileceği kararlaştırılır.

Hasta ilk teşhis edildiğinde, tedaviye başlamadan önce, ya da o gün, dispanser hemşiresi tarafından evinde ziyaret edilir. Ev halkı, hastalık konusunda bilgilendirilir ve kontrol için dispansere davet edilir. Ailenin maddi bir yardıma ihtiyacı olup olmadığı araştırılır, var ise, Verem Savaş Derneği ve/veya Sosyal Yardımlaşma Fonu ile temas edilerek yardım sağlanır. Bu ilk ziyaretin bir amacı da, verilen adreslerin doğruluğunu kontrol etmektir.

Hastane Yatırılarak Tedavisi Gereken Hastalar:

Tüm hastalar, mümkün olduğu takdirde, tedavinin başlangıcında hastaneye yatırılır. Tedavinin başlangıç fazında hastaların hastanede yatmaları, basil saçtıkları dönemde izolasyonlarını sağlamak yanında, hem eğitilmelerine, hem de ilaçlarını gözetim altında içmelerine olanak sağlamaktadır. Hastaneye özellikle yatırılması gereken hastalar şunlardır:

- Genel durumu bozuk olanlar
- Hastalığı çok ilerlemiş olanlar
- Ağır ya da sık hemoptizisi olanlar
- Diyabeti olanlar
- Kronik böbrek ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar
- İlaç alerjisi ve ilaca bağlı hepatiti olanlar
- Uyum ve iletişim zorluğu olanlar

Kontrol Muayeneleri:

Hastalar tedavi boyunca ayda bir kontrol edilir. Semptom-bakteriyolojik durum-gerekirse film ve diğer laboratuvar bulguları kaydedilir.

Hastaların, her kontrolde, semptomları sorulur ve kaydedilir. İlaçlarını kendisi içiyorsa tedavi uyumu açısından değerlendirilip, kafasındaki sorular aydınlatılır. Başlangıç fazının sonunda (ikinci ayın sonunda) hâlâ ARB pozitif ise, başlangıç fazı aynı ilaçlarla bir ay uzatılır. Üçüncü ayın sonunda da ARB pozitif ise hastanın balgamı direnç testi için laboratuvara gönderilir ve idame tedavisine geçilir. Tedavinin beşinci ayında basil hala negatifleşmemişse ya da yeniden pozitifleşmişse ya da klinik-radyolojik iyileşme olmamışsa hasta dirençli tedavi yapan özel bir merkeze sevk edilir. Her kontrolde film çekmek gerekmez, fakat mutlaka balgam alınmalıdır. Tedavi kesildiğinde bir film çekilip saklanması, daha sonraki başvurular açısından yararlı olur. Tedavi kesilirken son iki ayda birer balgam alarak, hastanın negatifleştiğini gösterirsek, bu kür olarak kabul edilmektedir; tedavinin bakteriyolojik olarak da başarısını gösterdiği için çok değerlidir.

İyileşerek tedavisi kesilen hastalar, 3, 6, 12, 24. aylarda kontrole çağrılır. Bunun yanında tüberkülozla ilgili yakınmaları olursa, gecikmeden başvurmaları öğütlenir.

Yan Etkilere Yaklaşım:

İlaçların yan etkisi oldukça seyrek görülür. Bu nedenle, rutin laboratuvar testleri yapılması gereksizdir. En sık görülenler, bulantı kusma şeklinde gastrointestinal yan etkiler ve ciltte görülen yan etkilerdir. Daha az sıklıkla vestibüler etkiler ve hepatit görülmüştür. Yan etkiler tedavinin ilk üç ayında görülmektedir.

Hastalara, tedavi başlangıcında kullandıkları ilaçlarla ortaya çıkabilecek en sık yan etkiler anlatılmalıdır. Hastalar, tıbbi personel tarafından en az ayda bir görülmeli ve semptomları konusunda özel olarak görüşülmeli; yan etkileri açısından hastaların öyküleri alınmalı ve fizik muayeneleri yapılmalıdır.

Semptom ve bulgusu olmayan hastalarda yan etki araştırması için rutin laboratuvar tetkikleri gereksizdir. Ancak, ilaç toksisitesini düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa, bu toksisitenin varlığını incelemek için uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır. Olanak varsa hastaların başlangıçta karaciğer enzimleri, bilirubin, serum kreatinini, ürik asit düzeyi, tam kan sayımı ve trombosit sayımı önerilir. Etambutol tedavisi verilecek hastalarda başlangıçta görme keskinliği ve kırmızı-yeşil görme ayrımı değerlendirilmesi önerilir.

Minör yan etkiler: Minör yan etkilerin ortaya çıktığı durumlarda, tedavi, hasta için bir risk taşımaksızın sürdürülebilir. Semptomatik tedavi vermek ve hastaya durumu açıklamak yeterlidir.

Karın ağrısı, bulantı ya da iştahsızlık, Rifampisine bağlı olabilir. İlaçları içme zamanını değiştirerek önlenir. **Cilt reaksiyonları:** İzoniyazid ve Rifampisine bağlı ekfoliyatif dermatit dışında kalan cilt reaksiyonları genellikle antihistaminiklerle geçebilir. **Periferik nöropati:** en çok ayaklarda yanma hissi şeklinde görülen nörolojik reaksiyonlar, izoniyazide bağlıdır ve günde 10 mg B6 vitamininin (pidoksin) eklenmesi ile önlenir. Diyabetli, malabsorpsiyonu olan ve yetersiz beslenen hastalarda izoniyazidle birlikte rutin olarak B6 vitamininin kullanılması önerilir. Yüksek doz B6 vitamini (pidoksin) İNH'nin kompetitif antagonistidir ve etkisini azaltır. **Artralji:** Pirazinamide bağlı eklem yakınmaları, intermittan tedavide günlük tedaviye göre daha sık görülür. Genellikle hafiftir ve kendi kendine geçer. Semptomatik tedaviye (aspirin vd) iyi yanıt verir. Rifampisine bağlı **grip-benzeri tablo,** genellikle intermittan tedavi ile olur. Ateş, titreme, başağrısı, başdönmesi, kemik ağrısı en çok 3-6 aylar arasında görülür. Rifampisin dozundan 1-2 saat önce başlayıp, 8 saate kadar sürebilir. **Vücut sıvılarının** (gözyaşı, tükürük, balgam, ter, idrar) **kırmızı/turuncu olması,** rifampisine bağlıdır, tehlikesizdir, fakat hastaya önceden anlatılması gerekir. Rifampisin **karaciğer enzimlerini indükleyerek** bazı ilaçların (örneğin doğum kontrol hapları, anti-epileptik ilaçlar, kortikosteroidler, oral anti-diyabetikler, oral antikoagülan ilaçlar, vd) kandaki düzeylerini düşürür. Bu ilaçların dozlarının ayarlanması gereklidir. Doğum kontrolü için diğer alternatif yöntemler kullanılmalıdır.

Majör yan etkiler: Bu yan etkiler, ilaçların geçici ya da sürekli kesilmesini ve sıklıkla hastanın hastaneye yatışını gerektirir.

Ciltte ya da yaygın hipersensitivite reaksiyonları: En sık SM, Para-amino salisilik asit (PAS) ve Thioasetazon ile olur. RİF ve PZA ile de olabilir. Hipersensitivitenin klinik bulguları en sık cilt döküntüsü ve ateştir. Döküntü genellikle eritematöz ve kaşıntılıdır, maküler ya da papüler olabilir. Ekstremitelerden çok gövdeyi tutar. Yaygın (jeneralize) reaksiyonlar ise, periorbital şişlik, konjunktivit sistemik semptomlar, örneğin, titreme, halsizlik, kusma, eklemlerde ağrı, baş ağrısı, yaygın lenfadenopati, albüminüri, hepatosplenomegali ve seyrek olarak geçici sarılık. Müköz zarları da tutan ciddi ve hatta fatal eksfoliyatif dermatit (Stevens-Jonson sendromu) görülür. En çok THI ile olur, ama, eğer hipersensitivite gelişen bir ilaç tekrar verilirse de görülebilir. Hipersensitivite olan bir hastaya daha fazla bir dozda aynı ilaç verilirse nadiren anafilaktik şok gelişebilir. Bir hastanın aşırıduyarlı olduğu bir ilaç tekrar verilirse tek bir doz ile hipersensitivite reaksiyonu görülebilir. Hipersensitivite reaksiyonu görülünce yapılması gerekenler: hastaya verilen bütün ilaçları kesilir. Hasta, hastaneye sevk edilir. Hastanede sorumlu ilaç/ lar saptanır. Desensitizasyon uygulanır ve hastaya allerjik olmayan yeni bir tedavi başlanır. Ciddi reaksiyonların kontrolü için antihistaminikler ve steroid kullanımı gerekebilir.

Görme bozukluğu Etambutole bağlı olabilir. Bu yakınması olan hastalar hemen görme muayenesine yollanmalıdırlar. Eğer sorumlu EMB ise, bir daha asla verilmemelidir.

Hepatit tanısı, hastada karaciğer transaminazlarının ya da bilirubin artışı ile konur. Semptom olarak bulantı, kusma, karın ağrıları ya da sarılık olursa, kanda karaciğer enzimlerine, bilirubine ve protrombin zamanına bakmak gerekir. Transaminazlarda tedavi sırasında hafif artış görülebilir. Normalin üst sınırının üç katından fazla artış varsa hepatotoksisite lehine değerlendirilmelidir. İzoniiazit, rifampisin ve/veya pirazinamid sorumlu olabilir. Bu semptom ve laboratuvar bulgularının bazen viral hepatit ile oluştuğu gösterilmiştir. Yapılması gereken, hastanın ilaçlarının kesilmesi ve hastaneye sevk edilmesidir. Hastanın karaciğer enzimleri normal düzeye gelince aynı ilaçlar hep birlikte başlanır ve genellikle karaciğer bulguları yeniden ortaya çıkmaz.

Baş dönmesi, (vertigo, nistagmus) ve **işitme kaybı** Streptomisine bağlı vestibüler hasar ile olabilir. Yaşlı hastalarda çok fazladır. Bu yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemede ilaç dozunun doğru verilmesi ve tedavi süresi önemlidir.

Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ya da trombotik purpura RİF'e bağlı olarak ortaya çıkar. Bu ciddi reaksiyonların görülmesi durumunda RİF kesilir ve hastaya bir daha verilmez.

Tedavi Sonuçlarının Raporlanması

Verem savaşının başarısı için en önemli hedef, tüm hastalarda tedaviyi başarıyla tamamlamaktır. Böylece mortalite ve morbidite azalır, basil saçacak kaynak olgular da tedavi edilmiş olur. Bir ülkedeki tüberkülozun kontrolünde tedavi başarısı bu kadar önemli ise, bunun ölçülmesi gerekir. Bu, kohort analiz ile yapılır. Bunun da tek yolu tedavi sonuçlarının kaydedilmesi ve raporlanmasıdır.

Tedavi sonuçları raporlanırken, belli bir süre içinde tedavisi başlanan hastalar esas alınarak (kohort) bunların tedavi sonuçları raporlanmalıdır. DSÖ ve IUATLD, bir yıl içinde tedavisi başlanan hastaların bir yıl sonraki (ikinci) yıldaki tedavi sonuçlarının üçüncü yılda raporlanmasını önermektedir. DSÖ, bütün ülkelerin ve dünya toplamının tüberküloz tedavi sonuçlarını, yıllık raporlarında bu şekilde sunmaktadır. Örneğin, 1995 yılında tedavisi başlanan tüm hastaların sonuçları, 1997 yılında raporlanmalıdır. Çünkü, 1995 yılı Aralık ayında tedavisi başlananların sonuçları 1996 yılının Aralık ayında belli olacaktır. Böylece 1995 yılında tedavisi başlanan hastaların tedavi sonuçları 1997 yılında raporlanacaktır.

Tedavi Sonuçlarının Raporlanmasında Kullanılması Önerilen Gruplar Ve Tanımları:

Standart terimleri kullanmak gereklidir. Tedavi sonuçlarının raporlanması da bugün bütün dünya ülkelerinde benzer bir terminoloji ile yapılmaktadır. DSÖ ve IUATLD tarafından önerilen, ülkemizde de kısa süre içinde kullanıma girecek olan altı temel tedavi sonuçlandırma grubu aşağıda sıralanmıştır. (Ülkemizde geçmişte ve halen kullanılan terminoloji 13 nolu kaynaktan okunabilir.)

Kür: Başlangıçta yayma pozitif hastada, birisi tedavinin idame fazında diğeri tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere en az iki kez mikroskobiyile balgam negatifliğinin gösterilmesidir. (Bu tanımda, tedavisi başarıyla sonlandırılmış bir hastada tedaviyi tamamlarken bakteriyolojik olarak negatiflik gösterilmiş olması esas alınmıştır.)

Tedaviyi tamamlama: Başlangıçta yayma pozitif ya da negatif olsun, tüberküloz tedavisi sonunda balgam incelemesi yapılamadığı halde, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır. Tedavi başarısı, kür ve tedavi tamamlama gruplarının toplamıdır.

Ölüm: Tedavi sırasında bir tüberküloz hastasının ölmesidir. Hasta, tüberküloz ya da tüberküloz dışı bir nedenle ölmüş olabilir; tedavi sonucu ölüm olarak raporlanır. Bu, hastanın tüberküloz kayıtlarından ölüm nedeniyle düşüldüğünü gösterir, yoksa tüberküloza bağlı ölüm olarak değerlendirilmemelidir.

Tedavi başarısızlığı: Tedavisinin 5 ya da 6. ayında hastanın balgam yayma pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik devam edebilir ya da negatifleşmişken yeniden pozitifleşebilir. Kültür yapılan kurumlarda beşinci ve altıncı aydaki balgam kültürleri esas alınmalıdır.

Tedaviyi terk eden hasta: Tedavisi sırasında bir hastanın iki ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarının almamasıdır.

Nakil giden: Hastanın başka bir dispanser bölgesine gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur. (Bu grup hastalar içinde, başka bir dispansere nakil giden ve evrakları o dispansere ulaştırılan hastalar yer almaktadır. Yine bu grup içinde tedavisini başka yerde – hastanede ya da hekimde - sürdüren hastalar da yer alır.)

SONUÇ

Tüberküloz tedavi edilebilen bir hastalıktır.
Tanı gecikmesi, bulaşmanın sürmesine, hastalığın artmasına yol açar.
Şüphelenmeli ve balgam tetkiki istemeliyiz.
Doğru ilaç rejimi, uygun izlem, yeterli süre tedavi esastır.
Tedavide sonuçtan şüpheniz varsa, uzmanına yollayınız.

KAYNAKLAR

1. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1975; 111: 325-353.
2. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3 (Suppl 2): S231-S279. [20. Yüzyılın TB tedavisinde sağladığı gelişmelerin en önemli kısmını bu derlemede ayrıntılı olarak görebiliriz.]
3. Mitchison D. Mechanisms of the action of drugs in the short-course chemotherapy. Bull Int Union Tuberc 1985; 60: 36-40. [TB ilaçlarının etkisine ilişkin, basil toplulukları hipotezi ve ilaç etkileri konusundaki orijinal makale.]
4. Combs D, O'Brien R, Geiter L. USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability-the report of final results. Ann Intern Med 1990; 112: 397-406. [ABD'de yapılan çok merkezli 6 ay ile 9 ay tedavinin karşılaştırıldığı çalışmanın sonuçları.]
5. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 423-430. [BMRC'in çalışmalarında ilaç direnci olan hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi.]
6. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1359-1374. [ABD'de resmi TB tedavi metni.]
7. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, et. al. Short-term incarceration for the management of noncompliance with tuberculosis treatment. Chest 1997; 112: 57-62. [ABD, Denver'da gözetimli tedaviye uyumsuzluk gösteren TB'lu hastalarda kısa süreli gözetim ya da "hapse alma" uygulaması ve bu uygulamanın tedavi başarısındaki rolü.]
8. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Engl J Med 1994; 330: 1179-1184. [ABD, Teksas'ta uygulanan doğrudan gözetimli tedavinin, hastaların ilaçlarını kendilerinin aldığı tedavi dönemi ile karşılaştırılması; DGT'nin ilaç direnci ve nükslerde belirgin düşüşe yol açan etkisi.]
9. World Health Organization. WHO Tuberculosis Programme: framework for effective tuberculosis control. WHO/TB 1994; 94: 179. [Dünya Sağlık Örgütü'nün TB için acil durum ilan ettikten sonra yayımladığı temel tüberküloz kontrolü ilkelerini içeren metni.]

10. Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. For the Global Tuberculosis Programme, World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes: Second Edition, Geneva: 1997. [*Dünya Sağlık Örgütü'nün DOTS stratejisini ve tüberküloz tedavisine ilişkin yaklaşımlarını ayrıntılı olarak içeren kitabı.*]
11. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A. Management of tuberculosis, A guide for low income countries. 5th edition, 2000, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. [*IUATLD'nin uzun yıllardır kullanılan tüberküloz kontrolü ile ilgili temel kitabının beşinci baskısı.*]
12. Iseman MD. Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Özkara Ş. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
13. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Verem Savaşı Daire Başkanlığı: Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için kılavuz (tartışma için taslak), Ankara: 1999. [*Tartışma için hazırlanıp dağıtılan bu taslak kitapta, 14 nolu kaynakta belirtilen kitabın geliştirilmiş haline ek olarak, Türkiye'de verem savaşında kişi ve kurumların görevleriyle TB ile ilgili özellikle dispanser formlarının günümüz ihtiyaçlarına göre ve gözetimli tedavi için uyarlanmış hali yer almaktadır.*]
14. Verem Savaşı Daire Başkanlığı ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü. Tüberküloz hastalarının tanı-tedavi ve izlenmesi, Ankara: 1998. [*Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan son tanı ve tedavi kitapçığı; Türkiye'de halen geçerli olan tedavi kuralları bu kitapta yer alanlardır.*]
15. Chaulk CP, Kazandjan VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis. JAMA 1998; 279: 943-948. [*Yazarlar, bir meta-analizine dayanarak, gözetimsiz tedavi ile değişik gözetimli tedavi yaklaşımlarının başarı oranlarını karşılaştırmaktadırlar.*]
16. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. Jama 2000; 283: 2537-45. [*6 ülkede ilaca duyarlı, dirençli ve çok-ilaca dirençli TB hastalarının standart DSÖ rejimleri ile tedavilerinin retrospektif sonuçları inceleniyor.*]
17. Toman K. Tuberculosis, Case-Finding and Chemotherapy, Questions and Answers. World Health Organization, Geneva, 1979: 122-129. [*Madras'ta yapılan evde ve sanatoryumdaki tedavi karşılaştırılmasının özeti sunulmuştur.*]