

Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Kısa Süreli İntermitant Tedavi Sonuçları

RESULTS OF SHORT COURSE INTERMITTENT
CHEMOTHERAPY IN CHILDHOOD TUBERCULOSIS

Prof.Dr.Ayhan GÖÇMEN, Doç.Dr.Nural KİPER, Yard.Doç.Dr.Uğur ÖZÇELİK,
Doç.Dr.Sefa KAYA» Uz.Dr.Mete TOPPARE, Uz.Dr.Reha CENGİZLİER

Hacettepe Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

ÖZET

Hacettepe Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ünitesinde 1978-1988 yılları arasında tüberküloz tanısı alan 110 hastaya başlangıçta 15 gün süre ile isoniazid (INH-15mg/kg, maksimum 400mg), rifampisin (RIF-15mg/kg, maksimum 600mg), streptomisin (SM-30mg/kg, maksimum 1gr) verildikten sonra haftada iki gün aynı dozda INH ve RIF ile tedavi dokuz aya tamamlandı. Bindokuz-yüzseksenaltı yılından başlayarak ise 20 hastaya SM başlangıç dönemi tedavisinden çıkarılarak INH (10mg/kg, maksimum 400mg) ve RIF (10mg/kg, maksimum 600mg) başlangıçta 15 gün süre ile verildikten sonra, haftada iki gün aynı dozlarda kullanılarak tedavi dokuz aya tamamlandı. Hastaların çoğunluğu akciğer tüberkülozu olmak üzere (%75.4), lenfonodu (%9.2), plevra (%6.9), eklem ve kemik (%4.6), miltler (%3.1) ve abdominal tüberkülozlarından (%0.8) oluşuyordu. Her iki gruptaki hastaların hepsi tedaviye çok iyi yanıt verdi. Hastaların uzun süreli aleminde II. gruptaki lenfnodu tüberkülozu olan bir hastada 18 ay sonra relaps gözlemlendi. I gruptaki bir hastada geçici karaciğer enzimlerinde yükselme dışında önemli bir ilaç yan etkisi saptanmadı. Kısa süreli düşük doz intermitant tüberküloz tedavisi çocukluk çağında çeşitli organ tüberkülozlarında etkili, ekonomik ve ilaç yan etkilerinin az görüldüğü bir yöntem olarak gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı tüberkülozu, Kısa süreli tüberküloz tedavisi, İntermitant tüberküloz tedavisi

TKlin Pediatri 1993, 2:5-9

Tüberküloz halen dünya üzerinde özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatının sa-

Geliş Tarihi: 17.8.1992

Kabul Tarihi: 17.12.1992

Yazışma Adresi: Prof. Dr Ayhan GÖÇMEN
Hacettepe Çocuk Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

Anatolian J Pediatr 1993, 2

SUMMARY

One hundred and ten children with tuberculosis have been treated with isoniazid (INH-15mg/kg, maximum 400mg), rifampin (RIF-15mg/kg, maximum 600mg), and streptomycin (SM-30mg/kg, maximum 1g) daily for 15 days, treatment was completed with the same dose of INH and RIF twice a week up to total period of nine months. Twenty children with tuberculosis have been treated with the INH (10mg/kg, maximum 400mg), and RIF (10mg/kg, maximum 600mg) daily 15 days, than up to total period of nine months two days on a week since 1986. The main part of the patients had pulmonary tuberculosis (75.4%), the others had lymph nodes (9.2%), pleural (6.9%), bone and joint (4.6%), miliary (3.1%), and abdominal tuberculosis (0.8%). There was an excellent clinico-radiologic response to the treatment at each group. Only one relaps occurred 18 months later at the second group who had lymph node tuberculosis. There wasn't any serious adverse drug reaction, except for one patient in the first group who had transient elevation of hepatic enzymes. Short course, low dose, intermittent chemotherapy is effective, economical, and has minimal side effects for pulmonary and extra pulmonary tuberculosis in childhood.

Key Words: Childhood tuberculosis, Short course tuberculosis chemotherapy, Intermittent tuberculosis chemotherapy

Anatolian J Pediatr 1993, 2:5-9

ha çalışmalarına göre halen dünya üzerinde 1.7 milyar insan tüberküloz basili ile enfektedir (1). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığının verilerine göre (1982) tüberküloz prevalansı binde 3.58'dir (2). Yaş gruplarına göre yapılan bir çalışmaya göre ülkemizde (1983) tüberküloz insidansı 0-6 yaş grubunda yüzbinde 19, 7-14 yaş grubunda ise yüzbinde 24 olarak saptanmıştır (2). Ankara'nın bazı bölgelerinde 1973-1984 yılları arasında bölge ilkokullarına kaydolun aşısız öğrencilerde tüberkülin ta-

rama sonuçlarına göre altı yaş grubu çocuklarda PPD pozitifliği yaklaşık %50 olarak saptanmıştır (3). 8u oranlar ülkemizde tüberkülozun çocukluk döneminin önemli bir sağlık sorunu olduğunun göstergesidir. Tüberküloz tedavisinin geliştirilmesi ile giderek azalan morbidite ve mortaliteye karşılık, halen uygulama kolaylığının sağlanması ve gereksiz ilaç kullanımının önlenmesi için yeni tedavi rejimleri denenmektedir. Kısa süreli intermitant tedavi yöntemi bu amaçlarla tüberküloz tedavisinde yerini almıştır.

Tüberküloz vakalarında kısa süreli tedavinin etkinliğinin araştırılması 1960'lı yıllardan başlayarak önce hayvan deneylerinde kısa süreli tedavide antitüberküloz ilaçların etkinliklerinin değerlendirilmesi (4,5), daha sonra erişkin hastalarda değişik ilaç kombinasyonlarının üç aydan başlayan değişik sürelerde devamlı ve intermitant uygulama sonuçlarının karşılaştırılması ile devam etmiştir (6-10). Elde edilen verilerin değerlendirilmeleri sonucunda izonlazid (INH) ve rifampisin'in (RIF) bakterisidal etkinliklerinin kısa süreli tedavide rahatlıkla uygulanabilir nitelikte olduğu, streptomisin (SM) ve pyrazinamidin de (PZA) uygulanabileceği ve tedavi süresinin en az altı ay olması gerektiği bildirilmiştir (11-16). Kısa süreli intermitant tedavinin geniş hasta serilerine uygulanması Dütt ve arkadaşlarınınca (17,18) erişkin hastalarda gerçekleştirilmiştir. Başlangıçta bir ay süreyle INH 300mg, RIF 600mg uygulaması sonrası INH 900mg ve RIF 600mg dozlarında haftada iki gün sekiz ay daha uygulanmış ve sağlanan kür %96 olarak bildirilmiştir. İlaç direnci, yan etki ve relaps açısından elde edilen sonuçlar da çok iyi olarak değerlendirilmiştir. Abernathy ve arkadaşları da (19) 1983 yılında aynı ilaç rejiminin çoğu akciğer tüberkülozu olan çocuklarda uygulanmasını ilk kez yayınlamış ve 50 vakada elde edilen sonuçlar aynı derecede başarılı olmuştur. Günümüzde halen çocukluk çağı tüberküloz vakalarında tedavi süresinin daha da kısaltılması konusunda karşılaştırmalı çalışmalar devam etmektedir ve elde edilen sonuçlar başarılıdır (20-23). Amerikan Toraks Cemiyeti'nin 1986 yılı (16) ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin 1992 yılındaki bildirisinde (24) çocukluk çağı akciğer tüberkülozu ve tüberküloz lenfadenopati vakalarında tedavi bir ay süre ile INH 10-15mg/kg (maksimum 300mg), RIF 10-20mg/kg (maksimum 600mg) her gün, daha sonra INH 20-40mg/kg (maksimum 900mg) ve RIF aynı dozda haftada iki gün olarak dokuz aya tamamlanması şeklinde önerilmektedir. Ayrıca t t aylık daha kısa süreli tedavinin de başlangıçta iki ay »re ile hergün tercihan INH, RIF, PZA'den oluşan ilaç reji, ile başlayıp, daha sonra ikili ilaç tedavisi ile yakın gözlem altında uygulanabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk hastanesinde 1978 yılından beri akciğer ve akciğer dışı tüberküloz vakalarında başarılı bir şekilde uygulanan kısa süreli intermitant tedavi yönteminin toplu sonuçları değerlendirilerek, geniş bir seride etkinliği araştırılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde 1978-1992 yılları arasında intermitant antitüberküloz tedavi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanısı klinik ve radyolojik bulguları, tüberkülozlu ile temas öyküleri, PPD testi sonuçları, pozitif kültür sonuçları ve patoloji bulguları doğrultusunda konuldu. Ateş, kronik öksürük, terleme, halsizlik, kilo alamama veya kilo kaybı öyküde tüberküloz lehine alınan bulgularıdır. Fizik incelemede akciğer bulguları, lenfadenopati, hepatosplenomegali, eritema nodosum, kemik veya eklemde şişlik, kızarıklık, ağrı hastalığın yerleşim yerine göre saptandı. Akciğer grafilerinde lenfadenopati, konsolidasyon, infiltrasyon, ateletaksi, milier görünüm, kalsifikasyon, kavern görünümü, plevral effüzyon tüberküloz lehine alındı. Tüberkülin testi pozitifliği aşısız çocuklarda 10mm ve üzeri, aşıllılarda ise 15mm ve üzeri kabul edildi. Akciğer tüberkülozu vakalarının 87'sinden alınan açlık mide sularında aside rezistan bakteri direkt olarak bakıldı ve kültür için Löwenstein-Jensen besiyerine ekim yapıldı. Tüm lenf bezleri, iki karaciğer, bir akciğer, beş kemik tüberkülozu vakasından alınan doku örneklerinden patolojik inceleme yapıldı.

Akciğer, lenf bezi, milier, plevral, kemik ve abdominal tüberkülozlardan oluşan 110 hastaya 15 gün süre ile her gün INH 15mg/kg (maksimum 400mg), RIF 15mg/kg (maksimum 600mg), SM 30mg/kg (maksimum 1gr) verildikten sonra, tedavi dokuz aya aynı dozda haftada iki gün INH ve RIF ile tamamlandı. Binkokuzyüzseksenaltı yılından başlayarak yeni bir protokol ile ise 20 hastaya başlangıçta yoğun tedavi döneminde uygulanan üçlü tedavi yerine INH 10mg/kg (maksimum 400mg) ve RIF 10mg/kg (maksimum 600mg) 15 gün süre ile hergün verildi, tedavi aynı dozlarda INH ve RIF ile dokuz aya haftada iki gün olarak tamamlandı. Tedavi başlangıcında hastaların hepsinin karaciğer enzim düzeyleri değerlendirildi. Hastalar tedavileri süresince ve tedavi sonrası belli aralıklarla izlendiler. Vakaların tedavi sonrası klinik düzelleme kriteri olarak ağırlık artımları, iştahlarının düzelmeleri, ateş ve terlemenin düzelmeleri, öksürük yakınmalarının azalması veya geçmesi alındı.

SONUÇLAR

Yüzotuz tüberküloz vakasının 53'ü kız, 77'si erkekti. Yaşları altı ay ile 17 yaş arasında değişiyordu (Tablo 1). Tüberküloz vakaları en fazla akciğer tüberkülozu olmak üzere milier tüberküloz, tüberküloz lenfadenit, tüberküloz plörezi, kemik, eklem ve abdominal tüberkülozlardan oluşuyordu (Tablo 2). Vakaların 41'inde (%31.5) tüberkülozlu ile kar, 'aşma öyküsü bulundu. BCG aşısı olmayan hasta savu-: /Q'du (%60.8). Tüberkülin testi pozitifliği 109 vakada (%83.8) saptandı. Biyopsi alınan 12 lenf nodu, bir akciğer, iki karaciğer,

Tablo 1. Tüberküloz vakalarının yaşlara göre dağılımı

Yaşlar	0-1 yaş	2-3 yaş	4-6 yaş	7-12 yaş	13 yaş ve üstü	Toplam
Vaka sayısı (%)	16(12.4)	39(30)	28(21.5)	29(22.3)	18(13.8)	130(100)

Tablo 2. Tüberküloz vakalarının organ tutulumuna göre dağılımı

Tutulan organ	Grup I (n:110)(%)	Grup II (n:20)(%)	Toplam (n:130)(%)
Akciğer	89(80.9)	9(45)	98(75.4)
Lenf nodu	5(4.5)	7(35)	12(9.2)
Plevra	7(6.4)	2(10)	9(6.9)
Eklem ve kemik	5(4.5)	1(5)	6(4.6)
Milier	4(3.7)	-	4(3.1)
Abdominal	-	1(5)	1(0.8)

beş kemik dokusunda sonuçlar tüberküloz ile uyumlu olarak değerlendirildi. Lenf nodu biyopsilerinden biri akciğer ve lenf nodu tüberkülozu birlikte olan bir hastadan yapıldı. Karaciğer biyopsileri ise daha sonra milier tüberküloz tanısı alan ve hepatomegalisi olan iki hastaya yapıldı. Açlık mide suyunda kültür pozitifliği akciğer tüberkülozlu 26 vakada (%26.5) saptandı. Akciğer tüberkülozlu vakaların tanısı genellikle klinik ve radyolojik bulgular, PPD pozitifliği gözönüne alınarak konuldu (Tablo 3). Lenf nodu tüberkülozu ve kemik, eklem tüberkülozu vakalarının hepsinde tanı histolojik olarak desteklendi. Bir hastada karaciğer enzimlerinde yükseklik ve sarılık tedavi başlangıcında geçici olarak izlendi. Akciğer tüberkülozu olan vakaların klinik düzelmeleri %83.7'sinde 0-1 ay içinde gerçekleşti (Tablo 4). Akciğer tüberkülozlu vakalarda ortalama radyolojik düzelme süresi ise iki-sekiz ay arasında idi (Tablo 5). Vakaların tedavi sonrası izlem süreleri altı ay ile 14 yıl arasında değişti (Tablo 6). Tedavi sonrası erken dönemde relaps görülmedi. Geç dönem relapsı II.gruptaki tüberküloz lenfadenitli bir vakada 18 ay sonra görüldü ve yeniden intermitant tedaviye başlandı.

TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Göğüs hastalıkları kliniğinde 1978 yılından başlayarak akciğer ve akciğer dışı tüberküloz vakalarında kısa süreli intermitant tedavi rejimi uygulanmaktadır. Vakaların %63.9'u altı yaş ve altındadır (Tablo 1). Tüberküloz tanısında klinik bulgular ve akciğer tüberkülozu vakalarında ise ayrıca radyolojik bulgular tanıda en önemli yeri tutmaktadır (Tablo 3). Benzer çalışmalarda da tanıda klinik bulguların yüksek oranlarda olduğu görülürken (20-23), Abernathy ve arkadaşlarının (19) çalışmalarında klinik %32 vakada tanıda yardımcı olmuştur. Ülkemizde rutin uygulaması olmasına karşın vakaların %60.8'ine daha önce BCG aşısı uygulanmıştır. Çocukluk çağı tüberküloz vakalarında tanıda önemli yeri olan PPD pozitifliği ise vakaların %83.8'inde bulunmuştur. Bu yüksek oran daha öncelikle çalışma gruplarında da saptanmıştır (20,21,23). Tanıda yardımcı kriterlerden olan tüberkülozlu ile karşılaşma oranı ise %31.5 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda bu oran daha düşüktürken (20) Abernathy ve arkadaşlarının (19) çalışmasında %66'dır. Kültür pozitifliği, I.gruptaki akciğer tüberkülozlu 23 vakada (%25.8) ve II.gruptaki akciğer tüberkülozlu üç (%33.3) vakada açlık mide sularında elde edilmiştir. Birinci gruptaki akciğer tüberkülozlu hastaların 78'inden AMS alındığı gözönüne alındığında oran %29.5'dir. Çocukluk çağı akciğer tüberkülozu vakalarında az oranlarda elde edildiği bilinen kültür pozitifliği (25) daha önceki çalışma gruplarına göre aynı veya daha yüksek oranlarda elde edilmiştir (19-23,25).

Vakalar tedavi sonrası relaps açısından başlangıçta üç ve altı ay, daha sonra senelik olarak izlendiler. İzlem süreleri altı ay ile 14 yıl arasında değişti. Başlangıç döneminde INH+RIF+SM'nin uygulandığı ilk gruptaki 110 vakada kür oranı %100 olarak bulunmuş ve relap-

Tablo 3. Tüberküloz vakalarının tanı kriterleri

Kriterler	Akciğer tüberkülozu			Plevral tüberküloz			lenf nodu tüberkülozu			Eklem ve kemik tüberkülozu			Milier tüberküloz			fibrotik tüberküloz		
	Srupl	SrupII	Toplam	SrupI	GrupII	Toplam	SrupI	GrupII	Toplam	GrupI	GrupII	Toplam	SrupI	SrupII	Toplam	SrupI	GrupII	Toplam
	»89 (t)	»9 (t)	»98 (t)	»7 (U)	n2 (t)	»9 (*)	»5 (*)	n7 (»)	n12 (»)	n:5(n)	r.I (»)	»6 (»)	s:4 (»)	»0(t)	»4 (»)	s:0 (t)	»=1(t)	t:1 (*)
Klinik	89(100)	9(100)	98(100)	7 (100)	2(100)	9(100)	5(100)	7(100)	12(100)	5(100)	1(100)	6(100)	4(100)	-	4(100)	-	1(100)	1(100)
Radyolojik	89(100)	9(100)	98(100)	7(100)	2(100)	9(100)	-	-	-	5(100)	1(100)	6(100)	4(100)	-	4(100)	-	1(100)	1(100)
PPD »	79(88.8)	9(100)	88(89.8)	6(85.7)	2(100)	8(88.9)	3(60)	5(71.4)	8(66.7)	2(40)	-	2(33.3)	2(50)	-	2(50)	-	1(100)	1(100)
Teas	33(37.1)	4(44.4)	37(37.8)	1(14.3)	KSO	2(22.2)	-	-	-	-	-	-	2(50)	-	2(50)	-	-	-
Bakteriyolojik	23(25.8)	3(33.3)	26(26.5)	-	-	-	-	1(14.3)	1(8.3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Patolojik	1(1.1)	-	1(1)	-	-	-	5(100)	7(100)	12(100)	5(100)	1(100)	Mico	2(50)	-	2(50)	-	-	-

Tablo 4. Akciğer tüberkülozu vakalarında klinik düzelme süreleri

Süre	Grup I (n:89)(%)	Grup II (n:9)(%)	Toplam (n:98)(%)
0-1 ay	73(82)	9(100)	82(83.7)
2-3 ay	15(16.9)	-	15(15.3)
4-6 ay	1(1.1)	-	1(1)

Tablo 5. Akciğer tüberkülozu vakalarında radyolojik düzelme süreleri

Süre	Grup I (n:89)	Grup II (n:9)(%)	Toplam (n:98)(%)
1-3 ay	12(13.5)	8(88.9)	20(20.4)
4-6 ay	17(19.1)	-	17(17.3)
7-9 ay	36(40.4)	1(11.1)	37(37.8)
10-12 ay	15(16.9)	-	15(15.3)
13-15 ay	6(6.7)	-	6(6.1)
16-18 ay	3(3.4)	-	3(3.1)

Tablo 6. Tüberküloz vakalarında tedavi sonrası izlem süreleri

Izlem süresi	Grup I (n:110)(%)	Grup II (n:20)(%)
6 ay	-	6(30)
7-12 ay	-	7(35)
13-24 ay	-	2(10)
3-4 yıl	-	2(10)
5-7 yıl	38(34.5)	-
8-10 yıl	27(24.6)	-
11-12 yıl	15(13.6)	-
13 yaş ve üstü	16(14.6)	-
Izlemden çıkan	14(12.7)	3(15)

sa rastlanmamıştır. Başlangıç döneminde sadece INH+RIF tedavisi uygulandığı II.gruptaki 20 hastada da tam iyileşme elde edilmiş, tüberküloz lenfadeniti olan bir vakada ise 18 ay sonra aynı yerde relaps saptanmıştır. Akciğer tüberkülozu olan ve olmayan vakaların tedaviye yanıtları arasında bir fark yoktur. Tedaviye yanıt çocukluk çağı tüberküloz vakalarında bakteriyel ojik çalışmalar kriter olarak kullanılmadığından, klinik 3 radyolojik düzelme bulguları gözönüne alınarak **dt,** --lendirilmiştir. Birinci gruptaki akciğer tüberkülozlu 89 vakanın %82'si ilk bir ay içerisinde ve tamamı ilk altı ayda klinik düzelme göstermiş; ikinci gruptaki dokuz hastanın ise tamamı ilk bir ay içinde klinik düzelme göstermiştir. Radyolojik düzelme süreleri ise beklendiği gibi daha uzun sürmüştür. Birinci gruptaki akciğer tüberkülozlu vakaların %13.5'i ilk üç ay içerisinde, %89.9'u ise ilk yıl içerisinde radyolojik olarak düzelme göstermiştir. İkinci gruptaki dokuz akciğer tüberkülozlu vakanın ise

%88.9'u ilk üç ay içerisinde, tamamı ise ilk dokuz ayda radyolojik düzelme göstermiştir. Radyolojik düzelme süresi daha önceki çalışmalarda da uzun bulunmuştur (19,21). Daha önceki çalışma gruplarında düşük oranlarda belirtilen ilaç yan etkilerine ait bulgular (19-23) I.gruptaki bir hastada sarılık ve karaciğer enzimlerinin yükselmesi şeklinde tedavinin başlangıcında saptanmış ve kısa süreli RIF kesilmesi sonucu bulgularının normale dönmesi ile tedaviye yeniden başlanmıştır. Bu kadar az oranda ilaç yan etkisinin görülmesinde vakaların yaş gruplarının yanında kullanılan ilaç dozlarının düşük tutulmasının da önemli rolü vardır.

Bizim çalışmamız çocukluk çağı tüberküloz vakalarında intermitant tedavinin uzun süredir uygulandığı oldukça geniş bir seriyi içermesi, akciğer dışı tüberküloz vakalarında da bu tedavinin uygulanmış olması, son altı yıldır tedavi başlangıcındaki üçlü tedavi yerine ikili tedavinin verilmesi ve çocukluk çağı akciğer tüberkülozlarında önerilen (16,24) tedavi dozlarına göre ilaç dozlarının daha düşük tutulmasına karşın elde edilen sonuçların başarılı olması ile önem taşımaktadır. Bizim ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde tedavinin uygulanabilme kolaylığı, ucuzluğu ve yan etkilerinin az görülmesi ile çocukluk çağı tüberküloz vakalarında intermitant kısa süreli tedavi ayrıca önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization: tuberculosis control programme. Geneva 1991 May; 2-3.
2. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı İstatistikleri 1988.
3. Akkaynak S. Tüberküloz ve Toraks 1985; 33:14-26.
4. Dickinson JM, Mitchison DA. Short-term intermittent chemotherapy of experimental tuberculosis in the guinea pig. Tubercle 1966; 47:381-93.
5. Grumbach F, Canetti G, Grosset J, Lirzin ML. Late results of long-term intermittent chemotherapy of advanced, murine tuberculosis: limits of the murin model. Tubercle 1967; 48:11-26.
6. Tuberculosis chemotherapy centre, Madras: A concurrent comparison of intermittent (twice weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. Bull WHO 1964; 31:247-71.
7. Hudson LD, Sharbaro JA. Twice weekly tuberculosis chemotherapy. JAMA 1973; 223:139-43.
8. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association: short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Lancet 1976; ii:1102-04.
9. Algerian Working Group/British M. Meal Research Council: controlled clinical trial comparing a 6 month and a 12 month regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis in the Algerian Sahara. Am Rev Respir Dis 1984; 129:921-8.

10. East and Central African/British Medical Research Council fifth collaborative study: controlled clinical trial of 4 short course regimens of chemotherapy (three 6 month and one 8 month) for pulmonary tuberculosis: final report. *Tubercle* 1986; 67:5-15.
11. Fox W, Mitchison DA. Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:325-53.
12. Fox W. The modern management and therapy of pulmonary tuberculosis. *Proc Roy Soc Med* 1977; 70:4-15.
13. Fox W. Whiter short-course chemotherapy? *Br J Dis Chest* 1981;75:331-57.
14. Pai CH, Gillis F, Marks MI. Present chemotherapy for tuberculosis. *J Infect Dis* 1982; 146:698-705.
15. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66:219-25.
16. American Thoracic Society: treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:355-63.
17. Dutt AK, Jones L, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with largely twice weekly isoniazid-rifampin. *Chest* 1979; 75:441-7.
18. Dutt AK, Stead WW. Short-course chemotherapy. The Arkansas experience. *Chest* 1981; 80:724-7.
19. Abernathy RS, Dutt AK, Stead WW, Moers DJ. Short-course chemotherapy for tuberculosis in children. *Pediatrics* 1983; 72:801-6.
20. Biddulph J, Kokoha V, Sharma S. Short-course chemotherapy in childhood tuberculosis. *J Trop Ped* 1988; 34:20-3.
21. Reis FJ, Bedran MBM, Maura JAR, Assis I, Rodrigues MESM. Six month isoniazid-rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:996-9.
22. Biddulph J. Short-course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Ped Infect Dis J* 1990; 9:794-801.
23. Kumar L, Dhand R, Singhi PD, Rao KLN, Katariya S. A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Ped Infect Dis J* 1990; 9:802-6.
24. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics: Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992; 89:161-5.
25. Smith MHD; Marquis JR. Tuberculosis and other mycobacterial infections. In: Feigin RD, Cherry JD, edit. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987:1:1342-87.