

## Yayma Pozitif Akciğer Tüberkülozlu Yeni Olgularda Hastanede Doğrudan Yönetim Tedavisinin Kendi Başına Tedavi Yöntemiyle Karşılaştırılması

Faruk Çiftçi\*, Erkan Bozkanat\*, Ömer Deniz\*\*, Ergun Tozkoparan\*\*, Oğuzhan Okutan\*, Ahmet İlvan\*, Hayati Bilgiç\*\*, Necmettin Demirci\*\*

\*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi

\*\*GATA Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

### Özet

**Amaç:** Yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastaların hastanede aldıkları başlangıç ilaç tedavisi döneminde; doğrudan gözetimli tedavi (DGT) yönteminin, kendi başına tedavi (KBT) yöntemine karşı etkinliğini belirlemek.

**Yöntem:** Randomize kontrollü, ileriye dönük planlı özellikte olan bu çalışma, hastanemizde 2002 yılında yapıldı. Daha önce tedavi almamış yayma pozitif 121 asker hasta (hepsi erkek) çalışmaya alındı. Hastanedeki antitüberküloz tedavi; çalışma grubunu oluşturan hastalara DGT ile kontrol grubunu oluşturan hastalara KBT ile verildi. Her hastada tüberkülin cilt testi (TCT), sigara içme süresi, radyolojik yaygınlık, kavite varlığı, bakteriyolojik konversiyon süresi, hastanede yatış süresi ve kür oranı saptandı. Bu değerler açısından iki grup karşılaştırıldı. Gruplardan elde edilen değerlerin normal dağılımlara uygunluğu One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile ölçüldü. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı student t testi ve  $\chi^2$  testi ile belirlendi. Değişkenlere ait değişim ölçüleri standart sapma olarak verildi.

**Sonuçlar:** DGT grubu 63 (ortalama yaş=21.54±2.17) hastadan, KBT grubu 58 (ortalama yaş=21.53±1.76) hastadan oluşuyordu. Gruplar arasında yaş, TCT, sigara içme süresi, radyolojik yaygınlık ve kavite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ortalama konversiyon süresi bakımından; DGT grubu (24.98±7.95 gün), kontrole (32.36±20.48 gün) göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (p=0.046). Hastanede yatış süresi değerlendirildiğinde; DGT grubu (29.82±6.54 gün) kontrol grubuna (37.97±18.87 gün) göre anlamlı olarak kısa bulundu (p=0.042). Kür oranları açısından ise DGT grubu lehine fark saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Çıkarım:** Yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastalarda, hastanede verilen başlangıç dönem tedavisinde; DGT'nin, KBT yöntemine göre bakteriyolojik konversiyon süresini ve hastanede yatış süresini kısaltma açısından daha etkin olduğu saptanmıştır.

Akciğer Arşivi: 2005; 6: 156-159

**Anahtar Kelimeler:** Doğrudan gözetimli tedavi, kendi başına tedavi

### Summary

#### Directly Observed Therapy Versus Self Administered Therapy For Patients of New Smear Positive Pulmonary Tuberculosis During Hospitalisation Period

**Aim:** To establish the usefulness directly observed therapy (DOT) versus self administered therapy (SAT) during the initial treatment which smear positive patients with pulmonary tuberculosis (TB).

**Method:** This randomized controlled, prospective study was done in our hospital in 2002. 121 soldier patients (all men) who had no treatment before and smear positive were enrolled into the study. The patients in the study group got their treatment with DOT in hospital while control cases took their drugs with SAT. It was established tuberculin skin test (TST), smoking period, radiologic involvement, cavitation, the time of bacteriologic conversion, hospitalization time and cure rates in all patients. According to those results, two groups were compared. The statistical significance was determined with student t and  $\chi^2$  tests.

**Results:** The group of DOT had 63 patients (average age=21.54±2.17). SAT group was 58 patients (average age=21.53±1.76). There was no significant differences between two groups for TST, smoking period, radiological involvement and cavity. In terms of average conversion time, DOT group (24.98±7.95 days) had significantly shorter time than SAT group (32.36±20.48 days, p=0.046). In consideration of hospitalisation time, DOT group (29.82±6.54 days) had also significantly shorter than SAT group (37.97±18.87 days, p=0.042). Although it was found the difference in favor of DOT group for cure rates, there was no statistical significance.

**Conclusion:** In patients with smear positivity, DOT are more effective than SAT especially for shortening bacteriological conversion and hospitalisation time during the initial treatment period in the hospital.

Archives of Lung: 2005; 6: 156-159

**Key Words:** Directly observed therapy, self administered therapy

## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1993 yılında tarihinde ilk defa bir hastalığı, tüberkülozu, küresel tehdit olarak ilan etti. Bir yıl sonra da DSÖ, acil eylem programı çerçevesinde Doğrudan Gözetim Tedavisi Stratejisi'ni (DGTS) açıkladı (1). DGT'den ilk defa altmışlı yılların sonunda Sbarbaro bahsetmiştir (2). Daha sonra bir dizi saha çalışması ile bu stratejinin bileşenleri ortaya konulmuştur. Buna göre; hedef bölgede tahmin edilen yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastaların %70'i saptanmalı ve bunların %85'i tedavi edilmelidir. Tanı-tedavi aşamaları izlenmeli ve kayıt altına alınmalı, tedavi süresince yeter derecede ilaç sağlanmalıdır. Bu stratejinin en önemli basamağı ise politik kararlılık ve devlet desteğidir (1).

DSÖ'nün 2005 verilerine göre, Dünya nüfusunun %77'si DGTS uygulanan ülkelerde yaşamaktadır. Dünya'daki 211 ülkeden 182'si DGTS'yi değişik seviyelerde uygulamaktadır (3). DGTS, değişik ülke ve coğrafyalarda, farklı kültür ve eğitim seviyesindeki hasta topluluklarına uygulanabilecek bir esnekliği bünyesinde taşır. Bu yüzden Dünya üzerinde birbirinden oldukça farklı DGT uygulamaları ortaya çıkmıştır (4,5). Güçlendirilmiş DGT; hastanın teşvik edildiği ve kolaylaştırıcı unsurların sağlandığı, ilaçların günlük veya aralıklı olarak verildiği, genelde evde yapılan ve en iyi kür oranlarının saptandığı bir yöntemdir. Basit DGT'de, tüm tedavi dönemi gözlem ve kayıt altına alınmakla birlikte kolaylaştırıcı unsurlar kullanılmamaktadır. Modifiye DGT ise; hastalığın başlangıç döneminde genellikle hastanede yatarak gözlemlenilen tedaviyi takiben, idame döneminde evde kendi başına tedaviyi (KBT) içermektedir (4,5).

Ülkemizde, yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavinin başlangıç dönemi tamamen veya kısmen hastanede yatarak yapılmaktadır. İdame tedavi döneminde ise verem savaş dispanserlerinin aylık kontrolleri eşliğinde KBT yöntemi uygulanmaktadır. Ülkemizde, idame tedavi dönemindeki ilk resmi DGT uygulamaları, 2002 yılında bazı pilot bölgelerde başlatılmıştır. Hastalığın başlangıç döneminde hastanede yatarak alınan tedavinin DGT ile olduğu kabul edilmektedir.

Tüberküloz basilinin major antitüberküloz ilaçlara karşı doğal direnci yok denecek kadar azdır. Rastlanan direncin çoğunluğu sekonderdir. Primer ilaç direnci olarak kabul edilenler olgular da aslında sekonder dirençli hastadan bulaş sonucu ortaya çıkanlardır (6). İlaç direnci ve özellikle çok ilaca direnç (ÇİD), basil yükünün fazla olduğu hastalığın başlangıç dönemindeki ilk 2 ayda yapılan yanlış, eksik, gözetimsiz tedaviler ve tedavi terkleri ile ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde yılda 500'ün üzerinde ÇİD olduğu tahmin edil-

mektedir (6). Bu duruma göre; hastanelerimizde yapılan başlangıç dönem tedavilerinde önemli sorunlar olduğu ve DGT'nin uygulanmadığı ortaya çıkmaktadır. Biz bu çalışmada hastanede uygulanan antitüberküloz tedavide DGT'nin önemini ortaya koymaya çalıştık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, İstanbul GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi Tüberküloz Servisi'nde 1 Ocak 2002 – 30 Haziran 2002 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya ilk defa akciğer tüberkülozu tanısı konan ve daha önce tüberküloz tedavisi almayan, yayma pozitif asker hastalar alındı. Hastalar, randomize olarak çalışma ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Çalışma grubundaki hastalara ilaçlar hastanede yattıkları her gün DGT ile verildi. Kontrol grubundaki hastalara ilaçlar günlük olarak verildi, ancak ilaç alımı hakkında doğrudan gözetim yapılmadı. Tüm hastalarda tedavi öncesi tüberkülin cilt testi (TCT), sigara içme süresi, radyolojik yaygınlık ve kavite varlığına bakıldı. Hastalar, radyolojik tutulumlarına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere derecelendirildi (Tablo.1). Çalışmamızdaki radyolojik yaygınlık derecelendirmesi, Somoskövi'nin çalışmasındaki skala modifiye edilerek yapıldı (7,8). Çalışmaya katılan tüm hastalardan tedavi öncesi en az üç defa bakteriyolojik örnek (balgam ve/veya mide suyu) alındı. Bu örneklerden en az iki yayma pozitif olanlar çalışmaya kabul edildi. Her hasta da bakteriyolojik konversiyon süresi saptandı. Bunun için tedavinin 15. gününden itibaren bir hafta arayla bakteriyolojik örnekler alındı. Birbirini takiben saptanan iki negatif sonuç, yayma konversiyonu olarak kabul edildi. Bakteriyolojik olarak yayma konversiyonu olan ve belirgin klinik-radyolojik düzelme saptanan hastalar taburcu edildiler. Tüm olgularda hastane yatış süresi saptandı. Taburcu edilen hastaların tedavileri, altı aya tamamlanacak ve oturdukları yerlere en yakın Verem Savaş Dispanserleri'nce aylık olarak takip edilecek şekilde planlandı. Altı aylık antitüberküloz tedaviyi tamamlayan tüm hastalar tekrar hastaneye yatırıldı ve bakteriyolojik örnek (balgam ve/veya mide suyu) alınarak kür oranları saptandı. Gruplardan elde edilen değerlerin normal dağılımlara uygunluğu One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile ölçüldü. Değişkenlere ait değişim ölçüleri standart sapma olarak verildi. Ancak çok yüksek olan standart sapma değerlerinin yanlarına standart hata değerleri de eklendi.

DGT ve KBT grupları arasındaki; yaş, sigara kullanım süresi, TCT, bakteriyolojik konversiyon, hastane yatış süresi ve kür oranları karşılaştırması student t testi ile; radyolojik yaygınlık ve kavite varlığı karşılaştırması ise  $\chi^2$  testi ile yapıldı.

**Tablo 1: Radyolojik Sınıflama.**

Gruplar	Tutulan akciğer alanı
Hafif	Radyolojik tutulum, her iki akciğer toplam alanının 1/6'sı kadar
Orta	Radyolojik tutulum, her iki akciğer toplam alanının 2/6'sı kadar
Ağır	Radyolojik tutulum, her iki akciğer toplam alanının 3/6 ve daha fazlası

## Sonuçlar

Çalışma grubu (DGT), hepsi erkek 63 hastadan (ortalama yaş=21.54±2.17) oluşuyordu. Kontrol grubu (KBT), hepsi erkek 58 hastadan oluşuyordu (ortalama yaş=21.53±1.76). Her iki grup tedavi öncesi, çalışmada bakılacak olan parametreleri etkileme ihtimali olan bazı özellikler açısından karşılaştırıldı (Tablo II). Yaş, radyolojik yaygınlık, kavite, sigara kullanım süreleri ve TCT açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0.99, 0.63, 1, 0.57, 0.71).

DGT ve KBT grupları tedavi yöntemi etkinliği açısından 3 değişik parametreyle karşılaştırıldı (Tablo III). Ortalama konversiyon süresi bakımından; DGT grubu (24.98±7.95 gün), kontrole (32.36±20.48 gün) göre anlamlı olarak üstün bulundu (p=0.046). Ortalama yatış süresi bakımından; DGT grubu (29.82±6.54 gün) kontrole göre (37.97±18.87 gün) istatistiksel olarak anlamlı biçimde kısa bulundu (p=0.042). Çalışma grubundaki 63 hastanın hepsinde (%100), kontrol grubunda ise 58 hastanın 55'nde (%94.82), altı aylık tedavinin sonunda bakteriyolojik kür saptandı. Kontrol grubundaki tedavi başarısızlığı olan üç hastanın ikisi tedavi terk, biri ise ÇİD olarak belirlendi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.17).

## Tartışma

DSÖ'nün son TB Kontrol Raporu'na göre DGTS uygulanan ülkelerdeki ortalama tedavi başarısı %82 iken, uygulanmayanlarda %68'dir (3). Bu belirgin fark bize aslında bilinen major antitüberküloz ilaçların tam uygulandığında ne kadar etkin olduğunu ve gerçek primer ilaç direnç oranlarının düşük olduğunu göstermektedir. Tüm dünyada ve ülkemizde; yüksek ilaç dirençlerinin nedenlerini hatalı tüberküloz kontrol programları veya uygulamalarında aramak gerekir. DSÖ'nün yayma pozitif yeni olgular için önerdiği standart tedavi rejimleri vardır. Buna göre ücretsiz, kısa süreli, hasta uyumlu ve doğrudan gözetimli olması istenen bu uygulamanın olmazsa olmaz koşulu; DGT'nin en azından hastalığın başlangıç döneminde uygulanmasıdır (3). Bunun sebebi, hastalığın başlangıç dönemindeki basil yükü fazlalığının; ilaç direnci gelişimi için uygun bir ortam

oluşturmasıdır. Bu dönemde hastalığa hakim olan A ve B grubu basiller, yetersiz doz ve/veya eksik ilaç seviyeleri ile karşılaştığında mutant bir basil popülasyonu oluşturabilecek sayı çokluğundadırlar. Antitüberküloz tedavinin idame dönemi de önemli olmasına rağmen, bu ikinci dönemde yapılacak eksik tedavi veya hatalı bir uygulama, çoğunlukla direnç gelişimine neden olmaz, sadece nüks ihtimalini artırır. Çünkü bu dönemde, aktivitesi, üremesi ve patojenitesi azalmış C grubu yarı dorman basiller hastalık tablosuna hakimdir. Bunlar, çoğu zaman ilaç direnci geliştirecek sayıya ulaşamazlar (9).

Ülkemizde yayma pozitif yeni olgularda başlangıç dönem tedavisi tamamen veya kısmen hastanede yatarak verilmektedir. Bu tedavi ünitelerinin çoğunluğunu; göğüs hastalıkları hastaneleri ile fakülte, devlet ve askeri hastanelerin göğüs hastalıkları servisleri oluşturmaktadır. Bu hastanelerde verilen tedavilerin gözetimli olup olmadığı hakkında elde yeterli veriler ve belgeler olmamakla birlikte, genellikle DGT uygulandığı kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda ülkemize ait yayınlanan çeşitli dirençli olgu serileri incelendiğinde, ÇİD olgularının tüm tüberküloz olgularının yaklaşık %3'ünü oluşturduğu anlaşılmaktadır (6,10-15).

Çalışmamızda öncelikle çalışma ve kontrol grupları, çalışmada bakılacak olan parametreleri etkileme ihtimali olan bazı özellikler açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada; basil yüküne dolayısıyla bakteriyolojik konversiyon süresine etkisi nedeniyle radyolojik yaygınlık ve kavite varlığına bakıldı. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Hastanede yatma süresini etkileme olasılığı açısından yaş karşılaştırması, hastanın immün direncini dolaylı olarak gösterdiği için de TCT'ne bakıldı ve yine anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo II).

Tedavi öncesi hemen hemen tüm yönleriyle benzerlik gösteren bu iki grupta; hastanede verilen başlangıç dönem tedavisi sonrasında, DGT grubu lehine daha kısa ve istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere, yaklaşık 8 günlük, konversiyon süresi farkı saptandı. Aynı süreçte, DGT grubunun hastanede ortalama yatış süresinin yaklaşık 8 gün daha kısa olduğu saptandı (Tablo III). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı, benzer çalışmalarda, büyük hasta gruplarında bu süre farkının maliyet etkinlik açısından bakıldığında ne kadar önemli olabileceği görülmektedir (16). Altı aylık antitüberküloz tedaviyi takiben hastalarda kür oranlarına bakıldı. DGT grubundaki tüm hastalarda kür saptanır-

Tablo II: DGT ve KBT Gruplarının Tedavi Öncesi Arkaplan Denklik Karşılaştırması.

	Çalışma grubu (DGT)			Kontrol grubu (KBT)			P değeri
Olgu sayısı	63			58			
Yaş ortalaması	21.54±2.17			21.53±1.76			0.99
Radyolojik yaygınlık (olgu sayısı)	Hafif	Orta	Ağır	Hafif	Orta	Ağır	
	22	20	21	19	18	21	0.63
Kaviteli olgu sayısı	44			40			1
Sigara*	4.50±3.88			5.17±7.37			0.57
TCT (mm)	15.96±3.91			16.28±4.06			0.71

\*Paket yıl olarak kişi başı ortalama sigara içme süresi

Tablo III: DGT ve KBT Gruplarının Tedavi Yöntemi Etkinliği Açısından Karşılaştırılması.

	Çalışma grubu (DGT)	Kontrol grubu (KBT)	P değeri
Ortalama konversiyon süresi (gün)	24.98±7.95* (±1.12)**	32.36±20.48* (±3.41)**	0.046
Ortalama hastane yatış süresi (gün)	29.82±6.54* (±1.38)**	37.97±18.87* (±2.47)**	0.042
Kür oranı	63/63 (%100)	55/58 (%94.82)	0.17
*standart sapma, **standart hata			

ken KBT grubundaki 3 hastada tedavi yetmezliği saptandı. Tedavinin altıncı ayında yayma pozitifliği saptanan bu 3 hastadan ikisi tedavi terk, biri ise ÇİD olarak belirlendi. DGTS'ye geçme aşamasında olan ülkemizde, hastanelerde yapılan başlangıç ilaç tedavisi muhakkak DGT ile yapılmalıdır. Aksi halde ÇİD sorunu ile yakın bir gelecekte karşı karşıya kalmamız kaçınılmazdır. İdame tedavi döneminde yapılacak olan DGT sadece nüks sayısını azaltacaktır. Literatüre bakıldığında; benzer birkaç çalışma vardır. Bunlardan Toyota ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı çalışmada; kültür pozitif tüberkülozlu 135 olguya hastanede DGT uygulanmış ve tedavi tamamlama oranları bakımından 124 olguluk kültür pozitif KBT grubuyla karşılaştırılmıştır. DGT grubunda bu oran %94.1 iken, KBT grubunda %87.9 olarak saptanmıştır (17).

Norval ve arkadaşlarının Kamboçya ulusal tüberküloz verilerini derlediği çalışmada; Ülkedeki tüberküloz olgularının %75'nin hastanelere yatarak başlangıç dönem tedavisini almakta oldukları ve 1994'ten itibaren tüm ülkede DGTS uygulanmaya başlandığı belirtilmiştir. Bu çerçevede hastanelerdeki DGT uygulanan dönemle önceki dönem tedavi başarısı açısından karşılaştırılmış ve %40-50'lerdeki oranın %89'a çıktığı bulunmuştur (18).

Tandon ve arkadaşlarının Hindistan'da bir göğüs hastalıkları hastanesinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; hastanede DGT uygulaması, tedavi terki ve kür oranları açısından çok etkin bir yöntem olarak bulunmuştur (19).

Davidson'un Amerika Birleşik Devletleri, Filedefiya'da yaptığı retrospektif çalışmada, başlangıç dönem tedavisinde DGT ile KBT karşılaştırılmış ve tedavi tamamlama ilk grup için %70, ikincisi için ise %53 bulunmuştur (20).

Bizim bu çalışmada bulduğumuz sonuçlarda iki grup arasında literatürdeki kadar belirgin fark yoktur. Bununla birlikte çalışmalarda saptanan tedavi başarı oranlarında genelde bir paralellik söz konusudur.

Sonuç olarak; biz bu çalışmada yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastalarda, hastanede verilen başlangıç dönem tedavisinde, DGT'nin, KBT yöntemine göre daha iyi kür oranı ve daha kısa hastane yatış sürelerine sahip olduğunu ve de özellikle bakteriyolojik konversiyon süresini kısaltma açısından daha etkin olduğunu saptadık.

## Kaynaklar

1. World Health Organization Global Tuberculosis Programme. Framework for effective tuberculosis control. WHO/TB 1994; 94:179.
2. Sbarbaro JA, Johnson S. Tuberculous chemotherapy for recalcitrant outpatients administered directly twice weekly. Am Rev Respir Dis 1968; 97: 885-903.
3. Global TB Control. WHO Report 2005: 1, 28-29, 33-4.
4. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis. JAMA 1998; 279: 943-8.
5. Moulding TS. Medication monitors to treat tuberculosis (a supplement to directly observed therapy). Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 989-91.
6. Çalışır HC. Tüberkülozda direnç sorunu ve dirençli tüberküloz tedavisi. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi 2001; 4: 47-56.
7. Somoskövi A, Zissel G, Zipfel PF et al. Different cytokine patterns correlate with the extension of disease in pulmonary tuberculosis. European Cytokine Network 1999; 10: 135-42.
8. Çiftçi F, Deniz Ö, Bozkanat E, Kartaloğlu Z, İlvan A, Demirci N. Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Tüberkülin Deri Testi ile Radyolojik Tutulum ve Yayma Pozitifliği Arasındaki İlişki. Akciğer Arşivi 2003; 4: 85-8.
9. Mitchison D. Mechanisms of the action of drugs in the short-course chemotherapy. Bull Int Union Tuberc 1985; 60: 36-40.
10. Törün TH. Çok ilaca dirençli 110 akciğer tüberkülozu olgusunun tedavi sonuçları. Uzmanlık Tezi. İstanbul 1998.
11. Tahaoglu K, Törün T, Sevim T et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. N Engl J Med 2001; 345: 170-4.
12. Tahaoglu K, Kizkin O, Karagoz T, Tor M, Partal M, Sadoglu T: High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. Tuber Lung Dis 1994; 75: 324-8.
13. Bengisun JS, Karnak D, Palabiyikoglu I, Saygun N: Mycobacterium tuberculosis drug resistance in Turkey. Scand J Infect Dis 2000; 32: 507-10.
14. Balci I, Dikensoy O, Bayram A, Filiz A: Drug-resistant tuberculosis at the University Hospital in Gaziantep, South-eastern Turkey. J Int Med Res 2000; 28: 300-6.
15. Şipit TY, Çalışır HC. Tüberkülozda ilaç direnci ve Türkiye. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46(Ek 1): 4-11.
16. Snyder DC, Chin DP. Cost-effectiveness analysis of directly observed therapy for patients with tuberculosis at low risk for treatment default. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 582-6.
17. Toyota E, Kobayashi N, Houjou M et al. Usefulness of directly observed therapy (DOT) during hospitalization as DOTS in Japanese style. Kekkaku 2003; 78: 581-5.
18. Norval PY, San KK, Bakhim T et al. DOTS in Cambodia. Int J Tuberc Lung Dis. 1998; 2: 44-51.
19. Tandon M, Gupta M, Tandon S et al. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomized trial at a tertiary care hospital. Indian J Med Sci. 2002; 56: 19-21.
20. Davidson BL. A Controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. Chest 1998; 114: 1239-43.