

TÜBERKÜLOZ OLGULARINA YAKLAŞIMDA DOKTOR NELERİ YAPMALI, NELERİ YAPMAMALIDIR?

Uzm. Dr. Ayşenaz ÖZCAN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Tüberkülozun son yıllarda tüm dünyada artış göstermesinde, göçler ve HIV endemisi gibi faktörlerin yanı sıra, hekimlerin tüberküloz kontrol programlarına uymaması, gözetimsiz tedavi uygulamaları ile yetersiz tanı ve tedavi yaklaşımları önemli rol oynamaktadır. Bir toplumda tüberküloz kontrolü sağlamanın temeli; olguların erken tanısı ve uygun tedavisidir. Akciğer tüberkülozunda geç tanı, kötü prognoz ve yeni tüberküloz olguları ile birliktedir.

Tüberküloz savaşımında en önemli silah, toplumun ve hekimlerin tüberküloz ve kontrolü hakkında bilgilendirilmesidir. Tüberküloz olgularında, tedavi başlanana kadar hasta ve doktora bağlı gecikmelerin değerlendirildiği, Güney Afrika' da yapılan bir çalışmada, hospitalize edilen tüberküloz olgularında, tedavi gecikmesi, ortalama 10 hafta bulunmuş ve hasta gecikmesinin önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Hasta gecikmesi ve sağlık sisteminden kaynaklanan gecikmenin değerlendirildiği benzer bir araştırmada; New York' ta daha

önce tüberküloz tedavisi almamış, kültür üremesi olan olgularda, semptomların başlangıcından tedaviye kadar geçen süre; yayma pozitiflerde 35 gün, yayma negatiflerde 79 gün(ortalama 57 gün) bulunmuştur.

TÜBERKÜLOZ TANISINDA HEKİM NE YAPMALIDIR?

Hekim, tüberküloz semptomatolojisini çok iyi bilmelidir. Akciğer tüberkülozunda klinik tablo, basil ile organizma arasındaki savaşa bağlı olarak, asemptomatik hastalıktan, ileri derecede akciğer parankim harabiyeti sonucu solunum yetmezliği gelişmiş hastalara kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkar. Semptomlar, genel semptomlar ve solunum sistemi semptomları olarak ayrılır;

Genel semptomlar: Ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi, huzursuzluk, baş ağrısıdır. En sık görülen semptom ateştir ve genellikle subfebrildir. Tipik olarak akşamüstü yükselir ve gece terleme ile normale iner, antibiyotiklere cevap vermez.

Solunum sistemi semptomları: Öksürük, balgam, hemoptizi, nefes darlığı, göğüs ve sırt ağrısıdır. Öksürük en sık rastlanan semptomdur, üç haftayı geçen öksürükte tüberkülozdan şüphe etmek gerekir. Başlangıçta kuru iken, doku nekrozunu takiben prodüktif olur. Hemoptizi görülebilir, ancak her zaman aktif hastalığı göstermez. Geçirilmiş tüberküloza bağlı bronşektazide, kavite duvarında Rasmussen anevrizması varlığında, kavite içindeki aspergillomalarda, rezidüel kavitelerden veya kalsifiye lezyonların hava yolu lümenini aşındırmasına bağlı hemoptizi olabilir. Göğüs ağrısı sıklıkla lokalize ve plöritik karakterdedir. Nefes darlığı, akciğerlerde yaygın hastalığı işaret eder.

Tüberküloz tanısında en önemli basamak, tüberkülozdan şüphe etmektir. Klasik bir olguda izlenen öksürük, gece terlmesi, zayıflama gibi zengin semptomatolojiyi her zaman görmeyebiliriz, sadece halsizlik veya işsizlik gibi nonspesifik semptomlar olabilir.

Yukarda sayılan semptomlardan biri yada birkaçı varsa, üç haftayı geçen öksürük, nedeni bulunamayan ateş, hemoptizi varlığında; üç balgam yaymasında aside rezistan basil (ARB) aranmalıdır. Balgamın mikroskopik incelenmesi, spesifitesi yüksek, uygulaması kolay ve ucuz, saha çalışmalarında kolayca yapılabilen bir tetkiktir. Kültür pozitif olguların, yaklaşık %70'ini saptayabilmektedir, ancak teksif yapılamayan şartlarda duyarlılığı düşmektedir. DSÖ, iki gün içerisinde en az üç balgam örneği alınmasını önermektedir.

Balgam çıkaramayan olgularda, balgam indüksiyonu yapılmalıdır. Mikroskopik inceleme için, açlık mide suyu ve bronkoskopik lavaj sıvısı da kullanılabilir.

Tanıda altın standart; kültürde üremedir, ancak uzun zaman ve ekipman gerektirmesi en önemli dezavantajlarıdır. Her yerde kültür yapılamamakta, tanı klinik bulgular, akciğer grafisi ve balgam yayması ile konulmaktadır. Yaymada görülen aside dirençli basiller, saprofit veya patojen tüberküloz dışı mikobakterilere yada başka nedenlere bağlı olabilir. Bu nedenle pozitif kültür tanıyı kesinleştirir, yayma negatif olgulara tanı konma oranı artar.

Ülkemizde ilaç direnci oranlarının yüksek olması nedeniyle, olanak varsa tedavi başlanmadan her hastaya kültür ve duyarlılık testleri yapılmalıdır.

Üç balgam yayması negatif olan hastalar, ayırıcı tanı olanakları olan merkezlerde değerlendirilmelidir. Balgam sayısı beş, altı olmalı, en az üç balgam kültüre gönderilmeli, antibiyotik tedavisi sonrası hastalar yeniden değerlendirilmelidir.

Radyolojik inceleme ile aktif akciğer tüberkülozu tanısı konmamalıdır. Akciğer tüberkülozu düşünülen olgulara, arka-ön ve yan grafi çekilmelidir. Akciğer grafisinde, sıklıkla üst lob ve alt lob superior segment alanlarında infiltrasyon, kavite görülebilir. Milier, retikülonodüler gölgeler, kitle, lenfadenopati, plevral sıvı bulguları, pnömotoraks saptanabilir. Akciğer grafisinde görülen lezyonlar tüberküloz düşündürebilir, fakat aynı lezyonlar başka hastalıklarda da

görülebilir. Aktif tüberküloz tanısında akciğer grafisinin duyarlılığı %70-80, özgüllüğü %60-70' tir. Endobronşial tüberküloz ve immünsüprese kişilerde, özellikle HIV(+)' lerde akciğer grafisi normal olabilir.

Tüberkülin cilt testi, kişinin tüberküloz basili ile enfekte olduğunu gösterir, hastalığı göstermez. Ülkemizde rutin olarak BCG yapıldığı için pozitif bulunması beklenir. Erişkinlerde tanısal değeri düşüktür. Çocuk tüberkülozunda, temaslı taramasında tanıya katkıda bulunur.

Tüberküloz tanısı konan hastaların HIV sonucu bilinmelidir. HIV enfeksiyonu, yaklaşım ve tedaviyi etkileyebilir. Tüberküloz ve HIV enfeksiyonu prevelansı yüksek ülkelerde; tüberküloz tanısı konan hastalara, HIV testi yapılmalıdır. Tüm HIV pozitiflere de tüberkülin cilt testi yapılması önerilmektedir.

Tüberküloz tanısı konan hastalar, önceden tüberküloz tanı ve tedavisi almışlarsa bunun ayrıntıları öğrenilmeli ve dökümanite edilmelidir. Hastalar ve yakınları her zaman doğru bilgi vermeyebilir. Dispanser kayıtları, eski dosya ve akciğer grafileri, duyarlılık testleri varsa bunlar incelenmelidir.

Tüberküloz bildirimi zorunlu bir hastalıktır. Tüberküloz tanısı konan veya tüberküloza bağlı ölüm saptanan kişiler, bunu tespit eden hekim tarafından, İl Sağlık Müdürlüğü' ne bildirilir. Bildirimde bulunma, hastaların tedavilerinin sürekliliğinin sağlanması, yakınlarının muayenelerinin yapılabilmesi için gereklidir. Hastanın adı, soyadı, adresi, telefonu, bildirimi yapan

hekimin adı, soyadı, kurumu, bildirim tarihi yazılı olarak, bir hafta içinde İl Sağlık Müdürlüğüne bildirilir. İl Sağlık Müdürlüğü de hastanın bağlı olduğu Verem Savaş Dispanserine bu bilgiyi iletir.

Umumi Hıfzısıhha Kanunu(UHK) madde 113'te, "Tüberküloz hastalarını ve tüberküloz ölümlerini saptayan hekim isim ve adresleriyle bildirimlerini yapmak zorundadır" denilmektedir. UHK madde 282' de ise buna aykırı hareket edenlere, üç aydan altı aya kadar hapis ve üç aya kadar meslekten men cezası yer almaktadır.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE HEKİM NE YAPMALIDIR?

Tüberküloz tedavi edilebilir bir hastalıktır.

Tedavide amaç kişiyi iyileştirmek olduğu kadar, toplumdaki diğer bireyleri de korumaktır. Tüberküloz tanısı konan hastanın, uzun süre, düzenli ilaç içmesini sağlamak bir hekimlik sanatıdır. Tüberkülozda tedavi ilkeleri Tablo I' de gösterilmiştir.

Tablo I: Tüberkülozda tedavi ilkeleri.

*Balgam incelemesi yapılmadan tedaviye başlanmamalıdır.

*En etkili, en güvenli ve en kısa süreli rejim seçilmelidir.

*Tek ilaçla tedavi yapılmamalı, kombine ilaç kullanılmalıdır.

*İlaçlar sürekli ve düzenli kullanılmalıdır.

*Tedavi süresi yeterli olmalıdır.

Tüberküloz tedavisinin başlıca amacı, tüberküloz basillerini hızla öldürürken, ilaç direnci gelişimini önlemek ve konakçı dokularından persistan basilleri temizleyerek nüks gelişimini önlemektir. Tüberküloz tanısı alan hastalara, kür sağlayacak ilaç kombinasyonu ile etkin bir tedavi rejimi oluşturulmalıdır. Ülkemizde olduğu gibi izoniyazid direncinin %4 'ten yüksek olduğu bölgelerde; başlangıç döneminde dört ilaç, idame döneminde en az iki ilaç kullanılmalıdır. Yeni olgularda, izoniyazid ve rifampisine, ilk iki ay pirazinamidin eklendiği, dördüncü ilaç olarak ta etambutol veya streptomisin uygulanıldığı rejim ile altı aylık tedavi yeterlidir. Yayma pozitif akciğer tüberkülozu olgularında, altı aydan kısa süreli rejimlerde, kabul edilemez yüksek nüks oranları bildirilmiştir. Bu nedenle altı aydan kısa süreli tedavi uygulanmamalıdır. Yeni olgularda tedavi sürerken, genellikle üçüncü ay sonunda duyarlılık testleri hekime ulaşmaktadır. Duyarlılık test sonuçlarına göre, tedaviden ilaç çıkarmak veya eklemek kabul edilemez yanlışlardır. In vivo ve in vitro uyumsuzluk olabilir veya ilaç direnci olmasına karşın rejimdeki diğer ilaçlar tedavi için yeterli olabilir. İlaç direnç sonuçlarına göre idame fazında hangi ilaçlarla tedaviye devam edileceği rehberlerde belirtilmiştir. Tedavinin beş ayı dolmadan tedavi başarısızlığı kararı verilmemelidir.

Yayma negatif ve akciğer dışı tüberkülozda, DSÖ üç ilaçla tedavi önermektedir, ancak ülkemizde dört ilaçla tedavi uygulanmaktadır. Çocuk tüberkülozunda da tedavi, erişkin olgular gibi dört ilaçla yapılmaktadır. Beş yaş altındaki çocuklarda, görme alanı

bakılamadığı için etambutol, rejimde yer almamalıdır.

Hastalar, günlük ilaçlarının hepsini, bir engel yoksa bir defada almalıdırlar. Ancak tolere edemeyen hastalarda ilaçlar bölünmüş dozlarda verilebilir.

İntermittan rejimler, yalnız doğrudan gözetimli tedavi(DGT) uygulanan şartlarda verilebilir. İnisiyal fazda basil yükü fazla olduğundan günlük tedavi önerilmemektedir, idame fazında intermittan tedavi verilebilir.

İkinci ay sonunda balgam ARB(+) ise, yeni olgularda inisiyal faz bir ay uzatılır. Üç ay sonunda veya daha sonra ARB(+) ise duyarlılık testleri tekrarlanmalı, aynı ilaçlar DGT ile verilmeye devam edilmelidir. Hasta uzmanlaşmış bir merkeze danışılmalıdır. Nüks veya terkten dönen olgularda tedavinin üçüncü ayı sonunda balgam ARB(+) ise uzmanlaşmış bir merkeze sevk edilmelidir.

Tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci saptanan olgularda tedavi

Tedavi başarısızlığı; ilaçları aldığından emin olunan hastada, tedavinin beşinci ayı sonunda, balgamda ARB(+) olmasıdır. Klinik ve radyoloji düzeliyor, ancak balgam yayması pozitif bulunuyorsa, bu durum kültür sonuçları ile doğrulanmalıdır. Bu hastaların değerlendirilmesi ve tedavilerinin düzenlenmesi, tüberküloz konusunda uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır. DSÖ, bu grup hastalarda beş majör ilaçla tedavi önermektedir. Bu öneri, kültür ve duyarlılık testi yapılamayan ülkeler için geçerlidir. Ülkemizde duyarlılık testleri sonucuna göre daha önceden kullanmadığı, duyarlı olduğu

bilinen en az üç olmak üzere altı, yedi ilaçla yeni bir rejim oluşturulmaktadır. Kronik olgularda, çok ilaca dirençli tüberküloz olma olasılığı yüksektir. Kronik olgular ve ilaç direnci saptanan olgular da, özelleşmiş merkezlerde tedavi edilmelidir. İlaç duyarlılık testi sonuçlarına göre optimal yeniden tedavi rejimleri oluşturulmalıdır. Başarısız olan bir rejime, asla tek tek ilaç eklenmemelidir, eklenen ilaca hızla direnç gelişecektir. Yeniden tedavi rejimi; levofloksasin gibi bir florokinolon, streptomisin gibi enjektabl bir ajan(daha önce kullanılmamış ve izolat duyarlı ise), amikasin, kanamisin, veya kapreomisin ve para-amino salisilik asit(PAS), sikloserin veya etionamid gibi oral ajan içermelidir. Tedavi başarısızlığı, kronik ve ilaç direnci olan olgulara mutlaka DGT uygulanmalıdır.

İlaç etkileşimleri, tedaviyi uygulayan hekim tarafından iyi bilinmelidir. Hasta, rifampisin karaciğer enzimlerini indükleyerek kan düzeyini düşüreceği; doğum kontrol hapi, oral antidiyabetik, oral antikoagülan, kortikosteroid, antiepileptik gibi bir ilaç kullanıyorsa, bu ilaçlarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Doğum kontrolü için alternatif bir yöntem önerilmelidir.

Hastanın, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa, takipleri yapılmalı, rehberlerde önerilen, özel durumlarda tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. Diyalize giren, böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda, gerekli ise ilaç dozları ve doz aralıkları ayarlanmalıdır.

Fiks doz preparatlar ülkemizde yoktur, ancak dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Isoniyazid+rifampisin ve isoniyazid+rifampisin+pirazinamid şeklinde preparatlar mevcuttur. Hasta uyumuna yararlı olmakta, hastanın bir ilacı içip, diğerini içmemesini önlemektedir. Hastalar ya hepsini içmekte ya da hiçbirini içmemekte, böylece direnç gelişme riski azalmaktadır. Yapılan biyoyararlanım çalışmalarında, bazı preparatlarda rifampisinin yeterli kan düzeyini sağlayamadığı gösterilmiştir. Bu nedenle biyoyararlanım çalışmalarının sonuçları bilinen preparatların kullanımı önerilmektedir.

Hekim, tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisin, streptomisin ve kinolon reçete ederken, “alternatif bir ilaç kullanabiliyordum?” sorusunu sormalı ve kesin endikasyon yoksa bu ilaçları kullanmamalıdır. Ülkemizde eczanelerde majör ve minör tüberküloz ilaçları serbest olarak satılmakta ve reçetesiz olarak alınabilmektedir. Ör: daha önce tüberküloz geçirmiş olan bir hasta, hemoptizi olduğunda, rifampisin alarak kullanabilmektedir.

Hastanede veya ayaktan tedavi arasında hastanın klinik, bakteriyolojik, radyolojik iyileşmesi ve bulaştıricılık açısından fark bulunmamaktadır. Bulaştıricılık tedavi başlanması ile hızla ortadan kalkar. Yaşamı tehdit eden ağır, dissemine formlar, ek hastalığı olan ve yakın izlemi gereken olgular hospitalize edilmelidir. Hospitalizasyonu önerilen olgular Tablo II’ de sıralanmıştır.

Tablo II: Hastaneye yatırılarak tedavi önerilen hastalar

Solunum yetmezliği olan, ilerlemiş kaviteli akciğer tüberkülozu olguları
Dissemine tüberküloz formları (milier tb , menenjit tb vb)
Massif hemoptizisi olanlar
Genel durumu bozuk hastalar
Diabetes mellitus(Kontrol altına alınamayan), Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer parankim hastalığı olanlar
Tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci olan olgular, kronik olgular
Tedaviye uyumsuz hastalar
Ciddi ilaç yan etkisi gelişenler
Evsizler
HIV(+) olgular
Alkolizm, IV ilaç kullanımı gibi tedaviye uyumu bozan durumu olan hastalar

Hasta Uyumu

Tüberküloz tedavisini düzenli, kesintisiz sürdürmek ve tamamlamak çok önemlidir. Bu nedenle hastalara gözetimli tedavi uygulanmalıdır. Hastaneye yatırmak, gözetimli tedavi ile eşdeğer değildir, hastanede de hastanın ilaçlarının içtiği görevli bir hemşire, hastabakıcı veya doktor tarafından görülmelidir.

Tedavi başlangıcında hekim, her hastaya, tüberküloz seyri, tedavisi, ilaç yan etkileri konusunda ayrıntılı bilgi vermeli ve hastanın sorularını cevaplamalıdır. Tedaviye uyumsuzluk; tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci gelişiminin en önemli sebebidir. Hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

Eğitim

Tüberküloz savaşımında sağlık personelinin ve toplumun eğitimi çok önemlidir.

Hastalar başlangıçta özelleşmiş merkezlere değil, bölgelerindeki sağlık kurumlarına başvurmalıdır. Hastayı ilk gören hekim, genellikle pratisyen hekim olmaktadır. Bu nedenle tıp fakültesini bitirirken doktorlar; kalp yetmezliği, diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklara yaklaşım hakkında olduğu gibi, tüberküloz hakkında da yeterli bilgi sahibi olmalıdır..

Tüberkülozlu hasta ile karşılaşan hekimlerin, bu konudaki bilgilerini yenilemeleri için düzenlenen mezuniyet sonrası kurslara katılımları sağlanmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'de, tüberküloz bildirimini yapan, göğüs hastalıkları uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, dahiliye uzmanı, çocuk hastalıkları uzmanı ve aile hekimlerine yapılan bir ankette: hekimlerin %22'si, üç balgamda ARB negatifse tüberküloz tanısının ekarte edileceğini belirtmiş, %26'sı fazla veya eksik tedavi seçenekleri önermiştir. Tüberküloz insidansı yüksek bir ülke olan Hindistan'da, bir tüberküloz sempozyumuna katılan 204 hekime uygulanan anketin sonucunda ise; tüberküloz şüphelenilen olguya, hekimlerin %12'si balgam tetkiki

isterken, %89.5'u akciğer grafisi istemiştir. Aynı hekim grubu, tedavi için 102 farklı rejim önermiş ve bunların sadece %29'u, ulusal tüberküloz kontrol programına uygun rejimlirmiştir.

Toplum eğitimi için; okullarda, askerlik sırasında, hapishane, bakımevi gibi toplu yaşanan yerlerde tüberküloz konusunda seminerler düzenlenmeli, broşürler dağıtılmalıdır.

ABD'de Kansas eyaletinde, tüberküloz için yüksek riskli popülasyon olarak kabul edilen zencilere yapılan anket sonucunda, kişilerin %90'ı tüberkülozun restoranda yemek yiyerek, %50' si de ortak tuvaletlerden bulaşacağını belirtmiş. Kişilerin çoğu, tüberkülozdan aşı ile hayat boyu korunabileceğini düşünüyormuş.

Sonuç olarak tüberküloz tanı ve tedavisinde sihirli bir formül yoktur. Hekimlerin tüberkülozlu olgulara yaklaşımda yapması gerekenler ve yapmaması gerekenler aşağıda özetlenmiştir.

Hekim neleri yapmalıdır?

*Üç haftayı geçen öksürük, balgam, ateş gibi semptomlarda tüberküloz düşünülmelidir.

*Tüberküloz olgularına bakteriyolojik tanı konulmalıdır. Olanaklı ise tüm olgulara kültür ve ilaç duyarlılık testleri yapılmalıdır.

*Üç balgam yayması negatif, akciğer tüberkülozu düşünülen olguların tanısı, ayırıcı tanı olanakları olan merkezlerde konulmalıdır.

*Tanı konulan hastaların bildirimi yapılmalıdır.

*Hasta ve yakınları tüberküloz ve tedavisi hakkında bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Diagnostic standarts and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395.
2. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-662.
3. Crofton J, Horne N, Miller F. Clinical Tuberculosis. 1.edition. London: The Macmillan Press Ltd.1992.
4. Foulds J, O'Brien R. New tools for the diagnosis of tuberculosis: the perspective of developing countries. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 778-783.
5. Githui WA. Issues facing tb control(5.1)(c) Diagnostic issues: problems of diagnostic facilities in developing countries. Scot Med J 2000; 45: 44-46.
6. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002.
7. Kocabaş A. Tüberküloz tedavisinde sorunlar. İn:Kocabaş A(ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü, 1. Baskı. Adana: Emel matbaası. 1991: 315-333.
8. Lazarus A, Sanders J. Management of tuberculosis. Postgrad Med 2000; 108: 71-74.
9. LoBue PA, Moser K, Catanzaro A. Management of tuberculosis in San Diego County: a survey of physicians' knowledge, attitudes and practices. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5: 933-938.
10. Marinac JS, Willsie SK, McBride D, Hamburger SC. Knowledge of tuberculosis in high-risk populations: survey of inner city minorities. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 804-810.

11. .Philheu JA. Tuberculosis 2000: problems and solutions. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 696-703.
12. .Pronyk PM, Makhubele MB, Hargreaves et al. Assesing health seeking behaviour among tuberculosis patients in rural South Africa. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5: 619-627.
13. .Rao SN, Mookerjee AL, Obasanjo OO, Chaisson RE. Errors in the treatment of tuberculosis in Baltimore. Chest 2000; 117: 734-737.
14. .Rossman MD, Mayock RL. Pulmonary Tuberculosis. İn: Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections, 4. edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999: 143-153.
15. Rossman MD, Oner-Eyuboglu AF. Clinical presentation and treatment of tuberculosis. İn Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM(eds). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 3. edition. New York: McGraw Hill Companies. 1998: 2483-2501
16. .Schluger NW. Changing approaches to the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2020-2024.
17. .Singla N, Sharma PP, Singla R, Jain RC. Survey of knowledge, attitudes and practices for tuberculosis among general practitioners in Delhi, India. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2:384-389.
18. .Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Ankara 2003.