

# AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNDA DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ

Hakan Günen \*  
Özkan Kızgın \*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları AD  
MALATYA

**Yazışma Adresi**  
Yrd.Doç.Dr. Hakan GÜNEN  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma  
Hastanesi, Göğüs Hastalıkları AD  
MALATYA.

Tel: 422 341 0660 (3808)  
Fax: 422 341 0728-29

Kabul tarihi / Accepted date:  
30.06.2000

*Bin dokuz yüz seksenlerin başına kadar gelişmiş ülkelerde sürekli azalma eğiliminde olan tüberküloz (TBC) prevalansı, bu tarihten sonra AIDS hastalığının ortaya çıkması, devlet politikalarında sağlığa ayrılan payın ekonomik nedenlerle azaltılması, toplumdaki gelir dağılımının giderek bozulması ile birlikte alkolizmin, evsizliğin ve uyuşturucu kullanımının büyük boyutlara ulaşması gibi sebeplerle yükselmeye başlamıştır. 1990'ların sonuna gelindiğinde başta Amerika olmak üzere bu ülkeler tek tek TBC'ye karşı yaptıkları savaşı kaybettiklerini ve acil önlemler alınması gerektiğini tüm dünyaya ilan etmişlerdir. Hemen ardından ise yapılan çalışmalarla TBC ile mücadelede etkinliği çok daha önceden ispatlanmış olan ve hastalara haftada iki veya üç kez ilaçların elden verilmesi ve yuttuğunun gözlenmesi olarak tanımlanan Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) uygulamasını standart tedavi olarak kabul etmişler ve hatta daha da ileri giderek kanunlarla zorunlu hale getirmişlerdir.*

*Ülkemiz açısından ele alındığında ise TBC ile savaşın çoktan kaybedildiği ve ilaç direnci probleminin inanılmaz boyutlara ulaştığı herkesçe bilinmektedir. Resmi rakamlarda belirtilen iyimser tahminlere göre bile şu anda, savaşı kaybettiğini daha önce ilan eden ülkelerin en kötü halinden ortalama 2 kat daha kötü durumda olduğumuz bir gerçektir. Buradan yola çıkarak, TBC tedavisinde önyargıların aksine daha ucuza mal olan, relaps ve çok ilaca direnç oranlarını azaltan DGT uygulamasının gerekli organizasyonun acil olarak yapılmasını takiben ülkemiz için de resmi, standart ve kanuni olarak zorunlu uygulama haline getirilmesi tek çözüm gibi görünmektedir.*

*Derlememizde daha önceki literatürler ışığında dünyadaki DGT uygulamalarını, sonuçlarını ve ülkemizde bu yönde neler yapılması gerektiğini tartışmaya çalıştık.*

**Anahtar kelimeler :** Doğrudan gözetimli tedavi, tüberküloz, tedavi uyumu

## **Directly Observed Therapy in Pulmonary Tuberculosis**

*Prevalence of tuberculosis (TB), persistently having a downward trend until the beginning of 1980s in developed countries, re-surfaced with the appearance of AIDS, decrease of funding for health due to economical reasons in governmental policies, unequal distribution of the general capital, increase in dimensions of alcoholism, homelessness and illicit drug use. At the end of 1990s, these countries mainly the USA, one by one, declared to the world that they had lost the war against TB and immediate precautions should be taken. Just after that, they accepted Directly Observed Therapy (DOT), having an already demonstrated efficacy against TB with studies, which means giving the drugs by hand twice or thrice weekly and directly observing patients' swallowing as the standard treatment, even getting further as an obligation by laws.*

*For our country, it is known by everybody that the war against TB was already lost and the problem of drug resistance reached enormous dimensions. Even according to optimistic statements in the official numbers, it is a fact that we are in a 2 fold worse situation in average than the worst situation of those countries already declaring that they had lost the war against TB. Starting off here, after the immediate completion of necessary organisation, DOT application, in contrary to the general prejudice indeed being cheaper and decreasing relapse and multi-drug resistance rates, seems the only solution to the problem as the standard and obligatory application by laws in our country too.*

*In our review, considering the previous literature, we attempted to discuss DOT applications and results in the world and things to be done for this aspect in our country.*

**Key words:** Directly observed therapy, tuberculosis, treatment compliance

## DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ (DGT) NEDİR, NEDEN VE KİMLERE UYGULANIR?

Akciğer tüberkülozunda DGT; tedavinin başlangıcında 4-8 hafta uygulanan günlük tedavinin ardından hastalara haftada iki veya üç kez ilaçların elden verilmesi ve yuttuğunun direkt olarak gözlemlenmesi olarak tanımlanır.<sup>1</sup> Bu uygulamanın Afrika ve Hindistan'da çok daha önce yapılan saha çalışmalarında da gösterilmiş olan, non-infeksiyöz süreci hızlandırması, tedavinin tamamlanması ihtimalini artırması, yan etkileri azaltması, hasta-sağlık merkezi ilişkisini kuvvetlendirmesi, hastaneye yatış sayısını, MDR tüberkülozu ve tedavi maliyetlerini azaltılması gibi faydaları bilinmektedir.<sup>2</sup> Bunlarla birlikte uygulamanın, yüksek organizasyon veya kapsamlı bir re-organizasyonu yapacak ciddi ve kararlı politik destek ile birlikte iyi eğitilmiş, tedaviye inanmış ve kararlı daha fazla sayıda personel gerektirdiği de bir gerçektir. DGT; hekim, hemşire, sağlık personeli ya da gönüllü kuruluş elemanları ile (güvenilir olmak kaydıyla) hasta yakınlarından birisiyle de yapılabilir. İlaçlar haftada 2 veya 3 kez sağlık merkezinde, hastanın evinde veya hasta ile DGT'yi yapacak kişinin kararlaştırdıkları bir yerde verilebilir. Tedavinin intermitan ve tamamen kontrollü olması nedenleriyle tedavi ve kontrol maliyetleri daha az olup ayrıca da tedavi uyumsuzluğu hemen fark edileceği ve hastanın da elinde ilaç olmaması nedenleri ile ilaç direnci gelişimi nadiren görülür. DGT yükümlülerinin tedaviye uyumunu arttırmak amacı ile hastalara para yardımı, yiyecek, giyecek, metro veya otobüs biletleri gibi teşvikler sağlanabilir. Bu şekilde New York'ta tedaviye en uyumsuz olarak düşünülen 113 hasta üzerinde gönüllü kuruluş ve sosyal birimlerin işbirliğinin sağlandığı ve bu durumun da hasta ile yapılan bir kontratla belgelendiği (Şekil 1) bir çalışmada hastaların %90'ı tedavilerini tamamlamıştır.<sup>3</sup>

ABD'de (CDC=Hastalık Kontrol Merkezi) tedavi başarı oranları %90'ın altında olan bölgelerde, tüm tüberküloz hastalarının DGT ile tedavi edilmesi gerektiğini, ancak bir bölgede hastaların %90'ı tedavisini tamamlıyorsa, programın sadece güvenilmeyen hastalarda (evsizler, yalnız yaşayan yaşlılar, ilaç bağımlıları, alkolikler, psikiyatrik bozukluğu olanlar vs.) uygu-

lanmasını (Selektif DGT) önermektedir.<sup>4</sup> Bununla birlikte yalnızca tedavi maliyetini ön planda tutan bir çalışmada her hastaya uygulanan DGT'nin ancak tedavideki başarı %67.8'in altında ve relaps %9'un üzerinde olduğu ülkelerde uygulanması gerektiği ifade edilmiştir.<sup>5</sup>

Tedavisi uzun süren hastalıklarda; hastalar kendilerine reçete edilmiş, etkisi hemen başlamayan, pahalı, kullanımı güç birçok ilacı birlikte kullanmak zorunda kalırlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bu grup hastaların yarıya yakınının, ilaçlarını gerektiği dozda ve sürede kullanmadıkları gösterilmiştir.<sup>6</sup> Yukarıda sayılanlar ve DGT'nin bazen zorlayıcı ve biraz da hasta mahremiyetini gölgeleyici özellikleri gibi birtakım ahlaki nedenlerden dolayı, yalnızca tüm hastaların %10-12'sine (ABD verileri) uygulanması selektif DGT dışında<sup>7</sup>, DGT tedavisi standart tedavi olarak kabul edilmemiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde, 1990 yılında tüberküloz hastalarının %24.2'sinin tedavisini tamamladıklarını, bazı bölgelerde bu değer %55'e çıktığını rapor etmiştir.<sup>8</sup> Harlem'de ise sorunun boyutlarının çok daha büyük olduğu ve tedavi başlanan hastaların %89'unun takip edilemediğini ilan etmiştir.<sup>9</sup> İngiltere'de de 1988 yılında tüberkülozlu erişkin hastalarda %10'un, evsizlerde ise %45'in üzerinde TBC tedavisinin ülke genelinde tamamlanamadığı bildirilmiştir.<sup>10</sup> Amerika'da ve dünyada klasik TBC tedavi yöntemlerinin başarısızlığa uğramasındaki en önemli etkenler olarak AIDS hastalığının ortaya çıkması ve hızla yayılması, devlet politikalarında sağlığa ayrılan payın ekonomik nedenlerle azaltılması, toplumdaki gelir dağılımının giderek bozulması ile birlikte alkolizmin evsizliğin ve uyuşturucu kullanımının büyük boyutlara ulaşması sayılabilir. Tüm bu veriler ışığında, Amerika'da 1993'ten itibaren seçilmiş vakalar dışında DGT uygulaması çıkartılan kanunlarla standart TBC tedavisi olarak kabul edilmiştir.<sup>4</sup>

Türkiye'de durum çok daha vahimdir. 1984 yılındaki Sağlık Bakanlığının iyimser verilerine göre tedavisini yarım bırakan ve/veya ilacını düzenli kullanmayan hasta %40-50 civarındadır. Sağlık Bakanlığının 1974'den 1983'e kadar yaptığı çalışmalarda ilaçlarını kullanmayanların veya tedavisini yarım bırakanlar %44-47 arasındadır.<sup>11</sup> Nadir de olsa tedavi başarı oranlarının yüksek olduğu merkezlerimiz vardır. Ankara

**Şekil 1.** DGT\* için kontrat örneği.

Tüberküloz tedavi edilebilir ve önlenabilir bir hastalıktır. Tüberküloz hastası olduğumu biliyorum ve hastanenizin DGT programına katılmayı, doktorumun önerdiği şekilde ilaçlarımı almayı, radyolojik, kan ve balgam tetkikleri gibi gerekli tüm tetkikleri yaptıracağımı kabul ediyorum.

Hastanenizde devam eden DGT programı boyunca haftalık teşvik almayı kabul ediyorum. Eğer görüşmeyi kaçırsam teşvik almam tehlikeye girebilir. Herhangi bir zamanda programdan çekilebilirim veya ben düzensiz olursam programdan çıkartılabilirim.

Gözlemci- İmza Hasta-İmza

\*DGT:Doğrudan Gözetimli Tedavi

2 Nolu Verem Savaş Derneği kendi bölgesindeki; tedavi başarısı %90.08 olarak bildirmiştir.<sup>12</sup> Diğer taraftan, Gökçe ve arkadaşları<sup>13</sup> ise 1991 yılında Elazığ Verem Savaş Dispanserindeki 5 yıllık kayıtları incelemiş, hasta takiplerindeki kayıpların %14.7'den %51.8'e çıktığını ve başarılı takip oranlarının %68.6'dan %37'ye düştüğünü tespit etmişlerdir.

Bu sonucun istisnalar dışında tüm ülke geneline uygulanabileceğini düşünüyoruz. Diğer bir deyişle, Türkiye'nin şu anki hali gelişmiş ülkelerin klasik tedavi yöntemleri ile TBC'ye karşı yaptıkları savaşı kaybettiklerini ilan ettikleri ve acil önlemler olarak DOT uygulamasını zorunlu standart tedavi olarak kabul ettikleri en kötü durumlarından en az 2 kat daha kötüdür. Aslında içine düştüğümüz bu durum yeni olmayıp gelişmiş ülkelerde TBC prevalansının sürekli azaldığı dönemlerde dahi bizdeki oranlar sürekli yükselme göstermiştir. Buradan yola çıkarak Türkiye genelinde DOT uygulamasına bir an önce geçilmesi zorunlu görünmektedir.

## **DÜNYADA DGT UYGULAMASI SONUÇLARI**

DGT ve diğer kontrol yöntemlerinin uygulanmadığı ülkelerde primer, sekonder ilaç dirençleri ve relaps oranları daha önce de belirtildiği gibi yüksektir. Weis ve arkadaşlarının<sup>14</sup>, Kuzey Teksas'ta yaptıkları çalışmada 1980-1986 yılları arasında 407 hasta ilaçlarını kendileri kullanmışlar, 1986- 1992 yılları arasında 581 hastaya DGT ile tedavi uygulanmış, sonuç olarak bu iki grup arasında primer ilaç direnci %13'den %6.7'ye ( $p<0.001$ ), sekonder ilaç direnci %14'den %2.1'e düşmüştür ( $p<0.001$ ). Bu iki zaman arasında relaps

oranında %20.9'dan %5.5'e ( $p<0.001$ ), MDR'li olgularda relaps sayısı 20'den 5'e düşmüştür ( $p<0.001$ ). ABD'de New York'da DGT ile benzer başarılar elde edilmiştir, iki yıl içerisinde tüberküloz vaka sayısında %21 ve ilaca dirençli hasta sayısında %39 azalma sağlanmıştır<sup>9</sup> Bir çok ülkede denetimsiz tedavi yüzünden tamamlanmamış tedavi oranı %50-75 iken, denetim altında kısa dönemli tedaviler %80-90'lık iyileşme elde edilmiş ve relaps %5'den aşağı çekilmiştir.<sup>15</sup> Pekin'de yapılan DGT ile 1980-90 tarihleri arasında mikroskopisi müspet hastalar 1979'da 127, 1984-85'de 56, 1990'da yüzbinde 16 bulunmuştur. Yani DGT ile yılda %17'lik bir prevalans azalması elde edilmiştir.<sup>16</sup>

DGT, hastalığın iyileşme oranlarını yükseltmekte; relaps ile primer ve sekonder direnç oranlarında anlamlı bir düşüş sağlamaktadır. Ülkemizde henüz bu yönde pilot çalışma dahi mevcut değildir.

## **DGT MALİYETİ**

Amerika Birleşik Devletlerinde çok ilaca dirençli (en az izoniazid ve rifampisin direncini kapsayan) tüberkülozlu bir hastada tedavi maliyeti yaklaşık 180-200.000 dolardır ve en iyi merkezlerde dahi hastaların ancak %60'a yakın bir kısmı tedavi edilebilmektedir.<sup>17</sup> Oysa yeni hastanın yeterli süre ve düzenli tedavi edilmesi ile bu maliyetin önüne geçilebilir. DGT tedavisi ile klasik tedavilerle ilerde MDR TBC olacak 4 hastadan 3'ünün engellenmesi mümkündür.<sup>9,14</sup> Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tüberküloz hastalığının kontrolü için olguların başarıyla tedavisine birinci önceliği vermektedir. WHO, tüberküloz ile etkin bir savaşta; hastaların %90'ının tespit edilmesi gerektiğini, tespit edilen olgu-

ların en az %80'inin başarıyla tedavi edilmesinin zorunlu olduğunu bildirmektedir. Mevcut olguların tedavi edilemediği ortamlarda hiç yeni hasta aranmaması gerektiğini vurgulamaktadırlar.<sup>18</sup>

DGT'nin başlangıçtaki maliyeti yüksek gibi görülmesine rağmen, tedavi başarı oranlarındaki yükseklik nedeniyle gerçekte daha ekonomik bir stratejidir. DGT uygulaması ile yalnızca 1 MDR TBC olgusunun engellenmesi, yaklaşık 700 hastanın DGT masraflarının karşılanmasına eşdeğer bulunmuştur.<sup>19</sup> Tüm bunlara rağmen, maliyet analizlerinin yapıldığı bir çalışmada, yüksek tedavi başarısı ve düşük relapsın olduğu ülkelerde DGT uygulamasının lüzumsuz olduğu, bu yöntemin tüm hastalar yerine yalnızca risk gruplarında kullanılmasının daha ekonomik olacağı vurgulanmaktadır.<sup>5</sup> Ülkemiz için bu gibi hesapların çok uzunca bir süre yapılamayacağı açıktır.

## ÜLKEMİZDE DURUM

Ülkemizdeki tedavi başarısızlığı, relaps, primer ve sekonder ilaç direnci oranları göz önüne alındığında DGT tedavisinin bir an önce ülke genelinde uygulamaya konulması kaçınılmaz görünmektedir. Bununla birlikte eğitimli personel eksikliği, başlangıçta gerekli olacak maddi kaynakların yaratılamaması, politik istikrarsızlıklar, hastaların çoğunun eğitimsiz ve ulaşımı güç yerlerde yaşamaları gibi ülke gerçeklerinden dolayı DGT'nin alt yapısını oluşturacak faktörlerin hiçbirinin tam olarak bulunmaması, bir anda topyekün uygulamayı pratik olarak mümkün kılmamaktadır. Aslında Türkiye'nin TBC ile mücadelede içine düştüğü durum diğerleri gibi 10 yıllık bir sürecin sonucunda değil son 30-40 yıllık yanlış uygulamaların sonucunda oluşmuştur. Burada esas sorulması gereken soru tıpkı şimdi olduğu gibi 20-30 sene öncede durum çok kötü iken de neden tedbir alınmadığıdır. Kırk yıl önce TBC ile savaş amacı ile iyi niyetlerle kurulan Verem Savaş Dispanserleri nadir bazı üniteler dışında MDR TBC'nin artmasına yardım eden dispanserler haline gelmiştir. Bu dispanserlerde çalışan personelin öncelikle kalıcı ve TBC tedavisi konusunda özel eğitim almış olmaları, danışabilecekleri uzmanlara her an ulaşabilmeleri, ellerinin altında basit teşhis ve takip imkanları ile her hastaya kültür ve ilaç rezistan-

sı baktırabilecek referans laboratuvarları ile bağlantıları sağlanmalıdır. Bütün bu sayılanlar uzun dönem içinde yayılarak yapılmış olsaydı şu anda bir çok problem kendiliğinden çözülmüş olabilirdi.

DGT'nin ülkemizdeki TBC ile savaşta en geçerli yöntem olduğuna şüphe yoktur. Ülkemiz koşullarında DGT; yaygın ve gerekli alt yapısı sağlanmış mobilize olabilecek sağlık ekiplerinin oluşturulması ile uygulanabilir. Birinci basamak sağlık hizmetleri veren kurumlar da geliştirilerek programa mutlaka entegre edilmelidir. İyi bir organizasyon ile özellikle kırsal alanda, küçük kasaba ve kentlerde tüberküloz tedavisinde DGT başarılıdır. Büyük kentlerde ise pilot bölgelerdeki uygulama sonuçlarının görülmesi ve değerlendirilmesinden sonra yeniden yapılanmaya gidilinceye kadar beklenmelidir.<sup>20</sup>

Bu konuda ülkemizde yapılacak 30-50 olguluk seriler, saha çalışmalarında karşılaşılan problemler, aslında bize çok değerli bilgiler verecektir. Sonuç olarak bizler DGT'ye başlamak için tüm eksikliklerin giderilinceye kadar beklenmemesini ve öncelikle küçük yerleşim bölgelerinden uygulamanın biran önce başlatılarak eksikliklerin ve yanlış uygulamaların görülüp düzeltildikten sonra ülke geneline yayılması gerektiğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Iseman MD. Directly observed treatment of tuberculosis. N Eng J Med 1993; 328: 576-8.
2. Fujiwara PI, Larkin C, Frieden TR. Directly observed therapy in New York City. Clinics in Chest Medicine 1997; 18: 135-49.
3. Schulger N, Ciotoli C, Cohen D, Hazel J, Rom WN. Comprehensive tuberculosis control for patients at high risk for noncompliance. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1486-90.
4. Centers for Disease Control. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendation of the advisory council for the elimination of tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42: 1-7.
5. 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; 2: 582-6.
6. Melli RB. Patient Compliance: Are we wasting our time and don't know it? Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1376-7.
7. Rossman MD, Oner-Eyüboğlu AF. Clinical presentation and treatment of tuberculosis In: Fishman AP ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 1998; 2483-503.
8. Center for Disease Control: National action plan to combat multidrug resistant tuberculosis. Division of Tuberculosis Elimination, CDC. 1990;1: 1-19.
9. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City. N Eng J Med 1995; 333: 229-33.
10. The British Thoracic Society Research Committee and the Medical Research Council Cardiothoracic Epidemiology Group. The Management of Pulmonary Tuberculosis in Adults Notified in England and Wales in 1988. Respir Med 1991; 85: 319-23.
11. Türkiye'de Verem Hastalığının Seyri Üzerine Bir Araştırma. SSBY Yayını. No: 1984/2, 1984.

## Akciğer tüberkülozunda doğrudan gözetimli tedavi

12. Kuzucu İG, Canbakan SÖ, Mutlu AG, Küsmey AC. Ankara 2 nolu verem savaş dispanseri'nde 1996-1997 yıllarında izlenen 256 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları 1999;10: 16-22.
13. Gökçe C, Gökçe O, Erdoğmuş Z, Arısoy E. Problems running. A tuberculosis dispensary in a developing country, Turkey. Tubercle 1991;72: 268-76.
14. Weis ES, Slocum PC, Blais FX. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Eng J Med 1994; 330; 17: 1179-84.
15. Morse DI. Tüberkülozun doğrudan gözlemlenmesi BMJ Türkiye 1995; 5: 8-10.
16. Zhang LX. Tuberculosis control programme in Beijing. Tubercle and Lung Disease 1992; 73: 162-6.
17. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. JAMA 1993;270; 1: 65-8.
18. Tuberculosis Control and Research Strategies for the 1990s: Memorandum from a World Health Organization Meeting. WHO Bulletin 1992;70: 17-21.
19. DeHovitz JA. Directly observed therapy initiative: a 1990's tuberculosis treatment imperative (and accompanying articles). J Public Health Man Prac 1995;1: 1-54.
20. Kılıçaslan Z. Tüberküloz kontrol programında ara kademe örgütlenmesi gerekli midir? Birinci basamak sağlık örgütleri ile entegrasyon nasıl kurulabilir? Solunum 1998;21: 105-8.