

*Originalni članci/
Original articles*

ISHOD LIJEČENJA TUBERKULOZE
POREĐENJEM DIREKTNO PRAĆENOG UZI-
MANJA TERAPIJE I SAMOSTALNOG UZI-
MANJA TERAPIJE U REPUBLICI SRPSKOJ

RESULTS OF TUBERCULOSIS TREATMENT
COMPARING DIRECTLY OBSERVED TREAT-
MENT AND SELF-ADMINISTERED TREAT-
MENT IN THE REPUBLIC OF SRPSKA

Nina Rodić Vukmir^{1,2}, Janja Bojanić^{1,2},
Slobodan Stanić¹, Biljana Mijović^{3,4}, Jela Aćimović¹

Correspondence to:

Dr Nina Rodić Vukmir

Ranka Miličevića 7,
78000 Banja Luka, Republika Srpska,
BiH;
E-mail: nina.rodic@gmail.com
Telefon: +387 65 635 231

¹ JZU Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, Banja Luka,
Republika Srpska, BiH

² Medicinski fakultet Banja Luka, Univerzitet u Banjaluci, Republika
Srpska, BiH

³ Medicinski fakultet Foča, Univerzitet Istočno Sarajevo, Foča, BiH

⁴ Zavod za javno zdravlje Užice, Užice, Republika Srbija

Ključne reči

tuberkuloza, direktno posmatrani
tretman

Key words

tuberculosis, directly observed
treatment

Sažetak

Uvod: Tuberkuloza je i danas veliki javno zdravstveni problem na globalnom nivou. Multirezistentna tuberkuloza (Multidrug resistant tuberculosis-MDR) i široko rezistentna (Extensively drug-resistant-XDR) su najveće prijetnje kontroli tuberkuloze u svijetu. Strategija direktno posmatranog kratkog kursa liječenja (Directly Observed Treatment Short-Course – DOTS) je razvijena devedesetih godina prošlog vijeka kao međunarodno preporučeni pristup kontroli tuberkuloze. **Cilj rada:** Rad ima za cilj da ispita koji od dva pristupa liječenju tuberkuloze, samostalno uzimanje terapije (self-administered therapy-SAT) ili direktno praćeni tretman (directly observed treatment-DOT) daje bolje rezultate ishoda liječenja oboljelih od tuberkuloze u Republici Srpskoj i da ispita stavove oboljelih prema ova dva pristupa liječenju. **Materijal i metode:** Prospektivna kohortna studija sprovedena je na teritoriji Republike Srpske od 01.04.2012. do 28.02.2013.godine. Ispitivanjem je obuhvaćeno 40 oboljelih pacijenata od plućne tuberkuloze. Svi pacijenti su prilikom otpusta iz bolnice nakon inicijalnog liječenja, razvrstani metodom randomizacije u 2 kohorte: DOT i SAT, nakon čega se pratio ishod liječenja u obe grupe. **Rezultati:** Analiza kliničkih i laboratorijskih karakteristika ispitanika ukazala je da nije bilo statistički značajnih razlika između DOT i SAT grupe. Svi ispitanici u obe grupe su bili veoma ili prilično zadovoljni propisanim režimom, tako da ni u ovom pogledu nije bilo statistički značajnih razlika. **Zaključak:** DOT ne obezbjeđuje bolji ishod liječenja u odnosu na SAT. Ne postoje različiti stavovi oboljelih od tuberkuloze prema ova dva pristupa liječenju.

UVOD

Svake godine širom svijeta se registruje oko 9 miliona novooboljelih od kojih je 2 miliona godišnje sa smrtnim ishodom⁽¹⁾. Kratki kurs liječenja sa lijekovima prve linije koji mogu da izliječe oko 90% slučajeva, dostupni su od 80-tih godina⁽²⁾. Tuberkuloza je drugi najveći uzrok umiranja

zbog zaražavanja samo jednim agensom, nakon HIV-a, koji je na prvom mjestu⁽³⁾. Tuberkuloza je vodeći infektivni uzrok umiranja među HIV pozitivnim osobama na globalnom nivou⁽⁴⁾. Ona i dalje predstavlja vodeći uzrok umiranja u zemljama sa niskim i srednjim nacionalnim dohotkom⁽⁵⁾. Procjenjuje se da je trenutno 10 miliona djece siročadi zbog smrtnosti odraslih od tuberkuloze⁽⁶⁾. Kroz istoriju se

pokazalo da poboljšanje socijalnih i ekonomskih uslova može značajno ubrzati kontrolu tuberkuloze (7). Veliki je broj osoba koje spadaju u rizičnu populaciju, a koje nemaju pristup adekvatnoj i dovoljno kvalitetnoj zdravstvenoj zaštiti (8). Multirezistentna tuberkuloza (multidrug-resistant tuberculosis-MDR) i široko rezistentna (extensively drug-resistant-XDR) su najveće prijetnje kontroli tuberkuloze u svijetu pri čemu su sve zemlje u riziku (9). Ziehl-Neelsen metoda ostaje kao najšire upotrebljavana i najisplativija metoda za identifikovanje pacijenata koji su zarazni za svoju okolinu, sa relativno brzom i prihvatljivom specifičnošću (10). Svaki oboljeli se svrstava u odgovarajuće kategorije prema definiciji slučaja, a to su: novi slučaj, liječenje nakon prekida i recidiv (11). Koristeći lijekove prve linije, oko 90% oboljelih osjetljivih na ove lijekove se može izliječiti kratkim kursom liječenja od 6 mjeseci primjenom 4 lijeka: izoniazid, rifampicin, pirazinamid i etambutol (12,13). Direktno praćenje uzimanja terapije (directly observed treatment short-DOT) je praćenje pacijenta od strane zdravstvenog radnika prilikom uzimanja svake doze lijeka (14). Ukoliko je pacijent nakon otpusta iz bolnice na režimu samostalnog uzimanja terapije (SAT), onda se koriste razne direktne i indirektno mjere za praćenje pravilnog i redovnog uzimanja lijekova (15). Pridržavanje propisanom antituberkulotskom režimu je od ključnog značaja za izlječenje i sprečavanje pojave rezistencije na lijek (16).

CILJ RADA

Ciljevi rada su bili sljedeći: 1) Ispitati koji od dva pristupa liječenju tuberkuloze, SAT ili DOT daje bolje rezultate ishoda liječenja oboljelih od tuberkuloze, 2) ispitati stavove oboljelih prema ova dva pristupa liječenju 3) dati preporuke koji je bolji pristup u liječenju tuberkuloze, SAT ili DOT.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je imalo karakter prospektivne kohortne studije, a sprovedeno je na teritoriji čitave Republike Srpske, u bolnicama/kliničkim centrima u Banjaluci, Gradišci, Prijedoru, Doboju, Bijeljini, Istočnom Sarajevu, koji su u periodu randomizacije imali novooboljele sa ulaznim karakteristikama navedenim u protokolu (klinički ili laboratorijski utvrđena dijagnoza tuberkuloze sa plućnom lokalizacijom). Istraživanje je trajalo u periodu od 01.04.2012. do 31.12.2012. godine, odnosno do 28.02.2013. godine što je predstavljalo period od dodatna 2 mjeseca kada se čekalo na rezultate kultura sputuma. Uzorak u ovom istraživanju je činilo 40 oboljelih od plućne TB, od kojih je jedan pacijent je imao i vanplućnu TB. Šestomjesečni režim liječenja novootkrivenih slučajeva tuberkuloze se sastoji od inicijalne faze liječenja (izonijazid, rifampicin, pirazinamid i etambutol), i faze nastavka liječenja (izonijazid, rifampicin). Osmomjesečni režim je primjenjivan prema preporukama SZO za liječenje recidiva, liječenje nakon prekida terapije i kod terapijskog neuspjeha. Inicijalno liječenje je za svakog pacijenta bilo sprovedeno u bolnici, a obuhvatalo je liječenje kroz direktno praćenje uzimanja terapije od strane medicinske sestre u bolnici. Nakon inicijalnog liječenja, pacijenti su prilikom otpusta iz bolnice razvrstani metodom slučajnog izbora rednih brojeva u 2 kohorte: DOT i SAT.

Međutim, to nije bilo moguće u svim slučajevima, jer nisu postojale mogućnosti za sprovođenje DOT režima na cijelom terenu, odnosno nije bilo obučene patronažne DOT sestre ili su zbog drugih razloga bile nedostupne u tom trenutku (bolovanje, godišnji odmor, edukacija i sl.). Učestvovanje je za sve pacijente u istraživanju bilo dobrovoljno. Nakon randomizacije, pacijenta iz DOT kohorte je posjećivala polivalentna medicinska sestra 5 puta nedjeljno i pacijent je u njenom prisustvu uzimao lijek. Pacijenti na samostalnom režimu koji su nakon otpusta iz bolnice samostalno uzimali terapiju, dolazili su jednom mjesečno u zdravstvenu ustanovu na redovni kontrolni pregled pri čemu im je testiran urin na prisustvo izonijazida. Za tu svrhu, korištene su trakice BD Taxo INH Test Strips (Becton, Dickinson and Company). Pratio se ishod liječenja pacijenata u obe kohorte kontrolom sputuma u 2, 4. i 6. mjesecu liječenja, odnosno i u 8. mjesecu za pacijente na osmomjesečnom kursu liječenja. Poslije završenog kompletnog kursa propisanog tretmana, svakom pacijentu je uziman uzorak sputuma, a pacijent se proglašavao izliječenim ukoliko je u 4. i 6, odnosno 8. mjesecu nalaz Loewenstein kulture bio negativan. Dokazivanje bacila tuberkuloze u razmazu sputuma vršeno je metodom direktne mikroskopije, a u tu svrhu je korišten svjetlosni binokularni mikroskop (Olympus BX 41) (17). Mikroskopski su bacili tuberkuloze dokazivani pregledom razmaza sputuma obojenog po metodi Ziehl-Neelsen (18). Broj nađenih bacila je vrlo važan podatak, jer označava stepen infektivnosti pacijenta. Kao pozitivan smatran je nalaz 5000–10.000 bacila u 1 ml sputuma. Pored direktne mikroskopije, rađena je i kultivacija bacila tuberkuloze. Nalaz acidorezistentnih bacila u preparatu je potvrđivan izolacijom, tj. kultivisanjem bacila na Lowenstein-Jensenovoj podlozi (19).

Za svakog pacijenta putem upitnika, specijalno dizajniranog za ovo istraživanje, prikupljeni su demografski i socio-ekonomski podaci. Na završetku liječenja, pacijenti su anketirani i ispitan je njihov lični stav u odnosu na različite pristupe liječenju tuberkuloze, kao i o zadovoljstvu ishodom liječenja, a što je sadržano u obrascu upitnika o zadovoljstvu liječenjem.

Dobijeni podaci su unijeti u bazu podataka specijalno napravljenu za ovo istraživanje, a zatim statistički analizirani i prikazani tabelarno i grafički. Podaci su prikazani u vidu apsolutnih brojki i procenata. Za kontinuirane varijable date su njihove srednje vrijednosti i standardne devijacije.

Za ispitivanje razlika između grupa, korišten je χ^2 test, a kao značajan uzet je nivo statističke značajnosti $p < 0,05$. Statistička obrada prikupljenih podataka urađena je uz pomoć programa SPSS 15.0 (engl. *Statistical Package for Social Sciences*).

REZULTATI

Demografski i socioekonomski podaci

Istraživanjem je obuhvaćeno 40 pacijenta prosječnog uzrasta $56,52 \pm 17,48$ godine (raspon od 17 do 83 godine). Najviše ispitanika je bilo iz regije Banja Luka i iznosio je 12 (30%) (Tabela 1.).

Većina pacijenata – 32 (80%) je poticala iz prigradskih naselja. Od ukupnog broja, 36 ispitanika (90%) je imalo stalno mjesto boravka. Najviše ispitanika je imalo osnovnu

školu (52%). Status nezaposlenih lica imalo je 18 pacijenata (45,0%).

U prosjeku, svaki ispitanik je živio u četvoročlanom domaćinstvu (3,62±1,99). Ukupno 21 ispitanik (52,5%) je imao lična primanja po članu domaćinstva manja od 370 KM.

Na osnovu podataka datih u upitniku, 35 (87,5%) ispitanika pripada bar jednoj riziko grupi, a nekoliko njih je navelo više od jedne riziko grupe. Više od polovine ispitanika pripada kategoriji pušača ili koji su nekada bili pušači (55%) (tabela 1).

Tabela 1. Demografske i socijalno-ekonomske karakteristike pacijenata

KARAKTERISTIKE ISPITANIKA	DOT		SAT	
	Broj	%	Broj	%
Pol				
Muški	13	61,9	12	73,7
Ženski	8	38,1	5	26,3
Uzrast				
≤35	3	14,3	3	15,8
36 – 65	9	42,9	12	63,2
≥65	9	42,9	4	21,1
Mjesto stanovanja				
Gradsko	4	19,0	4	21,1
Prigradsko	17	81,0	15	78,9
Boravišni status				
Stalno mjesto	20	95,2	16	84,2
Raseljeni	1	4,8	3	15,8
Školska sprema				
Bez/osnovna	12	60,0	9	47,4
Srednja	7	35,0	10	52,6
Visoka	1	5,0	0	0
Radni status				
Zaposlen	5	23,8	1	5,3
Nezaposlen	6	28,6	11	57,9
Neaktivan	10	47,6	7	36,8
Broj članova domaćinstva				
≤ 4	17	81,0	12	63,2
≥ 5	4	19,0	7	36,8
Novčana primanja po članu domaćinstva				
< 370 KM	11	52,4	10	52,6
> 370 KM	3	14,3	2	10,5
Bez odgovora	7	33,3	7	36,8
Pripadnost riziko grupi				
Da	18	85,7	17	89,5
Ne	3	14,3	2	10,5
Pušački status				
Da	9	42,9	12	63,2
Ne	12	57,1	7	36,8

Distribucija ispitanika

Među 40 novooboljelih ispitanika plućnu tuberkulozu je imalo 38 ispitanika (95,5%).

Od ukupnog broja ispitanika njih 39 je bilo na šestomesečnom antituberkuloznom režimu (97,5%).

Metodom randomizacije par-nepar (neparnim rednim brojevima je dodjeljivan DOT, a parnim SAT tretman) 21 pacijent (52,4%) je poslije bolničkog liječenja svrstan u DOT kohortu, a 19 njih (47,6%) u SAT.

Laboratorijski rezultati ispitanika

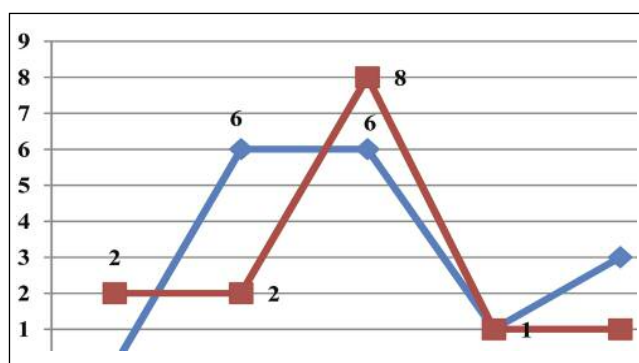
Na početku hospitalizacije 31 pacijent (77,5%) je imao pozitivan razmaz sputuma, kod 7 (17,5%) je on bio negativan, a dve osobe nisu mogle da iskašlju sputum (5%). Do konverzije pozitivnog razmaza sputuma tokom liječenja, došlo je kod 30 pacijenata. Odnos ishoda liječenja i nalaza razmaza sputuma je prikazan u tabeli 2.

Tabela 2. Distribucija nalaza razmaza sputuma prema ishodu liječenja

Varijable	Konverzija pozitivnog nalaza sputuma	Sputum ostao negativan	Sputum nije uzet	Ukupno
Izliječen	9	1	-	10
Završeno liječenje	19	5	3	27
Neuspješno liječenje	1	-	-	1
Smrtni ishod	1	-	-	1
Prekinuto liječenje	-	-	1	1
Ukupno	30	6	4	40

$\chi^2=3,642; df=4; p=0,457$

Jedan od veoma važnih podataka za procjenu odgovora pacijenta na primijenjenu terapiju i ishoda liječenja je i broj dana od početka antituberkulozne terapije nakon kojih je došlo do konverzije razmaza sputuma iz pozitivnog u negativan (grafikon 1). Taj podatak je važan i zbog statusa



Grafikon 1. Broj pacijenata kod kojih je došlo do konverzije razmaza sputuma iz pozitivnog u negativni nalaz u navedenim periodima od početka terapije u zavisnosti od vrste tretmana (DOT/SAT).

zaraznosti pacijenta, jer samo (Bacille de Koch-BK) oboljeli je zarazan za svoju okolinu i samim tim je izvor zaraze u populaciji i nastavak širenja tuberkuloze na ostale osjetljive. Analiza kulture sputuma na kraju liječenja, pokazala je da je negativni nalaz kulture imao 21 pacijent, sputum nije moglo da iskašlje 8 pacijenata, a kod 11 osoba kultura nije radena iz drugih razloga (tabela 3). Odnos ishoda liječenja i konverzije kulture sputuma kod 25 pacijenata koji su imali nalaz kulture sputuma na početku i kraju liječenja prikazan je u tabeli 4.

U SAT režimu ukupno je izvršeno 77 testova urina, od kojih je 73 bilo pozitivno, a samo 4 puta test je bio negativan.

Od 40 pacijenata uključenih u studiju, samo 4 pacijenta (10%) su imala nuspojave na lijekove.

Tabela 3. Distribucija ispitanika prema nalazu kulture sputuma na početku i na kraju liječenja

Kultura sputuma		Na kraju liječenja			Ukupno
		Negativna	Bolesnik nije mogao da iskašlje	Nije rađena iz dr. razloga	
Na početku liječenja	Pozitivan	11	6	11	28
	Bolesnik nije mogao da iskašlje	0	2	0	2
	Nije rađena iz drugih razloga	10	0	0	10
Ukupno		21	8	11	40

Na početku: $\chi^2=19,422$; $df=4$; $p=0,001$

Zadovoljstvo pacijenata načinom liječenja tuberkuloze

Pacijenti obe ispitivane grupe (DOT/SAT) su u visokom procentu bili veoma (77,8%) i prilično (22,2%) zadovoljni načinom liječenja.

DISKUSIJA

Tuberkuloza i danas predstavlja jedan od važnih javno zdravstvenih problema u svijetu, iako je od otkrića bacila tuberkuloze prošlo više od 130 godina. Posebno aktuelan problem predstavlja rastuća rezistencija na lijekove. Za uspjeh u liječenju i sprečavanje rezistencije neophodno je pridržavanje propisanom antituberkulotskom režimu (16), pa se posljednjih godina ulažu naporu na sprovođenju kontrole pravilnog i redovnog uzimanja lijekova.

Prolongirani stres u ratnom i poslijeratnom periodu, neadekvatna mreža laboratorija i njihova slaba opremljenost, nedovoljan broj kadrova koji rade na dijagnostici, migracija stanovništva je dovodila do prekida liječenja, a boravak u kolektivnim centrima povećao je mogućnost transmisije ove bolesti (20).

Kada su u pitanju kliničke karakteristike ispitanika u pogledu lokalizacije i dijagnoze tuberkuloze, statistički značajnih razlika između DOT i SAT grupe nije bilo ($p=0,168$; $p=0,245$). Razlika u ovom pogledu kao i u vezi pojave neželjenih reakcija u obe grupe nije bilo, što odgovara i nalazima studije Dasa i saradnika (21). Do sličnih rezultata došli su Nackers i saradnici u Keniji, Hunchangsith i saradnici na Tajlandu, (22,23), u studiji meta analize u SAD, kao i studiji u Pakistanu i Indiji (24-26). Međutim, Vieira i saradnici su u studiji u Brazilu došli do zaključka da je DOT efektivniji pristup liječenju kod siromašnijih i nepristupačnijih populacija i da u takvom okruženju obezbjeđuje bolje rezultate liječenja (27).

Prema studiji koju su Ilić i saradnici sproveli na Institutu za plućne bolesti u posmatranom dvogodišnjem periodu primjene DOT terapije procenat izliječenih pacijenata od 35,3% povećao se na 56,9%, dok je broj pacijenata kojima je završeno liječenje pao na 26,5% (28). Studija je obuhvatila 386 bolesnika sa dijagnozom tuberkuloze, koji su liječeni od 2005. do 2007. godine. Nepostojanje razlike u uspješnosti liječenja između grupa u našoj studiji se jednim dijelom mogu obrazložiti malim brojem ispitanika, manjim od očekivanog (nedovoljna mreža DOT sestara, nemo-

gućnosti nastavka liječenja dodijeljenim režimom i sl.). Osim toga, neki pacijenti nisu mogli da produkuju sputum na analizu, što je bio glavni razlog nedostatka rezultata analize uzorka sputuma na početku i tokom liječenja kod nekih ispitanika. Neodazivanje i kašnjenje ispitanika na zakazane kontrole i povremene laboratorijske poteškoće u izvođenju same analize sputuma (nekvalitetno uzet uzorak sputuma, razni tehnički razlozi) su dodatno umanjivali neophodan broj ispitanika.

Do konverzije pozitivnog nalaza sputuma tokom liječenja u obadviije grupe došlo je kod svih pacijenata kojima je razmaz bio pozitivan, a samo kod jednog on nije urađen, jer je liječenje bilo prekinuto. Sličan rezultat je dobijen i za konverzije kultura. Ovi naši nalazi odgovaraju nalazima studije koju su sproveli Volmink i saradnici (29).

Pacijenti obe ispitivane grupe (DOT/SAT) su u visokom procentu bili veoma zadovoljni načinom liječenja, dok neodlučnih i nezadovoljnih nije bilo. Gotovo svim pacijenatima obe grupe je bilo lako da se pridržavaju ponuđenog režima liječenja.

Tabela 4. Distribucija konverzije kulture sputuma u zavisnosti od ishoda liječenja kod 25 pacijenata

Ishod liječenja	Konverzija kulture sputuma		Ukupno
	Da	Ne	
Izliječen	10	0	10
Liječenje završeno	12	1	13
Neuspješno liječenje	1	0	1
Smrtni ishod	1	0	1
Ukupno	24	1	25

$\chi^2=0,818$; $df=1$; $p=0,366$

ZAKLJUČCI

Rezultati studije su pokazali da nema statistički značajne razlike između DOT i SAT grupe ni u jednom pogledu. Direktno praćeni tretman ne obezbjeđuje bolji ishod liječenja u odnosu na samostalno uzimanje terapije stoga nedostaju odgovarajuće preporuke za izbor pristupa liječenju i smjernice za pravilnu selekciju pacijenata u SAT/DOT grupu. Kada govorimo o stavovima ispitanika prema pomenutim pristupima u liječenju tuberkuloze nije nađena statistički značajna razlika.

Ovaj rad je dio magistarskog rada autora za korespondenciju Nine Rodić Vukmir.

Abstract

Introduction: Tuberculosis still remains a huge health problem and threat to the global population health. Multiresistant TB (MDR) and extensively drug-resistant TB (XDR) are the largest threats for tuberculosis control globally. Directly Observed Treatment Short-Course Strategy was developed in the 1990s as internationally recommended approach for TB control. **Objective:** The objective of this study was to identify which of the two regimens, self administered treatment (SAT) or directly observed treatment (DOT), gives better results in treating TB cases in the Republic of Srpska and to analyze patients' attitudes towards both regimens. **Material and methods:** This prospective cohort study was conducted in the Republic of Srpska in the period from 01.04.2012. to 28.02.2013. The sample consists of 40 cases of pulmonary TB. All patients were randomized, after hospital treatment into 2 cohorts: DOT or SAT, after which the treatment results were analyzed and compared. **Results:** Regarding clinical and lab characteristics of cases, there were no statistical differences between the groups. All patients in both groups were very or quite satisfied with the treatment, so there were no statistical differences regarding these results. **Conclusion:** Directly observed treatment does not provide a better treatment outcome in relation to self administered treatment. There is no difference in attitudes of TB patients towards these two treatment approaches.

LITERATURA

1. Global tuberculosis control 2010. Geneva, World Health Organization, 2010.
2. Global tuberculosis report 2012. World Health Organization, 2012.
3. Tuberculosis Fact Sheet N°104. Geneva, World Health Organization, 2013.
4. Pepper D, Sunesara I, Wang W et al. Predictors of Tuberculosis Mortality in a High HIV Prevalent Setting. *Chest Journal*, Vol 142 October 2012.
5. Maartens G, Wilkinson R. Tuberculosis. *Lancet* December 2007, Vol 370;9604;2030 – 2043.
6. 10 Facts About Tuberculosis. World Health Organization. Available online only.
7. Arinaminpathy N, Dye C. Health in financial crises: economic recession and tuberculosis in Central and Eastern Europe. *J. R. Soc. Interface* 2010 doi:10.1098/rsif.2010.0072.
8. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet* 2010; 375:1814-29. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60483-7.
9. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2013.
10. Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part II. Active tuberculosis and drug resistance. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6(3), 423–432.
11. Liječenje tuberkuloze – smjernice. UNDP Program ujedinjenih nacija za razvoj, 2012
12. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.3)
13. Dooley KE, Lahlou O, Ghali I et al. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. Baltimore, Johns Hopkins University School of Medicine, BMC Public Health, 2011;11:140.
14. Frieden TR, Sbarbaro JA. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007; 85:407-409
15. Van den Boogaard J, Lyimo R, Boeree M et al. Electronic monitoring of treatment adherence and validation of alternative adherence measures in tuberculosis patients: a pilot study. *Bulletin of the World Health Organization* 2011;89:632-639. doi: 10.2471/BLT.11.086462.
16. Williams G et al. Care during the intensive phase: promotion of adherence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2008;12:601-605.
17. Harris D, Hata J. Rapid Identification of Bacteria and Candida Using PNA-FISH From Blood and Peritoneal Fluid Cultures. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2013;12(2).
18. Van Ingen J. Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Infections. *Respir Crit Care Med* 2013;34(1):103-109.
19. Claassens M, Van Schalkwyk C, den Haan L et al. High prevalence of tuberculosis and insufficient case detection in two communities in the Western cape, South Africa. *PLoS One* 2013;8(4):e58689.
20. Nacionalni program za tuberkulozu. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2005.
21. Das M, Isaakidis P, Armstrong E. Directly-Observed and Self-Administered Tuberculosis Treatment in a Chronic, Low-Intensity Conflict Setting in India March 2014; *PLoS ONE* 9(3): e92131. doi:10.1371/journal.pone.0092131.
22. Nackers F, Huerga H, Espié E et al. Adherence to self-administered tuberculosis treatment in a high HIV-prevalence setting: a cross-sectional survey in Homa Bay. *PLoS ONE* March 2012;7(3):e32140. doi:10.1371/journal.pone.0032140.
23. Hunchangsith P, Barendregt JJ, Vos T. Cost-effectiveness of various tuberculosis control strategies in Thailand. *M. Value Health* 2012;15(1 Suppl):S50-5. doi: 10.1016/j.jval.2011.11.006.
24. Pasipanodya J, Gumbo T. A Meta-Analysis of Self-Administered vs Directly Observed Therapy Effect on Microbiologic Failure, Relapse, and Acquired Drug Resistance in Tuberculosis Patients *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57(1):21-31. doi:10.1093/cid/cit167
25. Walley JD, Khan MA, Newell JN. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*. March 2001 3;357(9257):664-9
26. Jawahar MS, Rajaram K. Sivasubramanian S. et al. Treatment of lymph node tuberculosis--a randomized clinical trial of two 6-month regimens. *Tropical Medicine & International Health* November 2005;10(11):1090-8.
27. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. *The Jornal Brasileiro de Pneumologia* April 2011;37(2):223-31.
28. Ilić M, Pavlović S, Kuruc V, Popović G, Matić-Jankov J. Stanje tuberkuloze na području Novog Sada i Južnobačkog okruga nakon implementacije DOT strategije. *Pneumon* 2008; 45: 101-108.
29. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Data base of Systematic Reviews* 2007;4(4):CD003343.

■ Rad je primljen 26.09.2014. Revidiran 16.10.2014. Prihvaćen 20.10.2014.