

Tüberkülozda Ülkemiz Verilerine Güncel Bir Bakış

An Up-To-Date Overview of Our Country's Data on Tuberculosis

Ahmet Aktaş, Yaşar Nakipoğlu, Dilek Şatana

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ahmet Aktaş

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

T: +90 532 727 84 36 E-mail: ahmet.aktas@ymail.com

Geliş Tarihi / Received : 28.02.2022 Kabul Tarihi / Accepted : 15.08.2022

Orcid:

Ahmet Aktaş <https://orcid.org/0000-0003-3243-6338>

Yaşar Nakipoğlu <https://orcid.org/0000-0001-7979-7291>

Dilek Şatana <https://orcid.org/0000-0002-8827-1504>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):586-595) DOI: 10.31832/smj.1078274

Öz

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks tarafından oluşturulan granülatöz enfeksiyondür. Tüberküloz basili, dünya genelinde çok fazla kişide görülür ancak enfeksiyon oluşturma potansiyeli düşüktür. Enfeksiyon en sık az gelişmiş ülkelerde görülmekle birlikte, gelişmiş ülkelerde kentleşmenin yükselmesi ile toplu yaşam alanlarının ve buralarda zaman geçiren birey sayısındaki artışlar nedeni ile vakalar artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tüberkülozu bitirme politikası gereğince olgu sayıları yakından kontrol edilmektedir. Dünya genelinde erişkin erkeklerde daha fazla oranda görülmektedir. HIV pozitif bireylerin tüberküloza olan hassasiyetleri bilinirken 2019 yılı içinde ortaya çıkan yeni tip *Coronavirus*, tüberküloz kaynaklı ölüm vakalarında artışa neden olmuştur. Vaka sayılarındaki artış ilaç tedavisi alan birey sayısının artmasına ve hastaların medikal takiplerinde aksaklıklar olmasına neden olmaktadır. İlaç kullanımının bırakılması en sık ilaç direncine sebep olan etkidir. Tüberküloz geçmişte olduğu gibi günümüzde de küresel halk sağlığı problemlerinin ilk sıralarında yer almaktadır. Yapılan çalışmalar ve alınan önlemler ile birlikte vaka sayılarında azalma trendi devam etmektedir. Bu azalışın sürekliliği için çalışmalar titizlikle devam etmelidir.

Anahtar kelimeler

Tüberküloz; HIV; Isoniyazid; Mikobakteri

Abstract

Tuberculosis is a granulomatous infection that usually affects the lungs, caused by the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Although many people around the world have encountered tuberculosis bacillus their potential for infection is low. Although the infection is most common in underdeveloped countries, the cases are increasing with the increase in urbanization in developed countries and the increase in the number of individuals spending time in communal living spaces. By the policy of the World Health Organization to end tuberculosis, the number of cases is closely controlled. It is common in adult males worldwide. While the sensitivity of HIV-positive individuals to tuberculosis is known, the new type of Coronavirus that emerged in 2019 caused an increase in tuberculosis-related deaths. The increase in the number of cases causes an increase in the number of individuals receiving drug treatment and disruptions in the medical follow-up of the patients. Cessation of drug use is the most common cause of drug resistance. Today, tuberculosis is at the top of the global public health problems as it was in the past. The trend of decrease in the number of cases will continue along with an increase in studies on prevention methods. Therefore, to keep this decrease, studies should continue meticulously.

Keywords

Tuberculosis; HIV; Isoniazid; Mycobacteria

GİRİŞ

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*) kompleksinin akciğerlerde neden olduğu granülatöz tipte enfeksiyondur. Bu kompleks üyeleri hücre duvarlarında yer alan mikolik asit nedeniyle aside dirençli şekilde boyanan, sporsuz, hareketsiz, aerobik, yavaş üreme gösteren, hücre içi basillerdir.¹ *M.tuberculosis* kompleksini üyeleri *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii* ve *M. caprae* olarak sıralanabilir. Son yapılan tüm genom dizileme çalışmaları ile *M. orygis* ve *M.mungi*'de bu komplekse dahil edilmiştir.^{2,3}

1890 yılında Robert Koch tarafından keşfinden başlayarak tüberküloz basili fizyolojisi ve patolojisi üzerine birçok çalışma yapıldı.⁴ 1934'te Wells, damlacık çekirdekleri için düşme ve buharlaşma sürelerini tanımladı.⁵ Riley, 1961'de havadaki bakterilerin akciğerde birikmesini⁶ ve 1962'de *M. tuberculosis*'in bir tüberküloz koğuşunda yayılmasını tanımladı.^{7,8} Chapman, 1964'te, tüberkülozdan etkilenen evlerde tüberküloz bulaşmasıyla ilişkili sosyal ve diğer faktörleri tanımladı.⁹

Tüberküloz basili çoğunlukla akciğerleri etkilemektedir.¹⁰ Tüberküloz, enfekte bireyin ürettiği partiküllerin alınması, bu partiküllerin alveolar boşluğa erişmesi, immün sistem hücrelerinden kaçarak hayatta kalan basillerin enfeksiyon oluşturması ve potansiyel partikül saçma basamaklarından oluşmaktadır.¹¹

Tüberküloz, yetişkinler arasında gözlemlenen bulaşıcı hastalıklar arasında önde gelen nedenlerden olsa da son 25 yıldır uluslararası anlamda ciddi halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir.¹² Dünya genelinde her üç kişide bakteri bulunmasına rağmen sadece % 10'luk kesimde enfeksiyon geliştirmekte ve enfeksiyon gelişen hastaların yaklaşık %45'i tedavi edilmezse hayatını kaybetmektedir.¹³⁻¹⁵ 2019 yılı verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 10 milyon kişinin tüberküloz enfeksiyonuna maruz kaldığı hesaplanmaktadır. Tüberküloz vakaları en yüksek oranda Güney-Doğu Asya Bölgesi'nden (%44) ve en düşük ise

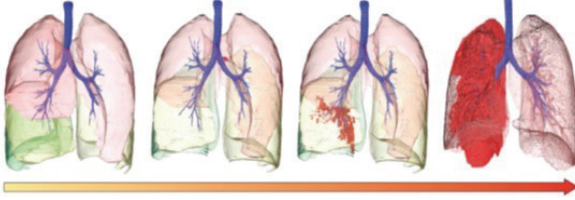
Avrupa Bölgesi'nden (%2.6) bildirilmiştir.¹⁶ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan raporlarda, 18 ülke yüksek vaka oranları ve tüberkülozun endemik olması nedeniyle (Ermenistan, Azerbaycan, Belarus, Bulgaristan, Estonya, Gürcistan, Kazakistan, Kırgızistan, Letonya, Litvanya, Moldova, Romanya, Rusya, Tacikistan, Türkmenistan, Ukrayna, Özbekistan ve Türkiye) öncelikli ülkeler olarak ilan edilmiş ve bu ülke verilerini daha dikkatli şekilde takip edildiği belirtilmiştir.^{13,16} Bu ülkelerin ortak noktaları, yüksek vaka görülme oranı ve enfeksiyonun endemik olmasıdır.

Halk sağlığı sorunu olarak görülmesi milyonlarca kişinin sağlığını koruma adına fayda gösterse de hastalığın eradike edilmesi mümkün olmamıştır. Patojenin kullanılan antibiyotiklere karşı direnç kazanması ve tedavileri yarıda bırakılması tedavi başarısızlığının ana kaynaklarını oluşturmaktadır. Bu patojenin tedavisi için büyük hırs ve uluslararası anlamda radikal önlemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Geliştirilen yeni tedavi seçenekleri, erken teşhis teknikleri ve bu tekniklerin geniş popülasyonlara uygulanabilmesi ile birlikte hastalık görülme sıklığının azalmaya başladığı gözlenebilecektir.¹⁷

Tüberküloz Patofizyolojisi

Enfeksiyon, basillerin damlacıklar ile alınması ve alveollere yerleşmesi ile başlar. Fare modellemeleri üzerinde yapılan çalışmalarda çok düşük miktarda basilin alınması enfeksiyon için yeterli olduğu gösterilmiştir.^{16,18} Basillerin yayılmasında aile içi yaşam ve toplu yaşam alanları pozitif olarak katkı sağlamaktadır. Bakteri çoğunlukla akciğerleri etkilese de vücutta tüm doku tiplerinde kolonizasyon ve enfeksiyon oluşturabilmektedir.¹⁰ Basilin enfeksiyon oluşturma kapasitesi sahip olduğu özgün özellikler sayesinde Makrofajlar tarafından elimine edilmesini önlemeye yardımcı mikolik asit içeren duvarı, kord faktörü, oksidatif yanıtı indirgemeye yardımcı katalaz peroksidaz enzimi ve sitokin indüksiyonunda rol alarak oksidatif strese direnci sağlayan lipoarabinomannan patogeneizde önemli rol oynamaktadır.^{19,20}

Basil, alveolar boşluklara ulaştığında enfeksiyon oluşturma eğilimine girer (Şekil 1). Basile karşı konak savunmasında ilk direnç doğal bağışıklık hücreleri tarafından gösterilir. Hücre içi yaşama yeteneğine sahip olan bakteri makrofajlar içinde farklı dokulara ve yerlere taşınabilir.²¹ Akciğerlerde nötrofil, monosit ve alveolar makrofajlardan oluşan granülom odakları (Ghon odakları) oluşur. Bu odaklar sürekli olarak bağışıklık sistem hücrelerini çeken sitokinleri üreterek bu odakların büyümesine neden olur. Tüberküloz enfeksiyonunda meydana gelen hasarın temel nedeni konağın kendi savunma sisteminin verdiği cevap olarak nitelenebilir.^{20,22} Ghon odakları latent enfeksiyonun ana kahramanıdır ve reaktivasyondan sorumludurlar.²³



Şekil 1. Tüberkülozda akciğer enfeksiyonunun seyri²⁴

Tüberküloz Tanı ve Tedavisi

Tüberkülozun tanısında moleküler ve klasik yöntemler kompleks halde kullanılmaktadır. Günümüzde tüberkülozun tanısı için DSÖ tarafından önerilen klinik belirtilerin yanında kültür ve mikroskopik inceleme ve imkanlar dahilinde moleküler yöntemler kullanılmaktadır.^{16,17} Moleküler yöntemler sık olarak kullanılmaya başlansa da kültür ve mikroskopik inceleme yöntemleri ile desteklenmeden tek başına tanı değerine halen sahip değildirlir.

Günümüzde ilaca duyarlı tüberküloz tedavisinde DSÖ tarafından önerilen kombinasyonlar ve dozlar kullanılmaktadır. İzonyazid, rifampisin, pirazinadim ve etambutol 2 ay boyunca kullanılır ardından 4 ay daha iki ilaç daha (genellikle izonyazid ve rifampisin) kullanılmaktadır. 2014 yılında yayımlanan veriler incelendiğinde yüksek kavitasyon ve bulaşıcılık sergileyen bir suşun tedavisinde bu sürelerin 6 aydan daha uzun olabileceği gösterilmiştir.²⁵ Duyarlı suşların tedavisinde sık kullanılan kombinasyon yüksek dozda rifampisin ve bazen flokokinolonların ek-

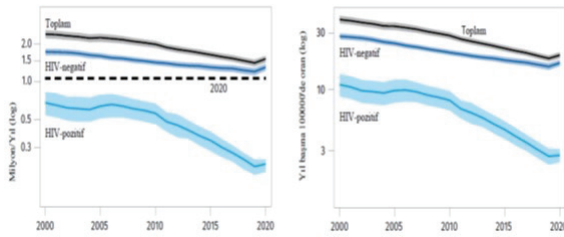
lenmesidir. Yapılan çalışmalarda yüksek dozda rifampisinin tedavi sürecini kısaltmada anlamlı etkisi olduğu gösterilse de florokinolonların tedavi süresine etkisi hakkında net bulgular elde edilememiştir.²⁶⁻³⁰ Yeni tedavi seçenekleri olarak umut vaat eden rifapentin, klofazimin, bedakuilin ve pretomanidin kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir.^{31,32} Tüberküloz tedavisi için yeni yöntemlerin geliştirilme çalışmaları sıkı şekilde devam etmektedir. Bu çalışmalar sadece tüberkülozla yaşayan insanların bakımını iyileştirmeye yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda tüberküloz patofizyolojisinde hedefe yönelik tedavilerin kombinasyonuna imkan verecektir.¹⁷

DÜNYADA TÜBERKÜLOZ

a.Covid-19 Tüberküloz İlişkisi

2019 yılında ilk olarak Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan Covid-19 pandemisi nedeniyle tüm dünyada sosyal izolasyonlar oluştu, insanların teması minimize hale geldi ve temizliğe ekstra özen gösterildi. Başta influenza ve tüberküloz gibi solunum yolu ile bulaşan enfeksiyonlar olmak üzere tüm enfeksiyonların görülme oranları önceki yılların verilerine göre düşüş gösterdi.³³ DSÖ tarafından 2021 yılında açıklanan Global Tüberküloz Raporunda açıklanan veriler incelendiğinde yeni tüberküloz olgularının 2017-2019 yılları arasındaki büyük artışların ardından, 2019-2020 yılları arasında 7.1 milyondan 5.8 milyona düştüğü (%18 azalma) görülmektedir. DSÖ tarafından 6 bölgeye ayrılarak incelenen verilerde en yüksek düşüşün Güney-Doğu Asya ve Batı Pasifikte yaşandığı, bu iki bölgenin toplamda %84'lük bir azalma gösterdiği görülmektedir. Aksine Batı Afrika bölgesinde düşüş diğer bölgelere göre %2.5 oranında düşme oldu. Bu durum kıta genelinde yaşanan kuraklık ve suya erişim sıkıntıları ile birlikte temizliğin gereken düzeylerde yapılamaması ile açıklanabilir. Avrupa bölgesinden bildirilen yeni vaka oranları %14 olarak azalma göstermiştir. Pandeminin referans noktası olan Çin'de ise %8'lik bir azalma gözlenmektedir. Bu durum, kişiler arasında oluşan mesafelerin ve temizliğin hastalıkların kontrolünde temel taşlar olduğunu göstermektedir.¹⁶

Yeni vaka bildirimlerinde tüm bölgelerde azalmalar göz-
lense de ölüm oranlarında 2020 yılı itibariyle artışlar gö-
rölmektedir. Gerek HIV pozitif bireyler gerekse negatif bi-
reylerde ölüm oranları yukarı yönde ilerlemektedir (Şekil
2). Bu artışta bazı ülkelerin Covid-19 kaynaklı ölüm sayı-
larını az gösterme çabası ile daha önce tüberküloz geçirmiş
bireylerin ölüm sebeplerini tüberküloz olarak bildirmeleri
neden olarak gösterilebilir. Ayrıca, izolasyon tedbirlerinin
gevşetilmesi ile insanların kalabalıklar içine tekrar çok faz-
la zaman geçirmeye başlamaları da neden gösterilebilir.



Şekil 2. Tüberküloz ölüm sayısı (solda) ve ölüm oranındaki (sağda) değişimler, 2000-2020¹⁶

Covid-19'un 2019 ve 2020 yılları arasında tüberküloz bil-
dirimlerindeki küresel düşüş üzerindeki olumlu etkisinin
yanı sıra 2020 yılı için verilerin yaklaşık %71'ini gönderen
16 ülke ölüm ve tüberküloz insidansının artmasına neden
olmaktadır. 2020 yılı için hesaplanan bu artış değerinin
2021 ve sonrası için daha da kötü olacağı değerlendiril-
mektedir. 2021'de, 16 ülkenin tümünde tüberküloz ölümü-
nün 2020 yılından çok daha yüksek olacağı ve 2022 yılında
önceki yıllara nazaran daha yüksek oranda seyreceği
tahmin edilmektedir.³⁴

b. Yaş ve Cinsiyete Göre Tüberküloz

M. tuberculosis havada asılı kalan damlacıkların inhale
edilmesi ile bulaşan bir bakteri olduğu için enfekte ya da
taşıyıcı bireylerle yakın temas ve havalandırılmayan or-
tamlarda uzun süreli zaman geçirme enfeksiyonun yayıl-
masında rol oynamaktadır. Tüberküloz sürveyansında 15
yaş altı kişiler çocuk, 15 yaş ve üzerindeki kişiler ise erişkin
olarak tanımlanmaktadır.³⁵ Bu nedenle enfeksiyon sosyal
hayatta daha fazla bulunan 15 yaş üzeri erkek bireylerde

daha sık izlenmekle birlikte, ülkeler ve bölgeler arasında
yaşa ve cinsiyete özel bildirim oranlarının dağılımında bü-
yük farklılıklar vardır. Doğu Avrupa ülkelerinin bildirim
oranı genç yetişkinlerde (25-44 yaş) en yüksek olup yaşlar
ilerledikçe oranlarda azalma gözlenmektedir. Orta Asya
ülkelerinde ve Türkiye'de bildirim oranları yaşla birlikte
artmaktadır.¹³

DSÖ'ye bildirilen 15 yaş üstü vakaların %63.7'si 25-64
arası bireylere aittir. Dünya genelinde 65 yaş üstü birey-
lerdeki enfeksiyon toplam vaka sayısının %20'sinden azını
oluşturuyor olsa da, Finlandiya, Hırvatistan ve Slovenya'da
bu oran %30'ları bulmaktadır. On beş yaş altı çocuklarda
izlenen vaka oranı en yüksek olan ülkeler Bulgaristan ve
Romanya'dır. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Mer-
kezi (CDC), Amerika'da vakaların 15 yaş altı bireylerde
görülme oranını %4.7 olarak hesaplamış ve bu oran içinde
erkek çocuklarda görülme oranı daha yüksek olduğü-
rölmüştür.³⁶ Ermenistan'da erkeklerde tüberküloz görülme
oranı kadınlara göre 3 kattan daha fazla iken, İtalya tüber-
külozun erkeklere oranlar kadınlarda daha fazla görüldü-
ğü tek ülke durumundadır.

c. Hasta Orijinine Göre Tüberküloz

DSÖ'ye veri gönderen ülkelerin enfeksiyonları yerli olarak
kabul kriterleri farklılık göstermektedir. Türkiye ile birlikte
Fransa, Almanya gibi ülkeler yerli vaka kabul ettiği kişile-
rin ülke sınırı içinde doğmuş olmasını baz alırken, Belçika,
Polonya gibi ülkeler sadece vatandaşlığı baz almaktadır. Bu
bilgiler ışığında dünya genelindeki tüberküloz vakalarının
%7.9'u yabancı kökenlidir. Avrupa ülkelerinde yabancı
kökenli tüberküloz vaka oranı dünya geneli ile zıt yönde
daha fazla (%34.5) orada görülmektedir. Avrupa kıtasında
yabancı orjinli vakaların en sık görüldüğü ilk 3 ülke Malta
(%95.9), Lüksemburg (%90), Kıbrıs (%89.9) olarak sıra-
lanmaktadır.¹³ Bu durum, Avrupa kıtasının sosyo-ekono-
mik durumu daha düşük olan Asya ve Afrika ülkelerine
yakınlık ve çok fazla sayıda sığınmacı bulundurması ile
ilişkilendirilebilir. CDC verilerine göre Amerika'da yaban-
cı kökenli tüberküloz oranı yerli vakalara göre daha fazla

olduğu (2020 yılı için %71.5) ve bu vakalar içinde de Asya kökenli bireylerde (%36) daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.³⁶

d. Yeni-Tekrarlayan Tüberküloz Vakaları

DSÖ verilerinde tüberküloz tedavisi almış olan bireylerde relaps oranı Avrupa Birliği ülkelerinde %9.7, Avrupa bölgesinde olup birliğe üye olmayan ülkelerde bu oran %33.4 seviyelerindedir. Rusya, Azerbaycan ve Ukrayna gibi birlik üyesi olmayan Avrupa bölgesi ülkelerde relaps oranı %30'dan yüksektir.¹³ Tekrarların sebepleri irdelendiğinde; klinik tedavi epizotlarındaki başarısızlık, tedavi kriterlerine uymama, tedavi esnasında tekrar enfeksiyon ve etken mikroorganizmanın yanlış tanılanması olarak sıralanabilir.^{13,16}

e. HIV-Tüberküloz Birlikteliği

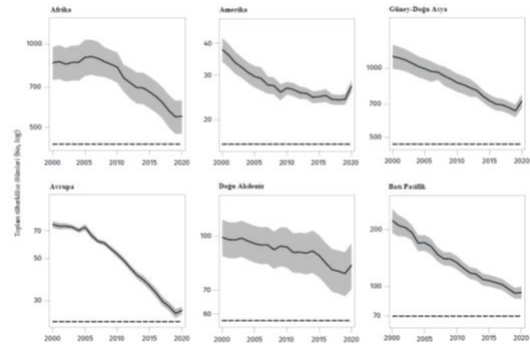
HIV pozitif bireylerde görülen tüberküloz enfeksiyonları çoğunlukla yeni enfeksiyon şeklinde görülmektedir.³⁷ HIV enfeksiyonunun tüberküloz enfeksiyonunun seyrini değiştirdiği ve aktif tüberküloz riskini önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ajanların HIV pozitif bireyler üzerinde toksik etkisi olup olmadığı ve hastalık seyri üzerindeki etkilerini net şekilde gösteren çalışmalar bulunmamakla birlikte tüberküloz ilaçlarının antiretrovirallerin etkilerini indirdikleri yönünde veriler mevcuttur.^{11,38} Ancak, kullanılan ilaçların etkileri üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir. Örneğin, rifampisin birçok ilacı metabolize eden enzimlerin fonksiyonlarını aktive edebilmektedir. Bu durum HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçların etkilerini baskılar bu süreçte rifampisin seviyesinde de azalma meydana gelir. Antiretroviral ilaçlarda yapılan doz artışı da yeni ilaçlardan olan rifabutine geçişi gerektirir.³⁹ Tedavi ajanlarının değişmesi özellikle CD4+ hücre sayısı 50'nin altında olan bireylerde ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.⁴⁰ Güney Afrika gibi HIV pozitif tüberküloz vakalarının yüksek olduğu ülkelerde sıkıntı teşkil etmektedir.⁴¹

HIV ile birlikte *M. tuberculosis* enfeksiyonu önde gelen

ölüm nedenidir. Birden fazla cinsel partnere sahip kişiler ile eşcinsel ilişkiye sahip bireylerde HIV pozitiflik oranı yüksektir. İslam inancına sahip bireylerin çoğunluk olarak yaşadığı ülkelerde HIV pozitif-tüberküloz hastaları sayısal anlamda düşük seviyelerdedir (Örn. Türkiye).¹³

DSÖ verilerine göre sahra altı Afrika'da HIV-tüberküloz birlikteliği daha yüksektir (>25 vaka/100.000). Avrupa kıtası genelinde, Avrupa Birliği'ne üye ülkelerinde en yüksek bildirim Birleşik Krallık'tan (%3, 138 vaka), birlik dışı ülkeler arasında en fazla bildirim Rusya'dan (%19.3, 15695 vaka) yapılmıştır.¹³ Ülkemizde, tüberküloz hastalarına HIV testi yapılması 2011/14 sayılı genelge ile yasal hale getirilmiştir. 2010 yılında HIV sonucu bilinen tüberküloz vakalarının oranı %3.5 iken bu oran 2018 yılı itibarı ile %71.1 (8382 vaka) 'e yükselmiştir.⁴²

Covid-19 pandemisi nedeniyle HIV pozitif bireylerde de ölüm oranının 2019 yılına nazaran 2020 yılı itibarı ile ciddi oranda artış gösterdiği ve sonraki yıllarda da bu artışın devam edeceği öngörülmektedir (Şekil 3).¹⁶



Şekil 3. DSÖ bölgesine göre TB ölümlerinin (HIV pozitif ve HIV negatif) tahmini 2000-2020¹⁶

f. İlaça Dirençli Tüberküloz

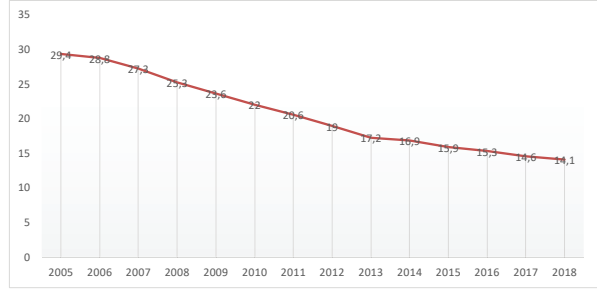
Son yıllarda tüm dünyada ilaca dirençli tüberküloz olgularında izlenen artış, halk sağlığını önemli derecede tehdit etmektedir. Özellikle tedavinin yarıda bırakılması ve tam anlamı ile tedavi protokollerine uyulmaması bakterileri direnç geliştirmesinde önemli rol oynamaktadır.⁴³ Yaygın

ilaca dirençli (YİD)- tüberküloz, birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlardan izoniyazid ve rifampisin direncine ek olarak herhangi bir florokinolona ve parenteral verilen ikinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlardan en azından birisine direnç gelişmesi durumudur.⁴⁴ Birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlardan olumlu yanıt alınamayan Çok ilaca dirençli ÇİD- tüberküloz olgularında uygulanan anti-tüberküloz tedavi, klinik izolatlardan varsa ikinci seçenek anti-tüberküloz ilaç in vitro duyarlılık test sonuçlarına, yoksa standart tedavi protokollerine göre yapılmaktadır. Bireysel anti-tüberküloz tedavinin, ideal olarak izolatın duyarlılık test sonuçlarına bakılarak yapılması önerilse de, ikinci seçenek anti-tüberküloz ilaç duyarlılık testlerinin sıklıkla yapılmadığı ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde her zaman standart tedavi protokollerine gereksinim duyulmaktadır.⁴⁵

Dirençli tüberküloz vakaları daha yüksek oranda Kuzeydoğu Avrupadan bildirilmektedir. 2017 yılında bildirilen laboratuvar onaylı 32266 tüberküloz vakasından 27339 (%84.7)'unda izoniyazid ve rifampisin duyarlılık testi sonuçları bildirilmiştir. En az bir izoniyazid ve rifampisin duyarlılığı ile sonuçlanan vakaların 2622'inde en az bir antibiyotige karşı direnç bildirilmiştir. Direnç testlerinin en fazla yapıldığı ülke Rusya olurken, İzlanda ve Karadağ en az sayıda testin bildirildiği ülkelerdir.¹⁶

Türkiye'de Tüberküloz

Ülkemizde tüberküloz hastalarına ait veriler il ve ilçelerde yer alan dispanserlerden gelen bilgiler ışığında düzenlenmekteydi. 2006 yılı itibari ile uygulanmaya başlanan Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi kapsamında veri girişlerinin yapılması ve hastaların bireysel olarak takip edilmeleri sağlanmıştır. Böylece vaka bilgileri kontrol altında tutularak olgu sayısı azalma eğilimine sokulmuş ve kişi bazlı veriler kullanılarak daha sağlam istatistiki değerlendirmeler yapılabilmektedir (Tablo 1).⁴²



Tablo 1: 2005-2018 Yılları Arası Tüberküloz İnsidansı⁴²

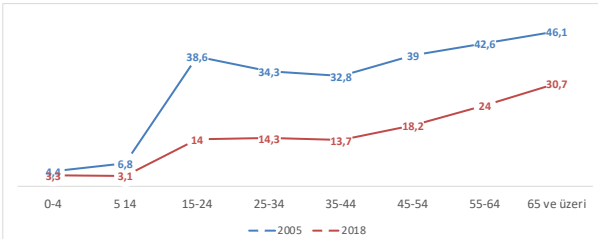
Ülkemize ait tüberküloz verileri DSÖ'ye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından bildirilmektedir. 2021 yılı DSÖ raporunda Türkiye için tüberküloz insidansının yüz binde 16, mortalite hızının ise yüz binde 0.51 olarak tahmin edildiği bildirilmiştir.¹⁶

Kentleşmenin ve sağlık kuruluşlarına erişebilen kişi sayısının artması ile daha fazla sayıda bireye testler yapılmaktadır. 2018 yılı içinde 130255 kişiye temaslı muayene sayısı elde edilmişken (hasta başı oran 11.1 kişi), toplamda 31960 kişi (hasta başı oran 3.1 kişi) ilaçla koruma tedavisi altına alınmıştır.⁴² 2018 yılında toplamda 11876 tüberküloz vakası bildirilmiş olup tüberküloz insidansı bir önceki yıla göre azalarak yüz binde 14.1'e gerilemiştir. Aynı yıllar içinde olgu hızı da paralel şekilde %3.3 azalma göstererek yüz binde 14.4'e gerilemiştir. 2019 yılı içinde ise toplamda 110907 kişiye tüberküloz testi yapılmıştır.⁴²

Ülkemizde toplam tüberküloz vakalarının %57.5'si erkeklerde (6778 kişi), % 42.5'i kadınlarda (5008 kişi) görülmektedir. Erkek kadın oranı 1.4 olarak hesaplanır ki bu durum DSÖ'nün açıkladığı dünyadaki erkek/kadın oranı ile örtüşmektedir. Ülkemizdeki bu durum, ataerkil toplum anlayışı nedeniyle erkeklerin sosyal hayata daha fazla katılım göstermesi ile bağdaştırılabilir. Cinsiyetler arasındaki olgu hızı yüz binde olarak karşılaştırıldığında yine erkeklerde (16.5) kadınlara (12.3) göre daha yüksek oran görülmektedir.⁴²

Sosyal yönden daha aktif olan bireylerde *Influenza*

A, *M. tuberculosis* ve *Coronavirus* gibi solunum yolu patojenleri kaynaklı enfeksiyonlarının görülme sıklığı daha yüksektir. Özellikle toplu yaşam şartlarının hakim olduğu okul, alışveriş merkezi ve kışla gibi alanlar enfeksiyonun yayılmasına olumlu yönde katkı sağlamaktadır. Ülkemizdeki tüberküloz olgu sayılarının 15-24 yaş grubundan başlamak üzere yükselmeye başladığı ve 65 yaş üstü bireylerde en yüksek seviyeye (yüz binde 30.7) ulaştığı görülmektedir (Tablo 2).⁴²



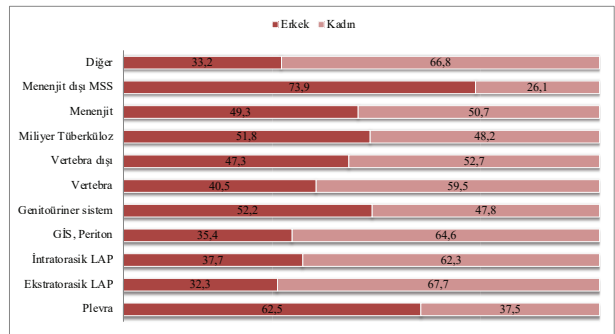
Tablo 2: Olgu Hızlarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımları⁴²

Gelişmiş ülkelerde yeni vaka sayılarının gelir seviyesi düşük ülkelere göre düşük olduğu tüm raporlarda izlenebilmektedir.^{16,36} Özellikle Avrupa kıtasında yerel tüberküloz vaka sayıları diğer bölgelere göre düşüktür. Kıta genelinin gelişmişlik seviyesi ve tanı/televi olanaklarının fazlalığı ile enfeksiyon dağılımı kontrol edilebilmektedir. Avrupa bölgesi dahilinde verileri incelenen ülkemizde de 2018 yılı içinde yurt dışı kaynaklı olarak 1278 hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların 1090'ı (%85.3) Asya bölgesi orjinli bireylerden oluşmaktadır. Son 10 yılda güney sınırlarımızda yaşanan karışıklık nedenli Suriye kökenli bireylerin ülkemize gelmeleri ile birlikte yabancı uyruklu vaka sayılarımızda artışlar dikkat çekmektedir.

Tüberküloz kompleksi üyesi basiller damlacıkların alınması ve alveollere erişmesi ile enfeksiyon gerçekleştirilirler. Basiller alveollere ulaşsa bile ancak immün sistem hücrelerinden kaçabilen basiller enfeksiyon gerçekleştirilirler. Ülkemizde tüberküloz hastalarının %60.4'ünde akciğer tutulumu, % 34.3'ünde akciğer dışı organ tutulumu, % 5.3'ünde de hem akciğer hem de akciğer tutulumu görülmektedir. Tüm oranlarda olduğu gibi erkeklerde akciğer tutulumu kadınlara göre daha yüksektir (Sırası ile %70.3,

% 46.9). Cinsiyet ayrımı yapılmaksızın, akciğer dışı organ tutulma oranları ise lenf bezleri (% 28.8), plevra (% 22.6) ve intratorasik lenf bezleri (% 11) olarak sıralanmaktadır.⁴² Portekiz'de tüberküloz ve endometriyum tutulumu üzerine yapılan çalışmada 2653 örnekten 19'unun tüberküloz pozitif olduğu tespit edilmiştir.⁴⁶ Bansal tarafından Hindistan'da 5 yıllık verilerin incelendiği retrospektif çalışmada endometriyum tutulumu yapan 3 tüberküloz vakası tespit edilmiştir.⁴⁷ Jha ve Budh, genitoüriner sistem üzerinde tüberküloz etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında böbreklerin en sık (%74) tutulum gösterdiği organ olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁸ Tüberkülozun göz üzerindeki etkilerinin konu alındığı çalışmalarda tüberkülozun göz yaşı bezleri, konjunktiva, kornea, retina, sklera ve optik siniri etkilediği, endoftalmit ve üveite neden olduğu bildirilmiştir.⁴⁹

Ülkemizde tüberkülozun akciğer dışı dokulardaki etkileri üzerindeki veriler incelendiğinde erkeklerde akciğer dışı en sık menenjit dışı merkezi sinir sistemi (%73.9), kadınlarda ekstratorasik lenfatik dokular (% 67.7) tuttuğu görülmektedir (Tablo 3).



Tablo 3: Türkiye'de tutulan organların cinsiyetlere göre dağılımı⁴²

Şengül ve arkadaşlarınca 331 hasta (172 kadın, 159 erkek) üzerinden yapılan retrospektif çalışmada en sık akciğer dışı tutulumun lenf nodu (119 hasta %36) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 112 hastada (%33.9) plevra tüberkülozu, 31 hastada kemik-eklem tüberkülozu (%9.4), 17 hastada genital tüberküloz (%5.1), 15 hastada gastrointestinal sistem-periton tüberkülozu (%4.5), 9 hastada deri tüberkü-

lozu (%2.7), 8 hastada üriner sistem tüberküloz (%2.4), 6 olguda merkezi sinir sistemi tüberkülozu (%1.8), 6 olguda perikard tüberkülozu (%1.8), 5 olguda milier tüberküloz (%1.5), 2 olguda meme tüberkülozu (%0.6) ve 1 olguda (%0.3) larinks tüberkülozu tespit edilmiştir.⁵⁰

Son yıllarda global çapta ilaca dirençli tüberküloz vakalarının bildiriminde hızlı bir artış izlenmektedir. İlaça dirençli tüberküloz; ilk seçenek ilaçlar olan izoniyazid ve rifampisin ile herhangi bir florokinolona karşı direncin görülmesi durumudur.⁴³ Son 30 yılda önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen dirençli tüberkülozun ortaya çıkmasında birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörleri hastaya (ilaca uyum ve düzenli kullanım), hekim (doğru tedavi protokolü seçimi) laboratuvar kapasitesi (ilaç duyarlılık testlerinin doğru yapılabilmesi) ve kullanılan antibiyotiklere bağlıdır. İlk seçenek ilaçlara direnç durumlarına karşı önerilen kinolon gurubu ilaçlardan en az birine ve parenteral ilaçlardan birine olan direnç görülmesi halinde çok ilaca dirençli tanımı 2006 yılında DSÖ tarafından konulmuştur.⁴⁵

Ülkemiz verileri incelendiğinde tekil ilaç direncinde en sık rastlanan iki direncin izoniyazid (%6) ve streptomisin (%4.7) direnci olduğu görülmektedir. Antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda toplam direnç oranı %19.2 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4).⁴² İlaç direnci üzerine Bektöre ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada İzoniazid (H) ve Rifampisin (R) direnci bulunan izolatların aynı zamanda 44 (%54.3)'ünde Etambutol (E), 41 (%50.6)'inde ise Streptomisin (S) direnci, 24 örneğin (%29.6) ilk seçenek ilaçların tamamına dirençli olduklarını bildirilmiştir.⁴⁴

Tablo 4: Tekli ve Çoklu İlaç Direnç Dağılımı⁴²

Direnç Durumu	Yeni Olgular		Önceden Tedavi Görmüş Olgular		Toplam	
	n= 5031		n= 452		n= 5483	
	Sayı	%**	Sayı	%**	Sayı	%**
H Dirençli	289	5,7	39	8,6	328	6,0
R Dirençli	30	0,6	7	1,5	37	0,7
E Dirençli	43	0,9	3	0,7	46	0,8
S Dirençli	236	4,7	21	4,6	257	4,7
Toplam Tek İlaç	598	11,9	70	15,5	668	12,2
HR Dirençli	29	0,6	10	2,2	39	0,7
HS Dirençli	136	2,7	19	4,2	155	2,8
HE Dirençli	14	0,3	1	0,2	15	0,3
RS Dirençli	5	0,1	1	0,2	6	0,1
RE Dirençli	5	0,1	1	0,2	6	0,1
ES Dirençli	7	0,1	1	0,2	8	0,1
Toplam İki İlaç	196	3,9	33	7,3	229	4,2
HRS Dirençli	48	1,0	14	3,1	62	1,1
HRE Dirençli	6	0,1	5	1,1	11	0,2
HSE Dirençli	14	0,3	4	0,9	18	0,3
RSE Dirençli	1	0,0	-	-	1	0,0
Toplam Üç İlaç	69	1,4	23	5,1	92	1,7
HRSE Dirençli	48	1,0	15	3,3	63	1,1
Toplam Duyarlı	4.117	81,8	310	68,6	4.427	80,7
Toplam Dirençli	912	18,1	142	31,4	1.054	19,2

SONUÇ

Gerek yerel gerekse de uluslararası sağlık örgütlerinin verileri incelendiğinde yaşın ilerlemesi ile birlikte tüberküloz görülme sıklığının arttığı görülmektedir.^{13,16,42} Sosyalleşen dünyada mesafeler görece olarak ortadan kalkmakta ve kalabalıklar içinde yaşam süreleri uzamaktadır. Bu durum başta tüberküloz gibi solunum yolu ile bulaşan enfeksiyonların dağılımı için müsait şartları ortaya koymaktadır. Teknolojik gelişmeler ile tüberkülozun hızlı ve kesin tanısı daha hızlı yapılabilmektedir. Ancak, tanı sonrasında ilaçların düzenli kullanılmaması nedeniyle dirençli vakaların sayısında artış görülmektedir.^{43,44} Hasta bireylerin ilaç kullanırken gözetim altında tutulmaları direnç gelişimlerinin önüne geçilmesine yardımcı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkıları

Fikir: DŞ, Veri Toplama ve İşlenmesi: AA, Denetleme: DŞ,
YN, Yazım: AA

Finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Bansal LK, Gupta S, Gupta AK, Chaudhary P. Thyroid tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2021 Apr;68(2):272-278. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.09.006. Epub 2020 Sep 12. PMID: 33845964.
- Baylan O. Çok ilaca dirençli tüberkülozdan sonra yaygın ilaca dirençli ve tüm ilaçlara dirençli tüberküloz formları: Eski hastalığın yeni yüzleri. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1): 181-95
- Bektöre B, Haznedaroğlu T, Baylan O, Ozyurt M, Ozkütük N, Satana D, et al. Çok İlaça Dirençli Tüberküloz İzolatlarında Yaygın İlaç Direncinin Araştırılması [Investigation of extensive drug resistance in multidrug resistance tuberculosis isolates]. *Mikrobiyol Bul.* 2013 Jan;47(1):59-70. Turkish. doi: 10.5578/mb.4229. PMID: 23390903
- Beyrer C, Shisana O, Baral SD, Milsana K, Mayer KH, Pozniak A, et al. The science of Durban, AIDS 2016. *J Int AIDS Soc.* 2017 Jun 30;20(1):21781. doi: 10.7448/IAS.20.1.21781. PMID: 28692209; PMCID: PMC5515038.
- Boeree MJ, Diacon AH, Dawson R, Narunsky K, Du Bois J, Venter A, et al. PanACEA Consortium. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 May 1;191(9):1058-65. doi: 10.1164/rccm.201407-1264OC. PMID: 25654354.
- Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, Diacon AH, Dawson R, Rehal S, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jan;17(1):39-49. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30274-2. Epub 2016 Oct 26. PMID: 28100438; PMCID: PMC5159618.
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017 May 21;49(5):2093-2101. doi: 10.1183/13993003.00387-2017. PMID: 28529205.
- Chapman JS, Dyerly MD. Social and Other Factors In Intrafamilial Transmission Of Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1964 Jul;90:48-60. Doi: 10.1164/Arrd.1964.90.1.48. Pmid: 14178626.
- Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustonjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis.* 2017 Nov 3;216(suppl_6):S629-S635. doi: 10.1093/infdis/jix362. PMID: 29112747; PMCID: PMC5791742.
- D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Tadolini M, Dalcolmo M, Rendon A, et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J Thorac Dis.* 2017 Jul;9(7):2093-2101. doi: 10.21037/jtd.2017.06.16. PMID: 28840010; PMCID: PMC5542985.
- Dheda K, Barry CE 3rd, Maertens G. Tuberculosis. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1211-26. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8. Epub 2015 Sep 13. Erratum in: *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1162. Erratum in: *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1162. Erratum in: *Lancet.* 2016 May 21;387(10033):2092. PMID: 26377143.
- Dobbs TE, Kimmmerling ME. *Mycobacterium tuberculosis.* In: *AIDS Therapy E-Book.* 2008, Philadelphia, PA: Elsevier
- European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021 – 2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. Erişim: 10.01.2022
- Fong, I.W., Emerging and difficult to treat nontuberculous mycobacteria infections. *Current Trends and Concerns in Infectious Diseases. Emerging Infectious Diseases of the 21st Century.* Springer, Cham, 2020, p.289-317
- Forrellad MA, Klepp LI, Giffre A, Sabio y Garcia J, Morbidoni HR, et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence.* 2013 Jan 1;4(1):3-66. doi: 10.4161/viru.22329. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23076359; PMCID: PMC3544749.
- Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet.* 2019 Apr 20;393(10181):1642-1656. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30904262.
- Githinji LN, Gray DM, Zar HJ. Lung function in HIV-infected children and adolescents. *Pneumonia (Nathan).* 2018 Jun 25;10:6. doi: 10.1186/s41479-018-0050-9. PMID: 29984134; PMCID: PMC6016126.
- Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *medRxiv* 2020.04.28.20079582; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20079582>
- Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, Erişim: 10.01.2022
- Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016 Oct 25;13(10):e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152. PMID: 27780211; PMCID: PMC5079585
- Influenza Raporu. Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü https://grip.gov.tr/depo/influenzaraporu/2022/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2021_51_Hafta_431b4.pdf Erişim: 10.01.2022
- Jaganath D, Lamichhane G, Shah M. Carbapenems against *Mycobacterium tuberculosis*: a review of the evidence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 Nov;20(11):1436-1447. doi: 10.5588/ijtld.16.0498. PMID: 27776583.
- Jha SK, Rathish B. Genitourinary Tuberculosis. 2022 Jan 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32491490.
- o KW, Yoo JW, Hong Y, Lee JS, Lee SD, Kim WS, et al. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respir Med.* 2014 Apr;108(4):654-9. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.010. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24518046.
- Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet.* 2011 Jul 2;378(9785):57-72. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62173-3. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21420161.
- Low M. The tuberculosis treatment pipeline: a breakthrough year for the treatment of XDR-TB. July 2017. <http://www.pipeline-report.org/2017/tbt. Erişim 10.01.2022>.
- MacPherson P, Lebina L, Motsomi K, Bosch Z, Milovanovic M, Ratsela A, et al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among household contacts of index cases in two South African provinces: Analysis of baseline data from a cluster-randomised trial. *PLoS One.* 2020 Mar 17;15(3):e0230376. doi: 10.1371/journal.pone.0230376. PMID: 32182274; PMCID: PMC7077873.
- Mbuagbaw L. A review of available evidence on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: data analysis report. 2017. http://www.who.int/tuberculosis/publications/2017/Appendix_GDG-Report_Bedaquiline.pdf. Erişim: 10.01.2022
- Milstein M, Lecca L, Peloquin C, Mitchison D, Seung K, Pagano M, et al. Evaluation of high-dose rifampin in patients with new, smear-positive tuberculosis (HIRIF): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 27;16(1):453. doi: 10.1186/s12879-016-1790-x. PMID: 27567500; PMCID: PMC5002098.
- Nathavitharana RR, Friedland JS. A tale of two global emergencies: tuberculosis control efforts can learn from the Ebola outbreak. *Eur Respir J.* 2015 Aug;46(2):293-6. doi: 10.1183/13993003.00436-2015. PMID: 26232473.
- Ndijeka N, Conradie F, Schnippel K, Hughes J, Bantubani N, Ferreira H, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Aug;19(8):979-85. doi: 10.5588/ijtld.14.0944. PMID: 26162365.
- Neuhouser AJ, Sallam A. Ocular Tuberculosis. 2021 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32644729.
- Nigsch A, Glawischmig W, Bagó Z, Greber N. *Mycobacterium caprae* Infection of Red Deer in Western Austria-Optimized Use of Pathology Data to Infer Infection Dynamics. *Front Vet Sci.* 2019 Jan 21;5:350. doi: 10.3389/fvets.2018.00350. PMID: 30719435; PMCID: PMC6348259.
- Pala K, Gerçek H, Taş TA, Çakır R, Özgüç S, Yıldız T. 30 Years Retrospective Review of Tuberculosis Cases in a Tuberculosis Dispensary in Bursa/Niüfzer, Turkey (1985-2014): Changes of Epidemics. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016 Nov 1;8(1):e2016059. doi: 10.4084/MJHID.2016.059. PMID: 27872739; PMCID: PMC5115538.
- Pfyffer GE. *Mycobacterium: general characteristics, laboratory detection, and staining procedures. Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition.* American Society of Microbiology, 2015, p 536-569
- Reis-de-Carvalho C, Monteiro J, Calhaz-Jorge C. Genital tuberculosis role in female infertility in Portugal. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Sep;304(3):809-814. doi: 10.1007/s00404-020-05956-x. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33426568
- Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. A two-year study of contagion in a tuberculosis ward. 1959. *Am J Epidemiol.* 1995 Jul 1;142(1):3-14. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117542. PMID: 7785671.
- Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis.* 1962 Apr;85:51-25. doi: 10.1164/arrd.1962.85.4.511. PMID: 14492300.
- Riley RL, O'Grady F. Airborne infection: transmission and control. 1961, New York, NY: Macmillan,
- Saini D, Hopkins GW, Seay SA, Chen CJ, Perley CC, Click EM, et al. Ultra-low dose of *Mycobacterium tuberculosis* aerosol creates partial infection in mice. *Tuberculosis (Edinb).* 2012 Mar;92(2):160-5. doi: 10.1016/j.tube.2011.11.007. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22197183; PMCID: PMC3288716.
- Santos NCS, Scodro RBL, Leal DC, do Prado SM, Micheletti DF, Sampiron EG, et al. Determination of minimum bactericidal concentration, in single or combination drugs, against *Mycobacterium tuberculosis*. *Future Microbiol.* 2020 Jan;15:107-114. doi: 10.2217/fmb-2019-0050. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32064924.
- Satana D, Erköse-Genc G, Tamay Z, Uzun M, Güler N, Erturan Z. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2014 Aug 13;13:28. doi: 10.1186/1476-0711-13-28. PMID: 25123237; PMCID: PMC4236507.
- Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, Ferrand RA, Chiang SS, Hughes JA, et al. Adolescent tuberculosis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Jan;4(1):68-79. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30337-2. Epub 2019 Nov 18. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Nov 27; PMID: 31753806; PMCID: PMC7291359.
- Şengül A, Ogun N, Aydemir Y. Extrapulmonary Tuberculosis: A Retrospective Review of 331 Cases at Kocaeli Tuberculosis Dispensary. *Med J Kocaeli* 2015; 4: 4-9.
- Trends in Tuberculosis 2020, Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/statistics/tbtrends.htm> Erişim 10.01.2022
- Türkiyede Verem Savası 2020 Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 1205, Ankara, 2021
- Velásquez GE, Brooks MB, Coit JM, Pertinez H, Vargas Vásquez D, Sánchez Garavito E, et al. Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):657-666. doi: 10.1164/rccm.201712-2524OC. PMID: 29954183; PMCID: PMC6118011.
- Wells WF. On air-borne infection. Study II. Droplets and droplet nuclei. *Am J Hyg.* 1934;611-8
- World Health Organization, The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf?sequence=1(Erişim 10.01.2022)
- Young DB, Gideon HP, Wilkinson RJ. Eliminating latent tuberculosis. *Trends Microbiol.* 2009 May;17(5):183-8. doi: 10.1016/j.tim.2009.02.005. Epub 2009 Apr 16. PMID: 19375916.