

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İLİMİZDEKİ AKTİF TÜBERKÜLOZ OLGULARININ
KEMOPROFİLAKSİ ENDİKASYONU AÇISINDAN GEÇMİŞE
YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF ACTIVE
TUBERCULOSIS CASES IN OUR CITY IN TERMS OF
CHEMOPROPHYLAXIS INDICATION

Uzmanlık Tezi

Dr. Ezgi ÖNGÖZ

TRABZON-2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İLİMİZDEKİ AKTİF TÜBERKÜLOZ OLGULARININ
KEMOPROFİLAKSİ ENDİKASYONU AÇISINDAN GEÇMİŞE
YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF ACTIVE
TUBERCULOSIS CASES IN OUR CITY IN TERMS OF
CHEMOPROPHYLAXIS INDICATION

Uzmanlık Tezi
Dr. Ezgi ÖNGÖZ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Olcay AYÇİÇEK

TRABZON-2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanları olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım, kliniğimizin kurucusu Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tefik ÖZLÜ'ye, bizlere her zaman evladı gibi yaklaşan, anlayış ve desteklerini hiç esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Funda ÖZTUNA ve Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında kendisinden pek çok şey öğrenmemin yanı sıra sevgi ve şefkatini her zaman hissettiğim, desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen, tezimin tüm aşamalarında zaman ve emek harcayan tez danışmanım olan saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Olcay AYÇİÇEK'e,

Klinikte hasta takibinde, mesleki bilgilerimizin oluşmasında ve olgunlaşmasında büyük katkıları olan kliniğimizin çok değerli hocaları Doç. Dr. Mehtap Pehlivanlar KÜÇÜK, Dr. Öğr. Üyesi Müge ERBAY ve Dr. Öğr. Üyesi A.Oğuzhan KÜÇÜK'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığım kliniğimizin tüm hemşire ve personel çalışanlarımıza,

Hasta verilerine ulaşabilmemdeki destekleri için Verem Savaş Dispanseri çalışanlarına,

Koşulsuz sevgileri ile her daim desteklerini yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemde emekleri sonsuz olan canım aileme, hayatımdaki varlığıyla bana güç veren, destek olan değerli eşim Onur ÖNGÖZ'e, hayatımı anlamlı kılan ve her şeyi güzelleştiren canım kızım Duru ÖNGÖZ'e en içten teşekkürlerimle...

Dr. Ezgi ÖNGÖZ

Trabzon,2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Myobacterium Tuberculosis	4
2.4. Tüberküloz Patogenezi	5
2.5. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu	7
2.6. Akciğer Tüberkülozu Tanısı	12
2.7. Tedavi	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 'in hücre duvarı.	5
Şekil 2.	Tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığın seyri	7



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	TDT’de Yalancı Pozitif ve Yalancı Negatif Sonuçlar	9
Tablo 2.	Ülkemizde TDT Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri	9
Tablo 3.	IGST’nin LTBE Tanısındaki Avantaj ve Dezavantajları	10
Tablo 4.	Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisi Endikasyonları	11
Tablo 5.	LTBE Tedavisinde Kullanılan Güncel Rejimler	12
Tablo 6.	Birinci Seçenek Tüberküloz İlaçları ve Dozları	17
Tablo 7.	İkinci Seçenek Tüberküloz İlaçları	17
Tablo 8.	Çalışma Popülasyonu	19
Tablo 9.	Hastaların Demografik Verileri.....	20
Tablo 10.	Hastaların PPD ve Quantiferon Testi Verileri.....	21
Tablo 11.	Tüberküloz Tanısından Önceki Son 2 Yıl İçerisinde Bulaştırıcı Akciğer Tüberkülozu Olgusu İle Temas Öyküsü	22
Tablo 12.	İmmüsupresif İlaç Kullanım Durumuna Göre Hastaların Dağılımı	22
Tablo 13.	Radyolojik Bulgulara Göre Hastaların Dağılımı	23
Tablo 14.	Sağlık Bakanlığı 2019 Yılı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberine Göre Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) Tedavi Endikasyonlarına Göre Hastaların Dağılımı.....	26
Tablo 15.	WHO. Guidelines On The Management of Latent Tuberculosis Infection. 2015. Proflaksi İçin Değerlendirilmesi Önerilenlere Göre Hastaların Dağılımı	27

KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	:Acquired Immunodeficiency Syndrome (Edinsel İmmünyetmezlik Sendromu)
ARB	:Aside Rezistan Basil
ATS	:Amerika Toraks Derneği
BCG	:Bacillus Calmette-Guérin (verem aşısı)
CFP-10	:Culture Filtrate Protein-10
DM	:Diyabetes Mellitus
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization- WHO)
ESAT-6	:Early Secreted Antigenic Target (Erken Sekrete Edilen Antijenik Hedefler)
EZN	:Ehrlich Ziehl Neelsen
HD	:Hemodiyaliz
HIV	:Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmünyetmezlik Virüsü)
IFN-γ	:İnterferon-gama
INH	:İzoniyaizid
İGST	:İnterferon Gama Salınım Testleri (Interferon Gamma Releasing Assay- IGRA)
İDT	:İlaç Duyarlılık Testi
KBH	:Kronik Böbrek Hastalığı
LAM	:Lipoarabinomannan
LTBE	:Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
MTB	:Mycobacterium Tuberculosis
NAAT	:Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NK	:Naturel Killer

NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
NTM	:Tüberküloz Dışı Mikobakteri
PCR	:Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PPD	:Purified Protein Derivative
QFT-G	:Quantiferon-TB GOLD Test
QFT-GIT	:Quantiferon-TB GOLD in Tube Test
QFT	:Quantiferon-TB Test
RIF	:Rifampisin
RPT	:Rifapentin
TB	:Tüberküloz
TDT	:Tüberkülin Deri Testi
TNF-α	:Tümör Nekrozis Faktör-alfa

ÖZET

İLİMİZDEKİ AKTİF TÜBERKÜLOZ OLGULARININ KEMOPROFİLAKSİ ENDİKASYONU AÇISINDAN GEÇMİŞE YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada aktif tüberküloz (TB) olgularında geçmişe yönelik kemoprofilaksi endikasyonu açısından değerlendirme yapılarak latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBE) aktif hastalığa dönüşme riskini ve LTBE tedavi endikasyonu kararlarımızı gözden geçirerek bu konuda eksikimiz olup olmadığını saptamak ve tüberküloz kontrolüne katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç Ve Yöntem: Çalışmaya Trabzon İli Merkez Verem Savaş Dispanserinde kayıtlı, 2016-2020 yılları arasında tanı almış 18 yaş üstü, 422 tüberküloz hastası dahil edildi. Çalışmamız tek merkezli, retrospektif klinik çalışma olarak tasarlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, mesleki riskleri, komorbidite durumları, tanı öncesi son 2 yıl içerisindeki tütün ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı, immunsupresif ilaç kullanımı, ve kullanılan ilaç türü, radyolojik bulguları, daha önce kemoprofilaksi açısından değerlendirilme durumu, PPD ve Quantiferon test sonuçları, BCG skarı varlığı, bulaştırıcı tüberküloz olgusu ile temas durumu, temas yaşı, temas çeşidi, temas süresi, konversiyon varlığı, koruyucu tedavi alıp almadığı kaydedildi. Hastalara ait tüm radyolojik görüntüler tarafımızca değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 422 hasta dahil edildi. Hastaların 147(34.8%)'si kadın, 275 (65.2%)'i erkekti. Sağlık Bakanlığı 2019 yılı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberinde belirtilen latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi endikasyonlarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde; 6 (1.4%) hastanın temaslı olduğu ve bu hastalarının 3 (50.0%)'ünün 34 yaş altı, 3 (50.0%)'ünün 35 yaş ve üstü olduğu saptandı. 34 yaş altı hasta grubunun hepsinin profilaksi açısından değerlendirildiği, 1 (33.3%) hastaya profilaksi önerildiği ve profilaksi tedavisi aldığı saptandı. 35 yaş üstü bağışıklığı baskılanmış, LTBE pozitif 1 (33.3%) hasta mevcuttu. Bu hasta malignite hastası idi ve profilaksi önerilmediği ve tedavi almadığı saptandı. Son 2 yıl içinde konversiyonu olan bir hasta saptandı ve bu hastanın profilaksi aldığı görüldü. Akciğer grafisinde tüberküloz sekeli ile uyumlu bulgusu olan 153 hastanın 136

(88.9%)'sı 35 yaş üstü, 17 (11.1%)'si 35 yaş altı idi. Bu hastaların 3 (2.0%)'ünün profilaksi aldığı saptandı. Bağışıklığı baskılanmış, LTBE (+) hastalar içerisinde 4 (0.9%) tane Anti-TNF tedavisi alan hasta, 5 (1.1%) tane sistemik steroid kullanan hasta, 2 (0.4%) tane dializ hastası vardı. Anti-TNF grubu içerisinde 2 (50%) hastaya, sistemik steroid grubu içerisinde 1 (20.0%) hastaya, diyaliz grubu içerisinde ise 1 (50.0%) hastaya profilaksi uygulandığı saptandı. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberine göre LTBE tedavisi endike olan hasta sayısı ortak kriterlere sahip hastalar için düzeltme yapıldıktan sonra 164 (38.8%) kişi idi. Ancak bu hastaların sadece 7 (4.2%)'sine profilaksi verildiği saptandı.

Sonuç: Tüberküloz dünyada ve ülkemizde önemini hala koruyan bir hastalıktır ve LTBE taraması aktif hastalığa dönüşümü engelleyerek tüberküloz kontrolüne katkı sağlayacağı için riskli gruplara yönelik uygun önlemlerin alınması, takip ve tedavinin etkin olarak yapılması önem arz etmektedir. Çalışma sonuçlarımızdaki düşük kemoprofilaksi oranı LTBE tanısı ve takibinin önemini hatırlatmaktadır. Elde edilen verilerin LTBE tanı ve tedavisine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, Latent tüberküloz enfeksiyonu, Kemoprofilaksi

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF ACTIVE TUBERCULOSIS CASES IN OUR CITY IN TERMS OF CHEMOPROPHYLAXIS INDICATION

Aims: The aim of this study is to evaluate the indications for chemoprophylaxis in active tuberculosis (TB) cases in terms of past history, in order to assess the risk of conversion from latent tuberculosis infection (LTBI) to active disease and to review our decisions regarding the indication for LTBI treatment. The study also aims to determine if there are any gaps in our approach and to contribute to tuberculosis control efforts.

Materials and Methods: The study included 422 tuberculosis patients aged 18 and above, diagnosed between 2016 and 2020, who were registered at the Trabzon Province Central Tuberculosis Control Dispensary. Our study was designed as a single-center, retrospective clinical study. The patients' age, gender, occupational risks, comorbidities, tobacco and addictive substance use in the last two years prior to diagnosis, use of immunosuppressive drugs, type of medication used, radiological findings, previous evaluation for chemoprophylaxis, PPD and Quantiferon test results, presence of BCG scar, contact history with infectious tuberculosis cases, age at contact, type of contact, duration of contact, presence of conversion, and use of preventive treatment were recorded. All radiological images of the patients were evaluated by our team.

Results: A total of 422 patients were included in the study. Of these, 147 (34.8%) were female and 275 (65.2%) were male. When the distribution of patients was analyzed according to the indications for treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) specified in the Tuberculosis Diagnosis and Treatment Guidelines of the Ministry of Health in 2019, it was found that 6 (1.4%) patients had a history of contact, with 3 (50.0%) of these patients being below the age of 34 and 3 (50.0%) being 35 years or older. It was determined that all patients in the group under the age of 34 were evaluated for chemoprophylaxis, and 1 (33.3%) patient was recommended and received prophylactic treatment. Among those who were 35 years or older and had immunosuppression, there was 1 (33.3%) patient with positive

LTBI. This patient had malignancy and it was found that prophylaxis was not recommended and not received. One patient with conversion in the last 2 years was identified, and it was observed that this patient received prophylaxis. Among the 153 patients with radiological findings compatible with tuberculosis sequelae on chest X-ray, 136 (88.9%) were 35 years or older and 17 (11.1%) were below the age of 35. It was found that 3 (2.0%) of these patients received prophylaxis. Among immunosuppressed patients with positive LTBI, there were 4 (0.9%) patients receiving Anti-TNF treatment, 5 (1.1%) patients using systemic steroids, and 2 (0.4%) dialysis patients. It was found that 2 (50%) patients in the Anti-TNF group, 1 (20.0%) patient in the systemic steroid group, and 1 (50.0%) patient in the dialysis group received prophylaxis. The number of patients indicated for LTBI treatment according to the tuberculosis diagnosis and treatment guidelines, after adjustments for patients with common criteria, was 164 (38.8%). However, it was found that only 7 (4.2%) of these patients received prophylaxis.

Conclusion: Tuberculosis remains an important disease both globally and in our country, and LTBI screening is crucial in preventing the progression to active disease and contributing to tuberculosis control. Therefore, it is essential to take appropriate measures, follow-up, and provide effective treatment to high-risk groups. The low rate of chemoprophylaxis observed in our study emphasizes the importance of LTBI diagnosis and follow-up. It is believed that the data obtained will contribute to the diagnosis and treatment of LTBI.

KeyWords: Tuberculosis, Latent tuberculosis infection, Chemoprophylaxis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tüberküloz (TB), sıklıkla solunum yolu aracılığı ile alınan Mycobacterium tuberculosis (MTB) basili ile enfeksiyon sonucu gelişen, sosyal ve ekonomik olarak çok eski yıllardan beri toplumları etkilemiş önemli bir hastalıktır (1). Dünyada en çok ölüme neden olan bulaşıcı hastalık olarak halen önemini korumaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Tüberküloz, bütün ölüm nedenleri sıralamasında ilk onda, enfeksiyöz ajanlara bağlı ölüm nedenlerinin başında, HIV (Human immunodeficiency virüs) / AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome)'in de üzerinde yer almaktadır (2). Umut verici bir gelişme olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "Küresel Tüberküloz 2020 Raporu"na göre dünya genelinde TB görülme insidansı ve ölümler azalmaktadır. Tüberküloz sıklıkla akciğerleri tutmakla beraber birçok sistemi de tutabilmektedir. Akciğer tüberkülozunda mevcut klinik semptomlar, fizik muayene bulguları, radyolojik bulgular tanıyı yönlendirmekle beraber kesin tanı bakteriyolojik ve/veya histopatolojiktir. Pulmoner tüberkülozda bazı spesifik radyolojik bulgular hastalık kuşkusunu uyandırabilir ancak HIV, Kronik böbrek hastalığı (KBH), Diyabetes mellitus (DM) gibi immunsupresif bir hastalık varlığında ise atipik radyolojik görünümeler olabileceği unutulmamalıdır (3). Bu olgularda tüberküloz dışı mikobakteri (NTM) enfeksiyonları da sık görülebildiği için, ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Aktif tüberkülozun klinik bulgusu olmaksızın Mycobacterium tuberculosis antijenlerine karşı kalıcı immün yanıt varlığına latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) denilmektedir (4). Dünya nüfusunun 1/4'ü M. tuberculosis ile enfektedir. Bu durum geniş bir enfeksiyon havuzu olduğunu ve bu enfeksiyon havuzundan yeni hastaların çıkarak tüberkülozun yayılımına katkıda bulunacaklarını göstermektedir. Enfekte olanların büyük çoğunluğu ise hasta ve bulaştırıcı değildir. Ancak MTB ile enfekte kişi, yaşamı boyunca %5-15 olasılıkla aktif bulaştırıcı TB hastalığı geliştirme riski taşır. Hastalığın aktivasyonu çoğu zaman enfeksiyonu takiben ilk beş yıl içinde olmakta ve başta immünolojik durum olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkili olarak

aktivasyon riski değişebilmektedir (5). Görüldüğü gibi, tüberküloz enfeksiyonu kontrolü açısından aktif hastaların bulunup tedavi edilmesinin yanı sıra LTBE'nin tespiti ve kime koruyucu tedavi verilmesi gerektiğini belirlemek de oldukça önemlidir. Ancak LTBE'yi doğrudan belirleyebilmek mümkün olmadığından, LTBE'ye yönelik vücutta oluşan adaptif bağışıklık yanıtını ölçen testler kullanılmaktadır. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan iki test vardır: Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İnterferon-Gama Salınım Testi (İGST). LTBE tanısı için TDT veya İGST'nin seçiminde ulaşılabilirlik, maliyet gibi faktörlere göre ilgili hekim tarafından karar verilmelidir. Bu testler TB'a karşı hücre aracılıklı immüniteyi ler. Enfeksiyondan altı-sekiz hafta sonra pozitifleşirler. Son zamanlarda ESAT-6 (Early Secreted Antigenic Target-6), CFP-10 (Culture filtrate protein-10) MTB antijenlerinin intradermal verilmesine karşı cilt reaksiyonu ölçüm çalışmaları ve PCR (Polymerase Chain Reaction)-detected kan MTB DNA gibi yeni nesil TB enfeksiyon biyobelirteçleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (6).

Bu alışmamızda ilimizdeki aktif tüberküloz olgularının, latent tüberküloz enfeksiyonu açısından geçmişe yönelik değerlendirilmesini ve bu amaçla hastaların demografik verileri, ek hastalık öyküleri, immunsupressif hastalık varlığı, immunsupressif ilaç kullanım öyküleri, tütün kullanım öyküleri, radyolojik bulgularını retrospektif olarak değerlendirmeyi ve tüm bu verilerden yola çıkarak hastalık geleişimlerine etkili olan hastalık öyküsü, mesleki riskler, tütün ve madde kullanımı, immunsupresyon durumu gibi risk faktörlerini belirlemeyi, hangi radyolojik bulguların ileri tanı için hekim açısından önemli olabileceği, latent tüberküloz enfeksiyonunun aktif tüberküloz enfeksiyonuna dönüşme riskini ve LTBE tedavi endikasyonu kararlarımızı gözden geçirerek bu konuda eksiğimiz olup olmadığını saptamak ve tüberküloz kontrolüne katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İnsanlık tarihi kadar eski olan ve hala en yaygın bulaşıcı ve ölümcül hastalık olan tüberküloz hastalığına neden olan mycobacterium cinsinin 50 milyon önce türediği düşünülmektedir (7). Tüberküloz hakkında ilk öykü Nil nehri kenarında bir kasabada yaşamış olan ve hemoptizi ile ölen genç bir kızıdan öğrenilmiştir. M.Ö. (Milattan Önce) 1000 de yaşamış olan bir rahibin mumyasında Pott absesi (vertebra tüberkülozu) olduğu ortaya çıkmıştır. 2500 yıl önce Kos adasında yaşayan Hipocrates'in kitabında veremin daha çok 18-35 yaş arasında görüldüğü yazmaktadır (8,9). Tuberculum kelimesini ilk kez M.Ö. 50 yıllarında Celsus kullanmıştır. İbni Sina M.S. (Milattan Sonra) binli yıllarda hastalığın insandan insana bulaşabileceğini "El-Kanun Fi't-Tıbb" kitabında yazmıştır.

Türkiye'de ise tüberküloz kontrolünün ilk kurumu olarak, 100 yıl önce 1918'de İzmir'de Verem Savaşı Derneğinin kurulduğu bilinmektedir. 1930 yılındaki Umumi Hıfzıssıhha Kanunu ile tüberküloz hastalarının izolasyonu ve bildiriminin mevzuatı oluşturulmuştur. Türkiye'de verem savaşı ile ilgili ilk "rehber" ise 1932 yılında basılmıştır. Aynı zamanda, 1947'de verem eğitim ve propaganda haftasının başlaması, 1948'de Ulusal Verem Savaşı Derneği kurulması, 1949'da verem danışma kurulları oluşturulması, 1953'te tüberküloz kongrelerinin başlatılması ve bilimsel yayınların artışı konunun bilimsel çerçevesini geliştirmiştir. 1950'li yıllarda başlayan BCG aşı kampanyaları, 1960'lı yıllarda başlayan kadastro usulü röntgen taramaları 1970'li yılların ortalarına kadar sürdürülmüştür (10).

Eski tıp ve tarih kitaplarında tüberkülozun hastaları eriterek öldürdüğü düşünüldüğü için "Beyaz Ölüm", "Beyaz Veba" gibi isimlerle anılmıştır. Türk kültüründe ise "verem", "ince hastalık" isimleri ile ifade edilmiştir. Tarihte tüberkülozun sağlıksız yaşam koşulları, yetersiz beslenme, göç ve hava kirliliği ile ilişkili olduğu savunulmuştur. Türk kültüründe aynı zamanda aşk ve hüznle bağlantısı kurulup şiir ve türkülere konu olduğu da olmuştur (11).

1882’de Robert Koch tüberkülozdan ölen bir hastanın akciğerindeki lezyonlarda TB basilini göstermiş, basilleri kültürde üretmiş ve üretilen basillerle deney hayvanlarında hastalık oluşturmuştur. 1890’da TB basilinden izole ettiği örnekle tüberkülozu tedavi edebileceğini düşünmüş ve bu yaklaşım günümüzde hala kullandığımız tüberkülin deri testinin temelini oluşturmuştur. Birbirini takip eden gelişmeler sonucu 1921 ’de Calmette ve Guérin tarafından BCG aşısı bulunmuştur (12,13). Ve nihayet 1940’lı yıllarda antibiyotiklerin keşfi ile birlikte tüberkülozda kemoterapotik dönem başlamıştır.

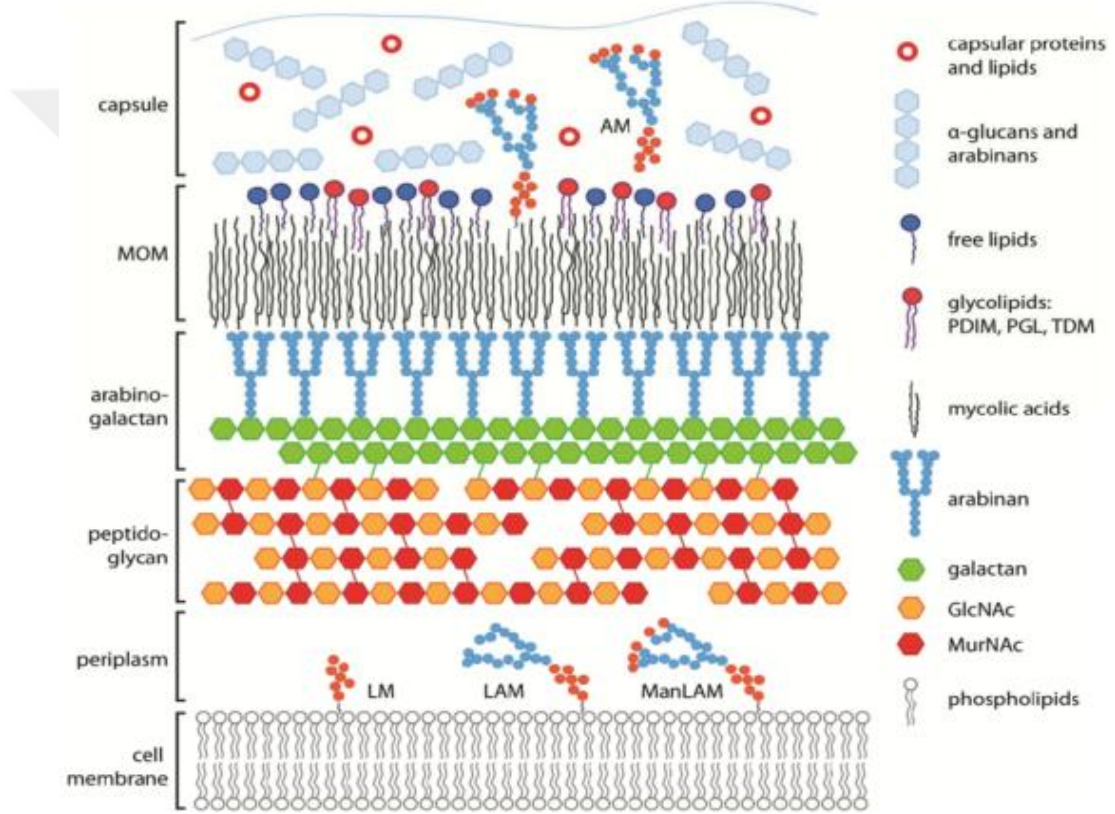
2.2. Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ hesaplamalarına göre 2019 yılında küresel olarak 10 milyon (8.9-11 milyon) insanın (yüz binde 130) tüberküloz hastalığına yakalandığı tahmin edilmektedir. Tüm vakalar içinde HIV (+) kişiler %8.2’dir. TB tüm cinsiyet ve yaş gruplarını etkilemekle birlikte erkeklerde daha fazla görülmektedir. Dünya genelinde 2019 TB vakalarının %56 ‘sı erkek, %32’si kadın, %12’si de çocuktur (2). Dünyada TB vakaları, en çok Güneydoğu Asya (%44), Afrika (%25) ve Batı Pasifik bölgesinde (%18) yer almaktadır. Vakaların çok daha azı Doğu Akdeniz, Amerika ve Avrupa bölgesinde bulunmakta olup, oranları sırasıyla %8.2, %2.9 ve %2.5’tir. TB yükünün fazla olduğu 30 ülkedeki hastalar, dünya TB vakalarının %86’sını oluşturmaktadır. Hindistan (%26), Endonezya (%8.5), Çin (%8.4), Filipinler (%6), Pakistan (%5.7), Nijerya (%4.4), Bangladeş (%3.6) ve Güney Afrika (%3.6) en çok hastanın olduğu ülkelerdir. Bu sekiz ülke dünyadaki hastaların üçte ikisini barındırmaktadır. DSÖ’nün Küresel Tüberküloz 2020 Raporunda, Avrupa Bölgesinde yer alan Türkiye’nin 2019 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 16 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,36 olarak verilmiştir (2).

2.3. Myobacterium Tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis 0,3-0,6 µm eninde 1-4 µm uzunluğunda, ince, düz veya kıvrık, sporsuz ve hareketsiz aerop basildir (14). Mikobakterilerin en belirgin özelliği, yavaş üremeleri ve aside dirençli olmalarıdır. Uygun koşullarda üremeleri, türe göre değişmekle beraber 3 gün ile 2 ay arasında değişmektedir (15).

Mikobakterilerin hücre duvarı %40 oranında lipit içermekte olup, dış kısmındaki mikolik asit adı verilen yağ asidi; aside direnç gösterebilme özelliği sağlar. Hücre duvarının bu yapısı nedeniyle gram boyamada iyi boyanmazlar, EZN boyası ile boyanırlar (16). *M. tuberculosis* kompleksi; *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii* ve *Mycobacterium caprae* türlerinden oluşur (15). Bilindiği üzere insanda en sık hastalık oluşturan mikobakteri türü, TB hastalığının etkeni olan *M. tuberculosis*'tir.



Şekil 1. *Mycobacterium tuberculosis*'in hücre duvarı. (MOM = mikobakteriyel dış membran, LM = lipomannan, AM = arabinomannan, LAM = lipoarabinomannan, ManLAM = mannoz başlıklı LAM, GlcNac = N-asetil-glukozamin, MurNac = N-asetil-muramik asit)

2.4. Tüberküloz Patogenezi

Tüberkülozlu bir hasta öksürme, hapsirme ve konuşma ile havaya bol miktarda basil yüklü damlacıklar saçmaktadır. Damlacıkların parçalanmasıyla 'damlacık çekirdekleri' denilen daha küçük parçacıklar oluşmaktadır. Her bir damlacık çekirdeği 1-3 basil içermektedir. Damlacık çekirdekleri havada saatlerce

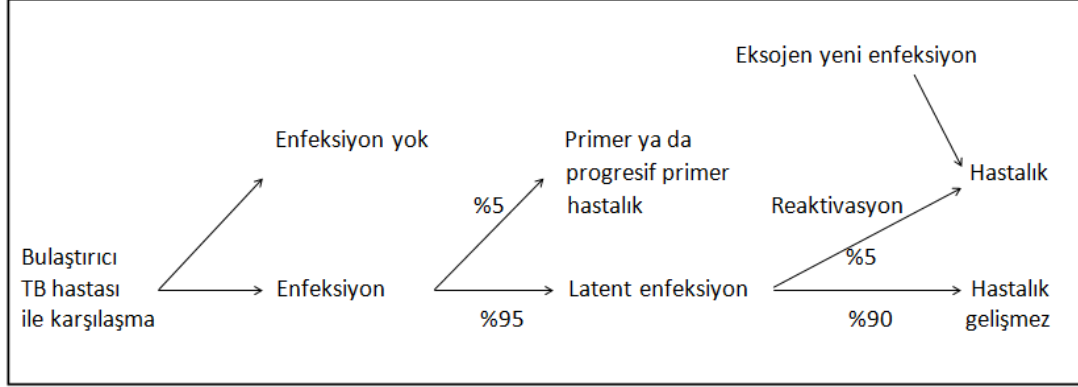
asılı kalabilmektedir. Damlacık çekirdeklerinin çapı arttıkça yere çökme hızları artar. 10 mikrondan daha küçük olanlar havada asılı kalabilirler, 5 mikrondan daha büyük olanlar genellikle burunda tutulurlar. Ters olarak damlacık çekirdeklerinin çapı ne kadar küçük olursa alveollere ulaştıktan sonra orada kalma şansları o derece azalır. Bundan dolayı hastalık etkeni olabilen damlacık çekirdeklerinin çapı 1 - 5 mikron arasındadır.

Alveollere ulaşan basiller alveoler makrofajlar tarafından fagosit edilirler ve makrofajlardan salınan sitokinler aracılığıyla ortama yeni makrofajlar, dentritik hücreler, lenfositler ve polimorfonükleer lökosit gibi inflamatuvar hücreler birikir (17). Makrofajlar, interlekin IL-1, IL-6, IL-12, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler salgılayarak T lenfositlerin inflamasyon bölgesine toplanmalarına ve çoğalmalarına neden olurlar. T-lenfositler tarafından salınan interferon-gama (IFN- γ) ve ortamda bulunan TNF- α , sinerjistik etki göstererek makrofajların mikobakterilere karşı etkinliğini güçlendirir (18). TNF- α , fagositik hücreleri otokrin olarak uyarır ve T lenfositleri aktive eder. Mikobakteriye karşı immün cevapta oldukça önemli olan IFN- γ ile birlikte nitrik oksit sentaz (NOS) 2 ekspresyonunu uyarır (19). TNF- α granülom oluşumunda anahtar rol oynar, böylece bakteri bir duvar ile sınırlandırılır ve enfeksiyonun yayılması engellenir. İnterferon-gama üreten ilk hücrelerden biri olan naturel killer (NK) hücreleri, perforin ve granzim içeren granüllerin hedef hücreye ekzositozu ile basil yüklü makrofajlara sitotoksik etki gösterir ve IFN- γ üreterek makrofaj aktivasyonunun devamlılığını sağlar (20). Bu kompleks aktivasyonlar sonrası hücre içinde fagozomun lizozom ile füzyonu gerçekleşir ve mikrobisidal enzimlerle basil öldürülmeye çalışılır.

En bulaştırıcı hastaların aktif hastalık sırasında basil içeren balgam çıkaran, kaviter lezyonu olan veya larenks tüberkülozu olan hastalar olduğu bilinmektedir (21). *M. tuberculosis* ile karşılaşan konakta; bağışıklık sisteminin durumu, basilin virulansı, alınan basilin miktarı, vb gibi etkenlere göre dört olasılık bulunmaktadır (22) :

- 1- Etken tamamen elimine edilir, enfeksiyon oluşmaz.
- 2- Enfeksiyon gelişir, primer veya progresif primer hastalık gelişir.

- 3- Enfeksiyon gelişir, basillerin çoğu elimine edilir ancak az miktarda basil dormant hale geçer, belirti görülmez (Latent tüberküloz enfeksiyonu)
- 4- Latent enfeksiyon aktif hale gelir, hastalık tablosu klinik veya subklinik olarak ileri dönemde ortaya çıkar.



Şekil 2. Tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığın seyri

Aktif tüberküloz enfeksiyonu, her organı ve sistemi tutabilir. Klinik olarak hastalık, akciğer tüberkülozu ve akciğer dışı tüberküloz olarak ikiye ayrılır. Yaygın akciğer parankimi tutulumu ile birlikte akciğer dışı tüberküloz da mevcutsa bu tabloya miliyer tüberküloz denilmektedir. Klinikte en sık karşılaşılan tablo ise akciğer tüberkülozudur (22).

2.5. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

Herhangi bir klinik bulgu olmadan *Mycobacterium tuberculosis* antijenlerine karşı sürekli olan immün yanıt haline Latent Tüberküloz Enfeksiyonu denilmektedir (23). Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinde LTBE olduğu kabul edilmektedir. Enfekte olanların büyük çoğunluğu hasta ve bulaştırıcı değildir ancak *M. tuberculosis* ile enfekte kişilerin yaşam boyu tüberküloz hastalığına yakalanma riskinin %5-15 olduğu düşünülmektedir (24). Bu aktivasyon çoğu zaman enfeksiyonu takiben ilk beş yıl içinde olmakta ve HIV enfeksiyonu, yetersiz beslenme, alkol ve sigara kullanımı, diyabet, otoimmün hastalıklar, immünsüpresan ajanların kullanımı ve organ nakli gibi bağışıklık baskılayıcı durumlar LTBE'den aktif hastalık oluşumuna yol açabilecek nedenler olarak sayılabilir (24,25).

Tüberküloz enfeksiyonu kontrolü açısından aktif hastaların bulunup tedavi edilmesinin yanı sıra LTBE'nin tespiti ve kime koruyucu tedavi verilmesi gerektiğini belirlemek büyük önem arz etmektedir. Subklinik seyrettiği için LTBE'yi doğrudan belirleyebilmek mümkün olmadığından, LTBE'ye yönelik vücutta oluşan adaptif bağışıklık yanıtını ölçen testler kullanılmaktadır. Son zamanlarda yeni biyobelirteçler ve ölçüm çalışmaları devam etse de LTBE tanısına yönelik en sık kullanılan testler TDT ve İGST, özellikle T-SPOT.TB (ELISPOT) veya QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (ELISA) ile tanı konulmaktadır.

Tüberkülin Deri Testi, LTBE tanısında klasik olarak yüz yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Isı şok proteinlerinin ağırlıkta olduğu saflaştırılmış protein türevi "Purified Protein Derivative (PPD)" içeriği test yapılmak istenen hastaya intradermal olarak uygulanır. PPD intradermal olarak verildiği zaman gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonuna yol açar. Verilen bu karışım *M. tuberculosis*'e özgü değildir. *M. tuberculosis* dışında, *M. bovis*, *M. avium-intracellulare* ve diğer nontüberküloz mikobakteri türleri ile enfekte olan kişiler ve BCG uygulananlarda çapraz pozitif reaksiyon verebilmektedir (26). PPD uygulanması sonrası inflamatuvar hücrelerin bölgeye geldiği gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonu ve ciltte endurasyon oluşmakta ve 48-72 saat sonra bu endurasyon çapının ölçümü ile değerlendirme yapılmaktadır (27). TDT'de yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar nedeniyle LTBE tanısında sorun yaşanabilmektedir. LTBE tanısında bu durum dikkate alınmalı ve sadece testin teknik ölçümü ile değil; hasta bazlı değerlendirme ile karar verilmelidir. Buna bağlı olarak ikinci test (Boosting etki) veya İGST ile doğrulama gerekebilir (28). Sönmüş olan bağışıklık yanıtının tekrar hatırlanmasını sağlayıcı güçlendirici etkiye boosting etki denilmektedir. TDT ile ilgili bir diğer önemli kavram da konversiyondur (tüberkülin virajı) . Son iki yıl içinde BCG yapılmamış olmak kaydıyla negatif TDT'nin 6 mm'den fazla artış göstererek pozitif hale geçmesine (Amerika rehberlerine göre 10 mm'lik artış) konversiyon denir. Bu durum aktif hastalık ekarte edilirse yeni gelişmiş LTBE anlamına gelmektedir.

Tablo 1. TDT’de Yalancı Pozitif ve Yalancı Negatif Sonuçlar (28)

Yalancı Pozitif	Yalancı Negatif
• Bcg aşılama	• İnfeksiyonlar (Aktif TB, HIV (CD4 < 200), bakteriyel viral, fungal enfeksiyonlar)
• TDM enfeksiyonu	• Yakınlarda canlı viral aşı (kızamık, kabakulak, su çiçeği)
• Teknik hata	• İmmünsüpresif ilaçlar (KS, anti-TNF)
	• Metabolik hastalıklar (KBH, malnutrisyon, stres, cerrahi, yanık)
	• Lenfoid organ hast. (Lenfoma, KLL, sarkoidoz)
	• Yaş (yaş < 6 ay, yaşlı kişiler)
	• Çok uzun zaman önce enfekte olma
	• Teknik hata (solüsyon, uygulama ve okuma ilgili sorunlar)

Uluslararası pek çok rehberde immünsüpresif olmayan bireylerde 10 mm’den büyük endurasyon, testin pozitif kabul edilme kriteridir (23). Ancak BCG aşısının rutin olarak uygulandığı ülkemizde çapraz reaksiyonlar göz önüne alınarak Sağlık Bakanlığı’nın önerdiği Tablo 2’deki değerlere göre TDT pozitiflikleri belirlenmektedir (22).

Tablo 2. Ülkemizde TDT Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri (22)

BCG’lilerde	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-14 mm*	Negatif kabul edilir (BCG’ye ya da TDM’lere bağlı olabilir)
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
BCG’sizlerde	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-9 mm*	Negatif kabul edilir (TDM’lere bağlı olabilir)
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm	ve üzeri pozitif kabul edilir

İnterferon-Gama Salınım Testi, 2005 yılından beri kullanılmakta olan bir testtir. Günümüzde sık kullanılan iki çeşit İGST mevcuttur. Bunlar, T-SPOT.TB (ELISPOT) veya QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (ELISA) testleridir. *M. tuberculosis*’e özgü antijenler olan ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7 (Rekombinant M.

tuberculosis Rv2654c), BCG alt türlerinde ve çoğu NTM türünde bulunmaz (*M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. kansasii* türlerinde ESAT -6 ve CFP-10 bulunması nedeni ile yanlış pozitiflik verebilir). Bu antijenler *M. tuberculosis*'in RD-1 genomik bölgesinde kodlanırlar. QFT-GIT testi, bu antijenlere karşı oluşan IFN- γ düzeyini ELISA yöntemiyle ölçmektedir. T-SPOT.TB testi ise ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı IFN- γ oluşturan T lenfositlerinin sayısını enzime bağlı immünoSpot (ELISPOT) yöntemini kullanarak ölçen testtir (29,30). İGST, TDT'ye göre birtakım teknik üstünlüklere sahiptir. TDT'de hastaya iki kez ziyaret yapılması gerekir. Testin yorumlanması, yorumlayan sağlık personeline göre daha çok fark gösterir. Ancak İGST değerlendirmesinde de birtakım dezavantajlar vardır ve tablo 3'te gösterilmiştir (28).

Tablo 3. İGST'nin LTBE Tanısındaki Avantaj ve Dezavantajları (28)

AVANTAJLAR	
•	BCG'den etkilenmez (intravesikal olan da dahil)
•	TDM'lerde etkilenmez (<i>M. marinum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. Flavescens</i> hariç)
•	Okuyucuya bağımlı değil, objektif değerlendirme
•	Tek ziyaret, 24 saatte sonuç
•	"Boosting effect" yok
DEZAVANTAJLAR	
•	HIV ve aktif TB hastalığı duyarlılığı azaltıyor
•	Seri ölçümlerde sonuçlar farklı çıkabiliyor (%6-8), konversiyon, reversiyon demek için optimal eşik değeri belli değil
•	Belirsiz sonuçlar var
•	Maliyet yüksek, ekipman ve taze kan gerektiriyor

Aktif ve semptomatik bir hastalık olmayan LTBE'nin tedavi edilmesi, aktif TB'a dönüşebilme riski nedeniyle endikedir. LTBE tedavisiyle LTBE'nin aktif TB hastalığına progresyonu %60-90 oranında engellenebilir. Aktif hastalık geliştikten sonra TB hastasını tedavi etmek yerine; aktif hastalık gelişmeden reaktivasyon riski yüksek olan LTBE olgularını tedavi etmek, daha mantıklı ve daha kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Daha az ilaç kullanılması nedeni ile hem daha insandır, çok daha ucuz ve tedavi yan etkileri daha azdır, direnç sorunu minimaldir hem de aktif hastalık gelişmesi engellendiği için toplumda bulaşmayı önler ve TB enfeksiyonunun kontrol altına alınmasına yardımcı olur (28). LTBE tedavisi ile elde edilen korumanın 19 yıl süreyle devam ettiği gösterilmiştir. Pratikte korumanın ömür boyu devam ettiği

varsayılmaktadır ancak LTBE tedavisi re-enfeksiyonu tamamen engellemez. Yani LTBE tedavisi almış kişiler, bulaştırıcı TB hastasıyla yeni temas sonrası re-enfeksiyon TB’u geliştirebilirler. Rutinde LTBE tedavisi almış kişilere, bulaştırıcı tüberküloz hastasıyla yeni temas halinde yeniden latent tüberküloz tedavisi uygulanmaz (aktif hastalık ekarte edildi ise) ancak 5 yaş altı çocuklar, anti-TNF tedavi alanlar, HIV pozitifler gibi re-enfeksiyon riskinin arttığı durumlarda bu kişilere yeniden latent tüberküloz tedavisi verilir. Türkiye’de latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi verilmesi önerilen gruplar tablo 4’te, LTBE tedavisinde kullanılan güncel rejimler tablo 5’te belirtilmiştir (22,31). Tedavide en çok tercih edilen rejim altı aylık INH (izoniyazid) rejimidir ancak çocuklarda, akciğer görüntülemesinde fibrotik lezyonu olanlarda ve anti TNF tedavi alacak olanlarda altı aylık değil, dokuz aylık INH tedavisi önerilmektedir. INH direnci olanlarda veya INH’ı tolere edemeyen kişilerde dört aylık RIF (rifampisin) tedavisi önerilir. Haftalık 12 doz rejimi olarak bilinen INH+RPT (rifapentin) kombinasyon tedavisi özellikle tedaviye uyum ve monitorizasyon sorunu olabilecek kişiler için tercih edilen tedavi rejimidir.

Tablo 4. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisi Endikasyonları (22)

1-Bulaştırıcı TB hasta temaslılarından ✓ Tüberkülozlu anneden doğan bebeklere ✓ 34 yaş ve altı gruptaki yakın temaslılara ✓ 35 yaş ve üstü grupta, LTBE saptananlar ile bağışıklığı baskılanmışlara, hepatotoksisite riski ile tedaviden elde edilecek yarar karşılaştırılarak koruyucu tedavi kararı verilir. ✓ 35 yaş ve üzeri grupta ilk test ile LTBE saptanmayanlara iki ay sonra test tekrarı yapılarak bu ikinci teste göre karar verilir
2-TB hastası teması değilken, 0-4 yaş TDT pozitif ve 5-14 yaş TDT ya da İGST pozitif çocuklara koruyucu tedavi verilir
3. Son 2 yılda TDT konversiyonu olursa (konversiyon tanımı, başlangıç TDT sonrası booster için ikinci TDT yapılmış kişide: ya (i) TDT negatif iken en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi ya da (ii) pozitifleşme olmasa bile 10 mm ve üzeri artış olmasıdır)
4. TB tedavisi ya da LTBE tedavisi almamış kişide akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyonu olan, yayma ve kültürleri negatif hastaya koruyucu tedavi verilir
5. Bağışıklığı baskılanan aşağıdaki gruplardaki hastalardan LTBE saptananlara ✓ HIV pozitif kişiler ✓ Anti-TNF ilaç başlanacaklar ✓ Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmış hastalar ✓ Diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ✓ Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları ✓ Silikozlu hastalar

Tablo 5. LTBE Tedavisinde Kullanılan Güncel Rejimler (31)

İlaç Rejimi	Vücut kilogramı başına doz	Maksimum doz
Günlük INH, altı veya dokuz ay	Yetişkin: 5 mg Çocuk: 10 mg (7-15 mg)	300 mg
Günlük RIF, üç-dört ay	Yetişkin: 10 mg Çocuk: 15 mg (10-20 mg)	600 mg
Günlük INH + RIF	INH Yetişkin: 5 mg Çocuk: 10 mg (7-15 mg) RIF Yetişkin: 10 mg Çocuk: 15 mg (10-20 mg)	INH: 300 mg RIF: 600 mg
Haftalık RPT + INH, üç ay (12 doz)	Yaş $\geq$ 12: INH 15 mg Yaş 2-11: INH 25 mg RPT 10.0-14.0 kg 300 mg 14.1-25.0 kg 450 mg 25.1-32.0 kg 600 mg 32.1-49.0 kg 750 mg $\geq$ 50.0 kg 900 mg maksimum	INH: 900 mg RPT: 900 mg

2.6. Akciğer Tüberkülozu Tanısı

Hastalar değerlendirilirken kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gerekir. Hastadan alınan anamnez, fizik muayene ve radyolojik bulgular ile beraber hastalıktan şüphelenilir. Sonrasında gereken bakteriyolojik, histolojik tahliller yapılır. Tüberküloz kesin tanısı bakteriyolojik olarak konulur ancak bazı durumlarda histopatolojik olarak da tanı konulabilir (22).

Hastaların solunumsal semptomları sorgulandığında iki hafta ya da daha uzun süren öksürük, balgam, hemoptizi, göğüs sırt yan ağrısı, lezyonların yaygın olduğu ya da plevra sıvısının fazla olduğu durumlarda nefes darlığı, larinks tutulumuna bağlı ses kısıklığı sık görülmektedir. Genel belirtiler ise halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, çabuk yorulma, ateş ve gece terlemesi gibi B semptomlarıdır.

Akciğer tüberkülozunda genellikle fizik muayene bulgusu az olmakla beraber seyrek olarak lokalize raller ve öksürük sonrası raller işitilebilir. Oskültasyonda

plevral sıvı ya da plevral kalınlaşma bulguları olabilir. Hepatomegali, splenomegali erişkin tip tüberkülozda nadir görülmektedir. Uzun süreli şikayetleri olan hastalarda çomak parmak olabilir. Hastaların çoğunda subfebril ateş saptanır. İlerlemiş hastalıkta ise genel durum bozukluğu, kaşeksi ve dispne görülebilir. Akciğer dışı tüberküloz olgularında ise ekstratorasik organ tutulumuna ait bulgular saptanır.

Akciğer tüberkülozunda genelde radyolojik bulgu saptanmaktadır. Nadiren endobronşiyal tüberkülozda ya da immunsupresif hastalarda görülen tüberkülozda radyoloji normal olabilir (22).

Primer tüberkülozda radyolojik bulgular:

- Basilin giriş yerinde parankimde bir lezyon ile birlikte drene eden lenf bezinde kalsifikasyon (Ranke kompleksi) görülür.

Primer progresif tüberkülozda radyolojik bulgular:

- Hilus ve mediasten lenf bezi büyümesi
- Atektazi (lenf bezi basısı ile ya da endobronşiyal tutulum ile)
- Konsolidasyon
- Plörezi
- Miliyer tutulum
- Nadir olarak kavite ve erişkin tip lezyonlar görülebilir.

Erişkin tip tüberkülozda radyolojik bulgular:

- Üst zonlarda infiltrasyon, kavite, fibrozis ve hacim kaybı görülebilir. Üst lob apikal, posterior ve alt lob apikal segment en sık tutulur.
- Atipik tutulumlar olabilir: Alt lob tutulumları, plevral efüzyon, miliyer yayılım, kitlesel lezyonlar, mediastende büyümüş lenf bezleri ve pnömotoraks olabilir. (Atipik tutulumlar daha çok DM, böbrek yetmezliği, HIV pozitifliği ve diğer immunsupresif durumlarda görülür)

Akciğer radyolojisinde izlenen lezyonlar tüberkülozu düşündürülebilir; fakat tüberkülozda görülen lezyonlar başka birçok hastalıkta da bulunabilmektedir. Klinik ve bakteriyolojik bulgular olmadan tek başına radyolojik olarak tüberküloz tanısı koymak uygun değildir (32).

Tüberküloz tanısı bilindiği üzere bakteriyolojiktir. Akciğer, plevra, larinks ve miliyer TB kuşkulu hastalardan usulüne uygun(sabah ilk balgam) üç balgam örneği alınır. Balgam çıkaramayan hastalarda ise indükte balgam ya da açlık mide suyu üçer kez alınması önerilir. Tüm bu yollarla örnek alınamaz ise bronkoskopik lavaj sıvısı bu amaçla kullanılabilir. Hasta örneklerinin hem katı hem de sıvı besiyerine ekilmesi önerilmektedir. Sıvı besiyerlerinde üreme hızı ve üreme oranı genellikle daha yüksektir. Mikroskopi yapılan her örnek kültüre ekilmelidir. Kültürde üreyen örneklerin tüberküloz mu yoksa tüberküloz dışı mikobakteri mi olduğu basit bir immünokromatografik test ile anlaşılır. Her hastaya tedavi başlangıcında kültür ve ilaç duyarlılık testi yapılması önerilmektedir. Başlangıçta İDT (ilaç duyarlılık testi) yapılsın ya da yapılsın bir hastada 3. ay ve sonrasında yeniden kültürde üreme olursa, İDT'nin tekrar yapılması önerilir. Mikroskopi, kültür ve İDT, Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen iç ve dış kalite kontrolü programında başarılı olan laboratuvarlarca yapılır (22).

Günümüzde moleküler yöntemlerdeki gelişmeler, tüberküloz tanısında önemli bir sıçramaya yol açmıştır. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) , tüberküloz tanısında, mikobakterilerde tür belirlemede, ilaç direncinin saptanmasında ve tüberküloz moleküler epidemiyolojisinde kullanılmaktadır (22). Son yıllarda HIV pozitif ve CD4+ T lenfositlerin düşük olduğu grupta tüberküloz tanısı için kullanılan idrarda lipoarabinomannan (LAM) serolojik testi geliştirilmiştir (33).

Bilindiği üzere latent tüberküloz tedavisinde kullanılan TDT ve İGST, erişkinlerde aktif TB tanısında önerilmez. Bu testler, hem latent TB enfeksiyonunda hem de TB hastalığında pozitiftir. Bu nedenle hastalık tanısındaki değeri sınırlıdır. Negatif İGST sonucu, aktif TB hastalığını dışlatmaz (22).

Tüberküloz tanısında Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) kullanımı (22):

- Aynı örnekte yayma pozitif, NAAT negatif bulunursa TB dışı aside dirençli etkenler düşünülür. İkinci bir örnekte bu tetkikler tekrarlanır ya da yeni bir örnekte moleküler olarak tür belirlenir (GeneXpert için geçerlidir).
- TB şüpheli hastada yayma negatif iken NAAT pozitif bulunursa TB hastalığını düşündürür (GeneXpert için geçerlidir).
- NAAT'nin negatif olması TB tanısını dışlamaz.
- Tedavi görmüş hastada, ölü basillerin de NAAT pozitifliği gösterebilmesi nedeniyle, aktif hastalık anlamına gelmez.
- NAAT, TB tedavisinin takibinde bakteriyolojik tetkik olarak kullanılmaz.

Tüberküloz tanısı için değişik dokulardan örnek alınabilmektedir. Herhangi bir dokudan alınan biyopsi materyalinde granümatöz inflamasyon görülmesi, özellikle nekroz içermesi tüberküloz ile uyumlu histopatolojik bulgudur. Granümatöz inflamasyona birçok hastalık neden olabildiği için bu bulgu saptanması durumunda ayırıcı tanı gerekmektedir. Tüberkülozda görülen karakteristik morfoloji, nekrotizan granümatöz reaksiyondur. Bu nekroz kazeifikasyon nekrozu olarak adlandırılmaktadır. Mikroskopik olarak; santralde yer alan nekrozu çevreleyen epiteloid histiyositler ve Langhans tipi histiyositik dev hücrelerden oluşan granülom yapılarının çevresinde lenfositik yanıt gözlenir. Ancak nekrozun varlığı şart değildir. Çünkü tüberküloza yanıtta T hücrelerindeki immün yanıtın zayıflığı nedeniyle tariflenen tipik özelliğe sahip, iyi organize olmuş granülomları görmek mümkün olmayabilir (22).

2.7. Tedavi

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar birinci sıra ve ikinci sıra ilaçlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Hastaların büyük bir kısmı birinci sıra ilaçlarla başarılı bir

şekilde tedavi edilmektedir. İkinci sıra ilaçlar ise genelde dirençli tüberkülozda tercih edilmektedir. Tedavinin başlangıcında basil sayısı en yüksek düzeyde olduğundan dirençli mutant suşların ortaya çıkma olasılığı en yüksektir. Başlangıçta standart dört ilaç kullanılmalıdır. İdame döneminde en az iki ilaç kullanılmalıdır. Bu tedavide ilaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması çok büyük önem taşımaktadır; aksi halde ilaç direnci, tedavi başarısızlığı ya da nüks ortaya çıkmaktadır (22).

Başlangıç dönemi tedavisi: Hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Bu dönemde dört ilaç kullanılır. Bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivite söz konusudur. Genellikle ilaca duyarlı olgularda 2 ay sürer. Bazı özel durumlarda süre uzatılır. Bu dönemde tedavi bırakılırsa, tedavi başarısızlığı olabilir ve ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir.

İdame dönemi tedavisi: Bu dönemde zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller temizlenir. Yeni olgularda genellikle 4 ay sürer. Özel durumlarda 7-10 ay olabilir. Bu dönemde tedavi terk edilirse, yeniden basil ortaya çıktığında genellikle basil ilaçlara duyarlıdır.

Hastalara bir günlük ilaçların tümünün bir defada ve tercihen aç karnına içilmesi önerilmelidir. Böylece hem bütün ilaçların içilmesi sağlanır, hem de unutma önlenir. Aralıklı (intermitan) tedavi ise ülkemizde önerilmemektedir. Tedavisi başarısız olan ya da düzelme göstermeyen hiçbir hastaya ilaç eklemesi yapılması önerilmez, tedavisi sürdürülürken dirençli tedavi yapan bir merkeze sevk edilir. Dirençli TB tedavisi yapan merkezde İDT tekrarı gereklidir ve kür sağlayıcı, nüksü önleyici yeni bir tedavi rejimi verilmesi gerekebilir (22).

Tüberküloz hastaları tedavileri süresince her ay kontrole çağırılır. Bu kontrollerde klinik değerlendirme ve bakteriyolojik inceleme yapılır. İlaç yan etkileri sorgulanır. İdealde her kontrolde tercihen 2-3 balgam bakılması önerilmektedir. Peşpeşe iki kez bakteriyolojik negatiflik sağlanana kadar her ay balgam tetkiki yapılması uygun görülmektedir. İdame tedaviyi de tamamlayan hastalarda tedavi kesimi öncesi klinik, radyolojik ve bakteriyolojik inceleme sonuçlarına göre tedavi kesim kararı verilir.

Tablo 6. Birinci Seçenek Tüberküloz İlaçları ve Dozları (22)

	mg/kg	Maksimum doz, mg
H (İzoniyaizid)	5 (4-6)	300
R (Rifampisin)	10 (8-15)	600
Z (Pirazinamid)	25 (20-30)	2.000
E (Etambutol)	20 (15-20)	1.500
RBT (Rifabutin)	5	300
SM (Streptomisin)	15 (12-18)	1.000

Tablo 7. İkinci Seçenek Tüberküloz İlaçları (22)

Grup A. Kinolonlar (Bu gruptan tedavide bir ilaç kullanılır) – Levofloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin
Grup B. İkinci grup enjeksiyon ilaçları (Bu gruptan tedavide bir ilaç kullanılır) – Amikasin, Kapreomisin, Kanamisin
Grup C. Diğer temel ikinci seçenek ilaçlar (Yeterli bir tedavi rejimi oluşturmak için bu gruptan 2-4 ilaç kullanılır) – Etyonamid/Protionamid, Sikloserin/Terizidon, Linezolid, Klofazimin
Grup D. (Yukarıdaki ilaçlar yetersizse D2, D3'ten ilaçlar eklenir) – D1. Z, E, Yüksek doz H – D2. Bedakuilin, Delamanid – D3. PAS, İmip/Cilast., Meropenem, Amoks/Klavulanat, Thioasetazon

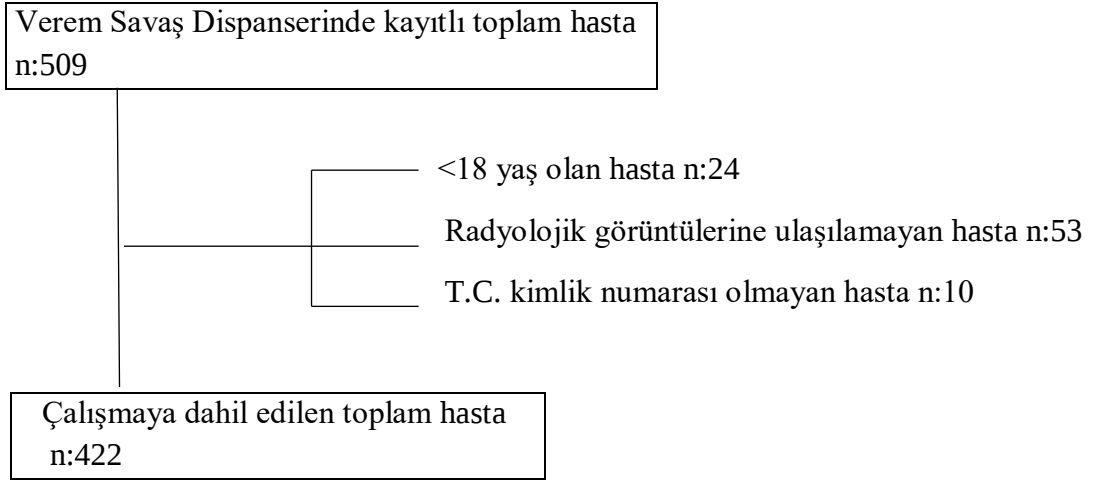
3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra başlandı (Dosya NO: 2021-231). Çalışma tek merkezli, retrospektif klinik çalışma olarak planlandı. Trabzon İli Merkez Verem Savaş Dispanserinde kayıtlı, 2016-2020 yılları arasında tanı almış 18 yaş üstü, 422 tüberküloz hastası çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri; 18 yaş altı hastalar, sistem, e-nabız üzerinden muayene bilgilerine ulaşamayan hastalar olarak belirlendi. Hastaların yaş, cinsiyet, mesleki riskleri, komorbidite durumları, tanı öncesi son 2 yıl içerisindeki tütün ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı, immunsupresif ilaç kullanımı, ve kullanılan ilaç türü, radyolojik bulguları, daha önce kemoprofilaksi açısından değerlendirilme durumu, PPD ve Quantiferon test sonuçları, BCG skarı varlığı, bulaştırıcı tüberküloz olgusu ile temas durumu, temas yaşı, temas çeşidi, temas süresi, konversiyon varlığı, koruyucu tedavi alıp almadığı kaydedildi. Hastalara ait tüm radyolojik görüntüler tarafımızca değerlendirildi.

İstatiksel incelemeler için SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı test etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Sayısal veriler normal dağılım göstermediğinde analizinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile incelenmiştir. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 8. Çalışma Popülasyonu



4. BULGULAR

Çalışmaya 422 hasta dahil edildi. Hastaların 147(34.8%)'si kadın, 275 (65.2%)'i erkekti. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 53.27 ±18,71, kadın hastaların yaş ortalaması 49.59±21.01, erkek hastaların yaş ortalaması 55.23±17.08 idi ($p:0.006$). Tüm hastaların 7(1.6%)'sine profilaksi uygulandığı saptandı. Yabancı uyruklu hasta sayısı 12 (2.8%) idi, hiçbirine profilaksi uygulanmadığı saptandı. Profilaksi uygulanan ve uygulanmayan hastaların demografik verileri tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Demografik Verileri

	Kemoprofilaksi Almayan Hastalar n=415	Kemoprofilaksi Alan Hastalar n=7	Total n=422
Cinsiyet			
<i>Kadın</i>	144 (98.0%)	3 (2.0%)	147 (34.8%)
<i>Erkek</i>	271 (98.5%)	4 (1.5%)	275 (65.2%)
Yaş	53.39 ±18,68	46.14±20,90	53.27 ±18,71
Mesleki Riskler			
<i>Sağlık çalışanı</i>	7 (1.7%)	0 (0.0%)	7(1.7%)
<i>Huzurevi, hapishane çalışanı</i>	7 (1.7%)	0 (0.0%)	7(1.7%)
<i>Mermer, taş işçiliği</i>	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
<i>İnorganik toz maruziyeti</i>	12 (2.9%)	0 (0.0%)	12 (2.8%)
<i>Maden işçiliği</i>	4 (1.0%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
<i>Kalorifercilik</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Komorbidite			
<i>Yok</i>	206 (49.6%)	1 (14.3%)	207 (49.1%)
<i>Vaskülit</i>	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
<i>HIV</i>	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
<i>KBH</i>	19 (4.6%)	1 (14.3%)	20 (4.7%)
<i>Göz Hastalığı</i>	1(0.2%)	0 (0.0%)	1(0.2%)
<i>İnflamatuvar Bağırsak H</i>	1(0.2%)	0 (0.0%)	1(0.2%)
<i>DM</i>	56 (13.5%)	1 (14.3%)	57 (13.5%)
<i>Transplantasyon</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>Romatizmal Hastalık</i>	11 (2.7%)	2 (28.6%)	13(3.1%)
<i>İnterstisyel Akciğer Hastalığı</i>	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1(0.2%)
<i>Malignite</i>	30 (7.2%)	2 (28.6%)	32(7.6%)
<i>Multiple Skleroz</i>	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1(0.2%)
<i>Cilt Hastalığı</i>	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1(0.2%)
<i>Silikozis</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>Gastrektomi/jejuno-ileal by-pass</i>	3 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
Zararlı Madde Kullanımı (Tüberküloz Tanısından Önceki Son 2 Yıl İçerisinde Kullanım)			
<i>Tütün</i>	260 (62.7%)	2 (28.6%)	262 (62.1%)
<i>Alkol</i>	10 (2.4%)	1 (14.3%)	11 (2.6%)
<i>Uyuşturucu</i>	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Yabancı Uyruklular	12 (2.9%)	0 (0.0%)	12 (2.8%)

Profilaksi uygulanan hastaların 4 (57.1%)’üne PPD testi uygulanmıştı ve ortalama değer 17.25 ± 4.34 mm idi, profilaksi almayan grupta 43 (10.4%) hastaya test uygulanmıştı ve ortalama PPD değeri 14.79 ± 10.80 idi. Quntiferon testi sadece profilaksi almayan grupta 3 kişiye uygulanmıştı ve 2 hastanın test sonucu negatif iken 1 hastada pozitif saptandı (Tablo10).

Tablo 10. Hastaların PPD ve Quantiferon Testi Verileri

	Kemoprofilaksi Almayan Hastalar n=415	Kemoprofilaksi Alan Hastalar n=7	Total n=422
PPD Değerlendirmesi	43 (10.4%)	4 (57.1%)	47 (11.1%)
PPD Değeri	14.79 ± 10.80	17.25 ± 4.34	15.00 ± 10.40
BCG Skarı Varlığı	254 (61.2%)	7 (100.0%)	261 (61.8%)
Quantiferon Testi			
Pozitif	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Negatif	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Yapılmadı	412 (99.3%)	7 (100.0%)	419 (99.3%)

Tüberküloz tanısından önceki son 2 yıl içerisinde bulaştırıcı akciğer tüberkülozu olgusu ile temas öyküsü olan 6 hasta saptandı. Temas şekli tüm hastalarda ev içi, 8 saatten fazla yakın temas şeklindeydi. Hastaların 1 (17%)’ine profilaksi verildiği ve yaşının 35’in altında olduğu saptandı. Temaslı hastalardan 1 tanesinde konversiyon saptandı, hastanın yaşı 35’in üzerindeydi ve profilaksi verilmemişti (Tablo 11).

İmmüsupresif ilaç kullanımına göre değerlendirildiğinde 52 (12.3%) hastanın bu gruptan bir ilaç kullandığı saptandı. Profilaksi almayan hastalarda 2 (0.5%) hasta Anti TNF, 1 (0.2%) hasta monoklonal antikor grubu ilaç, 12 (2.9%) hasta kemoterapötik, 16 (3.9%) hasta sistemik steroid, 3 (0.7%) hasta antimetabolit grubu ilaç, 12 (2.9%)’si ise bu ilaç gruplarından farklı bir immüsupresif ilaç kullanmaktaydı. Tablo 12’de profilaksi alan ve almayan hastaların immüsupresyon durumuna göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 11. Tüberküloz Tanısından Önceki Son 2 Yıl İçerisinde Bulaştırıcı Akciğer Tüberkülozu Olgusu İle Temas Öyküsü

	Kemoprofilaksi Almayan Hastalar n=5 (1.2%)	Kemoprofilaksi Alan Hastalar n=1 (14.3%)	Total n=6 (1.4%)
Temaslılarda Yaş Grupları			
16-35 yaş	2 (40.0%)	1 (100.0%)	3 (50%)
36 ve üzeri	3 (60.0%)	0 (0.0%)	3 (50%)
Ev İçi Yakın Temas	5 (100.0%)	1 (100.0%)	6 (100.0%)
Kapalı ortamda 8 saatten fazla temas	5 (100.0%)	1 (100.0%)	6 (100.0%)
Haftada 4 saatten fazla tekrarlayan temas	4 (80.0%)	1 (100.0%)	5 (83.3%)
Konversiyon	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Tablo 12. İmmünesupresif İlaç Kullanım Durumuna Göre Hastaların Dağılımı

İmmünesupresif İlaç Kullanımı	Kemoprofilaksi Almayan Hastalar n=415	Kemoprofilaksi Alan Hastalar n=7	Total n=422
Anti TNF	2 (0.5%)	2 (28.6%)	4 (0.9%)
Monoklonal Antikor	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Kemoterapötik	12 (2.9%)	1 (14.3%)	13 (3.1%)
Sistemik Steroid	16 (3.9%)	1 (14.3%)	17 (4.0%)
Antimetabolitler (metotreksat,fluorourasil)	3 (0.7%)	1 (14.3%)	4 (0.9%)
Diğer	12 (2.9%)	1 (14.3%)	13 (3.1%)

Hastaların 51 (12.1%)'inde radyolojik anormallik saptanmadı. Bu hastalar akciğer dışı tüberküloz hastaları idi. Graflerinde sekel tüberküloz ile uyumlu bulgu olanların sayısı 153 (36.3%) idi. En sık görülen bulgu 87 (20.6%) hasta ile kalsifik nodül iken en az gözlenen bulgu 2 (0.5%) hasta ile apikal kep idi. Profilaksi uygulanan hastalar içinde 1 (14.3%) hastanın akciğer grafisi normal iken 3 (42.9%) hastada kalsifik nodül, 1 (14.3%) hastada fibrotik sekel mevcuttu, kalan hastalarda ise aktif tüberküloz ile uyumlu bulgular mevcuttu. Profilaksi uygulanmayan grupta

34 (8.2%) hastada granülom, 36 (8.7%) hastada kalsifik hiler LAP, 84 (20.2%) hastada kalsifik nodül, 44 (10.6%) hastada fibronodüler sekel bulguları, 2 (0.5%) hastada apikal saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Radyolojik Bulgulara Göre Hastaların Dağılımı

Radyolojik Bulgular	Kemoprofilaksi Almayan Hastalar n=415	Kemoprofilaksi Alan Hastalar n=7	Total n=422
Normal	50 (12.0%)	1 (14.3%)	51 (12.1%)
Sekel Tbc İle Uyumlu Bulgular			
Granülom	34 (8.2%)	0 (0.0%)	34 (8.1%)
Kalsifik Hiler LAP	36 (8.7%)	0 (0.0%)	36 (8.5%)
Kalsifik Pulmoner Nodül	84 (20.2%)	3 (42.9%)	87 (20.6%)
Fibronodüler Sekel	44 (10.6%)	1 (14.3%)	45 (10.7%)
Apikal Kep	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Aktif Tbc İle Uyumlu Bulgular			
Mediastinal LAP	50 (12.0%)	1 (14.3%)	51 (12.1%)
Milier Patern	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Tomurcuklanmış Ağaç	32 (7.7%)	0 (0.0%)	32 (7.6%)
Kaviter Lezyon	100 (24.1%)	2 (28.6%)	102 (24.2%)
Konsolidasyon	114 (27.5%)	3 (42.9%)	117 (27.7%)
Pulmoner Nodül	65 (15.7%)	1 (14.3%)	66 (15.7%)
Plevral Efüzyon	59 (14.2%)	0 (0.0%)	59 (14.0%)

Sağlık Bakanlığı 2019 yılı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberinde belirtilen latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi endikasyonlarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde (Tablo 14); 6 (1.4%) hastanın temaslı olduğu ve bu hastalarının 3 (50.0%)'ünün 34 yaş altı, 3 (50.0%)'ünün 35 yaş ve üstü olduğu saptandı. 34 yaş altı hasta grubunun hepsinin profilaksi açısından değerlendirildiği, 1 (33.3%) hastaya profilaksi önerildiği ve profilaksi tedavisi aldığı saptandı. Bu kişinin PPD testi bilgisine ulaşılamadı. 35 yaş üstü bağışıklığı baskılanmış, LTBE pozitif 1 (33.3%) hasta mevcuttu. Bu hasta malignite hastası idi ve profilaksi önerilmediği ve tedavi almadığı saptandı. Son 2 yıl içinde konversiyonu olan bir hasta saptandı, bu hastaya

profilaksi önerilmişti ve hastanın profilaksi aldığı görüldü. Akciğer grafisinde tüberküloz sekeli ile uyumlu bulgusu olan 153 hastanın 136 (88.9%)'si 35 yaş üstü, 17 (11.1%)'si 35 yaş altı idi. Bu hastaların 3 (2.0%)'ünün profilaksi açısından değerlendirilip tedavi önerildiği ve hepsinin profilaksi aldığı saptandı. Profilaksi alan hastalardan 2'si 35 yaş altı, 1'i 35 yaş üstüydü. Bağışıklığı baskılanmış, LTBE (+) hastalar içerisinde 4 (0.9%) tane Anti-TNF tedavisi alan hasta, 5 (1.1%) tane sistemik steroid kullanan hasta, 2 (0.4%) tane diyaliz hastası vardı. Anti-TNF grubu içerisinde 2 (50%) hastaya, sistemik steroid grubu içerisinde 1 (20.0%) hastaya, diyaliz grubu içerisinde ise 1 (50.0%) hastaya profilaksi uygulandığı saptandı. Hastalar içerisinde LTBE (+) HIV hastası, transplant hastası ya da silikozisli hasta yoktu. Bu tabloya göre LTBE tedavisi endike olan hasta sayısı ortak kriterlere sahip hastalar için düzeltme yapıldıktan sonra 164 (38.8%) kişi idi. Ancak bu hastaların sadece 7 (4.2%)'sine profilaksi verildiği saptandı. Profilaksi alan tüm hastalara izoniazid tedavisi uygulanmıştı ve 1 hasta hariç tedaviye uyumlarının tam olduğu belirlendi.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 Latent Tüberküloz Rehberinde LTBE taraması kesin endike olmayan ancak tarama yapılmasının düşünülmesi gereken hasta gruplarına göre değerlendirme yapıldığında 7(1.7%) huzurevi, hapishane çalışanı, 7(1.7%) sağlık çalışanı, 12 (2.9%) göçmen, 2 (0.5%) madde bağımlısı hasta saptandı. Evsiz hasta olup olmadığı konusunda bilgi edinilemedi. Yukarıda sayıları verilen hasta gruplarının hiçbirine profilaksi açısından değerlendirme yapılmadığı ve tedavi verilmediği saptandı (Tablo 15).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 Latent Tüberküloz Rehberinde LTBE taraması önerilmeyen hasta gruplarının değerlendirmesi yapıldığında 57 (13.5%) diyabetes mellitus tanılı hasta olduğu, bunların 2 (3.5%) tanesinin profilaksi açısından değerlendirildiği, 1 (1.8%) tanesine profilaksi önerildiği ve profilaksi uygulandığı saptandı. Diyabetli hastaların 5 (8.8%) tanesinin immünsupresif ilaç kullanımı mevcuttu. Bunların içerisinde 1(1.8%) hasta anti-TNF, 1(1.8%) hasta kemoterapötik, 2 (3.5%) hasta sistemik steroid ve 1 (1.8%) hasta da bu tedavilerin dışında immünsupresif kullanmaktaydı. Profilaksi uygulanan hastanın kemoterapi aldığı saptandı, anti-TNF kullanan hastaya profilaksi verilmediği gözlemlendi. Tütün kullanımı olan 262 (62.1%) hasta vardı bu hastaların 5 (1.9%)'i profilaksi açısından

değerlendirilmiş ve 2 (0.7%)'sine profilaksi önerilmiş ve uygulanmıştı. Profilaksi uygulanan hastaların biri kemoterapi almaktaydı diğeri ise diyaliz hastasıydı. Alkol tüketimi olan 11(2.6%) hasta mevcuttu. Bunların 2 (18.0%)'si profilaksi açısından değerlendirilmiş ve profilaksi almıştı. Bu iki hastadan birinin anti-TNF diğeri ise metotreksat kullandığı saptandı.



Tablo 14. Sağlık Bakanlığı 2019 Yılı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberine Göre Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) Tedavi Endikasyonlarına Göre Hastaların Dağılımı

	Hasta Sayısı (n/%)	Profilaksi İçin Değerlendirilenler (n/%)	Profilaksi Önerilenler (n/%)	PPD Değeri (mm)	Profilaksi Yapılanlar (n/%)
1) Temashılar	6 (1.4%)	6 (100%)	1 (16.7%)	15.00±10.409	1 (16.7%)
Tbc'li anneden doğan bebekler	-	-		-	-
34 yaş altı kişiler	3 (50.0%)	3 (100%)	1 (33.3%)*	-	1 (33.3%)
35 yaş üstü, LTBE (+), bağışıklığı baskılanmış kişiler	1 (16.6%)	1 (100%)	0 (0.0%)	30±0.0	0 (0.0%)
2) TDT (+) 15 yaş altı kişiler	-	-	-	-	-
3) Son 2 yılda TDT konversiyonu olanlar	1 (0.2%)	1 (100%)	1 (100%)	20±0.0	1 (100%)
4) Akciğer filminde Tbc sekeli ile uyumlu bulguları olanlar	153 (36.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)	20.71±8.389	3 (2.0%)
5) Bağışıklığı baskılanmış, LTBE (+) olan kişiler					
HIV pozitifler	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anti-TNF başlanacaklar	4 (0.9%)	2 (50%)	2 (50%)	20±3.559	2 (50%)
Kortikosteroid tedavisi alanlar	5 (1.1%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	13.71±10.144	1 (20.0%)
Dializ hastaları	2 (0.4%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	21.50±4.95	1 (50.0%)
Organ ya da hematolojik transplant alıcı/verici adayları	0 (0.0%)	-		-	-
Silikozis hastaları	0 (0.0%)	-		-	-
Total Sayı**	169	12	10	-	9

**LTBE tedavisi endike olan hasta sayısı ortak kriterlere sahip hastalar için düzeltme yapıldıktan sonra 164 (38.8%) kişi olarak hesaplandı ve bu hastalardan 7(1.6%) tanesine profilaksi verildiği saptandı.

Tablo 15. WHO. Guidelines On The Management of Latent Tuberculosis Infection. 2015. Profilaksi İçin Değerlendirilmesi Önerilenlere Göre Hastaların Dağılımı

	Hasta Sayısı	Profilaksi İçin değerlendirilenler	Profilaksi Önerilenler	PPD Değeri	Profilaksi Yapılanlar
	n/%	n/%	n/%	mm	n/%
Huzurevi, hapishane çalışanı	7(1.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	*	0(0.0%)
Sağlık çalışanları	7(1.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)
TB yükü ağır ülkelere göçmenler	12 (2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)
Evsizler	0(0.0%)	-	-	-	-
Madde bağımlılar (Uyuşturucu)	2 (0.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	25±0.0	0(0.0%)

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 422 tüberküloz tanılı hastanın yaş ortalaması 53.27 ± 18.71 , kadın hastaların yaş ortalaması 49.59 ± 21.01 , erkek hastaların yaş ortalaması 55.23 ± 17.08 ($p:0.006$) olarak bulundu. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Daire Başkanlığı 2020 yılı verilerine göre ülkemizdeki vakaların %95,6'sı 15 yaş ve üzeri yaş gruplarında yer almaktadır ve vakaların %57.2 'si erkek, % 42,8 'i kadındır. Çalışmamızda da literatür verilerine yakın olarak hastaların 147(34.8%)'si kadın, 275 (65.2%)'i erkek olarak saptandı. Uluslararası tüberküloz raporlarında cinsiyet oranı farklı ülkeler arasında ve ülkelerin kendi içlerinde de farklılık gösterebilmektedir. Literatürde dünyada raporlanan tüm tüberküloz vakalarının üçte biri kadın, üçte ikisi erkek olarak raporlanmıştır (34). Koçakoğlu ve ark.'nın çalışmasında hastaların %40.3'ü kadın, %59.7'si erkeklerden oluştuğu gösterilmiş (35). Zied Gaifer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; toplam 260 tüberküloz tanılı hastaların %70'i erkek, %30'u kadın olarak bulunmuştur (36). Bizim çalışmamızda da benzer olarak erkek hasta sayısı kadınlara göre daha fazla idi. Tüberkülozun erkeklerde daha sık görülmesi, iki cinsiyet arasındaki yapısal, immünolojik ve hormonal farklılıklar olmasının yanında erkeklerin daha fazla sosyal hayata katılması sonucunda enfeksiyonlara daha fazla maruz kalmaları, enfekte kişilerle temas riskinin artması ve sağlık kuruluşlarına daha zor ulaşabilmeleriyle açıklanmaktadır (37). Çalışmamızda kemoprofilaksi uygulanan toplam 7 hastanın 3 tanesi (2.0%) kadın, 4 tanesi (1.5%) ise erkekti. Literatür verilerine benzer şekilde genel hasta popülasyonumuzdaki gibi profilaksi alan hastalarda da erkek hasta sayısı kadın hasta sayısına göre fazla idi.

Çalışmamızda 371 (%88) vakada akciğer tüberkülozu, 51 (%12) vakada akciğer dışı organ tüberkülozu saptandı. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Daire Başkanlığı 2020 yılı verilerine göre vakaların %65 'i akciğer tüberkülozu iken, %35 'i akciğer dışı organ tüberkülozudur (38). Verilerimiz sağlık bakanlığı verileri ile karşılaştırıldığında benzer şekilde akciğer tüberkülozu vakalarının daha fazla olduğu, ancak dağılım oranları dikkate alındığında akciğer dışı tüberküloz oranının görece daha az olduğu gözlenmektedir. Farklı olarak Yılmaz ve ark.'nın 677 olguyu içeren

araştırmasında hastaların %55,8 'inde akciğer dışı organ tüberkülozu saptanmıştır (39).

Mesleki riskler açısından hastalarımızı değerlendirdiğimizde 7 hasta (1.7%) sağlık çalışanı; 7 hasta (1.7%) huzurevi, hapishane çalışanı idi. 1 hasta (0.2%) mermer, taş işçisi; 4 hasta (1.0%) maden işçisi idi ve 12 hastada (2.9%) inorganik toz maruziyeti mevcuttu. Sağlık çalışanlarında TB enfeksiyonu riskinin, dünyanın her yerinde diğer topluluk gruplarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (40,41). Sağlık Bakanlığı 2019 yılı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberine göre günümüzde yüksek riskli gruplarda aktif TB hastalığı taraması önerilmektedir. Ülkemizde yüksek insidanslı topluluklar olarak TB hastalarının temaslıları, ceza ve tutukevlerinde kalanlar, sağlık çalışanları, bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlar (AIDS, diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği, vb.) ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi uygulananlar (TNF alfa inhibitörü kullananlar vb.) ve yüksek insidanslı ya da ilaç direnç oranı yüksek ülkeden gelen kişiler kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 Latent Tüberküloz Rehberine göre ise LTBE taraması kesin endike olmayan ancak tarama yapılmasının düşünülmesi gereken hasta gruplarına göre çalışmamızdaki hastalar değerlendirildiğinde 7(1.7%) huzurevi, hapishane çalışanı; 7(1.7%) sağlık çalışanı; 12 (2.9%) göçmen; 2 (0.5%) madde bağımlısı idi. Evsiz hasta olup olmadığı konusunda bilgi edinilemedi. Yukarıda sayıları verilen hasta gruplarının hiçbirine profilaksi açısından değerlendirme yapılmadığı ve tedavi verilmediği saptandı. Eğer bu hastalar için latent TB açısından gerekli değerlendirmeler yapılsaydı aktif tüberküloz hastalığı gelişmeden önlem alınabileceği düşünülmekte olup bu hasta gruplarına karşı daha etkin takip gerektiği aşıkardır. LTBE bulaşında aktif tüberkülozlu hasta ile yakın temas ve süresi önemli bir risk faktörüdür. Sağlık çalışanları da temas ve süresiyle orantılı olarak artmış bir riske sahiptir. Uganda'da, Hastane Tüberküloz Enfeksiyon Prevelansı ile ilgili Kanyanja Kampala'nın yapmış olduğu çalışmada, 396 sağlık çalışanı değerlendirmeye alınmıştır. Bu araştırmaya göre tüberküloz prevelansı %57 olarak bulunmuştur (42). ABD'de yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının ilk taramalarında %5'inde IGST, %3'ünde TDT pozitifliği saptanmıştır. Tekrarlanan seri değerlendirmeler sonucu ise IGST testlerinde %4, TDT'de ise %0.7 negatiften pozitifliğe geçiş tespit edilmiştir (43). İran'da yapılan bir çalışmada ise 50 tıp fakültesi üniversitesinin TB

laboratuvarlarında çalışan tüm laboratuvar personeli (689 kişi) ve 317 düşük riskli sağlık çalışanından oluşan rastgele bir örneklem ile yapılan çalışmada LTBE prevalansı sırasıyla %24,83 ve %14,82 olarak saptanmıştır (44). Keskiner ve arkadaşlarının 492 hastane çalışanıyla yaptığı çalışmada en yüksek TDT pozitiflik yüzdesi laboratuvar görevlileri ve radyoloji teknisyenlerinde olup, özellikle erkek doktorların, laboratuvar görevlilerinin ve radyoloji teknisyenlerinin tüberküloz enfeksiyonu için artmış riske sahip olduğu görülmüştür (45). İzmir’de Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi ve Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1986-1998 yıllarını kapsayan tarama sonucunda 6156 kişi içinde 59 tüberküloz hastası personel saptanmış, göğüs hastalıkları kliniklerinde risk 6.37 kez fazla ve hemşirelerde ise doktorlara göre daha fazla bulunmuştur (46). Ankara Göğüs Hastalıkları ve Cerrahi Merkezinden 372 sağlık çalışanı üzerinde Ertürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, TDT pozitiflik oranı %87, doğal enfeksiyon prevelansı %73,9, hastalık prevelansı ise %0,26 olarak saptanmıştır (47). Bizim çalışmamızda da sağlık çalışanı olan hasta sayısı 7 (1.7%) olarak saptandı ve bu hastaların hiçbirine daha önce profilaksi açısından değerlendirme yapılmadığı, tedavi verilmediği ve PPD/Quantiferon testi yapılmadığı görüldü. Sağlık çalışanlarının hastalarla temas durumu, temas süresi ve koruyucu önlemlerin yetersizliği gibi sebeplerden ötürü diğer mesleklere göre risk daha yüksek bulunmaktadır. Yine sağlık çalışanlarının karşı karşıya bulundukları nazokomiyal enfeksiyon riski konusunda yeterince bilgi sahibi olmamaları da risk artışına neden oluyor olabilir. Bu risk grubunda belirli aralıklarla PPD taraması ve konversiyon gelişip gelişmediği konusunda takip sıklığı arttırılmasının erken tanı ve tedaviye katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Huzurevi, hapisane gibi TB yaygınlığının yüksek olduğu ortamlarda çalışan personel için TB ve latent TB riski önemli bir mesleki tehlike olmaya devam etmektedir. Enfeksiyöz vakaların geç teşhisi, TB kontrol önlemlerinin yetersiz uygulanması ve TB için yüksek risk altındaki bireylerin sayıca yoğunlaşması, sağlık kaynaklarının genellikle yetersiz olduğu topluluk ortamlarında yüksek TB yüküne katkıda bulunan başlıca faktörlerdir (48,49). Cezaevlerinin kapalı ortamı, kalabalık insan topluluklarının bir arada olması ve yakın temas gibi risklerin yanı sıra suç işleme ihtimali yüksek olan madde kullanımı gibi risk faktörlerinin tutuklularda

yüksek oranda görülmesi bu kişileri bulaşıcı hastalıklara karşı daha yatkın hale getirmekte ve normal popülasyona göre bulaşıcı hastalıklar daha sık görülmektedir. Cezaevi çalışanları ise, kötü havalandırılan ve aşırı kalabalık koğuşlarda, ulaşım araçlarında ve sağlık tesislerinde mahkûmlara uzun süre maruz kalmaları nedeniyle TB açısından özellikle yüksek risk altındadır. Bizim çalışmamızda da 7 hasta (1.7%) huzurevi, hapishane çalışanı idi ve bunların hiçbiri koruyucu tedavi almamıştı. Bu durum ne yazık ki hapishane, huzurevi çalışanlarını kapsayan tüberküloz tarama programlarının yetersiz olduğunu düşündürmektedir. 2003 yılında yapılan bir Avrupa Birliği araştırmasında çalışmaya katılan cezaevlerinin yalnızca yarısının tesislerinde aktif TB veya LTBE için rutin (yıllık) tarama uyguladığını ortaya koydu (50). Kanada'daki bir hapishanenin tam zamanlı çalışanları arasında yapılan bir çalışmada, TDT pozitifliği prevalansının yüksek olduğu (%32) görüldü (51). Yine benzer sonuçları olan başka bir çalışmada, New Mexico Eyaleti cezaevi sistemindeki 1323 cezaevi çalışanını kapsayan bir tüberkülin deri testi taramasında, %10,5 oranında TDT pozitifliği saptandı (52). Yapılan başka bir çalışmada, 12 aydan daha uzun süre çalışan cezaevi çalışanlarının, 12 aydan daha az çalışanlara kıyasla TDT pozitif olma olasılığının beş kat daha fazla olduğu saptandı (53). Bizim çalışmamızdaki 7 hastanın ise çalışma süreleri hakkında bilgi edinilemedi ancak bu hastaların hiçbirinin profilaktik tedavi almaması bu kurumlarda takip sıklığının artırılması gerektiğini düşündürmektedir. Bir halk sağlığı problemi olan TB ve latent TB açısından kurumların denetiminin artırılması bu hastalıkların önlenmesine büyük katkı sağlayacaktır.

Sigara, alkol ve madde kullanımı bilindiği üzere enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Sigara ve TB ayrı ayrı akciğere hasar vermekte, immünolojik ve hücresele seviyede etkileşerek hastalık gelişimine zemin hazırlamaktadır (54,55). Sigara içimi, mikobakteri enfeksiyonundan korunmak için gerekli mukozal defans mekanizmalarını bozar. Bronşlarda sekresyon üretimi artar, mukosilier klirens azalır, makrofaj fonksiyonları bozulur ve fagositoz yeteneği azalır (54). Yine sigara etkisi ile pulmoner sistemde oksidatif stres, silia fonksiyonlarının mekanik bozulması ve trakeabronşiyal sistemin diğer klirens mekanizmalarını içeren mikobakterisidal aktivite azalır (56). Tüm bu etkilere bağlı olarak hastalarda TB sıklığı ve LTBE nin aktif tüberküloza dönme riski artar. Yu ve arkadaşlarının Hong Kong'da 42655 kişi

arasında yaptıkları bir çalışmada sigara içenlerde, sigarayı bırakmışlara göre akciğer tüberkülozunun daha sık olduğunu; hiç sigara içmemiş olanlarda ise TB sıklığının en düşük düzeyde olduğunu saptamışlardır (57,58). Pulmoner TB biyolojik ve davranışsal risk faktörlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada; yaş ve cinsiyet daha kuvvetli olmakla birlikte, sigara ve alkol kullanımı da pulmoner TB gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (59). Sigara içicilerinde daha sık ARB pozitifliği, radyolojik olarak daha sık kavite oluşumu, öksürüğü arttırması nedeni ile de bulaştırmacılığın daha sık olduğu görülmüştür (55). Aynı zamanda sigara içiminin tedaviye uyumu da etkileyeceği aşıkardır. Bizim çalışmamızda da 262 (62.1%) hastada tütün kullanımı mevcuttu ve bu hastaların 5 (1.9%)'i profilaksi açısından değerlendirilmiş ve 2 (0.7%)'sine profilaksi önerilmiş ve uygulanmıştı. Profilaksi uygulanan hastaların biri kemoterapi almaktaydı diğeri ise diyaliz hastasıydı. Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) 2015 Latent Tüberküloz Rehberinde LTBE taraması önerilmeyen hasta grupları içerisinde tütün ve alkol kullanımı olan hasta grubu yer almaktadır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tüberküloz gelişen hastalarda tütün kullanım sıklığı fazladır. Bu nedenlerden dolayı bu hasta grubunun da LTBE taraması yapılan grup içerisinde olması gerektiği kanaatindeyiz. Ek olarak tüberkülozlu hastaların yönetiminde sigara bırakma danışmanlığına da yer verilmesinin tüberküloz tedavisinde başarıyı arttıracakı kanısındayız.

Alkol de sigara gibi makrofaj fonksiyonlarını bozarak ve yetersiz beslenmeye neden olarak TB ve LTBE nin aktif hastalığa dönüşme riskini arttırır (60). Friedman ve arkadaşları New York'ta alkol kullanım bozukluğu olan kişiler arasında yaptıkları çalışmada 46 kat daha yüksek bir tüberküloz sıklığı bildirmişlerdir (61). Bizim çalışmamızda alkol tüketimi olan 11(2.6%) hasta mevcuttu. Bunların 2 (18.0%)'si profilaksi açısından değerlendirilmiş ve profilaksi almıştı. Bu iki hastadan birinin anti-TNF diğlerinin ise metotreksat kullandığı saptandı. Alkol kullanımı olan hastalarda ilaç kullanmak istememe nedeni tedavi uyumsuzluğu ve buna bağlı direnç gelişimi, bulaştırmacılık riskleri yüksek olabileceğinden alkol kullanımı gibi risk faktörleri olan hastalarda klinik ve radyolojik olarak yakın takip önem arz etmektedir.

Madde bağımlısı kişilerde de latent TB enfeksiyonunun aktif hastalığa dönüşme riski yüksek olup bu hasta grubunun da takip ve taraması önemlidir.

Uyuşturucu kullanımı ve IV madde kullanımı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz epidemiyolojisinde önemli faktörlerdir (62). Uyuşturucu kullanımının fizyolojik etkileri, madde kullanıcılarının riskli davranışları, madde kullananlarda suça yatkınlık ve cezaevine girme, alkol kötüye kullanımı gibi sebepler bu kişilerde TB riskini arttırabilir. HIV enfeksiyonu, madde bağımlılarında madde kullanıcısı olmayanlara göre daha fazla görülmektedir (63,64). HIV'ın bağışıklık sistemini baskılayıcı etkisi, tüberküloz sıklığında artışa neden olmaktadır. Dolaylı olarak da olsa madde kullanımı olanlarda tüberküloz riskinin artması muhtemeldir. Yine madde bağımlılığı olan hastalarda tedavi uyumunun da iyi olmayacağı ve bu sebeple bulaştırıcılık oranlarının da yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Perlman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IV madde kullanıcılarının daha yüksek latent TB enfeksiyonu oranlarına sahip olmanın yanı sıra, aktif TB'ye ilerleme açısından da daha büyük risk altında olduğu saptanmıştır (65). Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberinde tedavi önerilen grup içinde olmasa da Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 Latent Tüberküloz Rehberine göre LTBE taraması kesin endike olmayan ancak tarama yapılmasının düşünülmesi gereken hasta grupları içerisinde madde bağımlıları da yer almaktadır. Literatürdeki çalışmalarda madde kullanımı olan hasta sayısı yüksek olmasına rağmen bizim çalışmamızdaki madde bağımlısı hasta sayısı 2 (0.5%)'dir. Çalışmamızdaki oran literatüre göre düşük gibi gözükse de bu durumun insanların damgalanma korkusu yüzünden doğru bilgi vermekten kaçınmış olması ve literatür çalışmalarının büyük çoğunluğunun madde kullanımının yaygın olduğu ülkelerde yapılmış olmasından kaynaklı olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda kemoproflaksi uygulanan hastaların 4(57.1%)'üne PPD testi uygulanmıştı ve ortalama değer 17.25 ± 4.34 mm idi, proflaksi almayan grupta 43 (10.4%) hastaya test uygulanmıştı ve ortalama PPD değeri 14.79 ± 10.80 idi. Quntiferon testi sadece proflaksi almayan grupta 3 kişiye uygulanmıştı ve 2 hastanın test sonucu negatif iken 1 hastada pozitif saptandı. Hill ve arkadaşlarının Gambiya'da yaptığı 2348 tüberküloz temaslı bireyin prospektif izlendiği bir araştırmada, IGST ve TDT arasında aktif tüberküloz hastalığı gelişmesinin tahmini açısından anlamlı bir fark olmadığı ortaya konmuştur. 2348 hastanın 26'sında (%1.1) aktif tüberküloz gelişirken, TDT pozitif olanlarda oran 843 hastada 14 (%1.7) ve

İGST pozitif olanlarda 649 hastada 11(%1.7) olarak saptanmıştır (66,67). Bizim çalışmamızda IGST yapılan hasta sayısının az olmasının muhtemel taze kan gerektirmesi ve maliyetli bir işlem olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Hasta popülasyonumuzdaki yabancı uyruklu hasta sayısı 12 (2.8%) idi, hiçbirine profilaksi uygulanmadığı saptandı. Tüberküloz Daire Başkanlığı 2020 yılı verilerine göre ülkemizdeki olguların %84,1'i Türkiye doğumludur ve % 15,9'u ise Türkiye dışı doğumludur. Bizim çalışmamızdaki yabancı uyruklu hasta sayımız ülkemiz verilerine göre daha düşüktür. Yabancı uyruklu hastaların sosyoekonomik durumlarının değişkenliği, sağlık güvencesi sorunları nedeni ile hastanelere başvuru oranı düşüklüğü, başka bir ülkede yol yordam bilmemek gibi sebeplerle sağlık kuruluşuna başvurmadaki gecikmeler gibi sebepler TB ve latent TB tanı ve tedavisinde zorluklara neden olabileceği gibi takip sürecinde de sorunlara neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda göçmenlerde tedaviye uyumsuzluğun yaygın olduğu saptanmıştır (68). Bu durum direnç gelişimi ve bulaştırmacılık açısından risk yaratmaktadır. Yabancı uyruklu, göçmen popülasyondaki hastalık yükü nedeniyle latent TB enfeksiyonu yeniden aktive olmaktadır ve halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (69). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 Latent Tüberküloz Rehberinde LTBE taraması kesin endike olmayan ancak tarama yapılmasının düşünülmesi gereken hasta grupları içerisinde TB yükü ağır ülkelere gelen göçmenler de bulunmakta olup bizim çalışmamızdaki yabancı uyruklu hastaların hiçbirine profilaksi açısından değerlendirme yapılmadığı ve tedavi verilmediği saptandı. Sağlık Bakanlığı 2019 yılı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberinde latent TB tedavi endikasyonu olan hasta popülasyonu içerisinde göçmenler, yabancı uyruklular olmayıp ülkemizde son zamanlarda göçmen nüfusun artması dolayısıyla hem erken tanı hem de bulaştırmacılığın engellenebilmesi için bu grubun da tedavinin endike olduğu gruba eklenmesinin zaman içinde gündeme gelebileceğini düşünmekteyiz. LTBE taramasının, göçmenler için TB kontrol programına iyi bir şekilde entegre edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamıza katılan hastalar risk faktörü olan komorbiditeleri ile değerlendirildiğinde 2 (0.5%) hastada vaskülit, 2 (0.5%) hastada HIV+ 'lığı, 20 (4.7%) hastada KBH , 1(0.2%) hastada göz hastalığı, 1(0.2%) hastada inflamatuvar

bağırsak hastalığı, 57 (13.5%) hastada DM, 13(3.1%) hastada romatizmal hastalık, 1(0.2%) hastada İAH, 32(7.6%) hastada malignite, 1(0.2%) hastada MS, 1(0.2%) hastada cilt hastalığı, 3(0.7%) hastada gastrektomi/jejuno-ileal by-pass öyküsü mevcut idi. Risk faktörü olarak transplantasyon yapılan ve silikozis tanılı hastamız ise yoktu. Bunlar içerisinde ise kemoprofilaksi uygulananların 1 (14.3%) 'inde KBH, 1 (14.3%) 'inde DM, 2 (28.6%) 'sinde romatizmal hastalık, 2 (28.6%) 'sinde malignite ve 1 (14.3%) hastada ise cilt hastalığı mevcut idi.

Çalışmamızda bağışıklığı baskılanmış, LTBE (+) hastalar içerisinde 4 (0.9%) tane Anti-TNF tedavisi alan hasta, 5 (1.1%) tane sistemik steroid kullanan hasta, 2 (0.4%) tane diyaliz hastası vardı. Anti-TNF grubu içerisinde 2 (50%) hastaya, sistemik steroid grubu içerisinde 1 (20.0%) hastaya, diyaliz grubu içerisinde ise 1 (50.0%) hastaya profilaksi uygulandığı saptandı. Hastalar içerisinde LTBE (+) HIV hastası, transplant hastası ya da silikozisli hasta yoktu. Bu tabloya göre LTBE tedavisi endike olan hasta sayısı ortak kriterlere sahip hastalar için düzeltme yapıldıktan sonra 164 (38.8%) kişi idi. Ancak bu hastaların sadece 7 (4.2%)'sine profilaksi verildiği saptandı. Profilaksi alan tüm hastalara izoniazid tedavisi uygulanmıştı ve 1 hasta hariç tedaviye uyumlarının tam olduğu belirlendi. Profilaktik tedavi endikasyonu olmasına rağmen tedavi alan hasta sayımızın çok az olması maalesef ki latent tüberküloz enfeksiyonu yönetiminin eksik olduğunu göstermektedir.

Biyolojik ajanlar inflamasyonun kontrol altına alınamadığı başta romatizmal hastalıklar olmak üzere vaskülitler, inflamatuvar barsak hastalıkları, cilt ve göz hastalıkları, MS gibi nörolojik hastalıklarda kullanıma girmesiyle beraber bu grup ilaçlara bağlı gelişen komplikasyonlar da klinik olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda toplam 52 (12.3%) hastada immünsupresif ilaç kullanımı mevcuttu. Profilaksi almayan hastalarda 2 (0.5%) hasta Anti TNF, 1 (0.2%) hasta monoklonal antikor grubu ilaç, 12 (2.9%) hasta kemoterapötik, 16 (3.9%) hasta sistemik steroid, 3 (0.7%) hasta antimetabolit grubu ilaç, 12 (2.9%)'si ise bu ilaç gruplarından farklı bir immünsupresif ilaç kullanmaktaydı. Profilaksi alan grupta ise 2 (28.6%) hastada anti TNF, 1(14.3%) hastada kemoterapötik, 1(14.3%) hastada sistemik steroid, 1 (14.3%) hastada antimetabolit ve 1 (14.3%) hastada ise bu gruplardan farklı bir

immüsupresif ilaç kullanımı mevcuttu. Literatür taraması yapıldığında latent tüberküloz ve immüsupresif ilaç ilişkisinin değeriendirildiğı çalışmaların çoğı anti TNF ilaç grubu ile yapılmış çalışmalar olup bizim çalışmamızda farklı olarak en sık kullanılan immüsupresif ilaç türü sistemik steroid idi, akabinde kemoterapötik ilaçların gelmekte olduğı görüldü.

Monoklonal antikorlar (örn. adalimumab, infliximab, golimumab) ve antikor fragmanı (certolizumab) olan ilaçlarda daha yüksek TB riski var iken, çözünür reseptör füzyon molekülü (etanersept) ile TB riski daha düşüktür (70). Hatta bu ilaçların diğeri immüsupresif ajanlarla (azatiopürin, metotreksat vb) ile birlikte kullanımında TB riskinin, sadece TNF- α inhibitörü kullananlara göre daha yüksek olduğı bildirilmiştir (71).

Anti-TNF- α ilaç kullanan hastalarda TB enfeksiyonu riskinin artmış olduğı birçok kez kanıtlanmıştır (72). Bu riskin ilk 4-6 ayda en fazla olduğı bilinmektedir (73). *Mycobacterium tuberculosis kompleks*'e karşı gelişen immün yanıtta TNF ve diğeri pro-inflamatuvar sitokinler (özellikle IL-12 ve INF-gama) doğal ve edinsel bağışıklığın gelişimini sağılayarak rol oynar (74,75). TNF, hücre göçünü ve basilin çoğalmasını sınırlamada önemli bir mekanizma olan granülom oluşumunu sağılamaktadır (76). TNF yanıtının bozulması granülom oluşumunu ve devamlılığını aksatarak *Mycobacterium tuberculosis*'in çoğalmasına neden olmaktadır (76,77). Özellikle TNF'ün, *Mycobacterium tuberculosis* ve TB-dışı mikobakterilere karşı konakçı savunmasında çok önemli bir role sahip olması nedeniyle, anti-TNF ilaçların kullanımı sırasında bu risk daha da yükselmektedir. Literatür tarandığında Hanta ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı bir çalışmada romatolojik tanılarla TNF- α antagonisti verilen 179 hastada 3 yıllık takip süresince 3 hastada TB gelişmiş olup, oran %1,5 olarak saptanmıştır (78). Çekiç ve arkadaşlarının çalışmasında ise TNF- α antagonisti tedavisi alan 76 inflamatuvar barsak hastası değeriendirilmiş ve 3 hastada aktif tüberküloz enfeksiyonu (%3,9) bildirilmiştir (79). Yine başka bir çalışma olan Kim ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan çalışmasında inflamatuvar bağışsak hastalığı olan ve TNF- α antagonisti tedavisi alan 376 hasta değeriendirilmiş ve 16 (%4,2) hastada aktif tüberküloz enfeksiyonun geliştiğı saptanmış ve TNF- α antagonistlerinin tüberküloz sıklığını belirgin biçimde arttırdığı gösterilmiştir (80).

Bizim çalışmamızda ise tüberküloz tanılı hastalar geçmişe yönelik incelendiğinde son 2 yıl içinde anti TNF kullanan LTBE+ hasta sayısı 4(0.9%) idi. Bu hastalardan 2 (28.6%) tanesi daha önce profilaksi almış, 2 (0.5%) tanesi ise almamıştı. Latent tüberküloz ile anti TNF kullanımı ilişkisi değerlendirildiğinde Jauregui-Amezaga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 423 inflamatuvar bağırsak hastası incelenmiş ve LTBE pozitiflik oranı %6,9 olarak saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda ise LTBE+ anti TNF tedavi alan hasta sayısı 4 (0.9%) olarak daha düşük bir oranda saptanmıştır. Çalışmamızda Anti TNF tedavi alan hasta sayısı az olsa da günlük pratikte bu hastaların sayıca daha fazla olduğunu görmekteyiz ve bu kadar sık kullanılan bir ilaç grubunun aktif tüberküloz gelişme riski açısından yakın takibi gerekmektedir. Sichletdis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 613 TNF- α antagonisti alan hasta değerlendirilmiş ve aktif TB gelişen 11 hastadan 7'si geçmişte TB profilaksisi almıştır (82). Bu çalışma ile benzer olarak bizim çalışmamızda da anti TNF tedavi alan ve 2 yıl içinde aktif TB gelişen hastalardan 2 tanesinin daha önce latent TB açısından koruyucu tedavi aldığı görülmüştür. Sonuç olarak bu bulgular profilaktik tedavinin her zaman koruyucu olmadığını göstermektedir. Bu durumun hastaların tedavi uyumsuzluğu, ilaç etkileşimi, yan etki görülme riski gibi sebeplerle ilişkili olabileceği düşünülebilir. Anti TNF tedaviler kesildikten sonraki dönemde bile TBC gelişme riski olduğundan hastaların tedavi sonrası da klinik ve radyolojik olarak takibi önem arz etmektedir.

Kortikosteroid tedavi ülkemizde birçok endikasyonla sık olarak kullanılan bir tedavidir ve sitokin sentezini ve lenfosit fonksiyonlarını etkileyerek bağışıklığı baskılayıcı etkisi nedeni ile tüberküloz başta olmak üzere bir çok enfeksiyonu tetiklemektedir. Çalışmamızda 17 (4.0%) tane sistemik steroid kullanan hasta mevcut idi ve bunlardan 5 (1.1%) tanesinde LTBE+ 'liği saptanmasına rağmen 1 (20.0%) hastaya profilaksi uygulandığı görüldü. Bu durum diğer dört hastanın düşük doz steroid kullanımı ile ilgili olabilir. Düşük doz steroid kullanımının TB riskini arttırdığına dair belirsizlik olmasına rağmen yüksek doz steroid kullanımının TB insidansını arttırdığı saptanmıştır (83). Amerika Toraks Derneği (ATS) Uzlaşım Raporu'nda uzun süre yüksek doz kortikosteroid kullanımı tanımı yapılmış 2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz olarak kabul edilmiştir (84). Sağlık Bakanlığı 2019 Yılı Tüberküloz Tanı

ve Tedavi Rehberine Göre de ATS Uzlaşı Raporu'nun tanımladığı şekilde yüksek doz kortikosteroid kullanımı öncesi LTBE taraması önerilmektedir. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamıza katılan hastalardaki steroid kullanımı bu tanıma göre değerlendirmeye alınmıştır. Düşük dozda kortikosteroid kullanımı ile ilgili kabul edilen genel görüş TB insidansının normal popülasyonla benzer olduğu yönünde olsa da Youssef ve arkadaşları (85) romatizmal hastalık tanısı ile kortikosteroid kullanan hastalarda dozdan bağımsız olarak steroidin TB ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Kanada'da erişkinlerde yapılan kohort çalışmasında romatoid artrit tanılı 112,300 hasta değerlendirmiş ve toplam 386 TB vakası saptanmıştır. Kortikosteroid ile kombine hastalığı modifiye edici ilaçlar veya biyolojik ajan tedavileri kullanan hastalar TB açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada biyolojik ajanlar dahil bütün immüsupresif tedavi rejimlerinin TB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86).

Malign hastalarda kemoterapi etkisiyle oluşan immüsupresyon nedeni ile fırsatçı enfeksiyonlar, tüberküloz ve LTBE nin aktifleşmesi görülebilmektedir. Güney Kore'de üçüncü basamak bir hastanede kanserli hastalardan oluşan bir vaka serisi, solid organ malignitesi olan hastaların, malignitesi olmayan hastalara kıyasla aktif TB geliştirme riskinin 4.7 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (87,88). Japonya'da çok sayıda hastanede 445 vakayı içeren hasta serisi, çeşitli solid organ malignitelerinin hastaları aktif TB riski altına soktuğunu ve kemoterapötik ajanların kullanılmaya başlanmasının latent tüberkülozun aktif hastalığa dönüşme riskini artırdığını gösterdi (89). Farklı olarak New York City'deki Memorial Sloan-Kettering'deki bir vaka serisi, aktif TB ile solid organ malignitesi arasında bir ilişki olmadığını ortaya koydu (90). Ülkemizdeki çalışmaların ise vaka sunumu şeklinde çalışmalar olduğu ve özellikle Hodgkin Lenfoma ile tüberküloz birlikteliğinin sık olduğu vaka sunumları olduğu görüldü. Çalışmamızda kemoterapötik alan toplam 13 (3.1%) hasta mevcut olup bunlardan sadece 1 (14.3%) tanesine profilaktik tedavi verildiği görüldü. Diğer hastaların LTBE takibi açısından gözden kaçmasının onkoloji takibinde olup herhangi bir göğüs hastalıkları kliniğine başvurmaması, yönlendirilmemesi kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda malign hastalarda zaman kaybetmeden kemoterapi başlanmak istenmesi de bu durumda etkili olabilir.

Bilindiği gibi, HIV hastalığı başta olmak üzere bağışıklık sistemini bozan hastalıklar tüm yaş gruplarında TB hastalığı gelişimini arttırmaktadır. HIV, TBC enfeksiyonunun ilerlemesini ve yayılmasını arttırırken, TB de HIV enfeksiyonunu şiddetlendirmektedir (91,92). Tüberküloz hastalığı gelişim riski HIV(+) hastalarda HIV negatif hastalara oranla 20-37 kat daha fazladır (93). Çalışmamızda 2 (0.5%) adet HIV(+) hasta mevcut idi ve bu hastalarda LTBE+ ' liği saptanmamıştı. Bilindiği üzere HIV (+) hastada, aktif tüberküloz enfeksiyonu dışlandıktan sonra LTBE açısından değerlendirme yapılır. LTBE saptanan hastalarda uygulanan kemoprofilaksi TB yükünü azaltmakta kritik bir öneme sahiptir ve TB insidansını %30-50, ağır hastalık/ ölüm riskini %35 azaltır (94,95). Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada; HIV (+) olup, anti-retroviral tedavi almayan hasta grubu TB semptomları açısından sorgulanmış ve çalışmada 654 katılımcının 96'sına aktif TB hastalığı ve 28'ine subklinik TB teşhisi konmuştur. Sonuç olarak HIV (+) TB vakalarının yaklaşık %23'ünün bulgularının subklinik olduğu ve bu hastaların orta derecede bir immünsüpresyona sahip olduğu, ancak bu hastaların da anti TB tedavi aldıkları ve sağ kalımlarında farklılık olmadığı bildirilmiştir (96). HIV (+) olan ve anti-retroviral tedavi almayan 35 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar subklinik hastalığı ve akciğer parankiminde aktif nodüller, infiltratlar veya fibröz skarlar olanlar (grup1) ve subklinik patolojisi olmayan (grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve tbc gelişme riskinin grup 1 de grup 2 ye göre önemli ölçüde yüksek olduğunu saptanmış (97).

Diyaliz hastalarında bozulmuş hücresel immünite nedenli LTBE nin aktif hastalığa dönüşme riski ve tbc gelişimi yüksektir. Ayrıca sık hastane başvuruları, ileri yaş ve transplantasyon uygulanan olgularda immünsüpresif ilaç kullanımı da, tüberküloz gelişimine katkıda bulunmaktadır (98). Diyalize giren hastalarda görülebilen protein-enerji malnütrisyonu da insidans artışında etkili olabilir. Normal popülasyona göre tüberküloz gelişme riski; diyaliz hastalarında 16 kat, transplantasyon alıcılarında ise 20-50 kat artmıştır (99,100). Hemodiyaliz (HD) uygulanan 80 KBH olgusuyla yapılan bir çalışmada; üç yıllık izlemde 8 (%10) olguda tüberküloz saptanmış ve bu olguların tümünün HD öncesi TDT'lerinin pozitif olduğu görülmüştür (101). Çalışmamızda 20 tane KBH hastası vardı ancak LTBE tedavi endikasyonu olan yani bağışıklığı baskılanmış, LTBE (+) hastalar içerisinde 2 (0.4%) tane diyaliz hastası vardı ve bunlardan 1 (50.0%) hastaya profilaksi

uygulandığı saptandı. Diğer hastanın yaşı 35 yaş üstü olması nedeni ile tedavi verilmemiş olabileceği düşünüldü. Ülkemizde diyalize giren hasta sıklığı fazla olup bu hastalarda tüberküloz mortalitesinin yüksek olması nedeni ile LTBE nin teşhisi ve tedavisi önem arz etmektedir. Hastaların diyaliz ünitelerinde periyodik olarak uzun süre birlikte kalmaları bulaştırmacılık ihtimalini de arttırdığından bu hastalarda LTBE tedavisi tüberküloz kontrolüne de katkı sağlaması açısından önemlidir. Tüm bu sebeplerle diyaliz hastalarının LTBE konusunda bilgilendirilmesi ve takiplerin öneminin anlatılmasının erken tanı ve tedavi için yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Diyabetik hastalar da TB gelişme riski olan hasta grubu olup diyabetik hastalarda hücrel ve humoral yanıtta meydana gelen fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak enfeksiyonlar ve tüberküloz daha sık görülmektedir (102). Pek çok çalışmaya göre diyabetik hastalarda tüberküloz enfeksiyonunun normal popülasyona göre 2-4 kat fazla olduğu bildirilmiştir (103). Diyabetiklerde tüberküloza karşı direnç düşüklüğüne yol açan faktörlerin metabolizma bozuklukları, retikuloendotelial sistem etkilenmesi sonucu immunizasyon yetersizliği, A ve C avitaminozu, diyabetli bireylerin serumlarında bakterisid etkinin azalması, hiperglisemide lökositlerin kemotaksi, yapışma ve fagositoz yeteneklerinin bozulmasına bağlı olduğu da bildirilmiştir (103). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 Latent Tüberküloz Rehberinde LTBE taraması önerilmeyen hasta grupları içerisinde diyabetes mellitusu olan hastalar yer alsa da yapılan çalışmalar diyabetes mellitusu olan hastalarda LTBE nin aktif hastalığa progrese olma riski, risk faktörü olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sebeple DM'u olan hastalarda latent TB takibi ve var ise aktif hastalığa dönüşme riski açısından yakın takibi gerekmektedir. Çalışmamızda diyabetes mellitusu olan toplam 57(13.5%) hasta olduğu halde bunlardan sadece 1 (1.8%) hastaya profilaksi önerildiği ve profilaksi uygulandığı saptandı. Çalışmamızdaki diyabetli hastaların 5 (8.8%) tanesinin immünsupresif ilaç kullanımı mevcuttu. Bunların içerisinde 1(1.8%) hasta anti-TNF, 1(1.8%) hasta kemoterapötik, 2 (3.5%) hasta sistemik steroid ve 1 (1.8%) hasta da bu tedavilerin dışında immünsupresif kullanmaktaydı. Profilaksi uygulanan hastanın kemoterapi aldığı saptandı, anti-TNF kullanan hastaya profilaksi verilmediği gözlemlendi. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması nedeni ile hastaların bazı bilgilerine ulaşılamadı, profilaksi verilmeyen bazı hastaların PPD/quantiferon sonuçları bilinmemekte olup

LTBE saptanmaması nedeni ile verilmemiş olmasını umut ediyoruz. Çalışmamızdaki hasta sayımıza paralel olarak Törün ve arkadaşlarının (104) bir çalışmasında 419 akciğer tüberkülozlu olgunun 67 (%16)'sinde diyabet belirlenmiştir. Aynı kurumda yapılan başka bir çalışmada ise diyabetin hem yaşlı hem de gençlerde tüberküloza en sık eşlik eden hastalık olduğu; 60 yaş üstü tüberküloz hastalarının %52,2'sinde ek hastalık olduğu, bunların %34,7'sini diyabet'in oluşturduğu belirtilmiştir (105). Yapılan çalışmalardaki yüksek oranlar diyabetes mellitusu olan hastalarda LTBE taramasının önemli olduğunu göstermektedir, her ne kadar ülkemiz tüberküloz tanı ve tedavi rehberinde rutin tarama önerilen grupta olmasa da bu hastaların takibinde alert olmak gerektiği aşikardır.

Çalışmamızdaki tüm hastaların radyolojik görüntülemesinde sekeler tüberküloz ile uyumlu bulgu olanların sayısı 153 (36.3%) idi. En sık görülen bulgu 87 (20.6%) hasta ile kalsifik nodül iken en az gözlenen bulgu 2 (0.5%) hasta ile apikal kepler idi. Profilaksi uygulanan hastalar içinde 1 (14.3%) hastanın akciğer grafisi normal iken 3 (42.9%) hastada kalsifik nodül, 1 (14.3%) hastada fibrotik sekeler mevcuttu, kalan hastalarda ise aktif tüberküloz ile uyumlu bulgular mevcuttu. Profilaksi uygulanmayan grupta 34 (8.2%) hastada granülom, 36 (8.7%) hastada kalsifik hiler LAP, 84 (20.2%) hastada kalsifik nodül, 44 (10.6%) hastada fibronodüler sekeler bulguları, 2 (0.5%) hastada apikal kepler saptandı. Çalışmamızda 51 hastanın (12.1%) görüntülemesinde radyolojik anormallik saptanmadı ve bu hastalar akciğer dışı tüberküloz hastaları idi. Literatürde kalsifik soliter pulmoner nodül, kalsifik hiler lenf nodu ve apikal plevral keplerin riski arttırmadığına dair yayınlar (17) olsa da ülkemiz tüberküloz tanı ve tedavi rehberinde böyle bir ayırım olmayıp akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyonu olan şeklinde belirtildiğinden ülkemiz rehberi baz alındı. Sağlık Bakanlığı 2019 Yılı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberine Göre akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu bulguları olanlar için Latent Tüberküloz Enfeksiyonu tedavisi önerildiği halde çalışmamıza katılan 153(36.3%) hastanın radyolojik görüntülemesinde TB sekeli ile uyumlu bulgular olmasına rağmen sadece 3(2.0%) tanesine koruyucu tedavi verildiği görüldü. Sekeler bulguları olan hastaların maalesef ki değerlendirilmesinin eksik yapıldığı aşikardır ve çalışmamız bu hastalarda aktif TB dışlandıktan sonra LTBE tedavisi verilmesi gerektiği konusunda daha dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Tannus Silva ve

arkadaşlarının, hastalarında LTBE tespiti için bir tarama aracı olarak bilgisayarlı tomografinin (BT) avantajlarını değerlendirmeyi amaçladığı çalışmalarında TDT ve IGST negatif olan 11 hastanın 8'i dahil olmak üzere hastaların %52,9'unda BT de LTBE ile uyumlu değişiklikler olduğu saptandı (106). Raniga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aktif TB olgularında sıklıkla izlenen parankimal bulgular sentrilobüler nodüller, tomucuklanan ağaç manzarası, bronş duvarı kalınlaşması, konsolidasyon, kavitasyon, asiner nodül ve makronodüllerdir (107). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında 89 aktif akciğer tüberkülozlu olgu arasında, sentrilobüler nodül 82 (%92), bronşial dilatasyon 56 (%63), lobüler veya segmental konsolidasyon 55 (%62), asiner nodül 54 (%61), kavite 32 (%36), buzlu cam görünümü 31(%35), bronkojenik yayılım bulguları 30 (%34) olguda saptanmıştır. Yine bu çalışmada, kalsifiye nodül veya konsolidasyon, düzensiz fibröz bantlar ve periskatrisyel amfizem, aktif hastalıkta saptanmayan sadece inaktif akciğer tüberkülozunda görülen bulgular olarak saptandı (108). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak sekel tüberküloz ile uyumlu bulgular içinde en sık görülen bulgu 87 (20.6%) hasta ile kalsifik nodüldü. İmmünsupresif hastalarda atipik radyolojik bulguların olabileceği de akılda tutulmalıdır. Radyoloji bulguları TB sekeli ile uyumlu olan hasta grubu latent TB için tedavi endikasyonu olan grupta yer almakta olup bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer olarak 153 hastada (36.3%) sekel bulgular mevcuttu ancak tedavi için gözden kaçan grup olduğu da üzücü bir şekilde gerçektir.

Bilindiği üzere bulaştırıcı TB hastasıyla temas eğer son iki yıl içinde olmuşsa, gelişen LTBE'nin hastalığa dönüşüm riski yüksektir. Aynı zamanda hasta kişinin bulaştırıcılığında, temas derecesi ve süresi önemlidir. Çalışmamızda tüberküloz tanısından önceki son 2 yıl içerisinde bulaştırıcı akciğer tüberkülozu olgusu ile temas öyküsü olan 6(1.4%) hasta saptandı ve bu hastalarının 3 (50.0%)'ünün 34 yaş altı, 3 (50.0%)'ünün 35 yaş ve üstü olduğu görüldü. Temas şekli tüm hastalarda ev içi, 8 saatten fazla yakın temas şeklindeydi. 34 yaş altı hasta grubunun hepsinin profilaksi açısından değerlendirildiği, 1 (33.3%) hastaya profilaksi önerildiği ve profilaksi tedavisi aldığı saptandı. Bu kişinin PPD testi bilgisine ulaşılamadı. 34 yaş altı temaslı olan diğer 2 kişiye neden profilaksi önerilmediği konusunda bilgi edinilemedi; bu hastalarda ilaç toksisite riski yüksek olabileceği ya da tedaviye uyum sorunu olabilecek hastalar olması nedeni ile tedavi önerilmemiş olabileceği

düşünüldü. 35 yaş üstü bağışıklığı baskılanmış, LTBE pozitif 1 (33.3%) hasta mevcuttu. Bu hasta malignite hastası idi ve profilaksi önerilmediği ve tedavi almadığı saptandı. Yaşı ve malignitesi dolayısıyla kar zarar oranı yapılarak tedavi verilmemiş olabileceği düşünüldü. Temaslı hastalardan 1 tanesinde konversiyon saptandı, hastanın yaşı 35'in üzerindeydi ve profilaksi verilmemişti.

Temaslı hastalarda yapılan TDT negatifse, yeni başlamış enfeksiyon olasılığını ekarte etmek için 8-12 hafta sonra ikinci test yapılması önerilmekte olup ne yazık ki takiplerin yetersiz olması, hastaların tekrar kontrole gelmemesi gibi sebeplerle tanı ve tedavide gecikmeler yaşanabilmektedir. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada en az 1 aylık bir süre boyunca indeks vaka ile aynı evde veya iş yerinde 8 saatten uzun süre yakın teması bulunan olgularda TDT pozitifliği %60,6 iken bu şartlara uymayan sınırlı teması olanlarda bu oran %3,1 olarak saptanmıştır (109). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer olarak temaslı hastaların hepsinde temas süresi 8 saatten fazla, yakın temas şeklindeydi. Çalışmamızdaki temaslı hastaların 6 (100%)'sında da BCG skarı mevcut idi. Bu konu ile ilgili yapılmış meta-analize göre, BCG aşısının TB'a yakalanma riskini %50,0, TB nedeni ile oluşan mortalite riskini ise %71 azalttığı gösterilmiştir (110). Çalışmamızda skar varlığına rağmen tüberküloz gelişen hastaların olması, aşının %100 koruyucu olmaması ile ilişkili olabilir. Ancak aşı sayesinde ağır tüberküloz formlarının görülmemesi, aşının TB menenjit ve miliyer TB gibi ağır tüberküloz formlarına karşı koruyucu olduğunu ortaya koyan bir gerçektir. Ev içi temaslı hastalarda tüberküloz basiline daha fazla ve devam eden maruziyete bağlı olarak ev dışı temasa göre riskin daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Hong-Kong'da yapılan yukarıda bahsedilen çalışmada, hastalık saptanan olguların %77,6'sı ev içi temaslı olarak bulunmuştur (109). Bizim çalışmamızda ise temaslıların hepsi ev içi temaslı idi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 15 yaş üzerine, aktif TB hastalığı ile temas sonrası profilaksi verilmediğinde %4,9 oranında hastalık oluştuğu, %13 oranında ise TDT testinde pozitiflik oluştuğu tespit edilmiş, profilaksi alanlarda ise hastalık oluşmadığı görülmüştür (111). Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonu tüberküloz tanımlı hastalar olması nedeniyle böyle bir oran verememekteyiz.

Literatüre baktığımız zaman izoniazid profilaksisi altında bile bazen TB reaktivasyonu geliştiği görülmektedir. Çağatay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre INH kemoprofilaksisi alan 583 hastadan 5'inde; Elbek ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 185 hastadan 2'sinde; Doğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 127 hastadan 1 inde takipte aktif TB saptanmıştır (112-113). Sichletidis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 613 hastanın 11'inde (%1,79) 4 yıllık takipte aktif tüberküloz gelişmiştir (82). Bizim çalışmamızda da INH profilaksisi almasına rağmen 7(1.6%) hastada aktif TB geliştiği gözlenmiştir. Bu duruma tedavi uyumsuzluğu, ilaç etkileşimi, direnç gelişimi, yan etki görülmesi gibi sebeplerle koruyuculuğun düşük olması sebep olabilir.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması ve buna bağlı olarak hasta dosyalarında eksik verilerin olabilmesi ve tek merkezli çalışma olması nedeni ile diğer illerdeki durumu yansıtmayıp ülke geneli hakkında bilgi vermemesi gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Tüberküloz dünyada ve ülkemizde önemini hala koruyan bir hastalıktır ve LTBE taraması aktif hastalığa dönüşümü engelleyerek tüberküloz kontrolüne katkı sağlayacağı için riskli gruplara yönelik uygun önlemlerin alınması, takip ve tedavinin etkin olarak yapılması önem arz etmektedir. Çalışmamızda tüm hastaların 7(1.6%)'sine profilaksi uygulandığı saptandı. Çalışma popülasyonumuzdaki bu düşük kemoprofilaksi oranı LTBE tanısı ve takibinin önemini hatırlatmaktadır. Çalışma konumuza benzer olarak latent tüberküloz enfeksiyonu tanı ve tedavisine yönelik eksik kalan yönleri geriye dönük değerlendiren çalışma olmayıp daha geniş çaplı araştırmalarla daha net sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza 2016-2020 yılları arasında Trabzon ili Verem Savaş Dispanserinde kayıtlı olan tüberküloz tanısı ile takip edilen 422 hasta dahil edildi.
- Hastaların 147(34.8%)'si kadın, 275 (65.2%)'i erkekti.
- Dahil edilen hastaların yaş ortalaması $53.27 \pm 18,71$, kadın hastaların yaş ortalaması 49.59 ± 21.01 , erkek hastaların yaş ortalaması 55.23 ± 17.08 idi ($p:0.006$).
- Çalışmamızda 371 (%88) vakada akciğer tüberkülozu, 51 (%12) vakada akciğer dışı organ tüberkülozu saptandı.
- Tüm hastaların 7(1.6%)'sine profilaksi uygulandığı saptandı. Çalışmamızdaki düşük kemoprofilaksi oranı LTBE tanısı ve takibinin önemini hatırlatmaktadır.
- Yabancı uyruklu hasta sayısı 12 (2.8%) idi, hiçbirine profilaksi uygulanmadığı saptandı. Ülkemizde artmakta olan göçmen nüfus ve bu popülasyondaki hastalık yükü nedeniyle LTBE 'nin yeniden aktive olma riski mevcut olup LTBE tedavi endikasyonlarına göçmen grubun eklenmesi de faydalı olabilir.
- Mesleki riskler açısından hastalar değerlendirildiğinde 7 hasta (1.7%) sağlık çalışanı; 7 hasta (1.7%) huzurevi, hapishane çalışanı idi. 1 hasta (0.2%) mermer, taş işçisi; 4 hasta (1.0%) maden işçisi idi ve 12 hastada (2.9%) ise inorganik toz maruziyeti mevcut idi.
- Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 Latent Tüberküloz Rehberine göre LTBE taraması kesin endike olmayan ancak tarama yapılmasının düşünülmesi gereken hasta gruplarına göre çalışmamızdaki hastalar

değerlendirildiğinde 7(1.7%) huzurevi, hapishane çalışanı; 7(1.7%) sağlık çalışanı; 12 (2.9%) göçmen; 2 (0.5%) madde bağımlısı hasta saptandı ve bu hasta gruplarının hiçbirine profilaksi açısından değerlendirme yapılmadığı ve tedavi verilmediği görüldü.

- Çalışmamızda bağışıklığı baskılanmış, LTBE (+) hastalar içerisinde 4 (0.9%) tane Anti-TNF tedavisi alan hasta, 5 (1.1%) tane sistemik steroid kullanan hasta, 2 (0.4%) tane diyaliz hastası vardı. Anti-TNF grubu içerisinde 2 (50%) hastaya, sistemik steroid grubu içerisinde 1 (20.0%) hastaya, diyaliz grubu içerisinde ise 1 (50.0%) hastaya profilaksi uygulandığı saptandı.
- LTBE tedavisi endike olan hasta sayısı ortak kriterlere sahip hastalar için düzeltme yapıldıktan sonra 164 (38.8%) kişi idi. Ancak bu hastaların sadece 7 (4.2%)'sine profilaksi verildiği saptandı. Profilaksi alan tüm hastalara izoniazid tedavisi uygulanmıştı ve 1 hasta hariç tedaviye uyumlarının tam olduğu belirlendi.
- Çalışmamızda tüberküloz tanısından önceki son 2 yıl içerisinde bulaştırıcı akciğer tüberkülozu olgusu ile temas öyküsü olan 6(1.4%) hasta saptandı ve bu hastalarının 3 (50.0%)'ünün 34 yaş altı, 3 (50.0%)'ünün 35 yaş ve üstü olduğu görüldü. Temas şekli tüm hastalarda ev içi, 8 saatten fazla yakın temas şeklindeydi.
- Temaslı hastalarda 34 yaş altı hasta grubunun hepsinin profilaksi açısından değerlendirildiği, 1 (33.3%) hastaya profilaksi önerildiği ve profilaksi tedavisi aldığı saptandı. Bu kişinin PPD testi bilgisine ulaşılamadı. 34 yaş altı temaslı olan diğer 2 kişiye neden profilaksi önerilmediği konusunda bilgi edinilemedi; bu hastalarda ilaç toksisite riski yüksek olabileceği yada tedaviye uyum sorunu olabilecek hastalar olması nedeni ile tedavi önerilememiş olabileceği düşünüldü.
- Temaslı hastalarda 35 yaş üstü bağışıklığı baskılanmış, LTBE pozitif 1 (33.3%) hasta mevcuttu. Bu hasta malignite hastası idi ve profilaksi

önerilmediği ve tedavi almadığı saptandı. Yaşı ve malignitesi dolayısıyla kar zarar oranı yapılarak tedavi verilmemiş olabileceği düşünüldü.

- Çalışmamızda toplam 52 (12.3%) hastada immünsüpresif ilaç kullanımı mevcuttu. Literatür taraması yapıldığında latent tüberküloz ve immünsüpresif ilaç ilişkisinin değerlendirildiği çalışmaların çoğu anti TNF ilaç grubu ile yapılmış çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda farklı olarak en sık kullanılan immünsüpresif ilaç türü sistemik steroid idi, akabinde kemoterapötik ilaçlar gelmekte olduğu görüldü.
- Çalışmamızdaki tüm hastaların radyolojik görüntülemesinde sekel tüberküloz ile uyumlu bulgu olanların sayısı 153 (36.3%) idi. En sık görülen bulgu 87 (20.6%) hasta ile kalsifik nodül iken en az gözlenen bulgu 2 (0.5%) hasta ile apikal kep idi.
- Çalışmamızda kemoprofilaksi alan tüm hastalara izoniazid tedavisi uygulanmıştı ve 1 hasta hariç tedaviye uyumlarının tam olduğu belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Riley R, Mills C, O'grady F, Sultan L, Wittstadt F, Shivpuri D. Infectiousness of air from a tuberculosis ward: ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. American Review of Respiratory Disease. 1962;85(4):511-25.
2. WHO Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization 2020:23-71.
3. Frieden T. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring-questions and answers: World Health Organization; 2004.
4. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent mycobacterium tuberculosis infection. N Engl J Med 2015;372:2127–35.
5. World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018
6. Migliori, Giovanni Battista, et al. "The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease." Breathe 17.3 (2021).
7. Hayman J. Mycobacterium ulcerans: an infection from jurassic time? Lancet 1984;2:1015-6.
8. Daniel TM. Captain of the death. The story of tuberculosis. London: University Pres, 1999;1-50
9. Haggard A. The Doctor in History. New York: Dorset Pres, 1989;332-335
10. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Tüberküloz Hastalarının Tanı-Tedavi ve İzlenmesi, Ankara 1998
11. Basaran AE, Türkiye klinikleri J pediatr Sci 2016;12(3):1-4.
12. Sakula A. BCG:Who were Calmette and Guerin? Thorax 1983;38:806-12.
13. Daniel TM. Leon Charles Albert Calmette and BCG vaccine. nt J uberc ung s 005;9: 05-6.
14. Brooks G F, Carroll K C, Butel J S, Morse S A, Timothy A M. Medical Microbiology. 26 th Edition, McGraw Hill Companies,USA,2013:313-326

15. Babacan F, Över U. Mikobakterilerin genel özellikleri ve Mycobacterium tuberculosis complex. In: Willke (Topçu) A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul, 2002, Cilt 2: 1675-1690
16. Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2003; 83 (1-3): 91-97
17. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Controlling Tuberculosis in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1169–1227
18. Co DO, Hogan LH, Kim SI, Sandor M. Mycobacterial granulomas: keys to a longlasting host-pathogen relationship. Clin Immunol. 2004; 113 (2): 130-136
19. Raja A. Immunology of tuberculosis. Indian J Med Res. 2004; 120 (4): 213-232.
20. Yüce A. Tüberküloz immünolojisi. Türkiye Klinikleri J Inf Dis Special Topics 2008; 1 (2): 31-41
21. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, Small PM: Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smearnegative for acid-fast bacilli. Lancet 1999, 353 (9151): 444-449
22. TC Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi Yayın No:1129. ANKARA; 2019
23. Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G. Performance of the tuberculin skin test and interferon-g release assays: An update on the accuracy, cutoff stratification, and new potential immune-based approaches. J Rheumatol. 2014 May 1;41(Suppl 91):24-31
24. Tuberculosis [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
25. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. In: European Respiratory Journal. Eur Respir J; 2009: 956-73
26. Choi JC, Shin JW, Kim JY, et al. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon- γ assay in the screening for latent tuberculosis infection. Chest. 2008;133(6):1415-20
27. Sarrazin H, Wilkinson KA, Andersson J, et al. Association between Tuberculin Skin Test Reactivity, the Memory CD4 Cell Subset, and Circulating FoxP3-Expressing Cells in HIVInfected Persons. J Infect Dis. 2009 Mar 1;199(5):702-10

28. Tevfik, Ö. Z. L. Ü. "Latent Tüberküloz Enfeksiyonu ve Tedavisi." Trabzon, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD) Yayınları (2018).
29. Chee CBE, Reves R, Zhang Y, Belknap R. Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. *Respirology*. 2018 Oct;23(10):893-900
30. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: An interferon- γ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59-64.
31. WHO, LTBE. Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018
32. Toman K. Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva. 1979:122-129
33. WHO. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LFLAM) for the diagnoses and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. WHO, 2015. WHO/HTM/ TB/2015.25
34. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis–2013 revision: updated December 2014 and January 2020. No. WHO/HTM/TB/2013.2. World Health Organization, 2013.
35. - Koçakoğlu, Şenay, Zeynep Şimşek, and Erkan Ceylan. "2001-2006 Yılları Arasında Şanlıurfa Merkez Verem Savaş Dispanserinde Takip Edilen Tüberküloz Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri." *Türk Toraks Dergisi/Turkish Thoracic Journal* 10.1 (2009).
36. Gaifer, Zied. "Epidemiology of extrapulmonary and disseminated tuberculosis in a tertiary care center in Oman." *The International Journal of Mycobacteriology* 6.2 (2017): 162-166.
37. Çevirme, Ayşe. "Dünyada ve Türkiye’de Tüberkülozun önlenmesi ve kontrolü ile ilgili yasalar." *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics* 3.1 (2017): 1-6.
38. Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı, 2020
39. Yılmaz, Sinan. "Erzurum Verem Savaş Dispanseri’nde 2012-2018 Yılları Arasında Takip Edilen Tüberküloz Olgularının Değerlendirilmesi." *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi* 19.2 (2021).
40. Menzies, Dick, Madhukar Pai, and George Comstock. "Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research." *Annals of internal medicine* 146.5 (2007): 340-354.

41. Mathew, Anoop, et al. "Risk factors for tuberculosis among health care workers in South India: A nested case-control study." *Journal of clinical epidemiology* 66.1 (2013): 67-74.
42. Kayanja, H. K., et al. "Tuberculosis infection among health care workers in Kampala, Uganda." *The international journal of tuberculosis and lung disease* 9.6 (2005): 686-688.
43. Briss, Peter A., et al. "Developing an evidence-based Guide to Community Preventive Services—methods." *American journal of preventive medicine* 18.1 (2000): 35-43.
44. Nasehi, Mahshid, et al. "Prevalence of latent tuberculosis infection among tuberculosis laboratory workers in Iran." *Epidemiology and Health* 39 (2017).
45. Keskiner, Ramazan, et al. "Risk of tuberculous infection among healthcare workers in a tertiary-care hospital in Ankara, Turkey." *Infection Control & Hospital Epidemiology* 25.12 (2004): 1067-1071.
46. Kılınç, Oğuz, et al. "İzmir’de sağlık çalışanları arasında tüberküloz hastalığı riski: tüberküloz meslek hastalığı olarak kabul edilebilir mi." *Toraks Dergisi* 1.1 (2000): 19-24.
47. Ertürk, A., et al. "Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Merkezi personeline tüberkülin sensitivitesi ve mikrofilm çalışması." *Solunum Hastalıkları* 11.1 (2000): 60-9.
48. World Health Organization (WHO) *Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers*. Geneva: 2000.
49. Humphreys H. Control and prevention of healthcare-associated tuberculosis: the role of respiratory isolation and personal respiratory protection. *J Hosp Infect.* 2007;66:1–5.
50. Aerts A, Hauer B, Wanlin M, et al. Tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1215–23.
51. Jochem K, Tannenbaum TN, Menzies D. Prevalence of tuberculin skin test reactions among prison workers. *Can J Pub Heal.* 1997;88:202–6.
52. Spencer SS, Morton AR. Tuberculosis surveillance in a state prison system. *Am J Public Health.* 1989;79:507–9.
53. Al-Darraj, Haider Abdulrazzaq Abed, et al. "Prevalence and correlates of latent tuberculosis infection among employees of a high security prison in Malaysia." *Occupational and environmental medicine* 72.6 (2015): 442-447.
54. Zellweger, J P. "Tobacco and tuberculosis." *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace* vol. 69,2 (2008): 83-5.

55. Bothamley, G. H. "Smoking and tuberculosis: a chance or causal association?." *Thorax* 60.7 (2005): 527-528.
56. Pai, Madhukar, et al. "Lethal interaction: the colliding epidemics of tobacco and tuberculosis." *Expert review of anti-infective therapy* 5.3 (2007): 385-391.
57. Yu, Guo-pe, Chung-cheng Hsieht, and Jing Peng. "Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai." *Tubercle* 69.2 (1988): 105-112.
58. Altet-Gomez, M. N., et al. "Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13038 cases." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 9.4 (2005): 430-436.
59. Lienhardt, Christina, et al. "Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa." *International journal of epidemiology* 34.4 (2005): 914-923.
60. Rieder, Hans L. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. No. Ed. 1. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), 1999.
61. Friedman, Lloyd N., et al. "Tuberculosis Screening in Alcoholics and Drug Addicts1, 2." *Am Rev Respir Dis* 136 (1987): 1188-1192.
62. Story, Alistair, et al. "Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison." *Thorax* 62.8 (2007): 667-671.
63. Donoghoe, Martin C., et al. "Setting targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users (IDUs): towards consensus and improved guidance." *International Journal of Drug Policy* 19 (2008): 5-14.
64. Arasteh, Kamyar, and Don C. Des Jarlais. "At-risk drinking and injection and sexual risk behaviors of HIV-positive injection drug users entering drug treatment in New York City." *AIDS patient care and STDs* 23.8 (2009): 657-661.
65. Perlman, David C., et al. "Tuberculosis in drug users." *Clinical Infectious Diseases* 21.5 (1995): 1253-1264.
66. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: A metaanalysis. *Chest*. 2012;142(1):63-75.
67. Hill PC, Jackson-Sillah DJ, Fox A, et al. Incidence of Tuberculosis and the Predictive Value of ELISPOT and Mantoux Tests in Gambian Case Contacts. Myer L, editor. *PLoS One*. 2008 Jan;3(1):e1379.

68. Jaggarajamma, K., et al. "Reasons for non-compliance among patients treated under Revised National Tuberculosis Control Programme (RNTCP), Tiruvallur district, south India." *Indian Journal of tuberculosis* 54.3 (2007): 130-135.
69. Abarca Tomás, Bruno, et al. "Tuberculosis in migrant populations. A systematic review of the qualitative literature." *PLOS one* 8.12 (2013): e82440.
70. Dixon, W. G., et al. "Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)." *Annals of the rheumatic diseases* 69.3 (2010): 522-528.
71. Kanbay, Asiye, and H. İ. Yakar. "Biyolojik tedaviler ve tüberküloza yaklaşım." Karadağ AS, editör. *Türkiye Klinikleri, Dermatolojide Biyolojik Tedaviler* 1 (2021): 12-16.
72. Solovic, Ivan, et al. "The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement." (2010): 1185-1206.
73. Dixon, W. G., et al. "Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register." *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 54.8 (2006): 2368-2376.
74. Flynn, JoAnne L., et al. "Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice." *Immunity* 2.6 (1995): 561-572.
75. Bean, Andrew GD, et al. "Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin." *The Journal of Immunology* 162.6 (1999): 3504-3511.
76. Tracey, Daniel, et al. "Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review." *Pharmacology & therapeutics* 117.2 (2008): 244-279.
77. Philips, Jennifer A., and Joel D. Ernst. "Tuberculosis pathogenesis and immunity." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 7 (2012): 353-384.
78. Hanta, Ismail, et al. "The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients." *Clinical rheumatology* 27 (2008): 1083-1086.

79. Çekiç, Cem, et al. "Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy." *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 28.2 (2015): 241.
80. Kim, Eun Soo, et al. "Significant risk and associated factors of active tuberculosis infection in Korean patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF agents." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 21.11 (2015): 3308.
81. Jauregui-Amezaga, Aranzazu, et al. "Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening." *Journal of Crohn's and Colitis* 7.3 (2013): 208-212.
82. Sichletidis, Lazaros, et al. "Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 10.10 (2006): 1127-1132.
83. Kim, H. A., et al. "Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population." *Clinical and experimental rheumatology* 16.1 (1998): 9-13.
84. American Thoracic Society. "Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161.supplement_3 (2000): S221-S247.
85. Youssef, Jameel, Shannon A. Novosad, and Kevin L. Winthrop. "Infection risk and safety of corticosteroid use." *Rheumatic Disease Clinics* 42.1 (2016): 157-176.
86. Brassard, Paul, Abbas Kezouh, and Samy Suissa. "Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis." *Clinical Infectious Diseases* 43.6 (2006): 717-722.
87. KIM, Hye-Ryoun, et al. "Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis." *Respirology* 13.3 (2008): 413-419.
88. Kim, Deog Kyeom, et al. "Clinical characteristics and treatment responses of tuberculosis in patients with malignancy receiving anticancer chemotherapy." *Chest* 128.4 (2005): 2218-2222.
89. TUBURA, Eirou. "PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE COMPROMISED HOST Report of the 30th B Series of Controlled Trials of Chemotherapy." *Kekkaku (Tuberculosis)* 66.2 (1991): 95-99.
90. Kamboj, Mini, and Kent A. Sepkowitz. "The risk of tuberculosis in patients with cancer." *Clinical infectious diseases* 42.11 (2006): 1592-1595.
91. Bell, Lucy C K, and Mahdad Noursadeghi. "Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection." *Nature reviews. Microbiology* vol. 16,2 (2018): 80-90.

92. Bruchfeld, Judith et al. "Tuberculosis and HIV Coinfection." Cold Spring Harbor perspectives in medicine vol. 5,7 a017871. 26 Feb. 2015.
93. Makoni, Annamercy, et al. "Evaluation of the isoniazid preventive therapy (IPT) program in Shurugwi District, Midlands Province, Zimbabwe, January 2013 to August 2014." BMC research notes 8.1 (2015): 1-6.
94. Malhotra, Bandana. "Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventative therapy for people living with HIV in resource-constrained settings." (2011)
95. Temprano ANRS 12136 Study Group et al. "A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa." The New England journal of medicine vol. 373,9 (2015): 808-22.
96. Bajema, Kristina L., et al. "Subclinical tuberculosis among adults with HIV: clinical features and outcomes in a South African cohort." BMC infectious diseases 19 (2019): 1-8.
97. Cadena, Anthony M., Sarah M. Fortune, and JoAnne L. Flynn. "Heterogeneity in tuberculosis." Nature Reviews Immunology 17.11 (2017): 691-702.
98. Klote, Mary M., Lawrence Y. Agodoa, and Kevin Abbott. "Mycobacterium tuberculosis infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998–2000." American Journal of Transplantation 4.9 (2004): 1523-1528.
99. Wauters, Anne, et al. "The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients." Nephrology Dialysis Transplantation 19.2 (2004): 433-438.
100. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 4): 39-43.
101. Al Shohaib, S. "Tuberculosis in chronic renal failure in Jeddah." International urology and nephrology 31 (1999): 571-575.
102. Çolpan, A. (2005) Diyabetik Hastalarda Üriner Sistem, Solunum Sistemi ve Karıniçi İnfeksiyonları, Klimik Dergisi, 18(1), 14-16.
103. Kim, SJ., Hong, YP., Lew, WJ., Yang, SC., Lee, EG. (1995) Incidence of Pulmonary Tuberculosis Among Diabetics, Tuber Lung Dis., 76, 529-533.
104. Çil,A.(2001) Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Tedaviyi Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul (Danış.Prof.Dr.N. Olgun)

105. Törün, T., Güngör, G., Özmen, İ., Bölükbaşı, Y., Bıçakçı, B., Çelik, B., Gündüz, G. (2005) Diyabet ve Tüberkülozu Olan Hastaların Klinik ve Radyolojik Özellikleri, *Solunum*, 2(7), 145-148.
106. Silva, Daniela GS Tannus, et al. "Latent tuberculosis in rheumatoid arthritis: evaluating cellular response and high-resolution computed tomography." *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 48.5 (2012): 144-149.
107. Raniga S, Parikh N, Arora A, Vaghani M, Vora P, Vaidya V. Is HRCT reliable in determining disease activity in pulmonary tuberculosis? *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2006;16(2):221.
108. Lee KS, Hwang JW, Chung MP et al. Utility of CT in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. *Chest* 1996;110:977-84.
109. Lee MS, Leung CC, Kam KM, et al. Early and late tuberculosis risks among close contacts in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:281-287.
110. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994 Mar 2;271(9):698-702.
111. Kolsuz M, Küçükkebabçı C, Demircan N, Uçgun İ, Metintaş M, Erginel S. Akciğer tüberkülozu olgularının yakın temaslılarının 6 aylık izlem sonuçları. *Toraks Dergisi*. 2003; 4:127-32.
112. Cagatay T, Aydın M, Sunmez S, Cagatay P, Gulbaran Z, Gul A, Artım B, Kilicaslan Z. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int*. 2010;30:1459-63.
113. Doğan Ç, Kırıl N, Cömert SŞ, Fidan A, Çağlayan B, Salepçi B. Anti TNF-alfa kullanan hastalarda tüberküloz sıklığı. *Türk Toraks Derg*. 2012;13:93-8.