

678309



T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakóltesi
Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

İstanbul Bölgesinde Mycobacterium
Tuberculosis Pekin Genotipinin Diğer
Tüberküloz Genotipleri ile Klinik ve
Bakteriyolojik Olarak Karşılaştırılması
(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet Serhan DAĞISTANLI
Prof. Dr. Zeki KILIÇASLAN

İSTANBUL

2021

ÖNSÖZ

Uzman hekim olabilmek için ilköğretim, ortaöğretim, yükseköğretim ve asistanlık süreci de dahil olmak üzere en az 22 yıllık bir çaba göstermekteyiz. Ülkemizin mevcut koşullarında gösterdiğimiz bu çabanın pek bir karşılığını göremesek de; bizler her zaman bilgimiz ve yeteneğimiz ölçeğinde elimizden gelenin en iyisini yapmaya devam edeceğiz. İnsanlığa, ülkemize, bizi yetiştiren hocalarımıza, meslektaşlarımıza, ailemize ve kendimize karşı hissettiğimiz sorumluluk bunu gerektirmektedir.

Kişisel olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlayan iyi bir hekim olma çabam İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi rehberliğinde devam etti. Yorucu bir asistanlık süreci geçirmekle birlikte bu zaman zarfında tanıdığım güzel insanlar ve yaşadığım güzel zamanlar için müteşekkirim. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ailesinin bir parçası olmak onurunu hayatımın geri kalan döneminde de şimdiye kadar olduğu gibi her zaman zihnimde ve kalbimde taşıyacağım.

Burada geçirdiğim asistanlık sürecinde hekimlik ve iyi bir insan olabilmek konularında çok şey öğrendiğim değerli tez hocam Prof. Dr. Zeki KILIÇASLAN'a,

Sadece eğitim vermekle yetinmeyip zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen ve bana güç veren değerli hocalarım ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. N. Gülfer OKUMUŞ, Prof. Dr. Züleyha BİNGÖL, Prof. Dr. Esen KIYAN ve Doç. Dr. Aylin PIHTILI'ya; bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa ERELEL, Prof. Dr. Tülin ÇAĞATAY, Prof. Dr. Feyza ERKAN KRAUSE, Prof. Dr. Turhan ECE, Prof. Dr. Ziya GÜLBARAN ve Prof. Dr. Orhan ARSEVEN'e,

Tezimi hazırlarken değerli önerilerini sunan Doç. Dr. O. Kaya KÖKSALAN'a,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşirelere, uyku laboratuvarı çalışanlarına, solunum laboratuvarı çalışanlarına, bronkoskopi ünitesi çalışanlarına, sekreterlere ve diğer tüm personele,

Beni fikri ve vicdanı hür bir birey olarak yetiştiren değerli annem ile babama,

Hayattaki öğretmenim, arkadaşım ve her koşulda destekçim olan değerli abime,

Tanıştığım günden beri kalbimin birlikte attığı, hayatta birlikte geçirdiğimiz her saniye için şükran duyduğum değerli eşim Nurtaç'a,

İleride doğma ihtimali bulunan kız mı ya da erkek mi olacağını bilmesem de beni şimdiden heyecanlandıran ufaklığa,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ahmet Serhan Dağistanlı

Aralık 2021, İstanbul

İÇİNDEKİLER

RESİMLER VE TABLOLAR	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET	V
SUMMARY	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
• TÜBERKÜLOZ	
• DÜNYADA TÜBERKÜLOZ	
• TÜRKİYE’DE TÜBERKÜLOZ	
• MOLEKÜLER TİPLENDİRME YÖNTEMLERİ	
• TÜBERKÜLOZ GENOTİPLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ	
• MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PEKİN SUŞUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE TÜRKİYE İLE İLGİLİ VERİLER	
• MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PEKİN SUŞUNUN KLİNİK VE BAKTERİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	
GEREÇ VE YÖNTEM	19
• ÇALIŞMA ŞEKLİ	
• GENOTİP TAYİNİ	
• İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	
BULGULAR	21
TARTIŞMA VE SONUÇ	30
KAYNAKLAR	38
EK-1	48

RESİMLER, TABLOLAR VE GRAFİKLER

ŞEKİL.1 Ükelere göre tüberküloz insidansi	8
ŞEKİL.2 Yeni olgularda çoklu ilaca direnç veya rifampisin direnci oranları	10
ŞEKİL.3 Önceden tedavi görmüş olgularda çoklu ilaca dirençli veya rifampisine dirençli tüberküloz oranları	10
ŞEKİL.4 Türkiye ve dünyada tüberküloz insidansı ile mortalitesi oranları,2018	11
ŞEKİL.5 Olguara göre tedavi başarısı oranları,2017	12
ŞEKİL.6 Tüberküloz suşlarının dağılımı	16
TABLO.1 Pekin-kontrol gruplarının sosyo-demografik ve klinik özellikleri	21
GRAFİK.1 Pekin grubu ve kontrol grubu tedavi süreleri	22
GRAFİK.2 Pekin grubu ve kontrol grubu dirençli tedavi oranları	22
GRAFİK.3 Pekin grubu ve kontrol grubu tedavi yanıt oranları	22
TABLO.2 Pekin-kontrol grupları sosyo-demografik ve radyolojik özellikler	23
GRAFİK.4 Pekin grubu ve kontrol grubu yurtdışı seyahat oranları	24
GRAFİK.5 Pekin grubu ve kontrol grubu Çin/Avrasya B. ile temas öyküsü	24
TABLO.3 Pekin grubu ve kontrol grubu direnç özellikleri	25
TABLO.4 Pekin-kontrol gruplarında yeni olguların direnç özellikleri	25
TABLO.5 Pekin-kontrol gruplarında önceden tedavi almış olguların direnç özellikleri	26
TABLO.6 Pekin-kontrol grupları tedavi yanıtlarının özellikleri	26
TABLO.7 Pekin grubu T.C. uyruklu ve yabancı uyruklu hastaların tedavi yanıtları ve sosyo-demografik özellikleri	27
TABLO.8 Pekin grubu T.C. uyruklu ve yabancı uyruklu hastaların radyolojik ve sosyo-demografik özellikleri	28
TABLO.9 Pekin grubu T.C. uyruklu ve yabancı uyruklu hastaların direnç özellikleri	29

KISALTMALAR

ARB: Aside Dirençli Basil

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DM: Diabetes Mellitus

ÇİD-TB: Çoklu İlaç Dirençli Tüberküloz

DETAE: Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DGT: Doğrudan Gözetimli Tedavi

EAI: Batı Afrika-Hindistan

E: Etambutol

EZN: Ehrlich-Ziehl-Neelsen

HIV: Human Immunodeficiency Virus

İDT: İlaç Duyarlılık Testi

IGRA: Interferon Gamma Releasing Assay

H: İzoniazid

LAM: Latin Amerika-Akdeniz

LTBE: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

MIRU: Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit

MTBC: Mycobacterium Tuberculosis Kompleksi

PPD: Purified Protein Derivative

Z: Pirazinamid

R: Rifampisin

SM: Streptomisin

TB: Tüberküloz

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

VSD: Verem Savaş Dispanseri

YİD-TB: Yaygın İlaç Dirençli Tüberküloz



ÖZET

Amaç: İstanbul'daki tüberküloz hastalarının Pekin genotipi taşıyanlarının sosyo-demografik özellikleri, radyolojik özellikleri, tedavi yanıtları, ilaç dirençleri gibi özelliklerini Pekin genotipi olmayan tüberküloz hastalarıyla kıyaslamaktır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul'da 2013-2019 yılları arasında Verem Savaşı Dispanserleri'ne kayıtlı, ilaç direnç testleri yapılmış, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü'nde (DETAE) Tüberküloz ve Moleküler Epidemiyoloji biriminde spoligotyping tiplendirme yöntemiyle genotip tayini bulunan olguların kayıtları retrospektif olarak taranarak veriler toplandı. Saptanan 86 Pekin suşu hastasının ve randomize olarak seçilen 146 Pekin suşu olmayan toplamda 232 olgunun dosyası tarandı ve karşılaştırıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, uyruğu, memleketi, medeni durumu, BCG skarı, tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü, kronik ek hastalık varlığı, madde kötüye kullanımı öyküsü olup olmadığı, HIV enfeksiyonu varlığı, sigara öyküsü, alkol öyküsü, olgu tanımı, radyolojik yaygınlık durumu, kavite varlığı, yurtdışı seyahat öyküsü, Çin/Avrasya bölgesinden kişi ile temas öyküsü, H/R/E/SM/H+R direnç varlığı/herhangi bir ilaca direnç olup olmadığı, tanı şekli, tutulan organ, verilen tedavi, tedavi sonuçları vaka bilgi formuna kaydedildi.

Bulgular: Pekin grubunda 86 (%37.1), kontrol grubunda 146 (%62.9) hasta olmak üzere toplamda 232 hasta çalışmaya dahil edildi. Pekin grubunda kontrol grubuna kıyasla hastaların yaşı anlamlı olarak daha düşük ($p<0.001$); yabancı uyruklu olma ($p<0.001$), yurtdışı seyahat öyküsü ($p<0.001$), Çin/Avrasya bölgesinden kişi ile temas öyküsü ($p<0.001$), bekar olma oranı ($p=0.004$), akciğer dışı tutulum ($p=0.017$), önceden tedavi görmüş olma ($p=0.003$), tedavi başarısızlığı ($p=0.001$), H/R/E/SM/H+R direnci/herhangi bir ilaca direnç oranı ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Pekin grubu ve kontrol grubu içerisindeki yeni olguların R, H+R ve herhangi bir ilaca karşı direnç paternlerine bakıldığında Pekin grubu yeni olguların direnç paterni kontrol grubunun yeni olgularına göre anlamlı olarak ($p<0.001$) daha yüksekti.

Pekin grubu içerisinde T.C. uyruklu kişiler ile yabancı uyruklu kişiler arasında direnç paternleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Türkiye'de görülme sıklığı artan Pekin suşunun ilaç direnci ve tedavi başarısızlığı ile ilişkisi mevcuttur. Etkin tüberküloz kontrolü sağlamak açısından rutin olarak genotiplleme yapmanın kontrol programına katkı yapıp yapmayacağı konusunda ileri çalışmalar yapılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

SUMMARY

Aim: The aim of this study is to compare socio-demographic characteristics, radiological features, treatment responses and drug resistance patterns of Beijing genotype TB patients with non-Beijing genotype patients in Istanbul

Materials and Methods: Data were collected by retrospectively scanning the records of the cases registered to Tuberculosis Dispensaries in Istanbul between 2013-2019, whose drug resistance tests were performed, and whose genotype was determined by spoligotyping typing method in the Tuberculosis and Molecular Epidemiology unit of the Experimental Medicine Research Institute (DETAE) of İstanbul University. The files of a total of 232 patients with 86 Beijing strains and randomly selected 146 patients without Beijing strains were scanned and compared.

Patients' age, gender, nationality, hometown, marital status, BCG scar, history of contact with a tuberculosis patient, presence of chronic disease, history of substance abuse, presence of HIV infection, smoking history, alcohol history, case definition, radiological patterns, presence of cavity, history of travel abroad, history of contact with a person from China/Eurasia region, presence of H/R/E/SM/H+R resistance, resistance to any drug, type of diagnosis, organ involved, treatment given, treatment results recorded in the patient registration form..

Findings: A total of 232 patients, 86 (37.1%) in the Beijing group and 146 (62.9%) in the control group, were included in the study. The age of the patients was significantly lower in the Beijing group compared to the control group ($p<0.001$); foreign nationality ($p<0.001$), travel abroad history ($p<0.001$), history of contact with a person from China/Eurasia region ($p<0.001$), rate of being single ($p=0.004$), extrapulmonary involvement ($p=0.017$), previous treatment history ($p=0.003$), treatment failure ($p=0.001$), H/R/E/SM/H+R resistance/resistance to any drug ($p<0.001$) were found to be significantly higher. When the R, H+R and resistance patterns of the new cases in the Beijing group and the control group were examined; the resistance pattern of the new cases in the Beijing group was significantly higher ($p<0.001$) than the new cases in the control group.

When the group with R resistance and the group without R resistance are compared among the total cases; there was no significant difference in resistance patterns between Turkish nationals and foreign nationals in the Beijing group.

Result: The Beijing strain, which has an increasing incidence in Turkey, is associated with drug resistance and treatment failure. It is thought that it may be useful to carry out further studies on whether routine genotyping will contribute to the control program in terms of providing effective tuberculosis control.



GİRİŞ

Tüberküloz (TB) günümüzde küresel çapta erişkinlerde en fazla mortaliteye neden olan enfeksiyöz hastalıktır.¹ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği tüberküloz kontrol stratejileri küresel çapta uygulanmasına rağmen tüberküloz insidansı hedeflenenin çok gerisinde kalarak her yıl sadece %1-2 oranında azalmaktadır. Bugün TB kontrol programlarının en önemli sorunlarından biri de Çok İlaça Dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) konusudur. Pekin genotipinin dünyanın birçok bölgesinde ÇİD-TB suşları içindeki yaygınlığı dikkate değer orandadır.²

Doğu Asya'da baskın bir genotip olan Pekin genotipi dünyanın çeşitli bölgelerinde görülebilmektedir.³ Pekin genotipli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının genelde çok ilaca dirençli tüberküloz ile ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da; çoklu ilaç direnci ile Pekin suşu arasında veya Pekin alt tipleri ile ilaç direnci arasında herhangi bir korelasyon görülmeyen çalışmalar da vardır.^{4,5} Öte yandan Endonezya'daki veriler, Pekin genotip suşlarının ilaç direnci saptanmamış olsa bile tüberküloz tedavisine karşı daha dirençli olduğunu göstermiştir.⁶ Pekin ailesinde PA grafide kavite görülme oranı anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve daha önce tedavi görmüş hastalar arasında da modern Pekin genotipi görülme oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu da bildirilmiştir.⁵

Ülkemizde Pekin genotipiyle ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; 2002-2004 yılları arasında İstanbul'da incelenen 4069 tüberküloz hastasının 46'sında (%1.1) Pekin genotipi saptandığı ve toplamda 513 çoklu ilaç dirençli olgunun 19'unun (%3.2) Pekin genotipine sahip olduğu bulunmuştur.⁷ Pekin genotipinin ülkemizde arttığı Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü (DETAE) Laboratuvarı'nın yayınlanmamış verilerine göre bilinmektedir.

ÇALIŞMANIN AMACI

Moleküler genotipleme, *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının coğrafi olarak sınırlı ve farklı etnik topluluklarla ilişkili olduklarını göstermektedir.

Bu çalışmadaki amacımız İstanbul'daki tüberküloz hastalarının Pekin genotipi taşıyanlarını incelemek; sosyo-demografik özellikleri, klinik bulguları, tedavi yanıtları, ilaç dirençleri gibi özelliklerini Pekin genotipi olmayan tüberküloz hastalarıyla kıyaslamaktır.

GENEL BİLGİLER

1-TÜBERKÜLOZ

A) TANIM

Tüberküloz hastalığı, Mycobacterium tuberculosis kompleks basilleri tarafından oluşturulur. TB hastasından hava yolu ile sağlam kişiye bulaşır.⁸ En bulaştırıcı hastalar; balgam mikroskopisinde aside rezistan basil (ARB) pozitifliği, akciğerde kaviter lezyonu ve larinks tüberkülozu olan hastalardır. Yayma negatif tüberküloz hastalarının bulaştırıcılığı daha azdır.⁹ Hasta ile yakın ve uzun süreli teması olan kişilere bulaşma riski fazladır. Bunlar; aile bireyleri, aynı evi paylaştığı arkadaşları, işyeri arkadaşları olabilir. Etkili tedavi ile günler içinde basil sayısı¹⁰ ve öksürük sıklığı hızla azalmaktadır.¹¹ Hastaların bulaştırıcılığı, etkili tedavi ile 2-3 haftada pratik olarak sona erer.

Mycobacterium Tuberculosis Complex (MTBC); M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti, M. canetti, M. caprae, M. orygis ve M. pinnipedii'yi içerir. Diğer Mycobacterium cinsi bakteriler tüberküloz dışı mikobakteriler olarak adlandırılır.^{12,13}

B) ENFEKSİYON

Tüberküloz enfeksiyonu, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak da adlandırılır. Tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gama salınım testi (İGST) pozitifliği ile tanı konulur. LTBE, hastalığın semptomları, bulguları, laboratuvar ya da radyoloji bulguları olmayan yani aktif hastalık olmayan bir durumdur.

C) HASTALIK

Tüberküloz hastalığı en çok akciğerleri tutmakla birlikte tüm organ ve sistemleri tutabilen bir klinik durumdur. Semptomları, fizik muayene, radyoloji ve mikrobiyoloji bulguları olabilir.

D) TANI

Hastanın değerlendirilmesinde kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gerekir: Hastanın anamnezi (tıbbi öyküsü), fizik bulguları, akciğer filmi ile hastalıktan şüphelenilir. Gereken bakteriyolojik, histolojik incelemeler yapılır. Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı bakteriyolojiktir; bazı durumlarda tanı histopatolojik yöntemle de konulabilir.

ANAMNEZ: Hastada iki hafta ya da daha uzun süren öksürük, balgam, hemoptizi, göğüs, sırt, yan ağrısı, plevra tutulumu olduğunda solunumla değişen ağrı olur. Nefes darlığı lezyonların yaygın olduğu ya da plevra sıvısının fazla olduğu durumlarda görülür. Ses kısıklığı larinks

tutulumunda görülebilir. Bunlar dışında, halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, kilo kaybı, çocuklarda kilo almada duraklama, ateş, gece terlemesi gibi genel sempomlar olabilir.

FİZİK MUAYENE: Akciğer tüberkülozunda genellikle fizik bulgu azdır. Seyrek olarak lokalize raller ve öksürük sonrası raller olabilir. Konsolidasyon varlığında bronşiyal sesler duyulabilir. Plevra sıvısı ya da plevra kalınlaşması bulguları olabilir. Hepatomegali, splenomegali, erişkin tip tüberkülozda nadirdir. Uzun sürmüş hastalıkta çomak parmak olabilir. Hastaların yarısından çoğunda subfebril ateş saptanır. İlerlemiş hastalıkta genel durum bozukluğu, kaşeksi ve dispne görülebilir. Akciğer dışı organ tüberkülozlarında ilgili organ tutulumuna ait bulgular saptanır.

RADYOLOJİ: Akciğerin yan filmi, mediasteni, kalp arkası ve diyafram arkası lezyonları, torakal vertebraları göstermek yanında, parankimdeki lezyonların hangi segmentleri tuttuğunu belirlemede değerlidir.¹⁴

Akciğer tüberkülozunda hemen daima radyolojik bulgu vardır. Nadiren endobronşiyal tüberkülozda ya da bağışıklığı baskılanmış (Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitifliği gibi) hastalarda görülen tüberkülozda film normal olabilir.

Primer tüberkülozda basilin giriş yerinde parankimde bir lezyon ile birlikte drene eden lenf bezinde kalsifikasyon (Ranke kompleksi) görülür.

Primer progresif tüberkülozda; hilus ve mediasten lenf bezi büyümesi, atelektazi (lenf bezi basısı ile ya da endobronşiyal tutulum ile), konsolidasyon, plörezi, miliyer tutulum, nadir olarak kavite ve erişkin tip lezyonlar görülebilir.

Erişkin tip tüberkülozdaki radyolojik bulgulara baktığımızda; üst zonlarda infiltrasyon, kavite, fibrozis ve hacim kaybı görülebilir. Üst lob apikal, posterior ve alt lob apikal segment en sık tutulur. Atipik tutulumlar da olabilir: alt lob tutulumları, plevra efüzyonu, miliyer gölgeler, kitle lezyonları, mediastende büyümüş lenf bezleri ve pnömotoraks olabilir. Atipik tutulumlar; Diabetes Mellitus (DM), böbrek yetmezliği, HIV pozitifliği ve diğer bağışıklığın baskılandığı durumlarda görülür.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer parankimindeki sınırlı infiltrasyonlar ve buzlu camlar, kaviteler, mediasten ve hilus yapıları, plevraya komşu yapılar daha iyi görülebilir. Tüberkülozun aktif olup olmadığı daha yüksek bir duyarlılıkla söylenebilir; özellikle kavite, sınırları net olmayan nodüller, konsolidasyon ve tomurcuklu ağaç görünümleri aktif hastalıkla uyumlu bulunmuştur.

MİKROBİYOLOJİ: Tüberküloz bir enfeksiyon hastalığıdır. Tüberkülozun tanısı bakteriyolojiktir. Akciğer, plevra, larinks ve miliyer TB kuşkulu hastalardan usulüne uygun üç balgam örneği alınır. Balgam çıkaramayan hastalarda indükte balgam ya da açlık mide suyu

üçer kez alınması önerilir ve incelenir. Bu yolla da örnek alınamazsa bronkoskopik lavaj sıvısı bu amaçla kullanılabilir.

Balgam miktarı 3-5 ml olmalıdır. Balgamlar öncelikle mikroskopi ile incelenmelidir. Hasta örneklerinin hem katı hem de sıvı besiyerine ekilmesi önerilmektedir. Sıvı besiyerlerinde üreme hızı ve üreme oranı genellikle daha yüksektir. Her hastaya tedavi başlangıcında kültür ve ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılması önerilir. Başlangıçta İDT yapılsın ya da yapılmasın bir hastada 3. ay ve sonrasında yeniden kültürde üreme olursa, İDT'nin tekrar yapılması önerilir.

NÜKLEİK ASİT AMPLİFİKASYON TESTLERİ: Günümüzde, moleküler yöntemlerdeki gelişmeler, tüberküloz tanısında önemli bir sıçramaya yol açmıştır. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), TB tanısında, mikobakterilerde tür belirlemede, ilaç direncinin saptanmasında ve TB moleküler epidemiyolojisinde kullanılmaktadır.

TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT) VE İNTERFERON GAMA SALINIM TESTLERİ (İGST): TDT ve İGST, erişkinlerdeki aktif TB tanısında önerilmez. Bu testler, hem latent TB enfeksiyonunda hem de TB hastalığında pozitifdir. Bu nedenle hastalık tanısındaki değeri sınırlıdır. Negatif İGST sonucu, aktif TB hastalığını dışlatmaz. Bu testler, TB basiline bağlı geç tip aşırı duyarlılık sonucu pozitif olur.

E) PATOGENEZ: M. tuberculosis içeren aerosol damlacıklarının solunmasının ardından dört olası sonuçtan birisi olabilir:

- Bakterinin uzaklaştırılması; enfeksiyon yoktur, PPD ve IGRA testleri negatiftir
- Basil akciğere yerleşir, çoğalır ve kan yoluyla diğer organlara ulaşabilir fakat tüm bu odaklar spesifik bağışıklığın gelişmesiyle susturulur; PPD ve IGRA +, klinik ve radyolojik bulgu yok = latent enfeksiyon
- Primer TB: primer enfeksiyonu takip eden ilk 5 yıl içinde ortaya çıkan, daha çok çocuklarda tek taraflı hiler adenopati şeklinde bulgu veren fakat menenjit ve milier TB komplikasyonlarına da yol açabilen klinik durumdur.
- Reaktivasyon TB: kişinin hayatının daha sonraki dönemlerinde susturulmuş odaklardan herhangi birinde bulunan basillerin çoğalması yoluyla oluşan(daha çok akciğerlerde) TB

Latent enfeksiyonu olan ve altta yatan hastalığı olmayan kişilerde, vakaların yaklaşık yüzde 5 ila 10'unda reaktivasyon hastalığı görülür.^{15,16,17} HIV ve diğer tıbbi durumları olan hastalarda reaktivasyon riski belirgin şekilde artar.^{18,19}

Tüberküloz basilleri, alveolar boşluğa (5 ile 10 mikron) ulaşacak kadar küçük damlacıklar halinde taşındıktan sonra akciğerlerde enfeksiyon oluşturur. Konağın doğuştan gelen savunma sistemi enfeksiyonu ortadan kaldıramazsa, basiller alveolar makrofajların içinde çoğalır ve akciğerlerden diğer dokulara girmek için göç edebilir.

Akciğerlerde ise makrofajlar monositler, diğer alveolar makrofajlar ve nötrofiller dahil olmak üzere fagositik hücreleri çeken sitokinler ve kemokinler üretir. Bunlar sonunda tüberkül adı verilen nodüler granülomatöz bir yapı oluşturur. Bakteriyel replikasyon kontrol edilmezse, tüberkül büyür ve basiller bölgesel lenf nodlarına girer. Bu, primer TB'nin karakteristik bir tezahürü olan lenfadenopatiye yol açar. Tüberkülün akciğer parankimine genişlemesi ve lenf nodu büyümesi veya kalsifikasyonu ile oluşan lezyon (Ghon odağı olarak adlandırılır) Ranke kompleksini oluşturur.²⁰ Bakteriyemi de ilk enfeksiyona eşlik edebilir.

Reaktivasyon TB, latent kalan bakterinin çoğalmasından kaynaklanır. Latent enfeksiyonu olan ve altta yatan tıbbi sorunu olmayan bireyler arasında tüberküloz enfeksiyonundan sonra yaşam boyu reaktivasyon riskinin yüzde 5 ile 10 olduğu, enfeksiyonu izleyen iki ila beş yıl içinde yüzde 5 risk daha olduğu tahmin edilmektedir.¹⁷

Kontrolsüz bakteri üremesi, basillerin hematogen yayılımına neden olarak miliyer TB adı verilen durumu ortaya çıkarır. Basiller ayrıca lezyonların hava yollarına erozyonu ile mekanik olarak yayılabilir; bu noktada, kişi başkalarına bulaştırıcı hale gelir. Kalan hastalar kronik hastalık geliştirir veya iyileşir. Kronik hastalık, lezyonların etrafındaki fibrotik değişiklikler ve doku yıkımı ile tekrarlayan iyileşme dönemleri ile karakterizedir. Basillerin tamamen spontan eradikasyonu nadirdir.

F) OLGU TANIMLARI

Olgu tanımları önceki tedavi öyküsüne göre, tutulan yere göre (pulmoner ve ekstrapulmoner) ve bakteriyolojik olarak (yayma pozitif, yayma negatif, moleküler test pozitif) yapılabilir. Çalışmamızı ilgilendiren kısım olan önceki tedavi öyküsüne göre olan tanımlar aşağıda belirtilmiştir.

Önceden tedavi alma öyküsüne göre hastalar yeni olgu ve önceden tedavi görmüş olgu olarak ikiye ayrılırlar: yeni olgu ve önceden tedavi görmüş olgu.

Yeni olgu: Daha önce TB tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha kısa süre tedavi almış hastalardır.

Önceden tedavi görmüş olgu: Daha önce en az bir ay tedavi görmüş TB hastasıdır. Bu tanım, nüks, takip dışı kalıp dönen ve tedavi başarısızlığından gelen olguları içermektedir.

Nüks olgu: Daha önce TB tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden TB tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir (Önceki TB tanı ve tedavi tarihinin burada bir önemi yoktur). Bir hastanın hastalığı, birden fazla kez nüks edebilir.

Takip dışı kalıp dönen olgu: Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten (takip dışı kaldıktan) sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır. Bazen yayma negatif de olabilir fakat klinik ve radyolojik değerlendirme ile aktif TB kararı verilebilir.

Tedavi başarısızlığından gelen olgu: Yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür ile basil gösterilen hastadır.

Nakil gelen olgu: Başka bir dispanserde kayda alınıp tedavisi başlandıktan sonra, kayıtları ile birlikte devir alınan hastadır. Bu hastalar kayıt edilirken ilk kayıt yerindeki olgu tanımı da dosyaya yazılmalıdır.

G) TEDAVİ

Tedavi rejimleri, olgu tanımlarına göre belirlenir. Ülkemizde her TB hastasında tedavi Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) ile yapılmalıdır. Tedavi rejimleri iki dönemlidir: Başlangıç dönemi ve idame dönemi.

Başlangıç dönemi: 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: Bu dönemde sterilizasyon gerçekleştirilir. Yani, 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.

Tedaviye birinci kuşak ilaçlarla başlanır, İDT sonucu duyarı saptanırsa tedaviye devam edilir, dirençli saptanırsa ise duyarlı olduğu ilaçlara göre dirençli tedavi planı yapılır.

Birinci seçenek TB ilaçlarının kiloya(kg) göre dozları ve günlük maksimum dozları aşağıda belirtilmiştir.¹⁴

H (İzoniyazid) 5 (4-6) mg/kg, 300 mg

R (Rifampisin) 10 (8-15) mg/kg, 600 mg

Z (Pirazinamid) 25 (20-30) mg/kg, 2.000 mg

E (Etambutol) 20 (15-20) mg/kg, 1.500 mg

RBT (Rabutin) 5 mg/kg, 300 mg

SM (Streptomisin) 15 (12-18) mg/kg, 1.000 mg

H) İLAÇ DİRENCİ TANIMLARI

Rifampisin Direnci (RD): Tüberküloz tedavisinin en önemli ilacı olan Rifampisine karşı direnç olmasıdır.

Çok İlaça Direnç (ÇİD): Hem izoniazide hem de Rmpisine direnç olmasıdır.

Ön-Yaygın İlaç Direnci (Ön-YİD): ÇİD'e ek olarak, bir kinolona ya da bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olmasıdır.

Yaygın İlaç Direnci (YİD): ÇİD'e ek olarak bir kinolona ve bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olmasıdır.

I) TEDAVİ SONUÇLARININ RAPORLANMASINDA KULLANILAN TANIMLAR

a. Kür: Başlangıçta bakteriyolojik tanı konulmuş akciğer TB hastasında, klinik ve radyolojik iyileşmeyle birlikte birisi tedavinin idame döneminde diğeri tedavinin tamamlandığı ayda olmak üzere en az iki kez yayma ya da kültür negatifliğinin gösterilmesidir.

b. Tedaviyi tamamlama: Öngörülen tedaviyi süresi içinde tamamlayan olguda tedavinin idame dönemi ya da sonunda balgam incelemesi yapılamadığı durumlarda, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır. Akciğer dışı TB olgularında tedavi sonucu başarılı ise bu gruba eklenir.

Tedavi Başarısı: Kür ve tedaviyi tamamlamanın toplamı, tedavi başarısı olarak adlandırılır.

c. Ölüm: Tedavi sırasında TB hastasının ölmesidir. Hasta, TB ya da TB dışı bir nedene bağlı olarak ölmüş olabilir. Her iki durumda da bu ölüm TB hastasının kayıtlarına ve tedavi sonuçlarının raporlanmasına ölüm olarak girilecektir. Hiç tedavi almadan ölen TB olguları da kayda geçirilir ve tedavi sonucu "ölüm" olarak kaydedilir.

d. Tedavi başarısızlığı: Tedavisinin 5. ayı ve sonrasında hastanın balgam yayma ya da kültür pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik ya tedavi süresince devam edebilir ya da negatifleşir ve yeniden pozitifleşebilir. Nüks ya da takip dışı kalıp dönen hastalarda da 5. ayda yayma ya da kültür pozitifliği tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir.

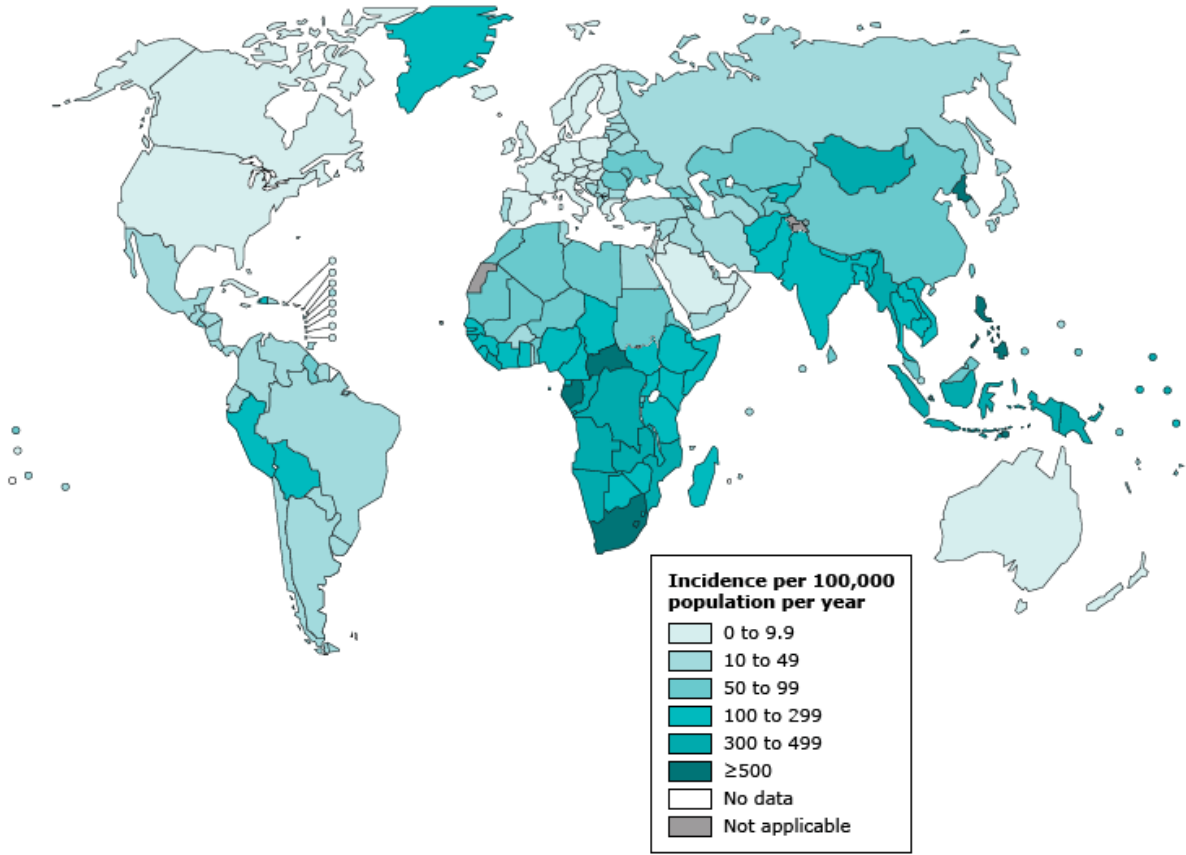
e. Takip dışı kalan: Tedavisi sırasında TB hastasının ardışık iki ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarını almamasıdır ya da tedaviye 2 aydır başlanmamış olmasıdır.

f. Nakil giden: Hastanın başka bir dispanser bölgesine (ya da yurtdışına) gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur.

2-DÜNYADA TÜBERKÜLOZ

Dünyada 1,7 milyardan fazla insanın (dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 22'si) M. tuberculosis ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.^{21,22} Küresel TB insidansı 2003 civarında zirve yapmıştı fakat yavaş yavaş düşüyor gibi görünmektedir.²² Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre 2020'de 9,9 milyon kişi TB tanısı almıştır.¹

TB'nin epidemiyolojisi dünya çapında önemli ölçüde farklılık göstermektedir (şekil 1).



Şekil-1: Ükelere göre tüberküloz insidansı

En yüksek oranlar (100.000'de 300 veya daha yüksek) Sahra altı Afrika, Hindistan ve Güneydoğu Asya ve Mikronezya adalarında gözlenmektedir. Çin, Orta ve Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Kuzey Afrika'da orta düzeyde TB (100.000'de 26 ila 300 vaka) görülür. Düşük oranlar (100.000 kişi başına 25 vakadan az) Amerika Birleşik Devletleri, Batı Avrupa, Kanada, Japonya ve Avustralya'da görülmektedir.

Yoksulluk, HIV ve ilaca karşı direnç, yeniden ortaya çıkan küresel TB salgınına katkıda bulunan başlıca etkenlerdendir.^{23,24} Tüberküloz vakalarının yaklaşık yüzde 95'i sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde meydana gelmektedir. TB vakalarının yaklaşık 12'de 1'i HIV ile enfekte kişilerde görülür; HIV ile koenfekte kişilerin yüzde 74'ü Afrika'da ikamet etmektedir.²² Ayrıca 2019'da ÇİD-TB veya rifampisine dirençli 465.000 TB vakası saptanmıştır.

Sosyoekonomik kalkınma ve sağlık hizmetlerinin kalitesine erişim, en az herhangi bir spesifik TB kontrol önemi kadar önemli görünmektedir. TB kontrol çabalarının başarı olasılığı, muhtemelen kişi başına gayri safi yurtiçi hasıla, çocuk ölüm oranı, temiz suya erişim ve kişi başına yeterli sanitasyon ve sağlık harcaması dahil olmak üzere sosyoekonomik göstergelerle ilgilidir.²⁵

TB kontrolünü sağlamak için bu sosyoekonomik faktörlerin ele alınmasının önemi, birçok ülkenin yüksek kaliteli TB tedavisine iyi erişim olmadan TB yükünde hızlı bir düşüş yaşaması gerçeğiyle pekiştirilmektedir. Örneğin Avrupa'da, büyük ölçüde sosyoekonomik gelişme, iyileştirilmiş yaşam koşulları, daha iyi beslenme ve sanatoryumda bulaşıcı vakaların izolasyonu nedeniyle, TB morbidite ve mortalitesi etkili medikal tedavinin bulunmasından çok önce düşmüştür.²⁶

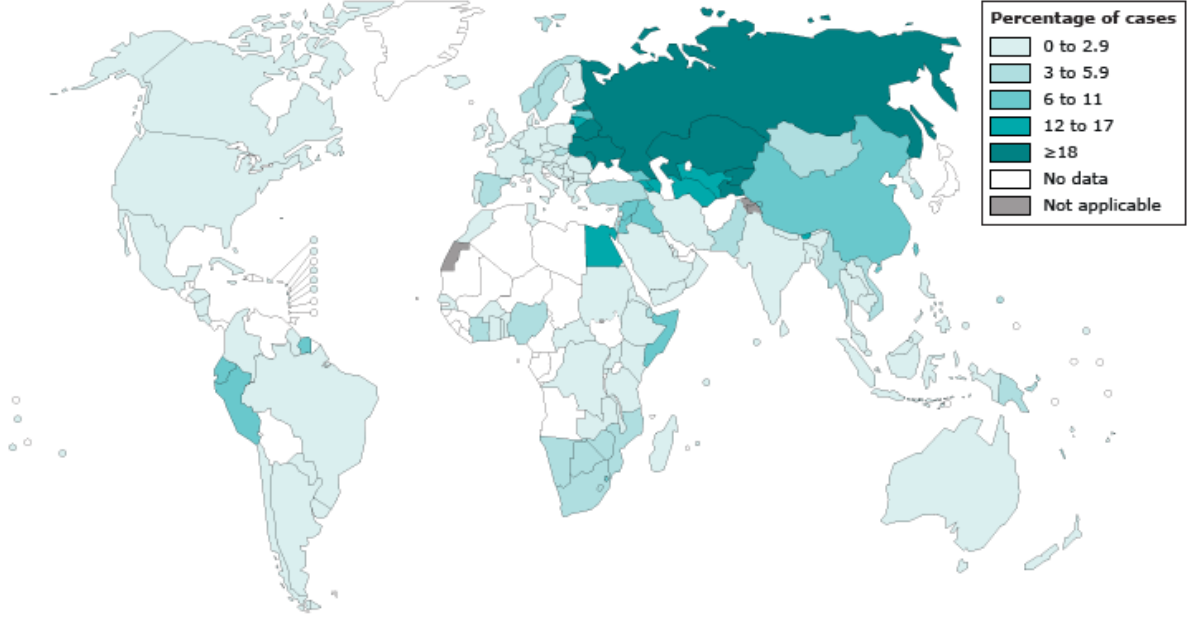
DSÖ'nün 2016 ile 2035 arasındaki "Tüberkülozu Sonlandırma" stratejisi; ölümlerin, hastalık insidansının ve TB'ye bağlı hastalık maliyetlerinin azaltılmasına odaklanmaktadır. Bu TB hedefleri, 2016 ila 2030 için Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerinin bir parçası olarak oluşturulmuştur.²⁷

Yeni hedefler arasında, 2030 yılına kadar TB ölümlerinde %90'lık ve TB insidans oranında %80'lik bir azalma yer almaktadır. Bu hedeflere ulaşmak, TB insidansındaki düşüşün mevcut orandan (%1,5 ile 2) yıllık %15'e çıkarılmasını gerektirmektedir; böyle bir düşüş, 2050 yılına kadar TB insidansını milyonda <1 vakaya indirebilir. Bu hedefe ulaşmak için teşhiste, hastalık tedavisinin tamamlanmasında, latent enfeksiyon teşhisi ve tedavisinde iyileştirmeler yapılması gerekir.

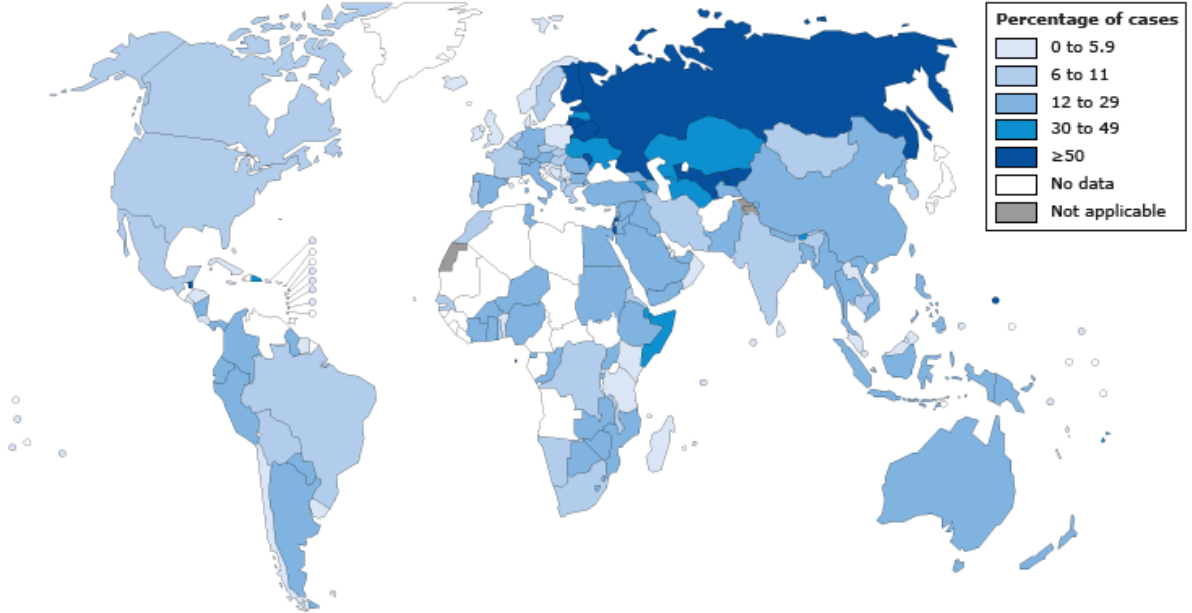
2018 ve 2019'da bu hedeflere yönelik makul ilerlemeler kaydedilmiştir ancak 2019 ve 2020'deki Covid-19 pandemisi ilerlemeyi kesintiye uğratmıştır ve muhtemelen uzun vadeli olumsuz bir etkisi olacaktır.²⁸

DSÖ 2020 Küresel Tüberküloz Raporu, dünya çapında tüm yeni TB vakalarının yaklaşık yüzde 3,3'ünün ve daha önce tedavi edilmiş vakaların yüzde 18'inin çoklu ilaca dirençli

(ÇİD) veya rifampisine tek dirençli suşlardan kaynaklandığını tahmin etmektedir.¹⁸ Dünya çapındaki araştırmalar, ÇİD-TB ve rifampisine dirençli TB'nin yeni vakalarda nispeten başa çıkılabilir düzeyde olduğunu gösterirken; önceden tedavi görmüş olgularda büyük bir sorun olarak devam ettiğini göstermektedir.^{19,29} (Şekil 2 ve Şekil 3)



Şekil-2: Yeni olgularda çoklu ilaca direnç veya rifampisin direnci oranları



Şekil-3: Önceden tedavi görmüş olgularda çoklu ilaca dirençli veya rifampisine dirençli tüberküloz oranları

2019'da DSÖ, dünya çapında 465.000 ÇİD-TB vakası olduğunu tahmin etmiştir; 2017'de ÇİD-TB'den 214.000 ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir.¹⁸

ÇİD-TB dünya çapında yaygındır; Çin, Hindistan, Rusya ve eski Sovyetler Birliği ülkelerinin en yüksek sayıda ÇİD-TB vakası taşıdığı tahmin edilirken, ÇİD-TB vakalarının en yüksek oranı hala eski Sovyetler Birliği'nin çeşitli ülkelerinde görülmektedir.^{19,30} Gelişmiş tanı testleri kullanıma sunuldukça, ÇİD-TB, önümüzdeki birkaç on yıl içinde küresel TB kontrolüne yönelik büyük bir tehdit olarak kabul edilecektir.

3-TÜRKİYE'DE TÜBERKÜLOZ

DSÖ'nün Küresel Tüberküloz 2019 raporunda³ Türkiye'nin 2018 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 16 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,51 olarak verilmiştir. (Şekil 4)

Bölge	İnsidans (Yüz binde)	Mortalite (Yüz binde)
Afrika Bölgesi	231	57
Güney Doğu Asya Bölgesi	220	33
Doğu Akdeniz Bölgesi	115	11
Batı Pasifik Bölgesi	96	5
Avrupa Bölgesi	28	3
Türkiye**	16	0,51
Amerika Bölgesi	29	2,3
Dünya	132	20

*Hızlar, nokta tahmin değerlerini göstermektedir.

**Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır.

Şekil-4

Türkiye ÇİD-TB açısından yüksek hastalık yüküne sahip 30 ülke arasında değildir. Raporda Türkiye'de tahmini Rifampisin direnci veya ÇİD-TB oranı yeni olgularda %3,5, önceden tedavi görmüş olgularda ise %12 olarak verilmiştir.

Türkiye'de 2018 yılında kayıtlara giren toplam 11.786 TB olgusundan 8.382'sine (%71,1) HIV testi yapılmıştır. Yeni ve nüks olgularda test yapılan hasta sayısı 8.234'tür

(%71,1). Türkiye’de 2018 yılında kayıtlara giren toplam 11.786 olgudan 70’inin (%0,6) (yeni+nüks 67 hasta) HIV (+) olduğu tespit edilmiştir.

Raporda Türkiye’nin 2018 yılı yeni ve nüks TB olgularında HIV prevalansı %0,0-4,9 aralığında verilmiştir.

Türkiye’nin 2018 yılı yeni ve nüks TB olgularında akciğer dışı TB oranı $\geq$ %30 olarak verilmiştir.

Türkiye’de Verem Savaşı 2020 raporuna göre,³¹ 2018 yılında yeni olgularda herhangi bir ilaca direnç %11.9, H direnci %11.6, R direnci %3.4, E direnci %2.7, SM direnci %9.8, ÇİD-TB %2.6 oranında saptanmıştır. Aynı raporda 2018 yılında önceden tedavi görmüş olgulardaki H direnç oranı %23.9, R direnç oranı %11.9, E direnç oranı %6.6, SM direnç oranı %4.6, herhangi bir ilaca direnç oranı %16.6, ÇİD-TB oranı %10 saptanmıştır.

Türkiye’nin 2017 yılı yeni+nüks olgularda tedavi başarısı %86 ve önceden tedavi görmüş olgularda (tedavi başarısızlığından gelen ve takip dışı kalıp dönen) %58’dir. (Şekil 5)

Bölge	Yeni ve Nüks Olgularda Tedavi Başarısı (%)	Önceden Tedavi Görmüş Olgularda Tedavi Başarısı* (%)
Afrika Bölgesi	82	71
Güney Doğu Asya Bölgesi	83	57
Doğu Akdeniz Bölgesi	91	75
Batı Pasifik Bölgesi	91	79
Avrupa Bölgesi	76	59
Türkiye**	86	58
Amerika Bölgesi	76	48
Dünya	85	61

*Önceden tedavi görmüş olgular: Tedavi başarısızlığından gelen ve takip dışı kalıp dönen olgular.

**Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır.

Şekil-5

Ülkemizde 2019 yılı sonu itibarıyla 174 Verem Savaşı Dispanseri (VSD) bulunmaktadır. Bunlardan 15 tanesi Verem Savaşı Derneği Dispanseri olarak faaliyet göstermektedir.

Toplam 11.786 TB hastası 2018 yılında VSD'lerin kayıtlarına girmiştir. DSÖ'nün VSD'lere kayıtlı yeni+nüks olgu sayısına göre hesapladığı insidans ise yüz binde 14,6'dan yüz binde 14,1'e gerilemiştir. Toplam olgu hızı da yüz binde 14,9'dan yüz binde 14,4'e düşüş göstermiştir.

Sürveyansın güçlendirildiği ve olgu bazlı veri toplamının başladığı 2005 yılı ile 2018 yılı arasında yaş gruplarına göre olgu hızları azalmıştır. Bu azalma en belirgin olarak %63,6 ile 15-24 yaş grubunda gerçekleşmiştir.

2018 yılındaki hastaların 6.778'i (%57,5) erkek, 5.008'i (%42,5) kadındır. Erkek/Kadın oranı 1,4'tür. Olgu hızı erkeklerde yüz binde 16,5 ve kadınlarda 12,3'tür. Olgu hızının yaş gruplarına dağılımı incelendiğinde, 15-24 yaş grubundan başlayarak yükseldiği, 65 ve üzeri yaş grubunda en yüksek düzeye (yüz binde 30,7) ulaştığı görülmektedir.

Verem savaşı dispanserlerinde 2018 yılında kayıt altına alınan yabancı ülke doğumlu hastaların sayısı 1.278'dir. Yabancı ülke doğumlu hastaların %85,3'ü (1.090) Asya, %7,5'i (96) Avrupa, %7,0'si (90) Afrika ve %0,2'si (2) Amerika kıtası ülkelerindendir.³¹

4- MOLEKÜLER TİPLENDİRME YÖNTEMLERİ

Tüberkülozda moleküler çağa atılan ilk büyük adım 1980'lerin sonunda 18611 O yerleşim dizisinin (insertion sequence) klonlanması ve ardından 1998 'de laboratuvarlarda standart köken olarak kullanılan Mycobacterium tuberculosis H37Rv kökeninin tüm DNA'sının dizilenmesi ile ortaya çıkmıştır.^{32,33} Daha sonra genotiplendirme yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar hızlanmıştır.

M. tuberculosis suşu H37Rv'nin tam genom dizisi 1998'de rapor edilmiştir.³⁴ Bu genom, yaklaşık 4000 gen içeren 4.411.529 baz çiftine sahiptir ve G+C içeriği yüzde 65,6'dır.

Bakteri kökenlerini en doğru şekilde ayırt edebilecek en iyi yöntem her bir kökenin DNA'sının bütününe dizi analizini çıkarmaktır. Ancak bu yöntem zaman alıcıdır ve maliyet etkin değildir. Bu nedenle DNA üzerinde belirli DNA dizilimlerinin sıklığına ve kökene özgü farklılıklarına dayalı yöntemler geliştirilmiştir.³⁵

Günümüzde tüberküloz basilinin tiplendirilmesine ilişkin çalışmalarda en sık bakteri genomunda bulunan ve tekrarlayan DNA dizileri kullanılmaktadır. Bakteriyel veya ökaryot olsun tüm canlıların genomlarında tekrarlayan diziler bulunur ve bunlara tekrarlayıcı elemanlar (repetitive elements) denir. Tekrarlayıcı elemanlar bakteri genomuna sırt sırta ardışık şekilde girebilirler (tandem repeats) ve bu ardışık tekrarlayıcı elemanlar genoma dağılmış (interspersed

repeats) olarak bulunabilirler. MIRU-VNTR buna bir örnektir. Ardışık olmayan dağılmış tekrarlayan diziler de vardır. Birçok kopyası bulunabilen yapışma dizisi (insertion sequence; IS) gibi hareketli genetik elemanlar, duplike olmuş genler ya da kısa tekrar dizileri (short sequence repeats) buna örnektir. Ardışık olmayan tekrarlayıcı elemanlar gibi ardışık tekrarlayıcı elemanların kopya sayıları da bir türe ait değişik suşlar arasında değişebildiğinden, bunlar değişken sayıda tekrarlayan (variable number tandem repeats; VNTR) diziler olarak da adlandırılmaktadır.³⁶ Bu diziler çeşitli mekanizmalar ile genetik farklılığa yol açabilirler. Tüberküloz basillerine özgü bir tekrar dizisi olan IS611 O, zamanla genom içerisinde yer değiştirebilmekte ya da kopabilmektedir. Bu nedenle bakteri DNA'sı da zaman içerisinde değişebilmektedir.³³ Günümüzde ayırt etme gücü en yüksek olan, dolayısıyla en çok kullanılan ve güvenilir sonuçlar veren genotiplendirme yöntemleri; IS611 O- "restriction fragment length polymorphism" (IS611 O-RFLP), "mycobacterial interspersed repetitive unit" (MIRU-VNTR) ve "spacer-oligonucleotide typing" dir (spoligotiplendirme).^{36,37}

IS611 O-RFLP yöntemi günümüzde kullanılan yöntemler içinde en yüksek ayırım gücüne sahip olduğundan referans yöntem olarak kullanılmaktadır. Ancak bazı olumsuz yönleri vardır. IS611 O kopya sayısı beşten az olan kökenlerde ayırt etme gücü düşüktür. Bol miktarda DNA gerektirdiğinden kültürde çoğalmış bakterileri kullanmak gerekir ve zaman alır. Bu da sonucun kısa sürede alınmasının önemli olduğu salgınlara araştırılmasında ya da laboratuvarlarda çapraz bulaşın gösterilmesinde sorun oluşturmaktadır.^{36,29}

Spoligotiplendirme 1997 yılında Kamerbeek ve ark.³⁸ tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir. Kolay, hızlı, tekrarlanabilirliği yüksek ve RFLP yöntemine göre daha ucuz bir yöntemdir. Yüksek kopya sayılı kökenler için ayırım gücü IS611 O-RFLP yöntemine göre daha düşüktür fakat düşük kopya sayılı kökenlerin değerlendirilmesinde ayırım gücü yüksektir.²⁹ Spoligotip kalıpları için veri tabanı oluşturulduğundan tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta ve sonuçlar kolaylıkla değerlendirilebilmektedir.

MIRU-VNTR yüksek ayırdetme gücü olan, kolay ve hızlı olan ve karşılaştırılabilir sonuçlar veren bir yöntemdir.^{32,33,35,36} Yapılan çalışmalarda bu tiplendirme yöntemlerinin herhangi birisinin tek başına kullanılmasının M tuberculosis suşları arasındaki genetik farklılığı saptamada yetersiz oldukları gösterilmiştir.³⁷

Bu yöntemler arasında spoligotiplendirme, ayırt etme gücü diğer iki yönteme göre düşük olmakla birlikte diğer yöntemlerin yapamadığı şekilde TB suşlarının Pekin, Haarlem, S, T, X, Batı Afrika-Hindistan (EAI) ve Latin Amerika-Akdeniz (LAM) gibi büyük genoailere veya genotiplere gruplandırılmasını sağlamaktadır.³⁹

5-TB GENOTİPLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Bazı tüberküloz suşlarının farklı insan etnik grupları ile seçici ilişkisinin, M. tuberculosis suşlarının sosyal, kültürel epidemiyolojik ve çevresel güçlerin etkisi ile genetik adaptasyonuna bağlı olup olmadığı yeni araştırmaların konusu olmuştur. İn vitro ve fareler ile yapılan çalışmalar spesifik tüberküloz suşlarının benzersiz genetik özellikleri ve virulan fenotipleri olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmalarda bazı soylara ait suşların NO direnci, zayıf granülom formasyonu, artmış proinflatuar yanıt ve gücü azaltılmış interlökin-6, interlökin-12, TNF-a üretimi gibi immunité değişikliği yapabilme kapasiteleri olduğu belirtilmiştir.^{40,41} Bahsedilen çalışmalardan elde edilen veriler immunité değiştirme mekanizmalarının *Mycobacterium tuberculosis*'e biyolojik avantajlar sağladığını desteklemektedir.

Tüberküloz genotiplerine baktığımızda:

Soy 1: Indo-Oceanic TB (TbD1 delesyonu)

Soy 2: Beijing/East Asian TB

Soy 3: East African-Indian TB (RD750 delesyonu)

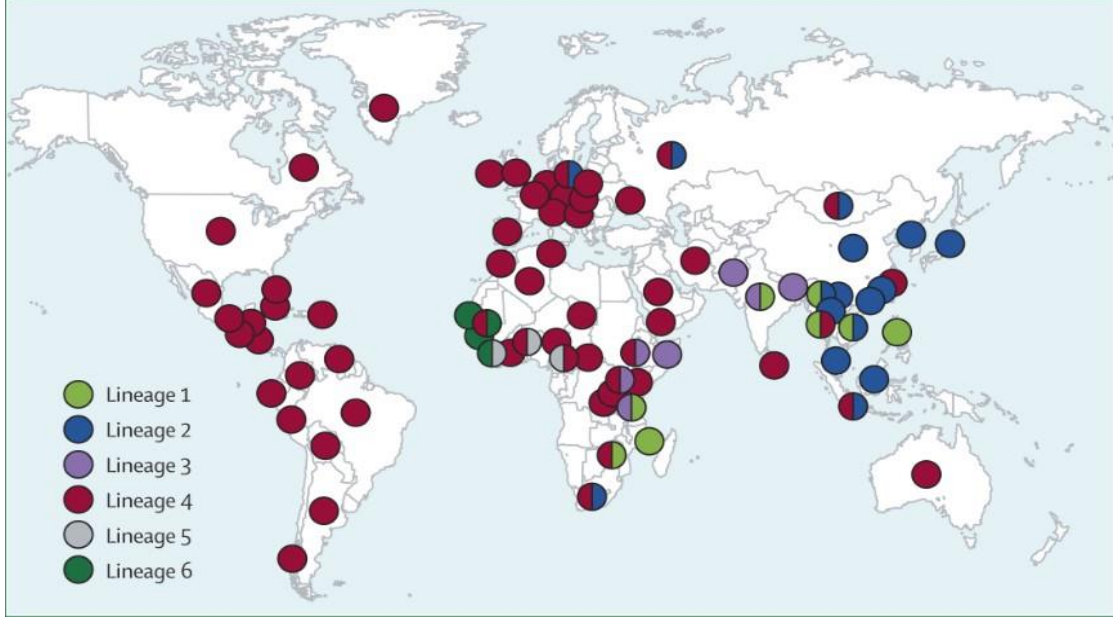
Soy 4: European-American TB (7-bp delesyonu)

Soy 5: West African 1 TB

Soy 6: West African 2 TB

Soy 7: Aethiops-Vetus TB

Farklı tüberküloz soylarının küresel dağılımı şekil 6'da gösterilmiştir.⁴² Burada 6 farklı soy dağılımı gösterilmiştir.



Şekil-6

Haarlem genotip ailesi de ilaç direnç ve hızlı klonal genişleme ile ilişkili bulunmuştur.^{43,44} Bu, genotip aileleri ile ilaç dirençli salgınlar arasındaki ilişki salgın potansiyellerini açıkça göstermektedir.^{45,44}

Latin Amerika-Akdeniz (LAM) ailesi tüm Amerika, Karayipler, Avrupa, Afrika ve Okyanusya'da yaygındır. Yapılan çalışmalarda LAM ailesinin salgınlar ve çoklu ilaç direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{46,30,47} LAM 4 genotipine ait bir suşunun Güney Afrika'da yaygın ilaç dirençli tüberkülozun (YİD-TB) en önde gelen sebebi olduğu bildirilmiştir.⁴⁸ Filocoğrafik olarak Türkiye'ye özgü bir yeni *M. tuberculosis* klonu olarak LAM 7-TUR tanımlanmıştır.⁴⁹

6-MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PEKİN SUŞUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE TÜRKİYE İLE İLGİLİ VERİLER

Pekin genotipi, benzer genetik özellikler taşıyan *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarının büyük bir alt grubudur ve 1995 yılında keşfedilmiştir. Pekin genotipli mycobacterium tuberculosis suşları küresel olarak dağılım gösterir ve çok ilaca dirençli tüberkülozun (ÇİD-TB) büyük yayılımı ile ilişkilidir.²

Dünyada tüberküloza sebep olan TB genotipleri arasında Pekin genotipi %10 gibi büyük bir paya sahiptir. Pekin genotip ailesi iyi tanımlanmış farklı bir genetik soydur ve genetik olarak iyi korunmuştur.⁵⁰

Bütün olarak Pekin genotipinin toplam *Mycobacterium tuberculosis* popülasyonlarındaki oranına bakarsak; kuzey-orta ve kuzey-doğu Çin'de oranın zirve yaptığı görülmektedir. Pekin suşunun ilkel tipinin de bu bölgede yoğun olarak tespit edilmesi, genotipin gerçek çıkış yerinin aynı bölge olduğunu ve tahminen 1000 yıldır burada bulunduğunu göstermektedir. Çin'e yakın coğrafik konumda bulunan bölgelerde de hem ilkel hem modern Pekin suşlarının saptandığı gösterilmiştir. İlkel Pekin subtipi oranının Rusya'da %5⁵¹, Hong Kong'da %14 ve Vietnam'da %25⁵² olduğu bildirilmiştir. Mokrousov ve ark. Pekin genotip suşlarının birincil dağılımının Çin'de gerçekleştiğini ve neolitik dönem Proto-Çin-Tibet çiftçileri tarafından yönlendirildiğini; oysa bu suşların kuzey Avrasya'ya girişinin tarihsel olarak daha yeni olduğunu varsaymışlardır.⁵³ Dolayısıyla; ilkel olan suşların 13.-15. yüzyıllar arasında Cengiz Han İmparatorluğu'nun genişlemesi aracılığıyla buraya yayıldığı düşünülmektedir.⁵⁴

Köksalan ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada İstanbul'da Pekin genotipinin prevalansının % 1,13 olduğu ve bu suşların eski Sovyetler Birliği ülkeleri üzerinden taşındığı saptanmıştır. 2002-2005 yılları arasında İstanbul'da incelenen 4069 tüberküloz hastasının 46'sında (%1.13) Pekin genotipi saptandı. Tüm suşların %12.5'i (513/4069) ÇİD-TB saptandı. Pekin suşlarının %41,3'ü (19/46) ÇİD-TB saptandı. 19 suşun 10'unun eski Sovyetler Birliği ülke vatandaşı olduğu görüldü. Ayrıca aynı çalışmada Pekin genotipinin Rifampisin dirençli suşlar arasında anlamlı derecede yüksek prevalansının olduğu (% 2,7) gösterilmiştir.⁷ Malatya'da yapılan bir çalışmada Pekin suşunun sıklığı % 1,4 olarak bulunmuştur.⁵⁵

7-MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PEKİN SUŞUNUN KLİNİK VE BAKTERİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Doğu Asya'da baskın bir genotip olan Pekin genotipi dünyanın çeşitli bölgelerinde ortaya çıkabilir; sıklıkla nüks ve ilaç direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁵⁶

Spoligotyping metoduna göre Pekin genotipi farklı delesyon bölgelerine göre 5 tipe ayrılmaktadır. RD 105 delesyonu görülmesi halinde Pekin genotipi tanısı konulur.

Subtip 105 ve 207 ilkel, subtip 142,150 ve 181 modern Pekin ailesine aittir. Yalnızca RD105 delesyonu 105 subtipi anlamına gelir. RD105 ve RD207 delesyonları ise 207 subtipini gösterir. RD105, RD181 ve RD207 delesyonları 181 subtipini gösterir. RD105, RD142, RD181 ve

RD207 delesyonları ise 142 subtipini tarif etmektedir. RD105, RD150, RD181 ve RD207 delesyonları 150 subtipine işaret eder.⁴

Pekin genotipi bazı çalışmalarda⁵⁶ tedavi başarısızlığı veya tüberkülozun nüksetmesi için önemli bir risk faktörü olarak rapor edilmesine rağmen Vietnam'da yapılan bir başka çalışmada,⁵⁷ Pekin genotipinin tedavi başarısızlığı ile hiçbir ilişkisi bulunmamıştır. Endonezya'daki veriler, Pekin genotip suşlarının ilaç direnci saptanmamış olsa bile tüberküloz tedavisine karşı daha dirençli olduğunu göstermiştir.⁶



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Şekli

Bu çalışma İstanbul' da 2013-2019 yılları arasında Verem Savaşı Dispanserleri'ne kayıtlı, ilaç direnç testleri Löwenstein-Jensen besiyerinde modifiye proporsiyon metodu kullanılarak yapılmış, DETAE Tüberküloz ve Moleküler Epidemiyoloji biriminde spoligotyping yöntemiyle genotip tayini bulunan olguların kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesine dayanmaktadır.

Çalışmada Pekin suşu grubunu 2013-2019 yılları arasında İstanbul'da bulunan Verem Savaş Dispanserleri'nden DETAE laboratuvarına yönlendirilen olgulardan Pekin genotipine sahip olanlar oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise Pekin suşu tespit edilen hastaların takipli olduğu Verem Savaş Dispanserleri'nden aynı yıllara ait randomize olarak seçilmiş Pekin genotipi olmayan mycobacterium tuberculosis tanıılı hastalar teşkil etmiştir.

Olguların takipli olduğu toplam 15 dispanserden (Taksim, Şehremini, Zeytinburnu, Eyüp, Ümraniye, Üsküdar, Sarıyer, Pendik, Küçükçekmece, Kartal, Kağıthane, Kadıköy, Güngören, Bahçelievler, Bakırköy) genotip tayini yapılmış 86'sı Pekin ve 146'sı Pekin olmayan toplam 232 olgunun dosyaları değerlendirildi.

Pekin ve Pekin olmayan olguların yaşı, cinsiyeti, uyruğu, memleketi, medeni durumu, BCG skarı, temas öyküsü, kronik ek hastalık varlığı, madde kötüye kullanımı öyküsü olup olmadığı, HIV enfeksiyonu varlığı, sigara öyküsü, alkol öyküsü, olgu tanımı, radyolojik yaygınlık durumu, kavite varlığı, yurtdışı seyahat öyküsü, Çin/Avrasya bölgesinden kişi ile temas öyküsü, herhangi bir ilaca direnç olup olmadığı H,R,E,SM,H+R direnç varlığı, tanı şekli, tutulan organ, verilen tedavi, tedavi sonuçları vaka bilgi formuna kaydedildi.

T.C. uyruklu Pekin grubu hastalarının Çin/Avrasya bölgesi ile temas anamnezi hastalar tek tek telefonla aranarak soruldu. O bölgelere seyahat öyküsü ya da o bölgelerden gelen kişiler ile ülke içerisinde ya da yurtdışında karşılaşmış karşılaşmadıkları soruldu.

Bu yıllar arasında saptanmış 86 Pekin suşu hastası vardı. Bu hastalar içinde 12 hastanın direnç dışındaki klinik verilerine ulaşılamadı. Bu nedenle bu 12 hasta sadece direnç, uyruk ve cinsiyet sonuçları açısından çalışmaya dahil edildi.

Genotip Tayini

1.DNA Eldesi

Telenti ve ark⁵⁸ tarafından anlatıldığı gibi mekanik parçalama ile yapıldı. Kısaca, bakteri süspansiyonu içeren tüpler 80°C'de 30 dakika inaktive edilip, 13000xG'de 15 dakika santrifüjlendi, üst sıvı dökülüp 1xTE ile yıkandı. 13000xG'de ikinci santrifüj sonrasında tekrar üst sıvı dökülüp, her tüpe 0.25ml 1xTE ve 100µl 212nm çapında asitle yıkanmış cam boncuk ilave edildi ve 2 dakika Mickel cihazında mekanik parçalamaya tabi tutuldu. 13000xG'de 10 dakika santrifüjden sonra, üst sıvı yeni bir tüpe alınıp PCR reaksiyonuna kadar -20°C'de saklandı.

2.Spoligotyping

TB suşlarının tümüne (n=232) spoligotyping yapıldı. Spoligotyping yöntemi Kamerbeek ve ark³⁸ tarafından anlatıldığı şekilde yapıldı. Kısaca, DR gen bölgesi Dra (5' ucundan biotin işaretli 5'- ggT TTT ggg TCT gAC gAC-3 ') ile DRb primerleri (5'- CCg AgA ggg gAC ggA AAC-3 ') ve 2x Master Mix kullanarak çoğaltıldı. PCR koşulları 94°C'de 5 dakika denatürasyon sonrası, 30 kez 95°C'de 1 dakika, 52°C'de 1 dakika, 72°C'de 45 saniye, bunları takiben 72°C'de 10 dakika nihai uzatma olarak yapıldı. PCR ürünleri membran active edildikten sonra 2xSSPE-%0.1 SDS ile sulandırılarak miniblotta yüklendi. Hibridizasyon 60°C'de 60 dakikada gerçekleştirildi, membran miniblottardan alınarak 2 kez 2xSSPE-%0.5 SDS ile 60°C'de 10 dakika yıkanıp, 1:4000 streptavidin-alkalen fosfataz (Roche veya Promega) konjugesi içinde 45 dakika 42°C'de enkübe edildi, ardından iki kez 2xSSPE-%0.5 SDS ile 42°C'de 10 dakika yıkanarak, hibridizasyonun görünebilir hale getirilmesi için Attophos substratı (Elektrokemoluminesans yöntemi) ile 20-60 dakika enkübe edildi, membran stretch film içine alındı, Imago Gel Görüntüleme Sistemi ile 2- 10 saniye arasında 450 nm dalga boylu ışık kaynağında görüntülendi. Saptanan spoligopatternler Dale ve ark.⁵⁹ tarafından önerildiği şekilde oktal kodlama ve/veya SpolDB4³⁹ ST numarası verilerek tanımlandı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Toplamda 232 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 12'sinin direnç verileri, cinsiyetleri ve memleketleri dışındaki diğer sosyodemografik, radyolojik ve klinik verilerine ulaşılamadı. Tüm verilerine ulaşılamayan hastalar direnç, cinsiyet, memleket, tanı şekli, tutulan organ, verilen tedavi dışındaki istatistiklere dahil edilmemiştir. Parantez içinde belirtilen yüzdeler verilerine ulaşılabilen hastalar içindeki oranlardır.

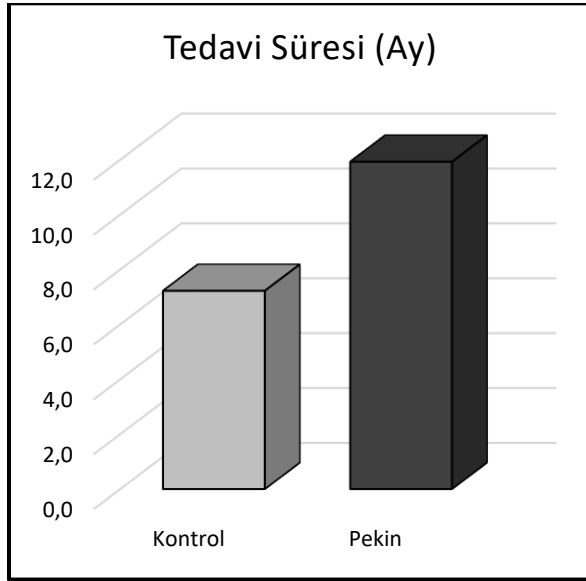
Pekin grubunda hastaların 52/86'sı (%60.5) yabancı uyrukluymuştu, bunların 50'sinin (50/52, %96) memleketi Avrasya'ydı. Toplam hastaların %23.7'si (55/232) Avrasyalıydı. Pekin grubunda hastaların yaşı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha düşüktü. Pekin ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir. Pekin grubunda yabancı uyruk oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. Pekin grubunda Avrasyalı olma oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. Pekin grubunda bekar hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.004$) olarak daha yüksekti. Pekin grubunda akciğer dışı tutulum oranı kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.017$) olarak daha yüksekti. Pekin grubunda ikinci seçenek ilaçlarla dirençli tüberküloz tedavi oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. (Tablo 1 ve Grafik 1-3)

Tablo-1

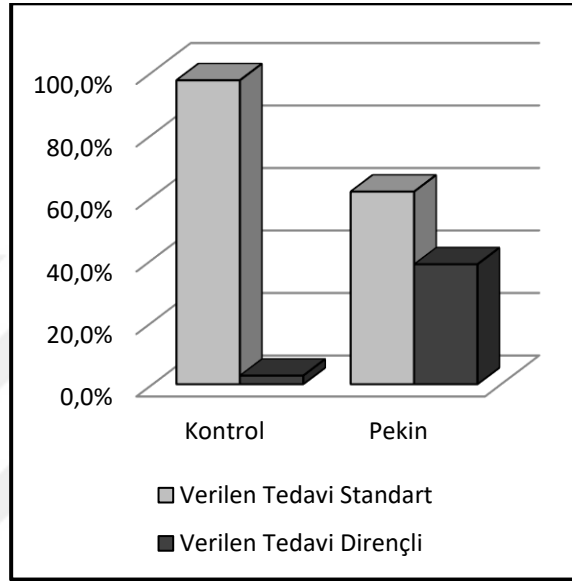
		Kontrol		Pekin		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		42,4 ± 17,4	39,0	33,4 ± 12,5	29,5	0,000 ^m
Cinsiyet	Kadın	47	32,2%	38	44,2%	0,067 ^{X²}
	Erkek	99	67,8%	48	55,8%	
Uyruk	TC	138	94,5%	34	39,5%	0,000 ^{X²}
	Yabancı	8	5,5%	52	60,5%	
Memleket	(+)	5	3,4%	50	58,1%	0,000 ^{X²}
Avrasya	(-)	141	96,6%	36	41,9%	
Medeni Durumu	Evli	75	51,4%	23	31,1%	0,004 ^{X²}
	Bekar	71	48,6%	51	68,9%	
Tanı Şekli	Kültür	145	99,3%	81	94,2%	0,027 ^{X²}
	Patoloji	1	0,7%	4	4,7%	0,069 ^{X²}

	Kültür ve Patoloji	0	0,0%	1	1,2%	1,000 ^{X²}
Tutulan	Akciğer	145	99,3%	81	94,2%	0,017 ^{X²}
Organ	Akciğer Dışı	1	0,7%	5	5,8%	

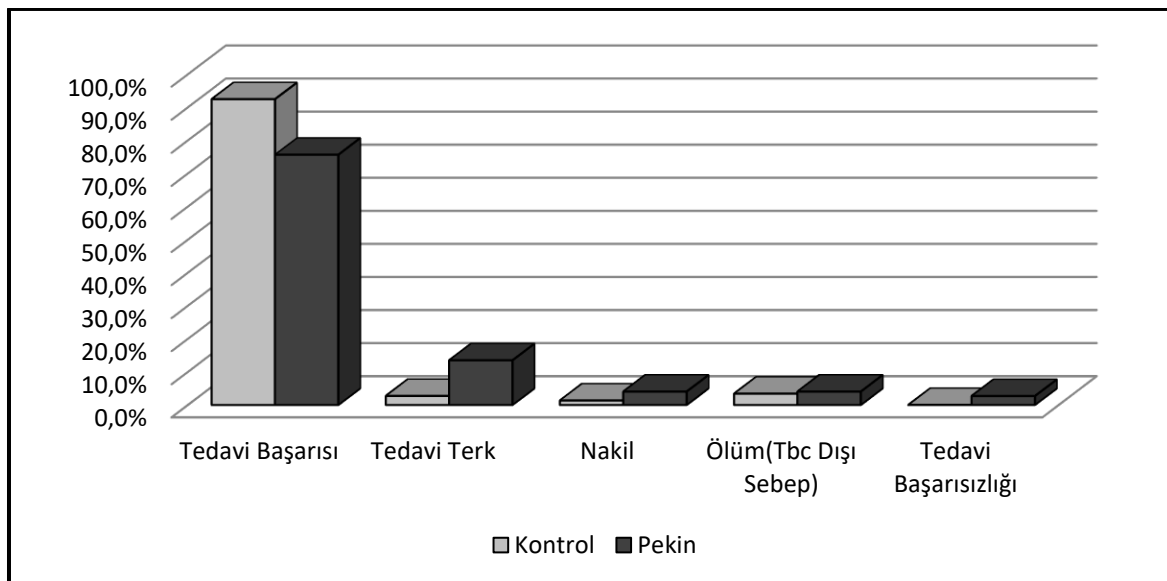
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)



Grafik-1



Grafik-2



Grafik-3

Pekin grubu ve kontrol grubu arasında BCG skar oranı, TB hastası ile temas öyküsü, kronik ek hastalık varlığı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, madde bağımlılığı, HIV enfeksiyonu varlığı, radyolojik tutulum, kavite varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo-2).

Pekin grubunda önceden tedavi görmüş vaka oranı kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.003$) olarak daha yüksekti. (Tablo-2)

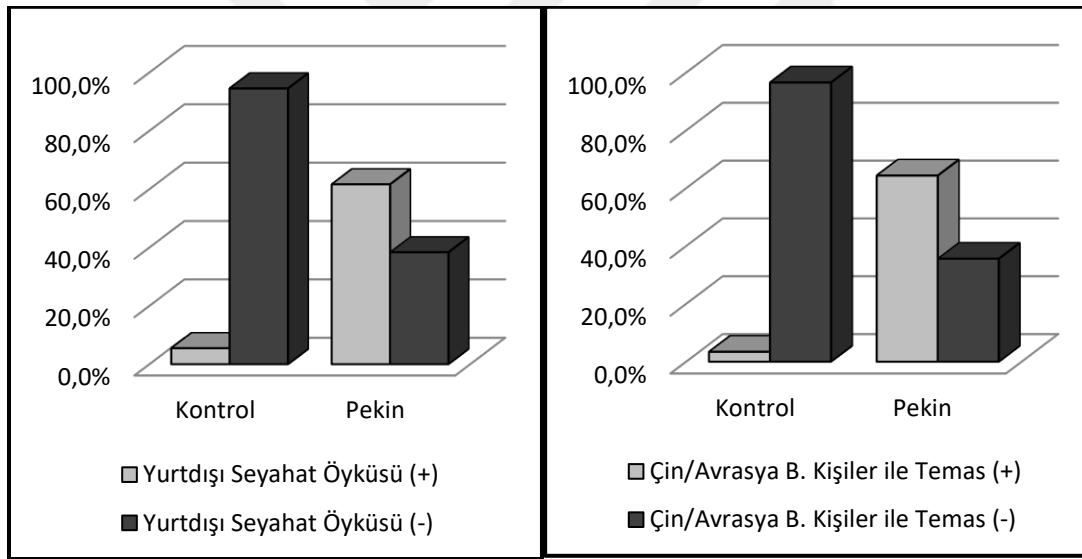
Pekin grubunda yurtdışına seyahat oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. Pekin grubunda Çin/Avrasya bölgesinden kişiler ile temas oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti (Tablo-2 ve Grafik 4-5).

Tablo-2

			Kontrol		Pekin		p
			n	%	n	%	
BCG Skarı	(+)		81	57,9%	34	50,7%	0,335 χ^2
	(-)		59	42,1%	33	49,3%	
Temas Öyküsü	(+)		30	20,5%	12	16,4%	0,466 χ^2
	(-)		116	79,5%	61	83,6%	
Kronik Ek Hastalık	(+)		34	23,3%	13	17,8%	0,352 χ^2
	(-)		112	76,7%	60	82,2%	
HIV Enfeksiyonu	(+)		0	0,0%	0	0,0%	1,000 χ^2
	(-)		66	100,0%	38	100,0%	
Sigara Kullanımı	Aktif içiyor		59	40,4%	21	29,2%	0,179 χ^2
	İçmiş Bırakmış		19	13,0%	8	11,1%	
	Hiç İçmemiş		68	46,6%	43	59,7%	
Alkol Kullanımı	(+)		25	17,1%	12	16,7%	0,933 χ^2
	(-)		121	82,9%	60	83,3%	
Madde Bağımlılığı	(+)		2	1,4%	0	0,0%	1,000 χ^2
	(-)		144	98,6%	72	100,0%	
Olgu Tanımı	Yeni		132	90,4%	56	75,7%	0,003 χ^2
	Önceden Tedavi Almış		14	9,6%	18	24,3%	

Radyolojik Tutulum	Bilateral Akciğer ML	63	48,5%	33	52,4%	0,721	X ²
	Tek Akciğer ML	23	17,7%	7	11,1%	0,331	X ²
	Tek Zon	42	32,3%	20	31,7%	0,931	X ²
	Plevral Efüzyon	2	1,5%	3	4,8%	0,401	X ²
Kavite Varlığı	(+)	45	34,1%	18	27,7%	0,365	X ²
	(-)	87	65,9%	47	72,3%		
Yurtdışı Seyahat Öyküsü	(+)	8	5,5%	45	61,6%	0,000	X ²
	(-)	138	94,5%	28	38,4%		
Çin/Avrasya B. Kişiler ile Temas	(+)	5	3,4%	47	64,4%	0,000	X ²
	(-)	141	96,6%	26	35,6%		

X² Ki-kare test (Fischer test)



Grafik-4

Grafik-5

Pekin grubunda H direnç oranı ($p < 0.001$), R direnç oranı ($p < 0.001$), E direnç oranı ($p < 0.001$), SM direnç oranı ($p < 0.001$), herhangi bir ilaca direnç ($p < 0.001$), H+R birlikte direnç oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo-3)

Tablo-3

		Kontrol		Pekin		p
		n	%	n	%	
H Direnci	(+)	14	9.6%	43	50.6%	0.000 ^{X²}
	(-)	132	90.4%	42	49.4%	
R Direnci	(+)	6	4.1%	30	34.9%	0.000 ^{X²}
	(-)	140	95.9%	56	65.1%	
E Direnci	(+)	4	2.7%	25	30.9%	0.000 ^{X²}
	(-)	142	97.3%	56	69.1%	
Z Direnci	(+)	1	100.0%	5	33.3%	0.375 ^{X²}
	(-)	0	0.0%	10	66.7%	
SM Direnci	(+)	14	9.6%	41	50.6%	0.000 ^{X²}
	(-)	132	90.4%	40	49.4%	
Herhangi Bir İlaça Direnç	(+)	18	12.3%	44	51.2%	0.000 ^{X²}
	(-)	128	87.7%	42	48.8%	
H+R Birlikte Direnç	(+)	6	4.1%	30	34.9%	0.000 ^{X²}
	(-)	140	95.9%	56	65.1%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Pekin grubu ve kontrol grubu içerisindeki yeni olguların R, H+R ve herhangi bir ilaca karşı direnç paternlerine bakıldığında ise; Pekin grubundaki yeni olguların direnç paterni kontrol grubundaki yeni olgulara göre anlamlı olarak ($p < 0.001$) daha yüksekti. (Tablo-4)

Tablo-4

		R DİRENCİ ($P < 0.001$ ^{X²})		HERHANGİ BİR İLACA DİRENÇ ($P < 0.001$ ^{X²})		H+R DİRENCİ ($P < 0.001$ ^{X²})	
KONTROL GRUBU	YENİ OLGU	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK
		3	129	15	117	3	129
PEKİN GRUBU	YENİ OLGU	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK
		24	44	32	36	24	44
TOPLAM		27	173	47	153	27	173

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Pekin grubu ve kontrol grubu içerisindeki önceden tedavi almış olguların direnç paternlerine bakıldığında; herhangi bir ilaca karşı direnç Pekin grubunda anlamlı derecede ($p=0.016$) daha yüksekti. R ve H+R direnci ise istatistiksel olarak anlamlı derecede olmasa da ($p=0,694$) sınır düzeyde farklı saptandı. (Tablo-5)

Tedavi Başarısı	135	92,5%	56	75,7%	
Tedavi Terk	4	2,7%	10	13,5%	
Nakil	2	1,4%	3	4,1%	0,001
Ölüm	5	3,4%	3	4,1%	
Tedavi Başarısızlığı	0	0,0%	2	2,7%	
Bilgi Yok	0		12		

Pekin grubunda yabancı uyruklu ve T.C. uyruklu olan gruplar arasında; hastaların yaşı, cinsiyeti, tutulan organ dağılımı, dirençli tedavi oranı, tedavi süresi, tedavi başarı oranı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yabancı uyruklu grupta bekar hasta oranı T.C. uyruklu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo-7)

Tablo-7

Pekin Grubu		Uyruk TC		Uyruk Yabancı		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		37,1 ± 15,3	34,5	30,9 ± 9,4	28,0	0,085 ^m
Cinsiyet	Kadın	13	38,2%	25	48,1%	0,369 ^{X²}
	Erkek	21	61,8%	27	51,9%	
Medeni Durumu	Evli	15	50,0%	8	18,2%	0,004 ^{X²}
	Bekar	15	50,0%	36	81,8%	
Tanı Şekli	Kültür	30	88,2%	51	98,1%	0,077 ^{X²}
	Patoloji	4	11,8%	0	0,0%	0,021 ^{X²}
	Kültür ve Patoloji	0	0,0%	1	1,9%	1,000 ^{X²}
Tutulan Organ	Akciğer	30	88,2%	51	98,1%	0,077 ^{X²}
	Akciğer Dışı	4	11,8%	1	1,9%	
Verilen Tedavi	Standart	23	67,7%	33	63,5%	0,867 ^{X²}
	Dirençli	11	32,3%	19	36,5%	
Tedavi Süresi (Ay)		12,3 ± 6,4	9,0	11,7 ± 8,6	8,0	0,269 ^m
Tedavi Sonucu						
Tedavi Başarısı		25	83,3%	31	70,5%	
Tedavi Terk		1	3,3%	9	20,5%	0,205 ^{X²}
Nakil		1	3,3%	2	4,5%	

Ölüm	2	6,7%	1	2,3%
Tedavi Başarısızlığı	1	3,3%	1,0	2,3%

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Pekin grubunda; yabancı uyruklu grupta BCG skar oranı TC uyruklu olan gruptan anlamlı ($p = 0.029$) olarak daha düşüktü. Yabancı uyruklu ve TC uyruklu olan gruplar arasında temas öyküsü oranı, kronik hastalık oranı, HIV enfeksiyon oranı, sigara kullanım oranı, alkol kullanım oranı, madde bağımlılığı oranı, yeni olgu oranı anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo-8)

Yabancı uyruklu grupta tek zonda radyolojik tutulum oranı TC uyruklu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük saptanırken diğer radyolojik tutulumlar açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yabancı uyruklu ve TC uyruklu olan gruplar arasında kavite oranı anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo-8)

Yabancı uyruklu grupta yurtdışı seyahat oranı ve Çin/Avrasya bölgesinden kişiler ile temas oranı TC uyruklu olan gruptan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. (Tablo-8)

Tablo-8

Pekin Grubu			Uyruk TC		Uyruk Yabancı		p
			n	%	n	%	
BCG Skarı	(+)		17	68,0%	17	40,5%	0,029 ^{X²}
	(-)		8	32,0%	25	59,5%	
Temas Öyküsü	(+)		2	6,9%	10	22,7%	0,074 ^{X²}
	(-)		27	93,1%	34	77,3%	
Kronik Hastalık	(+)	Ek	5	16,7%	8	18,6%	0,831 ^{X²}
	(-)		25	83,3%	35	81,4%	
HIV Enfeksiyonu	(+)		0	0,0%	0	0,0%	1,000 ^{X²}
	(-)		18	100,0%	20	100,0%	
Sigara Kullanımı	Aktif içiyor		11	37,9%	10	23,3%	0,329 ^{X²}
	İçmiş Bırakmış		2	6,9%	6	14,0%	
	Hiç İçmemiş		16	55,2%	27	62,8%	
Alkol Kullanımı	(+)		5	17,2%	7	16,3%	0,914 ^{X²}
	(-)		24	82,8%	36	83,7%	

Madde	(+)	0	0,0%	0	0,0%	1,000	X ²
Bağımlılığı	(-)	29	0,0%	43	0,0%		
Olgu Tanımı	Yeni	22	73,3%	34	77,3%	0,698	X ²
	Önceden Tedavi Almış	8	26,7%	10	22,7%		
Radyolojik Tutulum	Bilateral Akciğer ML	10	41,7%	23	59,0%	0,281	X ²
	Tek Akciğer ML	2	8,3%	5	12,8%	0,890	X ²
	Tek Zon	9	37,5%	11	28,2%	0,000	X ²
	Plevral Efüzyon	3	12,5%	0	0,0%	0,050	X ²
Kavite Varlığı	(+)	4	16,0%	14	35,0%	0,096	X ²
	(-)	21	84,0%	26	65,0%		
Yurtdışı	(+)	2	6,7%	43	100,0%	0,000	X ²
Seyahat Öyküsü	(-)	28	93,3%	0	0,0%		
Çin/Avrasya B.	(+)	4	13,3%	43	100,0%	0,000	X ²
Kişiler ile Temas	(-)	26	86,7%	0	0,0%		

X² Ki-kare test (Fischer test)

Pekin grubunda Yabancı uyruklu ve TC uyruklu olan gruplar arasında H direnç oranı, R direnç oranı, E direnç oranı, SM direnç oranı, herhangi bir ilaca direnç, H+R birlikte direnç oranı, anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo-9)

Tablo-9

Pekin Grubu		Uyruk TC		Uyruk Yabancı		p
		n	%	n	%	
H Direnci	(+)	14	42.4%	29	55.8%	0.230 X ²
	(-)	19	57.6%	23	44.2%	
R Direnci	(+)	11	32.4%	19	36.5%	0.690 X ²
	(-)	23	67.6%	33	63.5%	
E Direnci	(+)	9	30.0%	16	31.4%	0.897 X ²
	(-)	21	70.0%	35	68.6%	
Z Direnci	(+)	3	75.0%	2	18.2%	0.077 X ²
	(-)	1	25.0%	9	81.8%	
SM Direnci	(+)	13	43.3%	28	54.9%	0.315 X ²
	(-)	17	56.7%	23	45.1%	
Herhangi Bir İlaça Direnç	(+)	14	41.2%	30	57.7%	0.134 X ²
	(-)	20	58.8%	22	42.3%	
H+R Birlikte Direnç	(+)	11	32.4%	19	36.5%	0.690 X ²
	(-)	23	67.6%	33	63.5%	

X² Ki-kare test (Fischer test)

TARTIŞMA

Tüberküloz, tedavisi mümkün olmasına rağmen hala dünyada en sık görülen salgın hastalıklardandır. Tüberkülozun etkin kontrolünün sağlanması için bulaş kaynaklarının, yüksek riskli grupların ve risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Ülkemiz tüberküloz insidansının orta derecede bulunduğu ülkeler arasındadır. DSÖ'nün hedeflediği eradikasyon oranlarına erişilebilmesi için etkin enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesi şarttır. Enfeksiyon dinamiklerinin araştırılması ve etkin tüberküloz kontrol programlarının geliştirilmesinde genotipleme yöntemlerinden yararlanılması son yıllarda üzerinde çalışılan bir konudur. Ülkemizde M. tuberculosis'in moleküler epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, M. tuberculosis Pekin suşlarının giderek artan oranlarda görülmeye başlandığı bildirilmektedir.

Pekin suşu ilk olarak 1995 yılında tanımlanmış ve Pekin bölgesinde izole edildiği için bu adı almıştır.⁶⁰ Pekin suşunun kökeni Çin olmasına rağmen, günümüzde küresel bir dağılıma sahip olduğu gösterilmiştir.⁶¹ Pekin genotipi, Doğu Asya'daki tüberküloz türlerinin %50'sinden fazlasını ve küresel izolatların %13'ünü oluşturmaktadır.⁶² Son yıllarda, Pekin ailesi suşları dünya çapında çeşitli coğrafi bölgelere yayılarak tüm TB vakalarının dörtte birinden fazlasını oluşturmaktadır.⁵⁰ Pekin suşu izolatları, Doğu Asya, Güney Asya, Güney Afrika ve eski Sovyetler Birliği ülkelerinde endemiktir ve baskın suşlardır.⁶³ Pekin genotipi için dört ekolojik model rapor edilmiştir: epidemik ve ilaç direnciyle ilişkili; endemik ve ilaç direnci ile ilişkili değil; epidemik ama ilaca duyarlı; çok düşük düzeyde veya yok.⁶⁴

M.tuberculosis epidemiyolojisinde diğer bir önemli durum, dünyada Pekin suşları gibi dirençli olabileceği düşünülen izolatların insidansında artıştır. Bu nedenle yüksek ayırım gücüne sahip moleküler yöntemlerle süreyans çalışmaları, riskli bölgelerde tüberküloz kontrol stratejisinde oldukça önemlidir.⁶⁵

Farklı genotiplerin klinik, radyolojik, direnç paternleri ile ilgili dünyada birçok çalışma mevcuttur. Bunların içinde Pekin ailesi bugüne kadar dünyada en çok incelenen genotiplerden birisidir. Fakat Pekin genotipinin ülkemizdeki yaygınlığını değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur.^{66,7,49}

Bizim çalışmamız Pekin suşu ile Pekin olmayan tüberküloz suşlarını klinik ve bakteriyolojik olarak karşılaştıran Türkiye'deki en kapsamlı çalışmadır. Çalışmamızda Pekin alt grubuna ait TB tanısı olan 86 hasta yer almaktadır. Türkiye'de daha önce yapılan M. tuberculosis subtipleri ile ilgili çalışmalarda Pekin suşuna ait vaka sayısı bunun çok altındadır.

Pekin suşuna dahil olan; Kısa ve ark.⁶⁷ (2007) çalışmasında 7, Gencer ve ark.⁶⁸ çalışmasında 2, Durmaz ve ark.⁶⁹ çalışmasında 1, Kısa ve ark.⁷⁰ (2012) çalışmasında 6 hasta mevcuttur. Dolayısıyla yetersiz sayıdaki hasta grupları arasında bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Günel ve ark. çalışmasında, Malatya'da 450 M. tuberculosis izolatu değerlendirilmiş; T ailesinin %38.6 ile bölgede en sık karşılaşılan aile olduğu, bunu %27.3 oranıyla LAM7 TUR ve %14.8 oranıyla Haarlem ailelerine ait suşların izlediği bildirilmiştir. Bu araştırmacı ayrıca, Pekin genotipinden dört ve Hindistan'ın Delhi bölgesine özgü CAS1-Delhi genotipinden iki suş tespit ettiğini rapor etmiştir.⁶⁶ Köksalan ve arkadaşlarının, spoligotiplendirme ve 12 lokus MIRU-VNTR yöntemi kombinasyonunu uygulayarak 4069 izolatu değerlendirdikleri bir çalışmada, İstanbul bölgesinde Pekin ailesine ait genotiplerin sıklığı %1.13 olarak tespit edilmiştir.⁷

Çalışmamızda Pekin grubu ile kontrol grubu arasında; cinsiyet, BCG skarı, tüberküloz hastası ile temas öyküsü, kronik ek hastalık varlığı, HIV enfeksiyonu, sigara kullanımı, alkol kullanımı, madde kötüye kullanımı, radyolojik tutulum, ve kavite varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Pekin grubu ve kontrol grubu arasında ortalama yaşa baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Pekin grubunun ortalama yaşı 33.4 ± 12.5 iken, kontrol grubunda ortalama yaş 42.4 ± 17.4 saptandı ($p < 0.001$). Bu sonuçta Pekin grubunda yabancı uyruklu hastaların daha çok olmasının (%60.5'e karşın kontrol grubunda %5.5) etkili olduğu düşünülmektedir. Toplam hastalar arasında T.C. uyruklu ve yabancı uyruklu hastaları kıyasladığımızda yabancı uyruklu hastaların yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Pekin grubu içerisinde baktığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yabancı uyruklu hastaların ortalama yaşının daha düşük olduğunu görmekteyiz. Yabancı uyruklu hastalarımızın çoğunun genç yaşta çalışmak için ülkemize geldiğini düşünecek olursak bu sonuç ülkemiz için beklenebilir. Pekin grubunda bekar hasta oranının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olmasının sebebinin de aynı olduğu düşünülmüştür ($p = 0.004$). Buna ek olarak, Pekin suşunun sıklıkla daha genç hastaları enfekte ettiğine dair çalışmalar da mevcuttur. Vietnam ve Tayvan'da yapılan çalışmalarda Pekin genotip enfeksiyonları genç yaşta daha yaygın olarak saptanmıştır.^{71,72,73} Vietnam'daki bir çalışmada, Pekin genotipi yeni olguların %54'ünde, en genç yaş gruplarında baskın olmak üzere izole edilmiştir ve H veya SM dirençli hastalarda daha yaygın olduğu görülmüştür.⁷¹

Pekin grubunda ekstrapulmoner tutulum oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (%0.7'ye karşın %5.8; $p=0.017$). Kong ve ark. ekstrapulmoner TB hastalarında Pekin suşu prevalansının pulmoner TB hastalarına göre yaklaşık üç kat daha fazla olduğunu bildirmiştir.⁷⁴ Bu fark, Pekin suşunun diğer suşlardan daha invaziv olması ve ekstra pulmoner dokuları istila etme kabiliyetinin daha fazla olmasıyla açıklanabilir.⁷⁵

Akciğer tüberkülozunun radyolojik bulguları değişkendir; yamalı infiltrasyon ya da konsolidasyon, atelektazi, kaviter lezyonlar, fibronodüler lezyonlar, milier lezyonlar, hiler ve/veya mediastinal lenfadenopati, plevral efüzyon, interstisyel infiltratlar ve bunların kombinasyonları gözlenebilir. Farklı tüberküloz suşları, konakçı immün yanıtı ve konakçı ile patojen arasındaki ilişki akciğer tüberkülozundaki radyolojik görünümü etkileyebilir. Sun ve arkadaşları Pekin suşu ile enfekte hastalarda kaviter lezyonların daha az görüldüğünü bildirirken;⁷⁶ Drobniewski ve arkadaşları bu hastalarda fibrokaviter değişikliklerin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.⁷⁷ Öte yandan Borgdorff ve ark. Pekin suşu ve diğer suşlarla infekte hastaların radyolojik bulgularını karşılaştırdıkları çalışmalarında belirgin fark olmadığını bildirmişlerdir.⁷⁸ Feng ve ark. ise Pekin suşu ile diğer suşlarla infekte hastaların radyolojik görüntülerini kıyasladıklarında Pekin suşu grubunda tipik radyolojik paternin daha sık gözlenirken diğer grupta ender görülen bulguların daha sık olduğunu, Pekin suşunda en sık kavitesiz fibronodüler lezyonlar, en nadir ise milier lezyonlar görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca M. tuberculosis genotipinin akciğer tüberkülozunda radyolojik görüntüyü etkileyen bağımsız risk faktörü olduğunu da bildirmişlerdir.⁷⁹ Bizim çalışmamızda Pekin grubu ile kontrol grubu arasında kaviter lezyon açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Radyolojik yaygınlık (bilateral akciğerlerde tutulum, tek akciğerde birden fazla zonda tutulum, tek akciğerde tek zonda tutulum, plevral efüzyon) açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda Pekin grubunda H, R, E, SM, herhangi bir ilaca dirençli olma ve ÇİD-TB oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ve tedavi başarısı oranı anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,01$). Pekin grubundaki yeni olguların direnç oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Pekin ve kontrol grubunun önceden tedavi almış olguları kıyaslandığında, Pekin grubunda herhangi bir ilaca karşı direnç varlığının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu; fakat R direnci açısından ve ÇİD-TB açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadığını görmekteyiz. Bu sonuçlar; önceden görülen tedaviden bağımsız olarak Pekin suşlarının dirence daha yatkın olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda Pekin grubuna kıyasla yeni olguların istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0.003$). Pekin genotipinin önceden tedavi almış hastalarda daha çok saptandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁷³ Bu sonuç önceden tedavi almış Pekin suşu olgularında tedavi başarısızlığı ya da nüks ile ilişkili olabilir. Pekin suşu ile nüks arasındaki ilişkiyi inceleyen dünyada çeşitli çalışmalar mevcuttur. Endonezya'da⁶ ve Vietnam'da⁸⁰ yapılan çalışmalarda Pekin genotipi tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur. Pekin genotipinin, ilaç direncinden bağımsız olarak Vietnam'da tedavi başarısızlığı ve nüks için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.⁷¹ Vietnam'da ve Singapur'da yapılan araştırmalar, Pekin suşunun neden olduğu aktif tüberkülozun, tedavi tamamlandıktan sonra nüks riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.^{80,81} Başka bir çalışmada da Pekin suşunun neden olduğu aktif TB tanılı hastalarda, tedavi başarısızlığı ve nüks riskinde artış saptanmıştır (64 Pekin suşu vakasının 15'i [%23] ve 296 kontrol vakasının 42'si [%14]; OR:1.9, %95 güven aralığı (CI): 0.9 3.6).⁸²

Türkiye'de Verem Savaşı 2020 raporuna göre,³¹ 2018 yılında yeni olgularda herhangi bir ilaca direnç %11.9, H direnci %11.6, R direnci %3.4, E direnci %2.7, SM direnci %9.8, ÇİD-TB %2.6 oranında saptanmıştır. Çalışmamızdaki kontrol grubu içerisinde yer alan yeni olgularda herhangi bir ilaca direnç %11.3, R direnci %2.2, ÇİD-TB %2.2 olarak Türkiye ortalaması ile uyumlu iken; Pekin grubundaki yeni olgularda herhangi bir ilaca direnç %47, R direnci %35, ÇİD-TB oranı ise %35 olarak Türkiye ortalamasına göre çok yüksek saptanmıştır. Aynı raporda 2018 yılında önceden tedavi görmüş olgulardaki H direnç oranı %23.9, R direnç oranı %11.9, E direnç oranı %6.6, SM direnç oranı %4.6, herhangi bir ilaca direnç oranı %16.6, ÇİD-TB oranı %10 saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki Pekin grubunda ise bu oranlar sırasıyla %33, %67 ve %33 olarak Türkiye ortalamasına göre yüksek olarak saptandı.

Köksalan ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptığı çalışmada genotipleme yapılan tüm suşların %12.5'i (513/4069) ÇİD-TB saptandı.⁷ Pekin suşlarının %41,3'ünün (19/46) ÇİD-TB saptandığı ve 19 ÇİD-TB olan Pekin suşu hastasının 10'unun eski Sovyetler Birliği ülke vatandaşı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da Pekin suşu hastalarının %34,9'unun (30/86) ÇİD-TB olduğu saptanmıştır. R direnci oranı ile ÇİD-TB oranı çalışmamızda aynı saptanmıştır; çünkü R direnci olan olgularımızın hepsinde H direnci de mevcuttur.

Pekin genotipinin ilaç direnciyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁶³ Pekin genotipi Estonya, Amerika Birleşik Devletleri, Rusya Federasyonu ve Hindistan'da ÇİD-TB ile ilişkilendirilmiştir.^{83,84,85,86} 11 metaanalizin dahil olduğu,⁵⁰ 35 ülkeden 29.259 TB hastasını içeren 49 çalışmalık bir derleme incelendiğinde Avrupa'ya Ortadoğu'dan gelen

göçmenler arasında Türkiye'den gelen 620 kişinin 6'sında (%1), Afganistan'dan gelen 81 kişiden 8'inde (%9,9) Pekin genotipi bulunmuştur.⁶⁴ Pekin genotipi en sık Doğu Asya'dan gelenlerde (%58), ikinci sıklıkta ise Güneydoğu Asya'dan gelenlerde (%19) rastlanmıştır. Aynı çalışmada Batı Avrupa araştırmalarında, direnç, Pekin genotip suşları arasında diğer suşlardan daha yaygındı. Pekin genotipi, Danimarka (R ve E), Finlandiya (R ve SM) ve Hollanda'da (SM) dirençle önemli ölçüde ilişkiliydi.⁶⁴ 143 Pekin, 257 Pekin olmayan suşun dahil olduğu Çin'de yapılan bir çalışmada ise; Pekin kökenli TB'nin %9.8'i (14/143) ve Pekin dışı TB'nin %15.6'sı (40/257) ÇİD-TB hastalarıydı. R, SM ve ÇİD-TB direnci açısından Pekin ve Pekin olmayan suşlar arasında önemli bir fark gözlenmedi. Ancak, H ve E direnci Pekin olmayan suşlarda daha fazla saptandı.⁴

Pekin suşunun ilkel ve modern olmak üzere mevcut subtiplerinin de ilaç direncinde etkisine değinmek gerekir. 2002-2005 yılları arasında Pekin'de yapılan bir çalışmada 113 Pekin suşuna ait TB tanısı alan hastanın 27'si (%24) ilkel, 86'sı modern subgruba ait olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında ÇİD-TB yönünden, ilkel grup, modern gruba göre anlamlı derecede daha dirençli bulunmuştur ($p=0,001$; %22'ye %5,8).⁸⁷ H ve SM direnci konusunda ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bahsedilen çalışma tarihsel olarak daha yakın zamanda piyasaya sürülen ilaçlara (R ve Z) karşı direncin ilkel Pekin suşları ile ilişkili olduğunu ve ayrıca en son uygulanan ilaç olan Z için en belirgin olduğunu göstermektedir. Aksine, ilkel ve modern Pekin alt soyları arasındaki bu fark, daha önce tanıtılan H ve SM için kaybolmuştur.⁸⁷ Kremer'in tez çalışmasında da benzer sonuçlar ortaya konmuştur.⁵² Buna karşıt olarak; 2014 yılında Vietnam'da yapılan, Pekin suşu TB tanılı 272 hastanın dahil olduğu bir çalışmada, 175'i ilkel, 97'si modern subgruba ait tespit edilmiştir. H ve SM direnci, ilkel grupta modern gruba göre daha sık gözlenmiştir.⁸⁸ Pekin suşu ile ilgili yapılan çalışmalarda dirençli bulunma oranlarındaki farklılıklar yukarıda belirtilen subtiplerin farklı coğrafik bölgelerde farklı oranlarda bulunması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda subtiplere bakılmamıştır. Bu konuda ek çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Pekin grubunda kontrol grubuna kıyasla Avrasyalı olmak, yurtdışı seyahat öyküsü ve Çin/Avrasya bölgesinden kişi ile temaslı olmak anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu durum Çin merkezli Pekin suşunun Avrasya bölgesinde daha sık görülmesi ile açıklanabilir. Pekin grubu içerisinde T.C. uyruklu ve yabancı uyruklu kişiler arasındaki kıyaslamalara baktığımızda; yabancı uyruklu grupta bekar olma oranı, yurtdışı seyahat öyküsü, Çin/Avrasya bölgesinden kişiler ile temas öyküsü anlamlı olarak daha yüksek saptandı ve BCG skar oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bu sonuç diğer bulgularımız ile uyumludur.

Direnç paternlerine baktığımızda ise Pekin grubunda T.C. uyruklu kişiler ile yabancı uyruklu kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum da Pekin suşu ile enfekte olmanın direnç ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Pekin suşu ile enfekte grupta, yerli ve yabancı uyruklu kişiler arasında direnç açısından anlamlı farklılık saptanmaması; yabancı uyruklu olmaktan ziyade Pekin suşu ile enfekte olmanın dirençli TB açısından önem taşıdığını düşündürmektedir.

Toplam hastalar içerisinde Çin/Avrasya bölgesinden kişiler ile teması olanları ve olmayanları kıyasladığımızda; H, R, E, SM, herhangi bir ilaca direnç ve ÇİD-TB oranı Çin/Avrasya bölgesi ile teması olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti. Pekin suşunun Doğu Asya kökenli olduğunu ve çalışmamızda dirençle ilişkili saptandığını düşünürsek bu sonuç şaşırtıcı değildir. Kontrol grubuna baktığımızda ise Çin/Avrasya bölgesi ile temaslı olanlarda R, E, SM, ÇİD-TB anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; herhangi bir ilaca direnç sınırda anlamlı olarak saptanmıştır ($p=0.06$). Bu konuda istatistiksel anlamlılığa ulaşamamasının sebebi olarak; kontrol grubunda Çin/Avrasya bölgesi ile teması olan kişilerin sayısının yetersiz olması düşünülebilir. Pekin grubuna baktığımızda ise Çin/Avrasya bölgesi ile temaslı olduğu bilinen kişiler ile temaslı olmayan kişiler arasında direnç açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu da Pekin suşu ile enfekte olmanın dirençli TB ile ilişkili olduğuna dair bulgularımızı desteklemektedir.

Pekin grubunda, Çin/Avrasya bölgesinden kişiler ile temas öyküsü olup olmadığı bilinen toplam hasta sayısı 73'tür. Bunlardan 43'ü yabancı uyruklu hasta olup, tümünün Çin/Avrasya bölgesinden kişiler ile teması olduğu bilinmektedir. 30 T.C. uyruklu vatandaşın ise sadece 4'ünün Çin/Avrasya bölgesinden kişiler ile temasının olduğunu görmekteyiz. Bu retrospektif çalışmada bu temas öyküsünün doğruluğu kuşku olabilir; fakat yine de İstanbul'da saptanan Pekin suşlu TB hastalarının esas olarak sadece Çin/Avrasya bölgesinden kişiler ile temas sonucuyla değil; T.C. uyruklu vatandaşlar arasında daha önceden bulunan bu suşun vatandaşların kendi arasındaki temaslar sonucunda da bulaştığını düşündürmektedir.

ABD'de yapılan ve m.tuberculosis ile konak-patojen ilişkisini araştıran bir çalışmada ise; Çinli ve Filipinli etnik kökene sahip ABD doğumlu hastaların sırasıyla Çin ve Filipinler'de doğan hastalarla aynı suşlarla enfekte olduğu ortaya konuldu.⁸⁹ Kişinin kendini ait hissettiği etnik köken, o kişinin genetik atalarının iyi bir prediktörü olduğundan konak-patojen birlikteliğinin incelenmesi için önemli ek bilgiler sağlamaktadır.⁹⁰ Bu tür konak-patojen birliktelikleri, gösterge niteliğinde olsa da, kendi başlarına spesifik konak-patojen adaptasyonlarının meydana geldiğine dair kanıt sağlamazlar. Sosyolojik ve epidemiyolojik

faktörlerle de açıklanabilirler.⁹¹ Örneğin, topluma karışma ve adaptasyon, San Francisco'daki etnik gruplar arasında yaygın değildir; bu da kısa vadede ABD'li ve yabancı doğumlu bireyler arasındaki tüberküloz bulaşını etkiler.^{92,93} Bununla birlikte, bazı tüberküloz genotiplerinin, 1800'lerde "Altına Hücum" döneminden bu yana Çinli göçmenler aracılığıyla San Francisco'ya tekrar tekrar gelmiş olduğu düşünülmektedir. Bu kadar geniş bir zaman diliminde belirli suşların ABD doğumlu nüfusa yayılması için yeterince fırsat olduğu açıktır. Bununla birlikte, konak-patojen uyumluluğu veya lokal adaptasyondaki bu tür farklılıklar, konağa özgü patojen adaptasyonu ile ilişkilendirilmiştir.⁹¹ Bahsedilen çalışmada San Francisco'daki etnisite farklılığından yola çıkılarak tüberkülozun farklı alt gruplarının farklı etnisitelerde ön plana çıktığı gözlemlenmiştir. San Francisco'da en yaygın 3 etnik grup ABD doğumlular, Çin doğumlular ve Filipinler doğumlulardır. Pekin suşunun da içinde bulunduğu Doğu Asya genotipi Çin doğumlularda anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.001$); Hint-Okyanusya genotipi Filipinler doğumlularda anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$). Çalışmada toplamda 277 Doğu-Asya genotipi olan tüberküloz olgusunun sadece 11'i (%3) Avrupa veya Amerika kıtası doğumluydu. Bizim çalışmamızda ise Pekin grubunda direnç verileri incelenen 86 hastanın 34'ü (%39.5) T.C. uyruklu idi. Bu da Pekin suşunun Türkiye toplumu içinde zaten önceden beri var olduğunu ve/veya T.C. uyruklulara Amerika/Avrupa kıtası doğumlulara kıyasla bulaşma oranının daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, tüberküloz genotiplerinin farklı populasyonlarda değişkenlik göstermesi konusunda genetik araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Türkiye'de görülme sıklığı artan Pekin suşunun ilaç direnci ve tedavi başarısızlığı ile ilişkisi mevcuttur. İstanbul'da saptanan Pekin suşları çok büyük oranda Çin/Avrasya bölgesi kökenli göçmenlerde görülmekle birlikte; bu bölgeden kişilerle teması olmayan T.C. uyruklu kişilerde de görülebilmektedir. Bu da Pekin suşunun T.C. vatandaşları arasında da bulaşabildiğini göstermektedir. Pekin genotipi içerisinde yerli ve yabancı uyruklu hastalar arasında direnç paterni açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaması Pekin suşlarının genelde direnç ile ilişki olma olasılığının yüksekliği ile açıklanabilir.

Türkiye'de rutin olarak genotip tayini yapılmamaktadır. Çin/Avrasya bölgesinden kişiler ile teması olan T.C. vatandaşlarında ya da Çin/Avrasya bölgesinden gelen kişilerde tüberküloz saptanması halinde genotipleme yapılması ülkemizdeki tüberküloz kontrolü

programının geliştirilmesi açısından faydalı olabilir. Etkin tüberküloz kontrolü sağlamak açısından rutin olarak genotipleme yapmanın kontrol programına katkı yapıp yapmayacağı konusunda ileri çalışmalar yapılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report.*; 2021.
2. Merker M, Blin C, Mona S, et al. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage. *Nat Genet.* 2015;47(3):242-249. doi:10.1038/ng.3195
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2019.* https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed on October 28, 2019).; 2019.
4. Wang XH, Ma AG, Han XX, et al. Correlations between drug resistance of beijing/W lineage clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis and sublineages: A 2009–2013 prospective study in Xinjiang province, China. *Med Sci Monit.* 2015;21:1313-1318. doi:10.12659/MSM.892951
5. Hu Y, Mathema B, Zhao Q, et al. Comparison of the socio-demographic and clinical features of pulmonary TB patients infected with sub-lineages within the W-Beijing and non-Beijing Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis.* 2016;97(December):18-25. doi:10.1016/j.tube.2015.11.007
6. Parwati I, Alisjahbana B, Apriani L, et al. Mycobacterium tuberculosis beijing genotype is an independent risk factor for tuberculosis treatment failure in Indonesia. *J Infect Dis.* 2010;201(4):553-557. doi:10.1086/650311
7. Koksalan OK, Kilicaslan Z, Zanolier G, Guzel R, Seber E. Prevalence of Beijing genotype Mycobacterium tuberculosis strains in Istanbul. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(4):469-472.
8. Riley R, Mills C, O'Grady F. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis.* 1962;85:511-525. doi:10.1016/s0196-6553(97)90057-2
9. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet.* 1999;353(9151):444-449. doi:10.1016/S0140-6736(98)03406-0
10. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121(6):939-949.

doi:10.1164/arrd.1980.121.6.939

11. Loudon R, Romans W. Cough Frequency and Infectivity in Patients. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99:1966-1968.
12. Van Soolingen D, Hoogenboezem T, De Haas PEW, et al. A novel pathogenic taxon of the Mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: Characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol.* 1997;47(4):1236-1245. doi:10.1099/00207713-47-4-1236
13. van Ingen J, Rahim Z, Mulder A, et al. Characterization of Mycobacterium orygis as M. tuberculosis complex subspecies. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(4):653-655. doi:10.3201/eid1804.110888
14. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi.*; 2019.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis: Basic TB Facts. [Http://Www.Cdc.Gov/Tb/Topic/Basics/Risk.Htm](http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/risk.htm) (Accessed on March 10, 2015).; 2015.
16. Sloot R, Van Der Loeff MFS, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(9):1044-1052. doi:10.1164/rccm.201406-1159OC
17. Comstock GW. Epidemiology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125(8).
18. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* 1992;(41):5-48.
19. Horsburgh CR, Rubin EJ. Latent Tuberculosis Infection in the United States. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1441-1448. doi:10.1056/nejmcp1005750
20. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: The essentials. *Radiology.* 1999;210(2):307-322. doi:10.1148/radiology.210.2.r99ja34307
21. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):1-13. doi:10.1371/journal.pmed.1002152
22. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report.*; 2020.
23. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: Opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment.

- Lancet*. 2006;367(9514):926-937. doi:10.1016/S0140-6736(06)68383-9
24. Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet*. 2009;373(9678):1861-1873. doi:10.1016/S0140-6736(09)60331-7
 25. Dye C, Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Raviglione M. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bull World Health Organ*. 2009;87(9):683-691. doi:10.2471/BLT.08.058453
 26. Lienhard C. From exposure to disease: The role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. *Epidemiol Rev*. 2001;23(2):288-301. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a000807
 27. Lönnroth K, Raviglione M. The WHO's new end tb strategy in the post-2015 era of the sustainable development goals. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;110(3):148-150. doi:10.1093/trstmh/trv108
 28. Fukunaga R, Glaziou P, Harris JB, Date A, Floyd K, Kasaeva T. Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets — Worldwide, 2019. *MMWR Surveill Summ*. 2021;70(12):427-430. doi:10.15585/mmwr.mm7012a4
 29. Nguyen LN, Gilbert GL, Marks GB. Molecular epidemiology of tuberculosis and recent developments in understanding the epidemiology of tuberculosis. *Respirology*. 2004;9(3):313-319. doi:10.1111/j.1440-1843.2004.00603.x
 30. Ignatova A, Dubiley S, Stepanshina V, Shemyakin I. Predominance of multi-drug-resistant LAM and Beijing family strains among Mycobacterium tuberculosis isolates recovered from prison inmates in Tula Region, Russia. *J Med Microbiol*. 2006;55(10):1413-1418. doi:10.1099/jmm.0.46575-0
 31. *Türkiye'de Verem Savaşı 2020 Raporu.*; 2021.
 32. Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of tuberculosis: Current insights. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):658-685. doi:10.1128/CMR.00061-05
 33. Prodinger WM. Molecular epidemiology of tuberculosis: Toy or tool? A review of the literature and examples from Central Europe. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(3-4):80-

89. doi:10.1007/s00508-006-0721-z
34. Cole S, Brosch R, Parkhill J. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*. 1998;(393):537.
 35. Monström P, Gordon M, Sola C. Methods used in the molecular epidemiology of tuberculosis. *CMI*. 2002;(8):694-704.
 36. Çavuşoğlu C. Genotiplendirmede kullanılan yöntemler. In: *V. Tüberküloz Sempozyumu ve VI. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Uygulamalı Kursu*. ; 2007:49-56.
 37. Durmaz R. Türkiye ve Dünyada tüberkülozun moleküler epidemiyolojisi. In: *V. Tüberküloz Sempozyumu ve VI. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Uygulamalı Kursu*. ; 2007:33-42.
 38. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol*. 1997;35(4):907-914. doi:10.1128/jcm.35.4.907-914.1997
 39. Brudey K, Driscoll JR, Rigouts L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: Mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. *BMC Microbiol*. 2006;6:1-17. doi:10.1186/1471-2180-6-23
 40. Friedman CR, Quinn GC, Kreiswirth NB, et al. Widespread dissemination of a drug-susceptible strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*. 1997;(176):478-484.
 41. McNeil MR, Brennan PJ. Structure, function and biogenesis of the cell envelope of mycobacteria in relation to bacterial physiology, pathogenesis and drug resistance; some thoughts and possibilities arising from recent structural information. *Res Microbiol*. 1991;142(4):451-463. doi:10.1016/0923-2508(91)90120-Y
 42. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(5):328-337. doi:10.1016/S1473-3099(07)70108-1
 43. Farnia P, Masjedi MR, Mirsaeidi M, et al. Prevalence of Haarlem I and Beijing types of *Mycobacterium tuberculosis* strains in Iranian and Afghan MDR-TB patients. *J Infect*. 2006;53(5):331-336. doi:10.1016/j.jinf.2005.12.020

44. Mardassi H, Namouchi A, Karboul A, et al. Tuberculosis due to Resistant Haarlem Strain, Tunisia. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(6):957-961.
45. Moss AR, Alland D, Telzak E, et al. A city-wide outbreak of a multiple-drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;(115):21.
46. Candia N, Lopez B, Zozio T, et al. First insight into *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity in Paraguay. *BMC Microbiol.* 2007;7:1-10. doi:10.1186/1471-2180-7-75
47. Shemyakin IG, Stepanshina VN, Ivanov IY, et al. Characterization of drug-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* derived from Russian inmates. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(10):1194-1203.
48. Pillay M, Sturm AW. Evolution of the extensively drug-resistant F15/LAM4/KZN strain of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis.* 2007;45(11):1409-1414. doi:10.1086/522987
49. Zozio T, Allix C, Gunal S, et al. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in two cities of Turkey: Description of a new family of genotypes that is phylogeographically specific for Asia Minor. *BMC Microbiol.* 2005;5:1-9. doi:10.1186/1471-2180-5-44
50. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, Van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: A systematic review. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(8):843-849. doi:10.3201/eid0805.020002
51. Mokrousov I, Narvskaya O, Otten T, et al. Phylogenetic reconstruction within *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in northwestern Russia. *Res Microbiol.* 2002;153(10):629-637. doi:10.1016/S0923-2508(02)01374-8
52. Kremer K. Genetic markers for *Mycobacterium tuberculosis*: characterization and spread of the Beijing genotype. Published online 2005.
53. Mokrousov I, Ho ML, Otten T, et al. Origin and primary dispersal of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: Clues from human phylogeography. *Genome Res.* 2005;15(10):1357-1364. doi:10.1101/gr.3840605
54. Mokrousov I. Genetic geography of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: A multifacet mirror of human history? *Infect Genet Evol.* 2008;8(6):777-785.

doi:10.1016/j.meegid.2008.07.003

55. Otlu B, Durmaz R, Gunal S, Sola C, Zozio T, Rastogi N. Beijing/w and major spoligotype families of Mycobacterium tuberculosis strains isolated from tuberculosis patients in Eastern Turkey. *New Microbiol.* 2009;32(3):255-263.
56. Liu Q, Wang D, Martinez L, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains and unfavourable treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(2):180-188. doi:10.1016/j.cmi.2019.07.016
57. Buu TN, Huyen MNT, Van Soolingen D, et al. The Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype does not affect tuberculosis treatment failure in Vietnam. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):879-886. doi:10.1086/656410
58. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis--a case report of corneal ulcer. *J Clin Microbiol.* 1993;31(2):175-178. doi:10.6452/KJMS.199709.0583
59. Dale JW, Brittain D, Cataldi AA, et al. Spacer oligonucleotide typing of bacteria of the Mycobacterium tuberculosis complex: Recommendations for standardised nomenclature. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(3):216-219.
60. Van Soolingen D, Qian L, Haas PEW de, et al. Predominance of a single genotype of Mycobacterium tuberculosis in countries of East Asia. *J. Clin. J Clin Microbiol.* 1995;33(12):3234-3238.
61. Hoffner S, Sahebi L, Ansarin K, Sabour S, Mohajeri P. Mycobacterium tuberculosis of the Beijing Genotype in Iran and the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist.* 2018;24(6):693-698. doi:10.1089/mdr.2017.0160
62. Tanveer M, Hasan Z, Siddiqui AR, et al. Genotyping and drug resistance patterns of M. tuberculosis strains in Pakistan. *BMC Infect Dis.* 2008;8:1-10. doi:10.1186/1471-2334-8-171
63. Mathuria JP, Srivastava GN, Sharma P, et al. Prevalence of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and its association with drug resistance in North India. *J Infect Public Health.* 2017;10(4):409-414. doi:10.1016/j.jiph.2016.06.007

64. European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis. Beijing/W Genotype Mycobacterium tuberculosis and Drug Resistance. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(5):736-743. doi:10.3201/eid1205.050400
65. Jassal M, Bishai W. Epidemiology and challenges to the elimination of global tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:S156-S164. doi:10.1086/651486.The
66. Gunal S. Türkiye'nin farklı coğrafik bölgelerinden toplanan Mycobacterium tuberculosis izolatlarının IS6110 RFLP (restriction fragment length polymorphism) ve spoligotyping profillerinin belirlenmesi. Published online 2006.
67. Kisa O, Albay A, Baylan O, Tozkoparan E, Acikel CH, Doganci L. Genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis isolates at the Military Medical Academy in Ankara, Turkey. *Res Microbiol.* 2007;158(4):318-323. doi:10.1016/j.resmic.2007.01.004
68. Gencer B, Shinnick M. Molecular Genotyping of Mycobacterium tuberculosis Isolates from Turkey. *Am J Infect Dis.* 2005;1:5-11.
69. Durmaz R, Zozio T, Gunal S, Allix C, Fauville-Dufaux M, Rastogi N. Population-based molecular epidemiological study of tuberculosis in Malatya, Turkey. *J Clin Microbiol.* 2007;45(12):4027-4035. doi:10.1128/JCM.01308-07
70. Kisa O, Tarhan G, Gunal S, et al. Distribution of spoligotyping defined genotypic lineages among drug-resistant Mycobacterium tuberculosis complex clinical isolates in Ankara, Turkey. *PLoS One.* 2012;7(1). doi:10.1371/journal.pone.0030331
71. Anh DD, Borgdorff MW, Van LN, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype emerging in vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(3):302-305. doi:10.3201/eid0603.000312
72. Jou R, Chiang CY, Huang WL. Distribution of the Beijing family genotypes of Mycobacterium tuberculosis in Taiwan. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):95-100. doi:10.1128/JCM.43.1.95-100.2005
73. Buu TN, Huyen MN, Lan NTN, et al. The Beijing genotype is associated with young age and multidrug-resistant tuberculosis in rural Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(7):900-906.
74. Kong Y, Cave MD, Zhang L, et al. Association between Mycobacterium tuberculosis

- Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis: Insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of *M. tuberculosis* clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):409-414. doi:10.1128/JCM.01459-06
75. Parwati I, van Crevel R, van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(2):103-111. doi:10.1016/S1473-3099(09)70330-5
 76. Sun YJ, Lim TK, Ong AKY, Ho BCH, Seah GT, Paton NI. Tuberculosis associated with *Mycobacterium tuberculosis* Beijing and non-Beijing genotypes: A clinical and immunological comparison. *BMC Infect Dis.* 2006;6:1-10. doi:10.1186/1471-2334-6-105
 77. Drobniewski F, Ruddy M, Melentyev A, Fedorin I. Drug-Resistant Tuberculosis, Clinical Virulence, and the Dominance of the Beijing Strain Family in Russia. *JAMA.* 2005;293(22):2726-2731.
 78. Borgdorff MW, Van Deutekom H, De Haas PEW, Kremer K, Van Soolingen D. *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing genotype strains not associated with radiological presentation of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis.* 2004;84(5):337-340. doi:10.1016/j.tube.2003.10.002
 79. Feng JY, Su WJ, Liu LY, Tsai CC, Chang SC. Radiological presentation of pulmonary tuberculosis infected by the W-Beijing *Mycobacterium tuberculosis* strain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(11):1387-1392.
 80. Lan NTN, Lien HTK, Tung LB, Borgdorff MW, Kremer K, Van Soolingen D. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype and Risk for Treatment Failure and Relapse, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(12):1633-1635. doi:10.3201/eid0912.030169
 81. Sun YJ, Lee ASG, Wong SY, Paton NI. Association of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype with tuberculosis relapse in Singapore. *Epidemiol Infect.* 2006;134(2):329-332. doi:10.1017/S095026880500525X
 82. Burman WJ, Bliven EE, Cowan L, et al. Relapse associated with active disease caused by Beijing strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(7):1061-1067. doi:10.3201/eid1507.081253

83. Krüüner A, Hoffner SE, Sillastu H, et al. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. *J Clin Microbiol.* 2001;39(9):3339-3345. doi:10.1128/JCM.39.9.3339-3345.2001
84. Bifani PJ, Plikaytis BB, Kapur V. Origin and Interstate Spread of a New York City Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Clone Family. *JAMA J Am Med Assoc.* 1996;275(6):452. doi:10.1001/jama.1996.03530300036037
85. Almeida D, Rodrigues C, Ashavaid TF, Lalvani A, Udwadia ZF, Mehta A. High incidence of the beijing genotype among multidrug-resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis in a Tertiary Care Center in Mumbai, India. *Clin Infect Dis.* 2005;40(6):881-886. doi:10.1086/427940
86. Balabanova Y, Drobniewski F, Fedorin I, et al. The Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS) strategy in Samara Oblast, Russian Federation. *Respir Res.* 2006;7. doi:10.1186/1465-9921-7-44
87. Mokrousov I, Jiao WW, Sun GZ, et al. Evolution of drug resistance in different sublineages of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(8):2820-2823. doi:10.1128/AAC.00324-06
88. Maeda S, Hang NTL, Lien LT, et al. Mycobacterium tuberculosis strains spreading in Hanoi, Vietnam: Beijing sublineages, genotypes, drug susceptibility patterns, and host factors. *Tuberculosis.* 2014;94(6):649-656. doi:10.1016/j.tube.2014.09.005
89. Gagneux S, DeRiemer K, Van T, et al. Variable host-pathogen compatibility in Mycobacterium tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(8):2869-2873. doi:10.1073/pnas.0511240103
90. Rosenberg NA, Pritchard JK, Weber JL, et al. Genetic structure of human populations. *Science (80-).* 2002;298(5602):2381-2385. doi:10.1126/science.1078311
91. Woolhouse MEJ, Webster JP, Domingo E, Charlesworth B, Levin BR. Biological and biomedical implications of the co-evolution of pathogens and their hosts. *Nat Genet.* 2002;32(4):569-577. doi:10.1038/ng1202-569
92. Chin DP, DeRiemer K, Small PM, et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S.- born and foreign-born persons. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1797-1803. doi:10.1164/ajrccm.158.6.9804029

93. Jasmer RM, De Leon AP, Hopewell PC, et al. Tuberculosis in Mexican-born persons in San Francisco: Reactivation, acquired infection and transmission. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1(6):536-541.



EK-1

HASTA TAKİP FORMU
ADI SOYADI:
YAŞ:
CİNSİYET:
DOĞUM YERİ:
MESLEK:
MEDENİ HAL:
KAYITLI OLDUĞU DİSPANSER:
SOSYAL YARDIM:
ÇİN/AVRASYA BÖLGESİNDEN KİŞİ İLE TEMAS:
YURTDIŞI SEYAHAT ÖYKÜSÜ:
SİGARA:
ALKOL:
MADDE KULLANIMI:
EK HASTALIKLAR:
OLGU TANIMI:
RADYOLOJİK YAYGINLIK:
KAVİTER LEZYON:
İLAC DİRENCİ (H/R/E/Z/SM/ÇİD-TB):
VERİLEN TEDAVİ:
TEDAVİ SÜRESİ:
TEDAVİ YANITI:

