

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İSTANBUL'DA NÜKS TÜBERKÜLOZ OLGULARI:
REAKTİVASYON MU, REENFEKSİYON MU?**

UZMANLIK TEZİ

DR. GONCA ÖCAL

DANIŞMAN

PROF. DR. ZEKİ KILIÇASLAN

İSTANBUL 2018

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Zeki Kılıçaslan'a, sabrı ve titizliği ile moleküler analizde çok önemli katkıları olan Doç. Kaya Köksalan'a, istatistiksel analizde değerli zamanını benden esirgemeyen Dr. Elif Altundaş Hatman' a, tüm asistanlık hayatım boyunca her zaman desteğini gördüğüm ve tez aşamasında da yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Züleyha Bingöl'e, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü Tüberküloz Laboratuvarı çalışanları Yasemin Karagöz ve Gizem Hasanoğulları'na; Sevdican Üstün'e; dosya tarama aşamasındaki katkılarından dolayı Verem Savaş Dispanseri hekimlerine, üzerimdeki emekleri nedeniyle tüm hocalarıma, her zaman yanımda olan, sevgilerini kalbimde hissettiğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gonca Öcal

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
2. GİRİŞ	4
3. GENEL BİLGİLER.....	5
3.1. Tarihçe	5
3.2. Epidemiyoloji	5
3.3. Mycobacterium tuberculosis	7
3.4. TB patogenezi.....	7
3.5. Tanı	8
3.6. Tedavi	8
3.7. Doğrudan Gözetimli Tedavi	9
3.8. Olgu ve Tedavi Sonuçlarının Tanımlanması	10
3.8.1. Olgu tanımları	10
3.8.2. Tedavi sonuçlarının tanımlanması	10
3.9. Tüberküloz’ da Nüks ve Nüks İçin Risk Faktörleri.....	11
3.9.1. Nüksü İçin Risk Faktörleri	12
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
5. BULGULAR.....	17
6. TARTIŞMA	24
7. KAYNAKLAR	28

KISALTMALAR

ARB : Aside rezistan basil

BCG : Bacillus Calmette-Guerin

ÇİD TB : Çok ilaca dirençli tüberküloz

DETAE : İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü

DM : Diyabetes mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

E : Etambutol

H : İzoniazid

HIV : Human Immunodeficiency Virus

KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalığı

Max : Maximum

Min. : Minimum

PD-1 : Programmed death-1

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

S : Streptomisin

TB : Tüberküloz

TDT : Tüberkülin deri testi

TNF : Tümör nekrozis faktör

VSD : Verem Savaş Dispanseri

Z : Pirazinamid

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 1. Olguların tanımlayıcı özellikleri	18
Tablo 2. Olguların yaş, tedavi süresi, nüks süresi	19
Tablo 3. Olguların risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	21



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa no
Şekil 1. İstanbul ve Türkiye toplam olgu hızları, 2005-2015 (12).....	6
Şekil 2. İstanbul İli İlçelere göre toplam olgu hızları, 2015 (12).....	7
Şekil 3. Olguların VSD'lerine göre dağılımları	15
Şekil 4. İlk hastalıktaki suşların dağılımı	23
Şekil 5. Nüks hastalıkta suşların dağılımı	23



ÖZET

Giriş: Tüberküloz (TB) tedavisi tamamlandıktan ve tedavinin sonlandırılmasından belirli bir süre sonra yeniden aktif tüberkülozun oluşmasına “Tüberküloz nüksü” denir. Eski lezyonun yeniden aktifleşmesi (reaktivasyon) bize tedavi kalitesinin yetersizliğini düşündürürken yeni bir TB enfeksiyonuna bağlı hastalık gelişmesi (reenfeksiyon ve hastalık) toplumdaki enfeksiyon riski hakkında bilgi verebilir. Bu çalışmada İstanbul’da nüks olgularda reaktivasyon ve renfeksiyon hızları araştırıldı.

Metot: İstanbul’da 12 verem savaş dispanserinde (VSD) 2002-2015 yılları arasında nüks akciğer TB olarak takip edilen 99 olgunun İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü Tüberküloz Biriminde (DETAE) her iki hastalığa ait kültürleri bulunan 55’i çalışmaya dâhil edildi. İlk ve nüks hastalık döneminde elde edilmiş suşların spoligotyping yöntemi ile parmak izi belirlendi, Olguların klinik demografik bilgileri dispanser dosyalarından elde edildi.

Bulgular: Elli beş olgunun 44’ü erkek, 11’i kadındı, ortalama yaş $35,45 \pm 13,607$ (aralık 13-61) idi. % 74,5 olguda (n:41) yayma pozitif. %67,4 (n:29) olgu sigara içmekteydi. Tüberküloza ek olarak %4,1 (n:2) olguda diyabetes mellitus (DM), %6 (n:3) olguda KOAH/astım, bir olguda silikozis vardı. HIV açısından tetkik edilen 12 olguda test negatif idi. Tüm olgulara en az 6 ay standart rifampisin içeren tedavi rejimi uygulanmıştı (ortalama süre: $7,49 \pm 3,89$). İlk hastalık epizodunda %9,2 (n:5) olguda izoniazid, %1,8 (n:1) olguda rifampisin, %3,7 (n:2) olguda etambutol, %13 (n:7) olguda streptomisin direnci mevcuttu, bir olgu çok ilaca dirençli TB idi. Doğrudan gözetimli tedavi (DGT) %56 (n:27) olguya uygulanmıştı. Olguların % 60’ının (n:33) tedavisi kür, %40’ının (n:22) tedavi tamamlama olarak kesilmişti. Nükste %75,9 (n:41) olguda yayma pozitif. Parmak izi analizinde 34 farklı suş saptandı. Nüksün nedenin %89,1 (n:49) olguda reaktivasyon, %10,9 (n:6) olguda ise reenfeksiyondur. Reaktivasyon süresi ortalama 2,82 yıl, reenfeksiyon ise 3,67 yıldır. Sigara içip içmemek, tedavinin tedavi tamamlama veya kür olarak sonlandırılması nüks nedeni açısından anlamlı fark oluşturmamıştır.

Sonuç: İstanbul’da akciğer tüberkülozu olgularında nüks nedeni çok büyük oranda reaktivasyona bağlı olduğu görülmüştür. Bu bulgu İstanbul’da yayma pozitif TB hastalığının görece düşük insidansı ve buna bağlı enfeksiyon riskinin az olmasına bağlanabileceği gibi tedavi kalitesinin yetersizliğinin bir göstergesi olarak da değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Nüks tüberküloz, reaktivasyon, reenfeksiyon

ABSTRACT

Introduction: A recurrence of tuberculosis (TB) is a second episode of tuberculosis occurring after a first episode had been treated successfully. Activation of the old lesion (reactivation) suggests the inadequacy of the quality of treatment, while disease development due to a new TB infection (re-infection and disease) informs about the risk of infection in the community. This study investigated the rate of reactivation and the rate of infection during recurrence in Istanbul.

Method: Of 99 cases who were followed up as recurrent disease in 12 districts of Istanbul in between 2002 and 2015, 55 cases which had cultures of both episodes in Istanbul University Aziz Sancar Institute Of Experimental Medicine Tuberculosis Unit were included in the study.. Fingerprints of strains obtained during the first and recurrent disease episodes were determined by spoligotyping method. Clinical demographic data of the cases were obtained from the dispensary files.

Results: A total of 55 cases with mean age $35,45 \pm 13,607$ years (range 13 to 61); 44 male, 11 female were culture positive lung tuberculosis. Forty one cases (74.5 %) were smear positives tuberculosis in the first episode. Twenty nine (67,4 %) cases were smoking. In addition to tuberculosis; 2 (4,1 %) cases had DM, 3 (6 %) cases had COPD/asthma and one patient had silicosis . Twelve cases tested for HIV, the test results were negative. All cases treated with standard rifampisin-containing regimen for at least 6 months (mean duration: $7,49 \pm 3,89$ months). Five (9,2 %) cases had INH resistance , one (1.8%) case had RIF resistance , 2 (3,7%) cases had ETM resistance , 7 (13%) cases had SM resistance in the first episode. Only one of the cases was MDR-TB. Directly observed treatment (DOT) was applied to 27 (56%) cases. All of the cases were treated successfully in the first episode of disease , 33 (60%) were cured, 22 (40%) completed treatment. Forty one (75,9 %) cases were smear positive in recurrent period. Fingerprint analysis revealed 34 different strains. Of the 55 recurrent culture-positive tuberculosis cases, 49 (89,1%) were reactivation and 6 (10,9 %) reinfection tuberculosis case. The median time to recurrence due to reactivation is 2,82 years and due to reinfection is 3,67 years..Whether, smoking and smoking cessation; being successfully treated as completion of treatment or cure didn't make a meaningful difference in cause of recurrence

Conclusion: The cause of recurrence in lung TB was reactivation in Istanbul. This may be attributed to relatively low incidence of smear-positive TB disease in Istanbul, as well as the lack of therapeutic treatment quality.

Key words: Recurrent tuberculosis, reactivation, re-infection



1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB) tedavisi kür veya tedavi tamamlama olarak tamamlandıktan belirli bir süre sonra yeniden aktif tüberkülozun oluşmasına “Tüberküloz nüksü” denilmektedir (1). TB nüksünün sıklıkla ilk hastalığın tedavisinden sonraki iki yıl içerisinde gerçekleştiği gözlenmiştir (2). Standart tedavi rejimi ile tedavi edilen olguların nüks insidansı %4,9-47 arasında değişmektedir (3). Aralığın bu kadar geniş olmasının nedeni bölgesel epidemiyolojik farklılıklar ve TB kontrol programlarının tanımlamalarındaki farklılıktır(3). Bir ülkede TB kontrol programının etkinliğinin değerlendirilmesinde pek çok belirteç kullanılmaktadır, TB nüksü de bu belirteçlerden biridir. TB prevelansının yüksek olduğu bölgelerde nüks hastalık gelişme riski de arttığı gösterilmiştir. (4). Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Avusturalya, Japonya gibi düşük TB prevelansı olan ülkelerde nüksün daha az görülmesi sosyal faktörler, nitelikli sağlık hizmeti ve etkin TB kontrol programı ile açıklanabilir. Nüks hastalığın mortaliteyi arttırdığına dair yayınlar mevcuttur(5). Nüks hastalık, aynı zamanda *M. tuberculosis* yayılma riskinin devam etmesine neden olan etmenlerden biridir. Erken tanı ve tedavi uyumu ile TB nüks oranını azaltılabilir.

TB nüksü iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi eski lezyonun yeniden aktifleşmesi (reaktivasyon), diğeri ise yeni bir TB enfeksiyonuna bağlı hastalık gelişmesidir (reenfeksiyon). DNA parmakizi analizi ile günümüzde nüksün hangi yolla gerçekleştiği anlaşılabilmektedir. Düşük TB insidansı olan ülkelerde reenfeksiyona bağlı nüks oranı %4 ila %27 arasında değişmekte iken (6), yüksek TB insidansı olan ülkelerde bu oran %77’ye kadar yükselmektedir (7). Reaktivasyon ilk hastalık sonunda yetersiz bakteriyolojik kür ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Fakat bakteriyolojik kür oranları yeterli olsa da düşük TB insidansı olan ülkelerde reenfeksiyon riski çok düşük olacağından gerçekleşen nükslerin çoğunluğunun reaktivasyon ile olma olasılığı daha yüksektir. Reenfeksiyonun epidemiyoloji ve TB patogeneze katkısının TB kontrolü, aşı çalışmaları, kemoprofilaksi ve tedavi rejiminin değerlendirilmesi için önemli çıkarımları bulunmaktadır (8).

Bu çalışmanın amacı, İstanbul’ da tüberküloz nüks olguları içinde reaktivasyon ve reenfeksiyon oranlarını belirlemek; bu yolla İstanbul TB kontrol programının değerlendirilmesine katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Dünyada halen en yaygın görülen ölümcül hastalıklardan biri olan TB ile insanoğlunun M.Ö.8000 yıllarında ilk yerleşik topluluk oluşturması ve sığırları evcilleştirmeye başlamasıyla tanıştığı tahmin edilmektedir (9). 1478’de Vesalius TB hastalığından ölen kişilerin akciğerlerinde kaviter lezyonları, 1614’te Sylvius ise “tüberkül” diye tanımladığı nodülleri göstermiştir (9). Robert Koch 1882’de TB hastalığının *Mycobacterium tuberculosis* tarafından oluşturulduğunu kanıtlamıştır. 1919’da Albert Calmette ve Camille Guérin, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) olarak bilinen hayvanlarda avirulan olan *attenué* suşu elde etmiştir. BCG ilk kez insanlarda 1921’de aşı olarak kullanılmıştır (10), antitüberküloz ilaçların keşfi ile birlikte 1950’li yıllara doğru başlayan kemoterapi dönemi rifampisin devreye girmesi ile 1960 yılların ikinci yarısından itibaren bugünkü etkili standart tedavi niteliğine kavuşmuştur.

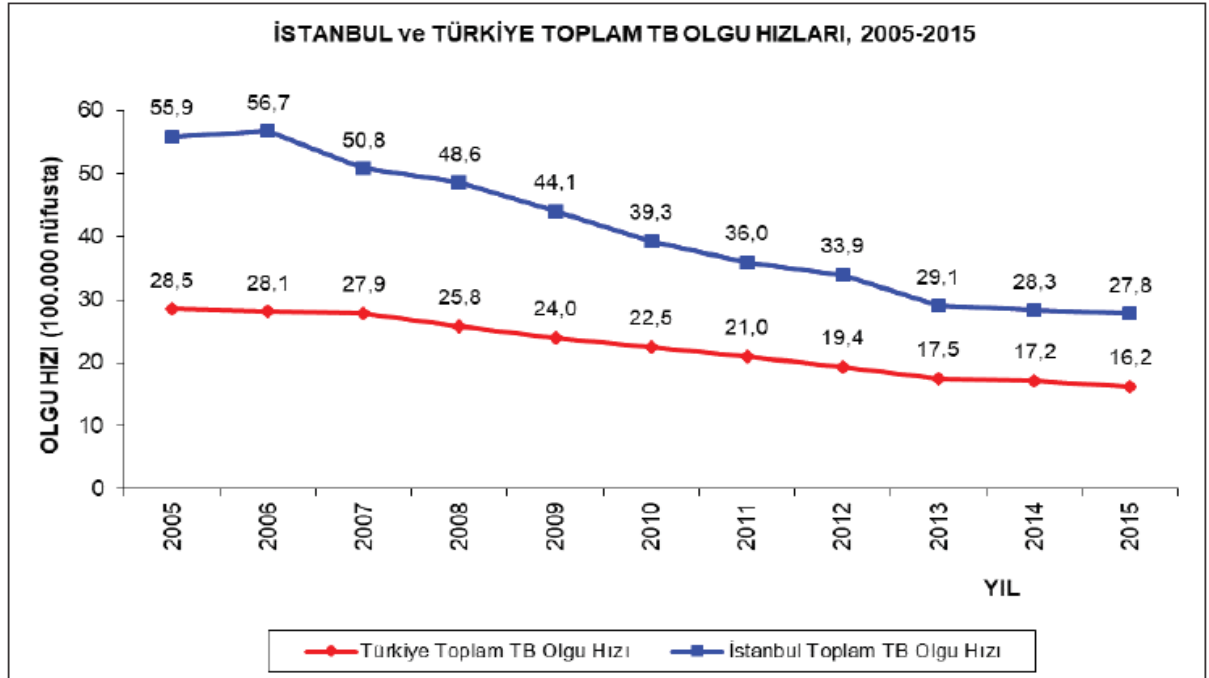
2.2.Epidemiyoloji

Dünyada TB hastalarının %80’inin bulunduğu yirmi iki ülke, “Yüksek Olgu Yüğü” olan ülkeler olarak adlandırılmaktadır. Afrika tüm dünyadaki TB olgularının %24’ünü içerir ve en yüksek insidansın olduğu bölgedir. Bunu Çin ve Hindistan takip etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre TB olgu sayısı 2016 yılında 10,4 milyondur. . Küresel olarak kayıt edilen yeni hasta sayısı 2016’da 6,3 milyondur. Bu verilere göre Dünya’ da ortalama tüberküloz insidansı 140 (118-164) /100 000’ dir. Olguların %90’ını yetişkin, %65’ini erkek hastalar oluşturmaktadır. 2016 yılında TB mortalitesi HIV negatif hastalarda 1,3 milyon, HIV pozitif hastalarda ise 374 000 dir. Dünyadaki HIV pozitif TB hastalarının % 74’ü Afrika bölgesinde bulunmaktadır. Küresel olarak kayıt edilen yeni hasta sayısı 2016’da 6,3 milyondur. Tedavi başarısı küresel olarak %83’dir (11).

Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı’nca hazırlanan Türkiye’de Verem Savaşı 2017 Raporuna göre 2015 yılında 11 803 yeni olgu, 747 nüks olgu kaydedilmiştir. Tüm olguların % 56,5’i erkek, % 43,5’i kadındır. Toplam olgu hızı 16,2 /100 000, önceden tedavi görmüş olgu hızı 1,2 /100 000 olarak belirlenmiştir (Şekil 1). Olgu hızının yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde 15-24 yaş grubundan başlayarak yükseldiği ve 65 yaş ve üzeri yaş grubunda en yüksek düzeye ulaştığı görülmüştür. 2015 yılında tespit edilen hastaların %59,5’i akciğer, %35,6’sı akciğer dışı organ, % 4,9’u hem akciğer hem akciğer dışı

organ tutulumu; nüks olguların ise %75,6'sı akciğer, %20,2'si akciğer dışı organ, %4,1'i hem akciğer hem akciğer dışı organ tutulumu göstermiştir. En sık görülen akciğer dışı TB olguları ekstratorasik lenfadenit (%30,2) ve plevra (%24,8) olarak bildirilmektedir. Akciğer TB olgularının (8224 olgu) % 89,2'sinde mikroskopik inceleme yapılmış ve % 64'ünde pozitif bulunmuştur. Bu hastalarda kültür yapılma oranı % 80,6 ve kültür yapılanlar içinde pozitiflik oranı %84,2'dir. Kültür pozitif olgularda ilaç duyarlılık testi yapılma oranı ise %94,4'dür. Nüks akciğer TB olgularının %65,3'ü yayma pozitif, %29,4'ü yayma negatiftir. Tüm TB olgularının %4,1'inin, önceden tedavi almış olguların ise %17,8'inin ÇİD TB olduğu tespit edilmiştir. Tüm olguların %69,7'sine HIV testi yapılmıştır. Yapılan taramalarda HIV pozitifliği oranı %0,5'tir. 2014 yılı tedavi başarısı %85,3'tür. (12)

Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na hazırlanan Türkiye'de Verem Savaşı 2017 Raporuna göre İstanbul'da 2015 yeni olgu sayısı 4076, nüks olgu ise 221 (%5,4)'dür. Nüks olguların 141'i erkek, 79'u kadındır. Toplam olgu hızı 27,8/100000 olarak belirlenmiştir (Şekil 1). İstanbul'da en yüksek toplam olgu hızına sahip il üç ilçesi Beyoğlu (48,3/100000), Fatih (45,6/100000), Gaziosmanpaşa'dır (40,5/100000) (Şekil 2) (12). Bakanlığın resmi verilerine göre 2014 yılında olguların %91,5 ine DGT yapılmıştır (kısmen ve tam DGT toplamı alınmıştır) ve tedavi başarısı %83,8'dir. (12)



Şekil 1. İstanbul ve Türkiye toplam olgu hızları, 2005-2015 (12)



Şekil 2. İstanbul İli İlçelere göre toplam olgu hızları, 2015 (12)

Mycobacterium Tuberculosis

2.3. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis kompleks, insan tüberkülozu ve zoonotik enfeksiyonlardan sorumlu olan yedi tür içermektedir. *M. tuberculosis* insan tüberkülozundan en fazla sorumlu olan türdür. Pigmentsiz, aerob ortamda 37 ° C’de 2-4 haftada, R koloni yaparak ürer. *M. tuberculosis*’in virulansında rol oynayan endotoksin, ekzotoksin veya histolitik enzimleri yoktur. Yapısında bulunan lipid, polisakkarit ve proteinlerden oluşan antijenlerinin tümü immünojenidir (13)

2.4. TB patogenezi

TB enfeksiyonu, kaynak olgu ile karşılaşma sonrası, basil içeren damlacık çekirdeklerinin alveole ulaşmasıyla başlar. Basiller güçlü bir konakçı yanıtı ile herhangi bir lezyon oluşturmadan, alveoler makrofajlar tarafından yok edilebilirler. Basiller tamamen yok edilemezse başlangıçta çoğalabilirler, fakat immün yanıtla birkaç milimetre çapında kazeöz lezyonlar oluşturur ve koruyucu immünite gelişir. Bu durumda klinik ve radyolojik hiçbir bulgu olmaksızın, primer enfeksiyon oluşur ve tüberkülin deri testi (TDT) pozitifleşir. Enfeksiyonu sınırlayan koruyucu immünitenin geliştiği ve az sayıda basilin dorman halde kaldığı bu duruma *latent enfeksiyon* adı verilmektedir. Eğer immünite basillerin çoğalmasını sınırlayamazsa geniş kazeöz lezyonlar oluşur, basiller kan ve lenf damarları yoluyla özellikle

akciğer, böbrek, kemik doku başta olmak üzere tüm vücuda dağılır, enfeksiyondan en sık 1-5 yıl içinde ortaya çıkan bu hastalık tablosuna primer *tüberküloz* adı verilir. Primer enfeksiyon sonrası klinik hastalığa neden olamayıp dorman halde kalan basillerin ileriki yıllarda çeşitli nedenlerle çoğalmaya başlamasıyla gelişen hastalığa ise reaktivasyon tüberkülozu (sekonder TB) denilmektedir (14). Bu hastalık tablosu sıklıkla akciğerlerin üst lob apikoposterior veya alt lob apikal segmentlerinde görülmekte ve kavite ile seyredebilmektedir.

2.5.Tanı

TB hastalığının kesin tanısı hastadan alınan örneklerde TB basilinin gösterilmesi ile konur. Primer TB’ unda orta-alt akciğer alanında infiltrasyon ve aynı tarafta hiler ve /veya mediastinal lenf nodu büyümesi tipiktir, reaktivasyon TB’ unsa ise lezyonlar genellikle üst lobların apikal ve posterior segmentlerinde kaviter ve/ veya nodüler karakter de taşıyabilen alveoler konsolidasyon görülmektedir. Klinik ve bakteriyolojik bulgular olmadan tek başına radyoloji ile tüberküloz tanısı koymak uygun değildir (15). Direkt yayma preparatlarında en sık *Ziehl- Neelsen* ve *Auromin orhodamine’* dir. Yaymada aside rezistan basil (ARB) pozitif olması ile birlikte klinik –radyolojik bulguların varlığında anti-TB tedavi başlama endikasyonu doğursa da TB kesin tanısı için basilin kültürde üretilmesi gerekir. Kültür için en sık kullanılan besiyerleri *Löwenstein-Jensen* ve *Middlebrook 7H10, 7H11, 7H12* gibi besiyerleridir.

DSÖ basilin izolasyonu, tanımlanması ve ilaçlara karşı duyarlılığının en geç üç hafta içinde belirlenmesini önermektedir (16). Klasik laboratuvar tanı yöntemlerinden mikroskopinin duyarlılığının düşüktür ve kültür yöntemleri ise uzun zaman almaktadır. Bu nedenle moleküler tanı yöntemleri hızla geliştirilmeye ve kullanılmaya başlanmıştır. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temeline dayanan, *M. tuberculosis* kompleks ve rifampisin direncini doğrudan hasta örneğinden tek kartuşta ve tek bir çalışma ile iki saatten kısa sürede saptayabilen, ticari bir sistem olan Xpert MTB/RIF(Cepheid, ABD) son yıllarda kullanılmaktadır. Akciğer TB şüphesi olan, TB tedavi almamış yeni hastalar, yedi günden az tedavi almış olanlar ve son iki ay içerisinde tedavi görmemiş olgular bu test ile değerlendirilebilmektedir (17)

2.6.Tedavi

Tarihsel süreçte tedavide ilk anlamlı etkili ilaç olarak TB ilacı olarak 1944’te keşfedilen streptomisin(S) kullanılmıştır. Fakat etkili ilaç olarak tek başına kullanılan streptomisine karşı kısa sürede direnç gelişmiştir. 1952’de izoniazidin (H) keşfini;

pirazinamid (Z), etionamid, sikloserin, kanamisin izlemiştir. 1966'da rifampisin (R), 1967'de etambutol (E) kullanıma girmesi ile kısa süreli standart tüberküloz tedavi rejimleri ortaya çıkmıştır.

Standart rejimler başlangıç ve idame dönemi olarak iki dönemde uygulanır. Başlangıç dönemi; hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir, idame döneminde ise sterilizasyon gerçekleşir. DSÖ yayınladığı yeni kılavuzda daha önce hiç TB tedavisi görmemiş yeni olgular ya da eskiden tedavi görmüş fakat hızlı moleküler yöntemlerle R direnci saptanmamış olgularda başlangıç döneminde iki ay boyunca dört ilaç kullanılır (18). Normal olarak H (4-6 mg/kg), R (8-15 mg/kg), Z (20-30 mg/kg) ve E (15-20 mg/kg) oluşan başlangıç döneminde TB basilleri hızla öldürülür. Bulaştırıcı hastalar hızla bulaştırıcılıklarını yitirirler ve semptomlar kaybolur. İdame döneminde ise dört ay boyunca H ve R kullanılır.

Daha önce en az bir ay ilaç TB ilacı kullanmış ve hızlı direnç testi yapılamamış olgularda ise yeniden tedavi rejimi denilen S dâhil beş ilacın iki ay sonra S kesilmesi ile dört ilacın bir ay ve R+H+E kombinasyonunun 5 ay kullanıldığı toplam 8 ay süren bir tedavi yaklaşımı vardır. Milier TB, kemik TB gibi ciddi akciğer dışı TB olgularında tedavi süresi 9-12 aya uzatılabilirken diğer akciğer dışı TB olgularında tedavi süresi 6 aydır.

2.7.Doğrudan Gözetimli Tedavi

Doğrudan gözetimli tedavi (DGT), görevli bir kişinin, hastanın her doz ilacını yuttuğunu gözlemesidir. Bu görevli, eğitim almış ve denetlenen bir kişidir. Böylece hastanın tedaviye uyumu garantilenir, her doz ilacı içtiğinden emin olunur.

Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi ise, TB kontrolü (verem savaşı) için önerilen stratejidir. DSÖ tarafından 1991'de tanımlanmıştır (19). DSÖ' nün DGTS politikası çerçevesinde ülkemizde DGT uygulamalarına önce hastanelerde 1997 yılında başlanmıştır (20). Verem savaşı dispanserlerinde ise ilk olarak Nazilli'de 2000 yılında sistematik olarak DGT uygulanmaya başlanmıştır (21). DSÖ' nün önerdiği DGT, Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 6 Temmuz 2006 tarihinde yayımlanan bir genelge ile ülke genelinde uygulanmaya başlanmıştır (22).

2.8.Olgu ve Tedavi Sonuçlarının Tanımlanması

2.8.1. Olgu tanımları

Yeni olgu: Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış hastalardır (23).

Tedavi Görmüş Olgu: Daha önce en az bir ay tedavi görmüş tüberküloz hastasıdır. Bu tanım, nüks, tedaviyi terkten dönen, tedavi başarısızlığından gelen ve kronik olguları içermektedir (23).

- **Nüks olgu:** Daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir (23).
- **Tedaviyi terkten dönen olgu:** Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten (tedaviyi terk) sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır (bazen yayma negatif olabilir fakat klinik ve radyolojik değerlendirme ile aktif TB kararı verilebilir; yayma negatif olan hasta bir üst merkeze sevk edilir) (23).
- **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 (23).
- **Kronik olgu:** Nüks, tedaviyi terkten dönen ya da tedavi başarısızlığından gelen hastalarda uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala basil pozitif olan hastalardır (23).

Çok ilaca dirençli Olgu: Hem H hem de R' e direnci saptanan hastadır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir (23).

2.8.2. Tedavi sonuçlarının tanımlanması

Kür: Başlangıçta balgam yayması pozitif hastada, klinik ve radyolojik iyileşmeyle birlikte birisi tedavinin idame döneminde diğeri tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere en az iki kez balgam yayması negatifliğinin gösterilmesidir (23).

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 (23).

Tedavi Başarısı: Kür ve tedaviyi tamamlamanın toplamı, tedavi başarısı olarak adlandırılır (23).

Tedavi Başarısı: Kür ve tedaviyi tamamlamanın toplamı, tedavi başarısı olarak adlandırılır (23).

Tedavi Başarısızlığı: Tedavisinin 5. ayı ve sonrasında hastanın balgam yayma pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik ya tedavi süresince devam edebilir ya da negatifleşir ve yeniden pozitifleşebilir (23).

Tedaviyi Terk: Tedavisi sırasında tüberküloz hastasının iki ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarını almamasıdır (bu grup, 2003 yılından önce kayıt sisteminde akıbeti meçhule ayrılan ve işbirliği yapmayan hastalar olarak tanımlanıyordu) (23).

Ölüm: Tedavi sırasında TB hastasının ölmesidir. Hasta, TB'a 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. Eğer hasta hiç tedavi almadan ölmüş bir TB olgusu ise kayda geçirilir ve tedavi sonucu "ölüm" olarak kaydedilir (asıl ölüm nedeni biliniyorsa, Tüberkülozlu Hasta Defteri, VSD-10'da yorum bölümüne bu neden yazılmalıdır) (23).

Nakil giden: Hastanın başka bir dispanser bölgesine (ya da yurtdışına) gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur. Bu grup hastaların tedavi sonuçlarını nakil gittiği dispanser bildirecektir (23).

Tedavisi devam eden: Tedavi başlangıcından 12 ay sonra hastanın kayda alındığı dönemde başlanan tedavisi sürüyorsa bu grupta ele alınır. Bu bilgi, formun altına gerekçesi ile birlikte yazılır. Örneğin, aşırı duyarlılık nedeniyle H ve R kullanılamayan bir hasta ya da ÇİD-TB nedeniyle 12 aydan uzun süreli tedavi verilen bir hasta olabilir (23).

2.9.Tüberküloz' da Nüks ve Nüks İçin Risk Faktörleri

Daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir. Burada hastanın tedavisi kesilirken yeterli bakteriyolojik muayene yapılmış olması çok önemlidir. Tedavi sonlandırılırken yeterli tetkik edilmeyen olgular kısa süre sonra basil pozitif olarak kliniğe başvurduğunda aslında "tedavi başarısızlığı" olarak tanımlanmaları gerekirken nüks olarak değerlendirilebilmektedirler.

Nüks iki yolla oluşabilmektedir: Reaktivasyon ve reenfeksiyon.

Reaktivasyon: TB patogeneğinde “reaktivasyon”, primer infeksiyon döneminde lenfo-hematojen yolla akciğerin apikal veya subapikal bölgelerine gelip yerleşen Simon ve Hubschman odaklarındaki düşük metabolizma ile yaşamlarını sürdüren dormant basillerin yıllar sonra yeniden reaktif olması sonucu ortaya çıkan tüberküloz formunu -postprimer tüberkülozu- tanımlamak için kullanılmaktadır. Çalışmamızda reaktivasyon terimi, daha önce tedavi başarısı kabul edilerek TB tedavisi kesilen olguda, bir süre sonra aynı etkenle yeniden hastalık oluşması anlamında kullanılmıştır. Literatürde bu durum endojen reaktivasyon, relaps, gerçek relaps terimleri kullanılarak tanımlanmıştır.

Reenfeksiyon: Daha önce tedavi başarısı kabul edilerek TB tedavisi kesilen olguda, bir süre sonra farklı bir etkenle yeniden enfeksiyon ve bunu takiben hastalık oluşmasına denilmektedir. Literatürde eksojen reaktivasyon bu durumu tanımlamakta kullanılmıştır.

2.9.1. Nüksü İçin Risk Faktörleri

Konağın yaşı, cinsiyeti, alışkanlıkları, komorbid hastalıkları, bağışıklık sistemi, tedavi uyumu, ilk hastalığındaki mikrobiyolojik ve radyolojik özellikleri TB nüks riskini belirlemektedir.

2.9.1.1.Yaş

İlk TB hastalık yaşı ilerledikçe nüks hastalık geliştirme riski de artmaktadır (24, 25, 26)

2.9.1.2.Cinsiyet

Nüks erkek cinsiyette daha sık görülmektedir (25, 26, 27). Sigara ve alkol tüketiminin erkeklerde daha fazla olması, kanser, silikozis, DM gibi eşlik eden hastalıkların erkeklerde daha sık görülmesi ve yapılan çalışmalarda erkeklerde tedavi uyumunun daha az olması da erkek cinsiyetin riskini artırmaktadır.

2.9.1.3.Sigara

TB nüks riski, günde 10 adetten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre iki kat artmaktadır (28) . Sigara hem immünolojik olarak TB hastalığını kolaylaştırmakta hem de hastalığın yaygın, kavite ile birlikte seyretmesine; yayma pozitifliğinin daha sık görülmesine neden olmaktadır (29)

2.9.1.4.Alkol kullanımı

Alkol, doğrudan immün sistem üzerine toksik etkileriyle (30) ve dolaylı olarak malnutriyona neden olarak (31) TB da dahil olmakla birlikte pek çok enfeksiyon için uygun ortam oluşturmaktadır. 40 gr/gün alkol kullanımı TB riskini artırırken, düşük ve orta düzeyde alkol tüketimi arttırmamaktadır (32).

2.9.1.5.Silikozis

TB tüm silikozis formlarında görülebilmesine rağmen akut veya akselere silikozisli olgular daha yüksek risk altındadır. Silikozisin gelişmediği olgularda, silika maruziyeti yine de hastalığa predispozisyon oluşturur. Hong Kong’da 240 silikotuberküloz hastası ile yapılan ve 6 aylık tedavi ile 8 aylık tedavinin karşılaştırıldığı çalışmada silikozisin nüks için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (33).

2.9.1.6.HIV enfeksiyonu

HIV immün sistem hücrelerini, genellikle CD4+ T lenfositleri enfekte eden bir retrovirustür ve bu hücrelerde ilerleyici harabiyete yol açar. TB immünopatogenezinde, basilin alveoler makrofajlarca alınması, bölgeye CD4+ T lenfositlerin gelişi, mikobakteri proteinlerinin T lenfositlere sunulması gibi aşamaların hepsi sayıca yeterli ve fonksiyon gören alveoler makrofajlar ve CD4+ T lenfositlerle sağlanır (14). Ancak HIV enfeksiyonu, bu lenfosit topluluğunun progresif olarak azalmasına, fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Hücre kemotaksisi, fagositoz kapasitesi azalır, sitokin yapımı etkilenir, oksijen ara ürünlerinin serbestleşmesi azalır. Ayrıca antijen sunan hücreler ile antijene özgü lenfositler arasındaki ilişkinin bozulması virüsün hücre içinde çoğalmasını da etkiler (34). CD4+ < 400/μL iken pulmoner TB, CD4+ < 200 /μL olduğunda dissemine TB tabloya eşlik edebilir (35).

HIV enfeksiyonu TB enfeksiyonu için major bir risktir. Bu hem ilk hastalık hem de reinfeksiyon için geçerlidir. Sonnenberg ve arkadaşlarının 326 Güney Afrikalı altın madeni işçisiyle yaptıkları kohort çalışmasında HIV enfeksiyonunun reenfeksiyon ile nüksü artıran güçlü bir risk faktörü olduğunu ve reaktivasyon ile anlamlı ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (36).

2.9.1.7.İmmünsupresif ilaç kullanımı

Tümör nekrozis faktör (TNF) etkisini engelleyen biyolojik ajanlar standart tedavilere dirençli romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, psöriatik artrit, Chron, ankilozan spondilit

hastalarında kullanılmaktadır. Ülkemizde anti-TNF kullanımına bağlı TB sıklığı %1' dir (37). Anti-TNF kullanımı aynı zamanda TB nüksü ile de ilişkidir(3).

Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan programmed death-1 (PD-1) blokerlerinin TB nüksünü arttırdığını gösteren yayınlar bulunmakla birlikte üzerinde çalışılması gereken konulardan biridir (38).

2.9.1.8.DM

DM' un TB riski arttırdığı bilinmektedir. Nüks için yeterli çalışma olmamakla birlikte arttırdığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (25, 26).

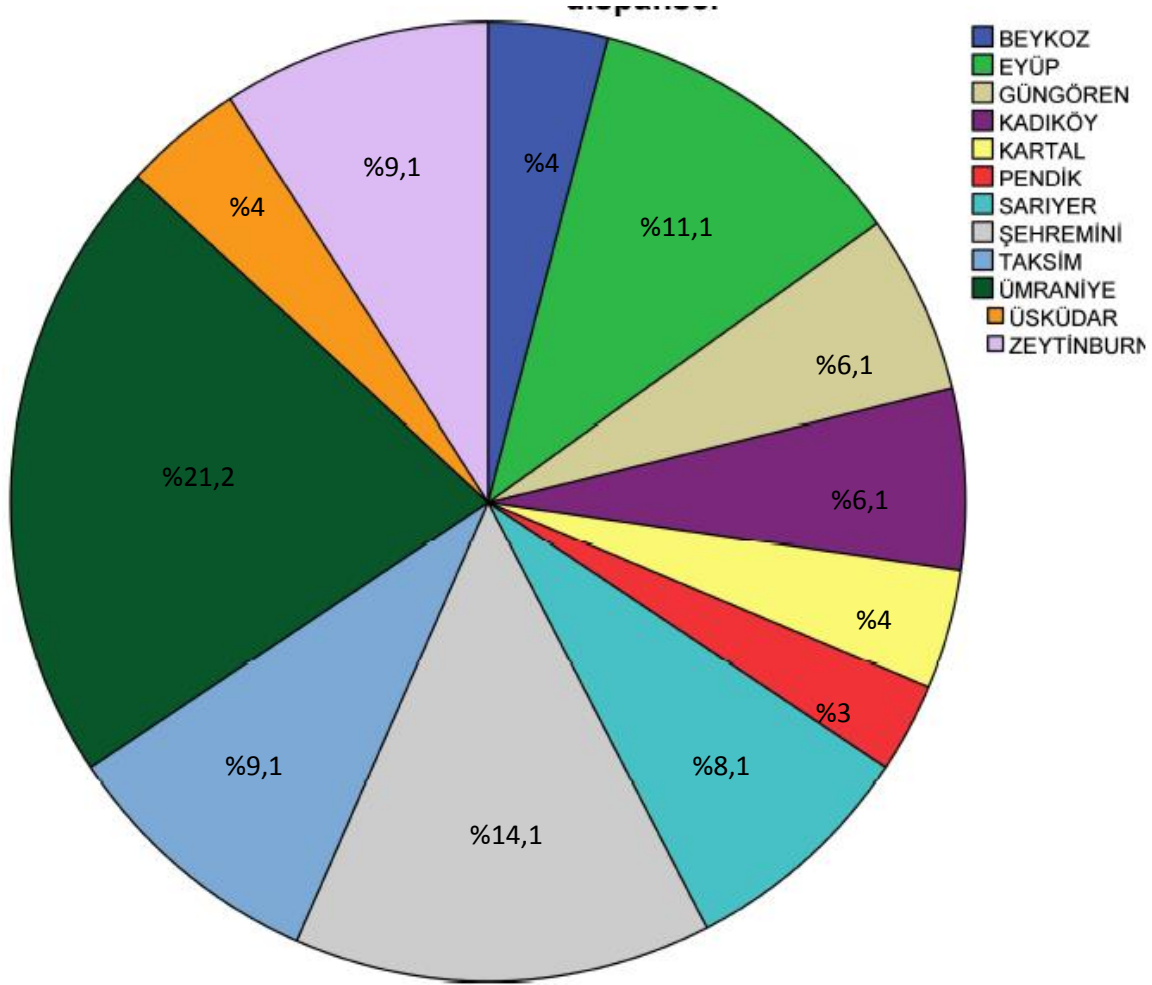
2.9.1.9.İlk hastalığın Radyolojik ve mikrobiyolojik özellikleri

İlk TB hastalığında radyolojik olarak kavite varlığı ve iki ay başlangıç tedavisi sonrası kültür pozitifliği devam eden olgularda nüks daha sık görülmektedir (39)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul’ da bulunan 27 dispanserden 12’ sinde gerçekleştirildi. Bu dispanserlerin 10’u İstanbul Verem Savaşı Derneği tarafından, biri Ümraniye Verem Savaşı Derneği tarafından ve biri ise Sağlık Bakanlığı tarafından işletilmekteydi.

Çalışma için 12 VSD’ de; 2002-2015 yılları arasında nüks olgu olarak takip edilen 99 olgu değerlendirmeye alındı (Şekil 3).



Şekil 3. Olguların VSD’lerine göre dağılımları

Bu olguların ilk TB hastalığında tedavileri bir hekim gözetiminde “tedavi başarısı” olarak kesilmişti. Yeterli süre –en az altı ay- tedavi almayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgulardan ikisi ilk TB hastalığında en az 24 ay tedavi almış ÇİD-TB olgusuydu. Doksan bir olgu 2002 yılı itibariyle yeni olgu akciğer TB, dokuz olgu ise nüks olgu idi. Yeni olgular en az altı ay, nüks olgular en az 8 ay R içeren rejim ile tedavi almışlardı. Bu olgulardan 55’inin İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü TB Laboratuvarı TB

Suş Bankasında, ilk ve nüks hastalığa ait olmak üzere iki kùltùrù bulunmaktaydı. Elli beş olgunun biri ÇİD-TB, yedisi nüks olguydu.

Olguların VSD'deki hasta takip dosyaları demografik ve klinik bilgileri ağısından tarandı. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HIV enfeksiyonu varlığı, anti tümör nekrozis faktör (TNF) veya başka bir immunsupresif ilaç kullanımı, diyabetes mellitus (DM), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAİ) / astım, silikozis varlığına ait bilgiler kaydedildi. İlaç direnci çalışılmış olguların direnç bilgileri kaydedildi.

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü TB Laboratuvarında TB suş55 hastanın ilk ve nüks hastalığına ait toplam 110 kùltùr saklanmaktaydı. Bu kùltùrlerden elde edilen izolatlara uluslararası klavuzlara uygun bir şekilde IS6110 DNA parmak izi analizi yapıldı. Suşlar Gelcompar software kullanılarak karşılaştırıldı. Her iki epizoda ait suşu aynı olanlar "reaktivasyon", farklı olanlar "reenfeksiyon" olarak kabul edildi.

İstatiksel analiz; veri analizinde tek değişkenli veriler için tanımlayıcı istatistikler, merkezi dağılım ölçütleri (sıklık, standart deviasyon vb.) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk ağısından Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmış veri normal dağılıma uymadığından Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve çok gözlü düzenlerde ki-kare testleri kullanılmıştır. $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. İstatistikler SPSS 21.0 paket programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Nüks TB olarak takip edilen 99 olgunun 55'inin (%55,5) ilk ve nüks hastalığa ait iki kültürü bulunmaktaydı. Her iki hastalığa ait kültürü bulunan olgular ile bulunmayanlar karşılaştırıldığında demografik özellikleri, risk faktörleri, ilk hastalıktaki yayma özellikleri, olgu tanımları, tedavi ve nüks süreleri, ilaç direnç oranları açısından benzer özellikteydiler ($p>0,05$). İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü (DETAE) TB Laboratuvarında yapılan parmak izi analizine göre 55 olgunun %89,1'i (n=49) reaktivasyon, %10,9' u (n=6) reenfeksiyon sonucu nüks hastalık geliştirdikleri saptandı (Tablo 1).



Tablo 1. Olguların tanımlayıcı özellikleri

		Toplam nöks olgu (n=99)	Her iki kültürü olan olgular (n=55)
Yaş		35,553±14,13 yıl	35,453±13,6 yıl
Cinsiyet	Kadın	30 (30,3)	11 (%20)
	Erkek	69 (%69,7)	44 (%80)
	Toplam	99	55
Sigara	İçiyor	45 (%57,7)	29 (%67,4)
	İçmiyor	32 (%32,3)	13 (%30)
	Bırakmış	1 (%1)	1 (%2,3)
	toplam	78	43
HIV	Pozitif	0	0
	Negatif	25 (%100)	13 (%100)
	toplam	25	13
AntiTNF kullanımı	Kullanıyor	0	0
	Kullanmıyor	89 (%100)	47 (%100)
	toplam	89	47
İmmünespresif ilaç kullanımı	Kullanıyor	2 (%2,2)	0
	Kullanmıyor	87 (%97,8)	47 (%100)
	Toplam	89	47
DM	Var	5 (% 5,4)	2 (4,1)
	Yok	88 (%94,6)	47 (%95)
	Toplam	93	49
KOAHA/astım	Var	3 (%3,2)	3 (%6)
	Yok	91 (%96,8)	47 (%94)
	toplam	94	50
Silikozis	Var	1 (%1)	1(%1,8)
	Yok	98 (%99)	54 (%98,2)
	Toplam	99	
Olgu tanımı	Yeni olgu	91(%92)	48 (%87,2)
	Nöks olgu	8 (%8)	7 (%12,8)
	Toplam	99	55
Yayma özelliği	ARB+	76 (%76,8)	41 (%74,5)
	ARB-	23 (%23,2)	14 (%25,5)
	Toplam	99	55
İlaç direnci	H	6 (%6,2)	4 (%7,5)
	R	4 (%4,1)	1 (%1,9)
	E	3 (%3,1)	2 (3,7)
	S	10 (%10,2)	7 (%13)
	Toplam*	23	14
DGT	Var	45 (%51,7)	27 (%56,3)
	Yok	42 (%48,3)	21 (%43,8)
	Toplam	87	48
Ortalama tedavi süresi		7,37±3,55 ay	7,49±3,89
Ortalama nöks süresi		3±2,28 yıl	2,91±1,94
Tedavi başarısı	Tedavi tamamlama	36 (% 36,4)	22 (%40)
	Kür	63 (%63,6)	33 (%60)
	Toplam	99	55
Nöks hastalık yayma özelliği	ARB +	78 (%79,6)	41 (%75,9)
	ARB-	20 (%20,4)	13 (%24,1)
	Toplam	98	54
Nöks hastalık ilaç direnci	H	11 (%11,7)	5 (%9,6)
	R	7 (%7,4)	3 (%5,8)
	E	3 (%3,2)	2 (%3,8)
	S	8 (58,5)	6 (%11,5)
	Toplam*	29	16

*İlaç direncindeki toplam sayı, dirençli ilaç sayısını temsil etmektedir.

Elli beş olgunun 44'ü (%80) erkek, 11'i kadın (%20) ve ilk hastalık yaş ortalaması $35,45 \pm 13,607$ (min=13, max=61) yılı. Reenfeksiyon ve reaktivasyon olgularında cinsiyet ($\chi^2=1,684$, $p=0,194$) ve yaş ($p=0,535$) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 2-3)

Tablo 2. Olguların yaş, tedavi süresi, nüks süresi

	Reaktivasyon (n=49)	Reenfeksiyon (n=6)	P değeri
Yaş	$35,31 \pm 14,08$	$36,67 \pm 9,6$	0,535
Tedavi süresi	$7,53 \pm 4,1$	$7,17 \pm 1,47$	0,39
Nüks süresi	$2,82 \pm 1,91$	$3,67 \pm 2,25$	0,347

Sigara kullanımı açısından sorgulanan 43 olgunun %67,4'ü (n=29) sigara içiyor, %30,2'si (n=13) içmiyordu, bir olgu 2002 yılı öncesinde sigarayı bırakmıştı. Sigara kullanıp kullanmamak reaktivasyon / reenfeksiyon açısından anlamlı bulunmadı ($\chi^2=2,731$, $p=0,255$). (Tablo 3)

Olguların %23,6'sına (n=13) HIV açıdan test yapılmıştı ve bakılan tüm hastalar HIV negatifti. TNF antagonisti ve diğer immunsupresif ilaç kullanımı açısından sorgulanan 47 olgunun hiçbirinde ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. DM %4,1 (n=2), KOAH / astım %6 (n=3) olguya eşlik etmekteydi. DM ve KOAH / astım varlığı reaktivasyon / reenfeksiyon ayrımı için anlamlı farklı bulunmadı ($p>0,05$). Sadece bir olguda silikozis bulunmaktaydı ve bu olgu reaktivasyon ile nüks etmişti. (Tablo 3)

Yedi olgunun 2002 yılından önce en az bir kez TB hastalığı öyküsü mevcuttu. İkinci defa nüks etmiş bu yedi olgunun hepsi reaktivasyon ile nüks etmişlerdi fakat ikinci defa nüks etmiş olgularla birinci nüks olgulara arasında reaktivasyon / reenfeksiyon açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı ($\chi^2=0,982$, $p=0,322$). Olguların %74,5'i (n=41) ilk hastalıklarında ARB pozitif, %25,5'i (n=14) ARB negatifti. ARB pozitif olan olgularda reaktivasyon anlamlı olarak yüksekti ($\chi^2=6,028$, $p=0,014$). (Tablo 3)

Olguların ortalama tedavi süresi $7,49 \pm 3,89$ (min=6, max=32) aydı. Reenfeksiyon ile nüks eden hastaların ortalama tedavi süresi $7,53 \pm 4,103$ (min.=6, max.=32) ay, reenfeksiyonla nüks eden olguların ise $7,17 \pm 1,47$ (min=6, max.=10) aydı. Tedavi süresinin reaktivasyon / reenfeksiyon açısından anlamlı farkı bulunmamaktaydı ($p=0,39$) Tablo 1). Olguların ortalama

nüks süresi $2,91 \pm 1,91$ (min.=1, max.=9) yıld. Reaktivasyonla nüks süresi ortalama $2,82 \pm 1,91$ (min.=1, max.=10), reenfeksiyonla nüks süresi ortalama $3,67 \pm 2,25$ (min.=1, max.=6) yıld. Nüks süresi, reaktivasyon / reenfeksiyon açısından anlamlı farklı bulunmadı ($p=0,347$). (Tablo 3)

İlk hastalık epizodunda sadece bir olgunun ilaç direnç testi sonucuna ulaşamadı. Olguların %9,2'sinde (n=5) H, %1,9'unda (n=1) R, %3,7'sinde (n=2) E, %13'ünde (n=7) S direnci bulunmaktaydı. Kırk üç olguda (%79,6) herhangi bir ilaca karşı direnç saptanmadı. İlaç direncinin reaktivasyon / reenfeksiyon açısından anlamlı farkı bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Sadece bir ÇİD-TB olgusu mevcuttu, bu olgu da reaktivasyon ile nüksetmişti. Tüm olguların ilk hastalıklarındaki tedavileri, tedavi başarısı [tedavi tamamlama %40 (n=22); kür %60 (n=33)] olarak kesilmişti. Tedavi tamamlama ve kür arasında reaktivasyon / reenfeksiyon açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı ($\chi^2=1,995$, $p=0,158$). DGT bilgilerine ulaşılan 48 hastanın %56'sına (n=27) DGT yapılmış, %43'üne (n=21) yapılmamıştı. DGT yapılan olgularda nüks anlamlı olarak reaktivasyon yolu ile gerçekleşmişti ($\chi^2=4,36$, $p=0,037$) (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların risk faktörlerinin karşılaştırılması

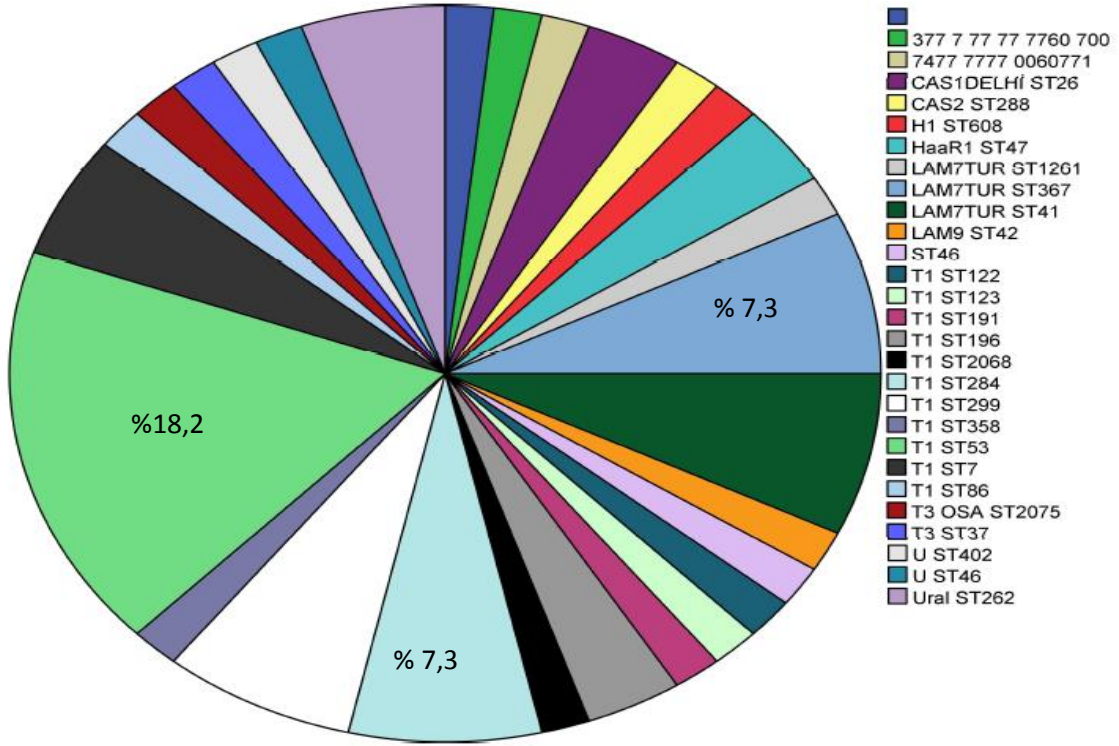
	Reaktivasyon		Reenfeksiyon		Ki-kare	p değeri
	n	%	n	%		
<u>Cinsiyet</u>						
Kadın	11	100	0	0	1,684	0,194
Erkek	38	86,4	6	13,6		
<u>sigara</u>						
İçiyor	24	82,8	5	17	2,731	0,255
İçmiyor	13	100	0	0		
Bırakmış	1	100				
<u>DM</u>						
Var	2	100	0	0	0,185	0,667
Yok	43	91,5	4	8,5		
<u>KOAH/astım</u>						
Var	2	66,7	1	33,3	1,93	0,165
Yok	43	91,5	4	8,5		
<u>Silikozis</u>						
Var	1	100	0	0	0,125	0,72
Yok	48	88,9	6	11,1		
<u>Olgu tanımı</u>						
Yeni olgu	42	87,5	0	0	0,982	0,322
Nüks olgu	7	100	6	12,5		
<u>Yayma özelliği</u>						
ARB pozitif	39	95,1	2	4,9	6,028	0,014*
ARB negatif	10	71,4	4	28,6		
<u>İlaç direnci</u>						
H	4	80	1	20		>0,05
R	1	100	0	0		
E	2	100	0	0		
S	6	85,7	1	14,3		
<u>DGT</u>						
Var	26	96,3	1	3,7	4,366	0,037**
Yok	16	76,2	5	23,8		
<u>Tedavi başarısı</u>						
Kür	31	93,9	2	6,1	1,995	0,158
Tedavi tamamlama	18	81,8	4	18,2		

*Reaktivasyon ARB pozitif olgularda anlamlı olarak daha fazla görüldü

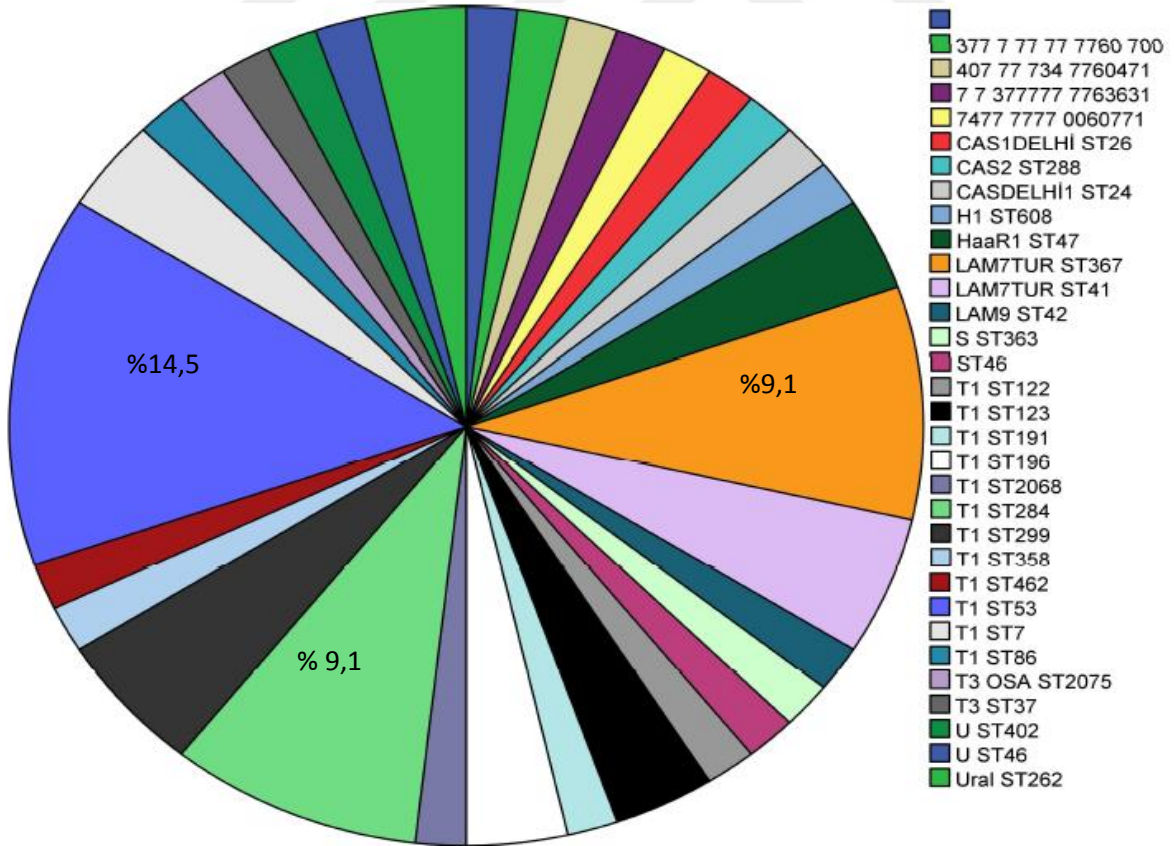
**DGT yapılan grupta reaktivasyon anlamlı olarak daha fazla görüldü.

Nüks hastalıkta %75,9 (n=41) olgu ARB pozitif, %24,1 (n=13) olgu ARB negatifti. Üç olguya ilaç direnç testi yapılmamıştı. Direnç testine ulaşılabilen olguların % 9,6' sinden (n=5) H, % 5,8' inde (n=3) R, % 3,8' inde (n=2) E, % 11,5'inde (n=6) S direnci bulunmaktaydı, 42 olguda (%80,7) herhangi bir ilaca karşı direnç saptanmamıştı. Her iki hastalıkta ilaç direnç testi çalışılan 53 olgunun %75'i (n=40)'i başlangıçta duyarlı iken nüks hastalıkta da duyarlı idi. Nüks hastalıkta ilaç direnci bulunan on olgudan yedisinin her iki hastalıktaki direnç paternleri aynıydı. Bir olgunun başlangıçta sadece H ve E direnci varken nüks hastalıkta ÇİD-TB gelişmişti ve bu olgu reaktivasyon ile nüks etmişti. Bir olgunun başlangıçta sadece S direnci varken nüks hastalıkta ÇİD-TB gelişmişti, bu olgu reenfeksiyon ile nüksetmişti. Bir olgu ise başlangıçta tüm ilaçlara duyarlı iken nüks hastalıkta H direnci gelişmişti, bu olgu da reenfeksiyon ile nüksetmişti. Sonuç olarak reaktivasyon ile nüks eden 49 olgudan biri (%2,04) başlangıçta değilken nüks hastalıkta ÇİD-TB paternine dönüşmüştü.

Yüz on kültür ile yapılan parmakizi analizinde 34 farklı suş elde edildi. İlk hastalığa ait suşların %18,2'i (n=10) T1 ST53, %7,3'ü (n=4) T1 ST284, %7,3'ü (n=4) LAM7TUR ST367; nüks hastalığa ait suşların ise %14,5'i (n=8) T1 ST53, %9,1'ü (n=5) T1 ST284, %9,1'ü (n=5) LAM7TUR ST367 olarak saptandı (Şekil 4-5). Her iki hastalığa ait iki kültürü olan olgu sayısı az olması nedeniyle suşlar arasında anlamlı fark varsa da gösterilememiştir.



Şekil 4. İlk hastalıktaki suşların dağılımı



Şekil 5. Nüks hastalıkta suşların dağılımı

5. TARTIŞMA

TB kontrol programlarının birçok kalite göstergelerinden biri tedavinin başarı ile sonlandırılmasından sonra saptanan nüks oranları iken oluşan nüksün reaktivasyona mı yoksa reenfeksiyona mı bağlı olduğunun saptanması da program değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda Türkiye’de ilk defa nüks olgular reaktivasyon/reenfeksiyon açısından değerlendirilmiş ve İstanbul’daki 12 VSD’nin nüks olgularında gelişmiş ülkelerle benzer şekilde reaktivasyonla nüksün ön planda olduğu gösterilmiştir.

Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı’nca 2007 yılından itibaren her yıl Türkiye’de Verem Savaşı raporu yayımlanmaktadır. En son rapor 2017 yılında yayımlanmıştır ve bu raporda 2015 yılının verilerine yer verilmiştir. Bu rapora göre Türkiye’de 2015 yılındaki toplam olguların %5,9’i nüks olgudur. 2005 yılı ile karşılaştırıldığında bu oranın % 7,3’ten gerilediği görülmektedir. İstanbul’da ise bu oran %5,4’tir (12).

Belirli bir yıl içinde saptanan olgular içindeki nüks olguların oranı ve bunun yıllar içindeki değişimi kontrol programının değerlendirilmesine katkı sağlasa da nüks açısından asıl önemli olan belirli bir zamanda tedavi alan ve tedavisi başarıyla tamamlanan olgulardaki takip eden yıllarda nüks oranlarının ne olduğudur.

DSÖ TB insidansı 10/100 000 altında olan ülkeleri “ düşük olgu yükü olan ülkeler ” olarak tanımlamaktadır. Düşük TB insidansı olan ülkelere nüks oranları %1,2- %7 arasında değişmektedir (40-42). Afrika tüm dünyadaki TB olgularının %24’ünü içerir ve en yüksek insidansın olduğu bölgedir. Sahra altı Afrika’ da TB nüksü oranı %20’ ye kadar yükselmektedir (43). TB insidansı İstanbul ile benzer olan (26/100000) olan Barselona’ da, 2003-2006 yılları arasında yapılan popülasyon bazlı retrospektif bir çalışmada nüks oranının %1,8 olarak bulunmuştur (44) .

Türkiye’ deki TB toplam olgu hızı, henüz rifampisinini yeni kullanılmaya başlandığı yıl olan 1966’da 176/100 000 iken bu oran yıllar içerisinde hızla düşmüş, 2005’ te 26/100 000, 2015’ e gelindiğinde ise 16/100 000 olarak raporlanmıştır (12). Türkiye henüz düşük insidanslı bu gruba dâhil değildir. En çok bulaştırıcı olguların, balgamlarında yayma pozitifliği olanlar olduğu bilinmektedir. Bu açıdan Türkiye’ deki yayma pozitif olguları değerlendirdiğimizde; 2007 yılında yayma pozitif akciğer tüberkülozu 8.797 (%64,3) iken 2015 yılına geldiğimizde 4695’e (%57,1) gerilediği görülmektedir(12). 2015 yılında yayma pozitif akciğer tüberkülozu olgu hızı 5,6/ 100000 olarak belirlendi.

Ülkemizde TB nüks oranları ile ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle Türkiye’ de ve İstanbul’ da TB nüks oranını bilememekteyiz. Bununla birlikte Ümraniye VSD’ inde 1997-2000 yılları arasında takip edilen 436 yayma pozitif akciğer tüberkülozu olgusu ile gözlemsel çalışma yapılmış ve ortalama 2,4 (1-5) yıl takipte nüks oranı %1,8 olarak bulunmuştur. (45). Tek bir çalışma ile Türkiye ve İstanbul’daki TB nüks oranı ile genelleme yapmak sağlıklı olmamakla birlikte bu oran düşük TB insidansı olan ülkelerde nüks oranları ile benzerlik göstermektedir.

Olgu hızı 3.1 / 100000 olan Amerika’ da 1996-2001 yılları arasında yapılmış ulusal populasyon bazlı kohort çalışmasında genotip tanımlaması yapılabilen 136 nüks olgunun %15’i reenfeksiyon, % 85’ i ise reaktivasyon yolu ile nüks ettikleri saptandı (46). TB insidansı 17,5 /100000’ olan Kuzey İtalya da Bandera ve arkadaşlarının 1995-1999 yılları arasında yaptığı çalışmada ise DNA parmakizi analizi yapılmış 32 olgudan %16’ sının reenfeksiyon, %84’ ünün reaktivasyon yolu ile nüks ettiği saptanmıştır (40). Marx ve arkadaşlarının 1996-2008 yılları arasında Cape Town’da her iki epizoda ait kültürleri bulunan 130 nüks TB olgusu ile yaptıkları populasyon bazlı retrospektif kohort çalışmasında olguların %51’inin reenfeksiyon ile, %49’unun reaktivasyon ile nüksettikleri saptanmıştır (2). Güney Afrika’nın TB insidansı 781/100000’dir. Afrika’da HIV ile reaktivasyon / reenfeksiyon ilişkisine dair yapılan çalışmalarda HIV pozitif olgularda reenfeksiyon yolu ile nüksün daha sık olduğu saptanmıştır (36,43). Çalışmamızda ise nüks olguların % 10,9’ u reenfeksiyon yolu, %89,1’i reaktivasyon ile nüks ettiği saptandı. Bu bulgu da düşük TB insidansı olan ülkeler ile uyumluydu (6). Olgu hızımız henüz düşük TB insidansı olan ülkeler seviyesinde olmamasına rağmen nüks olguları içinde reenfeksiyon oranının bu ülkelerin bazılarında yapılmış çalışmalarla uyumlu olması bulaştırmacı hasta sayısının giderek azaldığının bir göstergesi sayılabilir.

Olguların ortalama nüks süreleri $2,91 \pm 1,91$ yıl idi. Marx ve arkadaşlarının nüks-zaman ilişkisine dair yaptıkları çalışmada olguların ortalama nüks süreleri 20,4 ay olarak saptamış ve erken nüksün reaktivasyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (2). Biz çalışmamızda nüks zamanı ile reaktivasyon / reenfeksiyon arasında anlamlı ilişki bulmamakla birlikte reaktivasyonla nüks eden olguların %28,5’ i ilk bir yıl içerisinde nüksettikleri görüldü.

Çalışmamızda yayma pozitif olgularda reaktivasyonla nüks daha sık gözlenmiştir. Reaktivasyonun yetersiz bakteriyolojik kür ile ilişkili göz önüne alındığında başlangıçta basil yükü fazla olan olgularda reaktivasyonla nüksün daha sık görülmesi klinik ile uyumludur. İlk hastalığın bakteriyolojik ve radyolojik olarak yaygın olması ve iyileşirken reziduel lezyon

kalmasının nüks ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (39, 47). Bu çalışmalarda yayma pozitifliği nüks için risk faktörü olarak saptanmamıştır. Nüks hastalığın nasıl olduğu ile ilgili yapılan çalışmalarda yayma pozitifliği ile reaktivasyon / reenfeksiyon açısından anlamlı ilişki gösterilememiştir (2,46).

Olguların sadece % 23,6'sına HIV testi yapılmıştı ve yapılanların hepsi negatifti. Bu nedenle HIV ve nüks arasındaki ilişkiye dair yorum yapılamadı.

Çalışmamızda DGT yapılan olgularda reaktivasyonla nüksün daha fazla olduğu görüldü. Olgulara DGT yapıp yapılmadığına dair bilgi dosya beyanlarına dayanarak kabul edildi. Ülkemizde gerçekte günlük olarak DGT'nin ne oranda uygulandığı bilinmemektedir. Samsun'da 2015 yılında yapılan 276 aile hekimini kapsayan bir çalışmada Aile Sağlığı Merkezlerinde (ASM) TB hastalarına günlük DGT uygulama oranının % 10 civarında olduğu gösterilmiştir (48). Dolayısıyla dosyalardaki DGT kaydı güvenilir olmayabilir bu açıdan bu sonuç anlamlandırılmadı.

Çalışmamızda sigara ile reaktivasyon / reenfeksiyon açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde de sigaranın reenfeksiyon / reaktivasyon üzerine etkisine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Leung ve arkadaşlarının 2001-2003 yılları arasında Hong Kong' da yaptıkları prospektif çalışmada sigaranın kavite, yaygın akciğer hastalığı ve başlangıçta yayma pozitifliğinin fazla görülmesi ile ilişkili olduğunu; sigaranın bakteriyolojik yanıtı azalttığı, tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediği ve nüks riskini artırdığını saptamışlardır (29). Hem nüksü azaltmak hem de bulaşı azaltmak için halk sağlığı programlarının sigara ile mücadeleyi daha da güçlendirmesi gerekmektedir.

Nüks hastalıkta ilaç direnci çalışılmış olgulardan 10 tanesinde ilaç direnci olduğu görüldü. Bu olgularda üçünün ilaç direnç paterni ilk hastalıklarındakinden farklıydı. Bu üç olgunun ikisinde nüks hastalıkta ÇİD-TB gelişmişti. ÇİD-TB gelişen olgulardan birinin başlangıçta sadece H ve S direnci varken reaktivasyon yolu ile ÇİD-TB olarak nüks etmişti. Çalışmamıza göre nüks olgularından %2 olguda etkin olmayan tedavi sonucu ÇİD-TB gelişine neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle DSÖ'nün yeni kılavuzlarında belirtildiği gibi başlangıçta hızlı moleküler yöntemlerle ilaç direnç testinin yapıp tedavinin buna göre belirlenmesi önemlidir(18).

Çalışmamızın önemli eksikliklerinden biri alınan popülasyonun İstanbul'u temsil etmemesidir. Çalışmamız çok deneyimli hekim ve hemşirelerinin sürekli çalıştığı ve görece olarak daha başarılı olan Verem Savaş Derneklerine bağlı dispanser sahalarında yapılmıştır.

Diğer bir eksiklik ise nüks olarak saptadığımız 99 olgunun sadece iki kültür örneğine de sahip olmamız nedeniyle ancak 55'inde (%55,5) parmakizi analizi yapılabilinmesidir. Fakat demografik ve risk faktörleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmaması bu eksikliğin çok önemli olmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızın sonuçları, düşük TB insidansı olan ülkelerde yapılmış çalışmalardaki reenfeksiyon oranları ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Hem Türkiye hem de İstanbul henüz düşük TB insidansı olan ülkeler seviyesinde olmamasına rağmen toplam olgu hızının yıllar içerisinde giderek azalması, çalışılan bölgede nüks oranlarımızın düşüklüğü göz önüne alındığında en azından çalışma kapsamındaki dispanser bölgelerinde gelişmiş ülke görünümü olması mümkün olabilir.



6. KAYNAKLAR

- 1- WHO - Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision
- 2- Marx FM, Dunbar R, Enarson DA, et al. The temporal dynamics of relapse and reinfection of tuberculosis after successful treatment: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;58: 1676-83
- 3- Mirsaeidi M, Sadikot R., Patient at high risk of tuberculosis recurrence .*Int J Mycobacteriol* 2018;7:1-6
- 4- Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet Infect Dis* 2003;3:282-7
- 5- Sevim T, Atac G, Gungor G. Treatment outcome of relapse and defaulter pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6:320-5
- 6- Dobler CC, Crawford ABH, Jelfs PJ, Gilbert GL, Marks GB. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting. *Eur Respir J*. 2009;33:160–167. doi: 10.1183/09031936.00104108
- 7- Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1430–1435. doi: 10.1164/rccm.200409-1200OC
- 8- Fine PE, Small PM. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999; 341: 1226–27
- 9- Erkan ML. Tüberkülozun tarihçesi, ülkemiz ve dünyadaki durumu. *OM. Ü. Tıp Dergisi* 1996;13: 291-295
- 10- Leao SC, Portaels F. History. In: Palamino JC, Leao SC, Rittacco V, editör. *Tuberculosis 2007: From basic science to patient care* 2007; 25-52
- 11- Global Tuberculosis Report 2017. World Health Organization 2017 WHO/HTM/TB/2017

- 12- Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı Türkiye’de Verem Savaşı 2017 Raporu
- 13- Babacan f, Hasdemir U. *M. tuberculosis* complex. İçinde Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editör. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Cilt 2, İstanbul Nobel Tıp.2008;2283-2302.
- 14- Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Klavuzu.Çeviren Ş.Özkara. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti.2002:Bölüm 2:21-49)
- 15- Toman K. Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva. 1979:122-129
- 16- Kıyan M., Mycobacteriaceae. İçinde Ustaçelebi Ş, editör. Temel ve Klinik mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi; Ankara. 1999:419-455
- 17- Durmaz R. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında direncin belirlenmesinde moleküler yöntemler: Son gelişmeler. ANKEM 2010;24 (Ek 2):64-70
- 18- World Health Organization. Guidelines for treatment of drug- susceptible tuberculosis and patient care, 2017 Update
- 19- World Health Organization. WHO Tuberculosis Programme: Framework for Effective Tuberculosis Control. WHO/TB/94.179.
- 20- Özkara Ş, yayımlanmamış çalışma
- 21- Arpaz S, Keskin S, Sezgin N, ve ark. Nazilli Verem Savaş Dispanseri DOTS Deneyimi Sonuçları. Toraks Dergisi 2001; 2
- 22- Özkara Ş, Arpaz S, Özkan S, Aktaş Z, Örsel O, Ecevit H. Tüberküloz tedavisinde doğrudan gözetimli tedavi (DGT). Ankara: Çağhan Matbaacılık Ltd. Şti; Kasım 2002
- 23- T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi,2011
- 24- Selassie AW, Pozsik C, Wilson D, Ferguson PL. Why pulmonary tuberculosis recurs: a population-based epidemiological study. Ann Epidemiol. 2005;15:519–525. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.03.002

- 25- Shen G, Xue Z, Shen X, Sun B, Gui X, Shen M, *et al.* The study recurrent tuberculosis and exogenous reinfection, Shanghai, China. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1776-8.)
- 26- Moosazadeh M, Bahrampour A, Nasehi M, Khanjani N. The incidence of recurrence of tuberculosis and its related factors in smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Iran: A retrospective cohort study. *Lung India* 2015;32: 557-60
- 27- Chan-Yeung M, Noertjojo K, Chan SL, Tam CM. Sex differences in tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 11–18
- 28- Yen YF, Yen MY, Lin YS, Lin YP, Shih HC, Li LH, *et al.* Smoking Increases Risk of Recurrence after Successful Anti-Tuberculosis Treatment: A Population- Based Study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18(4):492–8
- 29- Leung CC., Yew WW., Chan CK., Chang KC., Law WS., Lee SN., *et al.* Smoking adversely affect treatment response, outcome and relaps in tuberculosis. *Eur Respir j* 2015; 45: 738-45
- 30- Mellencamp M. Symposium: Effects of Ethanol Consumption on Susceptibility to Pulmonary and Gastrointestinal Infections. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1996;20:192–195. doi: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb01774.x
- 31- Cegielski P, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:286–98
- 32- Lonnroth K, Williams B, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C, Alcohol use as a risk factor for tuberculosis- a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:289
- 33- Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council Controlled trial of 6- and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong *Tubercle*, 56 (1975), pp. 81-96
- 34- Fraser RS, Colman N, Nestor LM, Pare PD. Synopsis Of Disease of Chest. *er ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders;2005

- 35- Rosen M. Pulmonary complication of HIV infection. *Respirology* 2008;13:181-90
- 36- Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001; 358: 1687–93
- 37- Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int.* 2010;30:1459–1463
- 38- Lee JJ, Chan A, Tang T. Tuberculosis reactivation in a patient receiving anti-programmed death-1 (PD-1) inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2016;55:519-20.
- 39- Jo KW, Yoo JW, Hong Y, et al. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respir Med* 2014; 108: 654–659
- 40- Bandera A, Gori A, Catozzi L, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2213-2218
- 41- Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, et al; Tuberculosis Trials Consortium. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1360-1366
- 42- García de Viedma D, Marín M, Hernangómez S, et al. Tuberculosis recurrences: reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1873-1879
- 43- Crampin, A. C., J. N. Mwaungulu, F. D. Mwaungulu, D. T. Mwafulirwa, K. Munthali, S. Floyd, P. E. Fine, and J. R. Glynn. 2010. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *AIDS* 24:417-426
- 44- Millet JP, Shaw E, Orcau A, Casals M, Miro JM, Cayla JA, Barcelona Tuberculosis Recurrence Working G: Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or relapse? *PLoS One* 2013, 8(6):e64898

- 45- Öztürk F.,Kılıçaslan Z., Polat D., Pekdemir E. Ümraniye Verem Savaşı Dispanseri Hastalarında Nüks. Toraks Dergisi Nisan 2013, Cilt:4, Sayı :1, PS-659
- 46- Interrante J, Haddad M, Kim L, Gandhi N. Exogenous reinfection as a Cause of Late Recurrent Tuberculosis in United States. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 1619–1626
- 47- Mallory KF, Churchyard GJ, Kleinschmidt I, De Cock KM, Corbett EL. The impact of HIV infection on recurrence of tuberculosis in South African gold miners. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 455–62
- 48- Dr. Derya Öztomurcuk, Yayımlanmamış çalışma

