



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TÜBERKÜLOZ SEBEBİYLE TEDAVİ GÖREN HASTALARIN
DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE AKCİĞER
TÜBERKÜLOZLU HASTALARDA TEDAVİ BAŞARISINA ETKİ
EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Derya TOPRAK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ünal ŞAHİN

RİZE 2022



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TÜBERKÜLOZ SEBEBİYLE TEDAVİ GÖREN HASTALARIN
DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE AKCİĞER
TÜBERKÜLOZLU HASTALARDA TEDAVİ BAŞARISINA ETKİ
EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Derya TOPRAK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ünal ŞAHİN

RİZE 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bilgi ve yorumlara kaynak gösterildiğini ve kullanılan kaynak listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını beyan ederim.

Dr. Derya Toprak

Kasım 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda tüberküloz sebebiyle tedavi gören hastaların demografik ve klinik özellikleri ile birlikte akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi başarısına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanı olmaktan gurur duyduğum aynı zamanda tez danışmanım olan saygıdeğer hocam, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ünal ŞAHİN'e; uzmanlık eğitimim sırasında kendisinden pek çok şey öğrenmemin yanı sıra sevgi ve şefkatini her zaman hissettiğim, desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen ,tezimin istatistiksel değerlendirilmesi ve analizlerinde zaman ve emek harcayan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aziz GÜMÜŞ'e, klinikte hasta takibinde, mesleki bilgilerimizin oluşmasında ve olgunlaşmasında büyük katkıları olan, zor geçen nöbet gecelerinde dahi yanımızda olan kliniğimizin çok değerli hocaları Doç.Dr. Dilek KARADOĞAN'a, Doç.Dr. Songül ÖZYURT'a, Doç.Dr. Neslihan ÖZÇELİK' e, Doç.Dr. Bilge YILMAZ KARA'ya

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum özverili, çalışkan arkadaşlarım Dr. Semih ALTUNSOY, Dr. Abdurrahman KOTAN, Dr. Hasan Veysel KESKİN, Dr Muzaffer ŞENOL, Dr. Neşe Merve GÜNER ZIRIH, Dr. Esin Bilgin KONYALIHATİPOĞLU, Dr. İnci SELİMOĞLU, Dr. Kübra UYAR ER , Dr. Elvin KARAHACIOĞLU MADRAN'a

Bugünlere gelmemi sağlayan annem, babam ve kardeşime, hayatımdaki varlığıyla bana güç veren, destek olan değerli eşim Hasan Burak TOPRAK ve canım oğlum Kerem Ali TOPRAK'a en içten duygularımla teşekkür ederim

Dr. Derya TOPRAK

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tüberküloz Tanımı ve Tarihçesi.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.4. Bağışıklık Yanıtları	8
2.5. Anamnez ve Fizik Muayene.....	9
2.6. Risk Faktörleri.....	10
2.7. Tanı	11
2.8. Testlere Genel Bakış.....	13
2.8.1.Radyoloji.....	13
2.8.2. Balgam analizi.....	13
2.9. Klinik skorlamalar	14
2.10. Kan testleri	14
2.11. Balgam	15
2.11.1. Balgam Toplanması	15
2.11.2. Mikroskopi ve Kültür	16
2.12 Cilt testi	17

2.13 İdrar çalışmaları	17
2.14. Diğer tanı testleri	18
2.15. Yönetim ve Tedavi	18
2.16.Tedaviye uyumu etkileyen faktörler	19
2.17. Doğrudan Gözetimli Tedavi	24
2.18. Tüberküloz Komplikasyonları	25
2.19. Tarama Latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavisi.....	26
2.20.Tedavi Sonuç Tanımları	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Popülasyonu	28
3.2. Çalışmanın Tipi.....	28
3.3. Sonlanım Noktaları	28
3.4. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Tüberküloz dışında kaviter akciğer hastalığına sebep olan hastalıklar.....	12
Tablo 2. Birinci seçenek TB ilaçları ve dozları.....	19
Tablo 3. İkinci seçenek TB ilaçları ve dozları.....	20
Tablo 4. TB de görülen komplikasyonlar.....	25
Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri	30
Tablo 6. Akciğer TB ve akciğer dışı TB olgularının demografik özellikleri, semptomları ve ek hastalıkların karşılaştırılması.....	33
Tablo 7. Akciğer TB ve Akciğer dışı TB olgularında tanıdaki laboratuvar verileri.....	34
Tablo 8. Tedavi başarısız 9 hastanın demografik ve klinik özellikleri.....	35
Tablo 9. Tedavi başarılı ve tedavi başarısız gruplar arasındaki demografik verilerin, semptomların ve ek hastalıkların karşılaştırılması.....	36
Tablo 10. Akciğer Tb li hastalarda lezyon yaygınlığının karşılaştırılması.....	39
Tablo 11. Tedavi başarılı ve başarısız gruplar arasındaki laboratuvar bulguları.....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. TB tedavisinde kullanılan ilaçların tarihçesi.....	3
Şekil 2. M. tuberculosis basili mikroskopisi mavi zemin üzerinde çomak şeklinde pembe renkli basiller.....	5
Şekil 3. M. Tüberkülozis basilinin hücre duvarı yapısı.....	6
Şekil 4. TB Enfeksiyonu ve Hastalığın Gelişimi.....	8
Şekil 5. TB hastasının akciğer filmi. Sol ac orta zonda ince duvarlı kavite ve etrafında retiküler dansite görülmekte.....	13
Şekil 6. Çalışma popülasyonundaki ek hastalıkların dağılımı.....	33
Şekil 7. Çalışmadaki hastaların meslek grupları.....	34
Şekil 8. Akciğer dışı tüberküloz olgularının tutulum yerine göre dağılımı.....	35
Şekil 9. Hastaların akciğer grafilerindeki patolojik bulgular	38

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

AC: Akciğer

AD-TB: Akciğer Dışı Tüberküloz

ADA: Adenozin Deaminaz

ALT: Alanin Amino Transferaz

ARB: Aside Rezistan Basil

AST: Aspartat Amino Transferaz

BCG: Bacilli-Calmette- Guérin

BAL: Bronkoalveoler Lavaj

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C-Reaktif Protein

ÇİD-TB: Çok İlaça Dirençli Tüberküloz

DM: Diyabetes Mellitus

DGT: Doğrudan Gözetimli Tedavi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMB: Etambutol

EZN: Ehrlich-Ziehl– Neelsen

HCT: Hematokrit

HGB: Hemoglobin

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HT: Hipertansiyon

İGST: İnterferon Gama Salınım Testleri

INH: İzonyazid

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LAM: Lipoarabinomannan

LJ: Löwenstein Jensen

MTB: Mycobacterium Tuberculosis

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

PAAG: Posteroanter anterio grafi

PAS: Paraaminosalisilik Asit

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

PZA: Pirazinamid

RİF: Rifampisin

SVO: Serebro Vasküler Olay

TB: Tüberküloz

TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri

TDt: Tüberkülin Deri Testi

VGT: Video Gözetimli Tedavi

VSD: Verem Savaş Derneği

WBC: White Blood Cell

ÖZET

Tüberküloz Sebebiyle Tedavi Gören Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Tedavi Başarısına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Bulaşıcı hastalıklar içinde tüberküloz (TB), halen dünyada çok sayıda insanı etkileyen ve ölümüne sebep olan hastalıklar içindedir. Dünyada en çok öldüren 10 hastalıktan birisidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde 2021 yılında 10,6 milyon yeni hasta ortaya çıkmış ve 1,6 milyon insan hayatını kaybetmiştir. DSÖ ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde tüm vakalarda tedavi başarısı %85 civarındadır. Tedavi başarısını etkileyen birçok durum tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, DM ve HIV gibi komorbid durumlar, tanıda gecikme, akciğer tutulumu, yaygınlığı, çoklu ilaç direnç durumu, ilaç sayısı ve tedavi süresi, sigara, alkol ve madde kullanımı, ilaç yan etkisi, düşük sosyo-ekonomik durum ve eğitim düzeyidir. Bu çalışmamızın amacı Rize ilinde tanısı konulan, tedavi ve takibi yapılan tüberküloz vakaların demografik, klinik, laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi, risk durumlarının saptanması ve akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi başarı oranı ve tedavi başarısızlığını etkileyen faktörlerin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 01.01.2018 ile 31.01.2021 tarihleri arasında, Rize Verem Savaş Dispanserinde ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde (RTEÜ EAH) tanısı konulup, tedavisi başlanan tüberküloz hastalarından oluşturmakta olup, retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Araştırma için gerekli verilerin toplanmasında RTEÜ EAH hasta kayıtlarının tutulduğu bilgisayar tabanlı veri sistemi ve Rize Verem Savaş Dispanseri hasta dosya arşivi kullanıldı. Veri sisteminden elde edilen verilerle hastaların yaş, cinsiyet, DM ve HIV gibi komorbid durumlar, sigara ve madde kullanımı, ilaç yan etkisi, düşük sosyo-ekonomik durum, eğitim düzeyi gibi demografik verilerine ulaşılmıştı. Hastaların dosya taramasında akciğer grafi bulguları ve eğer çekilmiş ise Bilgisayarlı Toraks Tomografi bulguları belirlendi. Ayrıca tüberkülozun tutulum yeri, tedavi süresi, tedavi başarısı, çoklu ilaç direnç durumu ve ilaç sayısı, biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 171 hastanın yaş ortancası (min-max) 54 (18-88) olarak bulundu. Hastaların 107 (%62,6)'si erkek ve 64 (%37,4)'ü kadınlardan oluşmaktaydı. En sık görülen komorbid hastalıklar diyabetes mellitus %43,9 ve hipertansiyon %31,5

oranında saptandı. 117 (%68,4) vakada akciğer tüberkülozu ve 54 (%31,6) vakada akciğer dışı organ tüberkülozu saptandı. Akciğer dışı tüberküloz olanlarda kadın oranı daha fazla idi. Akciğer tüberkülozlu 117 hastanın 108 (%92,3)'ünde tedavi başarısı sağlanırken 9 (%7,7) hastada tedavi başarısızlığı saptandı. Tedavi başarısız olgularda yaş, erkek cinsiyet oranı, HT ve KOAH oranı, alkol ve sigara kullanım oranı tedavi başarısız grupta daha yüksek olarak saptandı. Ayrıca tedavi başarısız grupta akciğer görüntülemesinde kavite varlığı ve yaygın tutulum daha fazla olarak bulundu. Tedavi başarısız olgularda sedimentasyon, CRP, lökosit, nötrofil, eozinofil değerleri tanı anındaki değerleri daha yüksek iken; hemoglobin , hematokrit ve trombosit değerleri daha düşük bulundu.

Sonuç: Akciğer tüberkülozu hastalarında tedavi başarısı yüksek oranda saptanmıştır. İleri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, hipertansiyon ve KOAH varlığı, hemoptizi, akciğer görüntülemesinde kavite varlığı ve yaygın tutulumun olması tedavi başarısızlığına sebep olan faktörler olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer tüberkülozu, Tedavi başarısı

ABSTRACT

EVALUATION OF DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS BEING TREATED FOR TUBERCULOSIS AND FACTORS AFFECTING THE SUCCESS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Objective: Among the infectious diseases, tuberculosis (TB) is still among the diseases that affect many people and cause death in the world. It is one of the 10 most deadly diseases in the world. According to the data of the World Health Organization (WHO), 10.6 million new patients emerged worldwide in 2021 and 1.6 million people died. According to WHO and Ministry of Health data, the success of treatment in all cases in our country is around 85%. Many conditions that affect the success of treatment have been described. Age, gender, comorbid conditions such as DM and HIV, delay in diagnosis, lung involvement, prevalence, multi-drug resistance status, number of drugs and duration of treatment, smoking, alcohol and substance use, drug side effects, low socio-economic status and education level. The aim of this study is to evaluate the demographic, clinical and laboratory data of tuberculosis cases diagnosed, treated and followed up in Rize province, to determine the risk situations and to determine the factors affecting the treatment success rate and treatment failure in patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and Methods: Our study consists of tuberculosis patients who were diagnosed and treated at Rize Tuberculosis Dispensary and Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital (RTEU EAH) between 01.01.2018 and 31.01.2021. It is a retrospective observational study. To collect the necessary data for the study, a computer-based data system, in which RTUE EAH patient records are kept, and Rize Tuberculosis Dispensary patient file archive were used. With the data obtained from the data system, demographic data such as age, gender, comorbid conditions such as DM and HIV, smoking and substance use, drug side effects, low socio-economic status, and education level were obtained. Chest X-ray findings and Computed Thoracic Tomography findings, if taken, were determined in the file scan of the patients. In addition, the location of tuberculosis involvement, duration of treatment, treatment success, multi-drug resistance and number of drugs, biochemical and microbiological examinations were recorded.

Results: The median age (min-max) of 171 patients included in the study was found to be 54 (18-88). 107 (62.6%) of the patients were male and 64 (37.4%) were female. The most common comorbid diseases were diabetes mellitus 43.9% and hypertension 31.5%. Pulmonary tuberculosis was detected in 117 (68.4%) cases and extrapulmonary tuberculosis was found in 54 (31.6%) cases. The proportion of women with extrapulmonary tuberculosis was higher. While treatment success was achieved in 108 (92.3%) of 117 patients with pulmonary tuberculosis, treatment failure was detected in 9 (7.7%) patients. Age, male sex ratio, HT and COPD ratio, alcohol and cigarette use rates were found to be higher in the treatment unsuccessful patients. In addition, the presence of cavities and diffuse involvement were found to be more common in the treatment-failed group. While sedimentation, CRP, leukocyte, neutrophil, and eosinophil values at the time of diagnosis were higher in cases with unsuccessful treatment; Hemoglobin, hematocrit and thrombocyte values were found to be lower.

Conclusion: Treatment success in patients with pulmonary tuberculosis was found to be high. Advanced age, male gender, alcohol use, presence of hypertension and COPD, hemoptysis, presence of cavity in lung imaging and extensive involvement were determined as factors causing treatment failure.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, Treatment success

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Bulaşıcı hastalıklar içinde tüberküloz (TB), halen dünyada çok sayıda insanı etkileyen ve ölümüne sebep olan hastalıklar içindedir. Dünyada en çok öldüren 10 hastalıktan birisidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde 2021 yılında 10.6 milyon yeni hasta ortaya çıkmış ve 1,6 milyon insan veremden hayatını kaybetmiştir (1). Dünyada ve ülkemizde bilimsel gelişmeleri takip ederek tüberküloz kontrol programı yenilenmektedir. TB kontrolü uygulamaları, tanı ve tedavi standartları, kullanılacak kayıt ve raporlama sistemi için rehberler hazırlanmakta, ülke genelinde uyumlu ve standart bir yaklaşımı sağlamaktadır. Olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de tüberküloz kontrol altına alınamamıştır (2).

Dünya nüfusunun dörtte biri TB basili ile enfektedir ve hastalık gelişmesi açısından risk altındadır (1). TB tanısı konulduktan sonra hastalara 2 ay izoniasid, rifampisin, etambutol, pirazinamid ile 4lü tedavi başlanır. Daha sonraki 4 ay ise izoniasid ve rifampisin ile idame tedaviye geçilir. İlaç sayısı ve süresinin fazla olması tedaviyi zorlaştırıp hasta uyumunu azaltmaktadır

DSÖ ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde tüm vakalarda tedavi başarısı %85 civarındadır. Tedavi başarısını etkileyen birçok durum tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus (DM) ve HIV gibi komorbid durumlar, tanıda gecikme, akciğer tutulumu, yaygınlığı, çoklu ilaç direnç durumu, ilaç sayısı ve tedavi süresi, sigara, alkol ve madde kullanımı, ilaç yan etkisi, düşük sosyo ekonomik durum ve eğitim düzeyidir.

Çalışmamızın amacı Rize ilinde tanısı konulan, tedavi ve takibi yapılan tüberküloz vakaların demografik, klinik, laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi, risk durumlarının saptanması ve akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi başarı oranı ve tedavi başarısızlığını etkileyen faktörlerin saptanmasıdır.

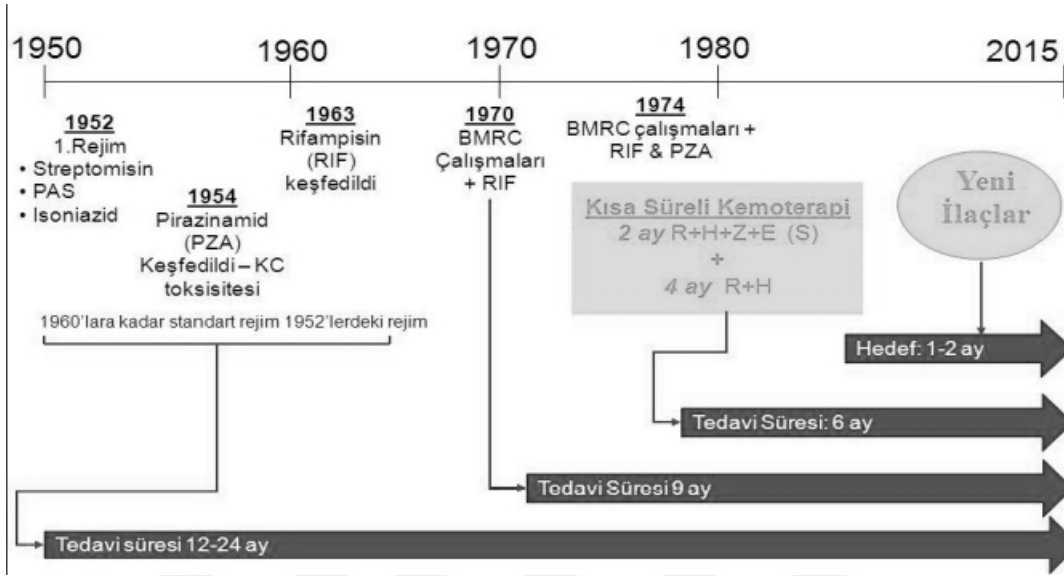
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tüberküloz Tanımı ve Tarihçesi

Tüberküloz, mycobacterium tuberculosis (MTB) basiliyle bulaşan nekrotizan, granülatöz bakteriyel bir enfeksiyon hastalığıdır (3). TB sıklıkla akciğer (%85) olmak üzere vücuttaki tüm organlarını tutabilen bir hastalıktır.

TB insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olup hala yaygın, bulaşıcı ve öldürücüdür. Mycobacterium cinsinin 150 milyon yıl önce ortaya çıktığı düşünülmektedir (4). Tüberkülozla ilgili ilk öykü Nil nehri etrafında yaşamış hemoptizi sebebiyle ölen genç kızıdan öğrenilmiştir. Milattan bin yıl önce yaşamış olan rahip Nesperehan'ın mumyasında Pott hastalığına bağlı vertebral değişiklikler tespit edilmiş, MÖ 10 ve MÖ 50 yılları arasında Celcus ilk defa tüberkulum kelimesini kullanmıştır. Kelime anlamı olarak dokuların erimesi, apse oluşumu ve şişlik anlamlarına gelmektedir. Eski tıp kitaplarında, İbni Sina ise insandan insana bulaş olabileceğini yazmıştır. Aynı zamanda tüberkülozlu hastalar zayıf soluk bitkin sık sık öksüren ve kanlı balgam çıkaran olarak tarif edilmişler (6,7).

1800'lü yıllarda sanayi devriminden sonra yaşam ve çalışma şartları bozulması sebebiyle hasta sayısı çok artmış ve Avrupa toplumunun %70'i hastalığa yakalanmış. Robert Koch 1882 de tüberküloz sebebiyle ölen bir kişinin akciğerindeki lezyonlardan tüberküloz basilini göstererek kültürde üretmiş. Gelişmeler devam ederken Calmette ve Guérin tarafından 1921 yılında Bacilli Calmette - Guérin (BCG) aşısı bulunmuştur (5). İlaçların keşfedilmesinden önce hastalar sanatoryumlarda yatırılarak toplumdan izole doğal yollarla tedavi edilmeye çalışılmaktaydı. O dönemde kavitesi olan akciğerde iyatrojenik pnömotoraks, segmentektomi vb. cerrahiler uygulanmıştır (6). İlk olarak 1943'e para-aminosalisilik asit (PAS) bulunmuş daha sonra 1944'te Feldman ve Henshaw tarafından streptomisin tedavide kullanılmaya başlanmış, fakat streptomisinin direnç gelişimi ve nükse sebep olması sebebiyle PAS ile birlikte kullanılmaya başlanılmış (7). 1945'te izoniazid, 1961'de etambutol ve en son da 1966'da rifampisin keşfedilerek tüberküloz tedavisinde kullanılmaya başlanmış (8).1950 ve 1960 yılları arasında 2'li ve 3'lü tedaviler 12-24 ay süreyle hastalara verilmiş.1961 yılında etambutolün bulunması ile tedavi süresi 18 aya düşmüştür (9). İlaçların kullanımının tarihsel süreci şekil 1' de gösterilmiştir. Daha sonra sırasıyla rifampisin ve pirazinamidin de tedaviye eklenmesi ile tedavi süresi 6 aya düşmüş ve tedavi başarısı artmıştır (10)).



Şekil 1. TB tedavisinde kullanılan ilaçların tarihçesi

Ülkemizde, 1918 yılında kurulan İzmir Verem Savaş Derneği (VSD) tüberküloz kontrolünde rol üstlenen ilk kurumdur. Yıllar içinde dispanserlerin sayısı artmıştır. 1930'da Umum Hıfzısıhha Kanunu tüberküloz hastalarının izolasyonu ve bildiriminin mevzuatını oluşturmuştur. 1947 yılında verem eğitim ve propaganda haftasının başlaması, 1948'de Ulusal verem savaş derneği kurulması, 1949'da verem danışma kurulları oluşturulması, 1953'te tüberküloz kongrelerinin başlatılması ve bilimsel yayınların artışı konunun bilimsel çerçevesini geliştirmiştir (2). BCG aşı kampanyaları 1950 yılından itibaren başlamış, 1960 yılından itibaren akciğer röntgen taramaları yapılmaya başlanmış aynı zamanda hastaların kaydı alınmaya başlanarak aylık ve yıllık veriler toplanmaya başlanmıştır. 1990 yılının başlarında doğrudan gözetimli tedavi gündeme gelmiş ve ülkemizde 1997'de hastanelerde uygulanmaya başlanmış ve 2006 yılında yayımlanan genelge ile tüm ülke genelinde uygulanmaya başlanmıştır (2).

2.2. Epidemiyoloji

DSÖ, 2021'de 10,6 milyon insanda TB geliştiğini, vakaların %57'sinin erkek, %43 kadın olduğunu ve 1.6 milyonunun hastalıktan öldüğünü belirtmiştir. HIV'li hastalarda 862 bin yeni TB vakası (tüm TB vakalarının yaklaşık %6,7'si) ve TB'ye atfedilen 187 bin ölüm tespit edilmiştir (11). Dünya çapında tespit edilen tahmini aktif TB prevalansı %3,6'dır (12). 2021'de coğrafi bölgelere göre tahmini TB insidansı 100.000 nüfus başına Afrika'da 212 vaka, Güneydoğu Asya'da 112 vaka, Doğu Akdeniz'de 234 vaka, Batı Pasifik'de 98 vaka, Amerika'da 30 vaka, Avrupa'da 33 vaka olarak saptanmıştır (16,19).

TB vakalarının %95' i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. HIV ile enfekte olmuş 9 hastadan birinde tüberküloz gelişmekte olup bu vakaların %72' si Afrika kıtasındadır. DSÖ verilerine göre 2021 yılında dünya genelinde 501 bin çok ilaca dirençli tüberküloz vakası bildirilmiştir (20,21).

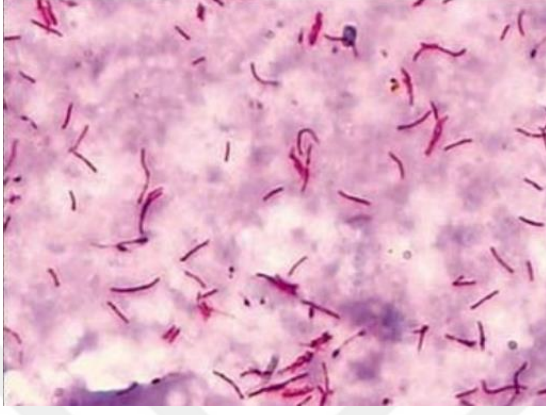
Ülkemizde Tüberküloz Daire Başkanlığı 2018 verilerine göre TB tanısı alan toplam hasta sayısı 11786'dır. Bunların %92,9'u yeni olgu ve %7,1'i önceden tedavi görmüş olgulardır. Kadınlar %42,3 ve erkekler %57,7 oranındadır. Akciğer tutulumu olanlar %65,7 sadece akciğer dışı organ tutulumu olanlar %34,3' tür. 2005 yılında toplam 20535 hasta kaydedilmiş ve insidans yüz binde 29.4 iken 2018 yılında insidans yüz binde 14.1'dir. 2018 de hasta başına 2,7 koruyucu tedavi verilmiştir. Hastalarının 2018 yılında %71,1'ine HIV testi yapılmış 70 olguda pozitiflik görülmüş. Tüm olgularda 2017 yılında %84,6 tedavi başarısı varken bu oran önceden tedavi görmüş olgularda %71,1 dir. Ülkemizde ÇİD-TB olgu sayısı 2018 yılında 176'dır. 2015 yılındaki hastalarının 24.ayda tedavi başarısı %67.8'dir (13).

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

2.3.1. Patojen

M. tuberculosis, *M. tuberculosis* kompleksinin bir üyesidir. Bu kompleks içinde *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii* ve *M. caprae* bulunur. DNA hibridizasyon çalışmaları sonucunda bu kompleksteki suşlar arasında yakın homoloji olduğu gösterilmiştir (23,24). 1-4 µm uzunluğunda 0.3-0.6 µm eninde, ince ve bazen hafifçe kıvrık, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz çomak şeklinde ve zorunlu aerobik bir bakteridir.

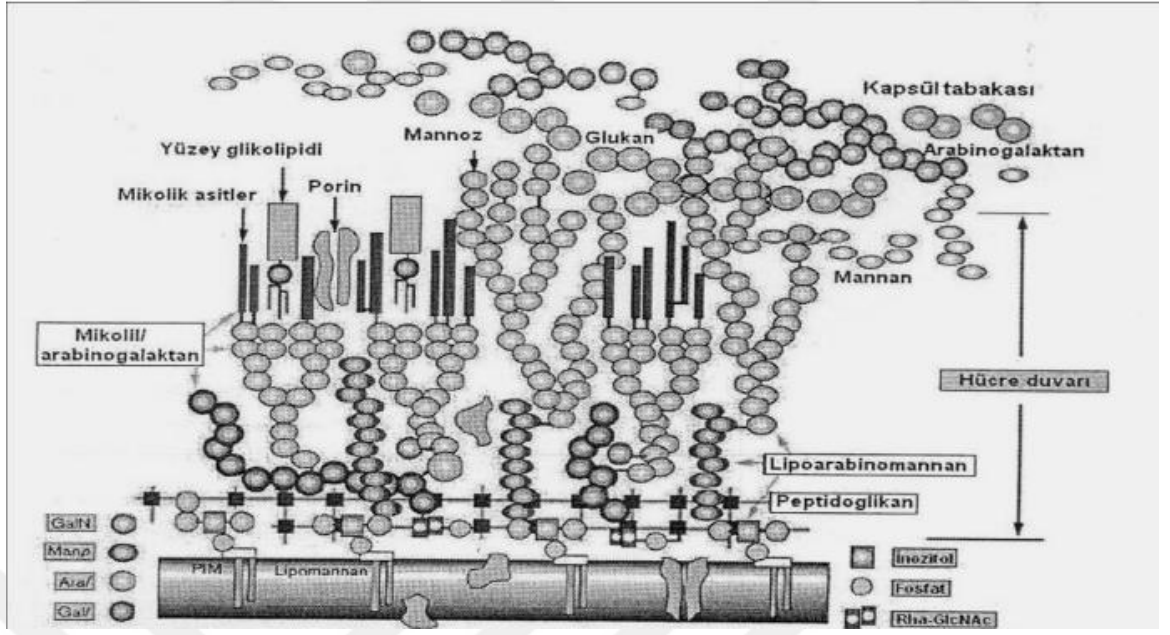
Şekil 2’de EZN boyası ile yapılan yaymada kırmızı renkli TB basilleri görülmektedir. Basilin bazı karakteristik özellikleri vardır. Bunlar yavaş büyüme, dormansi, karmaşık hücre membranı hücre içi patogenezi ve genetik homojenliktir (15).



Şekil 2. *M. tuberculosis* basili mikroskopisi mavi zemin üzerinde çomak şeklinde pembe renkli basiller

M. tuberculosis büyüme süresi sentetik ortam veya enfekte olmuş canlıda ortalama 24 saattir (16). *M. tuberculosis*, insan hastalıklarının çoğuna neden olur. *Mycobacterium africanum*, Afrika'da insan tüberkülozuna neden olur. *Mycobacterium bovis*, esas olarak sığırlardan izole edilir, ancak TB hastalığının %1-2'sine neden olur. Diğer üyeler, foklar, deniz aslanları, keçiler ,geyikler ve tarla fareleri gibi hayvanlarda hastalığa neden olur (17).

Hücre duvarı, diğer bakterilerin hücre duvarı ile karşılaştırıldığında oldukça kalın ve olağanüstü bir lipofilik özellik taşır. TB basilinin hücre duvar yapısı Şekil 3 üzerinde gösterilmiştir. Hücre duvarı üç ana tabakadan oluşur



Şekil 3. M. Tüberkülozis basilinin hücre duvarı yapısı

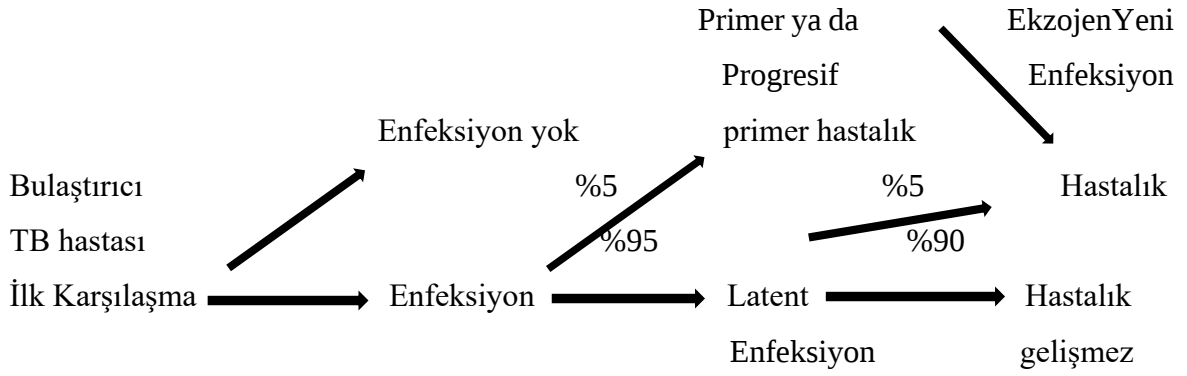
Hücre duvarının dışı mikolik asit denilen, 60- 90 karbonlu, dallı ve uzun yağ asidi zincirlerinden oluşur. Asit rezistansından mikolik asitler sorumlu olup, arabinogalaktan molekülleri aracılığı ile daha iç kısımdaki peptidoglikan tabakasına bağlanırlar. Total lipid miktarının %11'ine sahiptirler (18). Peptidoglikan tabaka ise hücre duvarının iç kısmını oluşturup, tüberküloz basilinin şeklini veren ana yapı olmanın yanı sıra, yapısal bütünlüğün korunmasında da önemlidir. Mikobakteri hücresinin etrafındaki bu sağlam yapı onu zırh gibi çevreler. Bu yapının sağlamlığı, lipoarabinomannan, mannofosfoinositid, serbest lipid ve polipeptidlerin de katılımıyla, daha da artar. Arabinogalaktan tabakası, dallanmış bir polisakkarid olup, mikolik asitlerle peptidoglikan arasında köprü görevi görmektedir (14).

Kalın, mumsu kıvamdaki bu hücre duvarı birçok ilacın hücre içine girişini engelleyerek doğal bir direnç oluşturur. *M. tuberculosis*'e etkili ilaçlar öncelikle bu tabakadan kolayca geçebilmelidirler . Bundan başka lipidden zengin hücre duvarı, mikroskopik inceleme amacıyla uygulanan birçok boyanın hücre içine girişine de engel olduğu için mikobakterilerin boyanabilmesi amacıyla diğer bakteriler için kullanılan boyama yöntemlerinden daha farklı yöntemler kullanılır (19). Mikobakteriler gram negatif ya da pozitif olarak sınıflandırılmayıp %95 etil alkol ve %3 hidroklorik asit ile dekolarize olmazlar. Bu yüzden aside dirençli bakteri olarak isimlendirilirler (20).

2.3.2. Patogenez

TB olan kişi öksürme, hapşıırma ve konuşma ile basil içeren, damlacık çekirdeklerini (1-5 mikrometre boyutunda) havaya saçmaktadır. Her bir damlacık çekirdeği 1-3 basil içermektedir ve saatlerce havada asılı kalabilir. Diğer patojenlerin bulaşmasından sorumlu solunum damlacıklarının aksine, damlacık çekirdekleri küçük boyutları nedeniyle terminal alveollere ulaşabilir. Alveollerde, bakteriler alveolar makrofajlar tarafından fagosit edilirler. Makrofajlardan salınan sitokinler aracılığıyla ortama yeni makrofajlar, dentritik hücreler, lenfositler ve polimorfonükleer lökosit gibi inflamatuvar hücreler bırakılır (9). Böylece granülom oluşumuyla sonuçlanan ek makrofaj alımı meydana gelmiş olur. Yeni alınan makrofajlar enfekte olduğundan ve vücudun diğer bölgelerine seyahat ettiğinden hastalığın yayılmasına neden olabilir. Bazı granülomlarda, adaptif bağışıklık yanıt bakteri üremesini ve yayılmasını sınırlayabilirken diğer granülomlarda, makrofajlar apoptotik ölüme uğrayarak bakterin üremesini destekleyen nekrotik bir alan oluşturabilir (histolojide görülen kazeifiye granülomların oluşumu). Nekrotik alanlar bronş ağacına rüptüre olduğunda, basil yüklü damlacıklar aerosol haline gelmek üzere hava yoluna salınır (21).

Bulaştırıcı tüberküloz hastası ile karşılaşıldıktan sonra olguların büyük kısmında immün sistem tarafından basil eradike edilir. Geri kalan grupta ortalama 8 hafta sonra tüberkülin deri testi (TDT) pozitifleşir. Bu durumda kişinin bağışıklık durumu, genetik direnci ,bakterinin miktarı ve virülansına göre kişinin hastalığı ya progrese olur ya da sınırlandırılır (22). Bakteriler vücutta yok edilemez ise artabilir, fakat bağışık yanıt ile milimetrik kazeifiye lezyonlar meydana gelmesiyle birlikte koruyucu immünite gelişir. Böylece TDT pozitifleşip hastalığın semptomları, bulguları, laboratuvar ya da radyoloji bulguları olmayan yani aktif hastalık olmayan bir durum ortaya çıkar. İnflamasyonu sınırlayan koruyucu bağışıklığın geliştiği az sayıda basilin dorman halde kaldığı bu duruma latent enfeksiyon adı verilmektedir. Eğer bağışıklık sistemi inflamasyonu sınırlayamazsa büyük çaplı kazeifiye lezyonlar meydana gelir, basiller kan ve lenf yolu ile öncelikle akciğer olmak üzere tüm vücuda yayılır. Şekil 4’de TB enfeksiyonu ve hastalığın gelişimi görölmektedir. Enfeksiyon gelişmesinden sonra en sık 5 yıl içinde gelişen bu duruma primer tüberküloz denir. Enfeksiyon sonrasında hastalığa sebep olmayıp dorman halde kalan basillerin ilerleyen dönemlerde çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen hastalığa ise sekonder tüberküloz (reaktivasyon tüberkülozu) denir (10).



Şekil 4 TB Enfeksiyonu ve Hastalığın Gelişimi

2.4. Bağışıklık Yanıtları

Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yanıtları her zaman *Mycobacterium tuberculosis*'i yok etmez ve bakterilerin latent durumda yıllarca hayatta kalmasına izin verebilir. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtı *M. tuberculosis* bileşenlerinin çoklu patern tanıma reseptörleri (Toll like benzeri reseptörler gibi) tarafından tanınmasından sonra aktive edilir. Makrofajlar, nötrofiller, monositler ve dentritik hücreler gibi fagositik hücreler akciğerlerdeki enfeksiyon bölgesine çağırılır. Adaptif bağışıklık yanıtı gecikmeli başlangıç ile karakterizedir ve enfeksiyondan yaklaşık 42 gün sonra ortaya çıkar.

M. tuberculosis'in granülomlarda tutulmasına büyük ölçüde T hücreleri ve ilişkili sitokinler, özellikle interferon gama ve tümör nekroz faktörü aracılık eder. T hücreleri ayrıca perforinler, granülizinler gibi antibakteriyel aktiviteye sahip faktörleri ve katelisidin gibi antimikrobiyal peptitleri indükler. Hücre aracılı bağışıklık geliştiğinde *M. tuberculosis*'in yayılması engellenebilir, ancak çoğu hasta latent tüberküloz enfeksiyonunu sürdürür (19,20).

Latent tüberküloz enfeksiyonunun yeniden etkinleştirilmesi için spesifik mekanizma belirsizdir, ancak zayıflamış bağışıklık ile ilişkili olabilir. CD4⁺T hücreleri tükenen HIV'li hastalar, TB reaktivasyonu için yüksek risk altındadır. TB'nin reaktivasyonuna sebep olabilecek diğer durumlar ; diabetes mellitus, kortikosteroid veya kemoterapi gibi immünosupresif ajanlarla tedavi, malnütrisyon, silikozis, hematolojik malignite, üremi, gastrektomi ve ilerlemiş yaştır (23).

2.5. Anamnez ve Fizik Muayene

2.5.1 Anamnez

2.5.1.1. Ana Şikayetler

TB semptomları en sık 2 hafta veya daha uzun süren produktif ya da non produktif olabilen öksürük olmak üzere, hemoptizi, göğüs ağrısı, sırt ve yan ağrısı, eğer lezyon yaygınsa ya da plevra sıvısı fazla ise nefes darlığı, larinks tutulumu varsa da ses kısıklığı görülebilmektedir (24). Genel semptomlar ise ateş, kilo kaybı, halsizlik, erken yorulma, gece terlemesidir. Çocuklarda sık görülen semptomlar ise ateş (%94,3), öksürük (%77) ve kilo kaybı (%55,2)' dir (25). Bu semptomların biri ya da daha fazlası olan hastalarda tüberkülozdan şüphelenmek gerekir, bazı hastalarda hiçbir semptom olmayabilir(26).

2.5.1.2. Öz Geçmiş

HIV enfeksiyonu, DM, silikoz, maligniteler, tümör nekroz faktörü alfa antagonistlerinin veya diğer immünosupresif ilaçların kullanımı dahil olmak üzere TB için risk faktörleri ve BCG aşısının varlığı sorulmalı, aktif TB'li bir kişiyle yaşamak, yüksek oranda tüberküloz olan bölgelerde yaşamak veya seyahat etmek, evsizlik, hapisshanede kalmak, yetersiz beslenme dahil olmak üzere TB ile ilişkili sosyal faktörleri sorulmalıdır (16,36).

2.5.2 Fizik Muayene

Muayene bulguları akciğer tüberkülozunda genellikle azdır. Lokalize ral, ronküs duyulabilir. Konsolide alan varsa bronşial ses duyulabilir. Subfebril ateş, kaşeksi gibi nonspesifik bulgular olabilir. Fizik muayene ayırıcı tanıda daha çok yardımcı olur (2).

Hastalar ekstrapulmoner tutulum belirtileri için dikkatlice kontrol edilmelidir. Tüberküloz lenfadeniti olan hastalarda lenfadenopati, genitoüriner TB hastalarında üriner semptomlar (dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma ve hematüri gibi), sırt veya yan ağrısı ve infertilite, kemik ve eklem TB'si olan hastalarda eklem aralığında şişme, hassasiyet ve hareket açıklığında kısıtlama, tüberküloz menenjit şüphesi olan hastalarda dikkatli nörolojik değerlendirme, abdominal tüberkülozlu hastalarda asit veya karaciğer hastalığı belirtileri,

perikardiyal TB veya plevral TB hastalarında plöritik göğüs ağrısı gözden geçirilmelidir (11).

2.6. Risk Faktörleri

Tüberküloz (TB) gelişme riski yüksek olan kişiler; bulaşıcı TB hastalığı olan kişinin yakın temasları, tüberkülin deri testi pozitif olan 5 yaşından küçük çocuklar, dünyanın tüberküloz oranlarının yüksek olduğu bölgelerden göç etmiş kişiler, HIV enfeksiyonu olan kişiler, madde bağımlıları, evsizler gibi yüksek TB bulaş oranlarına sahip gruplar, hastaneler, HIV'li hastalar için konutlar, evsiz barınakları, ıslah evleri, bakım evleri gibi tesislerde veya kurumlarda TB için yüksek risk altındaki kişilerle çalışmak veya ikamet etmek, tümör nekroz faktörü-alfa antagonistleri veya kortikosteroidler gibi immünosupresif ilaçlarla tedavi edilen durumlar, diabetes mellitus, malignite, organ nakli, silikoz, şiddetli böbrek hastalığı, düşük vücut ağırlığı, baş ve boyun kanseri gibi bağışıklık sistemlerini zayıflatan tıbbi durumlar (27).

Yaklaşık 810 bin kontrol ve 8 bin TB vakası içeren bir çalışmada statin tedavisi aktif TB riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (28). Literatüre baktığımızda pozitif balgam yayması veya kaviter akciğer TB'si olan hasta ile temastı olma, artmış TB enfeksiyonu veya hastalığı riski ile ilişkili olduğunu destekler çalışmalar mevcuttur (25,26). Daha genç yaşta TB maruziyetinin 5 yıllık kümülatif TB riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

HIV enfeksiyonu, TB gelişimi için en büyük risk faktörlerinden biridir. DSÖ tahminleri HIV'li hastaların aktif TB hastalığı geliştirme olasılığı HIV'siz kişilere göre 15-22 kat daha fazladır (5). TNF antagonistlerinin özellikle romatoid artritli hastalarda TB riski ile ilişkili olduğu, kortikosteroidlerin aktif TB riskini arttırdığı gösterilmiştir (28-30). Ek olarak romatizmal hastalıkların da tek başına TB riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (30). Bir sistematik derlemede diabetes mellitusun TB riskini 3 kat arttırdığı gözlenmiştir (31). Malignitenin de benzer şekilde TB riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32).

2.7.Tanı

Şüpheli semptomları olan ve endemik bölgede ikamet etme veya seyahat etme öyküsü olan hastalarda TB'den şüphelenilmelidir. Pulmoner TB'nin en sık görülen semptomu 2 haftadan uzun süren prodüktif öksürüktür. Diğer solunum semptomları; dispne, göğüs ağrısı ve hemoptizi, konstitüsyonel semptomlar; iştahsızlık, kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi olabilir.

Solunum örneğinde Mycobacterium tuberculosis'in tanımlanması, uyumlu klinik semptomları olan hastalarda akciğer TB tanısını doğrular. Bakteriyolojik tanı için kullanılan temel inceleme balgam yaymasıdır. Diğer test nükleik asit amplifikasyon testidir (NAAT). İkiye ayrılır. Amplifiye M. tuberculosis direct (MTD) testi ve Rifampisin duyarlılığını da test eden Xpert MTB/Rif testidir. Tanı için altın standart olan test ise sıvı ve katı mikobakteriyel kültür (34,(33).

Tanı genellikle ek tetkikler ile desteklenir. Özellikle göğüs radyogramı semptomu olan hastalarda istenir. Seçilmiş hastalardan idrarda lipoarabinomannan (LAM) gibi bakteriyel ürünlerin tespiti için idrar örneği incelenir ve tüberkülin deri testi (TDT) ve/veya interferon gama salınım testi (IGRA) yapılır. Ancak bu testler daha önce tedavi görmüş TB veya latent TB enfeksiyonu olan hastalarda da pozitif olabilir.

Uygun şekilde toplanmış örneklerden M. tuberculosis'in izole edilememesi, klinik veya radyografik bulguları TB'ye işaret eden hastalarda aktif TB tanısını dışlamaz. Tanı koymadan önce bronkoalveolar lavaj ve biyopsi ile diğer tanı prosedürlerini düşünülmelidir. TB tedavisine başladıktan sonraki 2 ay içinde klinik veya radyolojik yanıt, tanıyı ve tedaviye devam edilmesini gerektiğini destekler.

2.7.1. Ayırıcı Tanılar

Tablo 1: Tüberküloz dışında kaviter akciğer hastalığına sebep olan hastalıklar

Malignite • Akciğer kanseri, özellikle skuamöz hücreli karsinom • Lenfoma • Kaposi sarkomu • Lenfomatoid granülomatozis • Metastatik hastalık
Pulmoner emboli
Otoimmün veya granülatöz hastalıklar • Wegener granülomatozu • Pulmoner sarkoidoz
Kriptojenik organize pnömoni
Langerhans hücreli histiyositoz
Bakteriyel enfeksiyonlar • Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus • Tüberküloz dışı mikobakteriler
Mantar enfeksiyonları • Pulmoner aspergilloma • Pneumocystis pnömonisi (34). • Mukormikoz • Histoplazmoz
Paraziter Enfeksiyonlar Echinococcus granulosus (hidatik kist) veya Echinococcus multilocularis (37)

Testlere Genel Bakış

2.8.1.Radyoloji

Radyolojik olarak hasta ilk önce akciğer grafisi ile değerlendirilmeli. Göğüs röntgeninin TB tanısı koymada duyarlılık %70-80, özgüllük %60-70'dir. Şekil 5'de TB tanısı almış bir hastasının PA akciğer grafisi görüntüsü görülmektedir. Tanıya bakteriyolojik bulgular ve klinik özellikler ile birlikte karar vermek gerekir, tek başına radyoloji ile tüberküloz tanısı koymak uygun bir yaklaşım değildir(35).



Şekil 5. TB hastasının PA akciğer filmi. Sol akciğer orta zonda ince duvarlı kavite ve etrafında retiküler dansite görülmekte.

En sık üst lob apikal ve posterior, alt lob süperiyor segmentler tutulur. İnfiltrasyon, kavite, atelektazi, fibrozis görülebilir. DM, HIV pozitifliği, böbrek yetmezliği gibi bağışıklığın baskılandığı durumlarda alt lob tutulumları, plevral efüzyon, kitle ve pnömotoraks gibi atipik tutulumlar görülebilir. Nadir bir durum olan endobronşial tüberkülozda röntgen normal olabilir.

Akciğerin parankimindeki infiltrasyonlar, kaviteler, mediastinal yapılar, plevraya komşu yapılar bilgisayarlı tomografi ile daha net görülebilir. Tüberkülozun aktif olup

olmadığı daha yüksek duyarlılıkla gösterilir. Eğer kavite ,tomurcuklanan ağaç manzarası ve konsolide alanlar varsa aktif hastalık varlığı düşünülür (2).

2.8.2. Balgam analizi

Tüberküloz tanısı koyabilmek ve basili gösterebilmek için en az 2 balgam örneği (önerilen 3 sabah balgamı) toplanmalıdır. Bu örneklerden, yayma mikroskopisi, nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT), sıvı ve katı besiyerlerinde kültür çalışılmalıdır. TB olan çocuklardan izolasyonu yetişkinlere göre daha zordur, bu nedenle gastrik aspirat, bronkoalveolar lavaj veya doku biyopsisinden alınan örnekler yardımcı olabilir.

2.9 Klinik skorlamalar

Klinik skorlamaların geçerliliği, çalışılan popülasyondaki tüberküloz prevalansı ile yakından ilişkilidir ve diğer ortamlara genelleştirilemeyebilir. Yapılan bir çalışmada acil servise pnömoni veya tüberküloz şüphesiyle başvuran 5.079 hasta göğüs röntgeni ve klinik özelliklerini değerlendirilmesinde, TB tanısını koydurucu klinik skorlamanın negatif prediktif değeri %99,7 ve duyarlılığı ise %96,4 olarak bulunmuştur. Skorlama tüberküloz öyküsü veya önceki pozitif TDT sonucu olmayan, göçmen olmayan, evsiz olmayan, yakın zamanda hapse girmemiş, kilo kaybı olmayan, göğüs röntgeninde apikal infiltrasyon veya kaviter lezyon olmayan hastaları içermektedir (36).

2.10. Kan testleri

2.10.1 Rutin Kan testleri

Tam kan sayımında lökositöz, lökopeni, artmış monosit ve eozinofil sayıları görülebilir. Dissemine TB de anemi sık görülür (37). Biyokimyada C reaktif proteinde ve sedimentasyonda artış olabilir.

2.10.2. İnterferon-Gama Salınım Testi (IGST)

Erken salgılanan antijenik hedef-6 (ESAT-6) ve kültür filtrat proteini 10 (CFP-10) gibi Mycobacterium tuberculosis antijenlerine yanıt olarak interferon üreten periferik kan

lenfositlerinin sayısını veya interferon seviyesini ölçer. Sonuçlar önceki BCG aşısından etkilenmez. Yanlış pozitif testler Mycobacterium marinum, M. szulgai ve M. kansasii'ye bağlı olabilir, ancak diğer tüberküloz dışı mikobakterilerde bu durum görülmez. IGST'ler yalnızca kan örnekleriyle kullanım için onaylanmıştır (38). IGST pozitifliği aktif hastalığı göstermez, latent tüberküloz enfeksiyonunda da pozitif olabilir. Bu yüzden tanıda kullanımı önerilmez.

Amerikan Toraks, Enfeksiyon Dernekleri ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (ATS/IDSA/CDC) hastalarda TDT yerine IGST düşünülmesine ilişkin tavsiyeleri şunlardır: Beş yaş ve üzeri düşük-orta hastalık progresyonu riski olan M. tuberculosis ile enfekte olması muhtemel hastalar, M. tuberculosis ile enfekte olma olasılığı düşük hastalar ve beş yaş altı tüm hastalar (39).

2.11. Balgam

2.11.1. Balgam Toplanması

Üç sabah balgamı örneği alınması önerilir. Balgam çıkarmada güçlük çeken veya aside dirençli basil negatif yayması olan ve tüberkülozdan hala şüphelenilen hastalar için fleksible bronkoskopik örnekleme üzerinden balgam indüksiyonu düşünülmelidir. İndüklenmiş balgam yoluyla solunum örneği alınamayan yetişkinler için ise fleksible bronkoskop ile direkt örnekleme düşünülmelidir (39). Toplanan balgam miktarı 3-5 ml olmalıdır, teksif olanağı olan yerlerde mikroskopik inceleme balgam teksif ile yapılmalıdır. Teksifle tanı oranı % 18 artar(40). Eğer teksif yapılamıyorsa direk mikroskopi yapılır. 300 alanda 1-2 basil bulunması şüpheli , 100 alanda 1-9 basil: 1 (+), 10 alanda 1-9 basil: 2 (+), her alanda 1-9 basil: 3 (+) her alanda 9'dan fazla basil: 4 (+) olarak kabul edilir.

2.11.2. Mikroskopi ve Kültür

2.11.2.1. Yayma mikroskopisi

Akciğer, larinks, milier TB şüphesi olan tüm hastalarda aside dirençli basil (ARB) yayma mikroskopisi yapılmalıdır. Rapor edilmiş tanı duyarlılığı %30-60'tır. Boyama için diğer numuneler bronş yıkama, mide aspirasyonu, idrar, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, plevral doku, periton sıvısı, perikardiyal sıvı veya diğer biyopsi örneklerinden elde

edilebilir. Boyama, *M. tuberculosis*'in yanı sıra diğer *Mycobacterium* türlerini de tanımlar(39) Alınan numunelerden aside dirençli basili bulmak için Ehrlich-Ziehl-Neelsen(EZN) ile boyanır. Basiller asit ile karşılaştıklarında boya vermezler ve pembe - kırmızı çomak şeklinde görülürler. (41).

2.11.2.2.Kültür

Mikobakteriyel kültür, TB tanısı için altın standarttır. Toplanan tüm örnekler için hem sıvı hem de katı mikobakteriyel kültürler yapılmalıdır. Üreme sıvı besi yerinde 1-3 hafta iken katı besiyeri olan Löwenstein Jensen de 3-8 hafta sürebilir(42) Sıvı besiyeri olarak kullanılan sistemlerden en sık kullanılanı BACTEC460 olup pozitif vakalarda üreme 5 gün iken negatif vakalarda 24 günde sonuç verebilmektedir (43). Şüpheli ekstrapulmoner TB bölgelerinden alınan örneklerden kültür gerçekleştirilmelidir. *M. tuberculosis*'in akciğer tüberkülozu olan çocuklardan izolasyonu yetişkinlerden daha zor olabileceğinden, indüklenmiş balgam kültürü, bronkoalveolar lavaj, gastrik aspirat veya nazofaringeal aspirat düşünülmelidir. İlaç duyarlılık testi mümkünse tüm izolatlara yapılmalıdır (33). Başlangıçta IDT yapılsın ya da yapılmasın bir hastada 3. ay ve sonrasında yeniden kültürde üreme olursa, IDT nin tekrar yapılması önerilir.

2.11.2.3. Mikroskopik gözlem ilaç duyarlılığı (MODS) testi

Sıvı et suyunda *M. tuberculosis*'in büyümesini ve ilaç duyarlılığını saptamak için hücre kültür plakları kullanılarak mikroskopik inceleme yapılır. Standart kültürden daha hızlı sonuç verir (44). Ortalama sonuç alma süresi 9 gün duyarlılığı %92'dir (45). Manuel ve maliyeti ucuz olması açısından değerlidir.

2.11.2.4.Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)

Akciğer TB şüphesi olan hastalarda ilk solunum numunesinde NAAT yapılması düşünülmelidir. Mevcut testler arasında Amplifiye *Mycobacterium tuberculosis* Direct (MTD) testi veya Xpert MTB/Rif testi bulunur. Hızlı sonuç vermesi (saatler içinde) ve *M. tuberculosis* ile tüberküloz olmayan mikobakterileri ayırt etmeye olanak sağlar. TB için orta veya yüksek şüphesi olan ve aside dirençli basil yayması negatif olan hastalarda pozitif

NAAT, doğrulama da kullanılabilir, negatif NAAT ise hastalığı dışlamak için kullanılamaz. TB için düşük klinik şüphesi olan hastalarda, yüksek oranda yanlış pozitif sonuç nedeniyle NAAT genellikle uygulanmaz. Şüpheli ekstrapulmoner TB bölgelerinden toplanan örneklerde NAAT kullanımı düşünülmelidir (33).

2.12 Cilt testi

Tüberkülin deri testi (TDT) nin amacı, Mycobacterium tuberculosis kültürlerinden elde edilen antijenik bileşenlerin basil ile enfekte olan kişide gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonu yapmasıdır (2). İntradermal inokülasyondan 48-72 saat sonra cilt endurasyonunun boyutu, hücresel infiltratların kapsamı ile ilişkilidir. Testin özgüllüğü düşüktür, çünkü tüberküline özgü cilt reaksiyonları BCG aşısı ve tüberküloz olmayan mikobakterilerle enfeksiyon nedeniyle de gerçekleşebilir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda yanlış negatif test ortaya çıkabilir. Standartlaştırılmış sonuçlar elde etmek için iyi eğitilmiş personel gerektirir (46). TDT'nin sınırlamalarına baktığımızda yanlış negatif TDT sonuçları hasta, uygulama ve okuma kaynaklı olabilir. Yanlış negatif sonuçlarla ilişkili hasta faktörleri; Kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV, tifo, bruselloz, tifüs, cüzzam, boğmaca, tüberküloz plörezi, Güney Amerika blastomikozu dahil enfeksiyonlar, yakın zamanlı canlı virüs aşısı (kızamık, kabakulak, çocuk felci, suçiçeği) yapılması, kronik böbrek yetmezliği, şiddetli protein eksikliği, afibrinojenemi, lenfoid organların işlev bozukluğu (Hodgkin hastalığı, lenfoma, lösemi, sarkoidoz), kortikosteroidler ve immünosupresan ilaçlar, şiddetli stres (ameliyat, yanıklar, greft-versus-host reaksiyonu) yaşıdır (yeni doğan, yaşlı).

Yanlış negatif sonuçlara neden olabilen uygulanması ve okunması ile ilgili faktörler; uygun olmayan tüberkülin seyreltme, çok az antijen enjekte etmek, intradermal enjeksiyon yerine deri altı enjeksiyon, tüberkülin enjektöre çekildikten sonra gecikmeli uygulama, diğer cilt testlerine yakın enjeksiyon, testi değerlendirenin deneyimsizliği, testi değerlendirenin önyargısı, kayıt hatasıdır (47). Yanlış pozitif TDT sonucu ile ilişkili faktörler ise; önceki BCG aşısı, tüberküloz olmayan mikobakterilere maruz kalma, enjeksiyon bölgesinde endurasyondan ziyade eritem ölçümüdür (48).

2.13 İdrar çalışmaları

İdrarda lipoarabinomannan (LF-LAM) testi, tüberküloz teşhisi için FDA tarafından onaylanmamıştır. LF-LAM, HIV'li yetişkin hastalarda TB teşhisine yardımcı olmak için, ayrıca TB belirti ve semptomları olan CD4+ T hücre sayısı ≤ 100 hücre/mcL hastalarda veya CD4+ T hücre sayısından bağımsız olarak ciddi hastalığı olanlarda kullanılabilir. Tarama amacıyla LF-LAM kullanılmamalıdır (49).

2.14. Diğer tanı testleri

Adenozin deaminaz (ADA) pürin nükleotid katabolizmasında inozin ve deoksiinozini irreversibl olarak aminazin ve deoksiaminazine deaminize eden enzimdir. ADA plevral TB tanısında kullanılabilir. Plevral TB tanısı için ADA'nın duyarlılığı %92.4 ve özgüllüğü %89,1'dir (50). Yapılan çalışmalarda tüberkülozlu hastaların sadece plevral sıvılarında değil omurilik sıvısında da ADA aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (51).

2.15. Yönetim ve Tedavi

2.15.1 Genel Yönetim

Tüm şüpheli veya tanı almış tüberküloz vakaları tedavinin yönetimi için öncelikle hastanın bildirimi yapılmalıdır. Bilinen veya şüphelenilen akciğer tüberkülozu olan hastanede yatan hastaları izole etmek için hava yoluyla bulaşan hastalık önlemleri kullanılmalıdır.

Yeni olguda önerilen tedavi 4 ilaçla (HRZE) 2 aylık başlangıç tedavisini takiben 4 ay süreyle ikili (HR) tedavi kullanılmasıdır.

Tüm TB hastaların rutin tedavisi için doğrudan gözetimli tedavi (DGT) kendi kendine uygulanan tedaviye (SAT) tercih edilir. Bazalde anormallikleri olan veya karaciğer fonksiyon bozukluğu riski yüksek olan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerini izlenilmelidir. Mümkün olduğunda, tüm izolatlarda ilaç duyarlılık testi yapılmalıdır (52).

2.15.2.Tedavi

Tbc tedavisinde kullanılan ilaçlar birinci seçenek ve ikinci seçenek ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Birinci seçenek ilaçlar; izoniazid, rifampisin, etambutol streptomisin, pirazinamiddir. Hastaların büyük kısmında bu ilaçlar kullanılır (Tablo 2) (53). İkinci seçenek ilaçlar; protoinamid, etionamid, paraminosalisilik asid, tiasetazon (amitiozon), sikloserin, kinolonlar ve streptomisin aminoglikozidler olan kapreomisin, kanamisin amikasinidir (Tablo 3). Bu grup ilaçlar ilaca dirençli tüberküloz hastalarında tercih edilir.

Tablo 2: Birinci seçenek TB ilaçları ve dozları

	Mg/kg	Maksimum doz, mg
İzoniiazid	5 (4-6)	300
Rifampisin	10 (8-15)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	2000
Etambutol	20 (15-20)	1500
Rifabutin	5	300
Streptomisin	15 (12-18)	1000

Tablo 3: İkinci Seçenek TB ilaçları

Grup A	Kinolonlar (Bu gruptan tedavide bir ilaç kullanılır)
	-Levofloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin
Grup B	İkinci grup enjeksiyon ilaçları (Bu gruptan tedavide bir ilaç kullanılır)
	-Amikasin, Kapreomisin, Kanamisin
Grup C	Diğer temel ikinci seçenek ilaçlar (Yeterli bir tedavi rejimi oluşturmak için bu gruptan 2-4 ilaç kullanılır)
	-Etyonamid/Proteinamid, Sikloserin/Terizidon, Linezolid, Klofazimin
Grup D	Yukarıdaki ilaçlar yetersizse D2 D3'ten ilaçlar eklenir)
	D1 Pirazinamid etambutol Yüksek doz izoniyazid
	D2.Bedaquilin, Delamanid
	D3 PAS İmipenem/Silastatin, Meropenem, Amoksisilin/ Klavulonat, Thioasetazon

Tanı konulduğunda tedaviye standart 4 ilaçla başlanır. İdame tedavide en az 2 ilaç bulunmaktadır. Tedavinin düzenli ve yeterli süre kullanılması çok önemlidir aksi durumda tedavi başarısızlığı ve nüks riski artış göstermektedir. Uygun olmayan tedavi ile dirençli Mutantlar artar. Standart tedavide başlangıç olarak özellikle bakterisidal aktivite planlanmakta ve birinci seçenek ilaçlar izoniyazid, rifampisin. etambutol, pirazinamid kullanılmaktadır.

Yeni olgularda iki ay tamamlandığında balgam ARB negatif ise idame tedaviye geçilir. Eğer ARB pozitif ise başlangıçtaki tedavi 1 ay daha uzatılır. Eğer üçüncü ayın sonunda ARB pozitif ise hasta dirençli TB olgularını tedavi eden hastaneye sevk edilir. ARB sonucu negatif ise idameye geçilir.

İlaçların yan etkileri majör ve minör olarak ikiye ayrılmaktadır. Minör yan etkiler ilaç tedavisini bırakmayı gerektirmezken, majör yan etkiler tedavinin kesilmesi, hastaneye yatırışı veya tedavi rejim değişikliğini gerektirebilir (54).

2.15.3. Birinci seçenek ilaçların yan etkileri

İzoniazid

İzoniazide (INH) bağlı hepatotoksisite, subklinik olabileceği gibi fatal seyir de gösterebilir. Toksik hepatit düşük insidanslıdır. Tek başına INH verildiğinde %0.6'ya kadar, diğer tüberküloz ilaçları ile birlikte verildiğinde %1.6-2.7'ye kadar çıkabilmektedir (55). Toksik hepatit riski yaşla birlikte artmaktadır ve kadınlarda görülme oranı daha fazladır (56). İlerlemiş karaciğer hastalığı veya serum alanin aminotransferazı (ALT) normalin üst sınırının > 3 katı olan hastalar için daha az hepatotoksik ajan içeren alternatif rejimi başlangıcı düşünülmelidir.

Başlangıçta karaciğer fonksiyon testinde anormallikler olan, hepatotoksisite ile uyumlu semptomlar gelişen veya kronik olarak alkol tüketen, başka hepatotoksik ilaçlar alan, viral hepatiti olan veya karaciğer hastalığı olan, HIV enfeksiyonu veya önceden ilaca bağlı karaciğer hasarı öyküsü olan hastalar için aylık karaciğer fonksiyon testleri önerilir.

Serum aminotransferaz aktivitesi, latent tüberküloz (TB) enfeksiyonu için tedavi edilen hastaların %10-20'sinde normalin üst sınırının 5 katına kadar artar, ancak sıklıkla normale döner.

Asemptomatik hastalarda hepatik transaminazlarda normal üst sınırın >5 katı veya semptomatik hastalarda normal üst sınırın >3 katı artış olduğu zaman tüm hepatotoksik ajanları durdurulması düşünülmelidir. Hepatik transaminaz düzeylerinin normale dönmesinden sonra, tedaviye yeniden başlama kararı vaka bazında verilmelidir. INH, piridoksinin idrarla atılımını artırır. Böylece INH, piridoksin (B6 vitamini) eksikliğine yol açarak periferik nöropati ve merkez sinir sistemi semptomlarına neden olabilir. Sık görülen bir yan etki değildir (<%0.2)(57). Bu yüzden B6 vitamininin rutin başlanması önerilmez. Diyabet, alkolizm, yetersiz beslenme veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, ileri yaştaki hastalar, HIV enfeksiyonu olan hastalar, hamile veya emziren kadınlar, nöropati riski yüksek olan tüm kişilere verilir. B6 vitamin dozu 25-50 mg/gündür. İzoniyazidin diğer yan etkileri; merkezi sinir sistemi yan etkileri, lupus benzeri sendrom, aşırı duyarlılık reaksiyonları, monoamin (histamin/tiramin) zehirlenmesi ve diaredir (52),(58).

Rifampisin

Rifampisin (RIF)' de INH gibi hepatotoksositeye sebep olabilen bir tüberküloz ilacıdır. Fakat bu yan etki INH'e göre daha azdır. İlaç aralıklı olarak alındığında grip benzeri sendrom görülebilir (59). Trombositopeni, hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği ve trombotik trombositopenik purpura gibi ciddi immünolojik reaksiyonlar nadiren (%1 den az) görülmekle beraber ilaç kesilmesine sebep olabilir (60). Giysi veya kontakt lensleri ve vücut sıvılarında turuncu renk değişikliğine sebep olabilir. Tedaviye başlarken hastaya bu konuda bilgi vermek gereklidir (61). RIF bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalar, deri döküntüsü ve kaşıntı yapabilir (62). İlaç etkileşimi görülebilir. Özellikle narkotik ilaçlarla, varfarinle ve hormonal kontraseptif ilaçlarla etkileşim görülebilir. Bu nedenle hormonal kontraseptif kullanan üreme potansiyeli olan kadınlara, rifampisin içeren bir rejim alırken bir bariyer kontrasepsiyon yöntemi eklemeleri tavsiye edilmelidir (52).

Pirazinamide

Pirazinamid (PZA) de INH ve RIF de olduğu gibi hepatotoksositeye sebep olan bir antitüberküloz ilaçtır. Bulantı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal yan etkiler, semptomatik tedavi ile kontrol altına alınabilir (63). PZA, ürikasidin böbrekten atılımını azaltarak serumdaki konsantrasyonunun artmasına sebep olur. Genellikle asemptomatik hiperürisemi görülür. Nonsteroid cevap veren eklem ağrıları olabileceği gibi nadiren de olsa akut gut artriti gelişebilir (60). Ciltte dermatit, geçici mobiliform döküntüler, fotosensitivite olabilir (52).

Etambutol

En önemli yan etki optik nörittir ve doza bağlı gelişir. Tanı konduğunda ilaç kesilmelidir. Günümüzde 15-20 mg/kg/gün kullanıldığından nadir görülen bir yan etki olduğu için rutin göz muayenesi önerilmez fakat hastanın yeni başlayan küçük yazıları okumada zorluk çekmesi durumunda doktora başvurması gerektiği bilgisi verilmelidir (64). Kutanöz reaksiyonlar tedavi edilen hastaların %0.2-%0.7'sinde ortaya çıkabilir (52).

2.14.4. İlaç İntoleransı

Birinci basamak rejimleri değiştirme kararları, tipik olarak yalnızca önemli intoleranslar için ve deneyimli kişiler tarafından verilir. Pirazinamid tedaviye dahil edilemiyorsa, başlangıç fazı için izoniazid, rifamisin, artı etambutol ve ardından 7 aylık idame fazı için İNH ve RİF önerilir. Etambutol veya İNH dahil edilemiyorsa, florokinolonlar denenmelidir. M. tuberculosis'e karşı en yüksek aktivite ile ilişkili florokinolonlar moksifloksasin veya levofloksasinindir. Eğer RİF rejime dahil edilemiyorsa, çoklu ilaca dirençli tüberküloza (MDR TB) dayalı rejim açısından hasta değerlendirilmelidir (52).

2.15.5. Adjuvan İlaçlar

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler pulmoner TB hastalarda düşünülmemelidir, ancak ekstrapulmoner TB'si olan seçilmiş hastalarda yardımcı olabilir. Steroidlerin tüberküloz menenjitli hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (65). TB perikarditte sıvı fazla ise, tamponad gelişmişse, erken konstrüksiyon bulguları varsa steroid kullanılabilir. TB ilaçlarına aşırı duyarlılık olması durumunda da kullanılabilir

Vitaminler ve Takviye preparatlar

Piridoksin

Piridoksin (B6 vitamini), izoniazid alan hastalarda periferik nöropatiyi önleyebilir. Diyabet, alkolizm, yetersiz beslenme veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, yaşlılar, HIV enfeksiyonu olanlar, hamile veya emziren kadınlar, nöropati riski yüksek olan tüm kişilere verilir. Dozu oral 25-50 mg/gündür. Semptomatik periferik nöropatili hastalar için günde 100 mg'lık artırılmış doz kullanılır.

Vitamin D

D vitamininin, enfeksiyonların tedavisinde rol oynayabilecek immün düzenleyici fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir. In-vitro yapılan çalışmalarda 1,25-dihidroksivitamin D mikobakterilerin makrofajlar tarafından öldürülmesini arttırdığı tespit edilmiştir (66).

2.16 Tedaviye uyumu etkileyen faktörler

Hastalar, tüberküloz tedavisine uyumu etkileyebilecek faktörler açısından değerlendirilmelidir. Bu faktörler; sağlık tesislerine yetersiz erişim, evsizlik, iş çalışma saatleri, yoksulluk, dil engelleri, kültürel inançlar, madde bağımlılığı, ruh sağlığı durumu, tedaviyi engelleyebilecek tıbbi durumlar (67).

Tedaviye uyumsuzluk için tanımlanmış risk faktörlerine dayalı bireyselleştirilmiş tedavi planının geliştirilmesi tavsiye edilir. Bakıma erişimin arttırılması, tedaviye bağlılığı motive etmek için teşvikler, belirlenen psikososyal veya tıbbi sorunlara yardımcı olabilecek kurumlara yönlendirmeler yoluyla tedaviye bağlılığın önündeki engelleri kaldırmak için bir plan yapılmalıdır. Uyumsuzluk ve ilaç direncinin sonuçları da dahil olmak üzere TB bulaşması ve tedavisi konusunda eğitim verilmelidir. Halk sağlığını tehdit eden hastalarda, tüberküloz tedavisi ve takibine uyulmadığı belgelendiğinde, en az kısıtlayıcı önlemler kullanılarak istem dışı hastaneye yatış veya hapsedme düşünülebilir (67).

2.17 Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT)

TB tanısı konulan hastasının tedavisinin sürdüğü sürece TB ilaçlarının her dozunun bir görevli veya sorumlu kişinin gözetiminde alması ve bunun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi biçimidir. Tedavi planı hastaya özel yapılır. Hastanın ilacını içme saati ve yeri, çalışma şartları, yaşadığı yer, sosyal durumu ve benzer özellikleri dikkate alınarak belirlenir (2). Sağlık kurumu tarafından uygulanan DGT toplum veya ev temelli DGT yerine tercih edilmelidir. Aile üyelerinin DGT uygulaması en son tercih edilir. Video gözetimli tedavi (VGT) ise teknolojinin mevcut olduğu ve uygun şekilde çalıştırıldığı durumlarda DGT 'nin

yerini alabilir (68). Bu yöntemle hastanın maddi kayıplarının, yol ve zaman kaybının önüne geçilir.

2.18 Tüberküloz Komplikasyonları

TB kronik, nekrotizan enfeksiyöz bir hastalık olması sebebiyle birçok komplikasyonu vardır. Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: TB de görülen komplikasyonlar

• Tüberkülom • Rezidüel kavitasyon • Aspergilloma • Fibrozis veya skarlar • Obstrüktif ventilasyon defektleri • Bronşektazi • Bronşit • Trakeobronşiyal stenoz • Pulmoner veya bronşiyal arterit veya tromboz • Psödoanevrizmalara bağlı masif hemoptizi (Rasmussen anevrizması) • Kronik ampiyem • Bronkoplevral fistül • Pnömotoraks • Akut solunum yetmezliği • Sepsis veya septik şok (69).

2.19 Latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavisi

INH monoterapisi, yetişkinler ve çocuklar için 6 ay tavsiye edilir. Yetişkinlerde 5 mg/kg ve çocuklarda 10 mg/kg oral yoldan günde bir kez (maksimum 300 mg/gün). Nöropati riski olan hastalara, hamilelere veya emzirenlere izoniazid ile birlikte B6 vitamini (piridoksin) verilmelidir HIV pozitiflere, silikozis olanlara, TNF-alfa blokörü ya da diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlara 9 aylık tedavi önerilmektedir.

TB insidansının düşük olduğu ülkelerde alternatif olarak 4 aylık rifampisin monoterapisi yetişkinlerde 10 mg/kg ve çocuklarda oral yoldan günde bir kez 15 mg/kg (maksimum 600 mg/gün) önerilebilir. INH ve RİF birlikte verilirse süre 3 aya düşer.

TB insidansının yüksek olduğu ülkelerde 3 ay boyunca haftada bir izoniazid ve rifapentin alternatif olarak düşünülebilir. Dozlar ise erişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar için izoniazid 15 mg/kg (maksimum 900 mg). Rifapentin (maksimum 900 mg) 10-14 kg hastalar için 300 mg, 14,1-25 kg hastalar için 450 mg, 25.1-32 kg hastalar için 600 mg, 32.1-49.9 kg hastalar için 750 mg ve 50 kg'dan fazla hastalar için 900 mg (56,74).

2.20. Tedavi Sonuç Tanımları

TB verilerini karşılaştırabilmek için standart terimler kullanılır. Ülkemizde de tüm dünya ülkeleri ile benzer şekilde terminoloji kullanılmaktadır. DSÖ'nün önerdiği altı temel tanım vardır:

Kür: Başlangıç aşamasında bakteriyolojik tanı konulan akciğer tüberkülozu olan hastalardan alınan balgam örneklerinden, birisi idameye geçerken diğer tedavi sonunda olmak üzere, en az ikisinin negatif gelmesidir

Tedavi Tamamlama: Planlanan tedaviyi öngörülen zamanda tamamlayan başlangıçta ya da tedavi bitiminde balgam örneği alınamayan hastanın tedavisinin klinik ve radyolojik iyileşmeyle birlikte sonlandırılmasıdır.

Ölüm: Tedavi aldığı sırada hastanın ölmesidir. Hasta TB ya da TB dışı nedene bağlı ölebilir.

Tedavi Başarısızlığı: Tedavinin 5. ayında hastanın balgam yayma ya da kültürünün hala pozitif olmasıdır. Pozitiflik tedavi süresince devam edebilir ya da negatif olduktan sonra pozitive dönebilir. Nüks olgularda ve takip dışı kalıp dönen olgularda da 5. Ay pozitifliği tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır.

Takip Dışı Kalan: Tedavi sürecinde TB ilaçların 2 ay ya da daha uzun süre alınmaması ya da tanı konulduktan sonra tedaviye hiç başlanmaması durumudur.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu araştırmanın popülasyonunu 01.01.2018 ile 31.01.2021 tarihleri arasında Rize Verem Savaş Dispanserinde ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde (RTEÜ EAH) TB tanısı konulan hastalardan oluşturmaktadır. Çalışmaya başlamadan önce Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (tarih:13.04.2021, karar no: 2021/68).

Araştırma için gerekli verilerin toplanmasında RTEÜ EAH bilgisayar tabanlı veri sistemi ve Rize Verem Savaş Dispanseri hasta dosya arşivi kullanıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, tüberkülozun tutulum yeri, tanıda gecikme durumu, tedavi süresi çoklu ilaç direnç durumu, ilaç sayısı ve tedavi süresi, sigara ve madde kullanımı, ilaç yan etkisi, sosyo-ekonomik durum, eğitim düzeyi gibi demografik verileri kaydedildi. Ayrıca, biyokimyasal ve mikrobiyolojik tahliller ile akciğer grafi bulguları ve eğer çekilmiş ise Bilgisayarlı Toraks Tomografi bulguları belirlendi. 18 yaş altındaki hastalar ve gebeler çalışmadan dışlandı.

3.2. Çalışmanın Tipi

Çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışmadır.

3.3. Sonlanım Noktaları

Çalışmaya akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozlu hastalar alınmıştır. Akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi başarısını etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Tedavi başarısı; yeni tanı akciğer tüberküloz vakalarında tanı anında ARB pozitif olan hastalarda 5. ve 6. aylarda balgamda ARB testlerinin negatifleşmesi, eğer balgam incelemesi yapılamıyorsa klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak düzelme; nüks tüberküloz olgularında ise 5. ve 8. ayda balgamda ARB testleri negatif olması, balgam örneği verilemiyorsa klinik, laboratuvar ve radyolojik iyileşme olarak tanımlanmıştır. Yeni ve nüks olgularında 5. ve/veya 6. ayda balgamda ARB pozitifliğinin devam etmesi tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmiştir. Akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi esnasında tüberküloz sebebiyle ya da tüberküloz dışı sebeple ölen hastalar kayda ölüm olarak geçirilmiştir

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdaki hastalara ait sürekli veriler histogram, Q-Q plot grafikleri ve Saphiro wilk testi ile normallik dağılımları açısından değerlendirildi. Normal dağılan sürekli veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca, minimum ve maximum değerler raporlanmıştır. Sürekli verilerin ikili gruplar arasında karşılaştırılması için Mann-Withney U testi kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı(n) ve frekanslar (%) olarak raporlanmıştır. Kategorik verilerin istatistiksel analizinde Pearson x2 testi ya da Fisher Exact testi kullanılmıştır.

Analizler sırasında p değeri 0.05 den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm analizler R tabanlı Jamovi istatistik programı ile yapılmıştır (The jamovi project (2019). jamovi: Version 1.6.15, <https://www.jamovi.org>)

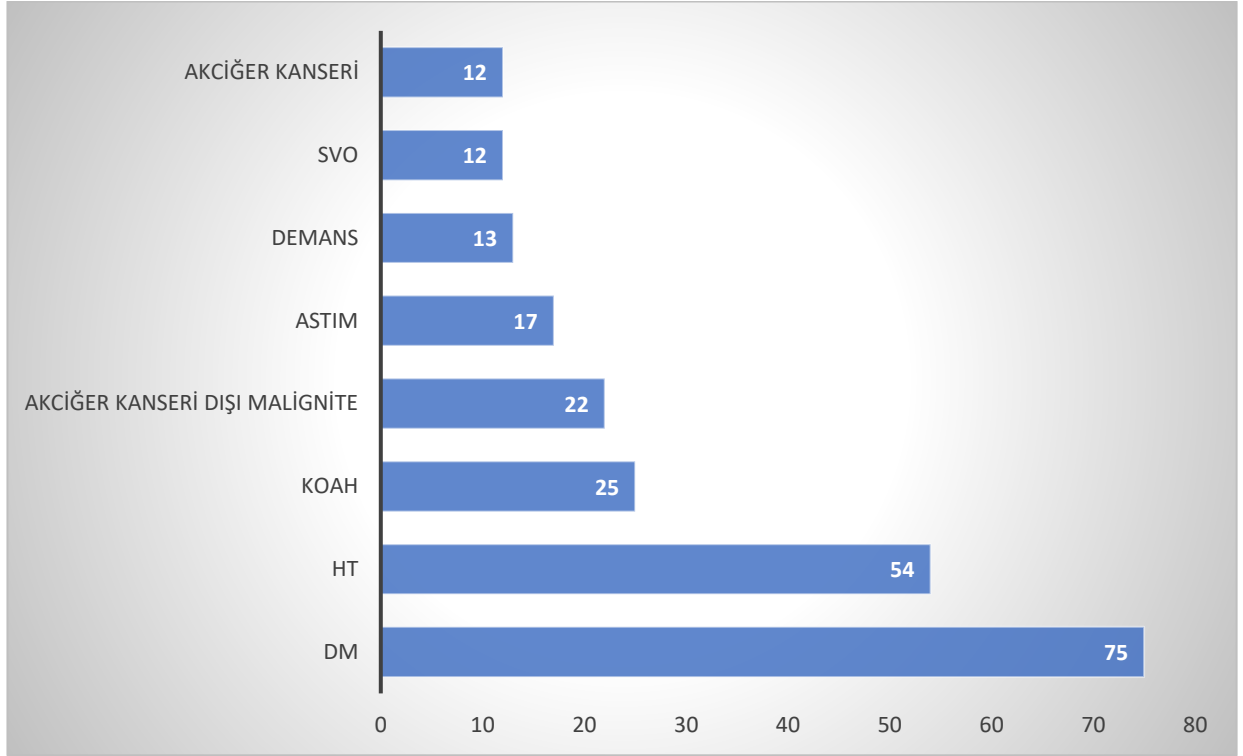
4. BULGULAR

Çalışmamıza 171 TB hastası dahil edildi. Hastaların 107 (%62,6)'si erkek ve 64 (%37,4)'ü ise kadınlardan oluşmaktaydı. Yaş ortanca değeri 54 (18-88) olarak bulundu. Hastalar sigara içme durumuna göre değerlendirildi. 63 (%36,8) hasta aktif sigara içicisi, 66 (%38,6) hasta hiç sigara içmemiş ve 42 (%24,5) hasta daha önce sigara kullanıp bırakmıştı. Başvuru anındaki semptomlar açısından değerlendirildiğinde en sık semptom öksürük olup 118 (%69) hastada saptandı. Tablo 5'te hastaların demografik özellikleri ve başvuru semptomları görülmektedir.

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri ve semptomları.

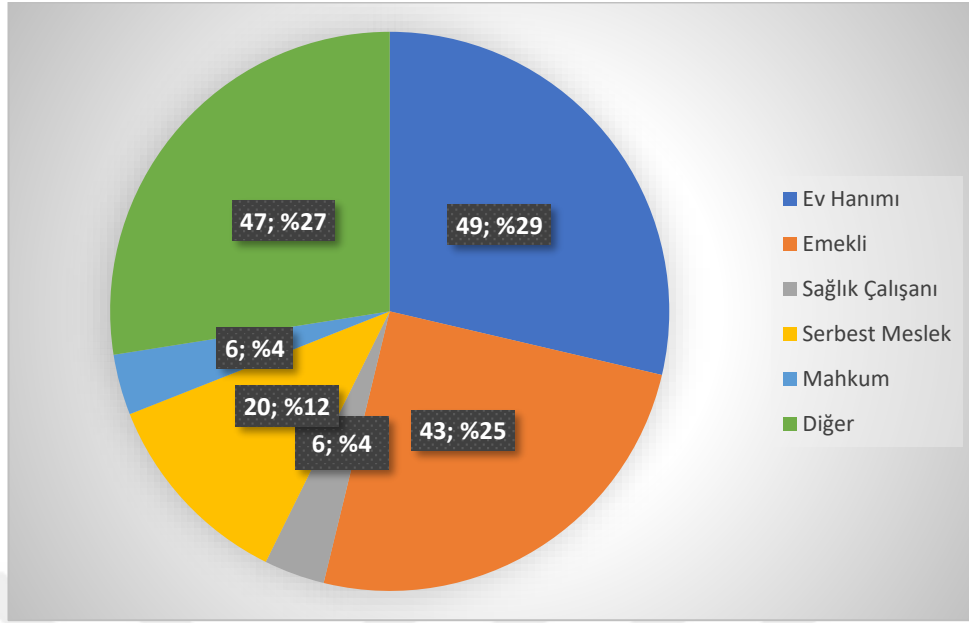
Yaş, ortanca(min-max)	54 (18-88)
Cinsiyet (n,%)	
Erkek	107 (%62,6)
Kadın	64 (%37,4)
Semptomlar (n, %)	
Öksürük	118 (%69)
Balgam	88 (%51,5)
Ateş	48 (%28,1)
Hemoptizi	18 (%10,5)
Kilo Kaybı	57 (%33,3)
Gece Terlemesi	63 (%36,8)
Sigara Öyküsü (n,%)	
Aktif Sigara İçicisi	63 (%36,8)
Exsmoker	42 (%24,6)
Hiç Sigara İçmemiş	66 (%38,6)
Alkol Kullanımı (n,%)	23 (%13,5)

Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde DM 75 (%43,9) hastada en sık görülen komorbid durum olarak saptandı. Hastaların tamamında HIV testi negatif olarak saptandı. Ek hastalıklar şekil 6’de gösterildi.



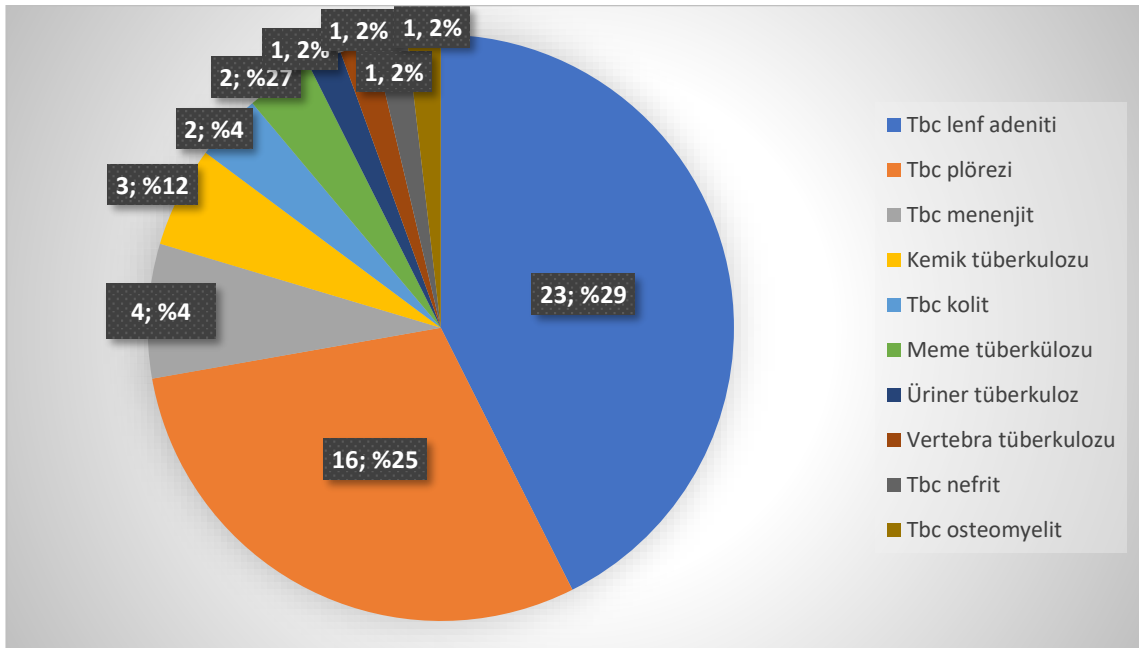
Şekil 6. Çalışma popülasyonundaki ek hastalıkların sayıları.

Çalışmaya alınan hastaların meslek açısından değerlendirildiğinde, ilk sırada ev hanımı 49 (%28,7) hastada ve ikinci sıklıkta emekli 43 (%25,1) hastada bulundu. Sağlık çalışanı hasta sayısı 6 (%4), mahkum hasta sayısı 6 (%4) idi. Şekil 7’de hastaların meslek grupları belirtilmiştir.



Şekil 7: Hastaların meslek grupları, sayı ve yüzde olarak gösterildi.

Üç yıllık sürede takip ve tedavi edilen 171 hastanın 117 (%68,4)'si akciğer tüberkülozu iken, 54 (%31,6)'ü akciğer dışı organ tüberkülozu olduğu saptandı. Akciğer ve akciğer dışı TB vakalarını demografik özellikleri, başvuru semptomları ve ek hastalıkları özellikleri ve karşılaştırması tablo 6'da , biyokimyasal ve hemogram özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir.



Şekil 8: Akciğer dışı tüberküloz olgularının tutulum yerine göre dağılımı

Tablo 6. Akciğer TB ve akciğer dışı TB olgularının demografik özellikleri, semptomları ve ek hastalıkların karşılaştırılması			
	Akciğer TB (n:117)	Akciğer Dışı TB (n:54)	p değeri
Yaş-ortanca(min-maks)	55 (18-88)	54 (25-75)	0.882
Cinsiyet (K/E)	29/88	34/20	0.001
Sigara (paket-yıl)	19.7	4,2	0.002
Sigara İçme Durumu			
Smoker	50 (%42,7)	13 (%24,1)	0.019
Exsmoker	30 (%25,6)	12 (% 22,2)	0.49
Nonsmoker	37 (%31,6)	29 (%53,7)	0.006
Alkol	19 (%16,2)	4 (%7,4)	0.116
Semptomlar			
Öksürük	114 (%97,4)	4 (%7,4)	0.001
Balgam	85 (%72,6)	3 (%5,5)	0.001
Ateş	34 (%29)	14 (%25,9)	0.672
Hemoptizi	17 (%14,5)	1 (%1,8)	0.012
Kilo Kaybı	42 (%35,8)	15 (%27,7)	0.29
Gece Terlemesi	54 (%46,1)	9 (%16,6)	0.001
Ek hastalıklar			
DM	50 (%42,7)	25 (%46,3)	0.663
HT	31 (%26,5)	23 (%42,6)	0.035
KOAH	20 (%17,1)	5 (%9,3)	0.398
ASTIM	11 (%9,4)	6 (%11,1)	0.398
SVO	7 (%6,0)	5 (%9,3)	0.436
DEMANS	8 (%6,8)	5 (%9,3)	0.579
AC CA	10 (%8,5)	2 (%3,7)	0.249
AC DIŞI CA	19 (%13,0)	7 (%16,2)	0.539

Tablo 7. Akciğer TB ve Akciğer dışı TB olgularında biyokimya ve hemogram sonuçlarının karşılaştırması			
	Akciğer TB Ortanca (min-max) (n:117)	Akciğer Dışı TB Ortanca (min-max) (n:54)	p değeri
Üre (mg/dl)	29 (16-100)	27.5 (25-33)	0.371
Kreatin (mg/dl)	0.7 (0.4-1.7)	0.65 (0.37 0.92)	0.430
ALT (U/L) tanıda	45 (5-753)	31 (20-400)	0.134
AST (U/L) tanıda	23.5 (6-445)	17 (10-300)	0.143
Sedimentasyon(mm/saat)	25.5 (5-100)	25 (15-80)	0.448
CRP (mg/dl)	35 (10-150)	25.5 (15 -80)	0.483
Hemoglobin (g/dl)	13.6 (9.5-16.1)	13.7 (12.1-14.2)	0.593
Hematokrit (%)	42.5 (28.4-50.2)	42.3 (36.7-46.2)	0.758
Trombosit (/ml*1000)	257 (108-470)	206 (145-420)	0.348
Nötrofil (/µL)	5.1 (3.5-11.5)	4.7 (3.60-8.5)	0.736
Lökosit (/µL)	10.1 (6.5-16.5)	11.6 (8.5-13.6)	0.437
Eozinofil (/µL)	0.115 (0.04-1.20)	0.12 (0.05-0.24)	0.799

Her iki grup yaş açısından benzerdi. Akciğer TB’de kadın oranı %25 iken akciğer dışı TB’de %65 olarak saptandı. Akciğer dışı TB hastalarında akciğer TB’ye göre kadın hasta oranı belirgin yüksekti (p:0.001). Başvuru semptomlarına göre karşılaştırıldığında akciğer TB hastalarında, akciğer dışı TB olgularına göre öksürük, balgam, hemoptizi ve gece terlemesi daha yüksek oranda saptandı.

Akciğer TB hastalarında akciğer dışı TB hastalarına göre sigara kullananların oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,002). Akciğer TB olgularında alkol kullanım oranı daha yüksek oranda olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Akciğer ve akciğer dışı TB olgularının biyokimya ve hemogram değerlerinin karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8. Tedavi başarısız 9 hastanın demografik ve klinik özellikleri

	Yaş	Cinsiyet	Sigara İçme Durumu	Alkol Kullanma	Ek Hastalıklar	Olgü Tanımı	Kullanılan İlaçlar	Direnç Durumu
1.Hasta	62	K	Nonsmoker	-	DM,HT,Akciğer dışı malignite	YENİ OLGU	H,R,Z,E	-
2. Hasta	36	E	Smoker	+	HT	YENİ OLGU	H,R,Z,E	IZONİASİD
3. Hasta	72	K	nonsmoker	-	Astım,DM,HT	YENİ OLGU	H,R,Z,E	-
4. Hasta	74	E	Exsmoker	-	KOAH,DM,HT, Akciğer dışı malignite	YENİ OLGU	H,R,Z,E	IZONİASİD
5. Hasta	56	E	Smoker	+	Akciğer dışı malignite,	NÜKS	H,R,Z,E,S	-
6. Hasta	77	E	Exsmoker	-	KOAH, Akciğer dışı malignite,HT	YENİ OLGU	H,R,Z,E	-
7.Hasta	66	E	Smoker	+	KOAH, Akciğer dışı malignite	YENİ OLGU	H,R,Z,E	-
8.Hasta	59	E	Smoker	+	DM,HT	YENİ OLGU	H,R,Z,E	-
9.Hasta	65	E	Exsmoker	-	KOAH	YENİ OLGU	H,R,Z,E	IZONİASİD

Akciğer tüberkülozlu 117 vakanın 108 (%92,3)'inde tedavi başarısı sağlandı. 9 (%7,7) vakada ise tedavi başarısızlığı saptandı. Tedavisi başarısız olan 9 hastanın 2 (%22,3)'si kadın ,7 (%77,7)'si erkekti. Tablo 8'de tedavi başarısız hastaların özellikleri gösterilmiştir

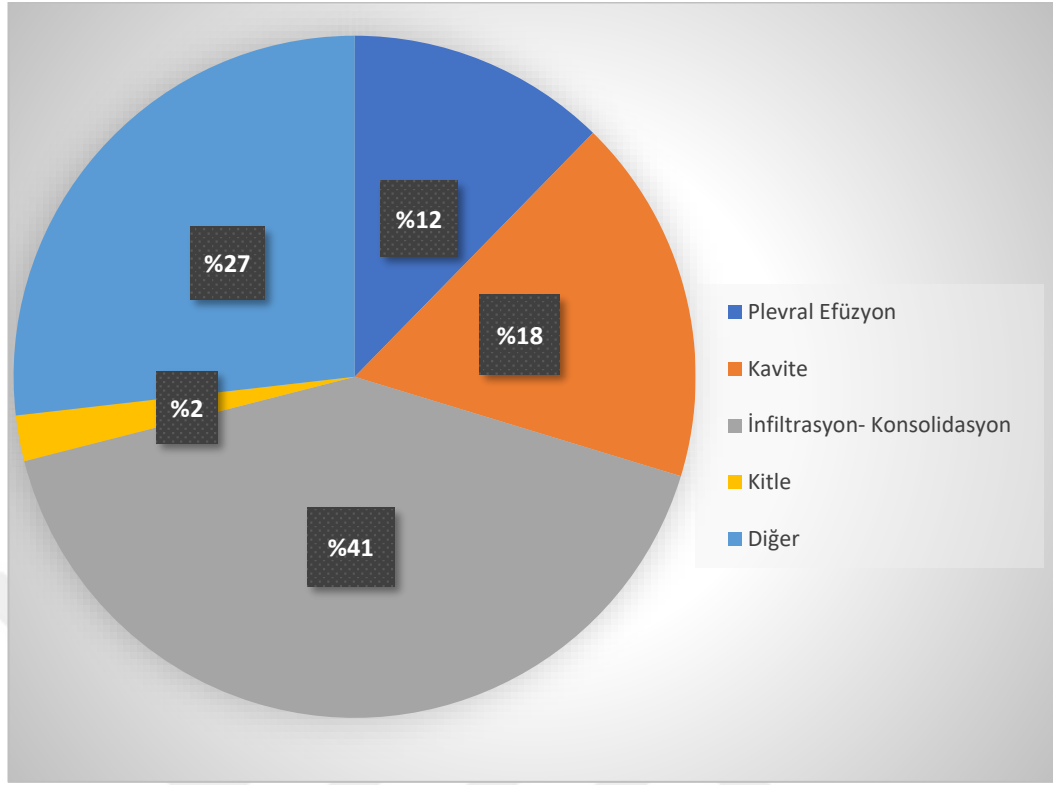
Tablo 9'da tedavisi başarılı ve tedavisi başarısız grupların demografik özellikleri, başvuru semptomları ve ek hastalıklar açısından karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 9. Tedavi başarılı ve tedavi başarısız gruplar arasındaki demografik verilerin, semptomların ve ek hastalıkların karşılaştırılması			
	Tedavi Başarılı n (108)	Tedavi Başarısız n (9)	p değeri
Yaş-ortanca(min-maks)	52.2 (18-88)	63(36-77)	0.070
Cinsiyet (K/E)	27/81	2/7	0.807
Sigara (paket-yıl)	20	30	0.177
Sigara İçme Durumu			
Smoker	46 (%42,6)	4 (%44,4)	0.914
Exsmoker	27 (%25)	3 (%33,3)	0.528
Nonsmoker	35 (%32,4)	2 (%22,2)	0.498
Alkol	15 (%13,8)	4 (%44,4)	0.017
Semptomlar			
Öksürük	105 (%97,2)	9 (%100)	0.612
Balgam	76 (%70,3)	9 (%100)	0.055
Ateş	32 (%29,6)	2 (%22,2)	0.638
Hemoptizi	13 (%12)	4 (%44,4)	0.008
Kilo Kaybı	37 (%34,2)	5 (%55,5)	0.201
Gece Terlemesi	48 (%44,4)	6 (%66,6))	0.199
Ek hastalıklar			
DM	46 (%42,5)	4 (%44,4)	0.914
HT	26 (%24)	5 (%55,5)	0.040
KOAH	16 (%14,8)	4 (%44,4)	0.047
ASTIM	10 (%9,2)	1 (%11,1)	0.067
SVO	7 (%6,4)	0 (%0)	0.430
DEMANS	8 (%7,4)	0 (%0)	0.398
AKCİĞER KANSERİ	9 (%8,3)	1 (%11,1))	0.775
AKCİĞER DIŞI KANSER	14 (%8,3)	5 (%55,6)	0.051

Tedavi başarılı olanlarda yaş ortanca değeri 53 (18-88) iken başarısız olanlarda 63 (36-77) dü. Başarısız olan grubun yaş ortanca değeri yüksek olmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi ($p=0.070$). Tedavi başarısızlığı olan grupta sigara içme miktarı daha yüksek olsa da anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi. Alkol kullanımı tedavi başarısız grupta %44,4 iken tedavi başarılı grupta %13.8 oranında saptandı. Tedavi başarısız grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.017$). Ayrıca hemoptizi semptomu açısından karşılaştırıldığında tedavi başarısız grupta başvuru anında hemoptizi görülme oranı, tedavi başarılı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.008$).

Ek hastalıklar açısından karşılaştırıldığında tedavi başarısız grupta tedavi başarılı gruba göre HT ve KOAH oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Tedavi başarılı ve başarısız olan gruplar arasındaki meslek dağılımı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Tedavi başarısız grupta sağlık çalışanı ve mahkum yoktu. Tedavi başarısız 2 kadın hastanın mesleği ev hanımıyken , 7 erkek hastanın 3'ü emekli, 3'ü serbest meslek, 1'i ise şofördü

Hastaların akciğer grafisi değerlendirildiğinde 17 (%12)'sinde plevral efüzyon, 24 (%18)'ünde kavite, 57 (%41)'inde infiltrasyon-konsolidasyon, 3 (%2)'ünde kitle, 37 (%27)'inde ise diğer patolojik görünüm saptandı. Şekil 9'da akciğer grafi bulguları görülmektedir.



Şekil 9: Akciğer grafilerindeki patolojik bulgular

Akciğer tüberkülozlu hastalarda akciğer grafisindeki patoloji paterninin tedavi başarılı ve başarısız olan gruplar arasındaki dağılımı sadece kavite için anlamlıydı. Tedavi başarılı 20 (%18,5) hastanın grafisinde kavite varken , tedavi başarısız 4 (%44,4) hastanın akciğer grafisinde kavite mevcuttu ($p=0.001$).

Akciğer tüberkülozlu hastaların akciğer tomografilerinde 25 (%19,6) hastada kavite, 30 (%25,2) hastada tomurcuklanmış ağaç görünümü, 33 (%29,5) hastada konsolidasyon ve 18 (%15,6) hastada plevral efüzyon mevcuttu. Tedavi başarısız grupta 4 (%44,4), tedavi başarılı grupta 21 (%19,4) hastada kavite saptandı. Akciğer tüberkülozlu hastalarda akciğer tomografisindeki kavite varlığı tedavi başarılı ve başarısız olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Hastaların BT’de tutulumun yaygınlığı değerlendirildiğinde, tedavi başarısız grupta hastaların 7 (%77,8)’sinde 3 veya daha fazla segment tutulumu mevcuttu (Tablo 10). Tedavi başarısız olgularda radyolojik olarak hastalığın daha yaygın olduğu görüldü.

Tablo 10. Akciğer Tb li hastalarda lezyon yaygınlığının karşılaştırılması

Radyolojik Yaygınlık (n/%)	Tedavi Başarılı n (108)	Tedavi Başarısız n (9)	p değeri
1 veya 2 segment tutulumu	89 (%82,4)	2 (%22,2)	0.001
3 veya daha fazla segment tutulumu	19 (%17,5)	7 (%77,8)	0.001

Çalışmamızdaki akciğer tüberkülozlu hastaların 6 (%5,1)'sı nüks tüberkülozdu. Tedavi başarısız olgular içinde 1 (%11,1) nüks tüberküloz hastası vardı. Nüks, tedavi başarılı ve başarısız gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Akciğer tüberkülozlu hastalarda ilaç direnci değerlendirildiğinde, tedavi başarısız grupta 3 (%33,3) hastada, tedavi başarılı grupta 9 (%8,3) hastada izoniasid direnci vardı. İlaç direncinin tedavi başarılı ve başarısız olan gruplar arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,022).

Tedavisi başarılı ve başarısız hastalar laboratuvar değerleri açısından tablo 11'de karşılaştırıldı. CRP, sedimentasyon, lökosit nötrofil, eozinofil tedavi başarılı ve başarısız olan gruplar arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlıydı. Başarısız olan grupta bu değerler daha yüksekti. Hemogloblin, hematokrit, trombosit değerleri incelendiğinde ise tedavi başarılı ve başarısız olan gruplar arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlıydı. Başarısız olan grupta sonuçlar düşüktü.

Tablo 11. Tedavi başarılı ve başarısız gruplar arasındaki laboratuvar bulguları.

Tanı anındaki değerler Ortanca (max-min)	Tedavi Başarılı N=108	Tedavi Başarısız N=9	p değeri
Üre (mg/dl)	29 (19-100)	28.5 (16-45)	0.558
Kreatin (mg/dl)	0.8 (0.6-2.1)	0.69 (0.29-1.05)	0.124
ALT (U/L)	56 (29-553)	25 (5-60)	0.002
AST (U/L)	29 (12-445)	14 (6-25)	0.001
Sedimentasyon(mm/saat)	25 (10-70)	40 (5-100)	0.013
CRP (mg/dl)	35 (10-84)	50 (20-150)	0.003
Hemoglobin (g/dl)	13.6 (9.5-16.1)	12.1 (9.8-15.7)	0.122
Hematokrit (%)	42.5 (32.2 -50.2)	36.4 (28.4-44.9)	0.020
Trombosit (/ml*1000)	285 (135- 470)	189 (108 -435)	0.040
Nötrofil (/µL)	4.6 (3.5-8.1)	8.4 (3.9- 11.5)	0.003
Lökosit (/µL)	10.1 (6.5-16.5)	11.2 (7.51-13.8)	0.3
Eozinofil (/µL)	0.1 (0.04-0.36)	0.56 (0.04-1.2)	0.001

5.TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 171 tüberküloz tanılı hastanın yaş ortanca değeri 54 (18-88) olarak bulundu. Hastaların %62,6'sı erkek ve %37,4'ü kadınlardan oluşmaktaydı. Koçakoğlu ve ark.'nın çalışmasında hastaların %40,3'ü kadın, %59,7'si erkeklerden oluştuğu gösterilmiş(70). Tüberkülozun erkeklerde daha sık görülmesi, iki cinsiyet arasındaki yapısal farklılıklar olmasının yanında erkeklerin daha fazla sosyal hayata katılması sonucunda enfeksiyonlara daha fazla maruz kalmaları sağlık kuruluşlarına daha zor ulaşabilmeleriyle açıklanmaktadır(71).

Çalışmamızda 117 (%68,4) vakada akciğer tüberkülozu, 54 (%31,6) vakada akciğer dışı organ tüberkülozu saptandı. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Daire Başkanlığı verilerine göre 2018 yılındaki vakaların %65,7'si akciğer tüberkülozu iken, %34,3 'ü akciğer dışı organ tüberkülozudur (72). Bizim çalışma sonucumuz tüberkülozun tutulum yerine göre ülkemizin genel durumuna benzerlik göstermektedir. Farklı olarak Yılmaz ve ark.'nın 677 olguyu içeren araştırmada hastaların %55,8 'i akciğer dışı organ tüberkülozu saptamışlar (73).

Çalışmamızda akciğer dışı organ tüberkülozunun kadınlarda daha fazla olduğunu saptadık. 54 akciğer dışı organ tüberkülozlu hastanın 34 (%63)'ü kadındı. Yoon ve ark.'nın yaptığı 2 yıllık çalışmada akciğer dışı 312 olgunun %47,8'i erkek, %52'si kadındı (74). Chandir ve ark.'nın Pakistan'da bir hastanede yaptıkları çalışmada (2005-2007 yılları) akciğer dışı organ tüberkülozlu olguların %75'i kadın olduğu görüldü (75).

Çalışmamızda akciğer tüberkülozlu 117 hastanın 108 (%92,3)'inde tedavi başarısı sağlanırken 9 (%7,7) hastada ise tedavi başarısızlığı saptandı. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Daire Başkanlığının istatistik verilerinde 2017 yılında toplam hasta sayısı 11.039 olup tedavi başarı oranı % 84,6 dır. Aynı yılki verilere göre yayma (+) akciğer tüberkülozlu olgularda Rize ilindeki hastaların tedavi başarısı %94,1 di (76). Koçakoğlu ve ark nın yaptığı 1103 hastanın olduğu çalışmada tedavi başarısızlık oranı %8,3 bulunmuştur (70). Chowell G ve ark.'nın 184 akciğer tüberkülozlu hasta ile yaptığı çalışmada 5 (%2,7) hastada tedavi başarısızlığı raporlanmıştır(77). Tedavi başarısı ile ilgili sonuçlarımız, gerek ülkemizdeki VSD sonuçları ile gerekse diğer ülkelerin sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızdaki 9 tedavi başarısız hastanın 2 (%22,2)'si kadın, 7 (77,8)'si erkekti. Chan-Yeung M ve ark.'nın yaptığı çalışmada %69.1'i erkek, %30.9'u kadındı. 6 tedavi başarısız hastanın 3 (%50)'ü kadın, 3 (%50)'ü erkekti. Erkek hastaların %2.8'i, kadın hastaların ise %0,7'si tedaviye uyumsuz bulunmuş. Kadınlar erkeklere göre tedaviye daha bağlıydı. Bizim çalışmamızda da tedavi başarısız grupta tedavi uyumsuz 2 hastanın da cinsiyeti erkekti, fakat cinsiyet bizim çalışmamızla benzer şekilde tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi (78). Kamel ve ark.'nın yaptığı 334 kişilik çalışmada hastaların 231 (%69,1)'i erkek, 103 (%30,9)'ü kadındı. Cinsiyet benzer şekilde tedavi başarısını etkileyen etkenlerden biri değildi (77). Yine Hyeon- Kyoung K ve ark.'nın 102 hasta üzerinde yürüttüğü çalışmada cinsiyet anlamlı olarak bulunmamıştır (79). Yoshiyuki S ve ark.'nın 1060 kişilik çalışmasında 64 başarısız hasta olup 38 (%59,3)'ü erkek, 26 (%40,7)'sı kadındır. Cinsiyetin tedavi başarısı açısından karşılaştırılan gruplar arası dağılımı istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (79). Tachfouti N ve arkadaşlarının 1039 hastadan oluşan çalışmasında 981 (%95,7) erkek iken, 58 (%4,3) hasta kadındır. Tedavi tamamlamayan hastalarda erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak bulunmuştur (80).

Literatürü incelediğimizde kadınların tedaviye bağlılığı ön plana çıkmaktadır. Cinsiyetin tedavi başarısına etkisini değerlendiren çalışmalarda çoğunlukla başarıya etki etmediği sonucuna varılmaktadır. Bizim çalışmamızda da cinsiyetin tedavi başarısına etki etmediği bulunmuştur.

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortanca değeri 54 (15-88) bulunmuştur. Tedavi başarılı olanlarda yaş ortanca değeri 53(15-88) iken başarısız olanlarda 65(36-77) dir. Yaşın tedavi başarılı ve başarısız olan gruplar arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi. Adama D ve ark.'nın yaptığı 381 kişilik çalışmasında tedavi başarılı hastaların yaş ortanca değeri 37 (29-50) bulunmuştur. Tedavi başarısız olanların yaş ortanca değeri 41,5 (30-52) olarak bulunmuş. Yaş, bizim çalışmamızla benzer şekilde tedavi başarısızlığı için risk faktörü bulunmamıştır (81).

Çalışmamızda hastaların mesleğine baktığımızda ilk 2 sırada ev hanımı 49 (%28,7), emekli 43 (%25,1) bulunmaktadır. Sağlık çalışanlarına baktığımızda ise sayı 6 (%3,5) kişidir. Tedavi başarısız 2 kadın hastanın mesleği ev hanımıyken ,7 erkek hastanın 3'ü emekli, 3'ü serbest meslek, 1'i ise şofördü. Mesleklerin tedavi başarılı ve başarısız olan gruplar arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi. Adama D ve arkadaşlarının yaptığı 381 kişilik çalışmada vakaların 131 (%34)'i ev hanımı, 175 (%45'i)

çiftçiydi. Benzer şekilde meslek tedavi başarısızlığı üzerinde etkili değildi (81). Yine Hyeon- Kyoung K ve ark.'nın çalışmasında meslek istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (79). Çalışmamızda ev hanımlarının yüksek oranda oluşu bölgemizin iklim koşullarına, coğrafik yapısına ve kırsal yerleşim yerlerinin fazlalığına bağlanabilir. Çalışmaları incelediğimizde mesleğin tedavi başarısını etkileyen faktör olmadığını, bunun yerine tedavi başarısından ziyade tüberküloz hastalığı için risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde meslek tedavi başarısını etkileyen bir faktör olarak bulunmamıştır.

Çalışmamızda sadece başvuru semptomu olarak hemoptizi varlığının tedavi başarısız grupta daha fazla olduğu gösterildi. Diğer semptomlar açısından ise bir farklılık yoktu. Hales C ve arkadaşlarının hasta semptomlarının tedaviye yanıtla ilişkisini inceleyen 1998 hastadan oluşan çalışmasında ateş, gece terlemesi ve prodüktif öksürük semptomları incelenmiştir. Tedavi sırasında devam eden öksürüğün tedavi başarısızlığı ilgili olabileceği belirtilmiştir (82). Hyeon- Kyoung K ve ark.'nın 102 hasta üzerinde yürüttüğü çalışmada ise öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, ateş, güçsüzlük, kilo kaybı semptomları tedavi başarılı ve başarısız gruplar istatistiksel olarak karşılaştırılmış anlamlı sonuç bulunmamıştır (79). Literatür incelendiğinde semptomlardan yola çıkarak tedavi başarısını tahmin etmeye yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bizim çalışmamızda sadece hemoptizi tedavi başarısını etkileyen semptom olarak karşımıza çıkmıştır.

Çalışmamızdaki akciğer tüberkülozlu hastaların 46 (%42,5)'sı aktif sigara içicisi iken, 27 (%25)'i daha önce içip bırakmıştır. Akciğer tüberkülozlu aktif sigara içici hastaların %8'i tedavide başarısız olmuştur. Aktif sigara içiciliği tedavi başarılı ve başarısız olan gruplar arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi. Hyeon- Kyoung K ve ark.'nın çalışmasında tedavi başarısız gruptaki hastaların %25 i aktif sigara içicisi, %13,5 'u sigarayı bırakmış olanlardır. Bizim çalışmamızla benzer şekilde bu çalışmada da aktif sigara kullanmanın iki grup arasındaki istatistiksel dağılımı anlamlı bulunmamıştır (79). Tachfouti N ve arkadaşlarının 1039 hastadan oluşan çalışmada ise 536 (%56) hasta aktif içici iken, 503 (%44) hasta aktif içici değildir. Tedavi tamamlamayan hastalarda sigara bir risk faktörü olarak bulunmuştur (80). Literatür tarandığında sigara alışkanlığının tedavi başarısını azalttığı ya da etkilemediği yönünde çalışmalar mevcuttur. Sigara kullanımının başarıyı azalttığını ifade eden çalışmalarda sigaranın ilaç kullanım alışkanlığını etkileyerek başarıyı etkilediği vurgulanmıştır.

Çalışmamızda hastaların 23 (%13,5)'ünün alkol kullandığını saptadık. Akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavisi başarısız grupta, tedavisi başarılı olanlara göre alkol kullanımının daha fazla olduğunu gösterdik. Hyeon- Kyoung K ve ark.'nın çalışmasında ise alkol kullanma oranı %45 olarak saptanmış. Bizim çalışmamıza benzer şekilde alkol kullanımı tedavi başarısız grupta daha yüksek bulunmuş (79). Juan Pablo A ve ark.'nın 284 hastadan oluşan çalışmasında ise 151 (%53) hastanın alkol kullandığı saptanmış. Tedavi başarısız grupta alkol kullanım oranı daha yüksek olsa da gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunamamış (83). Tachfouti N ve ark.'nın 1039 hastadan oluşan çalışmasında 75 (%7,2) hastanın alkol kullandığı, hiç alkol kullanmayan ya da kullanıp bırakmışlarda tedavi başarısızlığı %6 iken halen alkol kullanmakta olanların tedavi başarısızlığı oranı ise %18 bulunmuş (80).

Çalışmamızdaki popülasyonun ek hastalıklarını incelediğimizde 75 (%43,9) hastada DM mevcut olup, tedavi başarılı olan ve olmayan grupta benzer oranda bulundu. Hyeon- Kyoung K ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise DM 9 (%8.8) hastada bulunmuş. Tedavi başarısız grupta , tedavi başarılı gruba göre DM oranı anlamlı yüksek bulunmuş. Bu çalışmada DM tanısı tedavi başarısızlığı açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiş (79). Xiaohong H ve ark.nin metaanalizinde DM varlığının tedavi başarısızlığını, ölüm ve relaps riskini arttırdığı bulunmuştur (84). Yine Serine S ve ark.'nın 621 hastadan oluşan çalışmasında, hastaların 36 (%5,8)'sında DM saptanmıştır. Çalışmada DM'nin tedavi başarısızlığını 8.99 kat arttırdığı bulunmuş (85).

Mayara C. ve arkadaşlarının 279 kişiden oluşan çalışmasında HT hastaların 38 (%13,6)'inde mevcuttur. Hastada HT olmasının tedavi başarısızlığı riskini 7,7 kat arttırdığı bulunmuştur. KOAH hastaların 2 (%0,7)'sinde olup çalışmada KOAH tedavi başarısızlığı için risk faktörü bulunmamıştır(86). Ivan Surya P ve arkadaşlarının tüberküloz ile ilgili 1036 makalenin taranmasıyla oluşturdukları metanalizde KOAH'ın tedavi başarısızlığını 2.53 kat arttırdığı görülmüştür. Masoud S ve arkadaşlarının 672 hastadan oluşan retrospektif kohort çalışmasında HT ve KOAH risk faktörü olarak bulunmuştur. KOAH'ın tedavi başarısızlığını 4.85 kat arttırdığı görülmüştür (87). Bizim çalışmamızda HT ve KOAH tedavi başarısızlığı açısından risk faktörü olarak bulunmuştur. Tedavi başarısız grupta, tedavi başarılı gruba göre KOAH ve HT daha yüksek oranda saptandı.

Po-Tsang C ve ark.'nın yaptığı çalışmada tedavi başarısız hastaların %7'sinde SVO vardır. SVO tedavi başarısızlığı için risk faktörü bulunmamıştır (88). Dewan P. ve

arkadaşlarının 1069 hastadan oluşan çalışmasında akciğer kanseri tedavi başarısızlığı için risk faktörü bulunmamıştır (89). Ming-Chih Y ve arkadaşlarının 692 hastada yürüttüğü çalışmada hastaların 41 (%6)'inde kanser vardır. Kanser tedavi başarısızlığı için risk faktörü bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda ise kanser varlığı ile tedavi başarısı arasında ilişki görülmedi.

Çalışmamızda gerek akciğer grafisinde gerekse toraks BT' de kavite varlığı tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulundu. Tedavi başarısız hastaların % 44,4 ünde kavite saptanırken tedavi başarılı grupta kavite oranı %18.5 olarak tespit edildi. Hales C ve ark.'nın 1998 hasta ile yapılan çalışmasında görüntülemelerde kavitasyon görülmesi tedavi başarısızlığı için risk faktörü olarak bulunmuştur (82). Hyeon- Kyoung K ve ark. görüntülemelerde kavite varlığını tedavi başarısızlığı için risk faktörü olarak göstermişler (79). Dewan P. ve arkadaşlarının 1069 hastadan oluşan çalışmasında benzer şekilde görüntülemelerde kavite varlığı tedavi başarısızlığı için risk faktörü olarak bulunmuştur (89). Ming-Chih Y ve arkadaşların ise kavite varlığı ile tedavi başarısızlığı arasında ilişki olmadığını göstermiştir (91).

Çalışmamızda izoniasid dirençli hastaların %20'si tedavi başarısız gruptaydı. Medea G. ve ark.'nın yaptığı çalışmada izoniasid dirençli hastaların %11'inde tedavi başarısızlığı mevcuttu (92). Mai H. ve ark.'nın 1010 hastadan oluşan çalışmasında 176 hastanın izoniasid direnci mevcuttu. Bu hastaların 14 (%7,9)'ü tedavi başarısız gruptaydı (93).

Sunduğumuz çalışmada tedavi başarısız grupta, tedavi başarılı gruba göre başvuru anındaki CRP düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Greta M ve arkadaşlarının 62 hastadan oluşan çalışmasında, inflamatuvar biomarkerların tedavi başarısına etkisi araştırılmıştır. Tedavi başarısız vakalarda CRP daha yüksek bulunmuştur (94). Mechai F ve arkadaşlarının yaptığı 145 hastadan oluşan çalışmada ise tedavi başarısını etkileyen faktörler incelenmiştir. CRP'nin tedavi başarısını etkileyen bir faktör olmadığı bildirilmiştir (95). Tutik K ve ark.'nın 45 hastadan oluşan çalışmasında CRP'nin tedavi başarısını öngörmedeki başarısı araştırmışlardır. Tedavi başarısız vakalarda CRP daha yüksek bulunmuştur (96). Douglas W ve arkadaşlarının 421 hastada yürüttüğü retrospektif çalışmada CRP'nin tedavi yanıtıyla ilişkisi incelenmiş, CRP takibinin tedavi başarısızlığını öngörmedeki faydası vurgulanmıştır (97).

Çalışmamızda tedavisi başarısız grupta sedimentasyon değeri daha yüksekti. Sonti S ve arkadaşlarının 324 hasta üzerinde yürüttüğü retrospektif çalışmada sedimentasyon

yüksekliğinin tedavi başarısı ile ilişkisi incelenmiştir. Aralıklarla alınan sedim değerinde yüksekliğin devam etmesinin tedavi başarısızlığı ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (98). Schulman H ve ark.'nın 500 hasta üzerinde yürüttüğü çalışmada sedimentasyonun aktif tüberküloz hastalarında yüksek olduğu vurgulanmış. Tedavi başarısızlığı için risk faktörü olabileceği söylenmiş, daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (99).

Çalışmamızda tedavi başarısız grupta lökosit ortanca değeri daha yüksekti. Carole C ve ark.'nın 198 hastadan oluşan çalışmasında lökosit değerinin yüksek olmasının tedavi başarısızlığını ön görmede kullanılabileceği ifade edilmiştir. Lökositozu olan hastalarda tedavi başarısızlığı açısından risk oluştuğu bulunmuştur (100).

Rajini K ve ark.'nın 316 hastadan oluşan çalışmasında, tedavi başarısızlığı ile ilgili risk teşkil edebilecek laboratuvar değerleri araştırılmıştır. Anemi ve trombositopenisi olan hastalarda tedavi başarısının azaldığı tespit edilmiştir. Feven A ve ark.'nın 100 hastadan oluşan HIV+ ve HIV- tüberküloz vakalarının karşılaştırıldığı çalışmada HIV+ tedavi başarısız vakalarda trombositopeni ve anemi tespit edilmiştir. HIV, anemi ve trombositopeninin tedavi başarısızlığı için risk oluşturduğu belirtilmiştir(101). Bizim çalışmamızda da tedavi başarısız grupta hemoglobin ve trombosit değerleri düşük bulunmuştur.

6.SONUÇLAR

1. TB tanısı konulan vakaların %68.4' ü akciğer tüberkülozu ve %31.6'sı akciğer dışı tüberküloz olarak saptandı. Akciğer tüberkülozu erkeklerde daha sık görülürken, akciğer dışı tüberkülozun kadınları daha çok etkilediği görüldü.
2. Akciğer tüberkülozu tedavi başarısı oranı %92.3, tedavi başarısızlığı ise %7.7 olarak tespit edildi.
3. Alkol kullanımı, HT ve KOAH varlığı, başvuru semptomu olarak hemoptizi varlığı, akciğer grafisinde veya BT'de kavite varlığı, tedavi başarısızlığına neden olan faktörler olarak saptandı.
4. İzoniyasid direnci olanlarda tedavi başarısızlığının daha fazla olduğu gösterildi.
5. Tanı anında CRP, sedimentasyon ve lökosit yüksekliği ile hematokrit ve trombosit düşüklüğü tedavi başarısızlığı ile ilgili faktörler olarak gösterildi.

7. KAYNAKÇA

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2020 - World. ReliefWeb [Internet]. 2020 [kaynak 30 Ekim 2022];1–232. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
2. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2019. 344 s.
3. Z. K. Akciğer Hastalıkları. İçinde: İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2009. s. 283–7.
4. Hayman J. Mycobacterium ulcerans: an infection from jurassic time? Lancet [Internet]. 03 Kasım 1984 [kaynak 22 Ekim 2022];324(8410):1015–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6149397/>
5. Chung KT, Biggers CJ. Albert Léon Charles Calmette (1863-1933) and the antituberculous BCG vaccination. Perspect Biol Med. 2001;44(3):379–89.
6. Hawgood B j. Albert Calmette (1863-1933) and Camille Guérin (1872-1961): the C and G of BCG vaccine. J Med Biogr [Internet]. 2007 [kaynak 30 Kasım 2022];15(3):139–46. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17641786/>
7. Towey F. Léon Charles Albert Calmette and Jean-Marie Camille Guérin. Lancet Respir Med [Internet]. 01 Mart 2015 [kaynak 30 Kasım 2022];3(3):186–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773210/>
8. Snider DE, Cohn DL, Davidson PT, Hershfield ES, Smith MH, Sutton FD. Standard therapy for tuberculosis 1985. Chest [Internet]. 01 Şubat 1985 [kaynak 30 Kasım 2022];87(2 Suppl):117S – 124. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3881230/>
9. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Controlling tuberculosis in the United States [Internet]. C. 172, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Am J Respir Crit Care Med; 2005 [kaynak 22 Ekim 2022]. s. 1169–227. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249321/>
10. Iseman MD. Tuberculosis therapy: Past, present and future. İçinde: European Respiratory Journal, Supplement [Internet]. Eur Respir J Suppl; 2002 [kaynak 30

Ekim 2022]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12168751/>

11. World Health Organization. Are Updated Every Year . for the Tuberculosis. 2020. 1–2 s.
12. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, Ndeffo-mbah M, Galvani A, Kinner SA, vd. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet* (London, England) [Internet]. 10 Eylül 2016 [kaynak 12 Mart 2022];388(10049):1089–102. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427453/>
13. Tüberküloz [Internet]. [kaynak 22 Ekim 2022]. Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz>
14. M Cristina G, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, vd. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLOS Pathog* [Internet]. 2005 [kaynak 22 Ekim 2022];1(1):e5. Available at: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.0010005>
15. Zheng H, Lu L, Wang B, Pu S, Zhang X, Zhu G, vd. Genetic basis of virulence attenuation revealed by comparative genomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Ra versus H37Rv. *PLoS One* [Internet]. 11 Haziran 2008 [kaynak 30 Kasım 2022];3(6). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18584054/>
16. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, vd. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nat* 1998 3936685 [Internet]. 11 Haziran 1998 [kaynak 22 Ekim 2022];393(6685):537–44. Available at: <https://www.nature.com/articles/31159>
17. Gordon S V., Bottai D, Simeone R, Stinear TP, Brosch R. Pathogenicity in the tubercle bacillus: molecular and evolutionary determinants. *Bioessays* [Internet]. 2009 [kaynak 14 Mart 2022];31(4):378–88. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19274661/>
18. Bozkurt N, Balcı İ, Ekinçi E, Filiz A. Kliniğimizde takip edilen akciğer tüberkülozlu vakaların bakteriyolojik değerlendirmesi. *Anadolu Tıp Derg* [Internet]. 2002 [kaynak 31 Ekim 2022];4(1):10–2. Available at: <http://search.yayin/detay/16858>

19. Bell C, Smith GT, Sweredoski MJ, Hess S. Characterization of the mycobacterium tuberculosis proteome by liquid chromatography mass spectrometry-based proteomics techniques: A comprehensive resource for tuberculosis research. *J Proteome Res* [Internet]. 01 Ocak 2012 [kaynak 22 Ekim 2022];11(1):119–30. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/pr2007939>
20. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 28e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. 2013 [kaynak 31 Ekim 2022]. 399–406 s. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2629>
21. Cambier CJ, Falkow S, Ramakrishnan L. Host evasion and exploitation schemes of Mycobacterium tuberculosis. *Cell* [Internet]. 18 Aralık 2014 [kaynak 05 Nisan 2022];159(7):1497–509. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25525872/>
22. Schwander S, Dheda K. Human lung immunity against Mycobacterium tuberculosis: Insights into pathogenesis and protection [Internet]. C. 183, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med*; 2011 [kaynak 30 Ekim 2022]. s. 696–707. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21075901/>
23. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis [Internet]. C. 12, Nature Reviews Immunology. *Nat Rev Immunol*; 2012 [kaynak 05 Nisan 2022]. s. 581–91. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22790178/>
24. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. Elsevier; 2015. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20121000756>
25. González Saldaña N, Macías Parra M, Hernández Porras M, Gutiérrez Castrellón P, Gómez Toscano V, Juárez Olguin H. Pulmonary tuberculosis: Symptoms, diagnosis and treatment. 19-year experience in a third level pediatric hospital. *BMC Infect Dis* [Internet]. 19 Haziran 2014 [kaynak 11 Nisan 2022];14(1). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037701/>
26. Dowdy DW, Basu S, Andrews JR. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 01 Mart 2013 [kaynak 11 Aralık 2022];187(5):543–51. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23262515/>

27. CDC. TB Risk Factors [Internet]. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/risk.htm>
28. Lai CC, Lee MTG, Lee SH, Hsu WT, Chang SS, Chen SC, vd. Statin treatment is associated with a decreased risk of active tuberculosis: an analysis of a nationally representative cohort. *Thorax* [Internet]. 01 Temmuz 2016 [kaynak 12 Mart 2022];71(7):646–51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26941271/>
29. 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* [Internet]. 01 Kasım 2014 [kaynak 12 Mart 2022];190(9):1044–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265362/>
30. Lu MC, Lai CL, Tsai CC, Koo M, Lai NS. Increased risk of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis in patients with rheumatic diseases. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 01 Aralık 2015 [kaynak 14 Mart 2022];19(12):1500–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614192/>
31. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* [Internet]. Temmuz 2008 [kaynak 14 Mart 2022];5(7):1091–101. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18630984/>
32. Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 01 Ağustos 2017 [kaynak 14 Mart 2022];50(2). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838977/>
33. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, vd. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children [Internet]. C. 64, *Clinical Infectious Diseases*. Clin Infect Dis; 2017 [kaynak 26 Ağustos 2021]. s. e1–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932390/>
34. Sarkar S, Dubé MP, Jones BE, Sattler FR. *Pneumocystis carinii* pneumonia

- masquerading as tuberculosis. Arch Intern Med [Internet]. 1997 [kaynak 11 Nisan 2022];157(3):351–5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9040304/>
35. Roscoe C, Young J. Tuberculosis: Case Finding and Chemotherapy: Questions and Answers. J Natl Med Assoc [Internet]. 1981 [kaynak 11 Aralık 2022];73(4):354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2552655/>
36. Moran GJ, Barrett TW, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Ong S, vd. Decision instrument for the isolation of pneumonia patients with suspected pulmonary tuberculosis admitted through US emergency departments. Ann Emerg Med [Internet]. Mayıs 2009 [kaynak 17 Nisan 2022];53(5):625–32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18760503/>
37. Dunlap NE, Bass J, Fujiwara P, Hopewell P, Horsburgh CR, Salfinger M, vd. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children [Internet]. C. 161, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Am J Respir Crit Care Med; 2000 [kaynak 17 Nisan 2022]. s. 1376–95. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764337/>
38. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, vd. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports [Internet]. 2010 [kaynak 26 Ağustos 2021];59(RR-5):1–25. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5905a1.htm>
39. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, vd. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children [Internet]. C. 64, Clinical Infectious Diseases. Clin Infect Dis; 2017 [kaynak 17 Nisan 2022]. s. e1–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932390/>
40. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, vd. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis [Internet]. Ekim 2006 [kaynak 11 Aralık 2022];6(10):664–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008175/>

41. Arıca S, Arıca V, Özer C. Çocuklarda Tüberküloz Tanı Yöntemleri. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg [Internet]. 15 Ocak 2013 [kaynak 02 Kasım 2022];1(3):38–44. Available at: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/duzcesbed/issue/4838/66539>
42. Connell DW, Berry M, Cooke G, Kon OM. Update on tuberculosis: TB in the early 21st century. Eur Respir Rev [Internet]. 01 Haziran 2011 [kaynak 11 Aralık 2022];20(120):71–84. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21632795/>
43. Rodrigues CS, Shenai S V., Almeida DVG, Sadani MA, Goyal N, Vadher C, vd. Use of bactec 460 TB system in the diagnosis of tuberculosis. Indian J Med Microbiol [Internet]. 01 Ocak 2007 [kaynak 02 Kasım 2022];25(1):32–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377350/>
44. Moore DAJ, Mendoza D, Gilman RH, Evans CAW, Delgado MGH, Guerra J, vd. Microscopic observation drug susceptibility assay, a rapid, reliable diagnostic test for multidrug-resistant tuberculosis suitable for use in resource-poor settings. J Clin Microbiol [Internet]. Ekim 2004 [kaynak 18 Nisan 2022];42(10):4432–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472289/>
45. Caviedes L, Tien-Shun L, Gilman RH, Sheen P, Spellman E, Lee EH, vd. Rapid, efficient detection and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in sputum by microscopic observation of broth cultures. The Tuberculosis Working Group in Peru. J Clin Microbiol [Internet]. 2000 [kaynak 02 Kasım 2022];38(3):1203–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699023/>
46. Chee CBE, Sester M, Zhang W, Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis. Respirology [Internet]. Şubat 2013 [kaynak 18 Nisan 2022];18(2):205–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23107218/>
47. Dunlap NE, Bass J, Fujiwara P, Hopewell P, Horsburgh CR, Salfinger M, vd. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2000 [kaynak 19 Nisan 2022];161(2):137–61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10788394/>

- 2022];161(4 Pt 1):1376–95. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764337/>
48. CDC. Fact Sheets | Testing & Diagnosis | Fact Sheet - Tuberculin Skin Testing | TB | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2016 [kaynak 19 Nisan 2022]. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>
49. World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy. 2015 [kaynak 19 Nisan 2022];1–74. Available at: www.who.int
50. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, vd. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. Health Technol Assess [Internet]. 2007 [kaynak 22 Nisan 2022];11(3):1–178. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17266837/>
51. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJF. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest [Internet]. 1996 [kaynak 02 Kasım 2022];109(2):414–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8620715/>
52. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, vd. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis [Internet]. 01 Ekim 2016 [kaynak 22 Nisan 2022];63(7):e147–95. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27516382/>
53. Yılmaz A, Yılmaz M. Düzce toplum sağlığı merkezi tüberküloz birimine kayıtlı tüberküloz vakalarının değerlendirilmesi:2011-2015. Düzce Tıp Fakültesi Derg [Internet]. 01 Mart 2016 [kaynak 30 Ekim 2022];18(1):18–22. Available at: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/dtfd/issue/48301/611561>
54. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 01 Haziran 2003 [kaynak 02 Kasım 2022];167(11):1472–7. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12569078/>

55. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* [Internet]. 1991 [kaynak 02 Kasım 2022];99(2):465–71. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1824929/>
56. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1978 [kaynak 02 Kasım 2022];117(6):991–1001. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/666111/>
57. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med* [Internet]. 1990 [kaynak 02 Kasım 2022];112(6):397–406. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2155569/>
58. Organization WH. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. WHO Press [Internet]. 2014 [kaynak 27 Nisan 2022];1–126. Available at: www.who.int
59. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly isoniazid and rifampin. Community physicians' seven-year experience with mainly outpatients. *Am J Med* [Internet]. 1984 [kaynak 02 Kasım 2022];77(2):233–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6431810/>
60. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, vd. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 [kaynak 02 Kasım 2022];167(4):603–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588714/>
61. Rifampin. C. 88, Tuberculosis. Churchill Livingstone; 2008. s. 151–4.
62. Van scoy RE, Wilkowske CJ. Antituberculous Agents. *Mayo Clin Proc*. 01 Şubat 1992;67(2):179–87.
63. Chakraborty S, Rhee KY. Tuberculosis Drug Development: History and Evolution of the Mechanism-Based Paradigm. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 01

- Ağustos 2015 [kaynak 02 Kasım 2022];5(8):1–11. Available at: </pmc/articles/PMC4526730/>
64. Joshi JM. Tuberculosis chemotherapy in the 21st century: Back to the basics. Lung India [Internet]. Temmuz 2011 [kaynak 02 Kasım 2022];28(3):193. Available at: </pmc/articles/PMC3162758/>
65. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. Mart 2013 [kaynak 20 Mayıs 2022];13(3):223–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369413/>
66. Wu H xia, Xiong X feng, Zhu M, Wei J, Zhuo K quan, Cheng D yun. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med [Internet]. 28 Haziran 2018 [kaynak 20 Mayıs 2022];18(1). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29954353/>
67. Treatment | Case Management | State TB Prevention & Control Laws | TB Laws & Policies | Resources & Tools | TB | CDC [Internet]. [kaynak 20 Mayıs 2022]. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/programs/laws/menu/treatment.htm>
68. World Health Orgnaization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. WHO. 2017.
69. Shah M, Reed C. Complications of tuberculosis [Internet]. C. 27, Current Opinion in Infectious Diseases. Curr Opin Infect Dis; 2014 [kaynak 21 Mayıs 2022]. s. 403–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25028786/>
70. Koçakoğlu Ş, Şimşek Z, Ceylan E. 2001-2006 Yılları Arasında Şanlıurfa Merkez Verem Savaş Dispanserinde Takip Edilen Tüberküloz Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri. Turk Toraks Derg / Turkish Thorac J [Internet]. 2009 [kaynak 11 Aralık 2022];10(1):9–14. Available at: <http://recursos.uloysola.es/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=38696501&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
71. Dünyada ve Türkiye’de Tüberkülozun Önlenmesi ve Kontrolü ile İlgili Yasalar. Türkiye Klin Intern Med Nurs - Spec Top [Internet]. 2017 [kaynak 11 Aralık

2022];3(1):1–6. Available at: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-dunyada-ve-turkiyede-tuberkulozun-onlenmesi-ve-kontrolu-ile-ilgili-yasalar-78073.html>

72. Toplam tb olgularının temel özelliklere göre dağılımı, 2018.
73. Daharlı EK, Yılmaz S. Erzurum Verem Savaş Dispanseri’nde 2012-2018 yılları arasında takip edilen tüberküloz olgularının değerlendirilmesi. Türkiye Halk Sağlığı Derg [Internet]. 23 Temmuz 2021 [kaynak 11 Aralık 2022];19(2):106–15. Available at: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tjph/issue/64227/858412>
74. Yoon HJ, Song YG, Park W Il, Choi JP, Chang KH, Kim JM. Clinical manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Yonsei Med J [Internet]. 30 Haziran 2004 [kaynak 10 Aralık 2022];45(3):453–61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15227732/>
75. Chandir S, Hussain H, Salahuddin N, Amir M, Ali F, Lotia I, vd. Extrapulmonary tuberculosis: A retrospective review of 194 cases at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan [Internet]. C. 60, Journal of the Pakistan Medical Association. 2010 [kaynak 10 Aralık 2022]. s. 105–9. Available at: https://www.researchgate.net/publication/41823087_Extrapulmonary_Tuberculosis_A_retrospective_review_of_194_cases_at_a_tertiary_care_hospital_in_Karachi_Pakistan
76. Turkish ministry of health. Tüberküloz İstatistikler [Internet]. 2018 [kaynak 10 Aralık 2022]. Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz-istatistikler>
77. Chowell G, Diaz-Dueñas P, Chowell D. The dynamics of pulmonary tuberculosis in Colima, Mexico (1999-2002). Scand J Infect Dis [Internet]. Kasım 2005 [kaynak 11 Aralık 2022];37(11–12):858–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16308221/>
78. Chan-Yeung M, Noertjojo K, Chan SL, Tam CM. Sex differences in tuberculosis in Hong Kong. C. 6, International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2002. s. 11–8.
79. Koo H-K, Min J, Kim HW, Lee J, Kim JS, Park JS, vd. Clinical Profiles and Prediction of Treatment Failure in Patients with Tuberculosis. C. 20, BMC infectious diseases. 2020. s. 1–7.

80. Tachfouti N, Nejari C, Benjelloun MC, Berraho M, Elfakir S, El Rhazi K, vd. Association between smoking status, other factors and tuberculosis treatment failure in Morocco. C. 15, International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2011.
81. Diallo A, Dahourou DL, Dah TTE, Tassembedo S, Sawadogo R, Meda N. Factors associated with tuberculosis treatment failure in the central east health region of Burkina Faso. C. 30, Pan African Medical Journal. 2018.
82. Hales CM, Heilig CM, Chaisson R, Leung CC, Chang KC, Goldberg S V., vd. The association between symptoms and microbiologically defined response to tuberculosis treatment. C. 10, Annals of the American Thoracic Society. 2013. s. 18–25.
83. Aguilar JP, Arriaga MB, Rodas MN, Martins Netto E. Smoking and pulmonary tuberculosis treatment failure: a case-control study. C. 45, Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2019. s. e20180359.
84. Han X, Wang Q, Wang Y, Cai J, Ma Y, Zhou X, vd. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: evidence based on a cumulative meta-analysis. Int J Diabetes Dev Ctries 2016 364 [Internet]. 01 Temmuz 2016 [kaynak 31 Ekim 2022];36(4):490–507. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13410-016-0514-5>
85. Sahakyan S, Petrosyan V, Abrahamyan L. Diabetes mellitus and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis: a cohort study. Int J Public Health [Internet]. 01 Ocak 2020 [kaynak 31 Ekim 2022];65(1):37–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240332/>
86. Cardoso MA, Brasil PEAAD, Schmaltz CAS, Sant’Anna FM, Rolla VC. Tuberculosis Treatment Outcomes and Factors Associated with Each of Them in a Cohort Followed Up between 2010 and 2014. C. 2017, BioMed Research International. 2017.
87. Shamaei M, Samiei-nejad M, Nadernejad M, Baghaei P. Risk factors for readmission to hospital in patients with tuberculosis in Tehran, Iran: three-year surveillance. Int J STD AIDS [Internet]. 01 Ekim 2017 [kaynak 31 Ekim 2022];28(12):1169–74.

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166697/>

88. Chen PT, Yeh NC, Weng SF, Tien KJ. Mortality and related risk factors in the co-presentation of tuberculosis and type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *Ann Med* [Internet]. 2022 [kaynak 31 Ekim 2022];54(1):2470–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111539/>
89. Dewan PK, Arguin PM, Kiryanova H, Kondroshova N V., Khorosheva TM, Laserson K, vd. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. *C. 8, International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004. s. 598–602.
90. Yu MC, Chiang CY, Lee JJ, Chien ST, Lin CJ, Lee SW, vd. Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Taiwan: Tackling Loss to Follow-up. *Clin Infect Dis* [Internet]. 02 Temmuz 2018 [kaynak 31 Ekim 2022];67(2):202–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29394358/>
91. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, vd. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* [Internet]. 01 Ağustos 2020 [kaynak 21 Mart 2021];296(2):E72–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216717/>
92. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 01 Şubat 2017 [kaynak 11 Aralık 2022];17(2):223–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865891/>
93. Huyen MNT, Cobelens FGJ, Buu TN, Lan NTN, Dung NH, Kremer K, vd. Epidemiology of isoniazid resistance mutations and their effect on tuberculosis treatment outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. Ağustos 2013 [kaynak 11 Aralık 2022];57(8):3620–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23689727/>
94. Musteikienė G, Miliauskas S, Zaveckienė J, Urbonienė D, Vitkauskienė A, Žemaitis M, vd. Is analysis of inflammatory biomarkers and lymphocyte subpopulations useful in prediction of tuberculosis treatment outcomes? *J Clin Tuberc other Mycobact Dis* [Internet]. 01 Aralık 2021 [kaynak 31 Ekim 2022];25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34541339/>

95. Méchaï F, Bachelet D, Han L, Dubert M, Parisey M, Cordel H, vd. Tuberculosis treatment outcomes among precarious patients in France. *Infect Dis Now* [Internet]. 01 Ekim 2022 [kaynak 31 Ekim 2022];52(7):389–95. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36064101/>
96. Kusmiati T, Mertaniasih NM, Eko Putranto JN, Suprpti B, Soedarsono, Luthfah N, vd. The role of C-Reactive protein as an inflammatory marker to predict prolonged QTc interval in rifampicin-resistant tuberculosis patients: A case-control study. *Ann Med Surg* [Internet]. 01 Ekim 2021 [kaynak 31 Ekim 2022];70. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34691435/>
97. Wilson D, Moosa MYS, Cohen T, Cudahy P, Aldous C, Maartens G. Evaluation of Tuberculosis Treatment Response With Serial C-Reactive Protein Measurements. *Open forum Infect Dis* [Internet]. 01 Kasım 2018 [kaynak 31 Ekim 2022];5(11). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30474046/>
98. Sulochana S, Gayathri, Siddartha JR, Fathima J. Clinical Significance of Erythrocyte Sedimentation Rate in Tuberculosis. *Res J Pharm Technol* [Internet]. 25 Ocak 2022 [kaynak 31 Ekim 2022];15(1):245–9. Available at: <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2022-15-1-40>
99. Schulman H, Niward K, Abate E, Idh J, Axenram P, Bornefall A, vd. Sedimentation rate and suPAR in relation to disease activity and mortality in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 01 Kasım 2019 [kaynak 31 Ekim 2022];23(11):1155–61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718751/>
100. Chedid C, Kokhreidze E, Tukvadze N, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, vd. Association of baseline white blood cell counts with tuberculosis treatment outcome: a prospective multicentered cohort study. *Int J Infect Dis* [Internet]. 01 Kasım 2020 [kaynak 31 Ekim 2022];100:199–206. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920230/>
101. Kurup R, Flemming K, Daniram S, Marks-James S, Roberts Martin R. Hematological and Biochemistry Profile and Risk Factors Associated with Pulmonary Tuberculosis Patients in Guyana. *Tuberc Res Treat* [Internet]. 2016 [kaynak 31 Ekim 2022];2016:1–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27190646/>

