

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**2001 – 2006 YILLARI ARASINDA ŞANLIURFA
MERKEZ VEREM SAVAŞ DISPANSERİNDE TAKİP
EDİLEN TÜBERKÜLOZ OLGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Şenay KOÇAKOĞLU
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR
Doç. Dr. Zeynep ŞİMŞEK
Yrd.Doç.Dr. Erkan CEYLAN

ŞANLIURFA

2007

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**2001-2006 YILLARI ARASINDA
ŞANLIURFA MERKEZ VEREM SAVAŞ
DİSPANSERİNDE TAKİP EDİLEN TÜBERKÜLOZ
OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Şenay KOÇAKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR
Doç. Dr. Zeynep ŞİMŞEK
Yrd.Doç.Dr. Erkan CEYLAN

ŞANLIURFA
2007

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

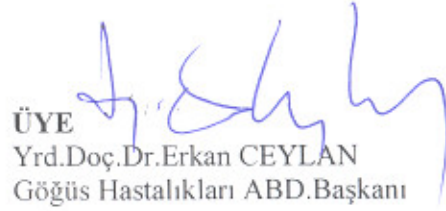
Dr.Şenay KOÇAKOĞLU'nun hazırladığı "2001 – 2006 Yılları Arasında Şanlıurfa Merkez Verem Savaş Dispanserinde Takip Edilen Tüberküloz Olgularının Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 27.09.2007 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Aile Hekimliği Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Yrd.Doç.Dr.Ali ATAŞ
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkan V.



ÜYE
Doç.Dr.Zeynep ŞİMŞEK
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı

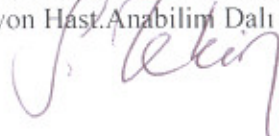


ÜYE
Yrd.Doç.Dr.Erkan CEYLAN
Göğüs Hastalıkları ABD.Başkanı

ÜYE
Yrd.Doç.Dr.Mehmet GENCER
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı



ÜYE
Yrd.Doç.Dr.Süda TEKİN KORUK
Enfeksiyon Hast.Anabilim Dalı Başkanı



ONAY

01.10.2007
Prof. Dr. Ahmet KOÇ
Dekan Vekili
DEKAN


TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan, tecrübeleri ve pozitif enerjileri ile ışık tutan tez danışmanlarım Doç. Dr.Zeynep ŞİMŞEK'e, Yrd. Doç. Dr. Erkan CEYLAN'a, Anabilim Dalı Başkanlığımızı yapmış olan hocalarım Prof. Dr. Fatma Sırmatel'e, Doç.Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ'a ve Aile Hekimliği Anabilim Dalı'na her konuda destekleri ile güç veren ve hekimlik yaklaşımı ile örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Halit ANDAÇ'a teşekkür ederim.

Yardımları ile çalışmamı kolaylaştıran Sayın İbrahim İNAKÇI'ya, Şanlıurfa DGT İl Koordinatörü Sayın Dr.Ahmet ERCAN'a, veri derleme aşamasında emeğini esirgemeyen Sayın Gülcan AKYOL'a, eğitimime katkıları olan tüm hocalarıma, 3 yıl boyunca kader arkadaşlarım olan başta bölüm arkadaşlarım olmak üzere, tüm rotasyon bölümlerinden asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Özellikle; hayatımın her aşamasında karşılık beklemeden arkamda olan ve evlatları olmaktan onur duyduğum değerli anne ve babam, Şükran, Mustafa Özçilingir'e ve yoğun tempoma ve nöbetlerime anlayışla ayak uyduran sevgili eşim Veysel ve canım oğlum Mustafa Koçakoğlu'na gönülden teşekkürler....

Dr. Şenay KOÇAKOĞLU

2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii -iii -iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tüberküloz Tarihçesi	2-3
2.2. Tüberküloz Etyolojisi	4
2.2.1. Tüberkülozda Genetik Faktörler	6-10
2.3. Tüberküloz immünopatogenezi	10-12
2.4. Tüberküloz klinik tipleri	12
2.4.1. Akciğer tüberkülozu	13
2.4.1.1. Primer tüberküloz	13
2.4.1.2. Postprimer tüberküloz	14
2.4.2. Akciğer dışı tüberküloz	15
2.4.2.1. Lenf nodu tüberkülozu	16
2.4.2.2. Plevra tüberkülozu	16
2.4.2.3. Üst hava yollarının tüberkülozu	17
2.4.2.4. Genitoüriner tüberküloz, kemik tüberkülozu	17
2.4.2.5. Tüberküloz menenjit ya da tüberküloma	18
2.4.2.6. GİS tüberkülozu	18
2.4.2.7. Perikardiyal tüberkülozu	19
2.4.2.8. Miliyer tüberküloz	19
2.4.2.9. Daha nadir AD TB formları	20
2.5. Tüberküloz Risk Faktörleri	20
2.5.1. Basille karşılaşma riskini artıran faktörler	20
2.5.2. Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler	20

2.5.3. Enfeksiyonunun hastalığa dönüşmesini artıranlar	21
2.6. Tüberkülozda Korunma ve Kontrol	22
2.6.1. Koruyucu ilaç tedavisi	23
2.6.2. BCG (Bacille Calmette-Guérin) aşısı	24
2.6.3. Tüberküloz bulaşmasının önlenmesi	25
2.6.1. Doğrudan Gözetimli Tüberküloz Stratejisi	26
2.7. Tüberküloz Tanısı	27
2.7.1. Akciğer tüberkülozunda öykü	27
2.7.2. Diğer organ tüberkülozunda öykü	27
2.7.3. Genel bulgular	28
2.7.4. Fizik muayene	28
2.7.5. Radyoloji	28
2.7.6. Tüberkülin Cilt Testi	29
2.7.6.1. Yalancı Pozitiflik	30
2.7.6.2. Yalancı negatiflik	30
2.7.7. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri	31
2.7.8. Tanıda Kullanılan Diğer Yöntemler	33
2.8. Tüberküloz Tedavisi	33-36
2.8.1. Tüberküloz Enfeksiyonunda Antibiyotiklere Direnç	37
2.9. Tüberküloz epidemiyolojisi	38
2.9.1. Dünyada tüberküloz	38
2.9.2. HIV ve tüberküloz	39
2.9.3. Türkiye’de tüberküloz	40-41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Araştırmanın Tipi ve Örneği	42
3.2. Araştırma Değişkenleri	42
3.3. Araştırma Soruları	42
3.4. Veri Toplama Araçları	43
3.5. Araştırmada Kullanılan Tanımlar	43
3.6. Uygulama Süreci	44
3.7. Araştırma Verisinin Analizi	44

4. BULGULAR	45
4.1. Tüberküloz Olgularının Tanı ve Tedavi Özellikleri	45-48
4.2. Tüberküloz olgularının,sosyo-ekonomik özellikleri	49
4.3. Tedavi başarısızlığı ile ilişkili değişkenler	51-55
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	56-61
5.1. Tanı ve Tedavi	61
5.2. Olguların Sosyo-Demografik Özellikleri	61
5.3. Tedavi Başarısızlığı ile İlişkili Değişkenler	61
5.4. Sonuç ve Öneriler	62-64
6. KAYNAKLAR	65-76
7. EKLER (Anket Formu ve Değerlendirme Şekli)	
7.1 Tüberküloz Veri Değerlendirme Formu	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Mikobakteriyel Hücre zarfı (membran ve duvar) modeli	5
Şekil 2. Verem Savaşı Dispanser Kayıtlarında İllere Göre Olgu Hızı	40
Şekil 3. Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı (%)	45
Şekil 4. Olguların Tedaviye Ara Verilen Aylara Göre Dağılımı (%)	49
Şekil 5. Olguların Tedaviye Alındığı Aylara Göre Dağılımı (%)	50
Şekil 6. Olguların Sosyo-Ekonomik Düzeye Göre Dağılımı	51
Şekil 7. Yıllara Göre Tedavi Başarısızlığı (%)	51

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Ülkemizde Koruyucu İlaç Tedavisi Endikasyonları.	23
Tablo 2. Ülkemizde Tüberkülin Cilt testi (TCT) Reaksiyonunu	29
Tablo 3. Tedavide Kullanılan İlk Seçenek İlaçlar	34
Tablo 4. Olgu Tanımlarına Göre Tedavi Şeması	35
Tablo 5. İkinci Grup Anti TB İlaçların Dozu ve Sık Görülen Yan Etkileri	36
Tablo 6. Olguların TB ile temas durumlarına göre dağılımı	46
Tablo 7. Olguların Cinsiyete Göre Organ tutulum yerlerinin dağılımı	46
Tablo 8. Olguların Yaş Gruplarına Göre Organ tutulum yerleri	47
Tablo 9. Olguların Tanı Yöntemlerine Göre Dağılımları	47
Tablo 10. Olguların Tedavi Sonuçlarına Göre Dağılımları	48
Tablo 11. Olguların Tedaviye Alındığı Yıllara Göre Dağılımı	49
Tablo 12. Olguların Öğrenim Durumuna Göre Dağılımı	50
Tablo13. Cinsiyete Göre Tedavi Sonucu	53
Tablo 14. Yaş Gruplarına Göre Tedavi Sonucu	52
Tablo 15. Öğrenim Durumlarına Göre Tedavi Sonucu	52
Tablo 16. Çalışma durumuna Göre Tedavi Sonucu	53
Tablo 17. Tedavi Sürecinde Sorun Yaşanma Durumuna Göre Tedavi Sonucu	53
Tablo 18. Eşlik Eden Hastalık Olması Durumuna Göre Tedavi Sonucu	53
Tablo19. Tüberküloz Tipine Göre Tedavi Sonucu	54
Tablo 20. BCG Skarına Göre Tedavi Sonucu	54
Tablo21. İlaç Yan Etkisi Görülme Durumuna Göre Tedavi Sonucu	54
Tablo22. İlaç Yan Etkisine Bağlı İlaça Ara Verme Durumuna Göre Tedavi Sonucu	55
Tablo23. TB’de Organ Tutulumuna Göre Tedavi Sonucu	55

KISALTMALAR

AIDS	(İngilizce: “Acquired immunodeficiency syndrome”) edinsel immün yetmezlik sendromu
ATS	(İngilizce: “American Thoracic Society”). Amerikan Toraks Derneği
BCG	(Bacillus Calmette-Guerin) TB hastalığını önlemek için kullanılan aşı.
ÇİDTB	(Çok ilaca dirençli tüberküloz), en az İNH ve RİF direnci olan olgular için kullanılır. (İngilizce’de “multi-drug resistant tuberculosis”, MDR-TB).
DGT	Doğrudan Gözetimli Tedavi (Türkçe yazımda DGT kullanılması önerilir): hastaya ilaçlarını gözetim altında içirmeyi anlatmaktadır. (İngilizce’de “Directly Observed Treatment”, DOT)
DGTS	(Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi). Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen TB kontrolü stratejisidir. (İngilizce’de “Directly Observed Treatment ShortCourse”, DOTS). Dünya Sağlık Örgütü’nün beş maddeden oluşan bu stratejisinin unsurları: hükümetin kararlılığı, balgam yama mikroskopisi ile pasif vaka bulma, doğrudan gözetimli tedavi ile kısa süreli standart tedavi rejimini uygulamak, ilaç ikmalinin ücretsiz, düzenli ve sürekli olması ve düzenli kayıt-raporlama-analiz sisteminin kurulmasıdır.
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO)
EMB	E, Etambutol
HIV	(İngilizce: “Human immunodeficiency virus”) insan immünyetmezlik virüsü
INH	H, İzonyazid
MDR	Bakınız ÇİD-TB
TB	Tüberküloz
MZA	M, Morfozinamid
PPD	Safılaştırılmış protein türevi (Purified Protein Derivative)
PZA	Z, Pirazinamid
RİF	R, Rifampisin
SM	S, Streptomisin
TB	Tüberküloz
TCT	Tüberkülin cilt testi
VSD	Verem Savaşı Dispanseri
VSDB	Verem Savaşı Daire Başkanlığı

ÖZET

2001-2006 Yılları Arasında Şanlıurfa Merkez Verem Savaş Dispanserinde Takip Edilen Tüberküloz Olgularının Değerlendirilmesi

Şenay KOÇAKOĞLU
Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi

Bu çalışmada Şanlıurfa Merkez Verem Savaş Dispanserinde 2001-2006 yılları arasında izlenen tüberküloz olgularının retrospektif tipte epidemiyolojik araştırma yöntemiyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Belirtilen yıllar arasında tedaviye alınan 1287 hastadan 1103 hastanın dosya bilgisine ulaşılmıştır (%85.7). Olguların %59.7'si erkek, yaş ortalaması ise 27.9' dur. Olguların %23.9'unu 15 yaş altı çocuk nüfus oluşturmuştur. Olguların %70.6'sı alt sosyoekonomik düzeyde yaşamaktadır. Olguların %38.8'inin temas öyküsü vardır ve ortalama hane içi temaslı kişi sayısı 5.6 dır. Çalışmada akciğer dışı tüberküloz (AD TB) oranı ise %28.8'dir. Kadınlarda AD TB, erkeklerde Akciğer tüberkülozu (AC TB) anlamlı olarak yüksektir ($p<0.05$). ARB pozitifliği ile tanı konma oranı % 48.1, kültür ile tanı oranı %0.8'dir. Akciğer dışı TB olgularının %49.8'sine biyopsi uygulanmıştır. Akciğer grafilerinde yalnızca infiltrasyon oranı %29.3 iken, kavitenin eşlik ettiği infiltrasyon görülme oranı %41.4 idi.

Yayma pozitif olgular için kür oranı %21.8, tedaviyi tamamlama oranı ise %59.5'dir. Olguların %2,6'sı ARB pozitifliği ile tedaviyi terk etmiştir. Hastaların %8.3'ünde eşlik eden hastalık olduğu, %41.5'ine ise diyabetin eşlik ettiği saptanmıştır

2001-2006 yılları arasında yıllara göre tedavi başarısızlığı %17.3-%3.3 arasında değişmekte olup, tedavi başarısızlığında anlamlı bir düşme izlenmiştir. Tedavi başarısızlığı ileri yaşta, okula gitmemişlerde, işsizlerde ve mevsimlik işçilerde, tedaviye ara verenlerde ve ilaç yan etkisi olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Cinsiyet, eşlik eden hastalık durumu, tutulan organ ve BCG skarı olup olmamasıyla tedavi başarısızlığı arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmadan elde edilen bulgular, Şanlıurfa'da Tüberkülozun etkin kontrolü, tanı ve tedavi hizmetlerinin sürekliliği için, hizmet sunum sisteminin ilin özelliklerine uygun olarak düzenlenmesini, alt yapının iyileştirilmesini, sağlık çalışanlarının ve toplumun bilinçlendirilmesine yönelik sağlık eğitimi programlarının yapılmasını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, epidemiyoloji, tedavi başarısızlığı, Şanlıurfa

ABSTRACT

Evaluation of the Tuberculosis Cases who Followed Up at Şanlıurfa Central Tuberculosis Control Dispensary between 2001-2006 years

Şenay KOÇAKOĞLU
Family Medicine Expert Thesis

In this study, it was aimed to evaluate the tuberculosis cases retrospectively followed up at Şanlıurfa Central Tuberculosis Control Dispensary between 2001-2006. 1103 case records could be reached of 1287 patients under the treatment among these years. Of those 59.7% was male, the mean age was 27.9. 23.9% of the cases were children with the age of lower than 15 years. 70.6% of the cases were living at low socio-economic conditions. 38.8% of the cases had (+) history of TB contact and the mean of the contacted household members was 5.6. The rate of the extrapulmonary tuberculosis (EP TB) were 28.8%. The percentage of EP TB were significantly higher in females than in males ($p<0.05$). While the rate of diagnosed by the positive sputum analysis was 48.1 %, the diagnostic tuberculosis culture was 0.8 %. 49.8 % of the EP TB cases were performed organ biopsy. The rate of the chest posteroanterior radiographies with infiltration was 29.3 % and cavitary image with infiltration rate was 41.4%.

The percentage of the cure status or the cases with positive sputum analysis was 21.8% and 59.5 % was completed the treatment successfully. Although having positive sputum analysis, the 2.6% of the cases had leaved the therapy. 8.3% of the cases had any other comorbid diseases. DM was the most common disease with the rate of 41.5%. Between 2001-2006 years the treatment failure rate was among 17.3%-3.3% and showed a decrease rate yearly. The threatment failure status was seen significantly higher with the older ages, uneducated, unemployed cases, seasonal workers, giving breaks during therapy, having side affects ($p<0.05$). There was found no significant relation between gender, comorbidity, affected organ, BCG scar positivity and negativity and the treatment failure ($p>0.05$).

Findings of this study showed the necessity the improment of the services according to the characteristics of the province and infrastructure, the development of the health education program regarding to health professionals and community for effective and sustainable controll and diagnosis and treatment of TB in Şanlıurfa.

Key words: Tuberculosis, epidemiology, treatment failure, Şanlıurfa

1. GİRİŞ

Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan tüberkülozun, dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini enfekte ettiği, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, çocuklarda giderek arttığı bildirilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda 8 milyon erişkin, 1.3 milyon çocuk (15 yaş altı) hastalığa yakalanmakta, yaklaşık 450.000'nini çocukların oluşturduğu yaklaşık 2 milyon insan bu sebeple ölmektedir (2-4). Tüberkülozun tüm dünya ülkelerinde, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde ciddi olarak ihmal edilmesi, 1980'lerde ortaya çıkan HIV epidemisi ve ilaca direnç sorunu, tüberküloz salgınının günümüzde artmasına yol açmıştır (5). Tüberkülozlu hasta sayısındaki artışlar ve tüberküloz kontrolü çabalarının yeterince başarı sağlayamaması nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1993 yılında tarihinde ilk defa tüberkülozu, küresel tehdit olarak ilan etmiş, bir yıl sonra da acil eylem programı çerçevesinde Doğrudan Gözetim Tedavisi Stratejisi'ni (DGTS) açıklamıştır. Haziran 2006'da ise ülkemizde bütün illerde DGTS uygulaması başlatılmış ve birinci basamağa yönelik eğitimler ve uygulamalar hız kazanmıştır (5).

Ülkemizde tüberküloz insidansı 100.000'de 26'dır (6). Türkiye'de Şanlıurfa'nın da içinde yer aldığı Güneydoğu Anadolu Bölgesi tüberküloz görülme sıklığı bakımından 3. sıradadır (6). Farklı kültürleri barındıran ve mevsimlik işçi kavramı nedeni ile göçlerin yaşandığı Şanlıurfa'da etkili tüberküloz tedavi stratejileri geliştirebilmek için, tedavi sonuçlarını ve tedavi başarısını etkilemesi muhtemel durumları ortaya koyacak epidemiyolojik araştırmaların yapılması önem taşımaktadır (7,8). Literatürde Şanlıurfa'nın tüberküloz mücadelesinde önemli rolü olan merkez VSD çalışmalarını irdeleyen retrospektif, geniş kapsamlı bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Bu çalışmada, Şanlıurfa Merkez Verem Savaş Dispanserinde tedavi edilen olguların kişi, yer, zaman özelliklerini içeren tanımlayıcı bulguların, tedaviyle ilgili değişkenlerin, tedavi sonuçlarının ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın temel hedefi Şanlıurfa ilinde yürütülen tüberküloz kontrol programına katkıda bulunmak ve araştırmadan elde edilecek bilgilerle, başka analitik araştırmalara temel oluşturmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tüberküloz Tarihçesi

Tüberküloz, yaklaşık %98'i *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) ile olmak üzere, *Mycobacterium africanum* (*M. africanum*) ve *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) gibi mikobakteriler tarafından oluşturulan, çok değişik klinik görünümlere sahip kronik nekrotizan bir enfeksiyon hastalığıdır (9,10). İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloz hakkında ilk bilgiler, İsa'nın doğumundan üç bin yıl önce Nil nehri kıyısında şimdiki adı ile Dar Abu-El-Naga olan bir kasabada yaşayan ve kanlı balgam çıkararak ölen genç bir kıza kadar uzanmaktadır (11). Eski Mısır medeniyetinde firavunlara ait mumyaların incelenmesinde M.Ö. 4000 yılındaki mumyalarda spinal tüberkülozun karakteristik bulgularına rastlanmıştır (12). Günümüzden 2500 yıl önce Kos adasında yaşamış olan Hippocrates'in kitabında tüberkülozun daha çok 18-35 yaşları arasındaki insanlarda görüldüğü yazılıdır (11). Cristoph Colomb'un Amerika kıtasını buluşundan evvelki devirlere ait Peru mumyalarında da primer akciğer tüberkülozunun kalsifikasyonlarına rastlanmıştır (12).

Hastalığa tarihsel süreçte birçok isim verilmiştir; yakaladığı insanı eriterek öldürdüğü için "Tüketim Hastalığı", "İnce Hastalık", hastaları soldurarak yok ettiği için "Beyaz Ölüm" veya "Beyaz Veba" ve yüzyıllar boyu birçok kişinin yaşamını sonlandırdığı için "Ölümün Kaptanı", hırıltılı nefes alıp verme ve öksürükle balgam atma anlamında "Phthisis" olarak adlandırılmıştır (11).

Padua Üniversitesi'nden Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) tüberkülozun bulaşıcı bir hastalık olduğuna inandığı için onlara otopsi yapmak istememiştir. Tüberkülozun kavite ve skar dokusuna sebep olduğunu ilk gösteren de Morgagni'dir. Endüstri Devrimi'nin ardından Batı Avrupa'daki ölümlerin 1/5'inden fazlasının tüberküloz nedeni ile olduğu tahmin edilmektedir (11).

19. Yüzyılın başlarında büyük Fransız hekimi Laennec'in o zamana kadar ayrı birer antite zannedilen tüberküloza ait çeşitli lezyonların aslında aynı hastalığın değişik anatomopatolojik safhaları olduğunu göstermesi tüberküloz konusuna ilk bilimsel yaklaşım olmuştur. 1882'de Robert Koch'un tüberküloz basilini bulması yeni bir dönemin başlamasına neden olmuştur. 1895'te Roentgen'in X ışınlarını keşfiyle ve 1898'te Bouchard ve Beclere'nin bunu akciğer radyodiagnostiğine uygulamasıyla yine önemli bir adım atılmıştır (13).

1941-43'de Waksman'ın streptomisini keşfi ve izonikotik asit hidrazid'in tedavi safhasına girmesiyle tüberkülozda kemoterapi devri açılmıştır. Ancak tüberkülozun çok kısa bir sürede dünyanın her tarafında kontrol altına alınacağı ve ortadan kaldırılacağı konusundaki aşırı iyimser tutumların gerçekleşmediği zamanla görülmüştür (13). Osmanlı döneminde toplumda tüberkülozun yaygınlık derecesi çalışmaları Abdülhamid'in direktifi ile İstanbul ve İzmir'de yapılmıştır. O dönemde nüfusu 1.2 milyon olan başkentte yılda ortalama 92.942 kişinin akciğer tüberkülozundan öldüğü ve tüberkülozun genel ölüm sayısının %15.8'ini oluşturduğu anlaşılmıştır. Nüfusu 200.000 olan İzmir'de yılda 2800 kişinin akciğer tüberkülozundan öldüğü ve ölümlerde tüberküloz oranının gene %15.8 olduğu ortaya çıkarılmıştır (14). Tüberkülozdan ölenlerin ihbar edilmesi 13 Nisan 1914 tarihinden itibaren zorunlu olmuştur. Birinci Dünya Savaşı'ndaki göç hareketleri, yoksulluk ve felaketler sebebiyle tüberkülozlu hasta sayısı artmıştır. İlk dispanser, Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti adı altında 8 Haziran 1918 günü İstanbul'da açılmış ve Derneğin başkanlığına Dr. Besim Ömer Paşa seçilmiştir (14). 1948'de İstanbul'da Ulusal Verem Savaş Derneği ise Prof.Dr. Tevfik Sağlam başkanlığında kurulmuştur (13).

Türkiye'de hastalığın kontrol altına alınması amacıyla 1953 yılında BCG aşısı kampanyalarına başlanmıştır. 1950-70 yılları arasında sürdürülen bu çalışmalar sonucunda tüberkülozla mücadelede önemli adımlar atılmıştır. Ancak; 1980'li yılların sonuna gelindiğinde; bu alandaki yatırımların azalması sonucu, çalışmaların etkinliğinin azaldığı ve tüberküloz enfeksiyon riskinde belirgin artış olduğu görülmüştür. Bununla birlikte gelişmiş ülkelerde 1970'lerin sonunda eradike edileceği düşünülen tüberküloz hastalığı, HIV enfekte erişkinlerin artmasıyla tekrar görülmeye başlamış, hastalık sıklığı ve ölüm oranlarındaki ciddi artışlar tüm dünyanın gözünü tekrar tüberküloz basiline ve BCG aşısına çevirmesine yol açmıştır (13).

2.2. Tüberküloz Etiyolojisi

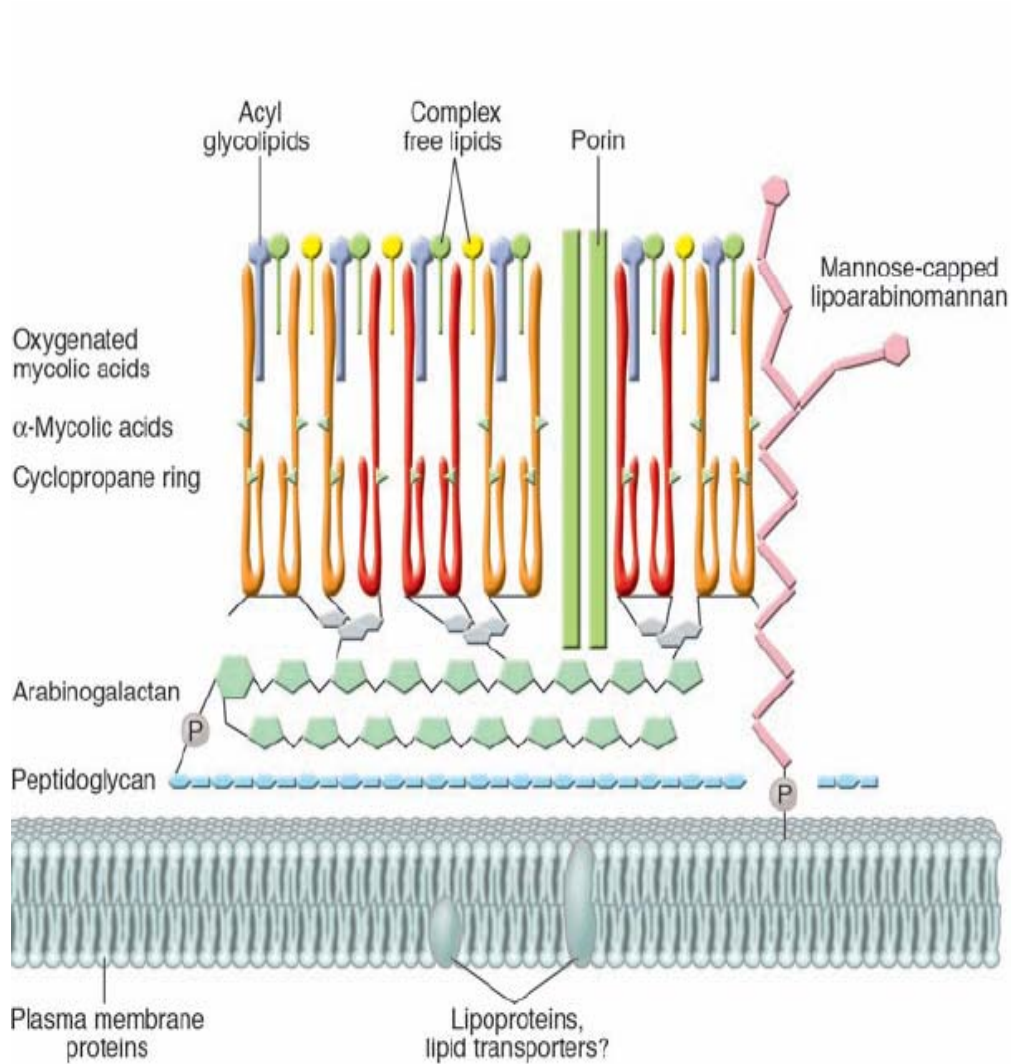
M. tuberculosis kompleksine ait bakteriler ile enfeksiyonu takiben tüberküloz hastalığının gelişimi, konak, patojen ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi ile olmaktadır (14,15). Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ünün mikobakterilerle enfekte olduğu, ancak enfekte olanların yaklaşık %10'unda hastalık geliştiği bildirilmektedir (16).

Mycobacterium genusu içinde yer alan M. tuberculosis kompleks beş bakteri türü içerir. Bunlar M. tuberculosis, M. bovis, M. microti, M. africanum, M. canetti'dir. İnsan, M. tuberculosis için tek kaynaktır ve bu mikroorganizma insanlar arasında salgın yapmaktadır. Olguların üçte birinde diğer organ tutulumları olsa da, hastalık sıklıkla akciğerleri tutmaktadır. Bulaşıcılık, enfeksiyöz pulmoner tüberkülozu olan hastaların oluşturduğu damlacık enfeksiyonunun hava yolu ile yayılması ile olur. Kontamine sütlerin gastrointestinal sistem (GİS) yoluyla alınmasıyla oluşan M. bovis enfeksiyonları oldukça nadirdir. Bunun yanı sıra deri temasıyla, konjunktiva yoluyla bulaşmaya da ender olarak rastlanmaktadır (17, 18).

M. tuberculosis; hareketsiz, spor oluşturmayan, 0,2x5,0 mikron boyutlarında bir basil olup değişik biyolojik özelliklere sahiptir:

- En önemli biyolojik özelliklerinden birisi zorunlu aerob oluşudur. Bu nedenle oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu dokularda yerleşmeye eğilimlidir ve akciğerlerde de oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu apikal bölgede daha sık tutulum gösterir.
- Diğer bir özelliği, hücre duvarındaki lipid düzeyinin yüksek olmasıdır. Buna bağlı olarak karbolfuksin ile boyandıktan sonra asid ve alkolle dekolorize edilemez. Bu özellik aside dirençli bakteri (ARB) tanımını ortaya çıkarmıştır.
- Üçüncü özelliği yavaş üremesidir. Uygun besiyerinde 3-8 hafta içinde üreme saptanabilir. Değişik organlardaki tüberkülotik lezyonlar subakut veya kronik bir seyir göstermektedir.
- Dördüncü özelliği ise hücre duvarı ve sitoplazmada değişik yapıda antijenlerin bulunmasıdır. Bu antijenlere karşı konakçı immun sisteminin gösterdiği cevap tüberküloz patogenezinde önemli rol oynamaktadır (19).

Mikobakteriler, bir plazma membranı ile sınırlanan sitoplazmadan ve bunları çevreleyen lipidden zengin bir hücre duvarından oluşmuşlardır. Hücre membranı iki tabaka polar fosfolipid içerir. İç tabaka hidrofobik, dış tabaka hidrofilik özellik gösterir (19). Hücre duvarının en önemli özelliği çok yüksek oranda (% 60) lipid içermesidir. Bu yapısı sayesinde; aside dayanıklılık, hücrelerin bir araya toplanımı, konakçı hücreleri tarafından yapılan litik enzimlere ve bakterisidal ilaçlara direnç ve muhtemelen bazı besinler hatta antibiyotiklerin hücre içine girişinin engellenmesini sağlar (20). Mikobakteriyel hücre duvarı iskeleti peptidoglikan, arabinogalaktan (arabinoz + galaktaz) ve mikolik asit olmak üzere üç ana makromolekülden oluşmaktadır (21).



Kaynak: Brennan, P.J., and Nikaido, H. 1995. The envelope of mycobacteria. *Annu. Rev. Biochem.* 64:29–63.

Şekil 1. Mikobakteriyel hücre zarfı (membran ve duvar) modeli

Peptidoglikanlar diğerk bakterilerin yapısında da vardır. Farklı olarak mikobakteriyel mürein N- glycolyl muramik asit içeren bu tabaka hücrenin şeklini sağlar. Ayrıca bu tabakada yer alan lipoarabinomannan (LAM) ve lipomannan'ın potansiyel patojenik rolü vardır (23).

2.2.1. Tüberkülozda Genetik Faktörler

Klinik tüberkülozun oluşumunda, etyolojide, konağa ait genlerin ve genetik yatkınlığın da olduğu bilinmektedir. 1949'da Haldane tarafından, mikroorganizmaların son 5000 yıldır insan popülasyonlarının doğal seleksiyonunda en önemli ajanlar olduğu görüşü bildirilmiştir. İnfeksiyon hastalıklarının en önemli erken ölüm sebebi olması nedeni ile son zamanlarda insan genomu üzerine yapılan incelemelerin, patojenlere karşı direnç geliştirebilmek ihtiyacı ile yapıldığına inanılmıştır (14). Ailesinde tüberküloz ve tüberküloz nedeni ile ölüm öyküsü olanlarda, tüberküloz riski ve hassasiyeti, aile öyküsü olmayanlara göre arttığı bildirilmiştir. M. tuberculosis ile enfekte olan kişilerin çok az bir kısmında klinik hastalık gelişmesinde, konağa ait genetik faktörlerin önemli olduğunu ispatlamayı amaçlayan pek çok bilimsel araştırma vardır. Almanya Lubek'te 1926 yılında BCG aşısı programı uygulanması sırasında, aynı dozda canlı virulan M. tuberculosis ile aşılanan 249 bebekten 76'sının öldüğü, bu durumun, M.tuberculosis'a karşı doğal immüitenin derecelerinin oldukça farklılık göstermesi sonucu, ölen bebeklerin M.tuberculosis'a karşı direncinin, enfeksiyonu yenebilen bebeklere göre oldukça zayıf olmasıyla açıklanmıştır (14).

Tüberkülozda konak duyarlılığı üzerine etkili olduğu bildirilen genetik faktörler: Human Leukocyte Antigens (HLA), vitamin D reseptörü, natural rezistance associated macrophage protein-1 (NRAMP-1), mannoz bağlayan lektin (MBL), sitokinlerdir (24).

İnsanlarda HLA sistemi, altıncı kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olan MHC Class I (A, B, C lokusları) ve Class II (DP, DQ, DR lokusları) moleküllerinden oluşan bir komplekstir. Class I molekülleri vücutta tüm çekirdekli hücrelerde bulunurken, Class II molekülleri B-lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere sadece birkaç tip hücrede bulunur. Class I moleküller, hücre içine alınan endojen antijenlerin (virüsle enfekte olan konak hücreleri gibi) CD8+ T lenfositlere sunumunda görev alır ve hedef hücrelerin efektör fonksiyonlarını yönlendirirler. Class II moleküller ise immün yanıtın uyarılmasında görev yaparlar. Antijen sunan hücreler (makrofajlar gibi), ekzojen antijenlerle Class II molekülleri

bir araya getirerek, IL-1 varlığında bu antijenleri CD4+ T lenfositlere sunarlar (24,25). 1970’li yıllardan beri çeşitli HLA tiplerinin tüberküloz hastalığının seyri üzerine etkisi araştırılmaktadır. İlk çalışmalar Hindistan ve Surinam’da yapılmış ve HLA varyasyonlarının hem tüberküloz, hem de lepra duyarlılığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (24, 26). Yapılan çalışmalar, klinik tüberkülozun ortaya çıkışı ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili birkaç major genin varlığını ortaya koymuştur. Bu çalışmaların çoğunda, bir Class-II antijeni olan HLA-DR2 ile pulmoner tüberküloz gelişimi ve radyolojik olarak yaygın lezyonlarla seyreden ciddi hastalık tablosu arasında ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber bir çalışmada, HLA-DR2 (+) olan hastalarda M.tuberculosis’in 38kDa proteinine karşı artmış immün yanıt tespit edilmiş ve bazı hastalarda aktif tüberkülozda yükselmesi beklenen lizozim düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Güney Hindistan’da, yayma (+) tüberküloz gelişim riskinin %29’u, Endonezya’da ise %36’sı HLA-DR2’ye bağlanmıştır (24,27). Ancak, bu ilişki çalışılan bütün popülasyonlarda gösterilememiştir (24,28). HLA-DR2, tüberkülozda ilaç direncinden de sorumlu tutulmaktadır.

Major antitüberküloz ajanlardan biri olan izoniyazid, karaciğerde asetillenerek metabolize olmaktadır. Karaciğerin ilaç asetilleyen enzimlerinin (N-asetil transferaz 2) genetik kontrol altında olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. İnsanlar, farmakokinetik, biyokimyasal ve genetik açıdan, hızlı ve yavaş N-asetilleyenler olarak ikiye ayrılmaktadır. Yavaş asetilleyenler, periferik nöropati gibi ilacın yan etkilerinin ortaya çıkması açısından risk altındayken, hızlı asetilleyenler hızla ilacı uzaklaştırdığından tedavinin yetersiz kalması ile karşı karşıya kalır. HLA-DR2, hızlı asetilleyen grupta anlamlı olarak daha yüksek düzeyde bulunmuştur (24,27).

Epidemiyolojik veriler, D vitamini eksikliği ile tüberküloz duyarlılığı arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Tüberkülozlu hastaların alveolar makrofajlarının 1,25D3 ürettiği gösterilmiştir. Ayrıca, cilt tüberkülozu olan olgulara D vitamini verilmesi klinik düzelme sağlamaktadır (24,28).

VDR geninin 3 ucunda 352. kodon’da tek baz değişimi tanımlanmıştır. Bu değişimi taşımayanlar TT olarak ifade edilirken, taşıyanlar tt olarak gösterilmektedir. Daha nadir alel olan “t”, daha yüksek düzeyde mRNA ekspresyonuna neden olmaktadır. tt genotipi, birçok popülasyonda azalmış kemik mineral dansitesi ve osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, primer/sekonder hiperparatiroidizme direnç, prostat kanserine direnç, Hepatit-B virüsünün

eliminasyonunda artma ve pulmoner tüberküloza direnç ile bu genotip arasında ilişki varlığını gösteren yayınlar da mevcuttur.

Gujarati Asya'lılarda, 91 tüberküloz hastası ve 116 infekte olmuş birey üzerinde yapılan bir başka çalışmada da, D vitamini eksikliğinin tüberküloz gelişim sıklığını arttırdığı ($p=0.008$) ve VDR değişimlerinin tüberküloza duyarlılığı etkilediği gösterilmiştir (24).

NRAMP-1, 53kDa'luk bir integral membran proteini olup, makrofajlarda endolizozomal kompartmanda lokalize olmuştur. Kesin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber, özellikle demir alımını yönlendiren bir metal iyon taşıyıcısı olarak görev yaptığı düşünülmektedir. İnfekte makrofajların fagolizozomlarından demiri sitoplazmaya pompalayarak, fagolizozomlardaki bakterilerin gelişimi için esansiyel olan demiri ortamdan uzaklaştırır ve hücre içi parazitlerin replikasyonunu önler (24, 29). Makrofaj aktivasyon yolunda da önemli roller üstlenmektedir: MHC Class II molekülleri, TNF- α ve nitroz oksit (NO) salınımını düzenler; L arginin akımı ve oksidatif patlamayı denetler; ayrıca tümorisidal ve antimikrobiyal aktiviteleri bulunmaktadır (24, 30). NRAMP-1'in sekans analizi, enfeksiyona duyarlılığın, proteinin transmembran domeyninde 169. pozisyonda tek bir aminoasit değişimine (Gly-Asp) bağlı olduğunu ortaya koymuştur (24).

MBL, karaciğerde sentezlenen 96 kDa'luk bir akut faz proteini olup, bir kollajenöz bölge ve bir lektin domeyni taşıyan, proteinlerin kollektin ailesinin bir üyesidir. Bugün, doğuştan immün sistemin önemli bir elemanı olduğu kabul edilmektedir.

MBL, pek çok şekere etkin bir şekilde bağlanabilen ve oldukça iyi korunmuş bir antikor olarak görev yapar. Hücrelerle bağlanması; fagositlerin MBL ile kaplanan bakterilere tutunması, bakterinin hücre içine alınması ve öldürülmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MBL, direkt olarak bir opsonin olarak görev yapmaktadır. MBL, C1q'dan bağımsız olarak C1r2-C1s2 kompleksleri ile ilişkiye girerek klasik yoldan komplemanı aktive etmektedir. MBL, MBL ilişkili serin proteaz (MASP) ile birleşerek, "serum bakterisidal faktör" olarak adlandırılan bir kompleks oluşturmaktadır. MASP, fonksiyonel olarak aktive C1s'ye benzer ve hem C4 hem de C2'yi parçalayarak C3 konvertaz aktivitesi ile C4b2a komplekslerini oluşturabilir. Bu antikor ve C1q'dan bağımsız mekanizma, "kompleman aktivasyonunun lektin yolu" olarak isimlendirilmektedir. MASP, C3'ü direkt olarak parçalayabilecek bir yapıya sahip olduğundan, alternatif yoldan da komplemanı aktive edebileceği düşünülmektedir. Ancak bu son iki yolla ilgili yeterli bilgi yoktur (24).

M. tuberculosis, hücre duvarında lipoarabinomannan ve fosfatidil inozitol mannozid içerir. Bunların ikisi de mannoz içeren birer karbonhidrat olduğundan MBL tarafından bağlanabilmektedir. MBL, mikobakterilerin makrofajlara alınmasını sağlayan bir bağlayıcı protein olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle düşük serum MBL düzeylerine neden olan fonksiyonel mutasyonların pulmoner tüberküloza duyarlılığı arttırabileceği üzerinde durulmaktadır (24,31).

TNF α 'nın, birçok inflamatuvar ve immün sistem aracılı cevapta önemli rol oynayan bir sitokin olduğu bilinmektedir. Esas olarak, monosit, makrofaj, T ve B-lenfositler, doğal öldürücü hücreler (NKC) ve endotoksin veya mikrobiyal ürünlerle uyarılan diğer hücrelerden salınır. Bağışık cevabı oluşturacak sitokin kaskadının indüksiyonu için gereklidir. TNF α , inflamasyonda, yara iyileşmesinde ve doku onarımında görev alır. Septik şok ve kaşeksiyi indükler (kaşektin). Düşük konsantrasyonlarda birçok fizyolojik olayın regülasyonunda görev alır (vücut ısısının sirkadyan ritmi, uyku, iştah vb.). Lokal hasara yanıt olarak TNF konsantrasyonları arttıkça inflamatuvar cevabın oluşumunda kritik bir rol üstlenir. Çevredeki hücreler üzerinde otokrin ve parakrin etki ile lokalize inflamatuvar olayı başlatır, devam ettirir ve sonlandırır. Bugüne kadar TNF lokusunda tanımlanmış birkaç önemli polimorfizm bulunmaktadır (24): Bunlar arasında LT α +250 ve TNF α 308 polimorfizmleri, bazal ve uyarılmış olarak artmış TNF α üretimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle pek çok inflamatuvar ve infeksiyöz hastalığa yatkınlık ile bu polimorfizmler arasında ilişki kurulmaktadır (24).

IL-1, vücuttaki tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. İnsanda IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki farklı formda bulunmaktadır. IL-1 α ve β 'yı eşit olarak bağlayan iki tip IL-1 reseptörü tanımlanmıştır: Tip I reseptör (IL-1RI), IL-1'e duyarlı olan tüm hücrelerde sinyal iletimini sağlarken, Tip II reseptör (IL-1RII) IL-1 β ya daha kuvvetli bağlanır ve inflamasyon bölgesinde IL-1 β 'nın endojen inhibitörü olarak davranır. IL-1, TNF ile beraber antijen sunan hücrelerce TH hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Antijen ile temas eden antijen sunan hücreler tarafından salgılanan bu iki sitokin, birçok adezyon molekülünün ekspresyonunu arttırır. IFN- γ üretimi ve hücre yüzeyinde MHC Class II moleküllerinin ekspresyonu artar. Böylece TH hücreler tarafından antijen sunan hücreler bağlanabilir ve aktive olabilir.

Yapılan çalışmalarda fare peritoneal makrofajlarının IFN- γ ve TNF α ile muamelesi nitrit üretimini arttırır ve makrofajların antimikobakteriyel aktivitesi artar. İn-vivo olarak iNOS geni bozulan fareler reaktif nitrojen ara ürünleri oluşturamaz ve M.tuberculosis infeksiyonuna daha duyarlı hale gelir. TNF α , oksidatif mekanizmalar aracılığı ile geç

fagolizozomal vakuolün asitleşmesine neden olarak *M. tuberculosis*'in hücre içi gelişimini inhibe edebilir (24,32).

Proinflamatuvar sitokin olan IL-1b ve IL-1 aktivitesinin spesifik inhibitörü olan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), in-vitro olarak *M. tuberculosis* tarafından indüklenmektedir. Yine tüberkülozlu hastaların IL-1Ra serum konsantrasyonları, sağlıklı kişilere oranla daha yüksek olup, tüberkülozda hastalık aktivitesinin bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır (28).

Bireysel genetik faktörler tüberküloz infeksiyonu gelişimi açısından önemlidir ve toplumlarda araştırılması gerekmektedir.

2.3. Tüberküloz immünopatogenezi

Infeksiyon, genellikle inhalasyon ile alınan, içinde 1-3 basil içeren 1-3 µm büyüklüğündeki damlacık partiküllerin üst solunum yolunun fiziksel engellerini aşarak alveollere ulaşmasıyla başlar. Akciğer tüberküloz'lu bir hasta ile karşılaşan PPD negatif olguların yaklaşık %30'unda tüberkülin deri testini pozitifleştiren fakat hiçbir klinik belirti vermeyen primer infeksiyon oluşur. Bu ve primer infeksiyonlu kişilerin ancak %10'unda primer tüberküloz gelişmektedir (33,34).

İmmüsupresif tedavi, HIV enfeksiyonu, malnutrisyon, DM, renal ve KC yetmezliği, veya kanser gibi medikal durumların, son iki yıl içinde tüberküloz enfeksiyonu veya 4 yaşında ve daha erken tüberküloz geçirmiş olmanın, kızamık gibi mevcut viral enfeksiyonların, immüniteyi etkileyerek tüberküloz oluşumunda rol oynadığı bildirilmektedir (14).

Infeksiyon veya hastalığın oluşup oluşmaması, konağın direnci ile basilin virulansı arasındaki dengeye bağlıdır (35). Konağın tüberküloza karşı yanıtında hem doğal hem de kazanılan immünite rol oynamaktadır (36).

Alveollere ulaşan *M. tuberculosis*, başlangıçta yok edilebilir, basillere karşı kazanılan immün yanıtla infeksiyon kontrol altına alınabilir veya primer infeksiyonu takiben çoğalarak primer tüberküloz oluşturabilirler. Primer infeksiyon sırasında dormant hale geçen basiller, yıllar sonra çoğalmaya başlayabilir ve reaktivasyonla sekonder tüberküloza neden olabilirler. Primer infeksiyon, bir latent dönemden sonra (yıllar veya onlarca yıl) her hangi bir yaşta aktifleşebilmekte ve en sık akciğerin üst bölgelerinde olmak üzere diğer organlarda sekonder tüberküloza neden olabilmektedir (37-39).

Konağın basil antijenlerine karşı oluşturduğu immünolojik yanıtlar (hücrel immünite ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu), hastalığın tipini belirlemektedir. Akciğer tüberkülozunun immünopatogenezi, ilk infeksiyondan kavite oluşumuna kadar evrelendirilmektedir (33,40).

a. Başlangıç evresi: M. tuberculosis'in alveole inhalasyonu ile ilk evre başlar ve lezyon bölgesinde alveoler makrofajlar toplanarak inflamatuvar bir yanıt gelişir. Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen basilin virulans özelliklerine ve alveoler makrofajların mikrobisidal gücüne bağlı olarak basiller sindirilir veya zayıf alveoler makrofajlarda basiller çoğalarak infeksiyonu başlatır. Genetik bozukluk ve kazanılan immün yetersizlikler mikobakteriyel infeksiyonlara duyarlılık yaratmaktadır (41,42).

b. Basillerin çoğalma evresi: Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen ve sindirilemeyen basiller çoğalarak makrofajları parçalar ve alveoler boşluğu geçerler. Makrofajlardan salınan kemotaktik faktörler dolaşımdaki monositlerin lezyon bölgesine toplanmasını sağlayarak granülom oluşumunu başlatır. Alveoler boşluğa geçen basilleri yeni makrofajlar fagosite etseler de henüz aktive edilmedikleri ve hücrel immün yanıt gelişmediği için çoğalmalarına engel olamazlar ve lenfo-hemotojen yolla tüm vücuda yayılarak yeni granülomlar oluştururlar (18,41,42).

c. Enfeksiyonun kontrolü evresi: M. tuberculosis'in inhalasyonundan 2-6 hafta içinde, etkene karşı özgül hücrel immün yanıt gelişir. Lezyon bölgesinde çoğalan basillerin tüberkülin benzeri proteinleri, doku hasarı yapan gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açar. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı, tüberkülin testi pozitifliğine ve tüberkülozda görülen kazeifikasyon, likeifikasyon ve kavitasyona neden olur. Konağın bu yanıtı, basil içeren makrofajlar ile çevre dokuları harap ederek, inaktif makrofajlar içindeki basillerin çoğalmasını durdurur ve granülom merkezinde kazeöz nekroz dokular oluşturur. Makrofaj ve polimorf nüveli lökosit kaynaklı hidrolitik enzimler ile toksik oksijen radikallerinin etkisiyle doku harabiyeti artar. Oluşan kazeöz nekroz ortamında basiller, anoksik koşullar nedeniyle çoğalamazlar, yıllarca hatta yaşam boyu dormant halde kalırlar. Primer infeksiyon ve primer odakların (Ghon odağı) oluştuğu bu evrede tüberkülin testi pozitifdir (43).

d. Hücresel immün yanıt ile gecikmiş tip aşırı duyarlılık arasında etkileşim evresi: Granülomlarda kazeöz odağın etrafında toplanan aktif makrofajlar, kazeöz odaklardan kaçan basilleri fagosite ederek hızla sindirirler. Aktif makrofajların yakaladığı basiller çoğalmayı sürdürürse, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı tekrarlanarak doku harabiyeti artar. Eğer kazeöz odak erimezse, hücresel immün yanıt tarafından primer enfeksiyonun ilerlemesi durdurulur. Akciğer ve lenfo-hemotojen yolla vücudun diğer bölgelerine ulaşan basillerin oluşturdukları küçük kazeöz odaklar makrofajlar tarafından temizlenir. Büyük kazeöz odaklar ise bir fibröz kapsülle çevrilerek izole edilir (tüberküloz). Immün sistemi baskılanmış kişilerde oluşan kazeöz odaklardan kaçan basiller, inaktif veya düşük aktivitedeki makrofajlar tarafından fagosite edilir, fakat sindirilemezler. Bu makrofajların basil çoğalmasını durdurabilmesi için, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtını tekrarlanması gerekir. Bu yanıt tekrarlandıkça kazeöz nekrozlar genişler ve primer tüberküloz oluşur. Lenfo-hematojen yolla basiller akciğerden vücudun diğer kısımlarına yayılır ve pulmoner ven duvarında oluşan kazeöz odağın açılması ile miliyer ve dissemine tüberküloz gelişir (43).

e. Kavite oluşum evresi: Primer tüberkülozun hücresel immün yanıt tarafından kontrol edilemediği kişilerde, primer tüberküloz endojen reaktivasyonla veya ekzojen reinfeksiyonla ilerleyerek yıllar sonra gelişen kaviter lezyonlar oluşur (sekonder tüberküloz). Primer tüberkülozun ilerlemesi, makrofajlardan salınan hidrolitik enzimlerin protein ve lipitleri hidrolize etmesi ile granülom ortasındaki kazeumun erimesi, likeifikasyon ve kavitasyon ile sonuçlanır. Basiller, hücre dışında erimiş materyal içinde çoğalarak eriyikle birlikte akciğerin diğer bölgelerine yayılırlar (43).

2.4. Tüberküloz klinik tipleri

Tüberküloz genellikle akciğer tüberkülozu (solunum sistemi) ve akciğer dışı organ (solunum sistemi dışı organ) şeklinde sınıflandırılır. HIV enfeksiyonunun tanımlanmasından önce tüm tüberküloz olgularının %80'inin akciğerlerde sınırlı olduğu, HIV enfekte tüberkülozlu hastaların üçte ikisinde hem akciğer hem de akciğer dışı ya da tek başına akciğer dışı tutulum olabileceği bildirilmektedir (15).

2.4.1. Akciğer tüberkülozu

Bir kişide başka nedenlerle açıklanamayan halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı, çocuklarda kilo almada duraklama, ateş ve gece terlemesi ile birlikte; uzun süreli öksürük (özellikle 3 hafta), kanlı veya kansız balgam ve/veya, göğüs ağrısı veya sırt ağrısı veya yan ağrısı ve/veya nefes darlığı ile karakterize klinik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Akciğer tüberkülozlu bir olgu tanı konuluncaya kadar gelişmiş ülkelerde 2-3, gelişmekte olan ülkelerde ise 3-5 kişiye bulaştırmaktadır. Tüberkülozlu hastaların tedavisine geç başlanması hastalığın ilerlemesine yol açmaktadır (44,106).

2.4.1.1.Primer tüberküloz

Tüberküloz basili ile ilk enfeksiyonu takiben gelişir. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, hastalığın bu formu sıklıkla çocuklarda görülür ve yine orta ve alt akciğer alanlarını tutar. Enfeksiyonu takiben gelişen lezyon genellikle periferik yerleşimlidir ve göğüs radyografisinde fark edilemeyen hiler ya da paratrakeal lenfadenopati eşlik eder. Olguların çoğunda lezyon kendiliğinden iyileşir ve daha sonra küçük kalsifiye nodül olarak fark edilebilir (15).

Primer tüberküloz enfeksiyonu, hastaların %90-95'inde sessiz seyrederek ve immünite tarafından kontrol edilirler. Primer tüberküloz enfeksiyonu geçiren olguların %5-10'unda primer tüberküloz hastalığı gelişir (46).

Klinik olarak nonproduktif öksürük, ateş, halsizlik görülebilir (45). Geç yaşlarda ortaya çıkan primer enfeksiyonlarda eritema nodosum, fliktenli keratokonjonktivit saptanabilir. Bu bulgular hipersensitivite sonucu oluşur. Lenfadenomegali basısı ile lokalize wheezing işitilebilir

Primer tüberküloz hastalığının en sık rastlanan komplikasyonu lenfadenopatilerin bronşa bası yapması veya fistülize olması sonucu gelişen atelektazi, epitüberküloz gibi bronş komponentleridir. Primer tüberküloz hastalığının en korkulan formu hematojen yayılımla gelişen milyer tüberküloz, tüberküloz menenjitidir (45). Primer tüberküloz sonrası gelişen en önemli formlardan biri de plörezidir. Primer enfeksiyon en sık 5-7 yaşında ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle primer tüberküloz hastalığına çocukluk tipi tüberküloz da denmektedir (47).

Nelson ve Wells çocuklarda tüberkülozun global yükünü gösteren epidemiyolojik çalışmalarla ilgili verileri bildirmişlerdir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı tüberkülozu, olguların %2-7'sini oluştururken, gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran %15-40'tır (47). Çocuklarda tüberkülozun global epidemiyolojisiyle ilgili bilgiler sınırlıdır. 1990'da, dünya çapında ortaya çıkan yaklaşık 7.500.000 TB vakasının 650.000'i çocuklarda görülmüştür (47). 209 ülkeden elde edilen verilere göre 2002 yılında WHO, dünyada 8.800.000 tüberküloz vakası tahmin edildiğini, yine tahmini oranın 100.000'de 145 olduğunu bildirmiştir (47). Bu rakamlar tahmini değerler olsa da tüberküloz kontrol programının etkinliğini değerlendirmede faydalı olabilir.

Primer tüberkülozun radyolojik tanısı hiler, paratrakeal lenfadenopati saptanması ile olur. Primer kompleks (Ranke kompleksi) görülebilir. Akciğer grafisi normal olan olguların mutlaka toraks BT'si yapılmalıdır çünkü bu olguların %50'sinde toraks BT ile mediastinal lenfadenopati saptanmıştır. Primer tüberkülozun tanısında TCT 'nin pozitifleşmesi çok önemli olduğunu bildiren çalışmalar vardır (47).

2.4.1.2.Postprimer tüberküloz

Erişkin tip, reaktivasyon ya da sekonder tüberküloz olarak da adlandırılan post primer tüberküloz sessiz olan enfeksiyonun endojen reaktivasyonu ile oluşur ve genellikle üst lobların apikal posterior segmentine yerleşir ki buralardaki yüksek oksijen yoğunluğu mikobakteriyal çoğalmayı kolaylaştırır (47).

Eğer reaktivasyon akciğer dışındaki odaklarda olursa ekstrapulmoner tüberküloz tipleri ortaya çıkmaktadır. Akciğer tüberkülozunun en sık rastlanan şekli endojen basillerin reaktivasyonu olduğu için reaktivasyon tüberkülozu adı da verilmektedir. G. Canetti yaptığı çalışmalarda eksojen reenfeksiyonun da mümkün olduğunu savunmuştur (48). Genelde immün yanıtı olan kişiler eksojen basili aldıkları halde aktive makrofajlarının bu basili harap ettiği bilinmektedir. Ancak diyabet, renal yetmezlik, malignite, kortikosteroid ve immunsupressif tedavi, silikozis, HIV gibi immüniteyi düşüren durumlarda endojen reaktivasyon gibi, eksojen reenfeksiyonun da ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Özellikle çok ilaca dirençli basillerle (multidrug resistant-MDR) eksojen bulaşma söz konusu olabilmektedir (45).

Akciğer loblarının segment ve dallarının yaygın tutulumu ve bu lezyonların birleşmesi tüberküloz pnömoniye neden olur. Tedavi edilmemiş hastaların üçte biri hastalığın

başlangıcını takip eden birkaç hafta ya da ay içinde ağır akciğer tüberkülozu nedeni ile kaybedilir. Diğerleri ya spontan iyileşme sürecine girer ya da zaman içinde gittikçe kötüleşen kronik hal alır. Bu şartlar altında bazı akciğer lezyonları fibrotik hale gelir ve daha sonra kalsifiye olabilir ama kaviteler akciğerin diğer alanlarında kalmaya devam eder. Başlıca ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, iştahsızlık, genel düşünlük ve halsizlik görülür. Ancak hastaların çoğunda önce kuru, sonra pürülan vasıfta balgam eşlik eder. Kanla karışık balgam sıklıkla olur. Masif hemoptizi, kavite duvarında yerleşik olan bir damarın erozyonu sonucu gelişebilir. Ancak hemoptizi aynı zamanda kavite içinde dilate olmuş olan bir damarın yırtılması ile de olabilir (Rasmussen anevrizması) ya da eski kavite içindeki aspergillomadan da gelişebilir. Bazı olgularda solukluk ve çomak parmak gelişebilir. En sık görülen hematolojik bulgu hafif anemi ve lökositozdur (15).

2.4.2. Akciğer dışı tüberküloz

Akciğer dışı tüberküloz (AD TB), bir kişide başka nedenlerle açıklanamayan halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı, çocuklarda kilo almada duraklama, ateş ve gece terlemesi ile birlikte; tutulan organa (plevra, lenf bezleri, periton, genitoüriner sistem, cilt, eklem, kemik, tüberküloz menenjit,vb.) göre değişen bulgularla karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla akciğerde hastalık oluşturmaya eğilimli olan tüberküloz basili, organ ayırt etmeksizin hemen tüm doku ve organlarda hastalığa neden olabilir. Akciğer dışı yerleşimli TB hastalığının tanısı akciğer tüberkülozuna göre daha zordur. Çünkü daha az görülür ve hekimlerce daha az tanınır (49).

Tüberküloz insidansı yüksek ülkelerde AD TB oranı daha düşükken, düşük insidansa sahip ülkelerde bu oran daha yüksek bulunmaktadır. Yaşam koşullarının düzelmesi ve kemoterapi dönemiyle birlikte akciğer tüberkülozunda düşüş saptanmakla birlikte akciğer dışı tüberkülozda bu düşüş ya çok az ya da hiç yoktur (50). Hatta son dönemde artış eğilimi bildiren çalışmalar yayınlanmaktadır (51).

AD TB oluşumunda 3 farklı mekanizma rol oynar:

- Birincisi primer infeksiyonun hematogen yayılımıdır ve AD TB' nin büyük bölümü bu şekilde oluşur.
- İkincisi akciğer tüberkülozu olan olgular infektif balgamlarıyla solunum yollarında ve GİS mukozasında lezyon oluşmasıdır, ancak daha nadir olarak görülür.

- Bir diğerk mekanizma ise infeksiyonun akciğerkdeki bir odaktan komşuluk yoluyla yayılmasıdır (50).

TB basili vücuttaki bütün doku ve organlara yerleşerek hastalık oluşturabilir. Sıklıkla akciğeri ve plevrayı tutmakla beraber lenfatik sistem, GİS, genitoüriner sistem (GÜS), deri, kemik eklem ve SSS'ni tutarak çok değışik klinik belirtilere yol açabilir. Enfeksiyon sessiz, yavaş ilerleyici olabileceğı gibi, birden bire gelişen yayılma sonucu akut olarak da ortaya çıkabilir (52).

2.4.2.1. Lenf nodu tüberkülozu

Akiğerk dışı tüberküloz, olguların %25'inden fazlasında bildirilen, en sık görülen form olarak bilinmektedir (15). Çocukta pulmoner tüberkülozdan sonra en sık tüberküloz lenfadenit görülür. Genellikle servikal bölgede ağrısız, sert, çapı 1 cm'den büyük lenf nodülü palpe edilir. Lenf nodları hastalığın erken dönemlerinde ayırıcıdır, ama inflame olabilir ve kazeöz materyalin boşaldığı fistül gelişebilir. Kesin tanı biyopsi ve kültürle konur. Histolojik incelemede granülatöz lezyonlar saptanır. HIV enfekte olanlarda granülomlar genellikle görülmez (15). Temas öyküsü ve pozitif tüberkülin deri testi tanıda faydalı olabilir (53-55).

2.4.2.2. Plevra tüberkülozu

Plevranın tutulumu primer tüberkülozda siktir ve birkaç basilin plevral boşluğa geçmesi ile oluşur (15). Plevral aralığa geçmiş olan mikobakteriyel antijenlere karşı oluşmuş gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu söz konusudur (56). Plevral sıvı, çeşitli hastalıkların (akciğerk, plevra ve akciğerk dışı) sonucu olarak görülen ve sık rastalanan bir bulgudur (56). Ülkemizde eksudatif plevral sıvıların en sık görülen nedeni tüberküloz plörezilerdir (57). Tüberküloz infeksiyonunun yaygın olduğu toplumlarda; çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülürken, insidansın düşük olduğu toplumlarda daha ileri yaşlarda görülmektedir (58). Ülkemizde yapılan çalışmalarda TB plörezinin sıklıkla 30 yaşın altında görüldüğü bildirilmektedir (57,59,60). Tanı güçlüklerine karşın, tüberküloz plörezi eksuda özellikli plevra sıvıları arasında kolaylıkla tedavi edilen bir grubu oluşturmaktadır (61). Plevra iğne byopsisi tanı için sıklıkla gereklidir ve byopside granülomlar saptanır ve/veya kültürde %70 oranında üreme olur. İlk biyopsi ile olgularda %60 oranında granülom görüldüğü, 3 kez yapılan biyopsi ile bu oranın %80'e yükseldiğı ve biyopsi örneğinden kültür

yapılması durumunda tanı koyma oranının %90'a yükseldiği bildirilmektedir (61). Plevra tüberkülozunun bu formunun kemoterapiye iyi yanıt verdiği ve spontan olarak düzeldiği bilinir (15). Tüberküloz ampiyem pulmoner tüberkülozun daha seyrek görülen bir komplikasyonudur. Akciğer grafisinde hava-sıvı seviyesi gösteren pyopnömotoraks görülebilir. Mikroskopta direkt bakı, kültür genellikle pozitifdir. Tüberküloz ampiyem ağır plevral fibrozis ve restriktif akciğer hastalığı ile sonuçlanabilir (15).

2.4.2.3. Üst hava yollarının tüberkülozu

Larinks tüberkülozu %85 oranında akciğer tüberkülozunun bronkojen yayılımı sonucu ortaya çıkar. Larinks ve akciğer tüberkülozu birlikteliği %71-100 oranlarında bildirilmektedir. Akciğer tutulumu saptanmayan olgular primer laringeal tüberküloz olarak tanımlanmakta ve hematojen yayılıma bağlanmaktadır (62). Kronik balgamlı öksürüğe ek olarak hastada ses kısıklığı ve disfaji semptomları olur. Laringoskop ile ülserasyonlar görülür. Balgam yaymada ARB sıklıkla pozitifdir. Bazı olgularda tanıyı kesinleştirmek için biyopsi gerekir (15).

2.4.2.4. Genitoüriner tüberküloz

Genitoüriner tüberküloz, bütün akciğer dışı tüberküloz olgularının %15'ini oluşturur. Genitoüriner sistemin herhangi bir yerini tutabilir. Sık idrara çıkma, dizüri, hematüri ve yan ağrısı en sık görülen bulgulardır. Genitoüriner tüberküloz sıklıkla hematojen yayılıma bağlıdır. Kadınlarda renal tüberküloz olmaksızın genital tutulum erkeklerden daha sıktır. Fallop tüplerini ve endometriyumunu etkileyerek pelvik ağrı, menstrual düzensizlik ve infertiliteye neden olabilir (49).

Erkeklerde tercihen epididimi etkiler ve bir fistül ile dışarı drene olan yumuşak bir kitleye neden olur; orşit, prostatit gelişebilir. Biyopsi ve kültür ile tanıya varılır. Hastada renal tutulum varsa asemptomatik olabilir ve böbreklerde ağır hasarlar oluşturduktan sonra saptanır. Üç gün üstüste alınan idrar örneğinin kültürü tanıyı olguların %90'ında doğrular. İntravenöz pyelogram, tanıya yardımcı olabilir (15).

Vertebra tüberkülozu kemik tüberkülozunun en sık görülen şeklidir ve hematojen yayılım sonucu ortaya çıkar. Yük taşıyan eklemler (sırasıyla; omurga, kalça ve dizler) en çok etkilenenlerdir. Tanı genellikle radyolojik yöntemlerle konur (15). Spinal tüberküloz

(Pott hastalığı ya da tüberküloz spondilit) sıklıkla iki ya da daha fazla komşu omurga cismini tutar. Çocuklarda en sık üst torakal, erişkinlerde alt torakal, üst lomber omurga tutulur. İlerlemiş hastalıkta omurga cisimlerinin çökmesi kifoza (gibbus) yol açar. Paravertebral soğuk abse de gelişebilir. Üst omurgada bu abse göğüs duvarına doğru kitle gibi ilerleyebilir; alt omurgada inguinal ligamana doğru ilerler ya da psoas absesi olarak görülür. Bilgisayarlı tomografi (BT) ya da magnetic rezonans görüntüleme (MRI) karakteristik lezyonu gösterir. İskelet tüberkülozu ilaç tedavisine iyi yanıt verir, ama ağır olgularda cerrahi gerekebilir (15).

2.4.2.5. Tüberküloz menenjit ya da tüberküloz

Santral sinir sistemi tüberkülozu akciğer dışı tüberkülozun % 5 kadarını oluşturur. Tüberküloz menenjit primer ya da post primer akciğer hastalığının hematojen yayılımı veya subependimal bir tüberkülozun subaraknoid aralığa açılması sonucu gelişir. Olguların yarısında akciğer grafisinde eski akciğer lezyonları ya da miliyer görünüm saptanır. Semptomların baş ağrısı, mental değişiklikler gibi silik olabileceği gibi, konfüzyon, letarji, ense sertliği gibi akut olabileceği akılda tutulmalıdır. Lomber ponksiyon tanıda temel dayanaktır. Lökosit hakimiyeti (erken dönemde lökosit sonra lenfosit), 100-800 mg /dl protein, düşük glukoz seviyesi görülür. BOS kültürleri %80 pozitifdir. İlaç tedavisine iyi yanıt vermekle birlikte fark edilmediğinde tüberküloz menenjitin ölümcül olduğu unutulmamalıdır. BT ve MRI bazal sisternaların ya da ependimanın anormal genişlemesini gösterir. Glukokortikoidlerin de tedavide yeri vardır. Tüberkülozun nadir formu olan tüberküloz yer kaplayan lezyonlar olarak görülür. Bayılma nöbetlerine neden olur (15).

2.4.2.6. GİS tüberkülozu

Gastrointesinal sistemin herhangi bir parçasında TB olabilir. Balgamin yutulması ile direkt ekim, hematojen yayılım ya da günümüzde nadir olsa da büyük baş hayvan tüberkülozundan etkilenen ineklerin sütünün içilmesi ile olabilir. Terminal ileum ve çekum en sık etkilenen alanlardır. Tüberküloz şüphesi olan olgularda parasentez sıklıkla genellikle yetersiz kaldığından laparoskopi ile biyopsi önerilir (49).

TB peritonit, rüptüre lenf nodları ya da karın içi organlardan tüberküloz basilinin direkt yayılımı, hematojen ekim ile olur. Özgül olmayan karın ağrısı, ateş ve asit tüberküloz peritonit şüphesini artırır. Tanıda periton biyopsisi önemlidir (15).

2.4.2.7. Perikardiyal tüberkülozu

Sıklıkla düşük tüberküloz prevalansı olan ülkelerdeki yaşlıların hastalığıdır, HIV enfekte hastalarda da sık görülür. Perikardiyum içindeki primer odağın direkt ilerlemesin, latent odağın reaktivasyonuna ya da komşu lenf nodunun rüptürüne bağlı gelişir. Mortalitesi bazı serilerde %40'a kadar yükselir. Tanısı ekokardiyografi eşliğinde perikardiyosentez ile kolaylaşabilir. Efüzyon eksuda vasfındadır. Tedavi verilmediği takdirde ölümcül seyreder. Enfeksiyonun tedavisi ile birlikte bir glukokortikoid tedavi protokolü efüzyonu azaltarak hemodinamik düzelmeyi kolaylaştıracak ve mortaliteyi azaltacaktır (15).

2.4.2.8. Miliyer tüberküloz

Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda görülür. Miliyer tüberküloz; lenfohematojen yayılım sonucu oluşur. Küçük ve aynı boydaki tüberküller tüm akciğerlere yayılır. Oskültasyonla ince raller duyulabilir. Tanı ve tedavi gecikirse solunum sıkıntısı, siyanoz görülebilir. Ani olarak yükselen ateşle başlayabildiği gibi, hafif ateş, zayıflama gibi belirtilerle yavaş, yavaş da gelişebilir.

Tanı; tipik akciğer grafisiyle konur. Grafide akciğer bulguları, başlangıçtan 1-2 hafta sonra görülebilir. Yaklaşık 1/3 hastada tabloya tüberküloz menenjit de eklenmektedir (17,63). Balgam yayması olguların %80'inde negatiftir. Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati vardır. Göz muayenesinde miliyer tüberkülozun patognomonik bulgusu olan koroidal tüberkülömler yaklaşık %30 olguda görülür. Tedaviye yanıt iyidir (15).

2.4.2.9. Daha nadir AD TB formları

Tüberküloz korioretinit, üveit, panoftalmi, ağrılı aşırı duyarlılıkla ilişkili fliktenüler konjonktivite yol açabilir. Tüberküloz otit nadirdir. Duyma kaybı, otre ve zar perforasyonu görülür. Ciltte direkt ekim ile primer enfeksiyon, abseler ve kronik ülserler, scrofuloderma,

lupus vulgaris, miliyer lezyonlar ve eritema nodosum vardır. Adrenal tüberküloz, adrenal yetmezliği tablosu yapan ileri dönem hastalık bulgusudur. Son olarak konjenital tüberküloz fetusa tüberküloz basillerinin plasenta yolu ile yayılımı ya da kontamine amniyon sıvısının yutulması ile gelişir. Bu nadir hastalık karaciğer, dalak lenf nodları ve diğer çeşitli organları etkiler (15).

2.5. Tüberküloz Risk Faktörleri

Tüberküloz risk faktörlerini, basille karşılaşma riskini artıran unsurlar, basille karşılaşma durumunda enfekte olmayı kolaylaştıran risk faktörleri ve enfekte olan bireyde enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörler olmak üzere üç grupta toplayabiliriz (64).

2.5.1. Basille karşılaşma riskini artıran faktörler

- Toplumda bulaştırıcı hasta sayısı
- Kaynak kişinin bulaştırıcılığı (öksürük, aksırık, şarkı söyleme ile artar; basilin yoğunluğunu azaltan havalandırma, UV uygulama, güneş gibi faktörlerle azalır)
- Bulaştırıcı kişi ile temas derecesi (yakında ise, temasın süresi uzun ise artar)

2.5.2. Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler

Kaynak hasta

- Balgamında basil sayısı (yayma pozitifliği)
- Balgamın aerosol oluşturma (öksürük, hapşırık, sulu balgam, nebulizör kullanımı)
- Basilin canlılığı (tedavi ile etkilenir)
- Basilin virülansı

Ortam

- Havalandırma (havanın hacmi artınca basiller seyreltilir)
- Havalandırma sisteminin aynı havayı tekrar vermesi
- Ultraviyole, güneş ışığı

- Kaynağa yakın olma (aile bireylerinde enfeksiyon ve hastalık daha fazladır)

Hedef kişi

- Hastalığa/basile dirençlilik (önceki hastalık, koruyucu tedavi, BCG, TB dışı mikobakteri enfeksiyonları)
- Hastalanmayı artıran durumlar ve diğer hastalıklar
- Basil kaynağı ile birlikte geçirilen süre

2.5.3. Tüberküloz enfeksiyonunun tüberküloz hastalığına dönüşmesini artıran durumlar:

- Enfeksiyonun yeni gelişmiş olması (≤ 2 yıl)
- Diyabet
- Silikoz
- Uzun süre kortikosteroid kullanımı
- Bağışıklığı baskılayan tedaviler
- Akciğer filminde apekte infiltrasyon
- Yetersiz tedavi almış kişide TB sekel lezyonu
- Enfekte olan kişinin 0-5 yaşında ya da çok ileri yaşta olması
- Sigara tiryakiliği
- Kronik malabsorbsiyon sendromları
- Transplantasyon
- Vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığına göre %5'ten düşük olması
- HIV enfeksiyonu
- Uyuşturucu kullanımı
- Baş, boyun kanserleri
- Lösemi
- Lenfoma
- Diğer retikuloendotelyal sistem kanserleri
- Kronik böbrek yetersizliği, hemodiyaliz
- İntestinal rezeksiyon ("jejunoileal bypass") (65,66,67).

2.6. Tüberkülozda Korunma ve Kontrol

Tüberküloz kontrol stratejilerinin amacına ulaşabilmesinde şu aşamalar önemlidir.

- Aktif hastalığı olan kaynak olguların erken tanısı ve tedavisi,
- Olguların yakın temaslılarından latent tüberküloz enfeksiyonu geliştirenlerin tedavisi,
- Yüksek risk grubunda olan populasyonun taranması ve latent tüberküloz enfeksiyonu olanların tedavisi önemlidir.
- BCG ile aşılama (65).

2.6.1. Koruyucu ilaç tedavisi

Aktif hastalığın tanısına ve tedavisine büyük önem verilip kaynak ayrılırken, tüberküloz kontrolünde en önemli aşama olarak kabul edilen latent tüberkülozun tanı ve tedavisi kaynak yetersizliği nedeni ile istendiği oranda mümkün olmamaktadır (68).

Koruyucu ilaç tedavisi, kemoprofilaksi ya da latent tüberküloz enfeksiyon tedavisi olarak da adlandırılır. Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, tüberküloz hastası ile teması olan kişide enfeksiyon gelişimini ya da tüberküloz enfekte kişide tüberküloz hastalığı gelişimini önlemektir. Enfeksiyon gelişimini önlemede koruyucu ilaç tedavisinin etkisi randomize çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Enfekte kişilerde hastalık gelişimini önleyici etkisi ise büyük çaplı çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (67). Toplumda tüberküloz basili ile enfekte olmuş herkese koruyucu ilaç tedavisi verilmesi mümkün değildir; bu nedenle, tüberküloz hastalığı gelişme riski yüksek olan gruplara önerilmektedir (Tablo 1). Koruyucu ilaç tedavisi ile, latent enfeksiyonu olanlarda hastalık gelişimi önlenerek yeni bir basil kaynağının ortaya çıkması önlediği için epidemiyolojik olarak da tüberküloz kontrolünde önemi vardır (65).

Toplumumuzda uygulanan BCG aşısının, TCT değerlendirmesini zorlaştırması nedeni ile bunun yerine, koruyucu ilaç tedavisi verilecek grupları tüberküloz hastası ile teması olanlar ve olmayanlar şeklinde sınıflanması ve koruyucu tedavide; INH 10 mg/kg/gün (Max 300 mg/gün) dozunda 6-9 ay süreyle kullanılması önerilmektedir (17).

Tablo 1. Ülkemizde Koruyucu İlaç Tedavisi Endikasyonları.

TÜBERKÜLOZ HASTASI İLE TEMASI OLMAYANLAR	
15 yaşından küçük TCT pozitif çocuklar	Yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir ve çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur. Çocuklarda TB hastalığı hayatı tehdit eden miliyer ve menenjit formlarda ortaya çıkar
TCT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TCT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
Akciğer filminde TB sekeli lezyonu	Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler	Bu grup hastada TCT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.
TÜBERKÜLOZ HASTASI İLE TEMASI OLMAYANLAR	
15 yaşından küçük TCT pozitif çocuklar	Yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir ve çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur. Çocuklarda TB hastalığı hayatı tehdit eden miliyer ve menenjit formlarda ortaya çıkar.
TCT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TCT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
Akciğer filminde TB sekeli lezyonu	Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler	Bu grup hastada TCT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.

Kaynak: Özkara, Ş. ve Diğerleri. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı Yayınları, Ankara, 2003.

Ayrıca 3 veya 4 aylık İNH, RIF birlikte kullanılan tedavilerin de etkili olduğu bildirilmektedir (69). HIV pozitifler, silikozis olanlar, bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlar, eski TB sekeli olanlara 9 ay önerilmektedir (70). Kaynak olgu izoniyazide dirençli ise rifampisin (RİF) 10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün kullanılır. Koruyucu tedavide rifampisin (birlikte İNH da olabilir) en az 4 ay; RIF ve Pirazinamid verilirse 2 ay süreyle

verilmelidir. Koruyucu tedavinin 19 yıla kadar etkili olabildiği gösterilmiştir (71). Koruyucu tedavinin bitiminde tüberkülin cilt testinin değişime uğraması beklenmemektedir .

İzoniiazid kullanımına bağlı hepatotoksisitenin ölümcül olabildiği ve bu riskin yaşla birlikte arttığına dair yayınlar vardır. Buna göre 20-34 yaşlar arasında riskin yüzbinde sıfır iken, 35-49 yaşlarda yüzbinde iki, 50-64 yaşlar arasında ise yüzbinde dört olduğu bildirilmektedir (72).

2.6.2.BCG (Bacille Calmette-Guérin) aşısı

BCG aşısı dünyada 170 kadar ülkede uygulanıyor olmasına karşın, aşının etkinliği konusunda çok farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır. BCG aşısının, tüberküloz enfeksiyonundan koruyucu etki yapmaktan çok kanla ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engellediği bilinmektedir. Böylece hayatı tehdit eden miliyer tüberküloz, tüberküloz menenjit gibi durumların ortaya çıkışını azaltır. Çok sayıda çalışmayı kapsayan bir meta-analizde BCG aşısının tüberkülozdan ölüme karşı % 71, disemine hastalığa karşı % 78, menenjite karşı ise % 64 koruyucu olduğu saptanmıştır. Akciğer hastalığından koruyuculuğun ise % 50 civarında olduğu bildirilmektedir (65) .

DSÖ, HIV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde süt çocukluğu döneminde tek doz aşılamaı önermektedir (73). Aşı ülkemizde ilk dozu 2-3. ayda, ikinci dozu ilkokula başlarken olmak üzere 2 doz uygulanmaktadır (17).

BCG aşısı, genellikle sol deltoid kası bölgesine intradermal olarak uygulanır. Dozu; yenidoğanda 0.05 ml, daha büyüklerde 0.1 ml'dir (17). Tüberkülozla enfekte kişilere veya daha önceden BCG ile aşılanmış kişilere uygulandığında hızlı bir reaksiyon oluşur. Bu durumda aşı yerinde 24-48 saatte papül, 5-7 günde püstül meydana gelir ve 2 hafta içinde lezyon kabuklanır. Miliyer tüberküloz, tüberküloz menenjit, immun yetmezlikli çocuklarda PPD negatifken; BCG aşısına pozitif reaksiyon vardır. Canlı aşılar, BCG aşısıyla aynı anda uygulanabilir ancak bu yapılamıyorsa; arada bir ay süre bırakılması önerilmektedir (17).

BCG aşısı nadiren yan etkilere yol açmaktadır. Lokal yan etkilere (eritem, ülserasyon...) ve osteomyelite neden olabilir. En sık görülen yan etkisinin; lenf nodlarında büyüme ve/veya süpürasyon olduğu bildirilmektedir (17). Bu durum iğnenin steril olmaması, aşının fazla dozda verilmesi veya deri altına yapılması sonucu oluşabilmektedir. Çoğunlukla tedavi gerektirmez, kendiliğinden düzeldiği belirtilmiştir.

Aşının en ciddi komplikasyonu olarak bilinen dissemine BCG hastalığının, yalnızca immun yetmezliği olanlarda rastlanan nadir görülen bir durum olduğu, osteit ve BCG'ye bağlı dissemine hastalığın tedavisinde tüm BCG suşlarının PZA'ya dirençli olduğundan PZA kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır (74).

2.6.3. TB bulaşmasının önlenmesi

- TB bulaşmasının önlenmesinde, bulaştırıcı olgulara hızla tanı konulması ve tedavi başlanması önemlidir. En çok bulaşmanın, tanı öncesinde olduğunu bildiren yayınlar vardır (75). Erken tanı kaynak olgunun daha fazla basil saçmasını engelleyecektir. Tedaviye başlanan hastaların balgamlarındaki basil sayıları kantitatif olarak belirlendiğinde, günler içinde basil sayısının çok büyük hızla azaldığı ve hastanın öksürük sayısının da azaldığı görülmüştür (76,77). Tüberküloz hastalarına ve topluma yönelik sözlü ve yazılı eğitim materyallerinde, bulaşmanın hava aracılığıyla ve solunum yoluyla olduğu belirtilmeli ve öksürük ya da aksırma esnasında ağızlarını mendille kapatmaları gerektiği belirtilmelidir (78).
- Hastaların balgam çıkardıkları kaplar tek kullanımlık olmalı ve yakılarak imha edilmelidir.
- Hastanelerde İzolasyon odalarının negatif basınçlı olması ideal yöntemdir; fakat hem kurulumu hem de idamesi maliyetli bir uygulamadır.
- Odalara, tüberküloz hastalarının bulunduğu koridor ve bölümlere ultraviyole (UV) lamba takılması daha ucuz bir uygulamadır.
- HEPA (yüksek etkinlikli partikül) filtresi uygulamasında da odadan alınan hava bu filtrelerden geçirilerek tekrar odaya verilmektedir.
- Bronkoskopi, balgam indüksiyonu, öksürük yaratan diğer işlemler, nebulizatör tedaviler sırasında personel maske kullanmalıdır (65).

Aktif TB'li bir hasta, çevresindeki ortalama 20 sağlıklı bireyi infekte ettiği bildirilmiştir. İnfekte olduktan sonra hastalanma riski yüksek olan grupların belirlenmesi, temel yaklaşım olmalıdır (65). Sağlık çalışanları da bu anlamda risk grubunda kabul edilerek tüberküloz epidemiyolojisi ve patogenezi hakkında periyodik eğitim verilmeli, enfeksiyon açısından taranmalı ve sağlık çalışanlarının korunabilmesi için etkili stratejiler geliştirilmelidir.

Sağlık çalışanlarını TCT konversiyonu ve olası hastane kökenli M. tuberculosis yönünden değerlendirilmelidir ve halk sağlığı birimleri ile birlikte çalışmaya çaba gösterilmelidir (79).

2.1.5.1. Doğrudan Gözetimli Tüberküloz Stratejisi

Doğrudan gözetimli tedavi (DGT), görevli bir kişinin, hastanın her doz ilacını yuttuğunu gözlemesidir. Bu görevli, eğitim almış ve denetlenen bir kişidir. Böylece hastanın tedaviye uyumu garantilenir, her doz ilacı içtiğinden emin olunur (80). Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi (DGTS) ise, tüberküloz (TB) kontrolü için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1991'de tanımlanan stratejidir şu unsurlardan oluşur (1) .

- Tüberküloz kontrol aktivitelerinin sürekliliğini ve bütünlüğünü sağlamak için hükümetin kararlılık içinde olması.
- Sağlık kurumlarına kendileri başvuran semptomlu hastalarda balgam yayma mikroskopisi yaparak pasif olgu bulma.
- En azından bütün yayma pozitif olgular için, altı-sekiz aylık rejimler kullanarak standart kısa süreli ilaç tedavisi uygulamak. İyi olgu yönetimi; bütün balgam pozitif yeni olgularda başlangıç dönemi süresince, rifampisin içeren rejimlerde idame döneminde ve bütün yeniden tedavi rejimlerinde doğrudan gözetimli tedavi (DGT) uygulamayı gerektirir.
- Gerekli bütün anti- tüberküloz ilaçların düzenli, kesintisiz sağlanması.
- Her hasta için, olgu özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve tüberküloz kontrol programının bütününe performansını değerlendirmeye olanak sağlayan standart bir kayıt ve raporlama sistemi (67).

Tedavi öncesi, hangi hastanın ilaçlarını düzensiz kullanacağını öngörmek de olanaksızdır. Etkili ve başarılı bir tedavi için, aktif ilaç içirmeye ihtiyaç vardır (67).

Bilindiği kadarıyla ilk gözetimli tedavi Hong Kong'da yürütülmüştür (81). 2000 yılında dünyada tahmin edilen TB hastalarının %23'ünde ve yayma pozitif hastaların %27'sinde uygulanmakta ve giderek kullanımı yaygınlaşmaktadır (82). Verem savaşı dispanserlerinde ise ilk olarak Nazilli'de 2000 yılında sistematik olarak DGT uygulanmaya başlanmıştır (83).

2.7. Tüberküloz tanısı

Tüberkülozun kesin tanısı bakteriyolojik olarak konur (65). Hastanın değerlendirilmesinde kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gerekir: hastanın öyküsü (anamnezi), fizik bulguları, akciğer filmi, tüberkülin cilt testi ile hastalıktan şüphelenilir ve bakteriyolojik ya da histolojik inceleme ile tanı kesinleştirilir.

2.7.1. Akciğer tüberkülozu bulguları

Öykü:

- Öksürük, balgam, hemoptizi
- Göğüs ağrısı, sırt ağrısı, yan ağrısı
- Nefes darlığı
- Ses kısıklığı

Üç haftadan uzun süren ve nonspesifik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen her öksürükte tüberkülozdan şüphelenilmelidir. Plevra tutulumu olduğunda solunumla değişen ağrı olur. Lezyonların yaygın olduğu ya da plevra sıvısının fazla olduğu durumlarda nefes darlığı, larinks tutulumunda ses kısıklığı görülür (65).

2.7.2. Diğer organ tüberkülozunda bulgular:

Bulgular, tutulan organa göre değişir. Böbrek tüberkülozunda idrarda kan, omurga tüberkülozunda sırt ağrısı, plevra tüberkülozunda yan ağrısı, omuz ağrısı olabilir. Kronik gidişli tüm hastalıklarda ayırıcı tanıda TB akla gelmelidir.

2.7.3. Genel bulgular

- Halsizlik, çabuk yorulma
- İştahsızlık, kilo kaybı, çocuklarda kilo alamama
- Ateş, gece terlemesi

2.7.4. Fizik muayene

TB hastasında, hastalığın ayırıcı tanısı açısından fizik muayene gereklidir. Fizik muayenede şu bulgulara rastlanabilir (65).

- Ateş
- Ek sesler: yerel raller, öksürük sonrası raller
- Konsolidasyon varsa bronş sesi duyulur
- Plevra sıvısı, kalınlaşması: matite, solunum seslerinin azalması, kaybolması
- Hepatomegali, splenomegali (özellikle çocuklarda)
- Uzun süren hastalıkta çomak parmak
- İlerlemiş hastalıkta: genel durum bozukluğu, kaşeksi, dispne
- Seyrek olarak: eritema nodozum, flüktenüler konjonktivit, lenf bezi büyümesi
- Diğer sağlık sorunlarına ait bulgular.

2.7.5. Radyoloji

Öncelikle ön-arka ve lateral akciğer grafileri çekilmelidir. Kalbin ve kemik yapıların arkasındaki lezyonların görülebilmesi için apiko-lordotik ya da oblik filmler gerekebilir. Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme gibi tekniklere standart grafilerden sonra ve gerekiyorsa başvurulmalıdır. Bu tekniklerle nodüller, kaviteler, kistler, kalsifikasyonlar, büyük bronşların sınırları ve akciğer parankiminin damarsal ayrıntıları değerlendirilebilir. Akciğer grafisi, hastalığın tanısında, yaygınlığını, niteliğini belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yardımcıdır. Hiçbir radyolojik görünümün tüberkülozda kesin tanısal değeri olmadığı ve yalnızca radyoloji ile tüberküloz tanısı konulamayacağı bildirilmektedir (65,84).

2.7.6. Tüberkülin Cilt Testi

Tüberkülin Cilt Testi (TCT), kişinin tüberküloz basili ile enfekte olduğunu gösteren en önemli tanı metodlarından biridir. Günümüzde tüberkülin testlerinde en sık PPD kullanılır.

Tüberküloz basili ile enfekte olan kişilerde 3 hafta ile 3 ay arasında gecikmiş tipte hipersensitivite gelişir (17,73). TDT pozitifliği yani hücrel infiltrasyon veya endürasyon alanı gecikmiş tip aşırı duyarlılık aktivitesini yansıtır (73,85). Enfeksiyonun olduğu zamanı, hastalık varlığını ve hastalığın şiddetini göstermez. Testin uygulandığı yerde oluşan reaksiyon 48-72 saat sonra okunur. Endürasyonun büyüklüğü palpasyon veya kalem yöntemiyle ölçülür (17,73,85).

Testin özgünlüğü %100 olmasa bile tanıda kullanılan en önemli metotlardan biridir. Oluşan reaksiyonun yorumlanması, toplumdaki tüberküloz prevalansı, test edilen kişideki ilişkili risk faktörlerinden etkilenebilir. BCG aşılması ve diğer mikobakterilere karşı herhangi bir duyarlılığı olmayan toplumlarda özgüllük %99 civarındadır, oysa diğer mikobakterilere çapraz reaksiyonun olduğu toplumlarda özgüllük % 95'lere düşer (85).

Tablo 2. Ülkemizde Tüberkülin cilt testi (TCT) reaksiyonunu değerlendirme kriterleri:	
BCG'lilerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-14 mm	BCG'ye atfedilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.
BCG'sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-9 mm	Şüpheli kabul edilir, 1 hafta sonra test tekrarlanır; yine 6-9 mm bulunursa negatif kabul edilir; 10 mm ve üzeri pozitif kabul edilir
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.	

Kaynak: Özkara, Ş. ve Diğerleri. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı Yayınları, Ankara, 2003

2.7.6.1. Yalancı Pozitiflik

Doğada yaygın olarak bulunan diğer mikobakterilerle çapraz reaksiyon nedeni ile , BCG aşılmasının TCT'de yanlış pozitifliğe sebep olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (85). Atipik mikobakterilere bağlı çapraz reaksiyonlar aylar, yıllar içinde azalır ve 10-12 mm'lik endürasyonu geçmez. Enfeksiyona bağlı duyarlılık ise yaşam boyu devam eder. TCT, M. tuberculosis ile karşılaşmamış kişiyi duyarlılaştırılmaz, ancak azalmış veya yerleşmiş aşırı

duyarlılığı uyarır veya arttırır. Bu etki enjeksiyon sonrası günler içinde gelişir, 1 yıl kadar sürebilir. Yaş ilerledikçe artar (Booster fenomeni). Bu durumda 1 hafta-1 yıl içinde test tekrarlanacak olursa, daha yüksek bir tüberkülin cevabı elde edilebileceği bildirilmiştir (86).

2.7.6.2. Yalancı negatiflik

Enfeksiyon riski yüksek gruplarda tüberkülin testi tarama amaçlı kullanılıyorsa iki aşamalı test yapılmalıdır. İlk TCT negatifse; 1-3 hafta sonra ikinci test yapılır. Eğer ikinci test pozitifse booster etki ya da enfeksiyon söz konusudur. Eğer test yine negatifse; izleyen tüberkülin testlerinden birine alınacak pozitif yanıt yeni bir enfeksiyonu gösterebilir (85).

Yalancı negatifliğe sebep olan durumlar şunlardır (63,87):

1- Konakla ilgili faktörler

- Viral enfeksiyonlar (kızamık, kabakulak, suçiçeği)
- Bakteriyel enfeksiyonlar (tifo, bruselloz, tifüs, lepra, boğmaca, yaygın tüberküloz, tüberküloz plörezi)
- Canlı virus aşılıları (kızamık, kabakulak, polio)
- Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetersizliği)
- Beslenme bozuklukları (ağır PEM)
- Lenfoid organ hastalıkları (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lenfositik lösemi, sarkoidoz)
- İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer immunsupresifler)
- Yaş (6 aydan küçük bebekler, yaşlılar)
- Stress (Cerrahi, yanıklar, transplantasyon reaksiyonları)

2-Kullanılan tüberkülin ile ilgili

- Saklama hatası
- Sulandırma hataları
- Kimyasal denatürasyon
- Kontaminasyon
- Cam ve plastik kaplara adsorpsiyon

3- Uygulama ile ilgili

- Yetersiz miktarda antijen enjekte edilmesi
- Enjektörde uzun süre bırakılması
- İntrakütan uygulamada hatalar

4-Testi okuma ve kaydetme ile ilgili

- Okuyan kişinin deneyimsiz olması
- Kayıt hataları

2.7.7. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Olası bir tanı sıklıkla balgam ya da doku yayması gibi tanısal örneğin mikroskopik incelemesinde ARB'nin bulunmasına dayanır. Çok sayıda tanısal örneği işleyen pek çok modern laboratuvar auramin- rodamin boyaması ve floresan mikroskopi kullanmaktadır. Daha klasik bir metod da Ziehl-Neelsen füksün boya ile örneklerin ışık mikroskopisi ile incelenmesidir. Akciğer tüberkülozu olduğundan şüphelenilen hastalar için, tercihen sabah erken alınan üç balgam örneği, plevra sıvısı, kan, idrar, BOS, uygun şekilde elde edilmeli ve yine uygun şekilde laboratuara gönderilmelidir (15). Yayımda basil görülebilmesi için mililitrede 5.000-10.000 basil bulunması gerekmektedir. ZN tekniğinde karbolfüksin ile boyanan basiller mavi zemin üzerinde kırmızı olarak görülürler. Yeni boyalardan fluorokrom, auramin ve rodamin boya ZN'e göre daha üstündür (63,84). Yayımda görülen bakteriler atipik mikobakteriler olabileceği için kesin tanı kültürle konmaktadır.

Tüberküloz tanısında altın standart, Mycobacterium tuberculosis basilinin kültürde üretilmesidir. Kültürde basilin üretilmesi, BACTEC radyometrik sıvı kültür sisteminde ve Mikobakteri Büyüme İndikatör Tüp (MGIT) sisteminde 2-3 haftada üreme olurken, Lowenstein-Jensen besiyerinde üreme 4-6 haftada olmaktadır. Bu nedenle tanıda, mikroskopik incelemeler ile hastalar "yayma-pozitif" ya da "yayma-negatif" olarak gruplandırılmakta ve tedavi başlanmaktadır (65).

Radyometrik teknoloji kültürde mikobakterilerin erken üremesini sağlamak için kullanılır. BACTEC sisteminde 4C işaretli palmitik asit içeren ortamda mikobakteriler, palmitik asidi metabolize edip 14CO₂ oluştururlar ve bu da şişenin üstünde birikir. Buradaki radyoaktivitenin ölçümüyle tanı konur. Bu yöntemle ortalama 2 haftada üreme görülebilmektedir (29,47).

Diğer bir hızlı kültür yöntemi mikobakteriyofajların kullanımınıdır. Lusiferaz (ateşböceklerinin ışık üretmesini sağlayan gen) enzim geni taşıyan mikobakteriyofajlarla enfekte mikobakteriler ortama lusiferin eklenince görülür hale gelmektedirler (73,88).

Floresan yöntem; mikobakterilerin floresan bir madde içeren tüpte (mycobacteria growth indicator tube-MGIT) kültür yapılarak üretilmesine dayanır. Ortalama 10 günde sonuç alınabilmektedir (86).

PCR; Örneklerden mikobakteriyi direkt olarak belirleyen bir DNA amplifikasyon testidir. Bu teknikte pozitif sonuç için örnek en az 10 mikobakteriyi içermelidir (53). İstenilen DNA parçaları çoğaltıldıktan sonra DNA elektroforezi ile gösterilir. Çocuklarda PCR'ın kullanımı sınırlıdır. Pahalı olmasının yanısıra laboratuvarlarda kontaminasyon ile yanlış pozitif sonuçlar da verebilmektedir. Klinik veya epidemiyolojik olarak kolay tanı konamayan belirgin akciğer hastalığı olan çocuklarda, immün yetmezlikli hastalarda ve ekstrapulmoner tüberkülozda faydalı olabileceğini bildiren yayımlar vardır (86).

Özgül enzimlerle DNA belli bölgelerden kesilerek mikobakteri DNA'sı saptanması ve tiplendirilmesi mümkün olmaktadır (86). Bu amaçla RFLP (Restricted Fragment-Length Polymorphism) yöntemi kullanılır. Bu yöntem DNA'nın parmak izi denir.

M. tuberculosis'e karşı oluşan antikorları saptamak için en sık ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testleri uygulanmıştır. Çalışmalarda; PPD, lipoarabinomannan gibi antijenlere karşı oluşan antikorlar aranmaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda testin duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili çok farklı sonuçlar alınmıştır. Bu yüzden tanı için henüz bir standardizasyon ve geçerliliğe sahip olmadıkları düşünülmektedir (89).

2.7.8. Tanıda Kullanılan Diğer Yöntemler

Antijen saptanmasına yönelik (M.tuberculosis'in yapısal bir komponenti olan tuberculostearik asit kullanılır) ve enzim saptanmasına yönelik testler (en sık kullanılan enzim: Adenozin deaminaz) testler kullanılmaktadır. Ancak çocuklardaki tanısal değeri hakkındaki çalışmalar henüz yetersizdir. M.tuberculozise özgü olan diğer mikobakterilerde bulunmayan ve hücrel immunitiyi uyaran Early Secretary Antigenic Target, (Erken salgısal antijenik hedef= ESAT-6) antijenine karşı lenfositlerden salgılanan interferon-gama'yı saptayan ELISPOT testi tüberkülozun tanısında son yıllarda kullanılmaya başlayan immunolojik bir

testtir. Bu test BCG aşısıyla, enfeksiyonu birbirinden ayırmada değerlidir ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir (86).

2.8. Tüberküloz Tedavisi

Tüberküloz tedavisinin ilkeleri şu şekilde belirlenmiştir;

1. En etkili, en güvenli ve en kısa süreli tedavi seçilmelidir.
2. Kombine ilaç kullanılmalıdır (basillerin duyarlı olduğu ilaçlar).
3. İlaçlar düzenli kullanılmalıdır.
4. İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır (65).

Tedavinin başarılı olabilmesi için gerekli en önemli faktörlerin başında tedaviye uyum gelir (90). Hastanın tedaviye uyumu yakından izlenmelidir. DGT (direkt gözlenen tedavi) tüm dünyada tüberküloz kontrolünün en önemli bileşenlerinden biridir. Tüberküloz tedavisinde intrasellüler ve ekstrasellüler yerleşimli basillerin yok edilmesi, ilaca rezistan suşların gelişiminin önlenmesi için kombine ilaç tedavisi uygulanır. En önemli bakterisidal ilaçlar: izoniazid (INH) ve rifampisin'dir (RIF). Pirazinamid (PZA) makrofaj içi basillerin öldürülmesine katkıda bulunurken; streptomisin (SM) açık kaviteleredeki basillere karşı etkilidir. Etambutol, etiyonamid, paraaminosalisilik asit gibi ilaçlar ise bakteriyostatik olarak etki göstermektedir. Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör ilaçlardır. Dinlenme, beslenme ve iklim gibi faktörlerin etkileri önemsizdir (65, 91)

Tüberküloz tedavisinde bazı durumlarda kortikosteroidler kullanılır; günlük 0,5-2 mg/kg prednizolon eşdeğeri dozda 4-6 hafta verilebilir. Sonra doz basamaklı olarak azaltılarak kesilir. Birlikte proton pompa inhibitörü ya da famotidin kullanılmalıdır.

Ağır miliyer tüberküloz , tüberküloz perikardit, tüberküloz menenjit, anti TB ilaçlara aşırı duyarlılık olması durumunda, adrenal yetmezlikte, çocuk tüberkülozunda bronş çevresinde ya da içinde lenf bezi basısı yüksek ateş ve dispne ile birlikte bulunan masif efüzyonlarda steroid kullanılabilir (65,92).

Çocuklarda TB tedavisinde; 2 Ay HRZ / 4 Ay HR, yayma pozitif ya da kavite varsa, erişkin gibi 4 ilaçla tedavi , İNH direnci olasılığı varsa yine 4 ilaçla tedavi uygulanır (65,92).

Tablo 3: Tedavide Kullanılan İlk Seçenek İlaçlar

İlaç	Günlük Doz	Haftada 3 kez verilen doz	Yan etki
İNH (İzoniazid)*	Yetişkin: 5 mg/kg Çocuk: 10-15 mg/kg Maximum: 300mg	10 mg/kg 20-40 mg/kg 600 mg	Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme Hepatit,Periferel nörit
RIF (Rifampisin)**	Yetişkin: 10 mg/kg Çocuk: 10-15 mg/kg Maximum: 600 mg	10 mg/kg 10-20 mg/kg 600 mg	Sekresyonları turuncuya boyar, GİS yan etkiler Hepatit,Trombositopeni, İnfluenza benzeri hastalık
PZA (Pirazinamid)	Yetişkin: 25 mg/kg Çocuk: 20-40 mg/kg Maximum: 2000 mg	30-40 mg/kg 50-70 mg/kg 3000 mg	Hiperürisemi Eklem bulguları Deri döküntüsü GİS yan etkiler
EMB (Etambutol)	Yetişkin: 15-25mg/kg Çocuk: 15-25 mg/kg Maximum: 1500 mg	30 mg/kg 25-30 mg/kg 1500 mg	Görme bulanıklığı Santral skotom Retrobulber norit Renk körlüğü
SM)*** (Streptomisin)	Yetişkin: 15 mg/kg Çocuk: 20-30 mg/kg Maximum: 1000 mg	15 mg/kg 20-30 mg/kg 1000 mg	İşitme ve denge bozuklukları Nefrotoksisite Deri döküntüsü

Kaynak: Özkara, Ş. ve Diğerleri. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı Yayınları, Ankara, 2003.

* İzoniyazid’in mikobakterilerde ileri derecede morfolojik değişiklikler meydana getirdiği ve bakterinin aside dayanıklı olma özelliğinin kaybolmasını sağladığı bildirilmektedir (92). Kronik alkolizm, diyabet, gebelik, adolesan dönem, ileri yaş, üremi, kanser, malnutrisyon, HIV, epilepsi gibi durumlarda günde 10 mg dozda piridoksin (vitamin B6) önerilmektedir.

** Rifampisinin nükleik asit (RNA) sentezini inhibe ettiği ve sterilize edici etkisi en kuvvetli tüberküloz ilacı olduğu belirtilmektedir (92).

*** Aminoglikozid grubundan olan streptomisinin bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe ettiği bilinmektedir (92). ABD’de bir araştırma protokolü ile intravenöz uygulanabildiği de bildirilmiştir (67).

Böbrek yetmezliğinde, İNH ve RİF günlük verilebilir. Hemodiyalizde ve CCr<30 ise, PZA ve EMB diyaliz sonrası, tam doz verilir. Aminoglikozitler, Sikloserin uygulanırken kan düzeylerinin ölçülmesi önerilir (65,92).

HIV/AIDS’li hastalarda tedavi HIV negatif hasta ile benzerdir. Anti-retroviral tedavilerde, RİF yerine rifabutin kullanılması önerilmektedir. Hastaların kliniği atipiktir, Tanıda basil gösterilememesi sorun oluşturabilir (93).

AD TB tedavisinde ACTB ile aynı ilaçlar ve tedavi şeması kullanılır. Ağır hastalıkta süre, 9-12 aya uzatılabilir . TB menenjit ve TB perikardit durumlarında steroid kullanılır.

Tablo 4. Olgu tanımlarına göre tedavi şeması

OLGU TANIMI	BAŞLANGIÇ DÖNEMİ (günlük)	İDAME DÖNEMİ (günlük)
Yeni olgu	2 ay HRZE ya da HRZS	4 ay HR
Çocuk TB	2 ay HRZ	4 ay HR
Menenjit, milier, kemik-eklem TB	2 ay HRZE ya da HRZS	7-10 ay HR
Tedaviyi terkten dönenler Nüks olgular	2 ay HRZES 1 ay HRZE	5 ay HR
Tedavi başarısızlığı olmuş olgular	Uzmanlaşmış merkezlerde ikinci grup ilaçlarla tedavi edilir.	

Kaynak: Özkara, Ş. ve Diğerleri. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı Yayınları, Ankara, 2003.

Tablo 5. İkinci grup anti TB ilaçların dozu ve sık görülen yan etkileri

İlaç	Normal erişkinde günlük doz	Önerilen düzenli izlem	Yan etkiler
Amikasin(AMK) Kanamisin(KAN)	15 mg/kg, 50 yaştan sonra 10 mg/kg (İV, İM)	Vestibüler fonksiyon, odyometre, kan üre nitrojeni, kreatinin, elektrolitler	İşitme, vestibüler ve böbrekte tok- sisite. Mümkünse gebelikte kulla- nılmaz.
Kapreomisin (KAP)	15 mg/kg, 50 yaştan sonra 10 mg/kg (İV, İM)	Vestibüler fonksiyon, odyometre, kan üre nitrojeni, kreatinin, elektrolitler	İşitme, vestibüler ve böbrekte toksi- site. Gebelikte kullanılmaz.
Etyonamid (ETH) Protionamid (PTH)	15-20 mg/kg. (500-750 mg) (1-2 dozda)	Karaciğer enzimleri, glukoz	Gastro-intestinal rahatsızlık,Hepato toksisite, psikotik reaksiyonlar, hipoglisemi. Gebelikte kulla- nılmaz
Para-amino salisilik asit (PAS)	8-12 gram (2-3 dozda)	Karaciğer enzimleri, elektrolitler, tiroid fonksiyonu	Gastrointestinal ra- hatsızlık,karaciğer fonksiyon bozuk luğu,hipokalemi, böbrek yetmezli ğinde kullanılmaz.
Sikloserin (CYC)	500-750 mg (2-3 dozda)	Mental durum	Epilepsili, mental yetmezlikli hastalarda ya da alkolizmde kullanmayın.
Ofloksasin (OFL)	800 mg (2 dozda)	Karaciğer enzimleri	Gastro-intestinal rahatsızlık,başağrı sı, anksiyete, titre meler.Gebe kadınlarda ya da büyüyen çocuk larda kullanılmaz
Siprofloksasin (SİP)	1500 mg (2 dozda)		
Klofazimin(CLF)	100-300 mg	Maküler pigment değişiklikleri	kusma, karın ağrısı, periferik nöropati, Cilt renk değişimi, ichtiyozis,iştah kaybı, bulantı,nadir okülerdeğişiklikleri
Thiasetazon (THI)	150 mg	Cilt döküntüleri, ototoksisite	Bulantı, kusma, diyare, cilt dökün- tüleri,eksfolyatif dermatit,karaciğer yetmezliği.

Kaynak: Özkara, Ş. ve Diğerleri. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı Yayınları, Ankara, 2003.

2.8.1. Tüberküloz Enfeksiyonunda Antibiyotiklere Direnç

Ülkemizde çok yaygın lezyonları nedeniyle fazla basil taşıyan hastalar, hasta-hekim ve kurumlar arası kopukluklar, düzensiz ve bilinçsiz tedaviler, direnç ve başarısızlığı gündeme getirmiştir (94). Tüberkülozda ilaç direncinin, mutasyonlarla oluştuğu bildirilmektedir (92).

Tedaviye başlamadan ilaç direnci şüphesi uyandıran özellikler:

- 1) Dirençli TB olan bir hasta ile temas öyküsü olması,
- 2) Önceden tedavi görmüş (nüks, terk, kronik, tedavisi başarısız) bir hasta ile temas öyküsü
- 3) Eski tedavi öyküsü (nüks, tedaviyi terk)
- 4) Önceki tedavisinin (tedavilerinin) başarısız olması,
- 5) Düzensiz tedavi almış olmasıdır (94).

Her mikobakteri kolonisinde az da olsa belirli bir ilaca rezistan hücreler bulunur. Ancak rezistan mikobakterilere bağlı tüberküloz salgını oldukça seyrek görülür. Mikobakterilerin en az rezistans gösterdiği ilaçlar etambutol ve rifampisin'dir. İzonyazid, en az ikincil (tedavi sırasında kazanılmış) rezistans gelişen antitüberküloz ilaçtır. Onun için profilaksi yapılması gibi durumlarda tek başına kullanılabilir. Streptomisin ise bakteride en çabuk ikincil rezistans gelişen antitüberküloz ilaçtır.

"İzonyazid ve rifampisin'in ikisine birden ya da bunlara ilave olarak diğer veya birkaç antitüberküloz ilaca karşı rezistansa ise çok ilaca rezistans denir (92)"

Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı, 35 ülkeyi kapsayan ilaç direnç raporunda en az bir ilaca karşı primer direnç oranı %9,9 olarak bildirilmiştir. Primer ilaç direnç oranlarında INH %7,3, SM %6,5, RİF %1,8, EMB %1,0, ÇİD-TB %1,4. Sekonder ilaç direnci %36 olarak bildirilmiştir. Sekonder ÇİD-TB ise %13 olarak belirtilmiştir (95).

Tedavi sonuçları ile beraber ilaç direnç oranlarının takibi tüberküloz kontrol programlarının kalitesini değerlendirmede önemli bir faktördür (96).

2.9. Tüberküloz epidemiyolojisi

Tüberküloz epidemiyolojisi tüberküloz basili ile insan ve çevresi arasındaki etkileşimleri inceler (97). Gelişmiş toplumlarda modern tüberküloz epidemiyolojisinin amacı: toplumdaki enfekte nüfus oranını belirlemek, enfeksiyon havuzunu küçültüp yok edilebilmesi için gerekli önlemleri araştırmak iken; gelişmekte olan ülkelerde hastaların erken saptanıp, etkili kemoterapi programlarının uygulanmasını sağlamak, çocuk ve gençleri kaynak olgulardan korumanın yollarını araştırmaktır (98).

Dünyada tüberküloz hastalarının %80'i 15-49 yaşarı arasındadır (100). Tüberküloz olgu ve ölümleri erkeklerde kadınlardan daha çok görülmektedir (101). ABD'deki verilerde 1997'de beyaz olguların %66'sı, zenci olguların ise %63'ü erkektir (97). ABD'de etnik gruplarda gözükten farklılıkları etnik özelliklere bağlamak hatalı olabilir. Çünkü ABD'de siyahlar beyazlara göre sosyal çevre, ekonomik ve sağlık bakımından daha olumsuz bir yaşam sürmektedirler. ABD'de azınlıklarda bu yüksek risk oranlarına yol açan faktörler sosyoekonomik duruma göre yapılan uyarlamalarla birlikte yakın zamanda analiz edilmiştir. Sosyoekonomik durum göstergeleri bozuldukça olgu oranlarının bütünüyle arttığı bulunmuştur (97). Diabetes mellitus, kronik renal yetmezlik, silikozis, AIDS ve sigara içim öyküsü hastalığın görülme riskini artırmaktadır (97). Yirminci yüzyılın ortalarında tüberküloz özellikle gelişmiş olan ülkelerde yaşam koşullarının düzeltilmesi, yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması ve etkili anti tüberküloz ilaçların bulunmasıyla kontrol altına alınmış, olgu ve ölümlerin sayıları minimal düzeye indirilmiştir (101). Son dekatlarda tüberküloza bağlı olgu ve ölümlerin azalması nedeniyle tüberküloz kontrolü için ayrılmış olan ödeneklerde kesintiler yapılmış, surveyans çalışmaları durdurulmuştur. Bunun sonucu olarak 1990'lı yılların başında tüberküloz olgu ve ölümlerinde dikkati çeken artışlar olmaya başlamıştır (97).

2.9.1. Dünyada tüberküloz

Küresel tüberküloz yükü gittikçe artmaktadır. Bunun ana nedenleri :

1-Fakirlik ve değişik nüfuslar yani; gelişmekte olan ülkelerdeki şehiriçi nüfuslar içinde, zengin ve fakirler arasındaki gittikçe büyüyen uçurum

- 2-İhmal (yetersiz vaka tespiti, teşhisi ve tedavisi)
- 3-Değişen demografi (artan dünya nüfusu ve değişen yaş yapısı)
- 4-Evrensel HIV salgının etkisi (102)

Dünyadaki hastaların %80'ini içeren ve en çok hastası olan 22 ülkeye yüksek olgu yükü olan ülkeler (YOYÜ'ler) denilmektedir. Bu ülkeler; Hindistan, Çin, Endonezya, Nijerya, Bangladeş, Pakistan, Kamboçya gibi ülkelerdir. Sahra Güneyi Afrika ile Güney Doğu Asya'da HIV ve tüberküloz birlikteliği büyük bir sorundur. Son yıllarda Eski Sovyetler Birliği ülkelerinde de bu iki hastalığın birlikteliği artış göstermektedir (66).

Afrika'da HIV epidemisi yavaşladığı için, küresel insidanstaki artış yavaşlamaktadır, fakat, küresel insidans oranının ne zaman düşmeye başlayacağı belli değildir. DSÖ'nün hesaplarına göre, 1990 ile 2003 arasında, insidans artmaya devam ettiği halde, DGTS artışının bir sonucu olarak, küresel TB prevalans oranı 100.000'de 309'dan 245'e düşmüştür. HIV pozitif TB hastaları da dahil edildiğinde yılda %2,5 düşüş görülürken, HIV pozitif TB hastaları dışlandığında yıllık %3,5 azalma görülmüştür (103).

Bu yüzyılın ikinci yarısında, kemoterapi etkisiyle endüstrileşmiş ülkelerde tüberküloz morbidite ve mortalitesinde devamlı bir düşüş olduğu görülmüştür. Ancak 1985'ten sonra bu düşüş durmuş, 1985-95 arasındaki 10 yıllık sürede vaka sayısında %12'lik bir artış olmuştur (104).

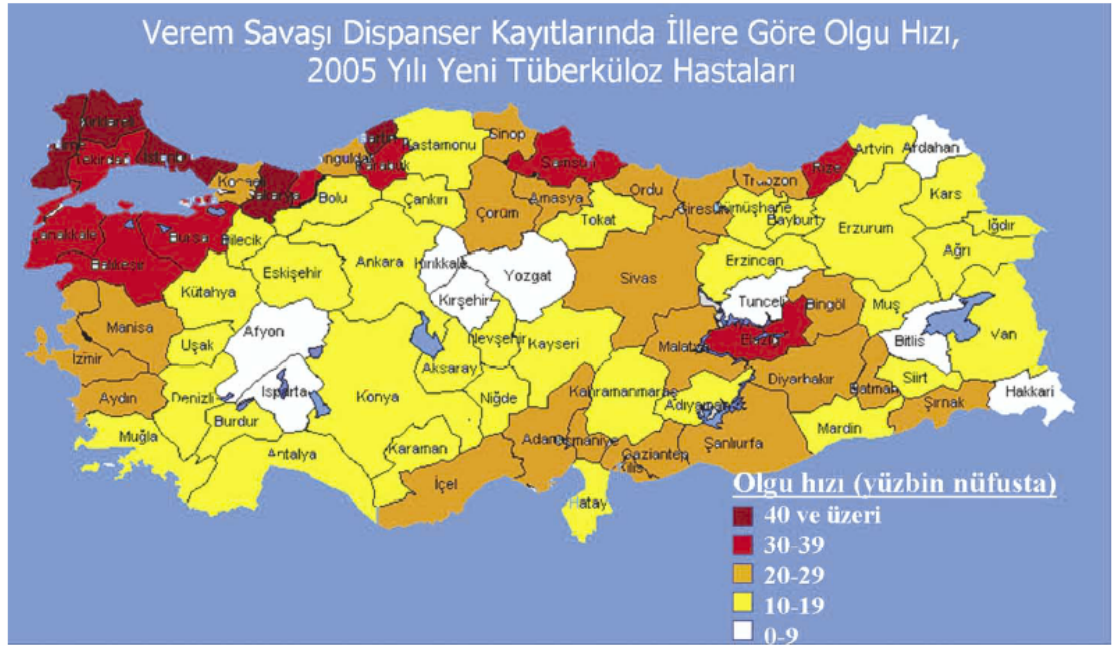
2.9.2. HIV ve tüberküloz

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin M. tuberculosis ile, 42 milyondan fazla erişkin ve çocuk HIV ile, HIV ile enfekte kişilerden 11.5 milyondan fazlası da aynı zamanda M.tuberculosis ile enfekte olduğu bildirilmiştir. HIV ile tüberkülozun birlikte bulunduğu hastaların %90'dan fazlası yoksul ve sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde yaşamaktadır, öyle ki, Sahra-altı Afrika'nın bazı bölgelerinde her 100,000 kişiden 1000'i hem tüberküloz, hem de HIV ile enfektedir. Tüberküloz, HIV enfeksiyonlu hastalar arasında dünya çapında en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur ve en sık ölüm nedeni olarak her üç hastadan birinin ölümünden sorumludur (1,105).

2.9.3. Türkiyede tüberküloz

Ülkemizde son yıllarda TB olgu hızlarında kısmi bir artışın görüldüğü, bu artışın, geri bildirimlerdeki artışla paralel olduğu bildirilmektedir.

Şekil 2’de görüldüğü gibi Şanlıurfa’nın da içinde yer aldığı Güneydoğu Anadolu Bölgesi tüberküloz görülme sıklığı bakımından bölgelere göre üçüncü sırada yer almaktadır.



Kaynak: Gümüüüü F, Özkara Ş, Özkara S, Baykal F, Güllü Ü. Türkiye’de Verem Savaşı, 2007 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara 2007

Şekil 2. Verem Savaşı Dispanser Kayıtlarında İllere Göre Olgu Hızı, 2005 Yılı Yeni Tüberküloz Hastaları

Sürveyans verileri; prevalansın izlenmesi, aşılama programlarının etkinliğinin görülebilmesi, kontrol önlemlerinin geliştirilmesi ve sağlık hizmetlerinin programlanması açısından büyük önem taşır (106). 2010 yılına kadar; tedavisi gerekli tüberküloz vakalarının (aktif tüberküloz) %70’inin tespit edilmesi, bunların %85’inin tam tedavisinin sağlanması ve nihai olarak tüberküloz insidansının en az %50 azaltılması hedeflenmiştir. Bulaşıcı Hastalıkların ihbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi (2005) uyarınca: bildirim, ülke genelinde hizmet veren tüm Verem Savaş Dispanserleri ve

yataklı tedavi kurumlarından , İl Sağlık Müdürlüğüne, kesin vaka olarak ve solunum sistemi tüberkülozu veya solunum sistemi dışı tüberküloz şeklinde yapılması ve ihbarın gerekli olmadığı bildirilmiştir. Sağlık ocaklarının bildirim yapmasının zorunlu olmadığı, VSD'lerinin kesin vakaları, Form 021 ile aylık olarak, diğer sağlık kurumlarının ise günlük olarak Form 014 ile İl Sağlık Müdürlüklerine bildirim yapma zorunluluğu getirilmiştir (106).

Ülkemizde faaliyet gösteren 252 verem savaşı dispanserinden elde edilen verilere göre; 2005 yılında tanı konulan 20.535 hastanın %91,3'ünün yeni olgu olduğu, olguların %34,9'u kadın olup bu grupta 15-24 yaş ile 55 yaş ve üzerinde yüksek olgu hızları saptandığı bildirilmiştir. Erkeklerde ise dağılımın aynı yaş aralığında olduğu ve 65 yaş ve üstü grupta olgu hızı artışı olduğu şeklinde bilgi verilmiştir (6).

Toplam yabancı uyruklu hasta sayısı 63'dür. En sık görülen akciğer dışı tüberküloz olguları, sırasıyla, plevra (%37,4), ekstratorasik lenfadenit (%26,7) ve intratorasik lenfadenit (%5,5) olarak saptanmıştır (6).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Örneği

Retrospektif nitelikte yapılan bu epidemiyolojik araştırmada, Şanlıurfa Merkez Verem Savaş Dispanserinde 2001-2006 yılları arasında tedaviye alınan olguların tümünün değerlendirilmesi planlanmıştır. Ancak belirtilen yıllar arasında 1287 hasta tedaviye alınmasına rağmen 1103 hastanın dosya bilgileri incelenmiştir (%85.7). Hastalardan 184'ünün kayıtlarına ulaşılamamasının nedenleri, dosyaların 5 yılda bir başka bir arşive kaldırılması, nakil nedeniyle gittiği ile gönderilmesi ve yetersiz dosya kayıtlarıdır.

3.2. Araştırma Değişkenleri

Bağımlı değişken: Tüberküloz hastası olma, tedavi başarısızlığı

Bağımsız değişkenler: Hastaların kişi özellikleri (yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu, meslek, sigara içme durumu), yerleşim yeri, tedaviye alınan yıllar, aylar, tanı ve tedavi özellikleri (başvuru nedeni, temas durumu, eşlik eden hastalık, ilaç yan etkileri).

3.3. Araştırma Soruları

- ◆ Tüberküloz olgularının kişi, yer, zaman özellikleri nasıldır?
- ◆ Tüberküloz olgularının tip ve tutulan organa göre dağılımı nasıldır ?
- ◆ Tüberkülozda kullanılan tanı yöntemlerinin dağılımı nasıldır?
- ◆ Tüberküloz olgularında tedavi başarısızlığı nedir?
- ◆ Tedavi başarısızlığı ile ilişkili değişkenler nelerdir?

3.4. Veri Toplama Araçları

Çalışmada 27 sorudan oluşan bir bilgi derleme formu kullanılmıştır (ek 1). Formda, kayıtlı hastaların sosyo-demografik bilgileri (yaş, cinsiyet vb), tanı ve tedaviye ilişkin bilgiler kapsamında; başvuru sebebi, aile içi teması sayısı, tanı yöntemi, tutulan organ, tanı yöntemi, PA AC radyografi durumu, biyopsi durumu, sigara içme durumu, tedavi sorunları, tedavi sonuçları, tedaviye ara verilen aylar, ilaç yan etkileri, ilaç yan etkileri nedeni ile tedaviye ara verme durumu, eşlik eden hastalıklar, tedavi sonrası kontrol uyumu, BCG skar durumu sorgulanmıştır.

3.5. Araştırmada Kullanılan Tanımlar

Ferdi (kişisel) başvuru: Yakınmaları nedeni ile kendiliğinden dispansere başvuranlardır.

Temaslı: Aktif bir tüberküloz hastası ile temaslı olup kontrol amacı ile kendiliğinden ya da davet üzerine dispansere gelenlerdir.

Nüks olgu: Daha önce tüberküloz tanısı konularak tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulursa , yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir.

Tedaviyi terkten dönen olgu : Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten (tedaviyi terk) sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır (bazen, yayma negatif fakat klinik ve radyolojik değerlendirme ile aktif TB olabilir).

Kür: Başlangıçta balgam yayması pozitif hastada, birisi tedavinin idame döneminde diğeri tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere en az iki kez mikroskopiyle balgam negatifliğinin gösterilmesidir.

Tedaviyi tamamlama: Başlangıçta yayma pozitif ya da negatif olsun, tüberküloz tedavisi sonunda balgam incelemesi yapılamadığı halde, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır. Akciğer dışı TB (AD TB) olgularında tedavi sonucu başarılı ise bu gruba eklenir.

Tedavi başarısızlığı: Tedavisinin 5 ya da 6. ayında hastanın balgam yayma pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik tedavi süresince devam edebilir ya da negatifleşir yeniden pozitifleşebilir.

3.6. Uygulama Süreci

Bu araştırma, 28.12.2006 tarihinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ve Şanlıurfa Merkez Verem Savaş Dispanserinde araştırma yapabilmek üzere arşiv verilerinin kullanılabilmesine dair il onayı alınmasının ardından başlatılmıştır. Şanlıurfa Merkez Verem Savaş Dispanserinde 2001-2006 yılları arasında takip edilen 1103 TB olgusunun dosyalarına dispanser arşivinden ulaşılarak, 27 sorudan oluşan veri değerlendirme formu her bir dosya için ayrı ayrı doldurulmuştur.

3.7. Araştırma Verisinin Analizi

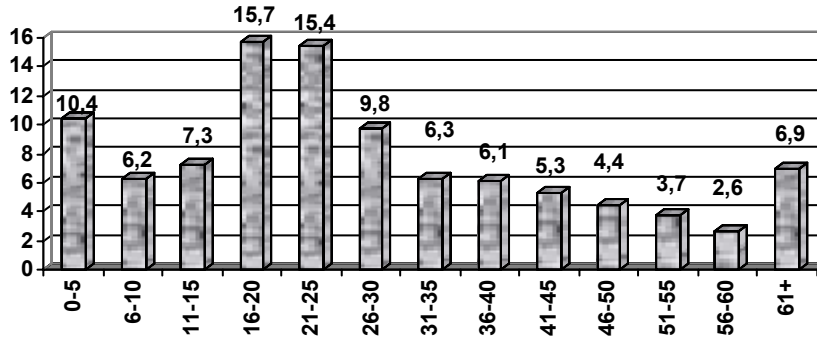
Bu çalışmada veri girişleri SPSS 11 paket değerlendirme programı kullanılarak yapılmıştır. Sayı ve yüzde dağılımı, ortalama ve standart sapma olmak üzere tanımlayıcı istatistikler tablolarda verilmiştir. Analizlerde iki sürekli değişken arasında farkı test etmede t testi, iki ve daha fazla kesikli değişken arasında farkı test etmede ki-kare analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Tüberküloz Olgularının Tanı ve Tedavi Özellikleri

Çalışmada incelenen 1103 olgunun %40.3'ü kadın, %59.7'si erkektir. Olguların yaşları 0-82 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 27.9 ± 17.9 'dur.

Şekil 3'de izlendiği gibi olguların yaş gruplarına dağılımı incelendiğinde, %10.4'ünün 0-5 yaşları arasında, %15.7'sinin 16-20 yaşları arasında, %15.4'ünün 21-25 yaşları arasında, %9.8'inin 26-30 yaşları arasında, %6.9'unun 61 yaş ve üstü olduğu görüldü.



Şekil 3. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı (%)

2001-2006 yılları arasındaki tedaviye alınan olguların %89.8'i yeni olgu, %7.5'i nüks, %1.2'si tedavi terkten dönen, %0.9'u tedavi başarısızlığından dönen, %0.5'i nakil gelen ve %0.2'si kronik olgudur. Olguların %91.5'inin bireysel başvuru, %7.7'si temaslı muayenesi, diğerleri ise tarama ve mükerrer başvurdur.

Tablo 6’da izlendiği gibi hastaların %61.2’sinin temas öyküsü bilinmemekle birlikte, %36.4’sinde aile içi temas sözkonusudur.

Tablo 6.Olguların TB ile temas durumlarına göre dağılımı

Tüberküloz ile temas şekli	Sayı	%
Aile İçi	401	36,4
Aile Dışı	27	2,4
Bilinmeyen	675	61.2
Toplam	1103	27.7

Toplam 1103 olgunun %71.1’i akciğer TB, %28.8’i akciğer dışı TB’dur. AC ve AD TB’un kadın ve erkekteki oranları sırasıyla AC %68, %73; AD %32, %26.7’dir. Akciğer, plevra ve miliyer TB’u erkeklerde, lenfadenopati, periton, ve genito-üriner TB kadınlarda daha yüksektir (p<0.05).

Tablo7.Olguların cinsiyete göre organ tutulum yerlerinin dağılımı

Tutulan Organ	Kadın		Erkek		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Akciğer	301	38.4	483	61.6	784	71.1
Plevra	47	31.5	102	68.5	149	13.5
Lenfadenopati	38	60.3	25	39.7	63	5.7
Kemik	6	30.0	14	70.0	20	1.8
Periton	20	83.3	4	16.7	24	2.2
Barsak	4	50.0	4	50.0	8	0.7
Miliyer	5	33.3	10	66.7	15	1.4
Menenjit	12	54.5	10	45.5	22	2.0
Diğer*	11	61.1	7	38.9	18	1.6
Toplam	444	40.3	659	59.7	1103	100.0
$X^2 = 41.507$		SD = 8		P = 0.0001		

*Genito-üriner, sürrenal, karaciğer (1 olgu)

Yaş gruplarına göre tutulan organ incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır.AC TB’u tanısı konulan olguların yaş ortalaması 27.5±18.4, AD TB tanısı konulanların ise 27.9±16.8 olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Miliyer çocuk ve yaşlılarda, menenjit çocuk ve erişkinlerde, diğer organ tutulumları ise erişkinlerde daha fazladır.

Tablo 8.Olguların Yaş Gruplarına Göre Organ tutulum yerleri

Tutulan Organ	0-18 yaşlar		19-50 yaşlar		51+	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Akciğer	276	35.2	403	51.4	108	13.4
Plevra	52	34.9	88	59.1	9	6.0
Lenfadenopati	18	28.6	33	52.4	12	19.0
Kemik	4	20.0	14	70.0	2	10.0
Periton	9	37.5	12	50.0	3	12.5
Barsak	1	12.5	4	50.0	3	37.5
Miliyer	5	33.3	3	20.0	7	46.7
Menenjit	9	40.9	11	50.0	2	9.1
Diğer*	2	11.1	13	72.2	3	16.7
Toplam	376	34.1	581	52.7	146	13.2
X ² = 37.550		SD = 16		P = 0.002		

*Genito-üriner, sürrenal, karaciğer (1 olgu)

Olguların tanı yöntemlerine göre dağılımları incelendiğinde; birinci sırada ARB + radyoloji + klinik (%38.5), ikinci sırada radyoloji + klinik (%34.4), üçüncü sırada organ doku biyopsisi (%12.7) yer alıyordu. Tanı koymada altın standart olan kültür ile tanı oranı %0.8’dir. Radyolojik ve klinik bulguların varlığında PPD pozitifliği ile tanı alma oranı ise %9.2 idi (Tablo 9). Akciğer dışı toplam 319 olgunun %49.8’sine biyopsi uygulanmıştır.

Tablo 9.Olguların tanı yöntemlerine göre dağılımları

Tanı yöntemleri	Sayı	%
Balgamda ARB Bakısı	2	0.2
Klinik	12	1.1
Radyolojik	4	0.4
Kültür	9	0.8
ARB + Klinik	2	0.2
Radyoloji + Klinik	379	34.4
ARB+Radyoloji+Klinik	425	38.5
Klinik+Temas Öyküsü	8	0.7
Temas Öyküsü	2	0.2
Doku Byopsisi	140	12.7
PPD+Radyoloji+Klinik	102	9.2
Diğer	18	1.6
Toplam	1103	100

Olguların PA AC grafi sonuçları incelendiğinde; en sık görülen bulgu infiltrasyon + kavite iken, yalnızca infiltrasyon görülenlerin oranı %29.3, yalnızca kavite görülenlerin oranı %1.1 idi. Hastaların % 13.8'inde plörezi izlenirken, %12.2'sinde ise PA CA grafisinde patolojik bulgu izlenmemiştir. PA CA grafisinde millier görünüm izlenen hasta oranı %1'dir.

Olguların sigara içme durumları değerlendirildiğinde %87.9 olguda sigara içme durumuna dair bilgi yer almadığı, %1.2'sinin ise sigara kullanıyor olduğu belirtilmiştir. BCG skar bilgisi incelendiğinde, %87.2'sinde BCG skar durumuna dair bilgi bulunmamıştır. BCG skarı hakkında bilgi yer alan grupta skar olmayanların oranı %6.2 iken, skar pozitiflik oranı %6.6'dır.

TB olgularının %8.3'ünde eşlik eden bir hastalık bildirilmiştir. Dosya kayıtlarında en sık yer alan hastalık %41.5 ile DM, %7.4 tiroit fonksiyon bozukluğu ve bunları malignite, renal hastalık, kalp hastalığı ve KOAH izlemektedir. 444 kadın hastanın %1.8'inin gebe olduğu ya da tedavi esnasında gebe kaldığı belirtilmiştir.

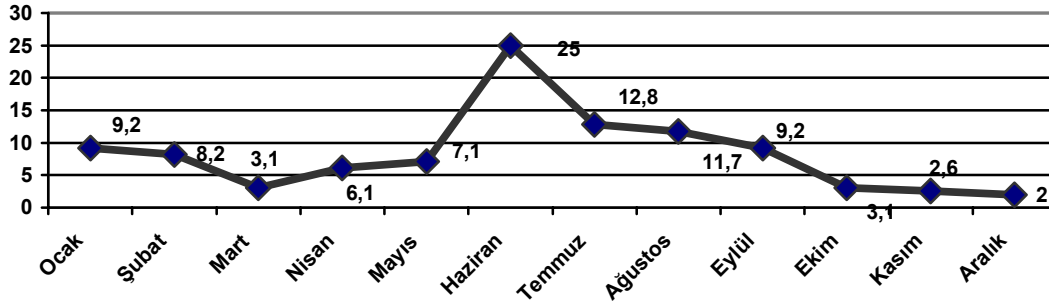
Olguların tümü tedaviye alınmış olup, %22.3'ünde ilaç yan etkisi bildirilmiştir. Bildirilen yan etkiler arasında bulantı-kusma %86.6, ürtiker %4.5, hepatotoksisite %2.8, nörotoksisite %1.6, %0.8 artralji, %0.8 trombositopeni, %0.4 optik nörit ve %0.4'ünde de ürat yüksekliği saptanmıştır.

Tablo 10'da görüldüğü gibi, 2001-2006 yılları arasında olguların %59'unda protokole uygun tedavi süresi tamamlanarak klinik iyileşme görülmesi üzerine tedaviyi tamamlama şeklinde sonlanmış, %21.8'inde kür elde edilmiş, %6.3'ünün ise tedaviyi terk ettiği belirlenmiştir. Hastaların %2.6'sı ARB pozitifliği ile tedaviyi terk ettiği belirlenmiştir. Direnç nedeni ile başka bir merkeze sevk edilenlerin oranı %0.4'tü.

Tablo 10. Olguların tedavi sonuçlarına göre dağılımları

Tedavi sonucu	Sayı	%
Kür	241	21.8
Tedavi Tamamlama	656	59.5
Tedaviyi Terk	70	6.3
Tedavi Başarısızlığı	5	0.5
Ölüm	2	0.2
Nakil Giden	20	1.8
Tedavisi Devam Eden	105	9.5
Direnç Nedeni İle Başka Merkezde Tedavi Gören	4	0.4
Toplam	1103	100.0

Olguların %82.2'si tedaviye düzenli olarak devam etmiştir. Hastaların %17.8'inde Şekil 4'de izlendiği gibi, yaklaşık %50'inde Haziran Eylül ayları arasında tedaviye ara verilmiştir. Tedaviye ara verenlerin çoğunluğu işsiz (%49.0) ya da mevsimlik işçidir (%43.8).



Şekil 4. Olguların tedaviye ara verilen aylara göre dağılımı (%)

Tüberküloz tedavi protokolü gereğince tedavi tamamlandıktan sonraki 2 yıl içerisinde hastanın altı ayda bir düzenli olarak kontrole gelmesi gereklidir. Bu çalışmada tedavisi tamamlanan 922 hastanın %40.7'sinin kontrollerine düzenli olarak devam ettiği görülmüştür.

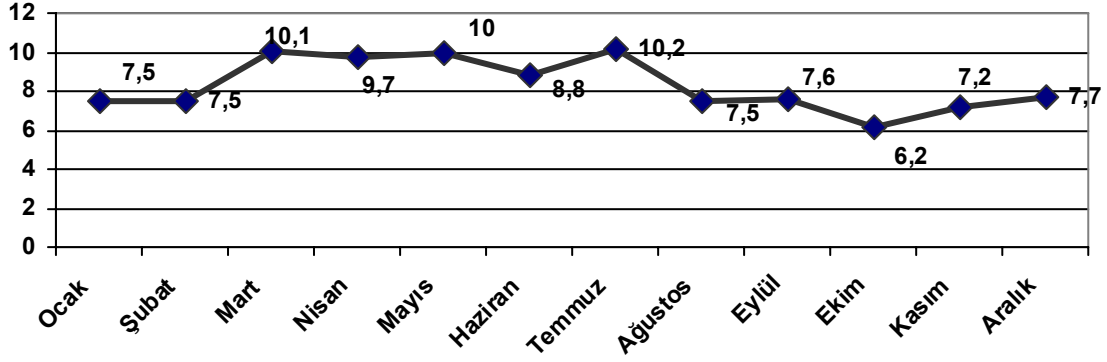
4.2 Tüberküloz olgularının yer, zaman ve sosyo-ekonomik özellikleri

Olguların yıllara göre dağılımı Tablo 11'de görülmektedir. Tablo incelendiğinde yıllara göre benzer bir dağılım göstermektedir. Verem Savaş Dispanseri'nin hizmet verdiği bölgelerin 2006 yılı yıl ortası nüfus ve aynı yılda tedaviye alınan olgu sayısı temel alındığında toplumda TB görülme sıklığı yüzbinde 25.4'dür (186/732.512). Yıllara göre TB tipi oranları benzerdir ($p > 0.05$)

Tablo 11. Olguların tedaviye alındığı yıllara göre dağılımı

Yıllar	Sayı	%
2001	140	12.7
2002	228	20.7
2003	201	18.2
2004	180	16.3
2005	168	15.2
2006	186	16.9
Toplam	1103	100.0

Olgular aylara göre; Ağustos – Şubat ayları arasında %6.2 ile %7.7 arasında dağılım gösterirken, Mart- Temmuz ayları arasında ise %8.8-%10.2 arasındadır.



Şekil 5. Olguların tedaviye alındığı aylara göre dağılımı (%)

Olguların medeni halleri incelendiğinde %31.0'inin bekar, %47.4'ünün evli, %21.6'sının ise çocuk olduğu belirlenmiştir.

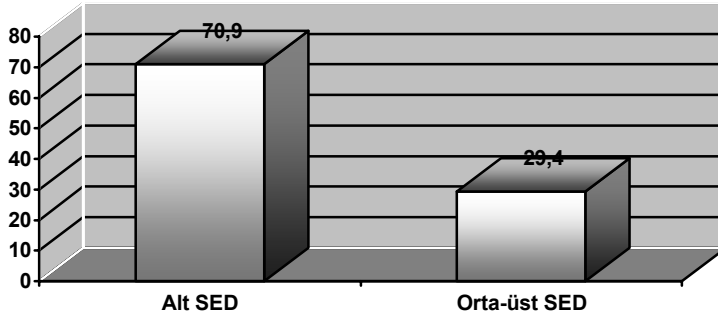
Olguların öğrenim durumları incelendiğinde %43.9'u hiç okula gitmemiş, %33.9'u ilkokul mezunu, %15.1'i ortaokul ya da lise öğrenimli, %2.7'si ise üniversite mezunudur (Tablo12)

Tablo 12.Olguların Öğrenim durumuna göre dağılımı

Öğrenim Durumu	Sayı	%
Okur-Yazar	396	43.9
Değil		
Okur-Yazar	39	4.3
İlkokul Mezunu	305	33.9
Ortaokul	65	7.2
Lise	72	7.9
Yüksekokul	24	2.7
Total	901	100.0

202 olgu 7 yaşın altında olduğu için dahil edilmemiştir.

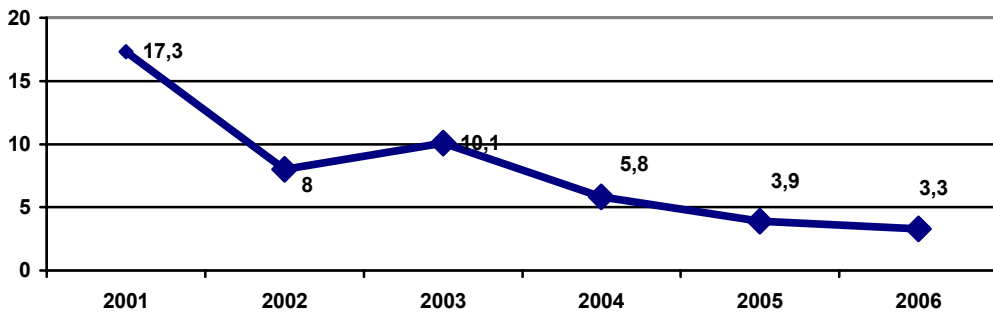
Olguların yaptıkları işler incelendiğinde %36.8'i ev hanımı, %15.3'ünün düzenli ve sabit işlerde çalıştıkları, %27.6'sının mevsimlik işlerde çalıştıkları, %20.1'inin ise işsiz olduğu saptanmıştır. Tüberküloz olgularının yalnızca 6'sının (%0.5) sağlık çalışanı olduğu görüldü. Toplam 1103 olgunun çoğunluğu (%70.9) alt sosyo-ekonomik düzeydeki mahallelerde yaşamaktadır.



Şekil 6.Olguların Sosyo-Ekonomik Düzeye Göre Dağılımı

4.3. Tedavi başarısızlığı ile ilişkili değişkenler

Çalışmada 2001-2006 yılları arasında Verem Savaş Dispanserinde tedavi gören toplam 1103 olguda tedavi başarısızlığı %8.3 olarak saptanmıştır. Şekil 7'de izlendiği gibi yıllara göre tedavi başarısızlığı %17.3-%3.3 arasında değişmekte olup, tedavi başarısızlığında anlamlı bir düşme izlenmektedir ($p=0.0001$).



Şekil 7. Yıllara Göre Tedavi Başarısızlığı (%)

Tablo 13’de’de izlendiği gibi bu çalışmada cinsiyete göre tedavi sonucunda anlamlı fark saptanmamıştır (p >0.05).

Tablo 13.Cinsiyete Göre Tedavi Sonucu

Cinsiyet	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kadın	363	91.9	32	8.1	395	100
Erkek	534	91.6	49	8.4	583	100
Toplam	897	91.7	81	8.3	978	100.0
X² = 0.029		SD = 1		P = 0.482		

*Tedavisi devam eden ve nakil gittiği için sonucu bilinmeyenler analize dahil edilmemiştir.

Tablo 14’de yaş gruplarına göre tedavi sonucu izlendiğinde, 60 yaş üzerinde tedavi başarısızlığı (%25) diğer gruplara göre anlamlı farklılık göstermiştir (p <0.05).

Tablo 14. Yaş Gruplarına Göre Tedavi Sonucu

Yaş Grupları	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0-18	323	94.7	18	5.3	341	34.9
19-59	523	91.9	46	8.1	569	58.2
60+	51	75.0	17	25.0	68	7.0
Toplam	897	91.7	81	8.3	978	100.0
X² = 29.098		SD = 2		P = 0.001		

Tablo 15’de öğrenim durumuna göre tedavi sonucu yer almaktadır. ğrenim durumu ile tedavi sonucu arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup, okula gitmeyenlerde tedavi başarısızlığı %12.4 iken, bu oran lise mezunlarında %1.6’ya düşmekte, niversite mezunlarında ise tedavi başarısızlığı saptanmamıştır (p<0.05).

Tablo15. ğrenim Durumlarına Göre Tedavi Sonucu

ğrenim Durumu	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Okula gitmemiş	345	87.6	49	12.4	394	49.7
İlkokul	240	92.7	19	7.3	259	32.7
Ortaokul	51	91.1	5	8.9	56	7.1
Lise	60	98.4	1	1.6	61	7.7
Üniversite	22	100.0	0	0.0	22	2.8
Toplam	718	90.7	74	9.3	792	100
X² = 12.236		SD = 4		P = 0.016		

Çalışma durumuna göre tedavi sonuçları incelendiğinde, işsiz ve mevsimlik işçi olanlarda tedavi başarısızlığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (P <0.05; sırasıyla %14.5, %10.8)

Tablo 16.Çalışma durumuna Göre Tedavi Sonucu

Çalışma durumu	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İşsiz	124	85.5	21	14.5	145	31.7
Mevsimlik işler	173	89.2	21	10.8	194	42.5
Sabit ve sürekli işler	110	93.2	8	6.8	118	25.8
Toplam	407	89.1	50	10.9	457	100.0
X² = 3.966		SD = 2		P=00.047		

*Öğrenci, ev hanımı ve çocuk şeklindeki meslek bildirimleri analiz dışı bırakılmıştır.

Tablo 17’de tedavi sürecinde sorun yaşanma durumuna göre tedavi sonucu yer almaktadır. Sorun yaşanan hastalarda tedavi başarısızlığı %41.5 iken, sorun olmayanlarda %1’dir.

Tablo17. Tedavi sürecinde sorun yaşanma durumuna Göre Tedavi Sonucu

Tedavide sorun	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Var	103	58.5	73	41.5	176	18.0
Yok	794	99.0	8	1.0	802	82.0
Toplam	897	91.7	81	8.3	978	100.0
X² = 311.332		SD = 1		P = 0.0001		

Diyabet, renal hastalık gibi eşlik eden hastalık ile tedavi sonucu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (P >0.05).

Tablo18. Eşlik Eden Hastalık Olması Durumuna Göre Tedavi Sonucu

Eşlik eden hastalık	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Var	38	86.4	6	13.6	44	100.0
Yok	833	92.1	71	7.9	904	100.0
Toplam	897	91.7	81	8.3	948	100.0
X² = 1.880		SD = 1		P = 0.170		

AC ve AC dışı organ TB 'de tedavi sonuçlarında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$)(tablo 19)

Tablo19. Tüberküloz Tipine Göre Tedavi Sonucu

TB Tipi	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
AC	645	91.5	60	8.5	705	72.1
AC dışı	252		21	7.7	273	27.9
Toplam	897	91.7	81	8.3	978	100.0
$X^2 = 0.173$		SD = 1		P = 0.677		

Tablo 20'de görüldüğü gibi, BCG skar durumuna göre tedavi sonuçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 20. BCG Skarına Göre Tedavi Sonucu

BCG skar durumu	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Skar Var	55	94.8	3	5.2	58	52.3
Skar Yok	49	92.5	4	7.5	53	47.7
Toplam	104	93.7	7	6.3	111	100.0
$X^2 = 0.264$		SD = 1		P = 0.607		

*BCG skarına yönelik kayıt bulunmayanlar analiz dışı bırakılmıştır.

İlaç yan etkisi varlığında tedavinin başarısızlıkla sonuçlanma oranında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). (Tablo 21)

Tablo21. İlaç Yan Etkisi Görülme Durumuna Göre Tedavi Sonucu

İlaç yan etkisi	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yok	689	93.2	50	6.8	739	75.6
Var	208	87.0	31	13.0	239	24.4
Toplam	897	91.7	81	8.3	978	100.0
$X^2 = 9.153$		SD = 1		P = 0.002		

İlaç yan etkisi nedeni ile hastaların %6.2'sinin tedavisine ara verilmiştir. İlaça ara verilenlerde tedavi başarısızlığı %31.1 olarak saptanırken, düzenli tedavi alanlarda %6.8'dir (p<0.05).

Tablo22. İlaç Yan Etkisine Bağlı İlaça Ara Verme Durumuna Göre Tedavi Sonucu

İlaç yan etkisine göre bağlı ara verme	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ara verildi	42	68.9	19	31.1	61	6.2
Verilmedi	855	93.2	62	6.8	917	93.8
Toplam	897	91.7	81	8.3	978	100.0
$X^2 = 44.77$		SD = 1		P = 0.001		

Tutulan organın yeri ile tedavi sonucu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (P = 0.120)

Tablo23. TB'de Organ Tutulumuna Göre Tedavi Sonucu

Tutulan Organ	BAŞARILI		BAŞARISIZ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
AC	646	91.5	60	8.5	706	72.2
Plevra	118	93.7	8	6.3	126	12.9
Lenfadenopati	54	98.2	1	1.8	55	5.6
Kemik	15	78.9	4	21.1	19	1.9
Periton	17	94.4	1	5.6	18	1.8
Barsak	7	87.5	1	12.5	8	0.8
Miliyer	10	76.9	3	23.1	13	1.3
Menenjit	18	94.7	1	5.3	19	1.9
Diğer*	12	85.7	2	14.3	14	1.4
Toplam	897	91.7	81	8.3	978	100.0
$X^2 = 12.769$		SD = 8		P = 0.120		

*Deri, genito-üriner, sürrenal, karaciğer

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Tanı ve Tedavi

Bu çalışmada dünyada ve Türkiye’de önemli bir halk sağlığı sorunu olan tüberkülozun Şanlıurfa’da epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi ve kontrolüne yönelik önerilerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada Şanlıurfa Merkez Verem Savaş Dispanserinde 2001-2006 yılları arasında yaklaşık 1287 hastanın izlendiği saptanmış olmakla birlikte, bunların 1103’ünün dosya bilgilerine erişilmiştir. Olguların %59.7’si erkek, %40.3’ü kadındır. Cinsiyete göre olgu dağılımlarının incelendiği yurt içi ve yurt dışı çalışmalara benzer şekilde, sağlık kuruluşlarında tedavi görenlerin çoğunluğunun erkek olduğu saptanmıştır (Türkiye geneli %65.1, Diyarbakır %54, ABD %63-66) (6,67,101,107-109). Tedavi gören erkek hastaların sıklığının yüksek olmasının nedeni, iki cins arasındaki yapısal farklılıklar dışında, erkeklerin daha fazla sosyal yaşama katılması sonucu enfeksiyonlara daha fazla maruz kalmaları, kadınların da çeşitli sosyoekonomik nedenlerle sağlık kuruluşlarına daha zor ulaşabilmeleriyle açıklanmaktadır (110,111).

Diğer çalışmalarla da uyumlu olarak olguların yaş ortalaması 27.9 olarak saptanmış, tüberkülozun genç erişkinlerde daha yüksek sıklıkta olduğu belirlenmiştir (112). Global epidemiyolojik tablosu dikkate alındığında da; Batı Avrupa ve Kuzey Amerika gibi düşük tüberküloz insidansına sahip yerlerin aksine, insidansın yüksek olduğu bölgelerde hastalığın genç yaş grubunu etkilediği görülmektedir (1). Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak, olguların %23.9’unu 15 yaş altı çocuk nüfus oluşturmuştur. Türkiye genelinde bu oran %12 olarak bildirilmiştir. Çocukluk çağı tüberkülozu, toplumda tüberküloz enfeksiyonunun yayılmasının sürdüğünün bir göstergesidir (113). Ülke verilerinin üstünde olan bu değer Şanlıurfa’da TB savaşının yetersizliği ile açıklanabilir.

Olguların %91.5'i ferdi başvuru ile, %7.7'si temaslı taraması ile tespit edilmiştir. Tüberküloz hastalarının %38.8'inin temas öyküsü vardır ve aile içi temas yaklaşık %36'dır. Bu çalışmada TB hastalarının 1-24 arasında değişen sayılarda ev halkı ile birlikte yaşadığı, temaslı kişi sayısının 5.6 olduğu saptanmıştır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda temas öyküsü %5.1 ile %41.7 arasında bildirilmektedir (114,115). Yapılan çalışmalarda da temas durumu sıklıkla ev içi yakın temas, akraba, okul, hastane ortamında hasta kişilerle temas sonucu gerçekleşmektedir. Bernard ve arkadaşları tarafından (1987) aile içinde hasta olması durumunda hastalığa yakalanma riskinin diğerlerine göre 35-50 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (116,117). DSÖ tarafından da aşırı ev içi kalabalıklığı; ev içi kazalar, akut solunum yolu enfeksiyonları ve TB gibi hastalıkların yayılmasıyla ilişkili bulunmuştur (118). Yakın temas yanısıra genetik faktörlerin de TB etyolojisinde önemli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Arkansas'ta bakım evlerinde 25000 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, siyah bakımevi sakinlerinin M. tuberculosis ile enfekte olma oranlarının, aynı bakımevlerinde kalan beyazlara göre iki kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu farklılık çevresel ve sosyal faktörlerden çok konağın genetik yapısı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (119). Genetik faktörlerin etkisini belirlemede kanıt değeri yüksek olan ikiz çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Kallmann ve arkadaşları tarafından (1942 yılında) yapılan çalışmada, tüberküloza yatkınlık, monozigotik ve dizigotik ikizlerle karşılaştırıldığında; monozigotik ikizlerde hastalığa yatkınlığın dizigotiklerden iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur (120). Hastalığın etyolojisine yönelik bilgiler vermesi açısından akraba evliliğinin de yaygın olduğu Şanlıurfa'da TB'a genetik yatkınlık ihtimali akılda bulundurulurken ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Hastalığın kontrolü açısından aile temasının yüksekliği (%36) ve temaslı taramasında belirlenen hasta sayısı (%7.7) göz önüne alınarak, tüberküloz savaşında hasta tedavisi kadar, yakın temaslılarının kontrol ve izlemlerinin yapılması bu bağlamda önem kazanmaktadır. Temaslı muayenelerinin düzenli yapılması ile, hastalığın bulaşmasının önlenmesi, hastalığa yakalananların sayısının azaltılması ve yeni tüberküloz olgularının bulunması sağlanacaktır. Ayrıca, Kuzuca (1999) tarafından da belirtildiği gibi, sağlam kişilere temaslı muayenesinin yapılması yeni olgu bulunmasını ve yeni kaynak olguların ortaya çıkarılmasını da sağlayacaktır (114).

Bu çalışmadan elde edilen AC TB oranı (%71.1) Türkiye verileriyle (%73) benzerdir (65). AD tüberküloz oranı ise %28.8 olup, 1990 'lı yıllara ait yurt ve yurt dışı verilerinden

yüksek (%3.2-%14.4) olmakla birlikte Türkiye (2007) verileriyle uyumludur (%27) (6). Bu durum AD TB ile ilgili geri bildirim oranlarındaki artışa ve diğer uzmanlık dallarında çalışan hekimlerin dispanserle koordinasyonlu çalışmalarına bağlanabilir (6).

Daha önce yapılmış yurt içi çalışmadakine benzer şekilde AC ve AD TB'li olgularımız, çalışma kapsamındaki yıllarda homojen bir dağılım göstermektedir. Bu durum HIV enfeksiyonunun henüz ülkemizde gelişmiş ülkeler düzeyinde bir sorun oluşturmamasına bağlanabilir (123).

Bu çalışmada AD TB görülme sıklığı kadınlarda daha yüksek oranlardadır. Rieder ve ark'nın çalışmasında kadınlarda %21.8, erkeklerde %15.2 oranında AD TB saptanmıştır (125). Ülkemizdeki yayınlarda da benzer şekilde kadın olgularda AD TB sıklığı daha yüksek bulunmuştur (6,126). Kalaç ve Başay'ın Isparta da yaptıkları 12 yıllık bir periyotta yaptıkları bir çalışmada, akciğer dışı TB olgularının erkeklerde daha çok görüldüğü ve ortalama erkek/kadın oranının 1.6 olduğu saptanmıştır (127). Ayrıca bu çalışmada plevra ve miliyer TB erkeklerde, lenfadenopati, periton, ve genito-üriner TB kadınlarda daha yüksektir ($p<0.05$). Yaş gruplarına göre tutulan organ durumu incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu çalışmada AC ve AD TB olgularının yaş ortalaması birbirine benzerdir. Kılınç ve arkadaşları tarafından akciğer dışı organ TB olgularının yaş ortalaması 38.8 olarak bildirilmiştir (128). Dodurgalı ve arkadaşlarının bulgusu ise bizim bulgumuza benzerdir (28.8) (129).

Miliyer TB; çocuk ve yaşlılarda, menenjit; çocuk ve erişkinlerde, diğer organ tutulumları ise erişkinlerde daha fazladır ($p<0.05$).

Yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda da bildirildiği gibi bu çalışmada da plörezi en sık AD TB' u olarak bulunmuştur (130,131).

TB plörezi özellikle genç yaşta olmak üzere her yaşta akla gelmekle birlikte, bu çalışmada ve yapılan diğer çalışmalarda erişkinlik döneminde daha fazla görüldüğü saptanmıştır (61,130,133,).

Bu çalışmada olguların %1.4'ü miliyer, %2'si menenjit idi. AD tutulum araştıran çalışmalardakine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Şanlıurfa gibi sosyoekonomik ve eğitim seviyesi düşük olan bölgelerde, TB'un bu iki komplikasyonu önemini sürdürmektedir (123,134)

AC ve AD Tüberküloz olgularında kesin tanı mikrobiyolojik ve histopatolojik inceleme ile konmalıdır. Akciğer dışı toplam 319 TB olgusunun %49.8'ine biyopsi

uygulanmıştır. Alataş ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında da bu oran %55'dir (135). Bu çalışmada kullanılan tanı yöntemlerinden; ARB + Radyoloji + Klinik (%38.5), Radyoloji + Klinik (%34.4) en sık kullanılan tanı yöntemleridir. Diğer çalışmalarda da bildirildiği gibi, Türkiye'de TB kontrolünde önemli sorunlardan biri bakteriyolojik kanıtlara dayandırılmaksızın TB tanısı koyma eğilimidir. Bu çalışmada ARB pozitifliği ile tanı konma oranı %48.1'dir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bu oran %15- %83.44 arasında bildirilmiştir (136-139,6).

Bu çalışmada tanı koymada altın standart olan kültür ile tanı oranı %0.8'dir. Kullanılan tanı yöntemlerindeki farklılığın ve yetersizliğin önemli nedenlerinden TB ile mücadele amacı ile kurulmuş verem savaş dispanserlerinin alt yapılarının yetersiz olmasıdır. Bu çalışmada kültür oranının çok düşük olmasının nedeni de eğitimli personel eksikliği, yetersiz laboratuvar olanakları yanısıra özel laboratuvara sevk durumunda da işlemin pahalı olmasıdır. Hastaların kültür durumlarına en iyi ve ekonomik şekilde bakılabilmesine imkan sağlayacak laboratuvarın kurulması ve eğitimli sağlık personeli sağlanması gereklidir.

Bu çalışmada olguların PA AC grafiplerinde yalnızca infiltrasyon oranı %29.3 iken kavitenin eşlik ettiği infiltrasyon görülme oranı %41.4 idi. Bölgemizde yapılan benzer bir çalışmada bu oranlar sırası ile %66.6 ve %15.6 olarak bulunmuştur (140). Türkiye gibi TB enfektivitesi yüksek ülkelerde TB'dan şüphelenmekte ve tanıya varmakta bu bulgular değerlidir.

Bu çalışmada radyolojik ve klinik bulguların varlığında PPD pozitifliği ile tanı alma oranı %9.2 idi. PPD pozitiflik oranının düşük tespit edilmesini, tanı yöntemi olarak PPD testinin tüm olgularda kullanılmamış olması ile açıklayabiliriz. PPD, BCG aşılama oranlarının bir göstergesi olarak da kabul edilebilir. Çocukluk çağı tüberkülozunda bakteriyolojik tanı koymanın oldukça güç olduğu bilinmektedir. Türkiye gibi enfeksiyon riskinin yüksek olduğu ülkelerde primer tüberküloz tanısında PPD pozitifliği, akciğer radyogramında tüberküloz ile uyumlu bulgular ve temas öyküsünün varlığı gibi kriterler büyük önem taşımaktadır. Miliyer, menenjit gibi ağır komplikasyonların önlenmesinde önemli yararı olduğu bilinen BCG aşısının oranı ülke hedefi %95 olmakla birlikte, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %70.9, Türkiye geneli %87.7, Şanlıurfa ilinde %76.3'dür (141,142). Bu çalışmadan elde edilen BCG skar durumlarına bakıldığında, tanı esnasında skar durumları sorgulanmış olanların oranı %12'dir. Bu oran içinde olguların %48'inde skar olmaması önceki yıllarda aşılama oranlarının düşük olması ile açıklanabilir.

TB kontrolünde DSÖ'nün gösterdiği hedef, olguların %70'ine tanı koymak ve bunların %85'inde kür sağlamaktır (143).

Bu çalışmada yayma pozitif olgular için kür oranı DSÖ hedefinin ve diğer çalışmalarda bulunan oranların yaklaşık dörtte biridir (%21.8). Tüm olgular için tedaviyi tamamlama oranı ise %59.5'dir. Türkiye genelinde yapılan çalışmalarda kür oranları %36.8-91, tedaviyi tamamlama oranları %58.8-100 arasında değişmektedir (144,145,6,146,127,140).

Yapılan çalışmada olguların %82.2'si tedaviye düzenli olarak devam etmiştir. Olguların %80.9'unda tedavi esnasında herhangi bir sorun yaşanmazken, %2,6'sı ARB pozitifliği ile tedaviyi terk etmiştir. Tedaviyi terk eden grupta TB ilaçlarına karşı direnç gelişimi ihtimali artacağından TB tedavisini terk etmeye neden olan ilaç yan etkisi, eşlik eden hastalık, mevsimlik işçilik nedeni ile göçler, öğrenim durumu gibi durumların en aza indirilmesine yönelik programların uygulanması gereklidir. Bu çalışmada ilaç yan etkisi nedeni ile tedaviye ara verme oranı %6'dır.

Tedaviye ara verenlerin çoğunluğu işsiz, öğrenimi olmayan ya da mevsimlik işçidir (%43.8). Kür ve tedavi tamamlama oranlarının düşüklüğü, hastanın tedavinin önemini anlamaması, tedavi süresinin uzunluğu ve tedaviye bağlı yan etkilerin ortaya çıkması nedeni ile olabilir (149,150).

Hastanın tedavinin önemini anlamasını sağlayacak eğitimin verilmesi önemlidir. Hastalığın kontrolünde, erken tanı ve tedavinin sürekliliğinin sağlanması, endemik bölgelerde ve düşük sosyo-ekonomik düzeylerde gözetim altında tedavi uygun bir seçenektir. Tüberküloz enfeksiyonunun endemik olduğu, sosyoekonomik durum ve eğitim seviyesinin düşük olduğu, göç hızının yüksek olduğu Şanlıurfa'da maliyeti yüksek bir yöntem olsa da DGTS'nin uygulanması uygundur. Ülkemizde doğrudan gözetimli tedavinin etkinliğini araştıran bir çalışmada yüksek kür (%90.8) ve tedavi tamamlama (%95.7) oranları saptanmıştır (144).

Bu çalışmada nüks nedeniyle Verem Savaş Dispanserine başvuran hasta oranı %7.5'dir. Diğer çalışmalarda da %1.5-10 arasında bildirilen nüks oranlarının yüksek olmasının nedenlerinden biri tedaviye uyumsuzluğun yüksek olmasıdır (145,147,140)

Nüks oranının en alt seviyeye indirilmesi ve böylece tüberkülozdan toplumu korumanın en etkin yolu, yayma (+) akciğer tüberkülozlu hastaların etkin tedavisi ile olmaktadır.

Sağlık Bakanlığı tarafından 2007 yılı itibariyle başlatılan bu programın sürekliliğinin sağlanması ve daha maliyet – etkin yöntem olması için hizmete ulaşılabilirliği sağlayacak TB kontrol programının birinci basamağa entegre edilmesi ve Verem Savaş Dispanseri ile eşgüdüm içinde bir sürveyans sistemi kurularak yürütülmesi gerekmektedir.

Çalışmadan hastaların %8.3'ünde eşlik eden hastalık olduğu, bu hastaların ise diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi çoğunluğuna DM'un (%41.5) eşlik ettiği saptanmıştır (123,151,152).

Bu çalışmada eşlik eden hastalık durumunun tedavi başarısızlığını anlamlı olarak düşürmemesi olguların genç yaş dağılımına ve bölgemizde HIV enfeksiyonunun yaygın olmamasına bağlanmıştır.

5.2. Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri ve Olguların Yer ve Zaman Özellikleri

TB enfeksiyonunda hazırlayıcı ya da gerekli faktörler kapsamında olguların sosyo-ekonomik özellikleri incelendiğinde, çoğunluğunun (%70.6) alt sosyoekonomik düzeyden geldikleri, %43.9'unun hiç okula gitmediği, %20.1'inin işsiz olduğu, %27.6'sının mevsimlik işlerde çalıştıkları, ortalama hanehalkı büyüklüğünün 5.6 olduğu saptanmıştır. Burada sosyal çevrenin hastalığın oluşumunda, prognozunda ve yayılımında etkili bir faktör olduğu izlenmektedir. Yurt içi ve yurt dışı yayınlarda da öğrenim durumu, göç, ekonomik durum, işsizlik ve alt sosyo ekonomik çevrede yaşama önemli risk faktörleri olarak bildirilmektedir (153,145,154-158).

5.3. Tedavi Başarısızlığı ile İlişkili Değişkenler

Verem Savaş Dispanseri'nde 2001-2006 yılları arasında tedaviye alınan ve dosya bilgisine ulaşılan 1103 hastada tedavi başarısızlığı %8.3 olarak saptanmıştır. Yıllara göre tedavi başarısızlığı %17.3-%3.3 arasında değişmekte olup, tedavi başarısızlığında anlamlı bir düşme izlenmiştir. Özkara (1999) ve Çiftçi (2002) tarafından verem savaş dispanserlerinden elde edilen verilere göre Türkiye geneli için tüm olgularda tedavi başarısızlığı belirtilen yıllar itibariyle sırasıyla %0.9 ve %2.5 olarak bildirilmiştir (126,159) Kılıçaslan, Karagöz ve Talay'ın 1999-2000 yıllarına ait çalışmalarında İstanbul için bu oranlar %2.4, %3.8, %1' dir

(160-162). Deveci'nin Elazığ'da, Kuzuca'nın Ankara'da, Kolsuz'un Eskişehir'de yaptıkları çalışmalarda hiç tedavi başarısızlığı olmadığı bildirilmiştir (114,163). Yapılan yurt dışı çalışmalarda ise bu oranlar %0-%6 arasında değişmektedir (164,15,166,167).

Bu çalışmada tedavi başarısızlığı ileri yaşta, okula gitmemişlerde, işsizlerde ve mevsimlik işçilerde, tedaviye ara verenlerde ve ilaç yan etkisi olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Talay, İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanseri'nde yaptığı çalışmada da erkeklerde, sigara içenlerde, ilkokul mezunu ve okula gitmemişlerde tedaviyi terkten dönen olgularda, radyolojik olarak kavite olanlarda , diğerlerine göre tedavi başarısının anlamlı oranda düşük olduğunu bildirmiştir (162).

Yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda da yaş, tedaviye ara verme, eşlik eden hastalıkların tedavi başarısızlığını etkileyen faktörler olduğu bildirilmektedir (126,159,160,162,167). Bu çalışmada cinsiyet, eşlik eden hastalık durumu, tutulan organ ve BCG skarı olup olmamasıyla tedavi başarısızlığı arasında ilişki bulunmamıştır.

5.4. Sonuç ve Öneriler

- Olguların yaklaşık %40'ını kadınlar oluşturmaktadır. Bunun nedenlerinden biri olan kadınların sağlık hizmetlerine ulaşmakta yaşadıkları güçlükler dikkate alınarak risk altındaki bölgelerde tarama programlarının uygulanması gereklidir.
- Yaklaşık her dört olgudan biri çocuktur. Hastaların dosya bilgileri incelendiğinde, tanı esnasında BCG skar durumlarına bakılmış olanların oranı %12'dir. Bu oran içinde olguların %48'inde skar olmaması aşılama oranlarının düşüklüğü ile de açıklanabilir. TB enfeksiyonunun kontrolü açısından BCG aşısı oranının %95'e ulaştırılması için bağışıklama hizmetlerinin niteliği iyileştirilmelidir. Tüm sağlık personelinin BCG ve PPD konusunda bilgi ve beceri eğitiminden geçirilmesi gereklidir. Riskli gruplara PPD taramaları yapılmalı, latent enfeksiyonun tespiti için temaslı taramalarına daha çok önem verilmeli ve mutlaka latent enfeksiyon tedavi edilmelidir
- Tüberküloz hastalarının aile içi temas oranı %36'dır. Tedaviye alınan TB hastalarının aile bireyleri ve yakın ilişkide bulunduğu kişilerin mutlaka tarama programına alınması gereklidir. Ayrıca aile içi temas oranının yüksek oluşu nedeni ile bu konuda genetik araştırmalar da yapılmalıdır.

- AD TB oranı yaklaşık %29'dur. Disiplinler arası çalışmanın sağlanması için gerek mezuniyet öncesi ve sonrası eğitime, gerekse sürveyans sonuçlarının paylaşımına önem verilmelidir.
- AD TB olgularının yaklaşık yarısına (%49.8) biyopsi uygulanmış olmakla birlikte, gerek hasta uyumu gerekse yanlış TB tanısı almaktan kaynaklanacak olan maliyeti düşürmek için tüm AD TB düşünülen olgulara biyopsi yapılmalıdır.
- AC TB'lu olguların tanısında altın standart olan kültür yapılma oranı %0.8'dir. Bu nedenle gerekli alt yapının sağlanması ve kültür sonuçlarının izlenmesi önerilmektedir.
- Eşlik eden bir hastalığı bulunan olgularda, yaklaşık %42'lik oranı DM oluşturmaktadır. Toplumda başta DM olmak üzere kronik hastalıkların kontrolüne ve erken tanı ve tedavisine yönelik programların yürütülmesi gerekmektedir.
- Yaklaşık her beş hastanın birinde kür sağlanabilmiş ve %2,6'sı ARB pozitifliği ile tedaviyi terk etmiştir. Tüberküloz tedavisinin kesintisizlik ilkesinin yerine getirilebilmesi, hastalığın toplumda kontrol altına alınabilmesi ve direnç gelişiminin önlenmesi için 2007 yılından itibaren başlatılan DGT uygulamasına devam edilmelidir. Ancak mevcut uygulamada bir sağlık personeli ev ziyaretlerinde bulunmaktadır. Bu kişinin çeşitli nedenlerle hizmete devam edemediği durumlarda DGT uygulaması kesintiye uğrayacaktır. TB'un kontrol altına alınabilmesi için, DGT'nin birinci basamağa entegre edilmesi, yasal zorunluluk olan ev ziyareti uygulamalarında görevli hekim, ebe, hemşire ve sağlık memurunun DGT konusunda mezuniyet öncesi ve sonrası eğitiminin yapılarak sağlık ocaklarının TB olgularını takip etmeleri ve birinci basamağın bağlı olduğu verem savaş dispanseri ile koordineli çalışmaları sağlanmalıdır. Sürveyans amacıyla bir 'hasta izlem kartı'nın hazırlanması ve bu bilgileri esas alan bir geri bildirim formu ile sistemin denetimi de sağlanmalıdır.
- İncelenen 1103 hasta dosyasında TB olgularının tedavi başarısını arttıracak ya da prognozu etkileyecek PPD, sigara içme durumları, mevsimlik işçilik, gidilen yer gibi faktörlerin, hasta kayıt dosyalarında eksiksiz ve tam olarak yer alması, özellikle sağlık personeli hareketliliğinin yüksek olduğu Şanlıurfa gibi iller açısından önemlidir. Sağlık personelinin tam, doğru ve eksiksiz veri toplama konusunda eğitilmeleri ve sorumlu hekimler tarafından belirli aralıklarla denetlenmesi gerekmektedir.

- Hasta ve ailelerinin hastalığın bulaşma yolları, düzenli ilaç kullanma, yan etkiler, kontrole gelme ve ev içi hijyen konusunda davranış değişikliği oluşturacak nitelikte sağlık davranışı teorileri temel alınarak eğitilmeleri gerekmektedir. Ancak çoğunlukla hastaların düşük sosyo-ekonomik düzeyden gelmeleri hizmete ulaşmada sorunlara neden olabilmektedir. Bu nedenle ulaşılabilir ve kapsamlı birinci basamak hizmetlerinin güçlendirilmesi zorunludur.
- Tüberkülozun hazırlayıcı faktörlerinden olan alt sosyoekonomik düzeyde yaşama oranı yaklaşık %71'dir. Toplumda yaşam kalitesinin yükseltilmesi için sosyal politikaların geliştirilmesi ve uygulanması gereklidir.
- Bu bölgede mevsimlik işçilik çok yaygın olduğundan özellikle yaz aylarında hastaların il dışına çıkma ihtimali gözönünde bulundurulmalı ve hastaların gidecekleri bölgede tedavi devamlılığı ve takibine yönelik misafir hasta hizmeti alabilmesini sağlayacak tedbirler ve alt yapının geliştirilmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. JAMA 1999;282:677– 686
2. Kurt A, Poyrazoğlu G, Turgut M, Tüberküloz Tanısı ile İzlenen Hastaların Klinik ve Laboratuar Özellikleri, Fırat Tıp Dergisi 2006;11(1): 55-57
3. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990; 65: 6-24
4. Iseman MD. Pediatric Tuberculosis. A Clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000; 253–269.
5. Framework for effective tuberculosis control. World Health Organization Global Tuberculosis Programme. WHO/TB 1994; 94:179.
6. Gümüşlü F, Özkara ř, Özkan S, Baykal F, Güllü Ü. Türkiye'de Verem Savaşı, 2007 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara 2007.
7. Tezcan S. Epidemiyoloji Tıbbi Araştırmaların yöntem bilimi. Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı. Yayın no: 92/1 Ankara. 1992. Sy. 1
8. Styblo K. Epidemiology of Tuberculosis. Selected Papers. Volume 24. KNCV. Royal Netherlands Tuberculosis Association. 1991, sy. 9.
9. Kocabaş A: Akciğer Tüberkülozu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, Kocabaş A (Editörler). İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996; 396-443.
10. Diagnostic Standarts and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. The American Thoracic Society (ATS) and Centers For Disease Control and Prevention (CDC). Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395).
11. Barış Yİ. Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi. Aralık 2002; Cilt 3, Sayı 3, Sayfa(lar) 338-340.(aktaran)
12. Cove AJE. The evidence for the incidence of tuberculosis in ancient Egypt. Br J Tuberc 1939; 33: 142
13. Prof.Dr. Kemal Balcı. Tüberküloz, Göğüs Hastalıkları. 3.Baskı, Bölüm 17 s:191-254
14. Unat EK. Osmanlı .imparatorluğunun Son 40 yılında Türkiye'nin Tüberküloz Tarihçesi üzerine. Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg. 1979; 10: 273-84 .

15. Raviglione MC, O'Brien R J. Tüberküloz. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. (edit: Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson) (Çeviren Kocabaş A, Kuleci S. Nobel Tıp Kitabevleri Ankara 2004:15. baskı. 1. cilt s:1024-1036)
16. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. Bulletin of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 1990;65(1):6–24.
17. Yalçın I. Tüberküloz In: Neyzi O, Ertuğrul T edit. Pediatri 3. baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 523-32
18. Adler JJ, Rose DN. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. Boston: Little, Brown and Company; 1996: 129-40
19. Kocabaş A: Günümüzde Tüberküloz Sorunu. Kocabaş A. (Eds) Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü'nde. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991; 3-32
20. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özet Bakteriyolojisi ve Bakteri Enfeksiyonları 1986; 407-437.
21. McNeil MR, Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell envelope of mycobacteria in relation to bacterial physiology, pathogenesis and drug resistance: some thoughts and possibilities arising from recent structural information. Res Microbiol 1991; 141: 451-463
22. Brennan, P.J., and Nikaido, H. 1995. The envelope of mycobacteria. Annu. Rev. Biochem. 64:29–63.
23. Sibley LD, Adams LB, Krahenbuhl JL. Inhibition of interferon-gamma mediated activation in Mouse macrophages treated with lipoarabinomannan. Clin Exp Immunol 1990; 80: 141-148.)
24. Karahan ZC, Akar N. Tüberküloza genetik yatkınlık. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt 55, Sayı 2, 2002 S, 151-162 , (Aktaran)
25. Cruse JM, Lewis RE. Atlas of Immunology. CRC Press LLC and Springer Company, 1999.
26. Hill AVS. Genetics and genomics of infectious disease susceptibility. Brit Med Bull 1999; 55(2): 401-13
27. McNicholl JM, Downer MV, Lidhayakumar V, et al. Host-pathogen interactions in emerging and reemerging infectious diseases: A genomic perspective of Tuberculosis, Malaria, Human Immunodeficiency Virus infection, Hepatitis B and Cholera. Annu Rev Public Health 2000; 21:15-46.
28. Bellamy R, Hill AVS. Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans. Curr Opin Immunol 1998; 10: 483-87.

29. Blackwell JM, Searle S. Genetic regulation of macrophage activation: Understanding the function of Nramp-1 (=Ity / Lsh / Bcg). *Immunol Lett* 1999; 65: 73-80.
30. Quereshi ST, Skamene E, Malo D. Comparative genomics and host resistance against infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(1): 36-47.
31. Selveraj P, Narayanan PR, Reetha AM. Association of functional mutant homozygotes of the mannose binding protein gene with susceptibility to pulmonary tuberculosis in India. *Tuber Lung Dis* 1999; 79(4): 221-27.
32. Bekker LG, Freeman S, Murray PJ ve ark. TNF- α controls intracellular Mycobacterial Growth by both inducible nitric oxide synthase- dependent and inducible nitric oxide synthase- independent pathways. *J Immunol* 2001; 166: 6728- 34.
33. Kocabas A. Akciger tüberkülozu, In: Topçu AW, Söyletir G, Doganay M (Eds), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002; ss 538-591.
34. Secko D. A gene for susceptibility to tuberculosis. *Canadian Medical J (CMAJ)* 2005, 172: 1436-1438
35. Manabe Y, Bishai W. Latent Mycobacterium tuberculosis persistence, patience and winning by waiting. *Nature Med*, 2000; 6:1327-1329.
36. Raja A. Immunology of tuberculosis, *Indian J Med Res*, 2004; 120: 213-232.
37. Raviglione MC. The TB epidemic form 1992 to 2002. *Tuberculosis (Edinb.)* 2003; 83:4-14.
38. Schluger NW, Rom WN. The host response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 679-691.
39. Kiyani M: Mycobacteriaceae, In: Ustaçelebi S (Ed), *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999; ss 419-455.
40. Dannenberg AM. Immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Hosp Prac.Hospital Practice*. 1993; 15: 51- 58.
41. Dannenberg AM. Delayed type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunol Today* 1991: 12; 228-33
42. Camcıoğlu Y. Tüberküloz Epidemiyolojisi ve İmmunitesi In: *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi* 2004 Sayı: 2, s: 210-3
43. Özbal Y. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 28 (1) 025-034, 2006

44. Okutan O, Kartaloğlu Z, Cerrahoğlu K ve ark. Time to beginning therapy and affecting factors in Turkish soldiers with pulmonary tuberculosis. An analysis of a Turkish military Chest Diseases Hospital. The İnternet Journal of Pulmonary medicine 2001; 2: 1-6
45. Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 30 Nisan 1999, İstanbul, s. 15-20
46. Scheinmann P, Refaburt L, Delacourt C, Bourgeois M. Paediatric Tuberculosis. In: Wilson R. Editor. Tuberculosis. European Respiratory Monography 1997; 4: 144-174.
47. Tuberculosis in Children Kristina Feja, MD, MPH, Lisa Saiman, MD, MPH Clin Chest Med 26 (2005) 295 – 312
48. Conetti G. Endogen reactivation and exogenous reinfection. The relative importance with regard to the development of nonprimary tuberculosis. Bull Int Un Tuberc 1972; 47: 116-122.
49. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit. Care Med. 2000; 161:1376-95.
50. Uğur YŞ, Öztop A, Oğuz VA, Çakmak R. 50 ekstrapulmoner tüberküloz olgusu. Solunum Hastalıkları.1999; 10: 362-6.
51. Lado LFL, Bastida T, Gomez G AL, Reguciro F. Extrapulmonary tuberculosis in our area. forms of presentation. An Med Interna 2000; 17(12): 637- 41.
52. Thompson M, Underwood MJ, Savers RD, Dookeran KA. Peripheral tuberculous lymphadenopathy. A review of 67 cases. Br J Surg 1992;79: 763-4.
53. Starke JR. Tuberculosis in Children. Curr Opin in Pediatrics 1995; 7: 268-77
54. Starke JR. Tuberculosis In: Katz SL, Gershon AA, Holey PJ, eds Krugman's Infectious Disease of Children 10th ed St.Louis Missouri: Mosby; 1998; 571-604
55. Smith KC. Tuberculosis in Children Curr. Probl Pediatric 2001; 31(1): 5-30
56. Arbak P, Karacan Ö, Erden F. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde 1990-1994 yılları arasında izlenen plevral sıvılı olguların özellikleri. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46: 256-63.
57. Asan E, Şenyiğit A, Topçu F ve ark. Tüberküloz plörezili 108 olgunun analizi. Solunum Hastalıkları 2000; 11: 282-8.
58. Chan CHS, Arnold M, Chan CY, et al. Clinical and pathological features of tuberculosis pleural effusions and its long-term consequences. Respiration 1991; 99:883-6.
59. Metintaş M, Özdemir N, Ekici M ve ark. Tüberküloz plörezili 40 olgunun genel değerlendirilmesi. Tüberküloz ve Toraks 1994; 42: 91-7.

60. Ulubaş BB, Mutlu AG, Ökten F, Başer Y. 164 tüberküloz plörezi olgunun retrospektif incelenmesi. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 401-5
61. Seyfikli Z, Topçu S, Özdemir L ve ark. Tüberküloz plözili 60 olgunun değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 1999; 13.
62. Tatar D, Çırak K, Ertuğrul G ve ark. Larinks tüberkülozlu olgularımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 212-6.
63. Güler N. Çocuk tüberkülozunu nasıl tanıyalım? *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* 1997; 6: 13-16
64. Kırkıl G, Özel E, Turgut T ve ark. Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Mevcut Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi - Orijinal Araştırma, *Archives of Lung*; 2006; 7: 30-33
65. Özkara, Ş. ve Diğerleri. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı Yayınları, Ankara, 2003.
66. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva. World Health Organization (WHO/HTM/TB/2005.349)
67. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: S. Özkara. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; s.97-390.
68. Brodie D, MD, Neil W. Schluger, MD. The Diagnosis of Tuberculosis. *Clin Chest Med* 26 (2005) 247 – 271
69. Ormerod LP. Rifampisin and Isoniaside prophylactic chemotherapy fortuberculosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 169-71
70. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (4 Pt 2):S221-247
71. Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. İsoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel studies. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:827-830.
72. Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, et al. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. Role of biochemical monitoring in 1,000 patients. *JAMA* 1979;241:1239
73. Oğuz D. T.C.Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve ÇocukHastalıkları Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği 5-24 ay arası sağlıklı çocuklarda BCG aşısının tüberkülin deri testine etkisinin araştırılması (Uzmanlık Tezi) İstanbul-2004.
74. Huebner RE. Bacillus of Calmette Guerin (BCG) Vaccine. In: Rom WN, Goray S, eds. *Tuberculosis Boston: Little, Brown and Company*; 1996: 893-903

75. Özkara Ş. Sağlık kurumlarında tüberküloz bulaşması ve alınması gereken önlemler. *Toraks Dergisi* 2002; 3:89-97.
76. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939-949.
77. London RG, Romans WE. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 109-111
78. Toman K. Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva. 1979: 122-129
79. Kıter G, Uçan ES. Tüberkülozdan Korunma. *Toraks Dergisi* 2001; 2(1): 85-90.S
80. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.297)
81. Moodie AS. Mass ambulatory chemotherapy in the treatment of tuberculosis in a predominantly urban community. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:384-387.
82. WHO. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. Communicable Diseases, World Health Organization, Geneva: 2002.WHO/CDS/TB/2002.295.
83. Arpaz S, Keskin S, Sezgin N, ve ark. Nazilli Verem Savaş Dispanseri DOTS Deneyimi Sonuçları. *Toraks Dergisi* 2001; 2 (ek 1): 40 (özet, SS.151)
84. Köksal İ, Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi: Şubat 2000 :CİLT 9; SAYI 2(aktaran)
85. Hueloner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 968-75
86. Somer A. Akciğer Tüberkülozunda Tanı. 3. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı 2004, s: 86-90
87. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Pickering LK, ed 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000: 593-613
88. American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142; 725-35
89. Turner M, Van Nerom E, Nyabendo J, et al. Determination of humoral immunoglobulins M and G directed against mycobacterial antigens 60 failed to diagnose primary tuberculosis and mycobacterial adenitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1508-12
90. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:325-353.

91. Committee of Infectious Disease. Screening for tuberculosis in infants and children. Pediatrics 1994; 93: 131-4
92. Kayaalp O. Tüberküloz ve diğer Mikobakteri İnfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji.(Hacettepe Taş Yayın).2005:(11);254-265
93. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report 2002;14:1-40
94. Uçan ES: Tüberkülozda klinik direnç ve tedavi sorunları ANKEM Derg. 8: 207, 1994.
95. Tahaoğlu K, Kızgın O, Karagöz T et all. High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. Tuber Lung Dis Oct 75(5): 324-8,1994.
96. Thamsen YQ et all. Results from 8 yrs susceptibility testing of clinical Mycobacterium tuberculosis isolates in Denmark Eur Respir J 15: 203-208,2000.
97. Özemsi M: Tüberküloz Epidemiyolojisi. Özdemir N. (Editör) Tüberküloz. Eskişehir: Anadolu Solunum Derneği. 1997; 9-17.
98. Koç A, Karagöz T: Tüberkülozda Epidemiyolojik Ölçütler ve Yaş Grupları Analizi. Solunum Hastalıkları 1997; 8(4): 621-634.
100. Kocabaş A. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Adana. 1991. 401-37.
101. Fishman P. Alfred.Epidemiology of Tuberculosis. In Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.Mc- Graw Hill. USA. 1998: 2431-41
102. VSD-Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes 11.12.02
103. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. Eur Respir J 1999; 14 978-992
104. The American Lung Association. Conference on Re-Establishing Control of Tuberculosis in the United States. Conference report. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 251-62
105. Fincancı M. HIV Ve Tüberküloz.Klinik Gelişim, s,51-53
106. A22.Tüberküloz. Bulaşıcı Hastalıkların ihbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü(Ankara 2005).s:74-76
107. Tanrıku ÇA, Abakay A, Abakay , ve ark. Diyarbakır ilinde tüberküloz insidansını etkileyen faktörler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007; 55(1): 18-23
108. Anđ Ö, Uzun M. Türkiye'de Tüberkülozun Son Durumu. Klimik Dergisi 1998 Cilt 11 Sayı : 1: s:3-5

109. Gustafson P, Gomes VF, Vieira CS, et al. Tuberculosis in Bissau: incidence and risk factors in an urban community in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol* 2004;33(1):163-72.,
110. Martinez AN, Rhee JT, Small PM et all. Sex differences in the epidemiology of tuberculosis in San Francisco. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 26-31.
111. Needham DM, Foster SD, Tomlinson G et all. Socio-economic, gender and health services factors affecting diagnostic delay for tuberculosis patients in urban Zambia. *Tropical Medicine and International Health* 2001; 6: 256-9.
112. Tavusbay N, Aksel N, Çakan A ve ark. Ekstrapulmoner tüberkülozlu olgularımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 294-8.
113. Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü 1. Baskı. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi 1991; 401-38.
114. Kuzuca İG, Canbakan SÖ, Mutlu AG ve ark. Ankara 2 nolu verem savaş dispanserinde 1996-1997 yıllarında izlenen 256 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10: 16-22.
115. Özşahin SL, El R, Akkurt İ, Kısabacak Z. Verem savaş dispanserlerinin akciğer tüberkülozlu SSK'lı hastalara yaklaşımı. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8: 241-50.
116. Saiman L, San Gabriel P, Schulte J, Vargas MP, Kenyon T, Onorato I. Risk factors for latent tuberculosis infection among children in New York City. *Pediatrics* 2001; 107: 999-1000
117. Bernard, Etienne (Çev: Nail İzgi), *Solunum Yolları Enfeksiyonları*, II. Bası, İstanbul, Gelişme Yayınları 1987
118. DSÖ. Dünya Sağlık Raporu 1998. 21. Yüzyılda Yaşam Herkes İçin Bir Vizyon. Cenevre, 1998, Sağlık Bakanlığı Dış İlişkiler Dairesi Başkanlığı ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü ortak yayını, Ankara, 1998.
119. Stead WW, Senner JW, Reddick WT, et al. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1990;322(7): 422– 7.
120. Kallmann FJ, Reisner D. Twin studies on the significance of genetic factors in tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1942;47:549–74.
121. Simonds B. Tuberculosis in twins. London Pitman Medical Publishing Company; 1963.
122. Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit study. *Am Rev Resp Dis* 1978;117(4):621–4.
123. Tatar ve ark. İzmir Eşrefpaşa Verem Savaş Dispanserinde 1995-2000 Yılları Arasında izlenen Ekstrapulmoner Tüberküloz Olgularının Retrospektif Analizi. *Archives of Pulmonary*; 2001; 3: 100-105

124. Eşrefpaşa Dr.Hamdi Açıan Verem Savaş Dispanseri, İzmirAkciğer Arşivi: 2001; 3: 107-112
125. Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev. Respir Dis* 1990; 141: 347-351.
126. Özkara Ş, Kılıçaslan Z, Öztürk F, ve ark. Bölge verileriyle Türkiye’de tüberküloz. *Toraks Dergisi* 3:178-187, 2002.
127. Kalaç N, Başay N, Mutluay Nİ ve ark. Ekstrapulmoner tutulum gösteren tüberküloz olguları. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47: 213-5.
128. Kılınç O, Halilçolar H, Yorgancıoğlu A ve ark. Ekstrapulmoner Tüberküloz. *Solunum* 1996; 20: 559-566.
129. Dodurgalı R, Can H, Atabey F ve ark. Ekstrapulmoner yerleşimli tüberküloz olguları. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı, 1996: 279-282.
130. Mıhmanlı A. ve ark. Tüberküloz pörezili 105 olgunun değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*: 2004; 52(2): 137-144
131. Mehta JB, Dutt A, Harvill L, Mathews KM. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. *Chest* 1991; 99: 1134-1138.
132. Aktoğu S, Yorgancıoğlu A, Çırak K, Dereliş M. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: a report of 5,480 cases. *Eur*
133. Ak G, Alataş F, Metintaş M ve ark. Tüberküloz plörezi olgularının genel özellikleri. *Toraks dergisi* 2002; 3: 45-51
134. Demiralay R. Isparta İli Verem SavaşDispanserleri’nde KayıtlıAkciğer Dışı Organ TüberkülozununBazı Epidemiyolojik Özellikleri *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51(1): 33-39
135. Alataş F ve ark. 1995-2002 Yillari Arasında Tani Konan Akciğer Dışı Tüberküloz Olgularinin Genel Özellikleri. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2005;27 (1):
136. Koç N, Keskin N, Zeybekoğlu E, et al. Antalya ili merkez ve ilçe dispanserlerinde 1995 yılında 335 tüberkülozlu olgunun değerlendirilmesi. In: XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi,(17-19 Ekim 1996, Marmaris) Bildiri Özet Kitabı, 43
137. Öztop A, Şirin Y, Oğuz VA, Çakmak R. Verem Savaş Dispanseri hizmet değerlendirme çalışması. *Tüberküloz ve Toraks* 2000; 48: 243-247.
138. Akkaya A, Şahin Ü, Turgut E, Ünlü M. Isparta ve Burdur bölgelerindeki verem savaş dispanserlerine kayıtlı tüberkülozlu olguların araştırılması. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 362-368.

139. Kocabaş A, Burgut R, Kibaroglu E, ve ark. Verem savaşı dispanserlerinde sürdürülen tüberküloz tanı ve tedavi çalışmalarının etkinliği. *Tüberküloz ve Toraks* 1994; 42: 99-107.
140. Elbek O ve ark, Gaziantep 2 No'lu Verem Savaş Dispanseri'nin 2004 yılı izlem sonuçları *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54(4): 341-348
141. Tezcan S, Kurtuluş Yiğit E. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003. Aşılama ve Çocuk Sağlığı Bölümü.Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, 2004.:s;133-135.
142. İnakçı İH. Şanlıurfa İlinde Lot Kalite Tekniği ile Aşılama Oranlarının ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (yayınlanmamış yüksek lisans tezi), Şanlıurfa 2007.
143. World Health Organization. Stop TB, Communicable Diseases. An Expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis Control. World Health Organization. Geneva, 2002. WHO/CDS/TB/2002.297
144. Arpaz S, Keskin S, Kıter G ve ark. Nazilli Verem Savaş Dispanseri'nde Haziran 1996-Mayıs 2000 tarihleri arasında yürütülen çalışmaların değerlendirilmesi: DGT öncesi durum. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 289-297.
145. Ceylan E. Bingöl Verem Savaş Dispanseri'nde 1999-2000 yıllarında izlenen yeni tüberkülozlu olguların değerlendirmesi. *Akciğer Arşivi* 2004; 1: 26-30.
146. Öztürk Ö, Akkaya A, Bilgiçli N ve ark. Karaman Verem Savaş Dispanserinde 1991-2001 yılları arasında takip edilen tüberküloz olgularının değerlendirilmesi. *Solunum* 2005; 2: 58-63.
147. Kıter G, Coşkunal İ, Alptekin S. İzmir Eşrefpaşa Verem Savaş Dispanserinde Ocak 1997-Haziran 1998 döneminde kayıtlı tüberkülozlu hastaların değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks* 2000; 48: 333-339.
148. Deveci F, Muz MH, Kıracı H. Elazığ Verem Savaş Dispanserinde 1997 ve 1998 yıllarında izlenen 272 tüberkülozlu olguların değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 188-95.
149. Kelly E. Dooley ,MD, MPH, Timothy R. Sterling, MD. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Challenges and Prospects. *Clin Chest Med* 26 (2005) 313 – 326
150. Heal G, Elwood RK, FitzGerald JM. Acceptance and safety of directly observed versus self-administered isoniazid preventive therapy in aboriginal peoples in British Columbia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2: 979– 83.
151. Boucot KR, Dillon ES, Cooper DA, et al. Tuberculosis among diabetics. The Philadelphia survey. *Am Rev Tuberc* 1952; 65: 1-50.
152. Silwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. *Acta Med Scand* 1958;161:5-22.

153. Tekkel M, Rahu M, Loit HM et al . Tuberculosis in compromised hosts. *Kekkaku* 2003;78(11):717-22.. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(10):887-894.
154. Wang GJ, Sleight A, Zhou G, et al. Nonbiologic risk factors of pulmonary tuberculosis among adults in Henan: a case-control study. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2005;26(2):92-96
155. Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, et al. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. *Int J Epidemiol* 2005; epub ahead of print.
156. Mangtani P, Jolley DJ, Watson JM et al. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982-91. *BMJ* 1995; 310: 963-966.
157. Liu JJ, Yao HY, Liu EY. Analysis of factors affecting the epidemiology of tuberculosis in China. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 450-454.
158. Pavlovic M, Simic D, Krstic-Buric M, et al. Wartime migration and the incidence of tuberculosis in the Zagreb region, Croatia. *Eur Respir J* 1998; 12: 1380-1383.
köyden kente ve büyük şehirlere göçler artmıştır.
159. Çiftçi F, Bozkanat E, Kartaloğlu Z ve ark. Tüberkülozlu er-erbaş hastaların 2002 yılı tedavi sonuçları. *Toraks Dergisi* 2004;5:189-195.
160. Kılıçaslan Z, Ozturk F, Sarimurat N et al. Microscopic examination and treatment outcomes of new pulmonary tuberculosis cases in Istanbul dispensaries between 1998 and 2000. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:1059-1063.
161. Karagöz T, Arda H, Erboran T ve ark. İstanbul dispanserleri çalışmalarının yeni akciğer tüberküloz olguların tanı-tedavi ve takip işlemleri açısından değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000;48:128-135.
162. Talay F, Altın S, Çetinkaya E, Kümbetli Ş. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanseri'ndeki Tüberküloz hastalarının değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 2003; 10: 40-45.
163. Kolsuz M, Ersoy M, Küçükkebabçı C ve ark. Eskişehir Deliklitaş verem savaş dispanserinde kayıtlı akciğer tüberkülozlu olguların değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51:163-70.
164. Mathema B, Pande SB, Jochem K et al. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:912-9.

165. Kherosheva T, Thorpe LE, Kiryanova E et al. Encouraging outcomes in the first year of a TB control demonstration program: Orel Oblast, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:1045-51.
166. Diel R, Niemann S. Outcome of tuberculosis treatment in Hamburg: a survey, 1997-2001. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:124-31.
167. Chowell G, Diaz-Duen P, Chowell D. The dynamics of pulmonary tuberculosis in Colima, Mexico (1999-2002). *Scand J Infect Dis* 2005;37:858-62.

EK -1

TB VERİ DEĞERLENDİRME FORMU

1-Yıl : 1)2001 2)2002 3)2003 4)2004 5)2005 6)2006

2-Ay: 1)Ocak 2)Şubat 3)Mart 4)Nisan 5)Mayıs 6)Haziran
7)Temmuz 8)Ağustos 9)Eylül 10)Ekim 11)Kasım 12)Aralık

3-Yaş:

4-Cinsiyet: 0)Kız 1)Erkek

5-Medeni hali: 0)Bekar 1)Evli 2)Çocuk

6-Öğrenim durumu: 0)Çocuk 1)Okur-yazar değil 2)Okur-yazar 3)İlkokul 4)ortaokul
5)Lise 6)Yüksekokul

7-Meslek: 0)Öğrenci 1)Çalışmıyor 2)mevsimlik işçi 3)Vasıflı serbest
4)Vasıfsız serbest 5)Vasıflı işçi 6)vasıfsız işçi 7)Devlet memuru 8)çocuk

8) Sağlık çalışanı :0)Evet 1)Hayır 2)Çocuk

9)Bağlı olduğu sağlık ocağı bölgesi: 0)Eğitim 1)Harrankapı 2)Ertuğrulgazi
3)Yenişehir 4)Bahçelievler 5)Tıfındır 6)Osmangazi 7)Yakubiye 8)Yenice
9)Karaköprü 10)Paşağı 11)Balıklıgöl 12) Mehmet Mısır 13)Akziyaret 14) Çamlıdere
15) Dağyanı 16) Kalecik 17) Kısas 18) Payamlı 19)Uğurlu 20) Tülmen 21) Karaali
22) Yardımcı 23) Akçakale merkez 24) Akçakale Nusretiye 25)Akçakale
Büyükpekmezli 26)Bozova merkez 27) B.Büyükhan
28) Bozova Şanlıvaşar 29)Bozova Yaylak 30)Bozova Yalıca 31)Harran merkez
32)Hilvan merkez 33)Hilvan Bölükbaşı 34)Hilvan Gölcük 35) Hilvan Ovacık
36)yanlış adres

10)Başvuru nedeni: 0)ferdi 1)Temaslı muayenesi 2)Organize toplum taraması
3)Rapor için başvuru 4)Mükerrer başvuru

11)TBC ile temas durumu: 0)Aile içi 1)Aile dışı 2)Yok

12)Olgu tanımı: 0-Yeni 1-Nüks olgu 2- tedavi terkten dönen olgu

3-Tedavi başarısızlığından dönen olgu 4-Nakil gelen 5- Kronik olgu

13)TBC tipi: 0-AC TBC 1-AC dışı TBC

14)Tutulan Organ: 0- AC 1-Plevra 2-Lenfanenopati 3-Kemik 4-Periton
5- Barsak 6-Millier 7-Diğer

15-PA AC Grafi : 0-Temiz 1-Plörezi 2-infiltrasyon 3-Kavite 4-İnfiltrasyon + Kavite

5-Millier 6-Diğer

16-Sigara içme durumu: 0-Kullanıyor 1-Kullanmıyor 2-Bilinmiyor 3)Yedi yaş altı çocuk

17-Biyopsi Durumu: 0-Yapılmış 1-Yapılmamış 2)AC TBC

18)Aile içi temas: 0 1 2 3 4 5 6

19)Tanı yöntemi: 0-Balgamda ARB bakısı 1-Klinik 2-Radyolojik 3-Kültür

4-ARB+ Klinik 5-Radyoloji+Klinik 6-ARB+ Radyoloji+Klinik

7-Klinik+Temas öyküsü 8-Temas öyküsü 9-BACTEC 10-Doku byopsisi

11)ppd+radyoloji+klinik

20) Tedavi sorunları: 0-2.Ayın sonunda ARB pozitifliği 1-6.Ayın sonunda ARB (+) 2-Direnç nedeni ile ileri merkeze sevk 3-ARB pozitifliği ile tedavi terki 4)Diğer 5)Yok

21)Tedavi sonucu :0-Kür 1-Tedavi tamamlama 2-Tedaviyi terk 3-Tedavi başarısızlığı 4-Ölüm 5-Nakil giden

22)Tedaviye ara verilen aylar: 1-Ocak 2-Şubat 3-Mart 4-Nisan 5-Mayıs 6-Haziran 7-Temmuz 8-Ağustos 9-Eylül 10-Ekim 11-Kasım 12-Aralık 13-Düzenli tedavi

23-İlaç yan etkisi nedeni ile tedaviye ara verme durumu: 0-Var 1-Yok

24)İlaç yan etkisi: : 0-Yok 1-Bulantı kusma 2-Hepatotoksisite 3- Optik nörit 4-Nörotoksisite 5-Artrit 6-Artralji 7-Ürat yüksekliği 8-Trombositopeni 9-Anemi 10- Ototoksisite 11-Ürtiker 11-Diğer

25)Tedavi sonrasında kontrol uyumu: 0-Uyumlu 1-Uyumlu değil 2-Terk 3-Nakil giden

26)Başka Hastalıkla birlikteliği: 0-DM 1-Malignite 2-Renal hastalık 3-Kalp hastalığı 4-Tiroid Fonksiyon bozukluğu 5-KOAH 6-Diğer 7-Yok

27)BCG skarı : 0-yok 1-1 2-2 3-3 4-Bakılmamış