



TÜBERKÜLOZ TANILI HASTALARDA NORMAL TOPLUM İLE KIYASLANDIğINDA COVID-19 SIKLIğININ ARAşTIRILMASI

Dr.Gülcan Yeşilmen Bertan

Tez Danışmanı:Doç.Dr.Mediha Gönenç Ortaköylü

30 Aralık 2021

İstanbul

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

SİMGELER VE KISALTMALAR

TABLolar LİSTESİ

ŞEKİLLER LİSTESİ

ÖZET

ABSTRACT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

2.3. MYCOBAKTERİUM TUBERCULOZİS

2.4 TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ

2.5 TANI

2.5.1 Anamnez

2.5.2 Fizik Muayene

2.5.3 Radyoloji

2.5.4 Mikrobiyoloji

2.5.5 İnterferon- γ salınım testleri (IGST)

2.6 TEDAVİ

2.6.1 Birinci seçenek ilaçlar

2.6.2 İkinci seçenek ilaçlar

2.7 KORUNMA

2.8 COVID-19

2.8.1 TARİHÇE

2.8.2 EPİDEMİYOLOJİ

2.8.3 COVID-19 RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK BULGULARI

2.8.4 LABORATUVAR BULGULARI

2.8.5 RADYOLOJİK BULGULARI

2.8.6 TANI

2.8.7 TEDAVİ

2.8.8 TÜBERKÜLOZ VE COVID-19

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

4. BULGULAR

5.TARTIŞMA

6.SONUÇ

7.KAYNAKLAR

8.EKLER

Ek Özgeçmiş

TEŞEKKÜR

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle her daim paylaşan, hekimlik sanatının yanı sıra iyi insan olmanın gerekliliklerini gösteren, manevi desteğini her zaman üstümüzde hissettiğimiz, okumanın ve araştırmanın önemini her zaman dile getiren, öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam Doç.Dr.Mediha Gönenç Ortaköylü'ye,

Tez çalışmam boyunca kıymetli tecrübeleri ve bilgileriyle her zaman bana yol gösteren, değerli tez danışmanlarımdan Dr. Sibel Al 'a,

İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'nde verileri toplama sürecinde aynı ortamda çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli Tüberküloz Birimi çalışanlarına,

Asistanlık sürecimde bilgi ve deneyimlerden yararlandığım sayın şeflerim Prof.Dr.Erdoğan Çetinkaya'ya,Prof.Dr.Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a,Uzm.Dr.Murak Kıyık'a,Doç.Dr.Güngör Çamsarı'ya,Prof.Dr.Atilla Uysal'a,Prof.Dr.Birsen Pınar Yıldız'a,Doç.Dr.Mustafa Çörtük'e,Doç.Dr.Halit Çınarkaya'ya,Prof.Dr.Sedat Altın'a,Prof.Dr.Ekrem Cengiz Seyhan'a,Prof.Dr.M.Akif Özgül'e,Prof.Dr.Sibel Yurt'a,Doç.Dr.Gülşah Günlüoğlu'na,Doç.Dr.Ayşe Bahadır'a,Doç.Dr.Seda Tural Önür'e,Doç.Dr.Gülfidan Aras'a,Doç.Dr.Zehra Dilek Kanmaz'a,Doç.Dr.Hatice Kutbay Özçelik'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimin yanı sıra iyi bir insan olmayı öğrendiğim, her konuda yanımda olduğunu hissettiren tüm uzman hekimlere, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, insani değerlerden ödün vermeden yüksek tempoda çalışan tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmam sürecinde bana yol gösteren,yardım eden,manevi desteğini esirgemeyen,tecrübelerini benimle paylaşan kıdemlim Dr.Nazlı Evin Demirkol'a,

Bu süreçte karşılaştığım tüm teknik sorunlarda bana yardımcı olan ,bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Uz.Dr.Ali Sahillioğlu'na,

Hayatımın her döneminde hiçbir karşılık beklemeden tüm fedakârlıkları ile yanımda olup bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, en kıymetli varlıklarım canım aileme,

Sadece tez sürecinde değil her zaman en büyük destekçim olan, bana inanan, güvenen ,hayatıma anlam ve mutluluk katan yol arkadaşım sevgili eşim Uz.Dr.Hüseyin BERTAN'a

İçten teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AD-TB: Akciğer Dışı Tüberküloz
- ARB: Aside Rezistan Basil
- BCG: Bacilli Calmette-Guérin
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- CRP: C-Reaktif Protein
- ÇİD-TB: Çok İlaça Dirençli Tüberküloz
- DNA: Deoksiribonükleik Asit
- DM: Diyabetes Mellitusun
- DGT: Doğrudan Gözetimli Tedavi
- DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü
- EZN: Ehrlich-Ziehl – Neelsen
- HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
- İGST: İnterferon Gama Salınım Testi
- INH: İzoniyazid
- LDH: Laktat Dehidrogenaz
- LJ: Löwenstein Jensen
- MTB: Mycobacterium Tuberculosis
- PAAG: Posteroanterior akciğer grafisi
- PAS: Paraaminosalisilik Asit
- RF: Rifampisin
- TB: Tüberküloz
- TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri
- TDT: Tüberkülün Deri Testi
- POA:Pirazinoik asit
- Th:T helper
- TGF:Transforme edici büyüme faktörü
- NK:Natural killer
- Tc:T sitotoksik

DNA:Deoksiribonükleik asit

RNA:Ribonükleik asit

UTS:Ulusal Tüberküloz Sürveyans

HSYS:Halk Sağlığı Yönetim Sistemi

ACE:ANjiotensin converting enzim

LDH :Laktat dehidrojenaz

RT-PCR:Reversetranskriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

Ig:Immunglobulin

PZA:Pirazinamid

EMB:Etambutol

INH:Izoniiazid

AMK:Amikasin

CPR:Kaproemisin

PAS:Paraaminosalisilik asit

CYS:Sikloserin

ETA:Ethionamid

FDA:Food and drug administration

PPD:Protein Pürifiye Derivesi

2019-nCoV: Yeni Koronavirüs 2019

AİDS: Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

CRP: C Reaktif Protein

MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü

SARS-CoV-1: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 1

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2

CDC:Center for Disease Control and Prevention

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: COVID-19 ve Tüberküloz arasındaki benzer ve farklılıklar

Tablo 2: Birinci Seçenek Tüberküloz İlaçları ve Dozları

Tablo 3 : İkinci Seçenek Tüberküloz İlaçları ve Dozları

Tablo 4. Tüberküloz Tanılı Hastaların Demografik Değişkenlere Göre Dağılımı

Tablo 5. Tüberküloz Hastalarının Olgu Tanımı ve Tedavi Sonucuna Göre Dağılımları

Tablo 6. COVID-19 Geçiren Tüberküloz Hastalarının Demografik Değişkenlere Göre Dağılımı

Tablo 7: COVID -19 geçiren tüberküloz tanılı hastalarda hastalığın seyri

Tablo 8: COVID-19/Tüberküloz Ölen Hastaların Özellikleri

Tablo 9. COVID-19 Geçiren ve Geçirmeyen Tüberküloz Hastalarının Demografik Değişkenlere Göre karşılaştırılması

Tablo 10. Tüberküloz Tanılı Hastaların COVID-19 Durumuna Göre Yaşlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

Tablo 11. COVID-19 Geçiren ve Geçirmeyen Tüberküloz Hastalarının Tedavi Sonucuna Göre Dağılımları

Tablo 12. COVID-19 Yakın Teması Olan ve Olmayan Tüberküloz Hastalarının Demografik Değişkenlere Göre Dağılımı

Tablo 13. Tüberküloz Tanılı Hastaların COVID-19 Durumuna Göre Hane Halkı Sayılarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

Tablo 14. Tüberküloz Tanılı Hastalar ile İstanbul Nüfusunun COVID-19 Görülme Oranına Göre Karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 :Tüberküloz tedavisinin tarihsel gelişimi

Şekil 2:M.Tüberkülozis Hücre Duvar Yapısı

Şekil 3:Tüberküloz enfeksiyonu ve Hastalığının gelişmesi

Şekil 4:Tüberküloz Patogenezi

Şekil 5: Koronavirüs Yapısının Şematik Çizimi

Şekil 6: SARS CoV2 'nin çoğalması

Şekil 7: Periferik buzlu cam opasiteleri olan konsolidasyonlar

Şekil 8: Bilgisayarlı Tomografideki radyolojik anormallikler

Şekil 9:Çalışma seçim süreci

Şekil 10:Çalışma Dışı Bırakılan Tüberküloz Hastaları

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tüberküloz ve COVID-19 dünya çapında enfeksiyonla ilişkili önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. Tüberküloz binlerce yıldır insanlığa eşlik ederken, SARS-CoV-2 enfeksiyonu yeni olup dünya çapında hızla yayılmaktadır. COVID-19'un tüberkülozla klinik ve epidemiyolojik etkileşimleri oldukça karmaşıktır. Basitçe söylemek gerekirse, tüberküloz bulaşması, COVID-19 ile ilişkili solunum semptomlarının artması nedeniyle artabilir veya COVID-19 ile ilişkili kendi kendine izolasyon ve karantina nedeniyle azalabilir(1). Amacımız normal popülasyonla karşılaştırıldığında tüberküloz geçirmiş ve tedavisi tamamlanmış ya da halen tüberküloz tedavisi almakta olan hasta grubunda COVID-19 sıklığını araştırmak, COVID-19 ortaya çıkan hastalarda bunu etkileyen faktörleri ve COVID-19 geçirmiş olanlarda tedavi sonuçlarını incelemek idi.

Yöntem : İstanbul ilinde 1 Ocak 2019 ile 31 Ekim 2020 yılları arasında tüberküloz tanısı konarak tedavi görmüş veya halen tedavi görmekte olan Ulusal Tüberküloz Sürveyans(UTS)sistemine kayıtlı hastalar alındı. 5373 hastanın UTS biriminden elde edilen kayıtları incelendi. Kayıtları incelenen hastalardan 308'i pandemi öncesi ölüm, 93 'ü nakil , 100'ü tüberküloz olmadığı tespit edilen, toplam 501 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 4872 hastanın Halk Sağlığı Yönetim Sistemi(HSYS) üzerinden kayıtları incelenerek COVID-19 geçirip geçirmeme durumları araştırıldı. Ayrıca 909 hastaya telefonla ulaşılarak hane halkı sayısı ve COVID-19 ile yakın temas durumları sorgulandı.

Hastaların BCG aşı durumu, Akciğer tüberkülozu tutulum yeri, Anti-tüberküloz ilaçlara direnç, Ek hastalık, Sigara içme durumu, Tüberküloz tedavi sonuçları, Uyruk ile ilgili kayıtları UTS(Ulusal Tüberküloz Sürveyans) biriminden elde edildi. HSYS(Halk Sağlığı Yönetim Sistemi)'den COVID-19 olma durumları retrospektif olarak incelendi.

Tüberküloz tedavi sonucuna göre hastalara bakıldığında; 814 kişi (%16.7) kür tedavi, 1366 kişi (%28) tedavi tamamlama, 9 kişi (%0.2) tedavi başarısızlığı, 98 kişi (%2) tedavi terk, 2569 kişi (%52.7) halen tedavi gören, 16 kişi (%0.3)'de ise tüberküloz tedavi sonucu bilinmiyordu.

Bulgular: Çalışmamız 2990 erkek, 1882 kadın olmak üzere toplam 4872 hastadan oluşmaktaydı. 201 hastaya 49'u pcr(+) ve 152'sine ise klinik radyolojik olarak COVID-19 tanısı konulmuştur. Hastaların yaş ortalaması (42+/-17)(18-95) idi.

Sonuç: 1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arası İstanbul nüfusunun 15.462.452 ve 11 Mart 2020 ile 31 Ekim 2020 tarihleri arası toplam COVID-19 vaka sayısının 144.726 olduğu görüldü. İstanbul'da COVID-19 görülme oranı % 0.94, tüberküloz hastalarında ise COVID-19 görülme oranı % 4.13 olarak tespit edildi. Hane veya işyerinde COVID-19 ile temas durumu, yabancı ülke doğumlu olma ve tüberküloz nedeni ile hala tedavide olma durumunun COVID-19 a yakalanma riskini artıran faktörler olduğu görüldü. Hastaların cinsiyet, yaş , ek hastalık ve sigara içme durumlarının ise COVID-19 hastalığı üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. COVID-19 durumu ile BCG aşısı arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Tüberküloz hastalarında COVID-19 görülme oranı normal popülasyonda görülme

oranından 4.39 kat fazla bulundu.Tüberküloz hastalarının COVID-19 geçirme riskinin normal toplum ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu görüldü. COVID-19/TB olan 201 hastanın 13' (%6,5) COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile exitus oldu.Bu oran COVID-19 nedeni ile bildirilen %2 ölüm oranı ile karşılaştırıldığında 3,25 kat daha yüksekti.

Anahtar Kelimeler:Akciğer Tüberkülozu,COVID-19,BCG aşı durumu



ABSTRACT

Introduction and Aim: Tuberculosis and COVID-19 cause significant infection-related morbidity and mortality worldwide. While tuberculosis has accompanied humanity for thousands of years, SARS-CoV-2 infection is new and spreading rapidly worldwide. The clinical and epidemiological interactions of COVID-19 with tuberculosis are quite complex. Simply put, transmission of tuberculosis may increase due to increased respiratory symptoms associated with COVID-19 or decrease due to COVID-19-related self-isolation and quarantine(1). The aim was to investigate the frequency of COVID-19 in the patient group, to examine the factors affecting it in patients with COVID-19 and the treatment results in those who had COVID-19.

Methods: Patients who were diagnosed with tuberculosis and were treated or currently registered in the National Tuberculosis Surveillance (UTS) system between January 1, 2019 and October 31, 2020 in Istanbul were included. The records of 5373 patients from the UTS unit were analyzed. A total of 501 patients, of whom 308 died before the pandemic, 93 were transplanted, and 100 were not found to have tuberculosis, were excluded from the study. The records of 4872 patients included in the study were examined through the Public Health Management System (HSYS), whether they had COVID-19 or not. In addition, 909 patients were contacted by phone and the number of households and their close contact with COVID-19 were questioned.

The patients' BCG vaccination status, Lung tuberculosis involvement site, Resistance to anti-tuberculosis drugs, Co-morbidity, Smoking status, Tuberculosis treatment results, Nationality records were obtained from the UTS (National Tuberculosis Surveillance) unit. From HSYS (Public Health Management System). The status of being COVID-19 was analyzed retrospectively.

When the patients are examined according to the tuberculosis treatment results, 814 individuals (16.7%) are cured, 1366 (28%) treatment is completed, 9 (0.2%) treatment failure, 98 (2%) treatment is abandoned, 2569 people (52.7%) are still in treatment. The result of tuberculosis treatment was unknown in 16 (0.3%) patients who received treatment.

Results: Our study consisted of a total of 4872 patients, 2990 men and 1882 women. Of 201 patients, 49 were diagnosed with PCR(+) and 152 were diagnosed with COVID-19 clinically radiologically. The mean age of the patients was (42+/-17)(18-95).

Conclusion: It was seen that the total number of COVID-19 cases between January 1, 2020 and December 31, 2020 in Istanbul population was 15.462.452 and between March 11, 2020 and October 31, 2020, the total number of COVID-19 cases was 144.726. In Istanbul, the incidence of COVID-19 was 0.94%, in tuberculosis patients The incidence of COVID-19 was determined as 4.13%. It has been seen that the factors that increase the risk of contracting COVID-19 in the household or workplace, being born in a foreign country and being still in treatment due to tuberculosis. Gender, age, comorbidity and smoking status of the patients did not have a significant effect on COVID-19 disease. There was no significant relationship between COVID-19 status and BCG vaccine. The incidence of COVID-19 in tuberculosis patients was found to be 4.39 times higher than in the normal population. It was observed that the risk of transmission of COVID-19 in tuberculosis patients was statistically significantly correlated with the normal population. Thirteen (6.5%) of 201 patients with COVID-19/TB died due to COVID-19 infection. This rate was 3.25 times higher compared to the 2% reported death rate due to COVID-19.

Keywords: Pulmonary Tuberculosis, COVID-19, BCG vaccine status

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB), insanlığın eskiden beri bilinen hastalıklarından olmakla birlikte, morbidite ve mortalitesi yüksek, yavaş bir şekilde belirti vermeden gelişen, akciğerlerde enfeksiyon yapan Mycobacterium tuberculosis kaynaklı bir hastalıktır (2,3).WHO, dünya üzerinde her yıl 8 milyon TB olgusunun ortaya çıktığını ve 1.9 milyon insanın TB sebebiyle yaşamını yitirdiğini bildirmektedir.

SARS-Cov2 ise dünya genelinde yayılarak pandemiye neden olmuştur ve SARS-CoV-2 etkeninin oluşturduğu bu hastalığa "COVID-19" hastalığı adı verilmiştir (4).Hastalık genellikle ilgili viral enfeksiyonlara (influenza, SARS, Orta Doğu solunum sendromu) ve tüberküloz ile benzer başlangıç belirti ve semptomları ile karakterize edilir(5,6).Hastalığın bulaşma şekli biraz farklı olsa da, hem TB hem de COVID-19 insanlar arasındaki yakın temasla yayılır(7).

Tablo 1:COVID-19 ve Tüberküloz arasındaki benzer ve farklılıklar(7).

Farklılıklar	COVID-19	Tüberküloz
Başlangıç	Akut	Kronik
Bulaşma	Dokunarak damlacık ile iletilir	Havadan iletim; solunum yoluyla
Patojen	Viral hastalık SARS COV2	Bakteriyel hastalık Mycobacterium tuberculosis
Kuluçka süresi	Kısa (5-14 gün)	Uzun
Klinik özellik	Daha sık öksürük kuru Ateş ve öksürük: hızlı başlangıç Nefes darlığı: erken	Tüberkülozda öksürük genellikle balgam ve kandan kaynaklanır Ateş ve öksürük: çok daha uzun süre Nefes darlığı: sonraki aşama veya uzun vadeli bir sonuç olarak
Test numunesi	Nazofaringeal veya orofaringeal sürüntü	Balgam
Teşhis testleri	RT-PCR; hızlı test antikor kiti, Göğüs CT taraması	Göğüs radyografisi, Mycobacterium kültürü veya moleküler teknikler, aside dirençli basil (ARB) gösterimi, serolojik tahliller
Patoloji	Endotel hasarı ve koagülopati küçük damarlar	Kazeasyon nekrozu ve granülom oluşumu
Tedavi	Destekleyici; antiviral Remdesivir	Anti-tüberküloz tedavisi
Ulusal politika kabulü	Hızlı	Yavaş

Önleme Güncel : Kendi kendine mesafe, el yıkama Aşı Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşısı

Benzerlikler

Etkilenen organ	Akciğer	Akciğer
Genetik ve genetik olmayan faktörler - bireysel duyarlılık için bilgi eksikliği	Evet	Evet
Yaymak	Yakın temas	Yakın temas
Hızlı teşhis	Gereklidir	Gereklidir
Eylem stratejisi	Strateji Bulun, İzleyin, Test Edin, İzole Edin ve Önleyin	Test Et, Tedavi Et, İzleme ve Önleme stratejisini bulun
Sağlık sistemi	Sorumluluk	Sorumluluk
Kamu bilinci	Gereklidir	Gereklidir
Ulusal ve uluslararası düzeyde veri paylaşım platformu	Eksik	Eksik
Ölüm oranı	Yüksek	Yüksek
Risk faktörleri	Yaşlı, Diyabet, HIV immünoşüpresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı.	Yaşlı, Diyabet, HIV immünoşüpresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı.
Dijital sağlık teknolojilerinin rolü	Evet	Evet

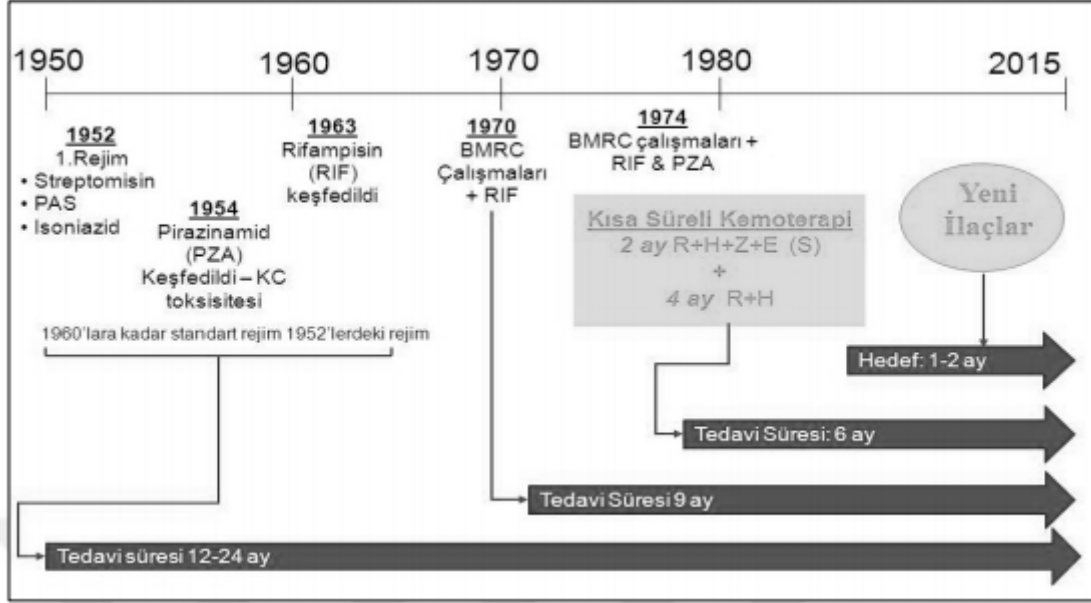
2.GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Tüberküloz (TB) geçmişteki kadar büyük salgınlara neden olmasa da günümüzde halen önemini korumaktadır(8). Tüberküloz hastalığı, eski çağlarda kilo kaybı, vücut ısısının artması, terleme ile birlikte düşünlüğün eşlik etmesi şeklinde tariflenmiştir(9,10).

20.yüzyılda Thomas Dormandy tarafından yazılan Beyaz Veba adlı kitapta tüberkülozun hastalık oluşturmasında sadece basilin değil ayrıca çevresel faktörlerin de etkili olduğu belirtilmiştir(9,11)

Padua Üniversitesi'nden Giovanni Morgagni kadavralar üzerinde yaptığı çeşitli çalışmalarla tüberkülozun kavite ve skar dokusuna neden olduğunu gösteren ilk hekimdir (9). Dr. Rene Laennec tüberkülozun tüm klinik seyirlerini, otopsi materyalleri üzerinde çalışarak ortaya koymuştur (9).Tüberküloz basili ilk kez mikroskop ile 1882 yılında Robert Koch tarafından gösterilmiştir. Tüberküloza yakalanmış tüm hastalarda aynı mikrobiyolojik etkeni göstererek "Tüberküloz bulaşıcı, korunulabilir ve iyileştirilebilir bir hastalıktır" tezini yayınlamıştır(9). Charles Mantoux 1908 yılında, tüberkülini ilk kez cilt altı uygulamıştır ve 1930'larda Florence Seibert tarafından geliştirilerek günümüzde aynı şekilde uygulanan tüberkülin cilt testi (TCT) ortaya çıkmıştır(12) Calmette ve Guerin, 20.yüzyıl başlarında tüberküloz aşısını bulmaya yönelik çalışmalara başlamışlardır.Çalışmalar sonucu bakteriden oluşturulan bu aşıya Bacille Calmette Guerin (BCG) aşısı adını vermiştir(13)



Şekil 1 :Tüberküloz tedavisinin tarihsel gelişimi

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

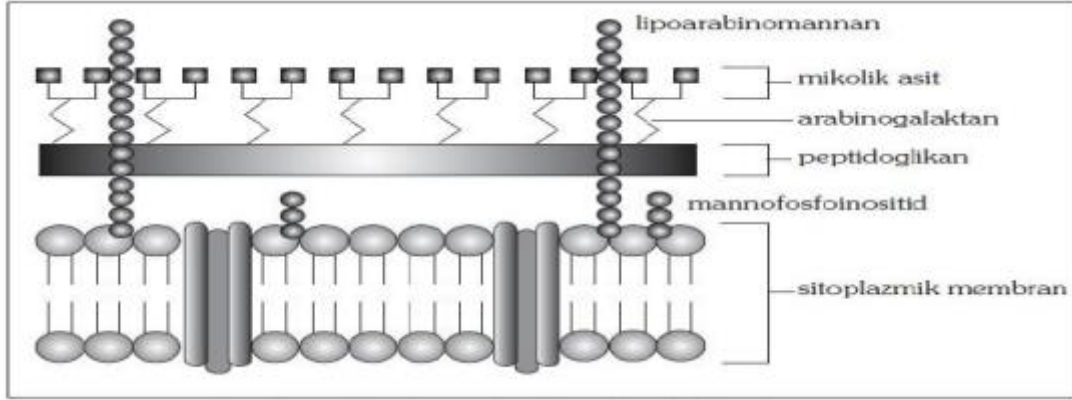
Dünya nüfusunun tahmini üçte birinin enfeksiyonu taşıdığı düşünülmektedir(14).Dünya genelinde her yıl on milyon yeni TB vakası saptanmakta ve bir buçuk milyon kişi TB nedeniyle kaybedilmektedir (15). Dünya’da TB insidansı yaklaşık 130/100.000’dir. Bu oran ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. 2018 yılında TB olgularının çoğunluğu Güney Doğu Asya (%44), Afrika (%24) ve Batı Pasifik’ten (%18) olduğu görülmüştür.Tüberkülozdan hayatını kaybedenlerin sayısı ise 1,4 milyon olarak görülmüştür.HIV ile enfekte dokuz hastadan birinde TB vakası görülmekte olup , bu vakaların da yaklaşık %72’si Afrika kıtasında bulunmaktadır. Global olarak HIV-TB koenfeksiyonu oranı %8.6 bulunmuştur(16).

2018 yılında ülkemizde tüberküloz tanısı alan hasta sayısı 13.000 olarak görülmekte olup , bunların %92,2’si yeni olgu, %7,8’i önceden tedavi görmüş olgulardır. Bu olguların da %40’ı kadın, %54’ü erkek, %6’sı çocuktur. Klinik olarak %65’inde akciğer tutulumu görülürken, %35’inde sadece akciğer dışı organ tutulumu tespit edilmiştir. Ülkemizde tüberküloz insidansında, son 10 yılda ortalama %5 düşüş görülmektedir. 2005 yılında toplam kayıtlı hasta sayısı 20.535 ve insidans yüz binde 29,4 iken 2018 yılında insidans yüz binde 16 olarak görülmektedir. 2018 yılında ülkemizde ÇİD TB sayısı 550, ÇİD-TB insidansı yüzbinde 0.67 olarak belirlenmiştir(15) .

Türkiye ‘de son yıllarda temaslı muayenesinde artış olduğu görülmektedir. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş 2018 Raporu’na (17) göre 2017 yılında hasta başına yapılan temaslı muayenesi sayısı 9,9 olup tüberkülozdan koruyucu ilaç tedavisi, giderek artan oranda ve kalitede uygulanmaktadır.Koruyucu tedavi verilen kişi sayısı 2017 yılında 2,7’dir. Yine 2017 yılında TB hastalarının %71,2’sine HIV testi uygulanmış ve 68 olguda pozitif sonuç görülmüştür. 2016 da tüm olgularda %85,4 tedavi başarısı saptanırken, daha önceden tedavi görmüş olgularda bu oran %67,2’dir. Bu tedavi başarısı yabancı ülke doğumlularda ise %76,4 olarak görülmektedir.

2.3. MYCOBAKTERİUM TUBERCULOZİS

Mycobacterium tuberculosis kompleksi içerisinde birbirleri ile bağlantılı beş mikobakteri çeşidi bulunmaktadır(18). Mikobakteriler aerob, hareketsiz, spor oluşturmeyen pleomorfik, enleri 0.2-0.6 µm, boyları 1-10 µm arasında değişen aside dirençli mikroorganizmalardır. M.tüberkülozisin hücre duvarının dekolarizasyona direnç göstermesi nedeniyle aside dirençli basil olarak isimlendirilir(19). Bu özellik basilin boya tutmasını zorlaştırır. M. tuberculosis hücre duvar iskeleti çeşitli moleküllerden oluşmaktadır(19).Mikobakteriler özel hücre duvarı yapılarından dolayı yavaş ürerler.Ancak olumsuz koşullara da dayanıklıdırlar(20,21).

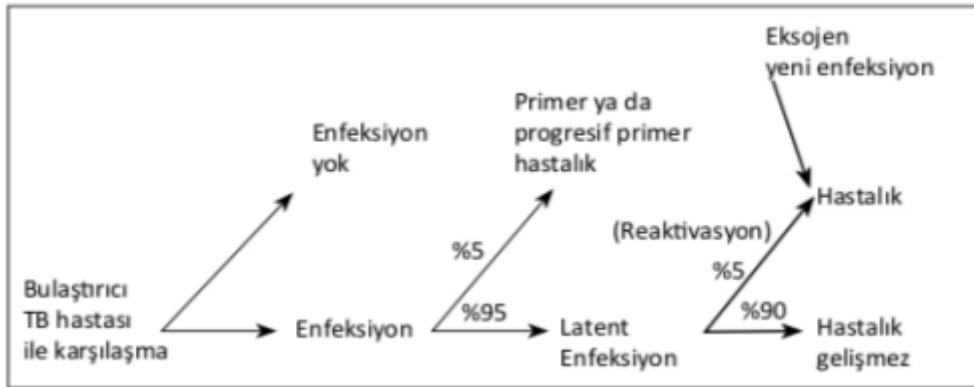


Şekil 2:M.Tüberkülozis Hücre Duvar Yapısı

2.4 TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ

Hastalar öksürerek,hapşırarak ve konuşma yoluyla çeşitli miktarda basil yüklü damlacıklar saçabilmektedir.Damlacıkların parçalanması ile damlacık çekirdekleri oluşur.Damlacık çekirdeği ile eş anlamlı olmak üzere "havayolu" (airborne) ile bulaş veya "solunum"ile bulaş ifadeleri kullanılmaktadır.(22).Enfeksiyon, basillerin alveollere ulaşmasıyla başlar ve enfeksiyon ile hastalığın meydana gelip gelmemesi, konağın direnci ile basilin virülansı arasındaki denge ile ilgilidir(23).

İlk aşamada basilin vücuda girmesi engellenemez ve vücutta ilerleyişi durdurulamaz ise , basil vücutta çoğalarak primer hastalığa neden olur.Primer enfeksiyon, bir latent dönemden sonra herhangi bir yaşta aktifleşebilir(24). (24)



Şekil 3:Tüberküloz enfeksiyonu ve Hastalığının gelişmesi

1.Evre: Baslangıç evresi

Basil vücuda alındıktan sonra ilk hafta içinde oluşur. Basiller konağın alveollerine ulaşır ve lezyon bölgesinde alveoler makrofajlar aktive olur. Bu şekilde inflamatuvar yanıt oluşmaya başlar. Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen basiller sindirilir veya inaktive edilemeyen basiller alveoler makrofajlarda çoğalarak enfeksiyonu başlatmış olur(24).

2. Evre: Logaritmik çoğalma ve simbiyosis

Basillerin vücuda girişinden sonraki ikinci ve üçüncü haftaları kapsar(25,26).

3. Evre: Kazeöz lezyon oluşumu

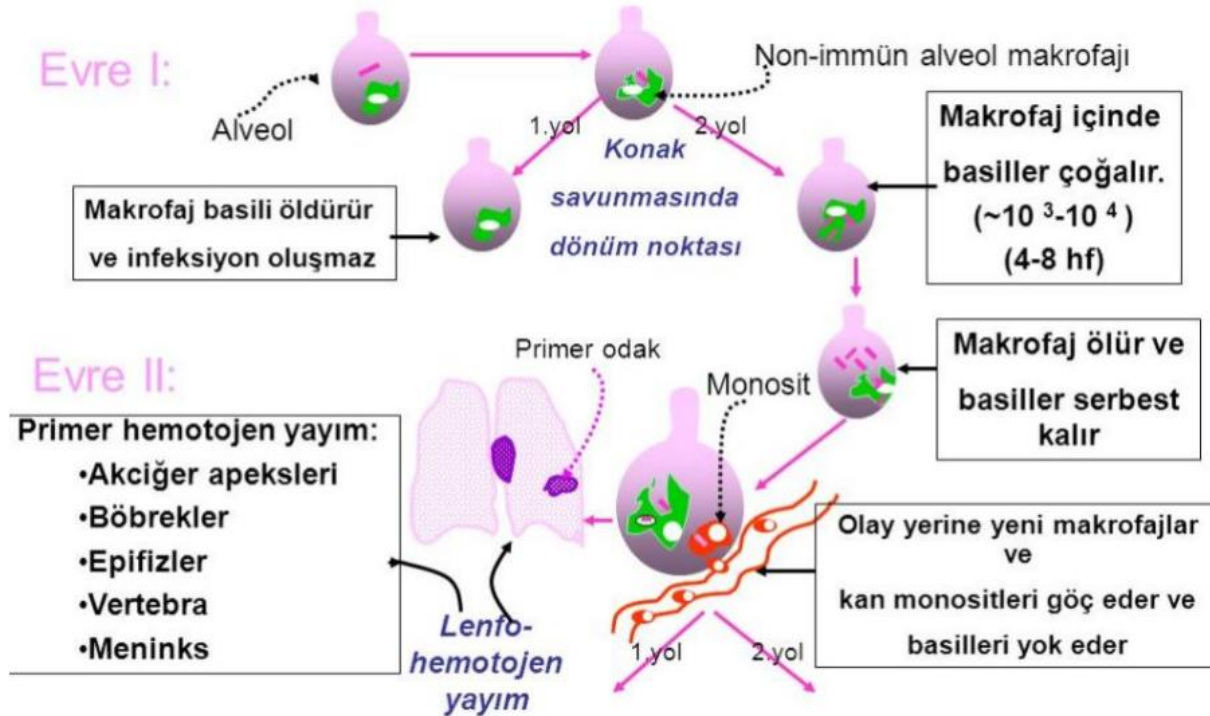
Bu evre yaklaşık olarak 3 hafta kadar sürer(25,26).

Tüberküloz patogenezinde oluşan immun yanıtlar T lenfositlere bağlıdır(27).

4. Evre: Hücresel immun cevap

5. Evre: Kavite oluşum evresi

Primer tüberkülozun hücresel immünite ile kontrol altına alınamadığı durumlarda, primer tüberküloz ilerleyerek kaviter lezyonları oluşturur(24,25).



Şekil 4:Tüberküloz Patogenezi

Patogeneizde rol alan doğal bağışıklık sistemi elemanları ve immunolojisi;

1. Makrofajlar: Alveolar makrofajlar tüberkül basili ile ilk karşılaşan hücre olduğundan immün cevapta önemli rol oynarlar (27).
2. Mast Hücre: M. Tuberculosis, mast hücrelerini uyararak nötrofil aktivasyonu ve granülom bütünlüğünün sağlanmasında rolü olan histamin,IL-4, IL5, IL-6, IL-8 gibi mediatörlerin salınımını kontrol eder (28).
3. Doğal Öldürücü Hücreler: Naturel killer (NK) hücreler M. tuberculosis enfeksiyonunun erken döneminde bağışıklık yanıtının farklı sistemlerini uyarırlar.Natural killer hücreler IL-2 veya CD16 ile uyarıldığında IFN- γ ve TNF- α salgılayarak makrofajları uyarıp bakteriyel enfeksiyonları kontrol ederler. Bu sayede doğumsal ve kazanılmış immün sistemi birbirine bağlayan Doğal Öldürücü Hücreler bakterileri perforin yolu ile doğrudan öldürürler (29,30).

2.5 TANI

Hastanın değerlendirilmesinde kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gerekir. Hastanın anamnezi, fizik muayene bulguları, akciğer filmi ile hastalıktan şüphelenilir. Gereken bakteriyolojik, histolojik incelemeler yapılır. Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı bakteriyolojiktir,bazı durumlarda tanı histopatolojik yöntemle de konulabilir(31).Bir kişinin TB semptomları olsa bile, hızlı bir şekilde tanı koymak zordur. Etkili TB tedavisi için hızlı tanı önemli rol oynamaktadır.

2.5.1 Anamnez

Genel belirtiler halsizlik,çabuk yorulma,iştahsızlık,kilo kaybı, çocuklarda kilo almada duraklama,ateş ve gece terlemesi şeklindedir.Bu bulgulardan biri ya da bir kaçı bulunan kişilerde akciğer tüberkülozundan şüphelenmek gerekir.Bazı hastalar asemptomatik olabilir(32,33).

2.5.2 Fizik Muayene

Hastaların değerlendirilmesinde fizik muayenenin önemi büyüktür.TB hastalığının ayırıcı tanısı için de gerekli bir basamaktır.Akciğer tüberkülozunda genellikle fizik muayene bulgusuna az rastlanır (31).

2.5.3 Radyoloji

Göğüs röntgeni TB tanısında sıklıkla kullanılmaktadır, ancak kesin tanı için spesifik değildir. Aktif hastalık durumunda bile akciğer grafisinde herhangi bir anormallik görülmeyebilir(34,35).Bu sebeple radyoloji tanıda gold standart değildir ve balgam kültürüyle takip edilmesi gerekmektedir(36).

Hastalarda bazen tedavi sürecinde radyolojik kötüleşme, plevra sıvısı gibi yeni bulgular ortaya çıkabilir. HIV ve TB olan hastalarda, tedavi ile bağışıklık yanıtı düzelince daha önce olmayan bazı reaksiyonlar görülebilir. HIV pozitif kişilerde ortaya çıkan bu tabloya IRIS (immun reconstitution inflammatory syndrome) yani bağışıklığın geri gelmesine bağlı enflamatuvar sendrom denir(37,38).

2.5.4 Mikrobiyoloji

Tüberkülozun mikrobiyolojik tanısında temel tanısal yöntemler, direkt mikroskopi ve bakteriyolojik doğrulamadır (39). Tüberkülozun tanısı bakteriyolojiktir. Akciğer, plevra, larinks, ve miliyer TB kuşkulu hastalardan usulüne uygun üç balgam örneği alınır. Balgam çıkaramayan hastalarda indükte balgam ya da açlık mide suyu üçer kez alınması önerilir ve incelenir. Bu yolla da örnek alınamazsa bronkoskopik lavaj sıvısı bu amaçla kullanılabilir. Balgam miktarı 3-5 ml olmalıdır. Balgamlar öncelikle mikroskopi ile incelenmelidir. Teksif olanağı olan yerlerde, mikroskopik inceleme balgam teksifi ile yapılmalıdır, çünkü teksif ile tanı oranı %18 artar (40). Teksif olanağı yoksa direkt mikroskopi yapılır.

Tüberküloz hastalarının çoğunda balgam veya diğer vücut sıvılarından hazırlanmış yaymalarda aside dirençli basillerin gösterilmesi tüberkülozunun olası kanıtıdır. Alınan örnekler Ehrlich Ziehl Neelsen ile boyanıp, aside dirençli basil araştırılır(18,41)

Kültür tüberküloz tanısında altın standart yöntemdir ve ilaç duyarlılık testleri ile tür tayini yapılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda tüberküloz kültürü %8-85 sensitiviteye, direkt mikroskopi ise %30-60 sensitiviteye sahiptir (42).

M. tuberculosis kültürde 18-24 saatte bir çoğalır. Yumurta bazlı katı besiyeri olan Löwenstein-Jensen besiyerinde üreme 4-6 hafta alırken, agar bazlı Middle Brook besiyerinde ve sıvı besiyeri olan BACTEC yönteminde 1-3 haftada üreme olmaktadır (43,44).

2.5.5 İnterferon- γ salınım testleri (IGST)

Quantiferon-TB ve T-SPOT-TB olarak bilinen kan testi, M.tuberculosis antijenlerine karşı yanıt olarak konağın T hücreleri tarafından üretilmiş olan IFN- γ tayinine dayanan yöntemlerdir. Quantiferon-TB testinde tam kandaki IFN- γ ölçümü yapılırken T-SPOT-TB testinde IFN- γ üreten lenfositlerin sayısı belirlenir (45,46).

IGST 'nin tüberkülin cilt testine göre belli avantajları bulunmaktadır. Test için tek seferlik hasta ziyareti yeterli olup; diğer mikobakterilerin çoğu ve BCG aşısıyla çapraz reaksiyon olasılığı bulunmaz ve tekrarlayan testlerle artmış cevap gözlenmez (47). IGST latent tüberküloz enfeksiyonu ile tüberküloz hastalığını birbirinden ayıramaz. Pozitif IGST test sonucu, tüberküloz hastalığı olduğunu kesin göstermeyeceği gibi, negatif test sonucu da aktif hastalığı dışlatmaz (47).IGST ,BCG aşısı yapılan bireylere tüberkülin cilt testine tercih edilmektedir(48).

2.6 TEDAVİ

Son yıllarda tüberküloz enfeksiyonu tedavisinde önemli ilerlemeler meydana gelmiştir.Türkiye'de streptomisin birinci seçenek ilaçlar içinde bulunmasına rağmen bazı dış kaynaklarda streptomisin ikinci ilaç olarak da geçmektedir.Streptomisin polipeptit sentezini etkileyen bir bakterisidal antibiyotiktir ancak yüksek direnç oranları nedeniyle artık birinci basamak ilaç olarak kabul edilmemektedir (49,50). TB tedavisi için ikincil seçenek ilaçlar ise;Amikacin (AMK), Kanamycin (KM), para-Aminosalicylic acid (PAS), Cycloserine (CYS), Ethionamide (ETA), Capreomycin (CPR) 'dir(50).

2.6.1 Birinci seçenek ilaçlar

İzoniazid mevcut antitüberküloz ilaçlar içerisinde en güçlü ilaç olarak görülmektedir. Klinik dozlarla oluşan konsantrasyonlarda dormant mikobakterilere bakteriyostatik, hızlı çoğalan suşlarına ise bakterisidal etkilidir(51).Ayrıca izoniazid TB tedavisinin ilk 24 saatinde bakteriyostatik,24 saatten sonra bakterisid etkilidir (52,53).

Tüberküloz hastalığının tedavisinde rifampisin , izoniazidden sonra ikinci en önemli ilaç olarak kabul edilmektedir. Mikobakterilerin RNA sentezini inhibe etmesi nedeni ile mikobakterilerde rifampisine karşı direnç gelişmesi diğer bakterilere göre daha yavaştır (51).

Pirazinamid(PZA) bir TB ilacı olarak 1980 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Pirazinamid TB tedavisinde önemli bir ilaç olup tedavi süresini 9-12 aydan 6 aya kadar kısaltmakta eşsiz bir rol oynamıştır (54). PZA , INH'de olduğu gibi basil üzerindeki toksik etkisini göstermeden önce aktif formu olan, pirazinoik aside (POA), pirozinamidaz adlı sitoplazmik enzim ile dönüştürülen bir ön ilaçtır (55). Etambutolun tüberküloz üzerindeki etki mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir(51).

Tablo 2: Birinci Seçenek Tüberküloz İlaçları ve Dozları

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

2.6.2 İkinci seçenek ilaçlar

İlaça dirençli TB tedavisinde ikinci seçenek ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar; levofloksasin, moksifloksasin, kapreomisin, amikasin, kanamisin, etionamid, protionamid, sikloserin, terizidon, ofloksasin, klofazimin, thiasetazon, bedakuilin, delamanid, para-amino salisilik asit ve linezolid'dir. İlaça dirençli TB tedavisi için önerilen yeni bir ilaç olan pretomanid de kullanılmaktadır. Fluorokinolonlarla yapılan tedavinin (levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin), rifampisine dirençli veya çok ilaca dirençli TB (MDR-TB)'li yetişkinlerde tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle, ikinci seçenek ilaç grubunun, MDR-TB rejiminin en önemli bileşeni olduğu düşünülmektedir. Bu ilaçların kullanımlarından sağlanan faydalar potansiyel risklerden daha fazla olması nedeni ile tam bir kontrendikasyon olmadığı sürece kullanılması önerilmektedir.

MDR-TB tedavi protokollerine yeni nesil fluorokinolonların dahil edilmesi için tercih sırası; yüksek doz levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasindir. Ofloksasinin MDR-TB rejimlerinden çıkarılması ve etkinliğine dair sınırlı bilgiler nedeniyle siprofloksasinin asla kullanılmaması önerilmektedir. Tedavi rejimine, ethionamid (veya protionamid), sikloserin (veya terizidon), linezolid ve klofaziminden iki veya daha ilacın dahil edilmesi önerilmektedir (56).

Tablo 3: İkinci Seçenek Tüberküloz İlaçları ve Dozları

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

2.7 KORUNMA

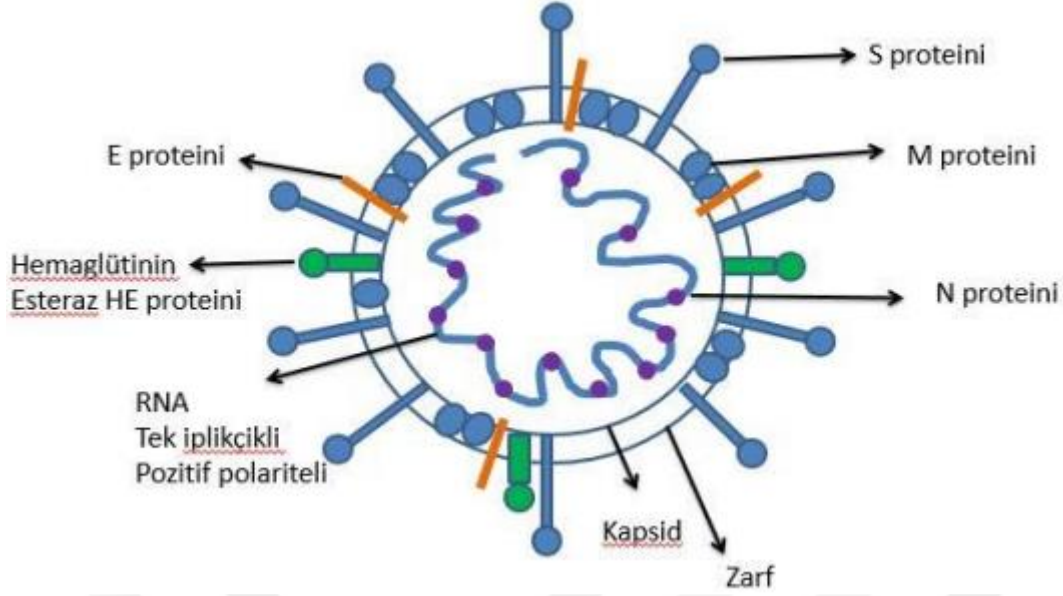
BCG aşısı ile aşılanmanın çocukları şiddetli ve yaygın hastalık biçimlerinden koruduğu bilinmektedir. Yetişkinde insanlarda ise potansiyel olarak % 30 oranında bir koruma sağladığı bilinmektedir (57). Genel olarak aşının uzun süreli bağışıklık sağlamaya yetecek kadar immünojenik olmadığı düşünülse de, bazı çalışmalar intrapulmoner uygulamanın daha immünojenik olabileceğini ve inhale bir BCG aşısının geliştirilmesinin sürdürülmesi gereken önemli bir strateji olabileceğini göstermektedir (73). Ayrıca, M72/AS01E (GlaxoSmithKline, Londra, İngiltere) olarak bilinen yeni bir aşı adayının 2018 yılındaki faz 2b çalışmasında, tüberküloz enfeksiyonu olan yetişkinlerde aktif tüberküloza ilerlemeden % 50'den fazla koruma sağladığı gösterilmiştir (58).

2.8 COVID-19

COVID-19 hastalığı insanları etkileyen, SARS-CoV-2'nin neden olduğu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan hastalık, dünya çapında yayılarak pandemiye neden olmuştur (59).

Etken koronavirüs ailesinden bir RNA virüsüdür (60). Asıl bulaş yolu solunum damlacıkları ve teması olan hastalığın fekal-oral bulaşma yolunun da olabileceği ortaya çıkmıştır (61,62).

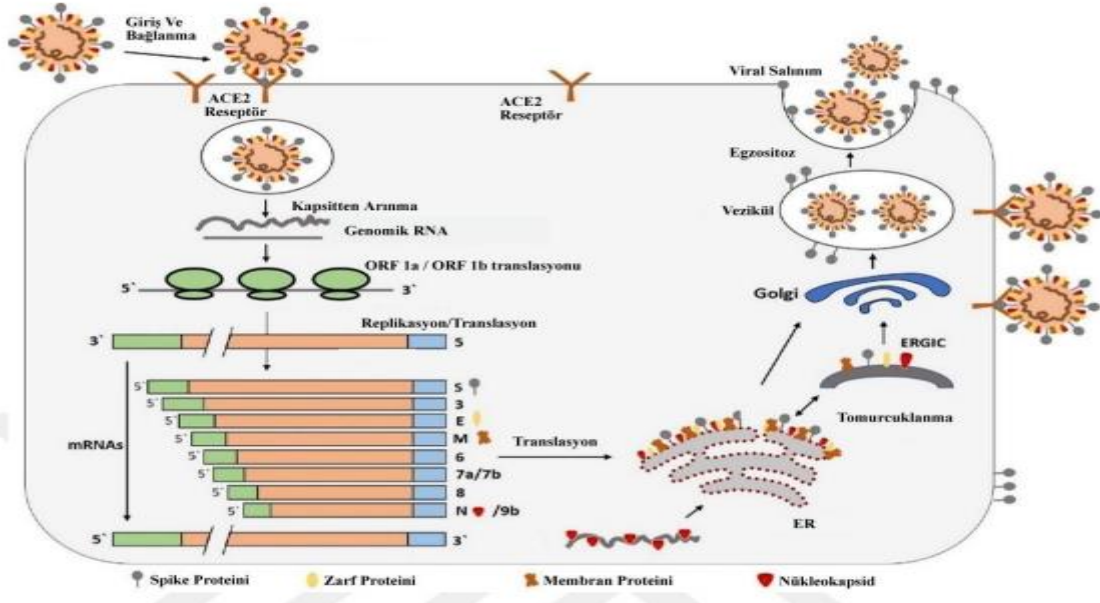
Şekil 5: Koronavirüs Yapısının Şematik Çizimi



2.8.1 Tarihçe

Dünyanın en kalabalık ülkesi olan Çin, 31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ)'ne nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları nedeniyle bildirimde bulunmuştur (63). 7 Ocak 2020'de yapılan çalışmada SARS-CoV-2'nin genom dizilimi ortaya çıkarılmış olup (64), Çin dışında ilk vaka, 13 Ocak 2020'de Tayland'da Wuhan bölgesinden gelen 1 kişide gösterilmiştir (65). Çin dışındaki ilk ölüm ise 1 Şubat 2020 tarihinde Filipinlerde görülmüştür (66). 30 Ocak 2020'de DSÖ, acil durum ilan etmiş (67), resmi olarak 11 Şubat 2020'de Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak ifade edilmiştir (68).

Şekil 6: SARS CoV2 'nin çoğalması



2.8.2 EPİDEMİYOLOJİ

2019 Aralık'ta sebebi bilinmeyen bir pnömoni salgını Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve Wuhan şehri sağlık birimleri tarafından bildirilmiştir(69,70).Türkiye'de ise ilk COVID -19 vakası 11 Mart 2020'de tespit edildi ve sonraki süreçte dünya ile benzer şekilde ülkemizde de vaka sayılarında artış görülmüştür (71). Johns Hopkins Üniversitesi istatistiklerine göre 12 Kasım 2020 itibariyle dünyada toplam 52.256.150 vaka görüldü, 1.286.543 ölüme yol açtı, Türkiye'de toplam 402.053 vaka ve 11.145 ölüm bildirildi (72).

SARS-CoV-2 daha önce ortaya çıkan viral pandemilerden daha az virülansa ve daha az mortalite oranlarına sahiptir(73).Ancak COVID-19,SARS-CoV2 virüsünün inkübasyon süresinin uzun olması nedeniyle asemptomatik taşıyıcılık oranı yüksek olup bu durum enfeksiyonun çok daha kolay yayılmasına neden olmaktadır (74,75)

2.8.3 COVID-19 RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK BULGULARI

COVID-19 hastalığına toplumun tamamı duyarlı olup,ileri yaş,komorbid hastalıklar,kalabalık ortam, kötü sosyal çevre koşullarında ise risk artmaktadır(76).

Covid-19'un medyan inkübasyon süresi 5,1 gündür. Enfekte kişilerin %97,5'inde semptomların 11,5 gün içinde başlayacağı belirtilmiş ve ateş başlangıcına kadar geçen sürenin medyanı 5,7 gün olarak raporlanmıştır (77).

Hastalar öksürük , ateş (>38°C), miyalji, baş ağrısı, dispne,boğaz ağrısı, ishal,bulantı/kusma, daha azında ise koku veya tat kaybı, karın ağrısı veya rinore gibi semptomlar ile presente olur(78).Yapılan bir çalışmada yatırılarak takip edilen 5000 üzerinde hastanın ateşi ölçülerek kayıt altına alınmış ve hastaların yalnızca %31'inde ateş >38 °C olarak saptanmıştır (79).

2.8.4 LABORATUVAR BULGULARI

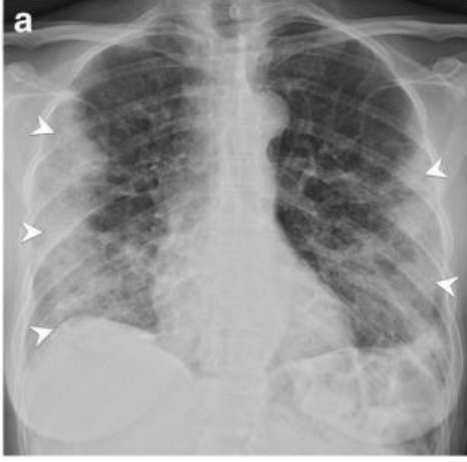
Covid-19'un laboratuvar bulguları arasında en yaygın olanı lenfopenidir(80).Semptomların başlamasından yaklaşık 1 -2 hafta sonra, hastalığın klinik bulgularında bir artış görülebilir. Bu "sitokin fırtınası" olarak nitelendirilebilecek inflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin belirgin artışıyla gerçekleşir. Bu sürecin sonunda, lenfopeni belirgin hale gelmektedir (81).Lenfositler yüzeylelerinde ACE2 reseptörünü eksprese ederler (82). Bu nedenle, SARS-CoV-2 bu hücreleri doğrudan enfekte edebilir ve bu hücrelerin parçalanmasına neden olabilir. Ayrıca, sitokin fırtınası esnasında önemli ölçüde artmış interlökin seviyeleri (çoğunlukla IL-6, IL-2, IL-7 vb.) ve TNF -alfa gibi mediatörler lenfosit apoptozunu artırabilir (83,84).

COVID-19 takip sürecinde değerlendirilmesi gereken bir başka biyomarker, interlökin-6 (IL-6) olup IL-6 seviyesindeki artış, artmış ölüm riski ile bağlantılıdır.Hastalık nedeni ile hayatını kaybeden hastalarda hastaneye yatışından itibaren IL-6 seviyelerinde bir artış saptanmıştır(85,86).

2.8.5 RADYOLOJİK BULGULAR

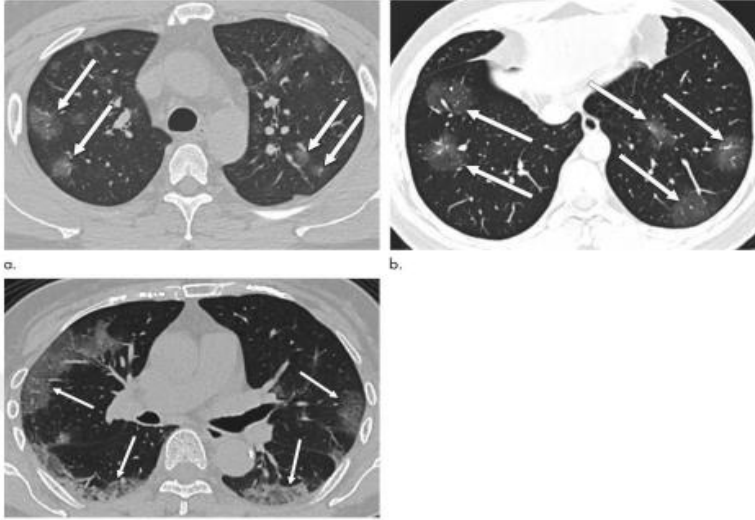
Hastalığın erken döneminde veya hafif semptomu olan hastalarda akciğer filmlerinde patolojik bulgu görülmeyebilir(87).Akciğerdeki anormal radyografi bulgular ise iki taraflı periferik ve alt lobları tutan konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir(88,89).

Şekil 7: Periferik buzlu cam opasiteleri olan konsolidasyonlar



Akciğer radyografilerinde olduğu gibi, BT semptomların başlamasından sonra normal olabilir ancak hastalık ilerledikçe patolojik bulguların gelişmesi olasıdır(90,91). Ancak bazı hastalarda akciğer BT anormallikleri semptomların gelişmesinden önce tanımlanmıştır(92,93).

Şekil 8: Bilgisayarlı Tomografideki Radyolojik anormallikler



2.8.6 TANI

COVID-19 hastalığı öncelikle yeni başlamış ateşi veya solunum yolu semptomları (öksürük, nefes darlığı vs.) olan hastalarda düşünülmelidir. Ayrıca nedeni belirlenmemiş ciddi alt solunum yolu hastalığı olan hastalarda da düşünülmelidir. COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayırabilen spesifik bir klinik özellik yoktur.

Mikrobiyolojik testler olmadan tanı kesin olarak konamaz(95). Alt solunum yolu örneklerinde daha yüksek viral yükler olabilir ve üst solunum yolu örneklerine göre pozitif olma olasılığı daha yüksektir (96). COVID-19 şüphesi devam ediyorsa ilk test negatif olsa bile belirli aralıklarla test tekrarlanmalıdır. DSÖ buna benzer durumlarda mümkün ise daha alt seviyelerden solunum yolu örneklerinin alınmasını önermektedir(97).

Serolojik testler özellikle hastalık seyrinde geç başvuran hastalar ve mevcut enfeksiyon olan hastaları tanımlayabilir. Ancak enfeksiyonun akut döneminde reaktif olma olasılığı daha düşüktür ve daha az

faydalı olabilirler. IgG antikorunun doğruğunun daha yüksek olması nedeniyle, IgM antikorunu, IgA antikorunu veya IgM /IgG farklılaşma testleri yerine kullanılmalıdır (98). Saptanabilir antikorların gelişmesi genellikle birkaç günden haftaya kadar sürer ve antikor saptama süresi teste göre değişir(99,100).

2.8.7 TEDAVİ

COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği ispat edilmiş spesifik bir tedavi bulunmamakla birlikte antiviral tedavilerin erken başlanması yararlı olabileceği düşünülmüştür (101).

COVID-19'lu hastaneye yatırılan tüm hastalar için venöz tromboembolizmin farmakolojik profilaksisi önerilmektedir. Birçok çalışma, COVID-19 nedeni ile hastaneye yatan hastalarda, özellikle de kritik derecede hasta olanlar arasında tromboembolik komplikasyon oranının yüksek olduğunu göstermektedir (102).

2.8.8 TÜBERKÜLOZ VE COVID-19

Tüberküloz ve COVID-19 dünya çapında enfeksiyonla ilişkili önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. Hem COVID-19 hem de tüberküloz, solunum semptomları ile ortaya çıkabilir.

COVID-19 genellikle ilgili viral enfeksiyonlara (influenza, SARS, Orta Doğu solunum sendromu) ve tüberküloz ile benzer başlangıç belirti ve semptomları ile karakterize edilir , ancak prognoz ve komplikasyonlar farklılık gösterir(103).

İzolasyon önlemleri alınmadan, COVID-19 ile enfekte bir kişinin 5 günde 2,5 kişiyi enfekte edebileceği ve bunun da 30 gün içinde 406 kişiye bulaşabileceği, ancak uygun izolasyon ve sınırlama önlemleri ile bulaşma oranının azaltılabileceği görülmüştür. Öte yandan, TB ile enfekte bir kişinin yaşam boyu aktif bir hastalığa yakalanma riski% 5-15'tir ve aktif bir tüberküloz hastası yılda 10-15 kişiyi enfekte edebilir(104).

Tüberküloz vakalarının ve ölümlerinin büyük çoğunluğu düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde meydana gelirken, yüksek gelirli ülkeler düşük oranlara sahiptir(1).

COVID-19'un tüberkülozla klinik ve epidemiyolojik etkileşimleri oldukça karmaşıktır. Basitçe söylemek gerekirse, tüberküloz bulaşması, COVID-19 ile ilişkili solunum semptomlarının artması nedeniyle artabilir veya COVID-19 ile ilişkili kendi kendine izolasyon ve karantina nedeniyle azalabilir(1).

Yeni bir koronavirüs pandemisini yönetmeyi daha iyi anlamak için deneyimin anlaşılması gerekir. 1960 yılında koronavirüslerin ilk keşfinden bu yana, ölümcül solunum yolu hastalıklarına neden olduğu bilinen üç insan koronavirüsü tanımlanmıştır:

1-2002 yılında küresel bir salgına yol açan Severe Acute Respiratory Sendrom (SARS) koronavirüsü (SARS-CoV-1).

2-2012 yılında keşfedilen ve halen 27 ülkeden insanları etkileyen Middle East Respiratory Sendrom koronavirüsü (MERS-CoV)

3-Salgını her gün teyit edilen binlerce yeni vaka ve dünya çapında artan sayıda bildirilen ölümlerle devam eden bir pandemiye yol açan yeni koronavirüs (SARS-CoV-2).

Şunu da eklemek gerekir ki SARS-CoV-1, salgının dokuz ayı boyunca 8096 vaka ve 774 ölümlerle 37 ülkede ve 27 ülkede sadece 2494 vaka ve 858 ölümlerle MERS ile ilişkilendirilmiştir. SARS-CoV-2, ilk ilan edilen COVID-19 pnömoni vakasından bu yana (7 Aralık 2021) dünya genelinde 266.738.080 vaka,5.278.041 ölümlerle hala devam etmektedir.

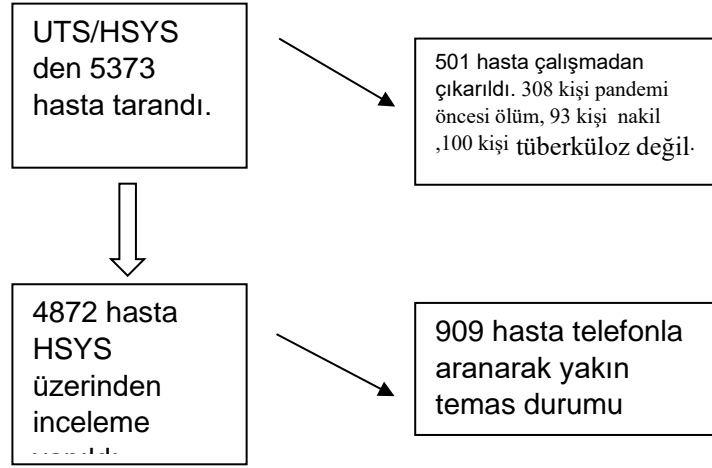
Geçmişteki influenza pandemilerinden ve mevsimsel influenza salgınlarından elde edilen verilere dayanarak(mevcut pandemideki benzer veya daha şiddetli sonuçları göz önünde bulundurarak) COVID-19 pandemisinin latent TB ve TB sekelleri olan hastalar üzerindeki etkisini tahmin etmeye yönelik sistematik araştırmalar mevcuttur.Buna göre bazı epidemiyolojik veriler, tüberkülozlu hastalarda influenza pandemileri veya mevsimsel influenza epidemileri sırasında tüberküloz olmayan bireylerle karşılaştırıldığında influenza veya şiddetli influenza ile ilişkili hastalık oranının arttığını göstermektedir.Radu Crisan-Dabija ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TB, influenza ve SARS-CoV virüslerini birbirine bağlayan ilgili makaleler incelenmiş olup geçmiş salgınlardan (diğer koronavirüsler) ve grip salgını/mevsimsel salgınlardan alınan derslerden yola çıkarak COVID-19 hastalığının tüberküloz hastaları üzerindeki ciddi etkiyi öngörebilmeyi amaçlamıştır.Bu çalışmaya göre SARS'a yakalanmış Tüberküloz hastaları ,SARS'tan sonra tüberküloz olan hastaların her iki grubunda da geçici immünsupresyon vardır.Bu da daha zayıf IgG antikor yanıtının ve gecikmiş viral klirensin nedenidir.Ayrıca, SARS'ta kortikoid tedavisinin kullanılması, immünsupresyona daha da fazla katkıda bulunduğu vurgulanmıştır(105).

Çalışmamızda normal popülasyonla karşılaştırıldığında tüberküloz geçirmiş; tedavisi tamamlanmış ya da halen tüberküloz tedavisi almakta olan hasta grubunda COVID-19 sıklığının araştırılması ve COVID-19 ortaya çıkan hastalarda bunu etkileyen faktörler ile COVID-19 geçirmiş olanlarda tedavi sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, İstanbul ilinde 1 Ocak 2019 ile 31 ekim 2020 yılları arasında tüberküloz tanısı konularak tedavi görmüş veya halen tedavi görmekte olan Ulusal Tüberküloz Sürveysi(UTS)sistemine kayıtlı hastalar alındı.

5373 hastanın UTS biriminden elde edilen kayıtları incelendi. Kayıtları incelenen hastalardan 308'i pandemi öncesi ölüm, 93 'ü nakil , 100'ü tüberküloz olmadığı tespit edilen, toplam 501 hasta çalışma dışı bırakıldı.Çalışmaya dahil edilen 4872 hastanın HSYS üzerinden kayıtları incelenerek COVID-19 geçirip geçirmeme durumları araştırıldı.Ayrıca 909 hastaya telefonla ulaşılarak hane halkı sayısı ve COVID-19 ile yakın temas durumları sorgulandı.



Şekil 9: Çalışma akış şeması

UTS: Ulusal Tüberküloz Sürveyans HSYS: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi

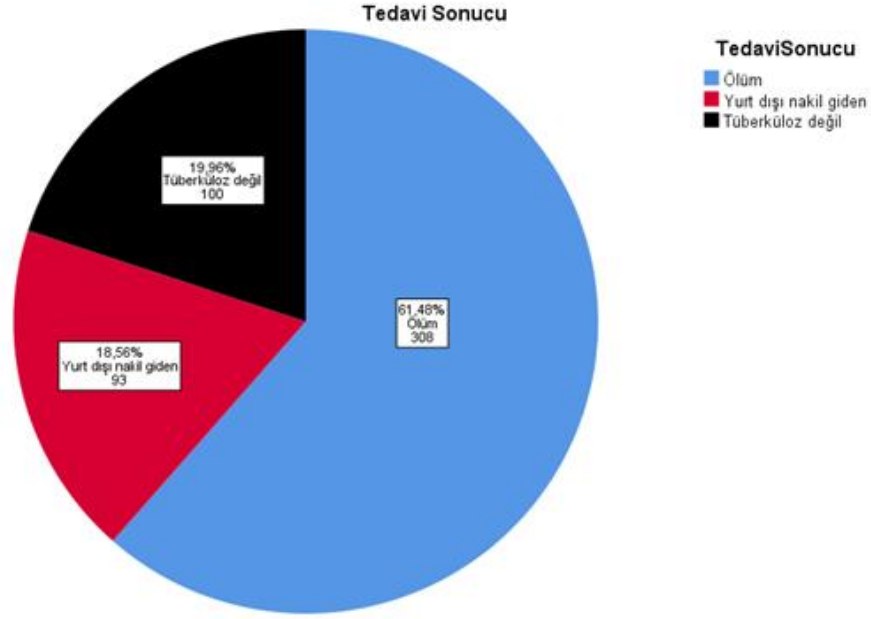
Dahil edilme kriterleri:

- 1.1.ocak.2019-31.Ekim 2020 yıllarında tüberküloz tanısı alan 18 yaş üstü hastalar
2. HSYS'de takip kayıtları bulunan hastalar

Hariç tutulma kriterleri:

- 1-Tüberküloz tanısı alan 18 yaş altı hastalar ile,
- 2-HSYS den tüberküloz tanısı alan kişilerin kayıtlarına ulaşılamayan hastalar
- 3-TB olmadığı tesbit edilen hastalar
- 4-Pandemi öncesi ölüm nedeniyle kayıtlarına ulaşılamayan hastalar

Şekil 10: Çalışma Dışı Bırakılan Tüberküloz Hastaları



Kalan 4872 hastanın Yaş, Cinsiyet, Uyruk, BCG aşı durumu, Tüberküloz tutulum yeri(akc tb , akc dışı tb), Anti-tb ilaçlara direnç durumu , Ek hastalık, Sigara içme durumu, Tüberküloz tedavi sonuçları ile ilgili kayıtlar UTS (Ulusal Tüberküloz Sürveyans) biriminden elde edildi. Covid-19 tedavi sonuçları HSYS (Halk Sağlığı Yönetim Sistemi) kayıtlarından incelendi.

TB hastalarının olgu tanımları ve tedavi sonuçları Ulusal Tüberküloz Rehberine göre yapıldı(31).

Çalışmaya dahil edilen hastaların HSYS (Halk Sağlığı Yönetim Sistemi)'den COVID-19 olma durumları retrospektif olarak incelendi. Hastaların Covid-19 tanısı nazofarengeal sürüntüden rt-PCR pozitifliği ya da klinik ve radyolojik kriterlere dayandırıldı(71).

İstatistiksel analiz

Veriler ilk olarak SPSS'e aktarılmıştır. Aktarılan veriler SPSS 25 programı kullanılarak analizler yapılmıştır. Demografik değişkenlerin dağılımları için frekans analizi, betimleyici analiz kullanılarak katılımcıların yaşları, hane halkı sayısı gibi değişkenlerin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. İki grup arasındaki farkı test etmek için normal dağılım gösterdiğinde Bağımsız Gruplar t-testi, normal dağılım göstermediğinde Mann Whitney- U

testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki durumu test etmek için Ki-Kare Analizi kullanılmıştır.

Çalışma dizaynı retrospektif kesitsel olarak belirlenmiştir.

Etik kurul

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul ve Bilimsel Konsey'inden onay alınarak, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. (Onay tarihi :03.09.2020 Karar no :2020-24).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 4872 hastanın yaş ortalaması 42 ± 17 olup 18-95 yaş aralığında idi. Hastaların 2990'u (%61.4) erkek, 1882'si (%38.6) kadındı.

Tüberküloz hastalarının demografik verileri

Hastaların BCG aşı durumuna göre; 2232 kişide (%45,8) BCG aşısı yok, 1979 kişide (%40,6) BCG aşısı var, 282 kişide (%5,8) ise BCG aşı durumu bilinmiyor olarak görüldü. 3596 kişide (%73,6) eşlik eden hastalık yok, 922 kişide (%18,9) eşlik eden hastalık vardı. Sigara ieme durumuna göre; 3374 kişide (%69,3) sigara kullanımı yok, 1296 kişide sigara kullanımı (%26,6) var, 60 kişide (%1,2) ise sigara kullanımı bilinmiyor olarak tespit edildi.

Hastalar doğduğu ülkeye göre değerlendirildiğinde; 3734 kişi (%76,6) Türkiye doğumlu, 868 kişi (%17,8) yabancı ülke doğumluydu.

Tüberküloz tutulum yerine göre; 3061 kişide (%62,8) akciğer tüberkülozu, 1428 kişide (%29,3) akciğer dışı tüberküloz, 367 kişide (%7,5) ise hem akciğer tüberkülozu hem de akciğer dışı tüberküloz vardı. Hastalar olgu tanımlarına göre incelendiğinde; 4283 kişi (%87,9) yeni olgu, 50 kişi (%1,0) tedavi terkten dönen, 26 kişi (%0,5) tedavi başarısızlığından, 243 kişi (%5,0) nüks olgu olarak sınıflandırıldı.

İlaç direncine göre; 4597 kişi (%94,4) hassas, 249 kişi (%5,1) RD ve/veya ÇİD-TB olarak tespit edildi. Tüberküloz hastalarının demografik verileri tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4. Tüberküloz tanılı hastaların Demografik Değişkenlere Göre Dağılımı (n=4872)

		n	%
Cinsiyet	Erkek	2990	61.4
	Kadın	1882	38.6
	Toplam	4872	100
BCG aşısı	Yok	2232	45.8
	Var	1979	40.6
	Bilinmiyor	661	13.6
	Toplam	4872	100
Eşlik eden hastalık	Yok	3541	72.7
	Var	922	18.9
	Bilinmiyor	409	8.4
	Toplam	4872	100
Sigara kullanımı	Yok	3374	69.3
	Var	1296	26.6
	Bilinmiyor	202	4.1
	Toplam	4872	100
COVID-19	COVID-19 Geçirmeyen Grup	4629	95
	COVID-19 Geçiren Grup	201	4.1
	Bilinmiyor	42	0.9
	Toplam	4872	100
Uyruk	Türkiye Doğumlu	3734	76.6
	Yabancı Ülke Doğumlu	868	17.8
	Bilinmiyor	270	5.5
	Toplam	4872	100
Hastalığın yeri	Akciğer tüberküloz	3061	62.8
	Akciğer dışı tüberküloz	1428	29.3
	Akciğer+Akciğer Dışı tüberküloz	367	7.5
	Bilinmiyor	16	0.3
	Toplam	4872	100
Direnç	Hassas	4597	94.4
	Dirençli	249	5.1
	Bilinmiyor	26	0.5
	Toplam	4872	100

Tüberküloz Hastalarının Olgu Tanımı ve Tedavi Sonucu

Hastalar olgu tanımlarına göre; 4283 kişi (%87,9) yeni olgu, 50 kişi (%1,0) tedavi terkten dönen, 26 kişi (%0,5) tedavi başarısızlığından, 243 kişi (%5,0) nüks olgu olarak, 270 kişi (%5,5) bilinmiyor olarak sınıflandırıldı. Tedavi sonucuna göre; 814 kişi (%16,7) kür tedavi, 1366 kişi (%28) tedavi tamamlama, 9 kişi (%0,2) tedavi başarısızlığı, 98 kişi (%2) tedavi terk, 2569 kişi (%52,7) halen tedavi gören, 16 kişi (%0,3) ise bilinmiyordu. (Tablo 5)

Tablo 5. Tüberküloz Hastalarının Olgu Tanımı ve Tedavi Sonucuna Göre Dağılımları (n=4872)

		n	%
Olgu Tanımı	Yeni	4283	87,9
	Tedavi Terkten Dönen	50	1,0
	Tedavi Başarısızlığından	26	0,5
	Nüks	243	5,0
	Bilinmiyor	270	5,5
	Toplam	4872	100,0
Tedavi Sonucu	Tedavi başarısi	2180	44,7
	Kür	814	16,7
	Tedavi tamamlama	1366	28,0
	Tedavi başarısızlığı	9	0,2
	Tedaviyi terk	98	2,0
	Halen tedavide	2569	52,7
	Bilinmiyor	16	0,3
	Toplam	4872	100,0

Çalışmaya alınan 4872 hastanın kayıtlarından 201'inin (%4,1) COVID-19 tanısı aldığı görüldü. 201 hastanın 49'u pcr (+) ve 152'sine ise klinik radyolojik olarak COVID-19 tanısı konulmuş idi. COVID-19 geçiren hastaların 118 'i (%58,7) erkek, 83'ü (%41,3) kadındı. COVID 19 geçiren 201 hasta incelendiğinde; hastaların 97'sinde (%48,3) BCG aşısı yok, 88'inde (%43,8) BCG aşısı var, 16'ünde (%8) ise BCG aşı durumu bilinmiyordu.

Eşlik eden hastalık durumuna göre bakıldığında; 148 kişide (%73,6) eşlik eden hastalık yok, 51 kişide (%25,4) eşlik eden hastalık vardı. Bu hastaların; 145'inde (%72,1) sigara kullanımı yok, 53'ünde sigara kullanımı (%26,4) var, 3kişide (%1,5) ise sigara kullanımı bilinmiyordu.

COVID-19 geçiren 176 (%87,6) hasta Türkiye doğumlu, 24 (%11,9) hasta yabancı ülke doğumlu idi.

Tablo 6. COVID-19 Geçiren Tüberküloz Hastalarının Demografik Değişkenlere Göre Dağılımı (n=201)

	n	%
--	---	---

Cinsiyet	Erkek	118	58,7
	Kadın	83	41,3
	Toplam	201	100,0
BCG aşısı	Yok	97	48,3
	Var	88	43,8
	Bilinmiyor	16	8,0
	Toplam	201	100,0
Eşlik eden hastalık	Yok	148	73,6
	Var	51	25,4
	Bilinmiyor	2	1,0
	Toplam	201	100,0
Sigara kullanımı	Yok	145	72,1
	Var	53	26,4
	Bilinmiyor	3	1,5
	Toplam	201	100,0
Uyruk	Türkiye Doğumlu	176	87,6
	Yabancı Ülke Doğumlu	24	11,9
	Bilinmiyor	1	0,5
	Toplam	201	100,0
Hastalığın yeri	Akciğer tüberküloz	127	63,2
	Akciğer dışı tüberküloz	58	28,9
	Akciğer+Akciğer Dışı tüberküloz	16	8,0
	Toplam	201	100,0
Direnç	Hassas	190	94,5
	Dirençli	10	5,0
	Bilinmiyor	1	0,5
	Toplam	201	100,0

COVID-19 geçiren tüberküloz tanılı hastalarda hastalığın seyri:

COVID-19 geçiren hastalarda; 80 kişi (%39,8)'nin ayakta tedavi aldığı, 113 kişi (%56,2)'nin hastanede tedavi aldığı, 4 kişi (%2,0)'nin yoğun bakım ünitesinde tedavi aldığı, 13 kişi (%6,5)'de ise ölüm görüldü. (Tablo 7)

Tablo 7: Covid -19 geçiren tüberküloz tanılı hastalarda hastalığın seyri

COVID-19 hastalık seyri	N:	%
Ayakta tedavi alan	80	39,8
Hastanede Tedavi Alan	113	56,2
Yoğun Bakım Ünitesi	4	2,0
Ölüm	13	6,5

Tablo 8: COVID-19/Tüberküloz Ölen Hastaların Özellikleri (n:13)

Yaş Ortalama	(40-89)
Yaş ≥ 65	5(%38,4)
Erkek	9(%69,2)
Yabancı Ülke Doğumlu	1(%7,6)
Ek Hastalık	6(%46,1)
Akciğer TB	7(%53,8)
Halen TB Tedavisinde	9(%69,2)

COVID-19/TB nedeniyle ölüm gerçekleşen hastalara bakıldığında, 5 kişi(%38,4) 65 yaş üstü ,9 kişi(%69,2) erkek,1 kişi(%7,6) yabancı ülke doğumlu idi.6 kişi(%4,1)'de ek hastalık, 7 kişi (%53,8)'de akciğer tüberkülozu mevcuttu.Hastaların 9(%69,2)'u ise halen tüberküloz tedavisinde idi.

COVID-19 Geçiren ve Geçirmeyen Tüberküloz Hastalarının Demografik özellikleri karşılaştırıldığında (Tablo 9):

COVID-19 geçirmeyen hastaların, 2851'i (%61,6) erkek, 1778'i (%38,4) kadındır. 2127 kişide (%49,7) BCG aşısı yok, 1889 kişide (%44,1) BCG aşısı var, 263 kişide (%6,1) ise BCG aşı durumu bilinmiyordu. Hastaların 3417'sinde (%79,7) eşlik eden hastalık yok, 870'sinde (%20,3) eşlik eden hastalık olduğu görüldü. 3208 kişide (%71,3) sigara kullanımı yok, 1236 kişide sigara kullanımı (%27,5) var, 53 kişide (%1,2) ise sigara kullanım durumu bilinmiyordu.

COVID-19 geçirmeyen hastalardan 3541 kişi (%81,0) Türkiye doğumlu, 832 kişi (%19,0) yabancı ülke doğumlu idi.

COVID-19 geçirmeyen hastaların tüberküloz tutulum yerine bakıldığında ,2907 kişinin (%63,0) hastalık akciğer tüberkülozu, 1361 kişinin (%29,5) akciğer dışı organ tüberkülozu, 347 kişinin (%7,5) hastalık akciğer ve akciğer dışında idi. İlaç direnç durumuna göre; 4371 kişi (%94,9) hassas, 235 kişi (%5,1) dirençli idi.42 hastanın COVID-19 geçirip geçirmediği bilinmediğinden 4872 hastanın 4830'u sonuçlara dahil edildi. (Sonuçlar tablo 9 da görülmektedir).

Tablo 9. COVID-19 Geçiren ve Geçirmeyen Tüberküloz Hastalarının Demografik Verilere Göre karşılaştırılması (n=4830)

		COVID-19 Geçirmeyen Grup		COVID-19 Geçiren Grup		X ²	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	2851	61.6%	118	58.7%	0.68	0.411
	Kadın	1778	38.4%	83	41.3%		
Toplam		4629	100.0%	201	100.0%		
BCG aşısı	Yok	2127	49.7%	97	49.0%	0.08	0.962
	Var	1889	44.1%	88	44.4%		
	Bilinmiyor	263	6.1%	13	6.6%		
Toplam		4279	100.0%	198	100.0%		
Eşlik eden hastalık	Yok	3417	79.7%	148	74.4%	4.96	0.084
	Var	870	20.3%	51	25.6%		
Toplam		4287	100.0%	199	100.0%		
Sigara kullanımı	Yok	3208	71.3%	145	72.5%	0.16	0.925
	Var	1236	27.5%	53	26.5%		
	Bilinmiyor	53	1.2%	2	1.0%		
Toplam		4497	100.0%	200	100.0%		
Uyruk	Türkiye Doğumlu	3541	81.0%	176	88.0%	6.21	0.013*
	Yabancı Ülke	832	19.0%	24	12.0%		
	Doğumlu						
Toplam		4373	100.0%	200	100.0%		
Hastalığın yeri	Akciğer tüberküloz	2907	63.0%	127	63.2%	0.08	0.962
	Akciğer dışı tüberküloz	1361	29.5%	58	28.9%		
	Akciğer+Akciğer Dışı tüberküloz	347	7.5%	16	8.0%		
	Toplam	4615	100.0%	201	100.0%		
Direnç	Hassas	4371	94.9%	190	95.0%	0.01	0.949
	Dirençli	235	5.1%	10	5.0%		
Toplam		4606	100.0%	200	100.0%		

Tablo 10. Tüberküloz Tanılı Hastaların COVID-19 durumuna göre yaşlarının karşılaştırılmasına ilişkin bulgular (n=4830)

n	\bar{X}	Ss.	t	Sd.	p
---	-----------	-----	---	-----	---

Yaş	COVID-19 Geçirmeyen Hastalar	4629	41.97	17.25	-0.50	4828	0.619
	COVID-19 Geçiren Hastalar	201	42.59	16.24			

*p<0.05Kullanılan Test: Bağımsız Örneklem T-Testi

Tüberküloz tanılı hastaların yaşlarının COVID-19 durumuna göre farklılaşmadığı tespit edilmiştir (p>0.05).

COVID-19 Geçiren ve Geçirmeyen Tüberküloz Hastalarının Tedavi Sonucu

COVID-19 geçirmeyen hastaların, 2093 kişi (%46,4) kür veya tedavi tamamlama şeklinde tüberküloz tedavilerini başarılı bir şekilde tamamlamışlardı, 2419 hasta (%53,6) ise halen tedavi görmekte idi.

COVID-19 geçiren hastalarda ise,71 kişi (%35,2) tedavisi tamamlanmış, 130 kişi (%64,8) ise halen tedavi görmekte idi.

Bu sonuçlara göre, COVID-19 geçirip geçirmemenin tüberküloz tedavi sonucu durumu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (p=0.008). Yüzdeler oranlara baktığımızda COVID-19 geçirenlerde halen tüberküloz tedavisinde olanların yüzdelerinin yüksek olduğu görülmüş yani tedavide olma sıklığı daha yüksek bulunmuştur.4872 hastadan tedavi başarısızlığı olan 9 kişi, tedavi terk 98 kişi, tüberküloz durumu bilinmeyen 16 kişi ile COVID-19 durumu bilinmeyen 38 kişi çıkarılarak COVID-19 geçiren ve geçirmeyen tüberküloz hastalarının tedavi sonucuna göre dağılımları 4711 kişi üzerinden yapılmıştır.

Tablo 11. COVID-19 Geçiren ve Geçirmeyen Tüberküloz Hastalarının Tedavi Sonucuna Göre Dağılımları (n=4711)

		COVID-19 Geçirmeyen Grup		COVID-19 Geçiren Grup		X ²	p
		n	%	n	%		
Tedavi Sonucu	Tedavi başarılı (kür+tedavi tamamlama)	2093	46.4%	71	35.2%	9.67	0.008*
	Halen tedavide	2419	53.6%	130	64.8%		
Toplam		4512	100,0%	201	100.0%		

COVID-19 Yakın Teması Olan ve Olmayan Tüberküloz Hastalarının Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 4872 hastadan 909 hastaya COVID-19 hastaları ile ev ya da iş ortamında temasları olup olmadığı ve COVID-19 geçirip geçirmediikleri telefonla ulaşılarak sorgulandı. Hastalara aynı evde kaç kişi yaşadıkları soruldu. 909 hastanın 879'unun COVID-19 geçirmediği, 39 hastanın ise COVID-19 geçirdiği, bunların 7'sinin ev içi veya işyerinde COVID-19 hastası ile teması olduğu, 32 hastanın ise bilinen yakın teması olmadığı tespit edildi.

Telefon ile ulaşılan Tüberküloz tanılı hastalarda, COVID-19 Geçirmeyenlerin Hane Halkı Sayısı ortalamasının ($\bar{X}=2.82$, $SS=1.32$), COVID-19 Geçirenlerin Hane Halkı Sayısı ortalamasının ($\bar{X}=3.36$, $SS=1.48$) olduğu görülmektedir. Temas durumu araştırılan 909 hastanın 6'sında hane halkı sayısı bilinmediğinden 903 hasta üzerinden sonuçlar elde edildi. (Tablo 12)

Tüberküloz tanılı hastaların hane halkı sayısının COVID-19 durumuna göre farklılaştığı tespit edilmiştir ($U=12977.00$. $z=-2.57$. $p=0.010$). COVID-19 geçiren grubun hane halkı sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur. (Tablo 13).

Tablo 12. Tüberküloz Tanılı Hastaların COVID-19 Durumuna Göre Hane Halkı Sayılarının Tanımlayıcı İstatistikleri (n=903)

		n	\bar{X}	Ss.
Hane Halkı Sayısı	COVID-19 Geçirmeyen Hastalar	864	2.82	1.32
	COVID-19 Geçiren Hastalar	39	3.36	1.48

Tablo 13. Tüberküloz Tanılı Hastaların COVID-19 Durumuna Göre Hane Halkı Sayılarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular (n=903)

		N	S.O	S.T	U	Z	p
Hane Halkı Sayısı	Covid-19 Geçirmeyen Hastalar	864	447.52	386657.00	12977.00	-2.57	0.010*
	Covid-19 Geçiren Hastalar	39	551.26	21499.00			
	Toplam	903					

*p<0.05Kullanılan Test: Mann Whitney-U

Tüberküloz Tanılı Hastalar ile İstanbul Nüfusunun COVID-19 Görülme Oranına Göre Karşılaştırılması (Tablo 14)

1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arası İstanbul nüfusunun 15.462.452 ve 11 Mart 2020 ile 31 Ekim 2020 tarihleri arası toplam COVID-19 vaka sayısının 144.726 olduğu T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 durum raporu adresindeki verilerden saptanmıştır. İstanbul’da COVID-19 görülme oranının %0,94 olduğu görülmektedir.

Tüberküloz tanılı 4872 olguda 11 Mart 2020 ile 31 Ekim 2020 tarihleri arası toplam COVID-19 vaka sayısının 201 kişi olduğu görülmektedir. Tüberküloz hastalarında COVID-19 görülme oranı %4.13’tür. Sonuçları karşılaştırdığımızda tüberküloz tanılı hastalarda COVID-19 görülme oranının normal popülasyonda görülme oranından 4,39 kat fazla olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 14. Tüberküloz tanılı hastalar ile İstanbul nüfusunun COVID-19 Görülme Oranına Göre Karşılaştırılması

	Toplam (Nüfus)	Vaka Sayısı	COVID-19 Görülme Oranı (%)
İstanbul	15.462.452	144.727	0.94
Tüberküloz Tanılı Hasta	4872	201	4.13

5. TARTIŞMA

Çalışmamız tüberküloz tanısı ile tedavi görmüş veya halen görmekte olan hastalarda COVID-19 geçirme sıklığını tüberküloz olmayan popülasyonla karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda ayrıca COVID-19 ortaya çıkan hastalarda bunu etkileyen faktörler ve COVID-19 tedavi sonuçları incelenmiştir.

Başlıca bulgularımız şöyleydi; hastaların yaş ortalaması 42 ± 17 olup, %61,4 erkekti. %70,7 hastada akciğer tüberkülozu mevcuttu ve %94,4 hasta ilaca duyarlı akciğer tüberkülozuydu. Hastaların %18,9'unda ek hastalık vardı, sigara kullanma oranı ise %26,6 idi.

TB/COVID-19 birlikteliği olan 201 hastanın %56,2'si hastanede tedavi almıştı ve %6,5 hastada ölüm görüldü.

Çalışmamızda normal popülasyona göre karşılaştırıldığında tüberküloz tanılı hastalarda COVID-19 görülme oranının normal popülasyondan 4,39 kat fazla olduğu tespit edildi. TB tanılı hastalarda COVID-19 geçirme sıklığı yabancı ülke doğumlu olanlarda ve halen tüberküloz tedavisi alanlarda daha yüksekti ($p=0.013$, $p=0.008$).

TB/COVID-19 birlikteliği ile ilgili Migliori ve arkadaşlarının yaptığı global kohort çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların çoğunlukla erkek, genç ve ilaca duyarlı akciğer tüberkülozlu hastalar olduğu bildirilmiştir (106). Bu çalışmada ve daha az sayıda hasta içeren TB/COVID-19 birlikteliği ile ilgili çalışmalarda sadece COVID-19 hastalığı olanlara benzer şekilde erkek cinsiyet, ileri yaş ve birden fazla komorbiditesi olan hastalarda morbidite ve mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (107,103,108).

Ya Gao ve Ming Liu'nun yaptığı yeni bir metaanalizde çalışmamızın aksine tüberkülozlu hastaların COVID-19'a yakalanma riskinin daha yüksek olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada COVID-19 ve tüberküloz koinsidansının mortalite için artmış bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber yine aynı çalışmada tüberkülozlu hastalarda ciddi COVID-19 hastalığının 2,1 kat artmış olduğu gösterilmiştir (109). Bizim çalışmamızda hastane yatış oranı %56.2 olmakla beraber pandeminin birinci dalgasını kapsayan çalışmamızda izolasyon önlemleri nedeni ile daha hafif semptomu olan hastalarda hastaneye yatırıldığı için hastane yatış oranı hastalığın ciddiyetini yansıtmamaktadır.

Çalışmamızda tüberküloz tanılı hastalarda Covid-19 yakalanma riski açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında bir fark bulunmadı. Yaş ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ek hastalık, sigara içme durumu ile BCG aşısı arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

COVID-19 seyri ve BCG aşısı arasındaki ilişki pandeminin ilk günlerinden bu yana araştırılmakta ve ikisi arasındaki ilişki; BCG aşısının çapraz koruyucu etkisiyle makrofajların inflamatuvar sitokin üretimine yol açıp doğal bağışıklığı tetiklemesi ile açıklanmaktadır (110). BCG aşısının yaygınlık derecesiyle COVID-19 mortalitesi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Escobar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BCG indeksindeki her %10'luk artışın COVID-19'a bağlı ölümlerde %10,4'lük bir azalma ile birlikteliği olduğunu göstermiştir (111). Hansel ve ark. yaptıkları analiz sonucunda ise BCG aşılama politikası ile COVID-19 yayılma hızı veya ölüm yüzdesi ile arasında bir ilişki olmadığını gözlemlemişlerdir (112). İsrail'de yapılan benzer sosyoekonomik koşullara sahip ve benzer COVID-19 kontrol programı yürütülen bölgede yaşayan aşılı ve aşısız grupların kıyaslandığı bir çalışmada iki grup arasında COVID-19 enfeksiyonu şiddeti karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık görülmemiş ve çocuklukta yapılan BCG aşısının COVID-19 üzerine etkili olmadığı kanaatine varılmıştır (113). Benzer şekilde çalışmaya alınan hastalarımızda COVID-19 geçirenlerin %44,4; geçirmeyenlerin ise %44,1'inde BCG aşısı mevcuttu. İki grup kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p=0.962$).

Çalışmamızda COVID-19 hastalığını geçirme riskinin halen tüberküloz tedavisi altında olan hastalarda, tüberküloz tedavisini tamamlayan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. ($p=0.029$). Çalışmamıza benzer olarak Tandolini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 49 COVID-19 enfeksiyonu tespit edilen tüberküloz hastasının %85,7'si aktif TB, %14,3 'ü ise daha önce tüberküloz geçirmiş olan hastalardı (103).

Çalışmamızda tüberkülozlu hastalar arasında COVID-19 geçirme riski yabancı ülke doğumlu olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p=0.013$). Yine Tandolini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çalışmamıza benzer olarak tüberkülozlu hastalarda COVID-19 görülme oranı göçmenlerde %53,1 olarak bulunmuştur (103). Motta ve arkadaşlarının yaptığı TB/COVID-19 ve göçmenlerin analiz edildiği 69 vakalık diğer bir çalışmada; Tüberküloz ve COVID-19 olan hastaların 43'ünün (%62,3) göçmen olduğu saptanmıştır (114).

Çalışmamızda 909 hastaya ulaşarak hane halkı sayısını tespit ettiğimiz hastalarda COVID-19 geçirenlerde hane halkı sayısı geçirmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($U=12977.00$. $z=-2.57$. $p<0.05$). Daha önceki SARS Cov1 epidemisi sırasında yapılan bir çalışmada TB vakalarında, SARS koenfeksiyonunun ortalama CD4+ ve CD8 + T hücrelerinin önemli ölçüde daha düşük olmasına ve alışılmadık şekilde düşük antikor seviyelerine yol açtığı görülmüştür. Ayrıca Tüberküloz ve SARS'ın birlikte olduğu hastalar sadece SARS hastaları ile karşılaştırıldığında TB+SARS hastalarının balgamda 3 kat, dışkıda 5 kat daha uzun süre virüs atılımı olduğu görülmüş ve bu hastaların virüsün yayılmasında daha yüksek potansiyel taşıdıkları vurgulanmıştır (105). Tüberküloz olup COVID-19 olmuş olan hastalarda hane halkının fazlalığı hane halkı açısından da virüs yayılımını kolaylaştırdığı söylenebilir.

Togun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Afrika'daki tüberkülozun, tüm düşük gelirli ülkelerdeki gibi bir yoksulluk hastalığı olduğu ve çoğunlukla temel sağlık hizmetlerine en az

erişime sahip olan toplumdaki en yoksul insanları etkilediği vurgulanmaktadır. Ayrıca sosyo-ekonomik koşulların, özellikle tüberküloz hastaları için sağlık sonuçlarının önemli bir belirleyicisi olduğunu biliyoruz. Afrika'da koronavirüs bulaşmasını artırabilecek sosyoekonomik ve davranışsal faktörlerin çoğu aynı zamanda M. tuberculosis'in bulaşmasını artırdığı bilinen faktörlerdir (115). Tüberkülozu olan hastalarda COVID-19 yakalanma sıklığının hane halkı sayısının fazlalığı ile orantılı olması her iki hastalığında sosyoekonomik boyutunu göstermek açısından önemlidir.

COVID-19/TB birlikteliği olan 201 hastanın 13'ü (%6,5) COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile exitus oldu. Bu oran COVID-19 nedeni ile bildirilen %2 ölüm oranı ile karşılaştırıldığında 3,25 kat daha yüksekti.

Migliori ve arkadaşları tarafından yapılan global kohort çalışmasında COVID-19/TB hastalarında saptanan % 9,2-% 14,2 yüksek ölüm oranları ; bu iki hastalığın 'lanetli düet' olarak adlandırılmasına neden olmuştur.

COVID-19/TB birlikteliği olan 201 hastadan ölen hastaların 9(%69,2)'u erkek ve diğer 9(%69,2)'u halen tüberküloz tedavisi almaktaydı. Yine Migliori ve arkadaşları tarafından yapılan global kohort çalışmasında çalışmamızda olduğu gibi hastaların çoğu erkek ve aktif TB'si olan hastalar, önceki TB'si olanlara kıyasla daha yüksek ölüm olasılığına sahipti(106).

COVID-19 enfeksiyonu görülme oranı yabancı ülke doğumlularda daha yüksek olmasına rağmen, Motta ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak çalışmamızda COVID-19 nedeni ile ölenler arasında sadece 1(%7,6) hasta yabancı ülke doğumluydu. Yine aynı çalışmada göçmen ve göçmen olmayan hastalar karşılaştırıldığında göçmenlerde mortalite oranının daha düşük olduğu görülmüş ve bunun nedeni bu hasta grubunun daha genç yaşta olması ve komorbiditelerinin daha az sayıda olması olarak açıklanmıştır (114).

Çalışmamıza alınan 2019 ve 2020 yılında TB geçirmiş hastaların %44,7'si tedavisini tamamlamış, %52,7'si tedavi almakta olan olgulardı. Yapılan çalışmalarda COVID-19 tanısından önce herhangi bir zamanda TB geçiren hastalar, zaman içinde yaşlanmanın getirdiği komorbiditeye ve yaşlanmanın getirdiği immünitede zayıflamaya sahip olacakları için ortaya çıkan sonuçların sadece tüberkülozun getirdiği risk faktörleri olarak yorumlanması gerçeği yansıtmayabilir. Bizim çalışmamızda ise yakın tarihte tüberküloz geçirmiş hastalar ile halen tedavide olan hastalar dikkate alındığı için yaşlanma ve yaşlanmanın getirdiği komorbidite, sonuçları etkileyecek faktör olarak dışlanmış olmaktadır. Dolayısıyla çalışmamız sadece geçirilmiş ve geçirilmekte olan tüberkülozun COVID-19 üzerinde etkilerini yansıtmaktadır.

Dünyada COVID-19 aşılama 8 Aralık 2020, ülkemizde ise 14 Ocak 2021 tarihinde başlamıştır. COVID-19/TB birlikteliği gösteren çalışmamız COVID-19 aşı uygulamaları henüz başlamadan önce yapıldığından COVID-19 aşısının çalışmamızda iki hastalığın birlikteliğine herhangi bir etkisi yoktur.

Yapılan çalışmalarda tüberkülozlu hastalarda COVID-19'un bulaş hızı ve görülme sıklığı ile ilgili çok sınırlı kanıtlar vardır. Çalışmamızda İstanbul gibi büyük ve heterojen grupları kapsayacak bir metropoldeki tüberküloz hastalarında COVID-19 sıklığını ve seyirini inceleyerek, literatüre katkı sağlayacak önemli ve epidemiyolojik verilere ulaşılmıştır.

Halen devam etmekte olan pandeminin tüberküloz hastalığı üzerine etkileri önümüzdeki yıllarda artarak devam edeceği öngörülmektedir. Bu konuda daha uzun zamanı kapsayan prospektif ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda toplam 5373 hastanın kayıtları incelendi. Tüberküloz nedeni ile 308 kişi pandemi öncesi ölüm, 93 kişi nakil, 100 kişi tüberküloz olmadığı tespit edilen, toplam 501 olgu çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 4872 hastadan 909 hastaya telefonla ulaşılarak Covid-19 ile yakın temas durumları sorgulandı.

Hastaların 2990 'u erkek,1882'si kadındı.

Çalışmaya dahil edilen 4872 hastanın yaş ortalaması 42 ± 17 olup yaş aralığı 18-95 idi.

Hastaların Yaş, Cinsiyet, Uyruk, BCG aşısı durumu, Anti-tb ilaçlara direnç durumu, Ek hastalık, Sigara içme durumu, Tüberküloz tedavi sonuçları ve COVID-19 temas durumu incelendi.

Sonuç olarak çalışmamızda TB'lu hastaların TB'lu olmayan popülasyona göre karşılaştırıldığında COVID-19'a yakalanma riski 4.39 kat daha fazla bulunmuştur.

Yabancı ülke doğumlu olma ve Tüberküloz nedeni ile hala tedavide olma durumunun COVID-19'a yakalanma riskini artıran faktörler olduğu görüldü.

Tüberküloz hastaları arasında COVID-19 geçirenlerin geçirmeyenlere göre hane halkı sayısı anlamlı olarak daha yüksekti.

COVID-19/TB hastalarında sadece COVID-19 olanlarla karşılaştırıldığında mortalite oranı ise 3,25 kat daha yüksekti.

Hastaların cinsiyet, yaş, ek hastalık ve sigara içme durumlarının ise COVID-19 hastalığı üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı.

COVID-19 durumu ile BCG aşısı arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Tüberkülozlu hastaların COVID-19 pandemisi sırasında COVID-19 aşısına ulaşımları da dahil olmak üzere sosyoekonomik açıdan öncelikle desteklenmesi gereken popülasyon olduğunu vurgulamak isteriz.

KISITLILIKLAR:

1-Veriler retrospektif, TB'ye yönelik halk sağlığı kayıtlarından elde edildiği için ek hastalıklar ile ilgili net bilgiye ulaşamadı.

2-Pandeminin birinci dalgasını kapsayan çalışmamızda izolasyon önlemleri nedeni ile daha hafif semptomu olan hastalarda hastaneye yatırıldığı için hastane yatış oranı hastalığın ciddiyetini yansıtmamaktaydı.Bu sebeple hastaneye yatan COVID-19 hastalarının ağırlık durumları ile ilgili gerçek verilere ulaşamadı.

7.KAYNAKLAR

1. Mark M Hammer, Constantine A Raptis, Travis S Henry, Amar Shah, Sanjeev Bhalla, *Michael D Hope michael.hope@ucsf.ed.
2. Artan Ş.İnfeksiyon Hastalıkları.The Merck Manuel Of Diagnosis and Therapy, 17 basım. Çeviren: A. Çağatay.İstanbul:Nobel Kitabevleri.2003:1193-1206.
3. Crofton SC, Horne N, Miller F. Klinik Tüberküloz. 2. Baskı, Çevirenler: E. Koçyiğit, E. Dağlı.İstanbul;Yüce Yayınları A.Ş. 2002.
4. WHO. World Health Organization ve - World Health Organization, "Coronavirus Disease (Covid-19) Outbreak : Rights , Roles and Responsibilities of Health Workers , Including Key Considerations for Occupational Safety", World Heal. Organ., sayı December, s.
5. A. Cassini vd., "Assessment of risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in health workers: protocol for a case-control study", World Heal. Organ., c. 2019, sayı May, ss. 1–53, 2020, [Çevrimiçi]. Available at: WHO/2019-nCoV/HCW_RF_CaseControlPr.

6. A. M. Zaki, S. van Boheemen, T. M. Bestebroer, A. D. M. E. Osterhaus, ve R. A. M. Fouchier, "Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia", *N. Engl. J. Med.*, c. 367, sayı 19, ss. 1814–1820, 2012, doi: 10.1056/nejmoa1211721.
7. Tuberculosis in the era of COVID-19 in India journal homepage: www.elsevier.com/locate/dsx.
8. Başaran EA. Bingöl A. Tüberküloz Tarihi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2016; 12(3):1-4.
9. Thomas Dormandy. *A History of Tuberculosis. The White Death.* The Hambledon Press; 14th Ed, London, 1999, 144-56.
10. Nikiforuk A. *Mahşerin Dördüncü Atlısı. İletişim Yayınları.* İstanbul, 2001.
11. Çocukluk Çağı Akciğer Tüberkülozunda Tanı. Dr. Uğur Özçelik, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, 1-5.
12. Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lonroth K, Getahun H, Migliori GB et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet* 2012; 379(9829):1902-13.
13. Sokulo A. BCG: Who were Calmette and Guerin. *Thorax* 1982;38: 806-812.
14. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2016; 387:1211.
15. Global Tuberculosis Report 2020, Sayfa 1-25
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714eng.pdf>.
16. World Health Organization, Global Tuberculosis Report, 2019.
https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
17. TC Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı Ankara, Mayıs 2019.
18. Starke JR, Munoz FM. Tuberculosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB, Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2016; 1288-304.
19. McNeil M, 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 in Microbi.*

20. Karaca O, Rota S. Tuberkuloz immunolojisi. Klinik Dergi 1995; 8:59-62.
21. Brennan PJ, Draper P. Ultrastructure of Mycobacterium tuberculosis. In: Tuberculosis: pathogenesis, protection and control. Washington DC. American Society for Microbiology 1994; 271-84.
22. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Controlling Tuberculosis in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1169–1227.
23. Marais BJ, Gie RP, Schaff HS, et al. The natural history of childhood intratoracic tuberculosis: a critical review of literature from the prechemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8:392-402.
24. Özbal Y. Tüberküloz İmmunolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2006;28 25-34.
25. Sevim T. Tüberküloz patogenezi ve doğal seyir. Klinik Gelişim Dergisi.
26. Danneberg AM. Delayed type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. Immunol Today 1991;12;228-33.
27. Bhatt K, Salgame P. Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. J Clinical Immunol 2007; 27:347-62.
28. Yüksel H, Yılmaz Ö. Tüberküloz Patogenezi. Türk Toraks Derneği; Çocukluk Çağında Tüberküloz; 2017; 12 7.
29. Hernández PR, Chacón SR, Serafín LJ, Estrada I. Immunology, Pathogenesis, Virulence. In: Palomino JC, Leão SC, Ritacco V, eds. From Basic Science to Patient Care. Tuberculosis, 2007, Chapter 2, 53-91.
30. Yüce A. Tüberküloz immünolojisi. Türkiye Klinikleri J Inf Dis Special Topics 2008; 1:31-41.
31. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara 2020.
32. Dowdy DW, Basu S, Andrews JR. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187; 543-51.
33. Mao TE, Okada K, Yamada N, et al. Cross-sectional studies of tuberculosis prevalence

- in Cambodia between 2002 and 2011. *Bull World Health Organ.* 2014; 92:573-81.
34. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;146:497–506.
 35. Krysl J, Korzeniewska-Kosela M, Müller NL, FitzGerald JM. Radiologic features of pulmonary tuberculosis: an assessment of 188 cases. *Can Assoc Radiol J.* 1994; 45(2):101–107.
 36. Toman K. Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva. 1979:122-129.
 37. Leone S, Nicastrì E, Giglio S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e283-91.
 38. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV coinfection. *Thorax* 2004; 59:704-7.
 39. Çelik Ümit, Kocabaş E. Çocuk Tüberkülozunda Mikrobiyolojik Tanı. *Türk Toraks Derneği; Çocukluk Çağında Tüberküloz*; 2017; 12 31.
 40. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6:664-74.
 41. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012; 367:348-61.
 42. Iéc ne A. and M. Drancourt, Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a microbiological laboratory. *Medecine et maladies infectieuses*, 2011. 41(10): p. 509-517.
 43. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, et al. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. *AIDS.* 2000; 14:2759–68.
 44. Comstock GW. Frost revisited: the modern epidemiology of tuberculosis. *Am J Epidemiol.* 1975; 101:363–82.
 45. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993; 17:

968–75.

46. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1860–6.
47. Somer A, Salman N, Yalçın I. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Genişletilmiş 3. Baskı İstanbul, 2018, Bölüm 27, 375-90, ISBN – 978-605-9528-73-3.
48. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva, 2003. WHO/HTM/TB/2013.2.
49. Dover LG, Coxon GD. Current status and research strategies in tuberculosis drug development. *J Med Chem.* 2011; 54(18): 6157-6165.
50. Bansal R, Sharma D, Singh R. Tuberculosis and its Treatment: An Overview. *MiniReviews in Medicinal Chemistry.* 2018; 18:58-71.
51. Aykut Çilli. Antitüberküloz İlaçlar Ve Etki Mekanizmaları. https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/982011124817Aykut_Cilli.pdf erişim tarihi: 30.11.2019.
52. Middlebrook G. Sterilization of tubercle bacilli by isonicotinic acid hydrazide and the incidence of variants resistant to the drug in vitro. *Am. Rev. Tuberc.* 1962;65(6):765-767.
53. Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Genet Evol.* 2016; 45:474-492.
54. Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7(1):6-21.
55. Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res* 2001;2(3):164-168.
56. <https://tbfacts.org/second-line-drugs/> erişim tarihi: 15.11.2019.
57. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al., Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 470–480.

58. Van Der Meeren O, Hatherhill M, Nduba V, et al., Phase 2B controlled trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 1621–1634.
59. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020.
60. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ De, Gulyaeva AA, Haagmans BL, et al. The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Biorxiv (Cold Spring Harb Lab)*. 2020.
61. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
62. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020.
63. Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT - 1 21 JANUARY 2020 [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
64. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020.
65. Kumar D. Corona Virus: A Review of COVID-19. *Eurasian J Med Oncol*. 2020;
66. Republic of the Philippines Department of Health Covid-19 Case Tracker [Internet]. Available from: <https://www.doh.gov.ph/covid-19/case-tracker>.
67. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019nCoV) [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: <https://www.who.int/newsroom/detail/30-01-2020-state>.
68. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet].

[cited 2020 Jun 11]. Available from:

[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-v.](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-v.)

69. T. Singhal, "Review on COVID19 disease so far," *Indian J. Pediatr.*, vol. 87, no. April, pp. 281–286, 2020.
70. Q. Li et al., "Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001316.
71. T.C. Sağlık Bakanlığı, "COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemioloji ve Tanı," T.C. Sağlık Bakanl. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, vol. 19, pp. 1–32, 2020.
72. J. H. CSSE, "Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV)", Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE, 2020.
<https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6%0Ahttps://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/in.>
73. J. Chen, "Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses", *Microbes Infect.*, c. 22, sayı 2, ss. 69–71, 2020, doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.004.
74. L. Zou, F. Ruan, ve M. Huang, "SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients", *N Engl J Med*, c. 382, sayı 12, ss. 1177–1179, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1911614.
75. X. Lai vd., "Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Infection Among Health Care Workers and Implications for Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China", *JAMA Netw. open*, c. 3, sayı 5, 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9666.
76. M. Tümer ve B. Karaca, "COVID-19'da Hassas ve Riskli Gruplar", *Türkiye Klin.*, c. 1, sayı Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) ve Acil Tıp 2020, ss. 9–15, 2020, Erişim: Kas. 27, 2020. [Çevrimiçi]. Available at: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-covi.>
77. S. A. Lauer et al., "The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application," *Ann. Intern. Med.*,

- vol. 172, no. 9, pp. 577–582, 2020, doi: 10.7326/M20-0504.
78. E. K. Stokes et al., “Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 24, pp. 759–765, 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
 79. S. Richardson et al., “Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 20, pp. 2052–2059, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6775.
 80. W. Guan et al., “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2002032.
 81. T. Li, H. Lu, and W. Zhang, “Clinical observation and management of COVID-19 patients,” *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, no. 1, pp. 687–690, 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1741327.
 82. D. Wang et al., “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 83. S. Singh, A. Sharma, and S. K. Arora, “High producer haplotype (CAG) of -863C/A, -308G/A and -238G/A polymorphisms in the promoter region of TNF- α gene associate with enhanced apoptosis of lymphocytes in HIV-1 subtype C infected individuals from North Ind.
 84. Y.-C. Liao, W.-G. Liang, F.-W. Chen, J.-H. Hsu, J.-J. Yang, and M.-S. Chang, “IL-19 Induces Production of IL-6 and TNF- α and Results in Cell Apoptosis Through TNF- α ,” *J. Immunol.*, vol. 169, no. 8, pp. 4288–4297, 2002, doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4288. [.
 85. F. Zhou et al., “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054– 1062, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 86. C. Wu et al., “Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, no. 7, pp. 934–943, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

87. J. Sepulveda et al., "Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID19 Surge in New York City.," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, no. 8, Jul. 2020, doi: 10.1128/JCM.00875-20.
88. C. Bao, X. Liu, H. Zhang, Y. Li, and J. Liu, "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis.," *J. Am. Coll. Radiol.*, vol. 17, no. 6, pp. 701–709, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006.
89. T. Ai et al., "Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.," *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E32–E40, Aug. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200642.
90. F. Pan et al., "Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).," *Radiology*, vol. 295, no. 3, pp. 715–721, Jun. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200370.
91. A. Bernheim et al., "Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID19): Relationship to Duration of Infection.," *Radiology*, vol. 295, no. 3, p. 200463, Jun. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200463.
92. H. Shi et al., "Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.," *Lancet. Infect. Dis.*, vol. 20, no. 4, pp. 425–434, Apr. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
93. X. Xie, Z. Zhong, W. Zhao, C. Zheng, F. Wang, and J. Liu, "Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.," *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E41–E45, Aug. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200343.
94. Patel A, Jernigan DB, Abdirizak F, Abedi G, Aggarwal S, Albina D, et al. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *Morbidity and Mortality Week*.
95. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID19). February 14, 2020. Centers Dis Control Prev [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronav>.

96. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;
97. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/surveillance-and-case-definitions>.
98. K. E. Hanson et al., "Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing," 2020, [Online]. Available: www.idsociety.org/COVID19guidelines/serology.
99. E. Kowitdamrong et al., "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with differing severities of coronavirus disease 2019," *PLoS One*, vol. 15, no. 10, p. e0240502, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0240502.
100. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;
101. <file:///C:/Users/WIN11/Desktop/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>.
102. J. Thachil et al., "ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19.," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 5, pp. 1023– 1026, May 2020, doi: 10.1111/jth.14810.
103. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J* 2020;56:2001398(<http://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>)
Marina Tadolini, Luigi Ruffo Codecasa, José-María García-García, François-Xavier Blanc, Sergey Borisov, Jan-Willem Alffenaar, Claire Andréjak, Pierre Bachez, Pierre-Alexandre Bart, Evgeny Belilovski, José Cardoso-Landivar, Rosella Centis, Lia D'Ambrosio, María- Luiza De Souza-Galvão
104. Covid-19 and tuberculozis, *Indian Journal of Tuberculosis* 67(2020)149-151
105. Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the Past Viral Outbreaks and Possible Future Outcomes. Radu Crisan-Dabija, Cristina Grigorescu
106. Tüberkülozis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort, *Eur Respir J* 2021; (<http://doi.org/10.1183/13993003.02538-2021>) Giovanni Battista Migliori, Pei Min Thong, Jan-Willem Alffenaar, Justin Denholm, Marina Tadolini

107. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-1062.

108. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis (Lond)*.2020;52(12):902-907.)

109. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis

Ya Gao, ¹ Ming Liu, ¹ Yamin Chen, ² Shuzhen Shi, ¹ Jie Geng, ³ and Jinhui Tian^{1, 2, 4}

110. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?

111. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Luis E. Escobar Alvaro Molina-Cruz, and Carolina Barillas-Mury.

112. Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses Janine Hensel, Kathleen M. McAndrews, Daniel J. McGrail, Dara P. Dowlatshahi, Valerie S. LeBleu, Raghu Kalluri

113. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. Published: April 30, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31025-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31025-4)

114. Tuberculosis, Covid-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts I. Motta^a R. Centis^b L. D'Ambrosio^c J.-M. García-García^d D. Goletti^e G. Gualano^f F. Lipani^g F. Palmieri^h A. Sánchez-Montalvá^{ghi} E. Pontaliⁱ G. Sotgiu^k A. Spanevello^{lm} C. Stochinoⁿ E. Tabernerero^o M. Tadolini^p M. van den Boom^q S. Villa^r D. Viscasm G. B. Migliori^b

115. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. Toyin Togun, Beate Kampmann, Neil Graham Stoker and Marc Lipman