

# TÜBERKÜLOZDA GÜNCEL DURUM

Şeref Özkara

TCSB Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

## Tüberküloz kontrolü

Tüberkülozun 1970'li ve 1980'li yıllarda kontrol altına alındığı sanıldı. Bu, Avrupa ve ABD'deki hastalık epidemiyolojisini esas alan bir yanılgı idi. 1990'lı yıllarda tüberkülozun dünyada önemli bir sağlık sorunu olduğu fark edildi. Dünya nüfusunun üçte biri *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte idi ve yılda 8 milyon insan tüberküloz hastalığına yakalanıyor, 3 milyon kişi bu hastalıktan ölüyordu (1). Tedavi edici kurumların yetersizliği, tedaviyi terk oranının yüksekliği ve hükümetlerin yeterli izleme ve değerlendirme sistemlerinin yokluğu öne çıkan önemli sorunlardı.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TB kontrolü için yeni bir çerçeve belirledi. **Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi (DGTS)** adı verilen bu programın esası bulaştıran hastalara tanı koyup başarılı şekilde tedavilerini sağlamaktır. Hastaların kayıtlarını tutarak tedavi sonuçları analiz etmek, ücretsiz ilaç temini ve bütün bu hizmetler için politik kararlılığın olması bu stratejinin diğer unsurlarını oluşturuyordu (Tablo 1). Kırk dördüncü Dünya Sağlık Asamblesi 1991'de TB'nin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu kabul etmiştir. Mevcut araçları kullanarak çok etkili bir maliyeti kurtarır kontrol

imkanının olduğunu kabul etmiştir (2). 1990 yılında 10 ülkede uygulanan DGTS, 1997'de 100 ülkeyi geçmiş, günümüzde 190 ülkeye yayılmıştır (3).

TB için DSÖ tarafından acil durum ilan edildi. Bulaştırıcı hastaların %70'ine tanı koymak ve %85'ini başarı ile tedavi etmek hedef olarak belirlendi (4). 2000 yılında bu hedefe ulaşılamamıştır ve aynı hedeflere 2005'te ulaşmak amaçlanmıştır. 2005 yılında sırasıyla, tahmin edilen yayma pozitif TB olgularının %60'ına tanı konulmuş ve bunların %85'i başarı ile tedavi edilmiştir (5). İzleyen yıllarda da, tedavi başarısı arzu edilen hedefe ulaşmıştır; fakat olgu bulma oranı %61'de kalmıştır (6). Bu durum olgu bulma oranını artırma çabalarına gerek doğurmuştur. DSÖ tarafından belirlenen bu hedeflere yönelik çaba, hükümetlerin güçlü TB kontrol programları kurmasına ve önemli başarılarla neden olmuştur. Dünya ölçeğinde, tarihteki en başarılı ve en yaygın verem savaşının yürütüldüğü söylenebilir.

DSÖ, TB kontrolü için, 2002'de daha geniş kapsamlı bir yaklaşım benimsemiştir; DGTS'ye ÇİD-TB, TB/HIV ve başka konuları da eklemiş, buna **Stop TB Stratejisi** adı verilmiştir (7). Ulusal TB Programı dışında tanı konulan ve tedavisi yapılan TB hastalarının yetersiz ve standart dışı yaklaşımlardan zarar gördükleri bilinen bir gerçektir. Bu zarar sadece hastaları etkilemekle kalmayıp topluma da yansımaktadır; basil bulaşması, ilaç direncinin artması gibi. Bu değerlendirmelerden yola çıkarak **Uluslararası TB Bakım Standartları (UTBS)** geliştirilmiştir (8). Bu standartlar, tanı, tedavi, HIV enfeksiyonu ve eşzamanlı hastalıklar ile halk sağlığı açısından zorunlu unsurları içermektedir: "Her hastanın ücretsiz ilaca ulaşma hakkı vardır." "Her hastanın temaslıları muayene edilmelidir." gibi.

Tablo 1. Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi (DGTS)'nin bileşenleri şunlardır:

1. Verem savaşı uygulamalarının sürekliliğinde hükümetin politik kararlılığı.
2. Sağlık kurumlarına kendisi başvuran semptomlu hastalarda bakteriyolojik tanı ile olgu bulma.
3. Standart kısa süreli tedavi rejimlerini kullanmak ve gözetimli tedavi uygulamak.
4. Gerekli TB ilaçlarının, ücretsiz, kesintisiz temini.
5. Standart kayıt ve raporlama sistemi aracılığıyla her bir hastanın tedavi sonuçlarının ve TB kontrol programının değerlendirilmesi.

### Dünyada tüberkülozun durumu

DSÖ, 1997 yılından bu yana yıllık tüberküloz kontrolü raporu yayımlamaktadır. Bu raporlar, epidemiyolojik bilgiler yanında tüberküloz kontrolü ile ilgili uygulamaları ve bütçeleri de ortaya koymaktadır. Dünyadaki TB hastalarının %80'i 12 ülkededir. Çoğunluğu Asya ve Afrika'da olan bu ülkelere **yüksek olgu yükü olan ülkeler** (high burden countries) denilir.

Tahmin edilen rakamlarla, dünyada her yıl 9,4 milyon yeni TB hastası ortaya çıkmaktadır; insidans olarak 100.000 nüfusta 139 hastaya karşılık gelmektedir. Her yıl 1,8 milyon TB hastası ölmektedir, bunlardan yarım milyonu aynı zamanda HIV pozitifliği de olan hastalardır. Her yeni yılda dünya tarihinde görülen en yüksek sayıdaki TB hastası sayısını görmekteyiz (3).

Hasta sayısı açısından DSÖ epidemiyolojik bölgelerinden en çok hasta Asya'dadır, Afrika ikinci sırada yer almaktadır. Afrika'da, özellikle Sahra Güneyinde HIV pozitifliği TB hastalarının büyük bir kısmında görülmektedir. Doğu Avrupa olarak belirtilen eski Sovyetler Birliği ülkelerinde ise ilaç direnci oranı çok yüksektir.

İzoniiazid ve rifampisine dirençli tüberküloz, **çok-ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB)** olarak adlandırılmakta ve tedavide büyük sorunlara yol açmaktadır. Daha pahalı, daha uzun süreli, daha

çok yan etkili ilaçlarla deneyimli merkezlerde tedavi edilen bu hastalar, TB kontrolünde önemli bir sorundur. Son yıllarda tanımlanan **yaygın-ilaç dirençli tüberküloz (YİD-TB)** ise, ÇİD-TB'ye ek olarak bir kinolon ve bir de parenteral ilaca (amikasin, kanamisin, kapreomisin) direnç olması ile tanımlanır. Bu hastaların tedavisi çok daha güçtür ve tedavi edilemez hastaların yeniden ortaya çıkması olarak da yorumlanabilir (9). Dünyada bir yılda 500.000 ÇİD-TB ve 40.000 YİD-TB ortaya çıktığı tahmin edilmektedir.

### Türkiye'de tüberkülozun durumu

Türkiye'de tüberküloz ile ilgili bilinen en yüksek hasta sayıları (ölüm kayıtlarına dayanarak tahmin edilen sayılar) 1920'li yıllardadır. TB'ye bağlı ölümlerin 1940'lı yıllarda azalmaya başladığını, ama asıl düşüşün TB tedavilerinin başladığı 1950'lerden itibaren olduğunu biliyoruz. İlk olarak 1960'lı yıllarda ülke genelinde kayıtlı hastaların toplamını biliyoruz ve hastalık sıklığı 100.000 nüfusta 170'lere ulaşmıştı. 1970'li yıllarda azalan olgu hızı, 1980'lerden sonra artış göstermiş ve son 20 yıldır da azalma görülmektedir.

Son 4 yıldır Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye'de Verem Savaşı yıllık raporları yayımlanmaktadır. Bu raporlar, ayrıntılı olarak ülkemizdeki TB'nin bütün verilerini içermektedir.

Tablo 2. Akciğer dışı organ tutulumu olan olguların cinsiyete göre dağılımı, 2008 Türkiye hastaları (11).

TUTULAN ORGAN	CİNSİYET				TOPLAM Sayı
	Erkek		Kadın		
	Sayı	%	Sayı	%	
Plevra	1.538	52,1	839	24,7	2.377
Ekstratorasik LAP	534	18,1	1.383	40,7	1.917
İntratorasik LAP	118	4,0	159	4,7	277
GİS-periton	104	3,5	197	5,8	301
GÜS	114	3,9	166	4,9	280
Vertebra	88	3,0	118	3,5	206
Vertebra dışı kemik	127	4,3	107	3,1	234
Menenjit	75	2,5	72	2,1	147
Menenjit dışı MSS	9	0,3	14	0,4	23
Miliyer	73	2,5	82	2,4	155
Diğer	173	5,8	262	7,7	435
TOPLAM	2.953	46,5	3.399	53,5	6.352



Şekil 1. Verem savaşı dispanserlerine 2007 yılında kayıt edilen yeni olgularda illere göre olgu hızı (10)

Bugün kayıtlı hasta sayımız, 2008 yılında 18.452'dir; olgu hızımız 100.000 nüfusta tüm hastalar için 25,8'dir. DSÖ tahminlerine göre olgu bulma oranımız, tüm yeni hastalarda %80 iken, yayma pozitif hastalarda %76'dır (3).

Türkiye'de TB hastalarının illere göre dağılımı incelendiğinde en yüksek hastalık sıklığının Marmara Bölgesinde, en az da İç Anadolu Bölgesinde olduğu görülmektedir (Şekil 1) (10).

Verem savaşı dispanserlerine 2008'de kaydedilen toplam 18.452 tüberküloz hastasından 11.476'sı (%62,2) erkek, 6.976'sı (%37,8) kadındır. Olgu hızının yaş gruplarına dağılımı incelendiğinde, 15-24 yaş grubundan başlayarak yüksek bir düzey izlemekte ve 55-64 ile 65 ve üzeri yaşlarda en yüksek düzeye ulaştığı görülmektedir. Hastaların %9,7'si daha önce tedavi görmüş olgulardır. Hastaların %65,6'sı (12.100 kişi) akciğer tutulumu, %30,6'sı (5.639 kişi) akciğer dışı organ tutulumu, %3,8'i (713 kişi) hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum göstermiştir. Akciğer dışı organ tutulumu olan olguların cinsiyete göre dağılımı Tablo 2'dedir (11).

\*Sadece akciğer dışı tutulum olan 5.639 olgu ile akciğer ile beraber akciğer dışı organ tutulumu da olan 713 olgu alınmıştır.

Ülkemizde ilaç direnci ile ilgili bir tarama yapılmamıştır. Var olan verilere göre her yıl 250 civarında ÇİD-TB hastası saptanmakta ve tedaviye alınmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalar için bir kayıt yoktur.

Verem savaşı dispanserlerine 2007 yılında kaydedilen hastaların tedavi sonuçları bireysel olarak toplanmıştır. Tüm tüberküloz hastalarında tedavi başarısı %91,0 olarak tespit edilmiştir (yeni hastalarda %92,5 ve tedavi görmüş hastalarda %77,4). Ölüm oranı ise tüm hastalarda %2,9'dur (yeni hastalarda %2,5 ve daha önce tedavi görmüş hastalarda %6,3) (11).

Yayma pozitif akciğer tüberkülozu olgularında kür oranı; 7.487 yeni olguda %60,0 ve 1.282 tedavi görmüş olguda %50,9'dur. Tedavi başarısı (kür + tedavi tamamlama) oranları ise; yeni olgularda %91,8 iken daha önce tedavi görmüş olgularda %75,2'dir (11). (not: kür tanımı, tedavi başarısının bakteriyolojik olarak da doğrulanması durumunda kullanılmaktadır.)

DSÖ, olgu bulma ve tedavi başarı oranları ile Türkiye'yi başarılı ülkelerden saymaktadır.

## **Tüberkülozda hematolojik değişiklikler**

Tüberkülozda çok değişik hematolojik bulgular, hastalığa bağlı ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabilir (12).

### **Eritrositler**

Tüberküloz genellikle kronik hastalık anemisine yol açar. Anemi, sıklıkla normokromik ve normositik bir anemidir. Anemi saptanma oranları değişkendir, %16 ile %76 sıklık bildirilen yayınlardır. Serum demiri, toplam demir bağlama kapasitesi ve transferin saturasyonu azalır; serum ferritini artar, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artar. ESH artışı hastaların dörtte üçünden fazlasında görülür. Toplam vücut demir depoları normal olabilir fakat hematopoez için demir kullanılamaz, kemik iliğinde fazla miktarda hem dışı demir görülür. Demirin gelişmekte olan eritrosit çekirdeğine geçişi önlenir. Eritrosit yıkımı olabilir. Kemik iliğinin eritropoetine yanıtında bozukluk olabilir. Fagositozda ortama salınan laktoferrin demiri bağlayarak, transferine bağlanmasını önler ve normal demir metabolizması bozulur. Bunlar anemiye neden olur.

Mikobakterilerin demiri almaları konusunda yeni bilgiler ilginçtir. Mikobakteriler çevreden demir alabilmek için yüksek çekim özelliği olan **sideroforları** ortama salarlar (13). Sideroforlar, patojenik mikobakterilerde karboksimikobaktinler, saprofitik mikobakterilerde ise eksoçelinlerdir. Bunlar, demiri bağlayıp mikobakteri hücrelerine naklederler. Demiri bağlayan sideroforlar, konakçıda demir eksikliğine yol açar ve hastalığın patogenezine katkıda bulunur. Demirin bakteri hücresinde alınması ve kullanılması sıkı bir genetik kontrol altındadır (14).

Aktif tüberkülozda folat ya da vitamin B12 eksikliğine bağlı makrositik anemi, immün hemolitik anemi, sideroblastik anemi sık olmamakla birlikte görülebilir. Kemik iliği aplazisi, nekrozu olabilir. Nekroz fibrozise neden olabilir. Kemik iliğinde granülomlar, amiloid oluşu da neden olabilir. Kemik iliğini tutan durumlar, eritrositler dışında diğer kan hücre serilerini de etkileyebilir.

### **Beyaz Küreler**

Beyaz küreler, TB bağışıklık yanıtının unsurları olarak büyük bir önem taşımaktadır. Burada TB'nin periferik kanda yaptığı değişiklikler kısaca özetlenmiştir.

Enflamatuar yanıt ile beyaz kürelerde artış olabilir. Nötrofili yüksek oranlarda görülebilir ve bağışıklık yanıtının bir parçasını oluşturur. Eozinofil ve bazofillerde de artış olabilir. Lökositoz, daha yaygın hastalıkta daha fazla görülür (15).

Kemik iliği nekrozu, fibrozisi ve aplazisi ile nadiren de amiloid infiltrasyonu ile beyaz kürelerde düşüş olabilir. Kronik enfeksiyon düşüşe yol açabilir. Çok fazla kilo kaybı olan hastalarda folat eksikliği de beyaz küre azalmasına neden olabilir.

Lökomoid reaksiyon, Pelger-Heut anomalisi, hemofagositik sendrom gibi hematolojik değişiklikler de görülebilir.

Monositoz, %29-60 arasında görülebilir.

Bu patolojiler genellikle tedavi ile düzelir.

Akciğer tüberkülozunda lenfosit sayısında düşüş görülebilir. Hastaların %17-40'ında lenfosit sayısı 1500 ve altında olabilir. Daha yaygın hastalıkta lenfosit sayısı daha düşük bulunmuştur. Özellikle CD4 lenfositlerde düşüş görülür ve genellikle CD4/CD8 oranı 1,0'in üzerindedir (16).

### **Trombositler**

Trombositler, sıklıkla enflamatuar yanıtın etkisi ile artar. Tüberkülozda trombosit sayısındaki artış, ESH ile korelasyon gösterir ve bir akut faz reaktanı gibi kullanılabilir.

Trombositlerin azalması çok sık olmasa da, buna yol açabilen birçok mekanizma vardır. İmmünojenik mekanizmalar, hipersplenizm, dissemine intravasküler koagülasyon sık olmamakla birlikte görülür. Kemik iliğindeki nekroz, fibrozis, aplazi gibi yıkım yapan nedenler de düşüşe neden olabilir.

Değişik mekanizmalarla tüberkülozda koagülasyon eğilimi artabilir.

### **Hematolojik hastalıklar ve tüberküloz**

**Lösemi ve lenfomada** TB'nin bağlı görülme riski konusunda yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar verebilmektedir: görülme oranı toplumla aynı olabildiği gibi 35 kata kadar varan artış da olabilmektedir (17).

Nijerya'da, TB ile en sık birlikte görülen malign durumlar lenfoma ve lösemidir. Hematolojik kanserlerde TB insidansı 2005-2008 arası bir çalışmada %3,4 bulunmuştur (18). G. Afrika'da 1991-2005 arasında 625 çocukluk çağı onkoloji hastasında 57 kesin TB tanısı konulmuş ve yılda %9,1 TB hastalığı ile genel toplumdaki çocuklardan 22 kat daha

fazla TB saptanmıştır. Aktif hastalıkların %47'si, kemoterapinin 1-5'inci aylarında görülmüştür (19). Teksas Üniversitesi Anderson Kanseri Merkezinde 1989-1994 arasında 61.931 kanser hastasında TB sıklığı 100.000'de 90 bulunmuş (59 hasta). Bu oran toplumdan 9 kat fazladır. Yabancı uyruklu, ırksal ve etnik azınlıklarda daha siktir. TB hastalarının %48'i tedavi sırasında gelişmiştir. Hastaların %89'unda akciğerdedir. En çok lösemi hastalarında görülüyor (20). Yeni Delhi'de akut lösemi olan 130 hastada 2 yılda 9 (yıllık %3,5) TB tanısı konulmuştur. AML hastalarında, ALL'ye göre daha fazla TB görülmüştür (21). Rawalpindi'de askeri bir hastanede, 2001-2002'de (1,5 yıl) 213 HKHT yapılan hastada 34 (yıllık %9,4) TB gelişmiştir. Hematolojik bozukluk tanısı ile TB arasında geçen süre ortanca 21 haftadır. Akciğerde 18, dissemine 6, lenf bezi 5, plevra 2, omurga 2 ve perikart tutulumu olan 1 olgu vardır. Tedavi, zamanında ve etkin rejimle başarılı sonuç vermiştir (22).

**Hematolojik kök hücre transplantı (HKHT)** yapılan hastalarda yüksek oranda TB gelişmiştir. HKHT sonrasında tüberküloz endemik bölgelerde daha fazla görülürken, endemik olmayan yerlerde daha az görülmektedir. Endemik olmayan bölgelerde %0,1-0,25 iken, endemik bölgelerde %5,5 görülebilmektedir. Toplum geneline göre 6-62 kat daha sık görülür. TB için risk oluşturan unsurlar, allojenik HKHT, tüm vücuda radyasyon uygulaması ve kronik "graft-versus-host" hastalığıdır (GVHD). Genellikle 5 ay ile bir yıl arasında görülür. Hastaların çoğunda akciğer hastalığı görülür. Ateş, öksürük ve radyolojik infiltrasyonlar olur. Standart tüberküloz tedavisi etkilidir (23).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 1988-1998 arasında HKHT yapılan 351 hasta izlenmiştir. Bunlardan 6 ay süreyle izonyazid kullanan 77'sinde TB gelişmezken, geri kalan 274 olgunun beşinde ortanca 12 ayda (10-47 ay) tüberküloz görülmüştür. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmıştır (p=0,59). TB görülme oranı yüzbin nüfusta 1.825'dir (5/274). Bu hastalardan 4'ünde akciğerde, 1'inde böbrekte TB görülmüştür (24).

#### **Bağışıklığı Baskılanmış Hastada Tüberküloz Tanı Vetedavisi**

Bağışıklığı baskılanmış kişilerde TB hastalığının en sık semptomları ateş ve öksürüktür. TB'nin diğer semptom ve bulguları da görülebilir. İştahsızlık, zayıflama, gece terlemesi, göğüs ağrısı; sistemik tutulumlarda ise genel durum kötüleşmesi; organ tutulumlarında organa özgü bulgular görülür.

Radyolojik olarak tipik erişkin akciğer tutulumu görülebilir, yani üst lop apikal ve posterior ile alt lop apikal segmentleri tutabilir; kaviteler ve heterojen infiltrasyonlar görülebilir. Erişkinlerde atipik kabul edilen görüntüler de olabilir; orta ve alt zonlarda, üst lop anteriorda tutulum olabilir, lenfadenopati, yaygın tutulum, miliyer hastalık, menenjit, organ tutulumları olabilir. HKHT hastalarında akciğer radyolojisi ile tanı güç olabilir. En sık parankimde konsolidasyonlar görülür. Bazen bulgular bronkopnömoniye benzeyebilir. ARDS bulguları görülmüştür. Bilateral minik nodüler lezyonlar ve buzlu cam opasiteleri olabilir. BT bulgularının TB tanısından şüphelenmede daha fazla yardımcı olduğu görülmüştür. Tomurcuklu ağaç görünümü, nodül ve konsolidasyonlar; sınırları daha fazla kontrast tutan lenfadenopatiler görülebilir (25).

Radyolojik bulgular, HKHT sonrasında TB gelişen 10 hastada incelenmiştir. Daha çok bilateral olan lezyonların, orta ve alt zon tutulumu ile üst zon tutulumu farklı değildir. Akciğer alanlarında yamalı tutulum fazladır. Konsolidasyon ve nodüller fazla iken; retiküler, lineer ve buzlu cam görünümlere daha azdır. Kavite azdır. Plevra sıvısı ve lenfadenopati görülür. HKHT yapılan ve TB gelişen 7 hastada toraks BT bulguları incelendiğinde, bilateral ve bütün loplara tutan bir dağılım, düzensiz yerleşimli, daha çok yamalı tutulum görülmüştür. Lezyonların en çok konsolidasyon ve nodüllerden oluştuğu, tomurcuklu ağaç ve buzlu cam lezyonların orta sıklıkta, retiküler, lineer ve miliyer görünümlerin daha az olduğu görülmüştür. BT ile lenfadenopatilerin, akciğer filminden daha fazla saptanabildiği görülmüştür (%70 ve %20) (26).

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda TB dışı mikobakteri (TDM) hastalıkları da son yıllarda daha fazla gösterilmiştir. New York'da Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezinden yapılan bir yayında, 571 hastada 16 (%2,8) kesin tanı kriterlerini taşıyan hastalık saptanmıştır. Bunlardan 6'sında akciğer hastalığı bulunmuştur (27).

Hastalarda tüberkülin cilt testi (TCT) ya da interferon gama salınım testleri (İGST) ile TB'nin latent enfeksiyonu olduğu gösterilebilir, hastalık tanısı konulmaz. Sadece tanıya yardımcı bir bulgudur. Bu testlerin tümü, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, bağışıklığı sağlam hastalara göre daha az duyarlıdır.

Tanıda esas balgamda ya da diğer klinik örneklerde mikobakterinin gösterilmesidir. Ne yazık ki

bağışıklığı baskılanmış hastalarda basilin mikroskopta gösterilmesi ya da kültürde üretilmesi bağışıklığı sağlam hastalara göre daha az orandadır. Patolojik olarak tanıda granülatöz lezyonun gösterilmesi yanında klinik bulgular bir arada düşünülerek karar verilir.

Tedavide standart TB tedavisi kullanılır. Süre olarak da 6 aylık tedavi standarttır. Bu hastalarda ilaç direnci için hızlı duyarlılık testi yapılması önerilir.

### Kaynaklar

1. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle*, 1991; 72:1-6
2. World Health Organization. Forty-fourth World Health Assembly. WHA44/1991/REC/1.1991.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control : epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411
4. World Health Organization. Framework for effective tuberculosis control. WHO/TB/94.179. 1994.
5. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008. Geneva, World Health Organization, 2008. WHO/HTM/TB/2008.393
6. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. WHO / HTM/TB/2009.426.
7. World Health Organization, Stop TB Partnership. The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva, World Health Organization, 2006 WHO/HTM/STB/2006.37, 2006
8. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), second edition. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, The Hague, 2009.
9. Özkara Ş. Yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİD-TB). *Solunum Hastalıkları* 2007; 18:88-92.
10. Bozkurt H, Türkkani MH, Musaonbaşıoğlu S, Güllü Ü, Baykal F, Hasanoğlu C, Özkara Ş. Türkiye'de Verem Savaşı 2009 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara 2009.
11. Türkkani MH, Musaonbaşıoğlu S, Güllü Ü, Yıldırım A, Baykal F, Özkara Ş. Edit. Bozkurt H. Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara 2010.
12. Oyer RA, Schlossberg D. Hematologic Changes in Tuberculosis. Ed.: Schlossberg, David. *Tuberculosis*, 5th Edition. McGraw-Hill, 2006: p 357-364.
13. Gobin J, Horwitz MA. Exochelins of Mycobacterium tuberculosis remove iron from human iron-binding proteins and donate iron to mycobactins in the M. tuberculosis cell wall. *J Exp Med*. 1996;183:1527-1532.
14. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004;84:110-30.
15. Olaniyi JA, Aken'Ova YA. Haematologic profile of patients with pulmonary tuberculosis in Ibadan, Nigeria. *A J Med Sci*. 2003;32:239-242.
16. Garay SM. Pulmonary Tuberculosis. In *Tuberculosis*, Second Edition, edited by William N. Rom and Stuart M. Garay. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004, p: 345-394.
17. Rose DN. Benefits of screening for latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1513-1521.
18. Omoti CE, Olu-Eddo AN, Nwannadi AI. Co-existence of TB and adult haematological cancers in Benin City, Nigeria. *Trop Doct*. 2009;39:205-7.
19. Stefan DC, Kruijs AL, Schaaf HS, Wessels G. Tuberculosis in oncology patients. *Ann Trop Paediatr*. 2008;28:111-6.
20. Libshitz HI, Pannu HK, Elting LS, Cooksley CD. Tuberculosis in cancer patients: an update. *J Thorac Imaging*. 1997;12:41-6.
21. Mishra P, Kumar R, Mahapatra M, et al. Tuberculosis in acute leukemia: a clinico-hematological profile. *Hematology*. 2006;11:335-40.
22. Khan B, Ahmed P, Ullah K, et al. Frequency of tuberculosis in haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15:30-3.
23. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:22-48
24. Budak-Alpdogan T, Tangün Y, Kalayoglu-Besisik S, et al. The Frequency of Tuberculosis in Adult Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transpl* 2000; 6:370-374.
25. Jung JI, Lee DG, Kim, YJ, et al. Pulmonary tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation radiologic findings. *J Thorac Imaging* 2009; 24:10-16.
26. Jung JI, Lee DG, Kim, YJ, et al. Pulmonary tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation radiologic findings. *J Thorac Imaging* 2009; 24:10-16.
27. Weinstock DM, Feinstein MB, Sepkowitz KA, Jakubowski A. High rates of infection and colonization by nontuberculous mycobacteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1015-1021.