

Panel 3 sunuları

TÜBERKÜLOZ SAVAŞINDA SORUNLAR

Yöneten: Ahmet SANIÇ

- Tüberküloz niye eradike edilemiyor ?
Ahmet SANIÇ
- Akciğer dışı tüberküloz olgularına yaklaşımımız nasıl olmalı ?
Salih HOŞOĞLU
- Tüberküloz ile savaşta yeni ilaçlara, aşılarla umutla bakabilir miyiz ?
Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
- Tüberküloz tanısı ve epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen laboratuvar sonuçlarına yaklaşımımız nasıl olmalı ?
Orhan Kaya KÖKSALAN

TÜBERKÜLOZ NİYE ERADİKE EDİLEMİYOR ?

Ahmet SANIÇ

Qafqaz Üniversitesi, BAKÜ, AZERBAIJAN
asanic@qafqaz.edu.az

ÖZET

İnsanlığın en eski sorunlarından biri olan tüberküloz, tanı-tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler ve uygulanmakta olan eradikasyon programlarına rağmen başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere dünyanın her yerinde halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tüberküloz eradikasyon programlarındaki başarısızlık nedenleri; (i) basilin kompleks ve kalın hücre duvarı yapısı nedeni ile fagositozdan kurtulması, (ii) lezyonlarda dormant duruma geçen tüberküloz basilinin bağışıklık sistemi etkisinden kurtularak on yıllardan sonra hastalık oluşturmaması, (iii) etkili bir aşısının keşfedilememiş olması, (iv) hastalığın tanısında yaşanan zorluklar, (v) tedavisinin uzun sürmesi, (vi) düşük sosyoekonomik bölgelerde yaygın olarak görülmesi, (vii) HIV enfeksiyonu ve çok ilaca dirençli tüberküloz olgularının artması ve (viii) eradikasyon programlarının 10 yıllar boyunca aynı kararlılıkta uygulanamamasındandır. Tüberküloz sorunu Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri doğrultusunda eradikasyon programına tam olarak uyulması ve yeni aşı, ilaç ve tanı metodlarının geliştirilmesi ile çözülebilir.

Anahtar sözcükler: ÇİD-TB, çok ilaca dirençli tüberküloz, eradikasyon, tüberküloz

SUMMARY

Why Can Tuberculosis Not Be Eradicated ?

Tuberculosis, a problem of humanity that dates back to ancient times, still lingers on as a public health issue in developing countries as well as the other countries of the world despite significant developments in diagnosis-treatment methods and eradication programs in use. The reasons for the eradication programs not being successful are as follows; (i) the tuberculous bacilli can get away from phagocytes due to its thick cell wall and complex nature, (ii) the fact that the tuberculous bacilli which becomes dormant in lesions can be active again after decades can cause illness, (iii) an effective vaccination has not been discovered yet, (iv) problems come up in the diagnosis process, (v) treatment takes a long time, (vi) it is wide-spread in low socio-economic regions, (vii) the increase observed in cases of HIV infection and multi-drug resistant tuberculosis, (viii) the eradication programs have not been applied with the same decisiveness for decades. The matter of tuberculosis can be resolved with applying the eradication programs projected by the World Health Organization completely, and developing new vaccinations, drugs and methods of diagnosis.

Keywords: eradication, MDR-TB, multi-drug resistant tuberculosis, tuberculosis

Tüberküloz tedavi edilebilir olmasına karşın en çok ölüme yol açan enfeksiyon hastalığı olması, kontrol altına alınabilir olmasına karşın giderek görülme sıklığının artması nedeni ile bulaşıcı hastalıkların en önemlilerinden biri olmaya devam etmektedir. Tüberküloz kemoterapisinin kullanıma girdiği 1950 yılından sonra antitüberküloz ilaçlar yardımı ve BCG (Bacille Calmette Guérin) aşısı uygulamaları ile tüberkülozun eradike edilebileceği iddia edilmiş, ancak hastalığın birkaç yıl kontrol altına alınma-

sından sonra, özellikle son 20 yılda birçok ülkede çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) olgularında artma gözlenmiştir^(1,2,4,5,6,9).

Dünya nüfusunun 1/3'ünün (yaklaşık 1.7 milyar insan) tüberküloz basili ile enfekte olduğu ileri sürülmektedir. 2006 yılında tahmin edilen yeni tüberküloz olgularının sayısı 9.2 milyondur (100,000 nüfusta 139); bunların 4.1 milyonu yeni yayma pozitif olgudur (toplamın % 44'ü) ve 0.7 milyonu HIV pozitif olgudur (toplamın % 8'i). Hindistan, Çin, Endonezya, Güney Afri-

ka ve Nijerya, mutlak hasta sayıları açısından en çok hasta olan ülkelerdir. Afrika Bölgesi, nüfusa göre en yüksek insidansa sahiptir (100,000 nüfusta 363)⁽¹⁴⁾.

Global tüberküloz kontrol programının temel hedefi tüberküloz olgularının % 70'ini tespit etmek ve yeni bulunan smear pozitif olguların % 85'ini tedavi etmektir. Ayrıca 2015 yılında, 1990 yılına göre prevalans ve ölüm oranlarının yarıya indirilmesi hedeflenmiştir. Tüberkülozla savaşta Dünya Sağlık Örgütü "doğrudan gözetimli tedavi stratejisini (DGTS)" esas almaktadır. Bu strateji, semptomatik hastalarda pasif yöntemle bakteriyolojik tanı, gözetimli kısa süreli tedavi, kayıt-raporlama-analiz sistematığının kurulması, ücretsiz ilaç ve bütün bunları yürütmek için politik iradenin ortaya konması unsurlarını içermektedir^(1,2,4,5,9,14).

Tüberküloz eradikasyon programının başarısızlık nedenleri aşağıda sunulmuştur:

(1) *Mycobacterium tuberculosis*'in bağışıklık sistemi tarafından yok edilemeyişi ve yıllar sonra hayatın herhangi bir döneminde hastalık olarak ortaya çıkması

Sıklıkla solunum yoluyla alveole ulaşan basil alveolar makrofajlarca fagosite edilir. Bu dönemde mikobakterilerin yıkılarak yok edilmesi alınan mikobakterilerin virulansı ve konak fagositlerinin intrinsek mikrobisidal kapasitelerine bağlıdır. Genellikle aktive olmamış makrofajların içindeki basil üremeye devam eder ve daha sonra makrofajları parçalayarak yeni hücreleri infekte eder.

Bölgeye gelen monositler makrofajlara dönüşür; bunlar basilleri daha kolay fagosite eder. Fakat tüberküloz basilinin kalın ve kompleks hücre duvarı ve makrofajların fagositoz mekanizmalarını olumsuz yönde etkilemeleri nedeni ile bakteri tahrip edilemez (Tablo 1). Bu devrede mikobakteriler logaritmik olarak çoğalır, olay yerine monositler birikmeye devam eder.

Basiller lenf yoluyla komşu lenf bezlerine taşınır; kan akımına karışan basiller kemik iliği, dalak, böbrek, karaciğer ve merkezi sinir sistemine yayılır.

Olayın başlangıcından 2-4 hafta sonra kendilerine sunulan antijen ile aktive olan T_{helper}

Tablo 1: Fagositoza karşı tüberküloz basilinin savunması⁽¹⁰⁾.

1. Fagozom-lizozom birleşmesinin önlenmesi
2. Fagolizozomdan sitoplazmaya kaçış
3. Lizozom içeriğinin alkalizasyonu
4. ROI'nin inhibisyonu (katalaz üretimi ve kalın lipid duvar)
5. iNOS gen aktivasyonunun baskılanması
6. Lizozomal enzimlere direnç (hücre duvarı yüksek mol ağırlıklı lipidleri aracılığıyla)
7. Makrofajlarda CD1 ve Fas molekül yapımının baskılanması
8. Makrofaj aktive edici moleküllerin yapımının önlenmesi
9. Metabolizma veya hücre döngüsünün durdurulması

hücreleri bölgeye gelir. Bu T_{helper} hücreleri saldıkları sitokinlerle makrofajları aktive eder. Makrofajların basilleri öldürme yeteneği artar. Bu devrede basillerin logaritmik çoğalması durur. Primer lezyonun merkezinde solid peynirleşme nekrozu gelişir ve oluşan anaerobik ortam tüberküloz basilinin hücre dışı üremesini inhibe eder. Bakteriler **dormant** hale geçer. Ancak, immun denetim yetersiz kalırsa hastalık sınırlı kalmaz, ilerler **primer infeksiyon** gelişir; veya dormant hale gelen lezyonlar sonraki dönemlerde (on yıllar sonra) immun sistemin herhangi bir nedenle zayıflaması durumunda yeniden aktive olabilir, **post primer** tüberküloz gelişir^(3,4,6,12,13).

Tüberküloz ile infekte olan şahısların % 85-90'ında mikroorganizmalar tüberkül adı verilen sessiz infeksiyon odaklarında tutulur ve klinik belirti vermez, yani hastalık oluşturmazlar. Basille infekte şahısların % 3-4 kadarında basille karşılaşma sonrasındaki bir yıl içinde hastalık gelişebilir; % 5-15 olguda hastalık hayatın herhangi bir devresinde "geç nüks" biçiminde hastalık haline dönüşebilir. Bu nedenle tüberküloz eradikasyon programları kararlılıkla, hiç ara verilmeksizin uzun yıllar devam ettirilmelidir^(3,4,6,12,13).

(2) Tüberküloza etkin olabilecek aşısının henüz bulunamamış olması

Hastalığın en yaygın formu olan erişkin akciğer tüberkülozda BCG aşısının koruyuculuğunun İngiltere'de % 80'lerde, Hindistan'da ise % 0'larda olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Teorik olarak bunun nedeninin ılıman ve tropikal iklim altında çevresel yoğun mikobak-

terilere maruz kalan insanlarda BCG aşısının koruyuculuğunun azalması yanında, helmintik enfeksiyonlar gibi diğer patojenler ile ko-infeksiyon varlığı ve aşının genetik değişikliğinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Tüm bu verilerden sonra büyük hayaller ile başlatılan ve tüm dünyada BCG aşısının tüberküloz insidansını dramatik olarak düşüremeyeceğinin anlaşılması ile bir çok araştırmacı yeni aşı çalışmalarına başlamışlardır. BCG aşısının bu haliyle çocukluk çağı tüberkülozunun menenjit ve milier gibi ağır formlarından koruduğu ancak bilinmeyen nedenlerden dolayı erişkinlerde koruyuculuğunun olmadığı gösterilmiştir. Üstelik son zamanlarda yapılan kontrollü geniş çaplı çalışmalarda BCG aşısının etkinliğinin bilinenin aksine 10 yıldan sonra kaybolduğu ile ilgilidir^(1,2,3,5,6,11).

(3) Tüberküloz tedavisinin uzun sürmesi

Tüberküloz tedavisinin başlıca amacı tüberküloz basillerini hızla öldürürken, ilaç direnci gelişimini önlemek ve konakçı dokularından persistan basilleri temizleyerek nüks gelişimini önlemektir. Tüberküloz tanısı alan hastalara, kür sağlayacak ilaç kombinasyonu ile etkin bir tedavi rejimi oluşturulmalıdır.

Tüberküloz tedavisini düzenli, kesintisiz sürdürmek ve tamamlamak çok önemlidir. Bu nedenle hastalara gözetimli tedavi uygulanmalıdır. Hastaneye yatırmak, gözetimli tedavi ile eşdeğer değildir, hastanede de hastanın ilaçlarının içtiği görevli bir hemşire, hastabakıcı veya doktor tarafından görülmelidir. Uzun süreli tedavilerde ilaçların kesintisiz kullanımında problemler yaşanmaktadır. Bu problemin önlenmesi için tedavi başlangıcında hekim, her hastaya, tüberküloz seyri, tedavisi, ilaç yan etkileri konusunda ayrıntılı bilgi vermeli ve hastanın sorularını cevaplamalıdır. Tedaviye uyumsuzluk, tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci gelişiminin en önemli sebebidir. Hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

Toplum eğitimi için; okullarda, askerlik sırasında, hapisane, bakımevi gibi toplu yaşanan yerlerde tüberküloz konusunda seminerler düzenlenmeli, broşürler dağıtılmalıdır. Tüberküloz ilaçlarının sağlık personeli gözetiminde

içirilmesi ve içirilen her dozun kayıt altına alınması mantığına dayanan bu uygulamaya hasta ve ailesinden süratle direnç gelmektedir. Hastalığa önem vermediklerinin düşülmesi, ilaç içme beceriksizliği ile suçlanma, sağlık kurumuna güven duygusu verememe gibi algılandıklarını düşünmekte ve ilaçların kendilerine verilmesini istemektedirler. Burada uzun tedavi süresi, birkaç hafta sonra görülecek klinik iyileşmeden sonra doz atlama ve bunun bir süre tutuma dönüşmesi sonucunda dirençli tüberküloz formuna dönüşme tehlikesi çok iyi anlatılarak hasta ve ailesi ile iş birliği sağlanmaya çalışılmalı ve ilacın bölge sağlık ocağında içilmesi yolunda mutabakata varılması sağlanmalıdır. DGTS'ye direnen hastalar ile yapılan psikolog görüşmeleri uyumu artırmaktadır^(2,4,8).

(4) Tüberküloz HIV birlikteliği

Human immunodeficiency virus (HIV)'ün neden olduğu akkiz bağışıklık yetmezlik sendromu (AIDS) tüberküloz sıklığında artışa neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre 1997 yılında 8 milyon olan yeni tüberküloz olgu sayısı 2000 yılında 8.3 milyona çıkmıştır ve bu artışın nedeni özellikle AIDS sıklığının artmasına bağlanmıştır. Tüberkülin pozitif HIV enfekte kişilerde her yıl % 8 olguda aktif tüberküloz gelişir. HIV enfekte kişilerde normal toplumdan 500 kat fazla aktif tüberküloz gelişir.

Tüberkülozun yıllık artış hızı % 6'dır ve bu olguların % 7'si HIV enfeksiyonu ile ilişkilidir; Afrika'da ise bu oran % 31'dir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde HIV ile enfekte olguların yarısında tüberküloz görülmektedir ve solunum yolu enfeksiyonları içinde ilk sırayı almaktadır. Gelişmemiş ülkelerde çoğu HIV enfeksiyonu tanısı tüberküloz tanısı alan olguların incelenmesi sırasında konulmaktadır^(3,7,12).

(5) *M.tuberculosis*'in tanısının zor konması, laboratuvar tanı ve antitüberküloz duyarlılık testlerinin uzun sürmesi

Tüberküloz hastalarının erken tanı ve tedavisi bu hastalıktan toplumu korumada en etkili yoldur. Klinik, radyolojik, bakteriyolojik, histolojik ve hayvan deneyleri yanında yeni teşhis metodları geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, hastalığın kesin tanısının etkenin kültürde üretilmesi ve tanımlanması ile mümkün olacağını bildirmektedir.

Akciğer grafisinde görülen lezyonlar tüberkülozu düşündürebilir, fakat gerek tüberküloza bağlı lezyonların çok çeşitliliği gerekse diğer hastalıklarda benzer radyolojik bulguların ortaya çıkabilmesi nedeniyle hiçbir radyolojik bulgu tüberküloza özgü sayılamaz. PPD deri testi kişilerin doğal infeksiyon veya BCG yolu ile tüberküloz basili ile karşılaşmış olmalarını ortaya koyar. Pozitif deri testi tüberküloz hastalığının varlığını veya yokluğunu da ortaya koymaz, sadece o kişinin tüberküloz basili antijeni ile daha önce karşılaştığını belirtir.

Klasik bir olguda üç haftadan daha fazla devam eden öksürük, nedeni bulunamayan ateş, hemoptizi, gece terlemesi, zayıflama gibi semptomların varlığında üç balgam yaymasında aside rezistan basil (ARB) aranması rutin uygulamaya girmelidir. Balgamın mikroskopik incelenmesi, özgüllüğü yüksek, uygulaması kolay ve ucuz, saha çalışmalarında kolayca yapılabilen bir tetkiktir. Kültür pozitif olguların yaklaşık % 70'ini saptayabilmekte, ancak teksif yapılamayan şartlarda duyarlılığı düşmektedir. Mikroskopik incelemede ARB'in görülebilmesi için klinik örneğin mililitresinde yaklaşık 10,000 bakteri olması gerekir. Ayrıca mikroskopik inceleme sonucu saptanan basilin tüberküloz basili veya hangi tür mikobakteri olduğu konusunda karar verilemez.

Üreme özellikleri ve klasik biyokimyasal testlerle mikobakterilerin tanımlanması, katı besiyerinde tatmin edici üremenin gözlenmesinden 3-6 hafta sonra yapılabilir. Üretilmiş olan mikobakterilerin klasik metodlarla tür seviyesinde tanımlanabilmesi için uzun süreye gereksinimleri yanında test sayısının fazla olması, uygulama ve değerlendirme zorluklarını da beraberinde getirmektedir. Hızlı kültür yöntemlerinden radyometrik Bactec 460 ve MGIT sisteminde (BD Biosciences) kullanılan NAP (p-nitro- α -asetilamino- β -hidroksipropiofenon) testi tüberkülozu non-tüberküloz mikobakteriden ayırabilmektedir.

Tüberküloz laboratuvarı uygulamalarında daha kısa zamanda sonuçlanan moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Rutin uygulamalarda,

kültür ve fenotipik özelliklere dayanan tüberküloz identifikasyon ve duyarlılık yöntemlerinin altın standart olduğu göz ardı edilmeksizin moleküler yöntemlerin kullanılması yararlı olacaktır. Ancak yeni metodlar mali kaynak ve yetişmiş insan gücüne ihtiyaç göstermektedir.

Center for Disease Control and Prevention (CDC)'nin 1993 yılındaki raporunda, her hastadan izole edilen tüberküloz basiline primer antitüberküloz ilaçlarının duyarlılık testinin yapılması gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca, yeterli tedavi almasına rağmen üçüncü ayın sonunda kültür pozitifliği devam eder veya tedaviye klinik cevap vermez ise hastaların izolatlarına duyarlılık testi tekrarı önerilmektedir^(6,11).

(6) Sosyoekonomik etkenler

Bölgesel ve kişisel sosyoekonomik durum önemlidir. Kent varoşlarında risk yüksektir. Kalabalık yaşam koşulları ve toplumda doğal direncin düşük olması tüberkülozun hızlı yayılmasından sorumlu ana faktörlerdendir. Düşük sosyoekonomik düzey (kalabalık yaşam, yetersiz beslenme, kontrol önlemleri eksikliği/yokluğu), bakımevinde kalma, hapisnede bulunma, alkolizm riski artıran durumlardır. Bu bölgelerde yaşayanların tüberküloz hastalığı ve ondan korunma konularında bilgileri ve hassasiyetleri çok azdır. Ayrıca, sosyoekonomik gelişmeyi tamamlayamamış devletlerin tüberküloz eradikasyon programlarında yetersizlikler vardır.

Tüm dünyada 16 milyondan fazla olan tüberkülozlu hasta sayısının % 80 kadarı 22 ülkede bulunmaktadır. Dünyada tüberküloz hastalarının % 80'ini kapsayan, en çok hastanın olduğu bu ülkeler yüksek hasta yükü olan ülkeler olarak ele alınmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere diğer ürkütücü bir gerçek tüberküloz hastalarının ancak % 46'sının saptanabildiği ve bunların da yarısından azının tedavi imkanına kavuşabildiğidir.

Gelişmiş ülkelerde infekte bireylerin % 80'i 50 yaş ve üzerindeki yaş gruplarında saptanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yıllık infeksiyon riski % 0.1-% 0.01 oranında olup bu oran her yıl % 10'dan fazla azalmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere ise infekte bireylerin % 77'si 50 yaş altında olup, bu ülkelere yıllık infeksiyon riski

% 0.5-% 2.5 oranında olup azalma oranı daha düşüktür^(1,2,5,9,14).

(7) Tüberküloz eradikasyonunda devletin uzun süreli kararlı politikalarındaki yetersizlikler

Devlet programlarında tüberküloz hastalığının ihmal etmesi sonucu kontrol sistemleri kötüleşmiş ve hatta birçok yerde kaybolmuştur. Kontrolün yokluğu ya da uygun olmaması hastalığın artışı ile birlikte ilaca dirençli tüberkülozun artmasına yol açmıştır. Tüberküloz ve HIV enfeksiyonunun birlikte olduğu hallerde, HIV'in endemik olduğu yerlerde tüberküloz patlayıcı tarzda artış yapmıştır.

Türkiye'de, endemik olarak bulunmasına rağmen, tüberkülozun epidemiyolojisi ile ilgili yeterli, güvenilir güncel veri ne yazık ki yoktur. Ülkemizde 1950'li yıllarda tüberkülozun eradikasyonu konusunda geniş çaplı program başlatılmış, ancak daha sonra program aynı hızda sürdürülememiştir. Son 23 yıldır (1982'den beri) ülkemizde prevalans çalışması yapılmamıştır. Son 20 yılda değişik illerde yapılan okul çalışmaları ve diğer çalışmalar vardır, ancak sistematik bir veri yoktur. BCG aşısını rutin uygulamamız nedeniyle enfeksiyon riski hesaplamaları yapılamamakta ve dispanserlere kayıtlı hastalar dışındaki hastaların sayıları ve özellikleri sağlıklı şekilde bilinmemektedir.

Ülkemizde bakteriyolojik tanı koymak konusunda ciddi eksiklikler vardır. Dispanserlerin Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı'na gönderdiği sonuçlara göre hastaların % 24'ü mikroskopi pozitif bulunmuştur. Bu pozitiflik oranı yanıltıcıdır; çünkü, verem savaş dispanserleri kendi saptadıkları pozitiflikleri bildirmekte, hastanede ve diğer özel sağlık kurumlarında saptanan pozitifliklerin tümü kayıtlara geçmemektedir. Ayrıca ülkemizde tedavi sonuçlarının raporlanmasında da sorunlar vardır.

Ülkemizde yeni hastalarda standart dışı tedaviler azalmakla birlikte hâlâ vardır. Eski hastalarda ise hatalı tedaviler, etkisiz ilaçları uzun süreler kullanma şeklindeki uygulamalar azalmakla birlikte devam etmektedir. Tanı konulan hastaların tedavilerinin sürdürülmesi ve tamamlanmasında sorunlar vardır. Tanı konul-

muş hastaların bildirimleri ve verem savaşı dispanserlerine nakledilmelerinde eksiklikler vardır. DGTS uygulaması ülkemizde plot uygulamalar halinde devam etmektedir; daha uygun hale getirilmelidir^(1,2,5,9,14).

Sonuç olarak tüberkülozun son yıllarda tüm dünyada artış göstermesinde, ülkeler arası seyahatlerin/ göçlerin artması, HIV endemisi gibi faktörlerin yanı sıra, devletin, hekimlerin tüberküloz kontrol programlarına uymaması, gözetimsiz tedavi uygulamaları ile yetersiz tanı ve tedavi yaklaşımları önemli rol oynamaktadır. Bir toplumdaki tüberküloz kontrolü, eradikasyon programlarının taviz vermeksizin uygulanması ile sağlanır.

KAYNAKLAR

1. Corbett L, Raviglione M: Global burden of tuberculosis: past, present and future, "Cole ST, Eisenach KD, McMurray DN, Jacobs WR (eds): Tuberculosis and Tubercule Bacillus" kitabında s.3-14, ASM Press, Washington DC (2005).
2. Enarson DA, Chiang CY, Murray JF: Global epidemiology of tuberculosis, "Rom WR, Saray M (eds): Tuberculosis, 2nd ed." kitabında s.13-29, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia (2004).
3. Flynn JL, Chan J: Immunology of tuberculosis, Annu Rev Immunol 2001;19:93-129.
4. Iseman MD (Çeviren: Özkara Ş): Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu, s.1-19, 63-96, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara (2002).
5. Kılıçaslan Z: Dünyada ve Türkiye'de tüberküloz epidemiyolojisi ve kontrolü, "Uzun Ö, Ünal S (eds): Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Cilt 2" kitabında s.821-33, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2002).
6. Kocabaş A: Akciğer tüberkülozu, "Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 1" kitabında s.538-91, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).
7. Leblebicioğlu H: AIDS ve tüberküloz, 21.Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu, Sempozyum Kitabı s.156-62, Samsun (2003).
8. Özcan A: Tüberküloz olgularına yaklaşımda doktor neleri yapmalı, neleri yapmamalı ? 21.Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu, Sempozyum Kitabı s.233-40, Samsun (2003).

9. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H: Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı, Sağlık Bakanlığı, Verem Savaş Daire Başkanlığı, Ankara (2003).
10. Öztürk R: Tüberkülozda doğal direnç ve risk faktörleri, 21.Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu, Sempozyum Kitabı s.48-57, Samsun (2003).
11. Saniç A: M.tuberculosis ve fagozom, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.192-3, Kuşadası (2004).
12. Saniç A, Çoban AY (eds): Mikobakteriler ve Laboratuvar Tanı 1999, Samsun (1999).
13. vanCrevel R, Ottenhoff TH, van der Meer JW: Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis, Clin Microbiol Rev 2002; 15(2):294-309.
14. World Health Organization: Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing, WHO Report 2008, WHO, Geneva (2008).