

ÇOK İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZDA AİLE İÇİ BULAŞ: AYNI AİLEDE YEDİ OLGU*

Ümit TÖZALGAN¹, Gönül ŞENGÖZ², Sibel AL³, Sevim MAVİ³, Mehmet BAKAR²

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

³Bağcılar Verem Savaş Dispanseri, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada 11 kişilik aileden yedisi çok ilaca dirençli tüberküloz olan sekiz olgu incelenmiştir. İndeks olgu 23 yaşında erkek hasta, Güneydoğu Anadolu bölgesinden İstanbul'a çalışmak için gelmiş ancak hastalanınca aile üyeleri farklı zamanlarda ona bakmak için yanına gelmişler ve İstanbul'a yerleşmişler. 11 kişi iki odalı bir evde oturuyor ve kaymakamlık fonundan yardım alarak geçiniyorlar. Temaslı taraması sırasında ailede beş kardeşte ve iki kuzende de tüberküloz saptandı.

Olgularda tanı mikrobiyolojik ve radyolojik olarak kondu. Balgamda aside dirençli bakteri sekiz olguda pozitif bulundu (bir olguda açlık mide sıvısında) ve yedi olguda Löwenstein-Jensen besiyerinde üreyen ve Mycobacterium tuberculosis complex olarak tanımlanan bakterilerde, TK Otomatize Antibiyogram (Salubris, Inc. MA, USA) sistemiyle izoniazid ve rifampisine direnç tespit edildi. Tedavi ofloksasin, sikloserin, paraaminosalisilik asid ve protionamid olarak değiştirildi.

Çok ilaca dirençli tüberküloz, yönetimi zor ve tedavisi pahalı bir tablodur ve toplum sağlığını tehdit eden en önemli unsurlardan biridir. Solunum yolu ile bulaşan bu hastalıkta, yakın temaslıların hastalık yönünden taramaları, olguların erken bulunması ve yeni olguların ortaya çıkışının engellenmesi açısından çok önemlidir.

Anahtar sözcükler: aile içi bulaş, çok ilaca dirençli tüberküloz, temaslı taraması, TK Otomatize Sistem

SUMMARY

Intrafamilial Transmission of Multidrug Resistant Tuberculosis: Seven Cases in a Family

We evaluated eight cases (six brothers and sisters and two cousins), seven of whom were multidrug resistant tuberculosis (MDR TB) in a family of 11. Index case, 23 years old male, migrated to Istanbul from southeastern part of Turkey to work, and after he got sick, family members came to look after him on different times and settled. They all live in a place with two rooms and got governmental help. During case contact screening, the disease was detected in other seven cases. The diagnosis was made by microbiological and radiological tests. Sputum microscopy was positive in eight cases (one in gastric fluid) for acid fast bacilli and Lowenstein Jensen cultures were positive for Mycobacterium tuberculosis complex in seven cases. Antituberculous drug resistances were searched by TK Automated Antibigram System (Salubris, Inc. MA, USA). Isoniazid and rifampicin resistance were detected. Therapy was switched to ofloxacin, cycloserine, para-aminosalicylic acid and prothionamid.

MDR TB is difficult to manage, has an expensive treatment and is also one of the most important factors threatening public health. Screen of close contacts is very important in this respiratory transmitted disease for early diagnosis of cases and prevent new infections.

Keywords: contact screen, intrafamilial transmission, multi-drug resistant tuberculosis, TK Automated System

GİRİŞ

Tarih boyunca insanlar için sorun olan

tüberküloz (TB) hastalığının insidansında 1980'li yıllara kadar belirgin bir azalma saptanırken, bu tarihten sonra hem HIV/AIDS olgularının artışı

İletişim adresi: Ümit Tözalgan, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

Tel: (0532) 375 32 33

e-posta: umittozalgan@hotmail.com

Alındığı tarih: 08.09.2010, yayına kabul: 29.12.2010

*25.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No. 39 (28 Nisan-02 Mayıs 2010, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)

hem de tedavi edilemeyen dirençli olgular ve bunların toplumu infekte etmeleri nedeniyle tekrar olgu sayılarında tırmanış görülmüştür. Bugün dünyada TB yükü yüksek olan 22 ülke vardır ve hastaların çoğu bu az gelişmiş ülkelerde yaşamaktadır⁽¹⁷⁾. TB ile mücadelede hastaların erken yakalanması, tedavilerinin tamamlanması ve dirençli olguların saptanarak uygun şekilde tedavi edilmeleri önemlidir. Tıp dünyası uzun zamandır TB hastalığından haberdar olmasına karşın etkili kemoterapötiklerin bulunması ancak son yüzyılda gerçekleşmiştir. TB tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı bakteride saptanan direnç primer ya da sekonder olabilir. Mevcut ilaçlarla tüberkülozlu olguların çoğu tedavi edilebilirken, tedavinin uzun ve çok ilaç içeriyor olmasına bağlı olarak hasta uyumunun yetersizliğinden kaynaklanan sekonder direncin önüne geçilememiştir. Bugün, çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD TB) ile karşı karşıyayız ve tedavi için etkin ve yeni ilaçlara ihtiyaç vardır. Bu sağlanana kadar yapılması gereken, tüberkülozlu olgularda mikroorganizmanın saptanması ve duyarlılığa yönelik hızlı ve doğru tekniklerle erken tanı ve doğrudan gözetimli tedavi stratejisi uygulanması ile tedavilerinin tamamlanması ve direnç gelişiminin önlenmesidir. Tüberkülozun kontrolü multifaktöryeldir ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarları kısa sürede doğru tanı ve direncin takibi açısından önemli bir role sahiptir.

Bengisun ve ark.⁽³⁾ yaptıkları çalışmada çok ilaca direnç oranını % 5.8 olarak bulmuşlardır. Saygan ve ark.⁽¹⁴⁾ Ankara'da bölge laboratuvarıyla ortak yaptıkları çalışmada ÇİD oranını % 7.9, Senol ve ark.⁽¹⁵⁾ benzer bir çalışmada % 5.8 bulmuşlardır.

Solunum yolu ile bulaşan bu hastalıkta yeni hastaların erken tanınması, toplumda oluşacak infeksiyon havuzuna etkisi açısından birincil önemdedir. Temaslı taramaları, yakın temasın bulaşmada önemli olduğu bu hastalıkta toplumu koruma açısından da asıldır. Hasta ile yakın ve uzun teması olan kişilere bulaşma olasılığı fazladır. Bunlar aile bireyleri, aynı evi paylaştığı arkadaşları, iş yeri arkadaşları olabilir. Temaslılar, hasta tanı aldıktan sonraki en kısa sürede (bir hafta içinde) kontrolden geçirilir. Temaslının öyküsü alınır, fizik muayenesi yapı-

lır ve akciğer filmi çekilir. Semptomu olanlar ve/veya filmde patolojik görüntü bulunanların en az üç kez balgam yayması ve kültürü yapılır. Ayrıca temaslılara tüberkülin cilt testi uygulanır. İkinci ve üçüncü muayeneler 2-3 ay aralarla yapılır⁽¹¹⁾. Yedi ÇİD TB olgusunun sunulduğu bu çalışmada aile içi bulaşın ciddiyeti ve temaslı taramasının önemi vurgulanmıştır.

OLGULAR

Onbir kişilik bir ailede yedisi ÇİD TB olan sekiz olgu (altı kardeş ve iki kuzen) incelendi. Hastaların tanıları mikrobiyolojik ve radyolojik olarak kondu. Mikrobiyolojik tanıda direkt balgam mikroskopisi ve kültür yapıldı. Balgam örneği, NaOH/NALC yöntemiyle dekontaminasyon ve konsantrasyon işlemi takiben Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerine (Gül Biyoloji Laboratuvarı, İstanbul) ekildi ve boyama için preparat hazırlandı. Önce auramin-rodamin (Salubris auramine floresan aside dirençli boyama seti) boyasıyla boyanan preparatlar floresan mikroskopta incelenerek pozitif bulundu ve takiben Ehrlich-Ziehl-Neelsen aside dirençli boyama yöntemiyle boyandı. LJ besiyerinde haftada iki kez üreme varlığı takip edildi ve kültürde üreme saptandığında TK Otomatize Antibiyogram Sistemiyle (Salubris, Inc. MA, USA) bakteri identifiye edilip 4 major antitüberküloz ilaç için direnç testi yapıldı.

İndeks olgu: 23 yaşındaki erkek hasta, Güneydoğu Anadolu bölgesinden İstanbul'a çalışmak için gelmiş ve bir tekstil atölyesinde çalışmaya başlamış. Nisan 2007'de Verem Savaşı Dispanserine öksürük ve zayıflama yakınmaları ile başvuran hastaya balgamda direkt mikroskopi pozitifliği ve radyolojik bulgularla akciğer TB tanısı konmuş ve dört majör antitüberküloz ilaçla tedavi başlanmış. Yapılan kültürde LJ besiyerinde üreme olduktan sonra *M.tuberculosis* complex olarak identifiye edilen bakteri, TK Otomatize Antibiyogram sistemiyle izoniazid ve rifampisin dirençli bulununca hastanın tedavisi ofloksasin, sikloserin, paraaminosalisilik asid (PAS) ve protionamid olarak değiştirildi.

Daha sonra ailenin diğer fertleri de İstanbul'a gelmişler. Sonuç olarak 11 kişi iki

odali bir evde oturuyor ve kaymakamlık fonundan yardım alarak geçiyorlar. Kardeşlerinden ikisinin daha tekstil işçisi olarak çalıştıkları öğrenildi. Yapılan aile taramaları sırasında farklı zamanlarda 5 kardeşine daha akciğer TB tanısı konuldu. Aralık 2007'de ikinci olguya ve Ocak 2008'de dördüncü olguya daha tanı kondu. Olguların dördünde balgamda direkt mikroskopi pozitifliği ve radyolojik olarak TB ile uyumlu lezyonlar saptandı ve LJ kültürlerinde üreme oldu ve TK Otomatize Antibiyogram duyarlılık testinde izoniazid ve rifampisin direnç bulundu. Haziran 2008'de 7. olguya tanı kondu ve Ekim 2008'de 11 yaşındaki kız çocuğunun açlık mide sıvısı incelendi ve aside dirençli bakteri pozitif bulundu, ancak kültürlerinde üreme olmadı. Bu olguya da dirençli TB tedavisi başlandı. İndeks olgunun farklı evlerde oturan ancak arada bir ziyarete gelen iki kuzeninde de -bir tanesi işsiz ve diğeri ise Isparta'da üniversite öğrencisi-tarama sırasında akciğer tüberkülozu saptandı ve işsiz olan kuzende üreyen bakteri 4 majör ilaca (izoniazid, rifampisin, streptomisin, etambutol) dirençli bulundu. Olgular ve özellikleri tabloda gösterilmiştir. Suşlar moleküler çalışmalar için saklanmaktadır.

Tüm olgularda tedaviye başlanmış, olup indeks olgu dışındakiler tedavileri sürerken İstanbul'dan ayrılıp memleketlerine dönmüşlerdir.

TARTIŞMA

Tüberküloz uzun zamandır tedavisi bilinen bir hastalık olmasına rağmen eradike edile-

memiştir. Aktif hastalık süreci boyunca her hasta ortalama 10 kişiyi infekte ederek toplumda hastalık yayılmasını devam ettirir⁽¹²⁾. 2008 yılında 1.3 milyon kişi TB nedeniyle hayatını kaybetmiştir ve 2009'da dünya nüfusunun üçte birinin *M.tuberculosis* ile infekte olduğu tahmin edilmektedir⁽¹⁷⁾. Bunların % 4.3'ü çok ilaca dirençli bulunmuştur. Çok ilaca dirençli tüberküloz, en az isoniazid ve rifampisin direnci olması durumudur ki bu, hastalığın kontrolünü zorlaştırır, ölüm oranını artırır, zayıf etkili ve yan etkisi fazla olan pahalı ilaçlarla uzun süre tedaviyi gerektirir⁽¹⁰⁾.

Gelişmekte olan ülkelerde TB hastalığı sonucu ölüm, önlenemez yetişkin ölüm nedenlerinin % 26'sını oluşturmaktadır⁽²⁾. Tek enfeksiyöz ajan olarak düşünüldüğünde en çok ölüme yolaçanıdır⁽¹⁾. Dünyada *M.tuberculosis* enfeksiyonu endemisitesi bölgelere göre değişmektedir. TB kontrolü için etkili stratejilerden biri de yüksek riskli popülasyonu tarayarak kemoprofilaksi için uygun kişilerin bulunmasıdır. TB olgularının ev içi temasları hastalık için yüksek risk altında olan kişilerdir. Yakın temaslıların % 30'unda enfeksiyon belirtisi vardır ve infekte temaslıların en az yarısında ilk iki yıl içinde hastalık ortaya çıkar. Ancak ev içi temaslılara hastalık bulaşının oranı tam bilinmemektedir. *M.tuberculosis* enfeksiyonu nüfus yoğunluğu ve diğer faktörlerle ilgili olan, doğrusal olmayan temas sürecine bağlıdır⁽²⁾.

Uganda'da Guwatudde ve ark.⁽⁷⁾ tarafından incelenen 302 enfeksiyöz olgunun 1206 ev içi temasında 76 (% 6) sekonder olgu -51'i ilk değerlendirmede, 25'i takip sırasında- tespit edilmiştir. İndeks olgulara oranla sekonder

Tablo. Olgular ve özellikleri.

Olgu	Yaş	Yakınlık	Cins	ARB	Kültür	Direnç*	Akciğer grafisi	İş
1	23	İndeks olgu	E	++	+	I+R	+	Tekstil işçisi
2	30	Kardeş	K	++	+	I+R	+	Ev hanımı
3	22	Kardeş	K	+	+	I+R	+	Tekstil işçisi
4	25	Kardeş	K	+++	+	I+R	+	Tekstil işçisi
5	11	Kardeş	K	+	-	-	+	Öğrenci
6	19	Kardeş	E	+	+	I+R	+	Öğrenci
7	22	Kuzen	E	+++	+	I+R	+	Öğrenci
8	23	Kuzen	E	+	+	I+R+S+E	+	İşsiz

*I: İsoniazid, R: Rifampisin, S: Streptomisin, E: Etambutol.

olguların minimal infeksiyon bulgusuyla ortaya çıktığı, TB hastalığı gelişimine katkıda bulunan faktörlerin; çevresel faktörler: kalabalık binada, üç kişiden kalabalık odalarda kalış, günde 18 saatten fazla temas ve indeks olguda kaviter hastalığın varlığı ve konağa ait faktörler: beş yaşın altında olmak, BCG aşısının yokluğu, HIV pozitifliği, ince yapılı olmak ve birinci derece akrabalık olduğu saptanmıştır. Sekonder TB riski gençlerde yetişkinlere göre (sırasıyla % 10, % 1.9) ve HIV pozitif kişilerde negatif olanlara göre (% 23, % 3.3) daha fazla bulunmuştur. 1206 temasının yaş ortalaması 11 ve 5 yaş altı çocuk sayısı 335 kişi (% 28) olarak tespit edilmiştir. Temaslıların % 59'unun birinci derece akraba olduğu ve indeks olguya aynı odayı veya aynı yatağı paylaştığı çalışmada vurgulanmaktadır. 302 indeks olgu incelendiğinde kadın-erkek oranı eşit, BCG skarı mevcudiyeti ve HIV pozitiflik oranı % 50 olarak saptanırken, hastaların hepsinde öksürük yakınmasının mevcut olduğu ve hastaların yarısında da öksürük hikayesinin 90 günden uzun süreli olduğu saptanmış ve tüm indeks olgularda yayma pozitifliği elde edildiği belirtilmiştir⁽⁷⁾.

Hastalarımız bu açılarından değerlendirildiğinde altısı birinci derece akraba ve dokuzu aynı evde yaşıyordu ve kalabalık ortam ve aynı yatağı paylaşma öyküsü mevcuttu. Olgulardan ikisinde kaviter lezyon saptandı. Risk faktörleri arasında genç olmak, kaviter lezyonlu indeks olguya aynı evi ve odayı paylaşmak, fakirlik, kötü ve kalabalık yaşam koşullarının olması kabul edildi. Tekstil işinde çalışmak da tozlu ortamda öksüren biri varsa etkenin havadaki tozlarda uzun süre asılı kalarak inhale edilmesini kolaylaştırması açısından risk faktörü olarak değerlendirildi. Ülkemizden yapılan bir çalışmada Akgün ve ark.⁽¹⁾ Doğu Anadolu'da tüberküloz ile ilgili risk faktörlerini araştırmışlar ve tüberküloz sıklığını çalışmayan kadınlarda, çiftçilerde, okullarda ve inşaat işçilerinde diğer işlere göre daha fazla bulmuşlar. Çalışmamızda üç kişi tekstil işçisi, üç kişi öğrenci, bir kişi ev hanımı ve biri de işsizdi. Aynı çalışmada hastalıkla ilgili risk faktörleri yakın temas, HIV infeksiyonu, madde kullanımı, eşlik eden hastalık varlığı veya TB gelişimini kolaylaştırıcı bir sağlık merkezinde çalışma olarak bildirilmiştir⁽¹⁾.

Uzun bir kış sezonu (ortalama altı ay), yeterli güneş ışığı ve havalandırma olmadan kapalı bir yerde kalmak ve artmış ev işi yükünün de etkili faktörler olabileceği aynı çalışmada belirtilirken Sacks ve ark.⁽¹³⁾ da ortamda yetersiz havalandırma olmasının bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda akciğer TB'li hastalarla yakın temasta olan aile bireylerinde TB riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak hastalık insidansının yüksek olduğu bölgelerde ev dışı temas da hastalık bulaşında önemli olabilir. Bazı ülkelerde sosyal ilişki ortamlarında bulaşma gerçekleşir^(4,8).

Kumar ve ark.⁽⁸⁾ 50 indeks olgunun 1810 temasını -312 ev içi ve 1498 komşu- incelemişler, radyolojik olarak aktif olgu oranını % 2.9 ve bakteriyolojik onaylanmış olgu oranını % 2.6 olarak bulmuşlar. Ev içi temaslılarda sırasıyla bu oranlar % 5.4 ve % 2.6, komşu temaslılarda % 2.3 ve % 0.8 olarak saptanmıştır.

Çocuk tüberkülozu, halk sağlığı programlarının çalışmasını gösteren bir indikatördür. Çocuklarda tüberküloz özellikle beş yaşın altında görüldüğünde öncelikle ev içi temaslılar incelenmelidir. Duarte ve ark.⁽⁶⁾ dört yaşında bir çocuğun temaslı taramasında çocuğun ara sıra bir aile ferdiyle gittiği bir kahve dükkanındaki 40 yaşlarında bir hasta ile temasını tespit etmişler ve DNA fingerprint testiyle her iki suşun aynı olduğunu ve epidemiyolojik bağlantıyı göstermişlerdir. Sacks ve ark.⁽¹³⁾ 13 yaşında kaviter akciğer TB'li, yayma pozitif kız öğrenciyi odak aldıkları çalışmalarında, diğer okullarda % 2 olan PPD pozitiflik oranını, 900 kişilik temaslı grubunda % 40 ve öğretmenlerin cilt testi pozitifliğini yedi kat artmış bulmuşlar ve hastayla ders paylaşım oranı arttıkça PPD pozitifliğinin de arttığını saptamışlar. İndeks olgunun daha önce TB tanısı alan bir kişinin gözden kaçmış temaslı olduğu takiplerde ortaya konmuştur. Yapılan epidemiyolojik incelemeler, bazı olgularda hastaların erken tanınıp temaslı taraması tam olarak gerçekleştirilebilse önlenebilirliğini açıkça göz önüne koymaktadır.

TB'nin ev içi bulaşında çocuklar daha büyük risk altındadır. İndeks olgunun yayma pozitiflik oranı, yakınlık ve temas süresi ile infeksiyon gelişimi doğru orantılıdır. TB tanu

testlerinde ilerleme olsa da erken dönemde en önemli tarama testi halen PPD'dir. En büyük dezavantajı, uygulamayı yapan kişi ile ilişkili olmasıdır. Corral ve ark.⁽⁵⁾ TB hastalarının ev içi temaslarında infeksiyon göstergesi olarak PPD ve interferon gama cevabına bakmışlar ve PPD pozitifliğini % 65.9 ve IFN gama cevabını % 66.3 bulmuşlar, yüksek IFN gama düzeyiyle infeksiyon gelişimi arasında bir bağlantı saptamışlardır. Erişkin akciğer TB'li hastaların çevresindeki çocuklar mutlaka taranmalı ve bu testler birkaç ay arayla 2-3 defa yapılmalıdır⁽¹⁶⁾.

Global TB epidemisi dinamik bir görünüme sahiptir. *M.tuberculosis* bakterisi delesyon, duplikasyon ve rekombinasyon olaylarıyla belirgin genetik çeşitlilik gösterir fakat çoğu bakterinin tersine gen değişimi nadirdir. Patojenle ilgili faktörler; bulaşma oranı, patojenite, BCG aşısıyla korunma düzeyi, ilaç direnci kazanımı gibi konularda değişkenliğe katkıda bulunabilir. Beijing genotipinin Doğu Asya, Kuzey Asya, Avrupa ve Güney Afrika'da ve ağırlıklı olarak gençlerde görülen tip olduğu kabul edilmektedir⁽¹²⁾. Marais ve ark.⁽⁹⁾ yetişkin akciğer TB'li aile bireylerinden beş yaş altı çocuklara bulaşmada Beijing ve diğer genotipler açısından bulaşıcılık oranında bir fark bulmamışlardır.

Tüberküloz hastasıyla teması olan kişilere infeksiyon gelişimini önlemek amacıyla kemoprofilaksi yapılmalıdır. Hastalık gelişme riski yüksek olan kişilere koruyucu tedavi verilmelidir. PPD testi pozitif 15 yaşından küçük çocuklar, PPD testi son iki yılda pozitifleşen kişiler, bağışıklığı baskılanmış PPD testi 5 mm'nin üzerindeki kişiler bu grupta sayılabilir. Kemoprofilaksi amacıyla izoniazid 6 ay, bu ilaca dirençliyse rifampisin 4 ay veya rifampisin ve pirazinamid 2 ay süreyle verilebilir⁽¹¹⁾.

ÇİD TB günümüzde en zor yönetilen hastalıklardan biridir ve giderek artıyor olması büyük sakıncaları da beraberinde getirmektedir. TB hastalığının kontrolünde erken tanı ve tedavide hasta temaslarının belli aralarla taranması oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Akgün M, Kaynar H, Sağlam L et al. Clinical and

- social characteristics of the patients with tuberculosis in Eastern Anatolia, *Tüberküloz Toraks Derg* 2006;54(4):349-54.
2. Akhtar S, Carpenter TE, Rathi SK. A chain-binominal model for intra-household spread of Mycobacterium tuberculosis in a low socioeconomic setting in Pakistan, *Epidemiol Infect* 2007;135(1):27-33.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268806006364>
PMid:16740189 PMCID:2870536
3. Bengisun S, Karnak D, Palabıyıkoglu I Saygun N. Mycobacterium tuberculosis drug resistance in Turkey 1976-97, *Scand J Infect Dis* 2000;32(5):507-10.
<http://dx.doi.org/10.1080/003655400458785>
PMid:11055655
4. Classen CN, Warren R, Richardson M et al. Impact of social interactions in the community on the transmission of tuberculosis in a high incidence area, *Thorax* 1999;54(2):136-40.
<http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.2.136>
PMid:10325918 PMCID:1745413
5. del Corral H, Paris SC, Marin ND et al. IFN gamma response to Mycobacterium tuberculosis, risk of infection and disease in household contacts of tuberculosis patients in Colombia, *PLoS One* 2009;4(12):e8257.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008257>
PMid:20011589 PMCID:2788133
6. Duarte R, Tavares E, Miranda A, Carvalho A. Tuberculosis in a child-search for the infected adult nearby; case report, Portugal, 2007, *Euro Surveill* 2009; 14(36):pii.19326.
7. Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC et al. Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda, *Am J Epidemiol* 2003;158(9):887-98.
<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwg227>
PMid:14585767 PMCID:2869090
8. Kumar RA, Saran M, Verma BL, Srivastava RN. Pulmonary tuberculosis among contacts of patients with tuberculosis in an urban Indian population, *J Epidemiol Community Health* 1984;38(3): 253-8.
<http://dx.doi.org/10.1136/jech.38.3.253>
9. Marais BJ, Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, van Helden PD, Warren RM. Mycobacterium tuberculosis transmission is not related to household genotype in a setting of high endemicity, *J Clin Microbiol* 2009;47(5):1338-43.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02490-08>
PMid:19261801 PMCID:2681880
10. Oeltmann JE, Varma JK, Ortega L et al. Multidrug-

- resistant tuberculosis outbreak among US-bound Hmong refugees, Thailand, 2005, *Emerg Infect Dis* 2008;14(11):1715-21.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1411.071629>
PMid:18976554 PMCID:2630728
11. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı, TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Ankara (2003).
 12. Rodrigues PM, Moreira TR, Moraes AK et al. Mycobacterium tuberculosis infection among community health workers involved in TB control, *J Bras Pneumol* 2009;35(4):351-8.
PMid:19466273
 13. Sacks JJ, Brenner ER, Dee C, Anders HM, Parker RL. Epidemiology of a tuberculosis outbreak in a South Carolina junior high school, *Am J Public Health* 1985;75(4):361-5.
<http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.75.4.361>
PMid:3976962 PMCID:1646247
 14. Saygan MB, Ocak F, Cesur S et al. Bölge tüberküloz laboratuvarlarından gönderilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının majör antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 2007;41(3):403-9.
PMid:17933251
 15. Senol G, Komurcuoglu B, Komurcuoglu A. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in western Turkey: a retrospective study from 1100 bed teaching hospital, *J Infect* 2005;50(4):306-11.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2004.05.010>
PMid:15845428
 16. Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis, *Arch Dis Child* 2005;90(6):624-8.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.044255>
PMid:15908630 PMCID:1720464
 17. World Health Organisation. Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing; WHO Report 2008, Geneva (2008).