

COVID-19 pandemisinin Mersin ilindeki tüberküloz kontrolüne etkisi

Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis control in Mersin province

Gönül ASLAN¹ (ID), Harun GÜLBUDAK¹ (ID), Nuran DELİALİOĞLU¹ (ID), Hamide KAYA¹ (ID),
Asena Ayça ÖZDEMİR² (ID)

ÖZET

Amaç: Dünyayı etkisi altına alan koronavirüs hastalığı (COVID-19) salgını ile mücadele edebilmek için neredeyse sağlık sisteminin tüm kaynakları pandemiye ayrılmıştır. Ayrıca izolasyon, karantina ve kısıtlı hareketlilik gibi pandemi sürecinde uygulanan tedbirler ülkemizde ve dünyada tüberküloz (TB) kontrol programlarını olumsuz etkilemiştir. Bu çalışmada COVID-19 pandemisinin Mersin ilindeki TB hastaları ve TB kontrol programı üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2019-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesinin çeşitli kliniklerinden ve Mersin ilindeki verem savaş dispanser (VSD)'lerinden TB ön tanısıyla laboratuvarımıza gelen 3731 hastanın 6328 örneği dahil edildi. Çalışmada 2020 yılı pandemi döneminde örnek sayılarının ne kadar azaldığı, TB tanısı alan hasta sayıları, hastaların yaş dağılımındaki değişim ve TB hastalarının tedavi takibinde gelen kontrol örnek sayıları incelendi.

Bulgular: Çalışmada 2020 yılı pandemi döneminde hasta sayısında %42,2 (n=999) azalma görülürken örnek sayısında %45,4 (n=1860) oranında azalma tespit

ABSTRACT

Objective: All resources of the health system have been allocated to the pandemic to combat the coronavirus disease (COVID-19) epidemic that has affected the world. In addition, measures implemented during the pandemic, such as isolation, lockdown and restricted mobility, adversely affected tuberculosis (TB) control programs in our country and around the world. In this study, it was aimed to investigate the effect of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control program in Mersin province.

Methods: In this study, a total 6328 samples of 3731 patients with a preliminary diagnosis of TB, from Mersin University Hospital and Mersin tuberculosis dispensaries, between January 2019 and December 2020, were included. In the study, how much the number of samples decreased during the 2020 pandemic period, the number of patients diagnosed with TB, the change in the age distribution of the patients, and the number of control samples from the treatment follow-up of TB patients were examined.

Results: In the study, a decrease of 42.2% in the number of patients and a decrease of 45.4% in the

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Mersin
²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi AD., Mersin



İletişim / Corresponding Author : Gönül ASLAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Çiftlikköy, Yenişehir Mersin - Türkiye

E-posta / E-mail : drgaslan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 27.11.2021

edilmiştir. Aylara göre hasta sayısındaki en fazla azalma ülkemizde pandeminin başladığı ve kısıtlamaların yoğun olarak uygulandığı Mart, Nisan ve Mayıs ayında (sırasıyla %44,2, %67,2 ve %69,8 oranında) saptanmıştır. Pandemi döneminde TB pozitif hasta sayısında %28,2 azalma görülmüştür. Çalışmada 2019 ve 2020 yılları arasında hastaların cinsiyet dağılımları açısından bir fark saptanmamıştır ($p=0,620$). TB pozitif hastaların yaş ortalaması 2019 yılında $53,5\pm 16,2$ iken 2020 yılında $40,3\pm 19,6$ 'ya düşmüş ve yaş ortalamasındaki azalma anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Yaş grupları karşılaştırıldığında; 2019 yılında 65 yaş üstü hastaların oranı daha fazlayken 2020 yılında 18 yaş altındaki hastaların oranı daha fazla bulunmuştur ($p=0,003$). Çalışmada, 2019 yılında TB hastalarının %73,0'ünden, 2020 yılında ise %52,9'undan tedavi takibi sırasında kontrol örneği geldiği tespit edilmiştir. Pandemi döneminde TB pozitif hastalardan kontrol örneği gelen hasta sayısındaki azalma anlamlı bulunmuştur ($p=0,021$).

Sonuç: Çalışmada elde ettiğimiz bulgular pandemi döneminde uygulanan kısıtlamaların TB tanı ve takibini olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur. Ayrıca TB hastalarının yaş ortalamasının azalarak genç yaşa doğru kayma eğilimi göstermesi ve 18 yaş altında pozitif hasta sayısının artması, bu dönemde aile içi bulaşın arttığını düşündürmüştür. Ancak pandeminin TB kontrol programına etkisini ayrıntılı bir şekilde ortaya koyabilmek için daha geniş ölçekli ve uzun periyotlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pandemi, tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis*, kontrol

number of samples were observed during the pandemic period of 2020. The highest decrease in the number of patients by months were observed in March, April and May (respectively 44.2%, 67.2% and 69.8%) when the pandemic started in our country and the restrictions were applied intensively. During the pandemic period, a decrease of 28.2% was observed in the number of TB positive patients. While the mean age of TB positive patients was 53.5 ± 16.2 in 2019, it decreased to 40.3 ± 19.6 years in 2020, and the decrease in the mean age was statistically significant ($p < 0.001$). When the age groups between years are compared; While the rate of patients over 65 years of age was higher in 2019, the rate of patients under the age of 18 was found to be higher in 2020 ($p=0.003$). In the study, control samples came during treatment follow-up from 73% of TB patients in 2019 and 52.9% in 2020. The rate of decrease in the number of patients with control samples from TB positive patients during the pandemic period was found to be statistically significant ($p=0.021$).

Conclusion: The findings of our study revealed that the restrictions applied during the pandemic period adversely affected the diagnosis and follow-up of TB in our region. In addition, the decrease in the average age of TB patients and the tendency towards younger age and the increase in the number of positive patients under the age of 18 suggest that intra-familial transmission increased in this period.

Key Words: COVID-19, pandemic, tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, control

GİRİŞ

Kökeni antik çağlara dayanan *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu Tüberküloz (TB) hastalığı, COVID-19 pandemisinden önce dünya genelinde orta ve düşük gelirli ülkelerde ölüm nedenleri arasında ilk onda, ölüme neden olan enfeksiyon hastalıkları arasında ise ilk sıradaydı

(1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre; 2019 yılında yaklaşık 10 milyon yeni TB olgusu görüldüğü ve 1,5 milyon insanın TB nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (3). Tüberküloz çağlar boyunca epidemik dalgalanmalar göstermiştir. Geçmişteki nedeni tam olarak bilinmese de günümüzdeki epidemik dalgalanmalar küresel boyutta etki göstermektedir. İnsan nüfusu, küreselleşme, yaygın

nüfus hareketleri ve göçler, savaşlar, sosyoekonomik problemler ve salgın hastalıklar TB epidemiyolojisini de etkilemiştir (4). Örneğin, 1918 yılındaki İspanyol influenza pandemisi TB ölüm oranının 1,5 kat artmasına neden olmuştur (5,6). Batı Afrika’da 2014 yılında ortaya çıkan Ebola virüs salgını TB kontrol programını olumsuz etkilemiştir. Salgın sırasında tanı alan TB sayısının azaldığı ve tedavide başarı oranının düştüğü bildirilmiştir (6). Ayrıca salgına bağlı olarak sağlık hizmetlerinin ve tedaviye ulaşma oranının %50 azalması, Batı Afrika’da malarya, HIV/AIDS ve TB ölümlerini 10623 arttırmış ve bunun salgının neden olduğu ölümlerden daha fazla olduğu belirtilmiştir (7).

Aralık 2019’da Çin’de ortaya çıkan ve kısa sürede dünyaya yayılarak pandemiye neden olan koronavirus enfeksiyon hastalığı (COVID-19) etkeni SARS-CoV-2, küresel boyutta sağlık hizmetlerini etkilemiştir. Pandemi sürecinde uygulanan izolasyon ve karantina kısıtlamaları, pandeminin personel, laboratuvar ve sağlık hizmetleri üzerine etkisi TB tanı ve tedavi sürecini de etkilemiştir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde TB kontrol programlarının etkilenmesi, tüberküloza bağlı ölümlerde, %8-20 oranında, artışa neden olacağı tahmin edilmektedir (8). Ayrıca pandemi boyunca sıklıkla uygulanan evde izolasyon önlemleri, aile içi teması artırarak indeks TB olgularından çocuklara bulaş riskini arttıracığı bildirilmiştir (9). Pandemi ile birlikte ortaya çıkan bir diğer risk ise ciddi COVID-19 hastalarında uygulanan immunsupresif tedavilerin latent tüberkülozu aktif enfeksiyona dönüştürmesidir (10). Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin Mersin ilindeki tüberküloz hastaları ve tüberküloz kontrol programı üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu’ndan izin alındı (Tarih: 14.02.2021 ve Karar No:2021-02-12T14_40_32) ve Mersin Üniversitesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 03/03/2021 ve Karar No: 2021/218)

Çalışmaya, 1 Ocak 2019-31 Aralık 2020 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Hastanesinin çeşitli kliniklerinden ve Mersin ilindeki verem savaş dispanser (VSD)’lerinden Mersin Üniversitesi Hastanesi tıbbi mikrobiyoloji - mikobakteriyoloji laboratuvarına tüberküloz ön tanısıyla gelen 3731 hastanın 6328 örneği dahil edildi. Çalışmada 2020 yılı pandemi döneminin tüberküloz üzerindeki etkisini değerlendirmek için; 2019 ve 2020 yılında Mersin Üniversitesi Hastanesi ve VSD’lerdeki hasta başvuruları ve hastalardan gelen örnek sayıları değerlendirildi. Buna göre 2020 yılı pandemi döneminde örnek sayılarının ne kadar azaldığı, tüberküloz tanısı alan hasta sayıları, hastaların yaş dağılımındaki değişim ve tüberküloz hastalarının tedavi takibinde gelen kontrol örnek sayıları hasta dosyaları taranarak incelendi.

Tüberküloz laboratuvar tanısı; steril olmayan klinik örnekler, N-asetil-L-sistein (NALC)-NaOH yöntemiyle homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi yapıldıktan sonra besiyerlerine ekildi ve yayma hazırlandı. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) kültürü için örnekler katı besiyeri Lowenstein-Jensen (LJ) ve sıvı besiyeri Versatrek (Thermo Scientific, ABD) kültür sistemine ekilerek 6-8 hafta inkübasyona bırakıldı. Yayımlar Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemi ile boyanarak ARB varlığı araştırıldı. Kültürde üremesi olan izolatlarda MTC varlığı mikroskopik inceleme, makroskopik koloni morfolojisi ve MTC’lerde mikobakteriyel protein fraksiyonu MPT64 antijenini tespit eden immünokromatografik test “SD TB Ag MPT64 rapid test” (Standart Diagnostics, Kore) ve “BD MGIT TBc identification Test” (Becton Dickinson, ABD) ile tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada, 2019 ve 2020 yılları arasında sürekli değişkenlerin analizi Student’s t test ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri ile özetlendi. Kategorik veriler için

Ki-Kare testi kullanıldı. 2x2 boyutundan büyük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalarda iki oran karşılaştırması (Z testi) ile anlamlılığın hangi durumda olduğu tespit edildi. Verilerin analizi TIBCO Statistica® 13.5.0.17 versiyon numaralı paket programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca mikobakteriyoloji laboratuvarına toplam 3731 hastadan alınan 6328 örnek gelmiştir. Hasta ve örnek sayılarının yıllara

göre dağılımı; 2019 yılında 2365 hastadan 4094 örnek, 2020 yılında ise 1366 hastadan 2234 örnek şeklindedir (Tablo 1). Buna göre 2020 yılı pandemi döneminde hasta sayısında %42,2 (n=999) oranında azalma görülürken örnek sayısında %45,4 (n=1860) oranında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca hasta ve örnek sayısındaki azalma oranları sırasıyla VSD'lerde %52,8 (n=512) ve %53,6 (n=870); Mersin Üniversitesi hastanesinde %34 (n=487) ve %40 (n=990) oranında saptanmıştır. Hasta ve örnek sayısındaki azalma oranları VSD'lerde Mersin Üniversitesi hastanesine göre daha yüksek gözlenmiştir (p<0,001).

Tablo 1. Mikobakteriyoloji laboratuvarı 2019-2020 yılı TB başvuru sayıları ve pozitif hastaların demografik özellikleri

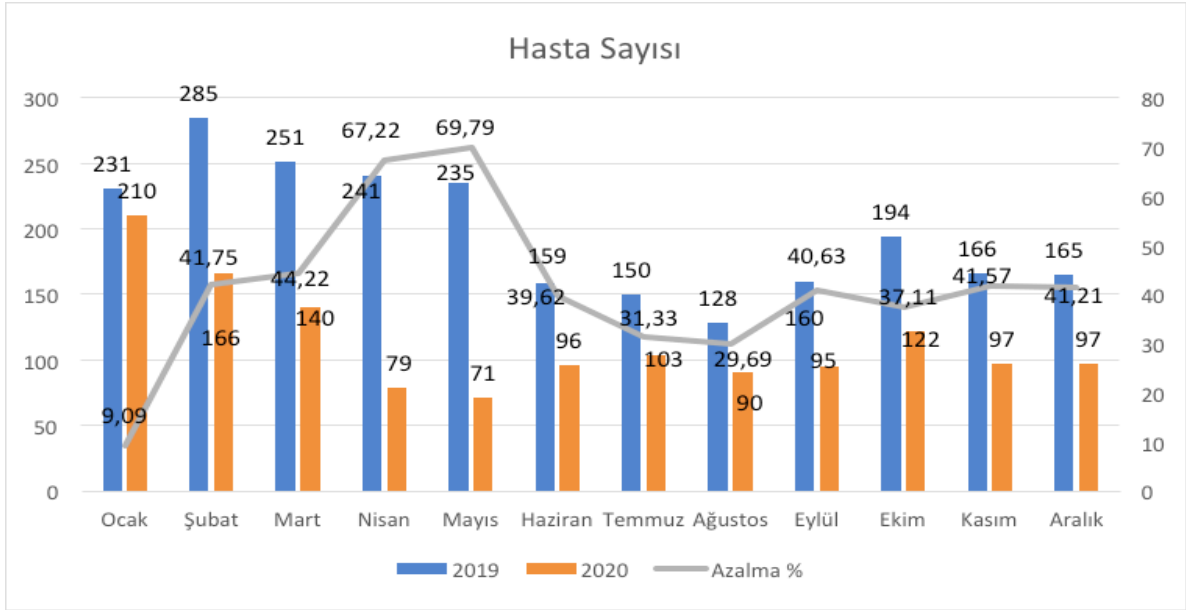
	2019 yılı n (%)	2020 yılı n (%)	Toplam	Azalma n (%)
Örnek sayısı	4094	2234	6328	1860 (45.4)
MÜH	2472 (60.4)	1482 (66.3)	3954 (62.5)	990 (40.0)
VSD	1622 (39.6)	752 (33.7)	2374 (37.5)	870 (53.6)
Hasta sayısı	2365	1366	3731	999 (42.2)
MÜH	1396 (59.0)	909 (66.5)	2305 (61.8)	487 (34.9)
VSD	969 (41.0)	457 (33.5)	1426 (38.2)	512 (52.8)
MTC pozitif hasta sayısı	71	51	122	20 (28.2)
MÜH	33 (46.5)	21 (41.2)	54 (44.3)	12 (36.4)
VSD	38 (53.5)	30 (58.8)	68 (55.7)	8 (21.1)
Cinsiyet				
Erkek	53 (74.6)	36 (70.6)	89 (73.0)	p ^a =0.620
Kadın	18 (25.4)	15 (29.4)	33 (27.0)	
Kontrol örneği gelen pozitif hasta sayısı	52 (73.2)*	27 (52.9)	79 (64.8)	p ^a =0.021
MÜH	24 (72.7)	10 (47.6)	34 (63.0)	p ^a =0.438
VSD	28 (73.7)	17 (56.7)	45 (66.2)	
Pozitif hastaların yaş ortalaması, yıl	53.5±16.2 (18-87)*	40.3±19.6 (1-78)	48.0±18.8 (1-87)	p ^b <0.001
Yaş	< 18 yaş	0 (0.0)	6 (11.8)*	6 (4.9)
	18-39 yaş	16 (22.5)	18 (35.3)	34 (27.9)
	40-64 yaş	35 (49.3)	21 (41.1)	56 (45.9)
	≥ 65 yaş	20 (28.2)*	6 (11.8)	26 (21.3)

p^a: Ki-Kare test, p^b: Student's t test, *: p <0.05 anlamlı yüksek olan oranı ifade eder

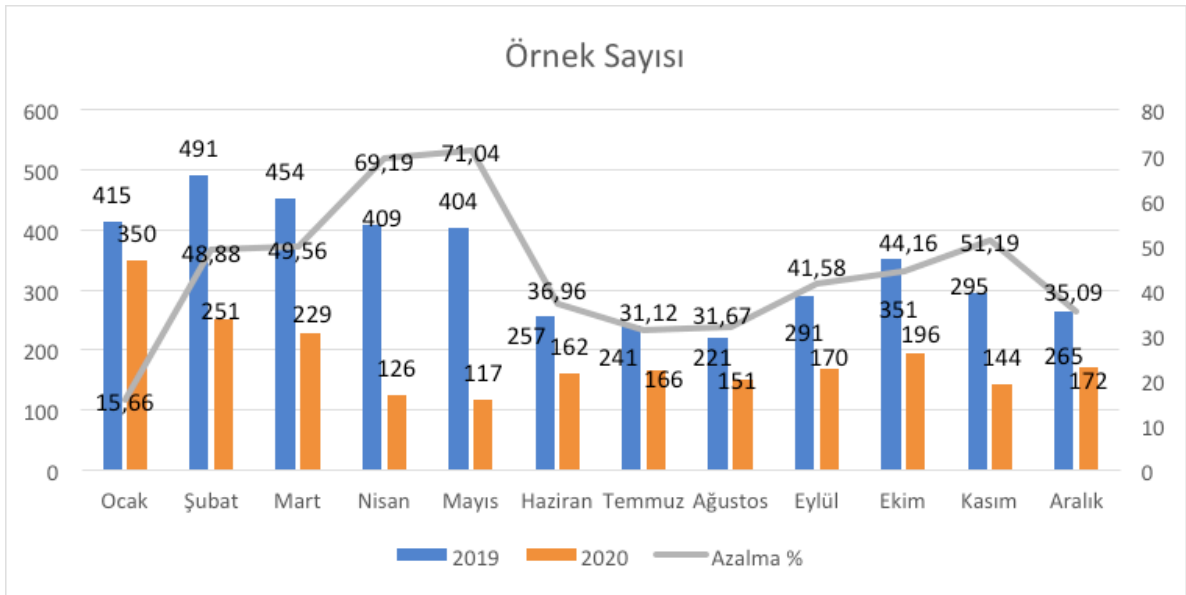
MÜH: Mersin Üniversitesi Hastanesi, VSD: Verem Savaş Dispanseri

Pandemi döneminde aylara göre hasta ve örnek sayısındaki azalma oranlarına bakıldığında hasta sayısındaki en yüksek azalma oranı Mayıs ayında %69,8 (n=164), Nisan ayında %67,2 (n=162) ve Mart ayında %44,2 (n=111) görülürken; en düşük azalma Ocak ayında %9 (n=21), Ağustos ayında %29,7 (n=38) ve Temmuz ayında %31,3 (n=47) oranında tespit

edilmiştir. Örnek sayısındaki en yüksek azalma oranı ise Mayıs ayında %71 (n=287), Nisan ayında %69,2 (n=283) ve Kasım ayında %51,2 (n=151) oranında görülürken; en düşük azalma Ocak ayında %15,7 (n=65), Temmuz ayında %31,1 (n=75) ve Ağustos ayında %31,7 (n=70) oranında tespit edilmiştir.



Şekil 1. 2019-2020 yılları aylara göre TB başvuru sayısı ve pandemi dönemindeki hasta sayısının azalma oranları



Şekil 2. 2019-2020 yılları aylara göre TB laboratuvarı örnek sayısı ve pandemi dönemindeki azalma oranları

MTC pozitif hasta sayıları değerlendirildiğinde; 2019 yılında toplam 71 hasta pozitif bulunurken, 2020 yılında 51 hastada MTC tespit edilmiş ve pandemi döneminde pozitif hasta sayısındaki azalma oranı %28,2 (n=20) bulunmuştur. Pandemi döneminde pozitif hasta sayısındaki azalma oranı Mersin Üniversitesi hastanesinde %36,4 (n=12) ve VSD'lerde %21,1 (n=8) oranında saptanmıştır (p=0,152) (Tablo 1).

Çalışma süresi boyunca pozitif bulunan toplam 122 hastanın %73 (n=89)'ü erkek ve %27 (n=33)'si kadın olup 2019 ve 2020 yılları arasında hastaların cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır (p=0.620) (Tablo 1).

MTC pozitif hastaların yaş ortalaması 2019 yılında 53,5±16,2 (min-maks 18-87) iken 2020 yılında 40,3±19,6 (1-78)'e düşmüştür ve MTC pozitif hastaların yaş ortalamasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0.001). Yıllara göre pozitif hastaların yaş dağılımları karşılaştırıldığında 2019 yılında 65 yaş üstü hastaların oranı daha fazlayken 2020 yılında 18 yaş altındaki hastaların oranı daha fazla bulunmuştur (p=0.003) (Tablo 1). Pandemi döneminde tüberküloz hastalarının yaş ortalamasının azalarak genç yaşa doğru kayma eğilimi gösterdiği ve 18 yaş altında pozitif hasta sayısının arttığı tespit edilmiştir.

Pandeminin hasta takibine etkisi değerlendirildiğinde; 2019 yılında 71 MTC pozitif hastanın %73,0 (n=52)'ünden, 2020 yılında ise 51 pozitif hastanın %52,9 (n=27)'undan tedavi takibi sırasında mikobakteriyoloji laboratuvarına kontrol örneği geldiği tespit edilmiştir. Pandemi döneminde MTC pozitif hastalarda kontrol örneği gelen hasta sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.021) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Birleşmiş Milletler'in sürdürülebilir kalkınma hedefleri ve DSÖ'nün tüberkülozu sonlandırma stratejisi global olarak TB epidemisini 2030 yılında bitirmeyi hedeflemektedir (1). Bu hedeflere

yönelik ilerleme kaydedilmesine rağmen; COVID-19 pandemisinin sağlık sistemine aşırı yüklenmesi ve SARS-CoV-2 bulaşını azaltmak için alınan önlemler, TB olgularının tespiti ve tedavisi gibi sağlık hizmetlerine erişimi azaltmıştır, bu durumun hem TB olgularında hem de TB'ye bağlı ölümlerde artışa neden olacağı bildirilmiştir (11). Dünyanın çeşitli yerlerinde görülen viral salgın hastalıklar, TB kontrol programını olumsuz etkilemiştir. Örneğin 2014 yılında Batı Afrika görülen Ebola virüs salgını sırasında, Liberya'da TB tanısı, tedavi ve takibinin azalması sonucu, TB tedavi başarısının %80'den %69'a düştüğü raporlanmıştır (6). Ayrıca, Orta Doğu solunum sendromu koronavirüs (MERS-CoV) salgını, Suudi Arabistan'da TB kontrolünü etkilemiştir. Bu viral salgınlar, etkilenen bölgelerde sonraki yıllarda TB yükünün artmasına neden olmuştur (12). DSÖ, TB kontrolündeki ilerlemelerin kaybedilmemesi için COVID-19 pandemi sürecinde TB hizmetlerinin devam etmesini öneren bir bilgi notu yayınlamıştır (13). Ülkemizde de 2020 yılı Nisan ayında pandemi sırasında TB hizmetlerinin devam etmesini istemiştir (14).

Çalışmamızda, COVID-19 pandemisinin TB kontrol programına etkisi değerlendirildiğinde, 2020 yılı pandemi döneminde tüberküloz tanısı için örnek alınan hasta sayısında %42,2 oranında azalma tespit edilmiştir. Aylara göre azalma oranlarına bakıldığında ise en yüksek azalma oranı ülkemizde pandeminin başladığı ve kısıtlamaların yoğun olarak uygulandığı dönem olan Mart, Nisan ve Mayıs ayında (sırasıyla %44,2, %67,2 ve %69,8 oranında) görülürken; en düşük azalma ise ülkemizde COVID-19 olgularının görülmediği Ocak ayında, kısıtlamaların azaldığı dönem olan Temmuz ve Ağustos ayında (sırasıyla %9, %31,1 ve %29,7) tespit edilmiştir. Ülkemizde 2020 yılı Mart-Kasım ayları arasında ulusal tüberküloz referans laboratuvarına gelen başvuruların %69,6 oranında ve ulusal surveyans ağına kayıtlı kültür pozitif hasta sayısının ise %37 oranında azaldığı bildirilmiştir (15). Ayrıca, 2020 yılı Mart-Ekim ayları arasında VSD'lerde yapılan muayene sayısında %42 ve tedaviye alınan olgu sayısında %24,7 oranında

azalma olduğu belirtilmiştir (16). Çin'den bildirilen bir çalışmada, TB başvurularının pandeminin pik yaptığı sokağa çıkma yasağı tedbirlerinin sıkı uygulandığı dönemde keskin bir şekilde azaldığı ve hasta takiplerinin ertelendiği belirtilmiştir (17). 2019 ve 2020 yılı Mart ve Nisan aylarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, pandemi süreci ile ilişkili olarak yeni TB tanısı alan vakalarda ve daha önce tanı alan hastaların takiplerinde azalma olduğu, ölüm oranlarında ise artış olduğu tespit edilmiştir (18). Bizim çalışmamızda 2020 yılı pandemi döneminde pozitif hasta sayısının %28,2 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, pozitif hastaların tedavi takibi sırasında alınan kontrol örneği 2019 yılında %73 iken 2020 yılında bu oranın %52,9'a düştüğü saptanmış ve pandemi döneminde TB hastalarından alınan kontrol örneği sayısındaki azalma anlamlı bulunmuştur ($p=0.021$)

Pandemi döneminde uygulanan maske ve fiziksel mesafe politikalarının toplumsal TB bulaşının azalmasına yardımcı olabileceği belirtilmiştir (3,19). DSÖ global verilerine göre pandemi döneminde yeni TB tanısı konan kişi sayısında %18,0 (2019 7,1 milyon-2020 5,8 milyon) oranında azalma görülmüştür (20). Ancak, TB insidansında sağlanan düşüşlerin %2,3'ten %1,9'a gerilediği bildirilmiştir (3,20). Ayrıca ilaca dirençli TB tedavisi sağlanan kişi sayısında %15, koruyucu tedavi oranında ise %21 azalma raporlanmıştır. Bu durumdan, pandemi döneminde tanı ve tedavi hizmetlerinin kesintiye uğraması, sağlık sisteminin hizmet kapasitesinin azalması, sokağa çıkma kısıtlamaları, pandemi sırasında sağlık kuruluşlarına gitmenin riskleriyle ilgili endişeler, TB ve COVID-19 semptomlarındaki benzerliklerden dolayı damgalanma endişesi gibi faktörlerin etkili olduğu belirtilmiştir (20).

Çalışmamızda 2020 yılında TB tanısı alan hastaların hiçbirinin COVID-19 geçirmedeği tespit edilmiştir. Ancak benzer semptomlar gösteren TB ve COVID-19'un, koenfeksiyon varlığında hızlı ilerleyen şiddetli bir tabloya neden olduğu bildirilmiştir (21). Yapılan çalışmalarda, pandemi sürecinde TB

tanısının ihmal edilmesinin COVID-19 ve tüberküloz koenfeksiyonlarının artmasına neden olabileceği belirtilmiştir (21-24). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun immün sistem üzerindeki etkisi, CD4 ve CD8 hücre sayısını azaltması latent tüberkülozun aktivasyonuna neden olabileceğinden COVID-19 geçiren hastaların tüberküloz açısından izlenmesi önerilmiştir (25,26). Ayrıca sitokin fırtınasını önlemek amacıyla tedavide uygulanan immünyüpresif ajanların da reaktivasyona neden olabileceği bildirilmiştir (22,27). Bu nedenle immünyüpresif tedavi öncesi interferon gama salım testi (IGRA) yapılması önerilmiştir (27). Ancak COVID-19'un neden olduğu immün düzensizliğin IGRA testinde belirsiz sonuçlara neden olabileceği unutulmamalıdır (10).

Çalışmamızda TB pozitif hastaların %73'ü erkek, %27'si kadın olup, 2019 ve 2020 yılları arasında cinsiyet dağılımları açısından bir fark saptanmamıştır ($p=0.620$). TB pozitif hastaların yaş ortalaması 2019 yılında 53.5 ± 16.2 iken 2020 yılında 40.3 ± 19.6 'e düşmüştür ve pozitif hastaların yaş ortalamasındaki azalma anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Pozitif hastaların yaş dağılımları karşılaştırıldığında 2019 yılında 65 yaş üstü hastaların oranı daha fazlayken 2020 yılında 18 yaş altındaki hastaların oranı daha fazla bulunmuştur ($p=0.003$) (Tablo 1). 2020 yılında hastaların yaş ortalamasının azalması ve çocuklarda pozitifliğin artması, pandemi döneminde uygulanan maske ve sosyal mesafe kurallarının erişkinlerde toplumsal TB bulaşını azaltmış olabileceğini ancak kısıtlama ve karantina uygulamalarının aile içi TB bulaşını arttırmış olabileceğini düşündürmüştür. DSÖ'nün 2019 yılı global verilerine göre; 10 milyon TB olgusunun %56'sının erkeklerde, %32'sinin kadınlarda ve %12'sinin çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir (3). Çocuklarda görülen tüberküloz olguları, kontrol altına alınamamış erişkin tüberkülozunun bir göstergesidir (28). Bir modelleme çalışmasında, tüberküloz yükü yüksek olan ülkelerde enfektif tüberkülozlu bir bireyle aynı evde yaşayan 15 yaşından küçük çocuk sayısı medyanı 15319701(13766297-17061821) ve meydana gelen tüberküloz enfeksiyonlarının medyanı

7591759(5800053-9969780) olarak bildirilmiştir (29). Çocuklara tüberküloz, ev dışında okul ve toplu taşıma gibi çeşitli kalabalık ortamlardan bulaşsa da çoğunlukla birlikte yaşadıkları ev halkı üyelerindeki indeks olgulardan bulaşır (28,29). COVID-19 pandemi sürecinde SARS-CoV-2'nin yayılmasını önlemek için uygulanan izolasyon ve karantina önlemlerinin aile içi tüberküloz bulaşını kolaylaştırdığı belirtilmiştir (3,12). Ayrıca, tüberkülozlu indeks olguya maruz kalma yoğunluğu arttıkça aile üyeleri arasında TB enfeksiyonu ve hastalık gelişme riskinin de arttığı raporlanmıştır (30). COVID-19 pandemi döneminde uygulanan 3 aylık bir karantinanın önümüzdeki 5 yıllık süreçte Hindistan'da ek 1,65 milyon TB vakasına ve 438000 TB kaynaklı ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (31).

Sonuç olarak bu çalışmada COVID-19 pandemi döneminde tüberküloz tanısı için başvuran hasta sayısında %42,2 ve örnek sayısında %45,4

oranında azalma tespit edilmiştir. Aylara göre TB tanısı için örnek alınan hasta sayısındaki en yüksek azalma ülkemizde pandeminin başladığı ve kısıtlamaların yoğun olarak uygulandığı Mart, Nisan ve Mayıs aylarında görülmüştür. Pandemi döneminde hastaların yaş ortalamasında anlamlı bir düşüş tespit edilmiş ve 18 yaş altındaki hastaların sayısında artış saptanmıştır. Ayrıca, bu dönemde TB pozitif hastaların tedavi takibinde alınan kontrol örneği sayısında anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bu bulgular pandemi döneminde uygulanan kısıtlamaların bölgemizde TB tanı ve takibini olumsuz etkilediğini ortaya koymuş ve aile içi bulaşını arttırdığını düşündürmüştür. Ancak pandeminin TB kontrolüne etkisini daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyabilmek için geniş ölçekli ve uzun periyotlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih:03.03.2021 ve Karar No: 2021/218).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). History of World TB Day. <https://www.cdc.gov/tb/worldtbdays/history.htm> (Erişim tarihi: 13.07.2021).
2. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Erişim tarihi: 13.07.2021).
3. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (Erişim tarihi: 13.07.2021).
4. van Helden PD. The economic divide and tuberculosis. Tuberculosis is not just a medical problem, but also a problem of social inequality and poverty. *EMBO Rep*, 2003;4(1):24-8..
5. Zürcher K, Zwahlen M, Ballif M, Rieder HL, Egger M, Fenner L. Influenza pandemics and tuberculosis mortality in 1889 and 1918: analysis of historical data from Switzerland. *PLoS One*, 2016;11(10):e0162575.
6. Konwloh PK, Cambell CL, Ade S, Bhat P, Harries AD, Wilkinson E, et al. Influence of Ebola on tuberculosis case finding and treatment outcomes in Liberia. *Public Health Action*, 2017;7:62-9.
7. Parpia AS, Ndeffo-Mbah ML, Wenzel NS, Galvani AP. Effects of response to 2014-2015 Ebola outbreak on deaths from Malaria, HIV/AIDS, and tuberculosis, West Africa. *Emerg Infect Dis*, 2016;22(3):433-41.
8. Nikolayevskyy V, Holicka Y, van Soolingen D, van der Werf MJ, Ködmön C, Surkova E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur Respir J*, 2021;57(1):2003890.
9. Togun T, Kampmann B, Stoker NG, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2020;19(1):21.
10. Torre A, Aliberti S, Castellotti PF, Cirillo DM, Grisolia A, Mangioni D, et al. Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy. *Respir Med*, 2020;175:106204.
11. McQuaid CF, McCreesh N, Read JM, Sumner T. CMMID COVID-19 Working Group, Houben RMGJ, White RG, Harris RC. The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. *Eur Respir J*, 2020;56(2):2001718.
12. Alene KA, Wangdi K, Clements ACA. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis control: an overview. *Trop Med Infect Dis*, 2020;5(3):123.
13. World Health Organization (WHO) Information Note Tuberculosis and COVID-19. <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf> (Erişim tarihi: 13.07.2021).
14. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. Tüberküloz Kontrol Hizmetlerinin Devamlılığı, 14.04.2020 tarihli ve 60949272-134.99 sayılı yazı.
15. Arslantürk A. Pandemi den tüberküloz laboratuvarları nasıl etkilendi? TMC 2020 Çevirim İçeri Mikrobiyoloji Sempozyumu Tam Metin Bildiri Kitabı. TMC 2020 Çevirim İçeri Mikrobiyoloji Sempozyumu. Aralık, 25-27, Türkiye. 2020. p.13-16.
16. Özkan S. Tüberkülozun Tanı, Tedavi ve Takibinde Pandemi nin Etkisi. TMC 2020 Çevirim İçeri Mikrobiyoloji Sempozyumu Tam Metin Bildiri Kitabı. TMC 2020 Çevirim İçeri Mikrobiyoloji Sempozyumu. Aralık, 25-27, Türkiye. 2020. p.10-12.
17. Fei H, Yinyin X, Hui C, Ni W, Xin D, Wei C, et al. The impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis control in China. *Lancet Reg Health West Pac*, 2020;3:100032.
18. Magro P, Formenti B, Marchese V, Gulletta M, Tomasoni LR, Caligaris S, et al. Impact of the SARS-CoV-2 epidemic on tuberculosis treatment outcome in Northern Italy. *Eur Respir J*, 2020;56(4):2002665.

19. Mateiro Gomes BL, Carvalho I. Tuberculosis - Reaping benefits from COVID-19 in Portugal. *Pulmonology*. 2021;27(1):4-6.
20. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> (Erişim tarihi: 23.11.2021).
21. Kumar DR, Bhattacharya DB, Meena DV, Soneja DM, Wig DN. COVID-19 and TB co-infection- 'Finishing touch' in perfect recipe to 'severity' or 'death'. *J Infect*, 2020;81(3): e39-e40.
22. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW, Álvarez-Navascués F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis*, 2020 (11):2709-12.
23. Khayat M, Fan H, Vali Y. COVID-19 promoting the development of active tuberculosis in a patient with latent tuberculosis infection: a case report. *Respir Med Case Rep*, 2021;32:101344.
24. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*, 2020;56(1):2001398.
25. Crisan-Dabija R, Grigorescu C, Pavel CA, Artene B, Popa IV, Cernomaz A, Burlacu A. Tuberculosis and COVID-19: lessons from the past viral outbreaks and possible future outcomes. *Can Respir J*, 2020;1401053.
26. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*, 2020;11:827.
27. Liu C, Yu Y, Fleming J, Wang T, Shen S, Wang Y, et al. Severe COVID-19 cases with a history of active or latent tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2020;24(7):747-9.
28. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in infants and children. *Microbiol Spectr*, 2017; 5(2). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0037-2016.
29. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*, 2014;2(8):453-9.
30. Acuña-Villaorduña C, Jones-López EC, Fregona G, Marques-Rodrigues P, Gaeddert M, Geadas C, et al. Intensity of exposure to pulmonary tuberculosis determines risk of tuberculosis infection and disease. *Eur Respir J*, 2018;51(1):1701578.
31. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, Dowdy D, Pretorius C, Ahmedov S, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic: a modelling analysis. *E Clinical Medicine*. 2020;28:100603.