

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIğI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI BAŞKANLIğI

86853

AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNUN AKTİVİTE TAYİNİNDE
GA-67 SİNTİGRAFİSİNİN DİĞER PARAMETRELERLE
KARŐILAŐTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

T 86853

İbrahim BEDİRHAN

J. Tbp. Yzb.

ANKARA - 1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÖNSÖZ

Bu tez konusu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 19 Mart 1997 gün ve 0530-146-97/21 sayılı yazıları ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloz, ulusal ve uluslararası alanda verilen mücadeleye rağmen yine de 2000'li yıllara taşınacak olan bir gündem maddesi olma özelliğini korumaktadır. Mevcut verilere göre dünyada 3 milyona yakın insan tüberkülozdan ölmekte ve dünya nüfusunun büyük bir kısmı enfeksiyon riski ile karşı karşıya kalmaktadır. Ülkemizde tüberkülozla mücadelede hala güçlükler yaşanmaktadır. Bu güçlüklerin başında yeni ve eski vakaların tespiti gelmektedir.

Akciğer tüberkülozunda klinik bulgular geniş bir yelpazeyi kapsar. Genel durum son derece iyi olabileceği gibi, hafif öksürük ve başka nedenlere bağlanan halsizlik, iştahsızlık gibi silik semptomlar da gösterebilir. Hemoptizi, kaşeksi ve hatta solunum yetmezliğine kadar giden ağır vakalar vardır.

Tüberkülozun kesin tanısı bakteriyolojiktir. Ancak tüberküloz basilinin üreme özelliğinden dolayı etken izolasyonu ve üretilmesi oldukça güçtür.

Biz bu çalışmamızda, daha önce akciğer tüberkülozu geçiren ve yeterli süre tedavi gören kişilerde hastalığın aktivitesini Ga-67 sintigrafisi ile araştırmayı amaçladık.

Uzmanlık eğitimim süresince, her türlü yardım ve desteğini gördüğüm, her zaman yol gösterici bilgilerinden faydalandığım ve bu tezi hazırlayabilecek düzeye gelmemde katkıları sonsuz olan, başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Olgaç SEBER olmak üzere, Prof. Dr. Necmettin DEMİRCİ' ye, Prof. Dr. Kudret EKİZ'e çalışmalarımı yönlendiren tez hocam Prof. Dr. Hayati BİLGİÇ'e ve çalışmalarımı destekleyen Yrd. Doç. Dr. İsmail YÜKSEKOL'a, Yrd. Doç. Dr. Yücel TAŞAN'a, Yrd.Doç. Dr. Metin ÖZKAN'a, tezimin hazırlanmasında emeği geçen Uz. Dr. Ergun TOZKOPARAN'a, çok değerli uzmanlarıma, uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, kliniğimiz başhemşire, hemşire ve sağlık personeline teşekkür ve saygılarımı bildirmeyi borç bilirim.

Dr. İbrahim BEDİRHAN

ANKARA, 1999

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. TÜBERKÜLOZ	3
1. TÜBERKÜLOZ HASTALIĞININ TARİHÇESİ.....	3
2. MİKOBAKTERİLER.....	4
3. TÜBERKÜLOZ İMMÜNOPATOGENEZİ.....	6
4. TÜBERKÜLOZ SINIFLAMASI VE TANIMLAR.....	10
5. TÜBERKÜLOZDA TANI YÖNTEMLERİ.....	13
6. TÜBERKÜLOZDA RADYOLOJİ	21
7. TÜBERKÜLOZDA TEDAVİ PRENSİPLERİ.....	26
B. GA-67 SİNTİGRAFİSİ	28
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
IV. BULGULAR.....	34
V . TARTIŞMA.....	37
VI. ÖZET	40
VII. SUMMARY	41
VIII. KAYNAKLAR.....	42

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü her yıl yaklaşık olarak 8000000 yeni tüberküloz olgusunun ortaya çıktığını ve yaklaşık olarak 2700000 kişinin tüberküloz nedeniyle öldüğünü bildirmektedir. Tüm ölüm nedenleri içerisinde ikinci, infeksiyöz nedenlere bağlı ölümlerde de birinci sırayı almaktadır.

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı verilerine göre, yılda ortalama olarak 25000 yeni tüberküloz olgusu saptanmaktadır.

Dünyada tüberkülozun kemoterapotik bir ajan ile tedavisi ilk kez 1944'de streptomisin keşfi ile başlar. İlerleyen yıllarda bugün bilinen ilaçların keşfedilmesi, sonra da kullanılmaya başlanmasıyla, tüm dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde tüberküloz önü alınan bir hastalık durumuna düşmüştür. Ancak artan göçler nedeniyle, ulusal tüberküloz programlarının yeterli işletilememesi, HIV enfeksiyonu gibi nedenlerle 1985 yılından itibaren hemen tüm dünyada, tüberküloz olgularının sayısında bir artış gündeme gelmiştir. Bu artışın yanı sıra, en güçlü anti-tüberküloz ilaç olan rifampisin ile birlikte izoniazid'e (Multi drug resistant) karşı direnç gösteren olguların artışı, olayın en önemli boyutunu oluşturmaktadır.

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de tüberküloz büyük bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Tüberkülozun tanı ve tedavisindeki güçlükler bu sorunun başlıca nedenleridir. Özellikle yayma negatif akciğer tüberkülozu grubundaki hastalarda karşılaşılan tanı güçlüklerine, hasta takibinin daha çok radyoloji ile yapılması, tedavi ilkelerine uyulmaması gibi nedenler de eklendiğinde, bu hastalıkla mücadelede hedeflenen başarı oranları daha da aşağı düşmektedir. Bakteriyolojik olarak verifiye edilmemiş bir akciğer tüberkülozu tanısı her zaman kuşku içerir. Her ne kadar akciğer grafisindeki lezyonlar tüberküloz ile uyumlu olsa da tanı mutlaka bakteriyolojik yöntemlerden bir veya bir kaç ile doğrulanmalıdır. Radyolojik inceleme sadece anatomik değişiklikleri yansıtır. Tüberküloz hastalığı infektif bir ajan ile ortaya çıkan, konak ve parazit ilişkisi sonucu gelişen bir seri immünolojik reaksiyonların tümüdür. Bu reaksiyonların şiddeti, zamanlaması gibi nedenlerle yol açtıkları anatomopatolojik lezyonların boyutları ve tiplerinde de değişiklikler olabilmektedir. Dolayısıyla radyoloji yanıltıcı olabilmektedir. Bu nedenlerle, hastalığın iyileşmesini takipte, radyoloji kullanıldığında önemli yanlışlıklar ortaya çıkmaktadır. Akciğer grafisi objektif bir muayene yöntemi gibi görünmesine karşın temelde yoruma dayalı bir tekniktir. Hem değişik okuyucular arasında hem de aynı

kişinin değişik zamanlarda aynı grafileri yorumlamasında farklılıklar olması doğaldır. Bu nedenle sadece yoruma dayalı bir tetkike güvenerek, önceden akciğer tüberkülozu geçirdiği bilinen ya da düşünülen bir hastada aktiviteyi bu bulguya dayandırmak hatalı olur. Akciğer radyogramlarındaki lezyonun aktif tüberküloz ya da tüberküloz sekeli olduğuna karar verilemeyen olgularda, aktivitenin belirlenmesinde radyoloji, otörler tarafından tartışmalı bulunmuştur.

Tüberküloz ile uğraşan hekimlerin en zorlandıkları konu yayma negatif akciğer tüberkülozu tanısıdır. Bu gruba radyolojik görüntüsü tüberküloza benzemesine rağmen, bakteriyolojik kanıt bulunamayan olgular girmektedir. Radyoloji, ancak yayma negatif akciğer tüberkülozu olgularının tanı ve tedavi takibinde uygulanması düşünülen bir yöntemdir.

Akciğer tüberkülozunda tüm inflamatuvar lezyonlarda olduğu gibi Ga-67, transferrin-Ga-67 kompleksi halinde lezyon bölgesinde tutulmaktadır. Ancak bu teknik, tüm inflamatuvar lezyonlarda ve malignitelerde Ga-67'nin tutulmasına sebep olduğundan, akciğer tüberkülozunda tek başına bir tanı yöntemi olarak kullanılması yanlışlıklara sebep olabilmektedir. Bu nedenle pek önerilmemektedir.

Pek çok çalışmada, klinik bulgular olmaksızın ya da hafif klinik bulgularla seyreden, özellikle daha önceden akciğer tüberkülozu geçirdiği bilinen ya da düşünülen, akciğer radyogramlarındaki lezyonun aktif tüberküloz ya da tüberküloz sekeli olduğuna karar verilemeyen yayma negatif olgularda Ga-67 sintigrafisinin kullanılabileceği belirtilmektedir (26,33,64,65,69). Aktivite düşünülen bu olgularda erken ampirik tedaviye başlanması bulaşıcılık ve maliyet/etkinlik açısından oldukça yararlı olacaktır.

Çalışmamızda tüberküloz aktivitesinin erken belirlenmesinde ya da aktivite olmadığının saptanmasında Ga-67 sintigrafisinin değerini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

TÜBERKÜLOZ

1. TÜBERKÜLOZ HASTALIĞININ TARİHÇESİ

Tüberküloz insanlığın bilinen en eski hastalıklarından biridir. Hastalık, insanlık tarihi kadar eski görülmektedir. Hemen her tarih döneminde ve hemen her toplumda büyük sağlık sorunları yaratmış olan bu hastalık yüksek mortalitesi nedeniyle “captain of all men of death” (tüm katillerin elebaşı) diye anılmıştır. Ayrıca yakalanan insanlarda ağır derecede zayıflık hali meydana getirmesi nedeniyle “consumption” (yiyip bitirme, eriyip tükenme) ve ince hastalık gibi deyimlerle de ifade edilmiştir. Bu yakıştırmalara, tüberkülozun tanı güçlüğü, başka hastalıkları taklit edebilmesi gibi sebeplerle hekimlerce verilen “the great imitator” (Büyük taklit edici) sıfatı da eklenmiştir.

Tüberkülozun insan ve hayvanlardaki en eski örnekleri kemik fosillerinden elde edilmiştir. Almanya da bulunan ve M.Ö. 8000 yılına ait bir insanın iskelet kalıntıları, hastalığa ait kesin kanıtlar sergilemektedir. Bu iskelete ait vertebra parçalarında Pott hastalığının tipik bulguları gösterilmiştir. Gene M.Ö. 2500-1000 yıllarına ait Mısır mumyalarında da vertebra tüberkülozuna ait bulgular saptanmıştır. En iyi tüberküloz kanıtı, M.S. 800 yıllarına ait bir İnka mumyasından elde edilmiştir. Vertebra örneklerinde Pott hastalığına ait bulgular saptanmış ve bu lezyondan yapılan yaymalarda aside dirençli basil gösterilmiştir.

Hastalığın büyük salgınlar şeklinde görülmesi 16. yüzyıla rastlar. Bu dönemde hastalığın kişiden kişiye bulaşmasına olanak veren şehirleşme ve toplu yaşam sonucu, hastalık İngiltere de daha sonra da Avrupa'nın diğer kesimlerinde doruklara ulaşmıştır. 1870 ve 1900 yılları arasını kapsayan bu dönemden sonra hastalık Amerika kıtasına yayılmıştır. Günümüzde hastalık Asya ve Afrika'nın gelişmekte olan ülkelerinde büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

Hastalığın belirtileri ilk olarak Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Schöenlein, 1934 yılında hastalığın tüm görünümündeki temel patolojik lezyon olan tüberkülu tanımlamış ve bu nedenle hastalığı tüberküloz olarak adlandırmıştır. Daha sonra 1843 yılında Philip Klencke tüberkülozun bulaşıcı olduğunu deneysel olarak göstermesine rağmen hastalığı bir tümör olarak kabul etmiştir. A. Villemin ise 1865 yılında yaptığı hayvan deneyleri ile tüberkülozun bulaşıcı

bir hastalık olduğunu göstermiştir. 1882’de Alman mikrobiyolog Robert Koch’un tüberküloz basilini (*M.tuberculosis*) etken olarak göstermesiyle, modern tüberküloz savaşının yolu açılmıştır. Tüberküloz savaşında röntgen ışınlarının keşfedilmesi ve bunun akciğere uygulanması hastalığın tanısında çok faydalı olmuştur. Bunu 1921 yılında, tüberküloz aşısı olan BCG’nin Fransız araştırmacılar Calmette ve Guarin tarafından bulunuşu, 1944 yılında Waksman tarafından ilk tüberküloz ilacı olan streptomisin keşfi izler (32,36). Streptomisini takiben, p-aminosalisilik asit (1949), izoniazid (1952), pirazinamid (1954), sikloserin (1955), etambutol (1962) ve rifampisin (1963) anti-tüberküloz ilaçlar olarak bulunmuştur (32).

2. MİKOBAKTERİLER

Tüberküloz basili; *Actinomycetales* soyunun, *mycobacteriaceae* ailesinin, *mycobacterium* cinsinin alt grubundandır (31). *M.tuberculosis*, 2-5 µ boyunda, 0,2-0,3 µ kalınlığında ince bir çomaktır. Hareketsiz, kapsülsüz, bazıları sporludur. Alışılmış boyalarla güçlükle boyanırlar, fakat klasik Karbol Fuksin ya da Zielh-Nielsen metodu ile boyandıklarında alkolle ya da kuvvetli mineral asitlerle boyalarını vermezler, bu nedenle asido-alkolo dirençli (AAR) diye tanımlanırlar.

Işık mikroskobunda düz ya da hafif eğri kırmızı-pembe çomakçıklar şeklinde bazen tek bazen de birkaçı bir arada görünürler. Fluorokrom yöntemi ile incelendiklerinde mavi ışıpta floresan gösterirler. Patolojik numunelerde, Zielh-Nielsen yöntemi ile boyandıklarında kültürde bulunanlardan daha uzun, daha eğridirler, bazen tek, bazen kümeler halinde ya da cord şeklinde görülebilirler. ‘Cord faktör’ bir çok mikobakterinin yüzeyinde bulunan bir lipid materyaldir (trehalose 6.6 - dimicolate). Bu madde *M.tuberculosis* basilinin cord şeklinde üremeleri ve bir arada durmalarını sağlar (57). Yine kemoterapi altındaki hastalardan alınan numunelerde, *M.tuberculosis*’in canlılığını yitirmesine bağlı olarak homojen boyanmazlar. İzoniazid, tionamid ve hatta yüksek doz penisilin tüberküloz basiline AAR özelliğini kaybettirebilir (1,19,29,49,68).

Basil yapısı elektron mikroskopisi ile incelendiğinde hücre duvarı 20 nm kalınlığında olup elektron-dens iç tabaka ve elektron-geçirgen dış tabakadan oluşur (15). Hücre duvarı etrafında membran yoktur.

Sitoplazmalarını sınırlayan plazma membranı, klasik üç tabakalı yapıdadır. Mikobakterinin sitoplazmasında fibriller bir kitle şeklinde DNA, çok sayıda ribozom, polifosfat granülleri, lipid damlacıkları ve vakuoller bulunur.

Mikobakteriler saprofitik, parazitik ve patojenik formları içeren bir çok türden oluşmaktadırlar. İnsanlarda en çok hastalık yapanlar *M.tuberculosis* ve *M. Leprae*'dir (23). Yalnızca bu iki mikobakteri insandan insana geçip, hastalığa sebep olabilmektedir (13).

M.tuberculosis, mikobakteriyel infeksiyonların %95-99'undan sorumludur (23). *Mycobacterium bovis* geçmiş yıllarda oldukça yaygın bir hastalık sebebiydi. Sıklıkla lenf nodlarını, gastrointestinal sistemi ve kemikleri tutardı. Günümüzde Kuzey Amerika dışında görülmemektedir. Radyolojik görünümü, akciğer tüberkülozunun radyolojik görünümüne benzemektedir.

Bacille Calmette Guerin (BCG) adıyla bilinen aşı, yaygın bir şekilde tüberküloz profilaksisinde kullanılan ve son yıllarda çeşitli malignitelerin tedavisinde immünostimülan olarak kullanılmaya başlanan *M. bovis*'in atenuve ve göreceli olarak avirulan bir suşudur. Ancak bu suş nadiren patolojik ve röntgenolojik bozukluklara ve bazen dikkate değer klinik tablolara yol açabilmektedir (23).

1980 yılında, Mitchison tüberküloz lezyonlarındaki basil topluluklarının özelliklerini ve tüberküloz ilaçlarının bu topluluklara etki biçimlerini açıklamak amacıyla bir teorik model ileri sürdü. Bu teorik modelde; Tedavi edilmemiş akciğer tüberkülozlu bir hastanın lezyonlarındaki basiller, bulundukları ortam ve metabolik aktivitelerine göre dört grupta incelenmektedir.

A Grubu (Hızla çoğalan ve yüksek metabolik aktivite gösteren basil topluluğu): Kavite duvarlarının iç kısımlarındaki erimiş kazeöz materyal basillerin hücre dışı üremeleri için çok elverişli koşullara sahiptir. pH nötr veya alkali olup, bir drenaj bronşu ile atmosfere bağlantılı olduğundan pO_2 yüksektir. Bu nedenle en yoğun basil topluluğu kaviteler içinde bulunur. 3 cm çapındaki bir kavitede yaklaşık 10^9 - 10^{10} kadar basil bulunmaktadır. İzoniazid bu gruba en etkili ilaçtır. Rifampisin ve streptomisin de bu etkiye katkıda bulunur.

B grubu (Çok düşük düzeyde metabolik aktivite gösteren basil topluluğu): Tüberküloz basili zorunlu aerob fakat fakültatif intraselülerdir. Bu nedenle tüberküloz lezyonlarındaki basillerin bir kısmı makrofajlarda fagolizozomların içinde bulunur. Ortamın asidik olması nedeniyle metabolik aktivasyonları azdır. Sayıca az olmalarına rağmen (10^4 - 10^6) etkin bir şekilde tedavi edilmediklerinde hastalığın nüksünden sorumlu olabilirler. Bu gruba sadece pirazinamid etkili olmaktadır.

C grubu (Ara sıra ve çok kısa süreli aktivite gösteren basil topluluğu): Tüberkülomlar ve solid kazeöz alanlarda pO_2 düşük ve ortam pH'sı asidiktir. Bu nedenle bu

ortamda bulunan basiller metabolik aktivitelerini tama yakın durdururlar. Bu ortamdaki basil yükü de oldukça az olmasına rağmen intermittan ve kısa süreli (1-2 saat) aktivite gösterdikleri için hastalığın nüksünden sorumlu olabilirler. Bu gruba sadece rifampisin etkili olabilmektedir.

D grubu (Dormant, Metabolik aktivite göstermeyen basiller): Fibröz nedbeler ve kalsifik odaklarda bulunurlar. Tümüyle inaktif basillerdir. PPD pozitif sağlam kişilerde bu tip basiller bulunur. Bu grup endojen reaktivasyona sebep olabilir. Bu gruba hiç bir ilaç etki etmemektedir.

3. TÜBERKÜLOZ İMMÜNOPATOGENEZİ

Tüberküloz basili inhale edilip akciğerlere ulaştığında, önce alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir (13,16,17). Basilin infeksiyon oluşturup oluşturumaması, virülansına ve onu fagosite eden makrofajın mikrobisidal kabiliyetine bağlıdır (17). *M.tuberculosis* 'in neden olduğu hastalığı, diğer bakterilerin neden olduğu hastalıklardan ayıran önemli bir kaç özellik bulunmaktadır. Bunlar;

1. Hücre içinde yaşayabilmesi
2. C grubu basiller
3. Dormant kalabilme
4. Spontan mutasyonlar
5. Kötü kontrol programları

Bunlardan belki de en önemlisi, basilin hastalığın ilk evrelerinde makrofaj içinde yaşayabilmesidir. *M.tuberculosis* dışında bir mikroorganizma fagosite edildikten yarım saat sonra lizise uğratılmasına karşın, tüberküloz basili makrofaj içinde canlılığını sürdürebildiği gibi çoğalmaya da devam etmektedir.

Bronkoalveolar lavaj sıvısını oluşturan hücrelerin %85'ini alveolar makrofajlar meydana getirmektedir. %10 civarında lenfositler, %1-3 polimorfonükleer hücreler, %1-2 eozinofiller ve monositler yer almaktadır. Bu dağılımda dikkati çeken, hücrelerin çok büyük kısmını alveolar makrofajların oluşturmasıdır.

Dinlenme halindeki makrofajlar ve monositler, *in vitro* olarak *M.tuberculosis* 'in çoğalmasına oldukça kolay izin vermektedirler (13,16). Tüberküloz basili yaklaşık olarak her 18-24 saatte bir bölünerek yavaşça ürer (16). Tüberküloz basiliinin bilinen hiç bir endotoksini ya da eksotoksini yoktur. Ayrıca infeksiyona karşı da hiç bir akut konakçı yanıtı yoktur (13,16).

Basiller 4-8 haftalık bir süre sonrasında hücrel immün cevap oluşana değin çoğalmaya devam ederler. Ancak daha önce basil sayısı belli bir değere ulaştığında inflamatuvar cevap gelişmeye başlar. Bu inflamatuvar lezyon, tüberküloz basiliinin lenfatikler aracılığı ile hiler lenf düğümlerine ulaşmasıyla veya kan akımına karışmasıyla sonuçlanır (16).

Hücrel immünite geliştiğinde, aktive T hücreleri ve makrofajların, basilleri çevreleyerek granülomları oluşturduğu görülür. Granümatöz inflamasyon, değişik derecelerde aktive olmuş, T hücreleri ve makrofajların organize bir lezyonda toplanmaları ile karakterize nonspesifik konak cevabıdır. Basiller, bu granülomların nekrotik olan santral bölgelerinde bulunurlar. Granümatöz inflamasyonun gelişmesi için hücrel immünitenin gelişmesi gerekmektedir. Hücrel immünite ve gecikmiş tip hipersensitivite, konakçıda T hücrelerinin özgül olarak aktifleşmesi ile ilgilidir. Konakçının immünite durumuna göre hem primer odaktaki lezyon hem de yayılım noktaları iyileşir. Buna “primer infeksiyon” denir. Ancak bu noktalar daha sonra reaktivasyon alanları olarak kalırlar.

Primer infeksiyon sırasında 2-8 haftada hücrel hipersensitivite gelişir. Lenfositlerce salınan sitokinlerle etkileşen monositler ortama gelirler. Dönüşüm geçirerek özel tip histiyositik hücrelere dönüşürler. Bu inflamasyonun bir sonraki basamağında granülom oluşur ve tüberküloz basiliinin üremesi durur.

Bir konakçının *M.tuberculosis* infeksiyonunu kontrol etme yeteneği, etkili hücrel immünite oluşturabilmesine bağlıdır. Hücrel immünite, T hücrelerinin spesifik antijenleri tanıdıktan sonra duyarlı hale gelmeleri ve daha sonra makrofaj fonksiyonunu düzenleyen sitokinleri salgılamaları ile gelişmektedir. Spesifik hücrel immünite bu nedenle makrofajlara değil başlıca T lenfositlere bağlıdır. Hücrel immünite *M.tuberculosis*'i öldüren ya da içine alan aktif makrofajların üretilmesi olarak düşünülmektedir (16).

Makrofaj, aktive lenfositlerle etkileşime bağımlı olarak çalışan, hücrel immünitenin önemli bir hücresidir. Tüberkülozda, monositopoezis ve monositlerin kemik iliğinden prematür salınımları söz konusudur. Kandaki monositler daha sonra dolaşımdan ayrılıp doku makrofajlarına dönüşürler. Dokularda *M.tuberculosis* ile temas ederler ve lenfokinlerle aktive olurlar. Aktive makrofajlar daha büyük hücrelerdir, yüksek metabolik hıza ve artmış lizozim ve enzim içeriğine sahiptirler (17). Makrofajlar aktive olduktan sonra, fagositoz, sindirim, basili öldürme, enzim sekresyonu ve antijen sunma gibi çeşitli fonksiyonları daha efektif olarak gerçekleştirirler (11).

Etkin hücrel immüitenin gerçekleşmesi için, T hücelere sunulmak üzere antijenlerin işlenmesi makrofajların önemli bir fonksiyonudur. Bakteriyel antijenler fagosite edildikten sonra makrofajın endozomal kompartmanında işlenirler. Burada antijen, Klas II major histokompatibilite (MHK) moleülleri ile birleştikten sonra, bu kompleks makrofajın yüzeyinde eksprese edilir. Mikobakteriyel immüitede dominant olduğu düşünölen CD₄+ T hüceleri, kompleksi tanır ve aktive olurlar. Bu aktive CD₄+ T hüceleri daha sonra lenfokinler salgılayarak daha fazla makrofajın aktive olmasını sağlarlar.

Makrofajın sitoplazmasına alınan bakteriyel antijen, MHK Klas I moleülleri ile de birleşebilirler. Bu antijen kompleksi ise CD₈+ T hücelelerini uyarırlar. CD₈+ T hücellerinin mikobakteriyel immüitedeki rolleri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Aktive CD₈+ T hücellerinin, fagosite ettikleri bakteriyi öldüremeyen makrofajlardan bakterinin salınımını kolaylaştırdıkları, böylece etkin olmayan makrofajlardan salınan bakterilerin, daha etkin hüceler tarafından yeniden fagosite edilmelerine yardımcı oldukları düşünölmüştür (34,39,50).

Monositlerin aktivasyonu lenfokinlere bağılı olmakla birlikte, spesifik lenfokinlerin hangileri olduğu bilinmemektedir. CD₄+ T lenfositler tarafından salınan α-interferon, makrofajları aktive etmektedir. *İn vitro* ortamda α-interferon'a maruz bırakılan makrofajların süperoksid salınımını arttırdıkları ve intraselöler *toxoplasma gondii*'yi öldürdükleri saptanmıştır (14). Ancak α-interferon'un makrofaj üzerinde, mikobakterinin öldürölmesiyle ilgili etkileri konusunda çeşitli gözlemler mevcuttur (14). *İn vivo* ortamda, α-interferon'un etkilerini diğersitokinlerin tek veya birlikte arttırdıkları zannediliyor. B hücre sitömlan faktörlerinden olan IL-4 ve IL-6'nın da makrofaj aktivasyonunda rolleri mevcuttur. Bu sitokinler, α-interferon'a göre infeksiyonun daha ileri bir safhasında makrofaj üzerine etki ederler, fakat makrofaj üzerindeki spesifik etkileri bilinmemektedir (20,21).

Diğersitokin olmayan makrofaj aktivatörleri de mikobakteriyel immüitede rol alabilirler. Kalsitriol, insan monositlerindeki anti-tüberküloz aktivitenin en etkili aktivatörü olarak bilinmekte, ancak insandaki hastalıkta rolü net olarak bilinmemektedir (54). Aktif granölamatöz inflamasyonda, makrofajlar içindeki 1-hidrolaz aktivitesi, vitamin D₃'ün inaktif formu olan 25-OH-kolekalsiferölü, kalsiferole dönüştürür. Kalsiferol makrofajları aktive eder ve makrofajların α-interferon'a cevabını artırır.

Aktive makrofajlar lizozomlardan, mitokondrilerden ve bu organellerin enzimlerinden zengindirler. Aktive makrofajlar yüksek oranda fagositiktirler. Bir kısmı yüksek oranda

mikrobisidaldir. Bazılarında sindirim enzimleri yüksektir. Bir kısmında sitokinler üretilirken, diğerleri içlerinde olan tüberküloz basilinin antijenlerini salgırlar. Aktive terimi genellikle bu özelliklerin bazılarının artmış olduğu makrofajları tanımlamak için kullanılır (13).

Monositlerden kaynaklanan doku makrofajları daha sonra epiteloid hücrelere dönüşüp, multinükleer dev hücreleri oluşturmak için birleşirler. Epiteloid hücreler çeşitli derecelerde aktive olmuş makrofajlardır. Langhans dev hücreleri muhtemelen kazeöz materyalin çevresinde birleşmiş olan çok hücreli epiteloid hücrelerdir.

Normal immün fonksiyonu olan bireylerin çoğunda basille ilk enfeksiyon, hücresele immünitenin oluşumu ile durdurulur. Primer enfeksiyonun tek belirtisi, çoğu kez tüberkülin deri testinin müspetleşmesidir. Bu normal immüniteye sahip enfekte bireylerin %10'unda, hayatın bir döneminde aktif tüberküloz gelişir.

Hücresele immünitenin basille oluşan enfeksiyonu kontrol altına alamadığı bazı bireylerde ise, primer enfeksiyonun devamında aktif hastalık gelişebilir. Aktif hastalık belirtileri, bakteriyel virölans ile konağın savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bir sonucudur.

Tüberküloz basili ile oluşan primer enfeksiyon sırasında gelişen hematogen yayılım, akciğer apekslerinde basillerin yerleşmesi ile sonuçlanır. Bundan aylar veya yıllar sonra bu odaklarda basillerin yeniden üreyerek hastalık oluşturmaya "reaktivasyon tüberkülozu" denir. Reaktivasyon tüberkülozu, hücresele immünite oluşuktan sonra ortaya çıktığı için klinik bulguları, primer enfeksiyondan farklıdır.

Reaktivasyon tüberkülozunda da, hücresele immünite sonucu oluşan granüloamatöz inflamasyon olur ve kazeifikasyon görülür. Kazeum, avasküler ve asidik yapıdadır (12). Küçük kazeöz nekroz odakları ve içlerindeki tüberküloz basilleri makrofajlar tarafından elimine edilirler ancak daha büyük kazeasyon alanları içerisinde canlı basiller kalır. Yine hücresele immüniteye bağlı olarak, dokudaki protein, lipid ve nükleik asit komponentlerinin hidrolizi sonucu kazeöz bölgelerin likefaksiyonu meydana gelir. Likefiye kazeumun bir bronşa açılmasıyla kavitasyon oluşur (12).

Kronik enfeksiyon bölgelerinde granülomların iyileşmesiyle fibrozis oluşur. Fibrozis kazeifikasyon bölgesinde de gelişebilir. Fibrokazeöz lezyonlar yıllarca mikobakterileri barındırabilirler ve yıllar sonra reaktivasyon görülen lezyonlar bu lezyonlardır.

4. TÜBERKÜLOZ SINIFLAMASI VE TANIMLAR

Dünya Sağlık Örgütünün de belirttiği gibi tüberküloz olguları ilk önce çok basit olarak iki gruba ayrılmalıdır:

1. Yeni olgu
2. Eski olgu

Yeni Olgu: Daha önce anti-tüberküloz tedavi görmemiş ya da bir aydan daha az süre ile tüberküloz tedavisi almış hastalardır.

Nüks (Relaps): Daha önce tüberküloz tanısı ile tedaviye alınmış ve başarı ile tedavi edilmiş bir hastada, yeniden tüberküloz tanısı konursa olgu relaps olarak kabul edilir.

Tedavi Başarısızlığı: Düzenli ve yeterli dozda tüberküloz tedavisi almakta olan bir hastanın 5. ay kontrolünde klinik örneklerinin bakteriyolojik muayenesinde (direkt, teksif ve kültür yöntemlerinden birisi ile) *M.tuberculosis*' in pozitif olduğu olgular.

Dirençli Olgu: En az bir anti-tüberküloz ilaca dirençli *M.tuberculosis* ile hastalanmış olgudur. Bu, o kişinin söz konusu ilaçtan fayda görmeyeceği anlamına gelir.

Çok İlaça Dirençli Tüberküloz Olgusu: Hastalık etkeni *M.tuberculosis*'in en az izoniazid ve rifampisine dirençli ya da bunlarla birlikte diğer ilaçlara da dirençli olduğu olgulardır.

Kronik Akciğer Tüberkülozu: Tedavi başarısızlığı nedeniyle düzenlenen yeniden tedavi rejimi de başarısızlığa uğrayan hastalardır. Bu hastalar muhtemelen çok ilaca dirençli tüberküloz basili taşımaktadır.

Defaulter (İhmal Eden/Edilmiş Hasta): Bu hastalar genellikle birkaç kez anti-tüberküloz rejimi içeren tedavileri düzgün kullanmış fakat kısa sürede bırakmış hastalardır. 1 veya 2 ay gibi sürelerle bir kaç kez anti-tüberküloz tedavi alıp semptomlar düzelince kesip bir süre sonra yeniden tedaviye başlanan ya da başlayan hastalardır.

Hastalığın sınıflandırılmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hastalığın yeri ve süresi kriterlerini kullanarak olgu tanımlarını belirlemiştir. Tüberküloz ilk önce pulmoner ve ekstrapulmoner olarak ikiye ayrılır. Ekstrapulmoner tüberküloz olguları pulmoner tüberküloz olguları ile birlikte olabilir.

Akciğer Tüberkülozu

Yayma Pozitif Olgu: Aşağıdaki durumlardan birisine uyan olgulardır.

1. En az iki balgam mikroskopisinde asidodirençli basil pozitif bulunan hasta,
2. Bir balgam muayenesinde asidodirençli basil pozitif olan ve bununla birlikte aktif akciğer tüberkülozu ile uyumlu radyolojik bulguları olan hasta,
3. Balgam mikroskopisinde ancak bir kez asidodirençli basil gösterilebilen hastanın, bu örneğin kültürünün pozitif olması,

Yayma Negatif Olgular: Aşağıdaki durumlardan birisine uyan olgulardır.

1. En az iki balgam mikroskopisinde asidodirençli basil bulunamayan, ancak radyolojik olarak aktif tüberküloz ile uyumlu lezyonları olan hastalar,
2. En az bir balgam mikroskopisinde asidodirençli basil negatif olan, ancak kültürde üreme olan hastalar,
3. Balgam mikroskopisi ve kültüründe asidodirençli basil gösterilemeyen, ancak radyolojik olarak aktif tüberküloz ile uyumlu lezyonları olan ve anti-tüberküloz tedaviden yarar gören hastalar.

Akciğer Dışı Tüberküloz: Aşağıdaki durumlardan birisine uyan olgulardır.

1. Akciğer dışı organlarda aktif tüberküloz ile uyumlu histolojik ya da klinik kanıt bulunan hastalar,
2. Akciğer dışı organdan alınan klinik örneklerde mikroskopi ve/veya kültür ile asidodirençli basil gösterilen hastalar.

Primer Tüberküloz Enfeksiyonu: Daha önce basil ile karşılaşmamış kişilerin ilk kez karşılaştıklarında oluşan immünolojik olayların tümüdür. Klinikte tüberkülin testine cevap alınması ile gösterilir. Aktif hastalık anlamına gelmez.

Progresif Primer Hastalık: Primer tüberküloz enfeksiyonunu takiben sıklıkla ilk iki yıl içinde ortaya çıkan hastalıktır. Bu süre beş yıla kadar uzayabilmektedir. Çocukluk çağı tüberkülozu olarak da bilinen bu durum genellikle yayma negatiftir ve toplum sağlığı açısından önemli bir enfeksiyon kaynağı oluşturmaz. Her ne kadar çocuk tüberkülozu olarak adlandırılabilir, ABD’de erişkin hastaların %34’ünde hastalığın bu formda ortaya çıktığı bildirilmektedir. Erişkinlerde hastalığın bu kadar yüksek oranda görülmesi, bu gün için erişkin olan nüfusun çocukluk dönemlerinde başarılı bir tüberküloz kontrol programı uygulandığının göstergesidir.

Primer tüberküloz (enfeksiyon) genellikle semptomsuz ya da minimal semptomlu seyrederken, progresif hastalık meydana çıktığında, hastalık belirginleşir ve radyolojik bulgular saptanabilir.

Progresif primer hastalık, klinik ve radyolojik olarak 5 majör tabloyla karşımıza çıkmaktadır. Bunlar;

1. Parankimal Konsolidasyon
2. Atelektazi
3. Lenfadenopati
4. Plevral Effüzyon
5. Milier Hastalık

olarak ifade edilebilir. Parankimal konsolidasyon genellikle tek taraflıdır. Ancak %25 olguda iki taraflı olabilir. Konsolidasyon herhangi bir lobda ortaya çıkabilir. Erişkinlerde daha çok alt loblarda ortaya çıkmaktadır ve bu durum pnomoni ile karışabilir.

Segmental ve lobar atelektazi daha çok iki yaştan altında olmakla birlikte tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Atelektazi nedeni, bronş içinde tüberküloza bağlı obstrüksiyonun olması veya bronşun dışardan büyüyen bir lenf bezi ile kompresyona uğratılmasıdır. Daha çok üst lob anterior segmentte ya da orta lob medial segmentte görülmektedir.

Erişkinlerin %43'ünde, çocukların %96'sında hiler veya mediastinal lenf bezlerinde genişleme görülmektedir. Lenf bezi büyümeleri parankimal lezyonlar ile birlikte olabildiği gibi, tek başına da olabilmektedir.

Plevral effüzyon, hastaların %6-7'sinde görülmektedir. Genellikle tek taraflıdır. Bazen standart filmlerde izlenmeyebilir.

Milier hastalık tüm tüberküloz formlarının %1-7'sini oluşturur. Akciğer grafisinde çoğunlukla simetrik tutulum izlenir.

Tüberkülomlar da, progresif primer tüberkülozun iyileşmiş kalıntıları olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer tüberkülozluların %7-9'unda daha çok üst loblarda yerleşen, kalsifikasyonlar da içerebilen lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Erişkin Tip Tüberküloz: Daha çok erişkin çağda görülen çoğunlukla yayma pozitif olduğu için epidemiyolojik olarak önem arz eden hastalık şeklidir. *M.tuberculosis* ile karşılaşım infekte olan ve progresif primer tüberküloz gelişmeyen kişilerin, immün sistemleri basilin çoğalmasını kontrol altına alabilmektedirler ve belirli bir süre reinfeksiyona karşı kısmi bir bağışıklık sağlayabilmekte ve hastalığın endojen reaktivasyonundan korumaktadır. BCG aşısının yapılış mantığı bu özelliğe dayanmaktadır.

Daha önce infekte olmuş kişiler, daha sonraki yıllarda immün sistemlerinde herhangi bir nedenle ortaya çıkabilecek zayıflama ile yeniden tüberküloza duyarlı hale gelebilmektedir. Organizmayı tehdit eden yeni tüberküloz atağı iki kaynaktan gelebilir. Birincisi, hastanın daha önce karşılaştığı ve dormant olarak çeşitli odaklarda varlığını sürdüren (D Grubu) basillerin dormant durumdan çıkarak aktif metabolik hale (A Grubu) geçmesi ile “Endojen Reaktivasyon” olarak adlandırılabilir bir tehdit altına girmektedir. İkinci tehdit ise dışardan gelmektedir. Bu ise “Eksojen Reinfeksiyon” olarak adlandırılabilir bir tablodur ve yayma pozitif kişiler ile yakın temaslar sonucunda ortaya çıkmaktadır. İmmün sistemde zayıflık genellikle immünosüpresif tedavi, HIV enfeksiyonu gibi tablolar ile oluştuğu bilinmesine karşın reaktivasyona neden olabilecek süreçler tam olarak bilinmemektedir. Aşağıda infekte bireylerde hastalık gelişmesinde rol oynayan bazı faktörler izlenmektedir:

1. Yayma + hasta ile temas
2. Yakın zamanda kazanılmış enfeksiyon
3. Tedavi edilmemiş tüberküloz sekelleri
4. Hemodializ hastaları
5. İnsülin bağımlı diyabet
6. Kronik immünosüpresif kullanımı
7. İmmünosüpresif hastalıklar
8. HIV seropozitifliği

Ayrımın klinik önemi olmamakla birlikte epidemiyolojik olarak önemi vardır. Eksojen yolla ortaya çıkan hastalık daha çok tüberkülozun yaygın olduğu ülkelerde görülmekte iken, endojen reaktivasyon daha çok gelişmiş ülkelerde ortaya çıkmaktadır.

5. TÜBERKÜLOZDA TANI YÖNTEMLERİ

Tüberkülozun erken tanısı için en önemli nokta klinik kuşkudur. Öksürük, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik ve hemoptizi tüberkülozu düşündüren belirtilerdir fakat hiç biri tüberküloza özgü değildir. Akciğer tüberkülozunda klinik geniş bir yelpazeyi kapsar. Genel durum son derece iyi, hafif öksürük ve başka nedenlere bağlanan halsizlik, iştahsızlık gibi silik semptomlar gösterebilir. Bununla beraber hemoptizi, kaşeksi ve hatta solunum yetmezliğine kadar giden ağır olgular da vardır (59). Erken tanıda, en önemli yöntem temaslı muayenesi ve semptomlu muayeneleridir.

Tüberkülozdan klinik şüphe olduğunda ve özellikle yaygın olduğu toplumlarda 15 günden fazla süren öksürüklerde, herhangi bir akciğer infiltrasyonunda tüberküloza yönelik bakteriyolojik tanı yöntemleri kullanılmalıdır. Tüberkülozun kesin tanısı her infeksiyon hastalığında olduğu gibi bakteriyolojiktir. Kesin tanı *M.tuberculosis*'in kültürde üretilmesi ile konur (13,43). Klinik, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve radyoloji tüberkülozu düşünmemizi sağlar.

Tüberkülozda Klasik Tanı Yöntemleri

Bakteriyolojik tanı: Aside alkole dirençli basillerin (ARB) mikroskopik olarak görülmesi mikobakteri saptanması için en hızlı yöntemdir. Bu yöntemle basilin gösterilebilmesi için örneğin mililitresinde en az 10^4 basil bulunması gerekir. Bu yöntemle nontüberküloz mikobakteriler ve *Nocardia* gibi mikroorganizmalar da pozitif sonuç verebilir; ayrıca ölü ve canlı basilleri de ayırt edemez (25,28).

M.tuberculosis'in yayması ve kültürü için kullanılacak en iyi örnek, taze çıkarılmış balgamdır. Balgam alınamayan olgularda mide suyu ve bronş lavajında AARB bakılabilir.

Asit-fast boyama için sıklıkla iki işlem kullanılır. Ziehl-Nielsen veya Kinyoun işlemlerini içeren karbolfuksin yöntemi ile auramin-o veya auramin-rodamin boyaları kullanılan florokrom yöntemidir. Türkiye'de kullanılan yöntem Ziehl-Nielsen yöntemidir.

Hangi yöntemle incelenirse incelensin AAR basil varlığı sayısal olarak belirtilir; bu hem tanı sırasındaki hastalığın ağırlığını göstermede hem de tedaviye yanıtı takip etmede önemlidir. Ziehl-Nielsen yöntemi ile boyanmış yaymanın tümünde 1-2 basil görülürse saptanan basil sayısı raporlanır. Yaymanın tümünde 3-9 basil görülmüş ise (+), yaymanın tümünde 10'dan fazla basil varsa (++) , her immersiyeon sahasında bir ya da daha fazla basil varsa (+++) olarak raporlanır.

Direkt Yöntem: Balgamda aside dirençli boyama ile mikroskopta basilin gösterilmesidir. Ziehl-Neelsen yöntemi ile boyanan preparatta basiller mavi zemin üzerinde kırmızı renkte basil ya da kokobasil şeklinde immersiyeon sahalarında izlenir. Bir preparata negatif diyebilmek için yaklaşık olarak 300 immersiyeon sahası incelenmelidir. Bir hastanın balgamının mililitresinde 5000 ile 10000 arasında basil varsa 300 alanın tümünün taramasında ancak 2-3 basil görülebilmektedir.

Teksif yöntemi (homojenizasyon): Balgamın fiziksel olarak homojen bir yapı göstermemesi kültüre ekilmesini ve mikroskopide incelenmesini güçleştirir. Bu güçlükleri

ortadan kaldırmak, balgam örneklerindeki organik artıkları yok etmek ve tüberküloz dışı diğer bakterileri öldürmek için balgam homojenize edilmelidir. Değişik homojenizasyon yöntemleri bulunmaktadır. Modifiye Petroff yönteminde gelen balgam örneğine eşit miktarda %4'lük NaOH eklenir ve 37°C'de yarım saat kadar bekletilir. Daha sonra 3000 devir/dk hızıyla 15-20 dakika santrifüj edilir. Üst kısmı döküldükten sonra NaOH ile bazik özellik kazanmış olan materyal, %15'lik sülfirik asid ile nötralize edilerek bir kısmından direkt preparat yapıp, Ziehl-Nielsen ya da diğer bir yöntem ile boyanarak mikroskopta incelenir, kalan kısım ise kültüre edilir.

Kültür: Tüberküloz tanısı için altın standart kültürdür. Örneğin mililitresinde 10 basil bulunduğunda pozitif sonuç verir. Ancak *M.tuberculosis* çok yavaş ürer. Sonuç alabilmek için haftalarca beklemek gerekir (31,41).

Dekontaminasyon: Kapalı, aseptik lezyonlardan elde edilen numuneler hariç bir çok klinik numune, hızlı üreyen bakterilerle kontamine olup ve kültüre ekim yapılmadan önce dekontaminasyon yapılması gerekir (41). Dekontaminasyon yöntemlerinden biri, numunenin kimyasallarla karşılaştırılmasıdır (asit, alkali, quaterner amonyum); bu kimyasallar kontamine bakteriyi tüberküloz basiline göre daha çabuk öldürmektedir. Numunenin dekontaminasyon işleminin kalite kontrolü yapılmalıdır. Amaç, dekontaminasyonun tam olduğunun ve fazla miktarda tüberküloz basiline bu işlem sırasında öldürülmemiş olduğunun tespiti. Kalite kontrolü için basit bir yöntem kontamine kültürlerin oranını tespit etmektir. %5'in üzerinde kontamine kültür, dekontaminasyonun başarısız olduğunu, %2'nin altında kontamine kültür ise çok fazla miktarda tüberküloz basiline ölümüne neden olduğunu gösterir.

Kültür için Türkiye'de en çok Lowenstein-Jensen besiyeri kullanılmaktadır. Bu besi yerine ekilmiş materyalde sonuç 6-8 hafta arasında çıkmaktadır. Kültür için kullanılan diğer besiyerleri yumurtalı ve agarlı olmak üzere iki büyük grupta toplanır. Bunlardan sık kullanılan yumurtalı besiyerleri Lowenstein-Jensen, Petragnani ve Amerikan Toraks Topluluğu (ATS) besiyerleridir. Petragnani besiyeri malasit yeşili içeriği yüksek olduğu için, ağır kontamine olmuş örneklerde uygundur. Amerikan Toraks Topluluğu besiyeri kontaminasyon olasılığı düşük olan örneklerde mikobakteri saptanması için kullanışlıdır. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde yumurtalı vasatlar tercih edilmektedir. Diğer yandan agar vasatı, daha iyi standardize edildiğinden bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır.

0.1-0.5 ml dekontamine numuneden, iki-altı tüpe ekim yapılır. *M. africanum* ya da *M. bovis*'in yaygın olduğu ülkelerde ekim yapılan tüplerden bir iki tanesi pirüvat içermelidir; çünkü bu mikobakteriler sodyum pirüvat içeren ortamda daha iyi ürerler (3,75). Ekim yapılacak tüp miktarı, inkübatörün kapasitesine ve ekilecek numunenin önemine bağlıdır. Vasatlar 37°C'de inkübe edilmelidir.

Hangi kültür vasatına ekim yapılmış olunursa olunsun, kültürler ekimden birkaç gün sonra kontrol edilmeye başlanmalıdır. Erken kontrol hızlı üreyen atipik mikobakterilerin ve kontamine kültürlerin fark edilmesini sağlar. Kültürler en az altı hafta, daha iyisi üç ay kontrol edilmelidir, haftada bir kontrol yeterlidir (31,41).

Tüberküloz Basilinin İdentifikasyonu: İzole edilen mikobakterinin koloni morfolojisi ve pigment üretiminin dikkatle gözlenmesi *M.tuberculosis*'in ayırıcı tanısında çok önemlidir. *M.tuberculosis* 3-4 haftada tipik olarak pürüklü, soluk sarı koloniler yapar. Tüberküloz basilini başta, *M.bovis* ve *M.africanum* olmak üzere diğer atipik mikobakterilerden ayırmada kullanılan üç standart biyokimyasal test geliştirilmiştir. Bunlar niazin testi, nitrat redüksiyon testi ve katalaz aktivitesidir. *M.tuberculosis* ve *M.bovis*'i ayırmada 2 mg/L tiophen-2-carboxylic acid hydrazid eklenmiş vasat kullanılır. Bu vasatta *M.tuberculosis* ürerken *M.bovis* üremez. *M.tuberculosis* niasin üretir, nitrata redükte eder; buna karşın atipik mikobakteriler ısıya dayanıklı katalaz üretirler.

Doku Biyopsisi: Tüberkülozun anatomik tutulumuna göre çeşitli biyopsi örnekleri alınabilir. Granülomların gösterilmesi isabetle tanı koydurur. Kazeöz nekroz ve asido alkolo dirençli basil (AARB) bulunması şart değildir. Biyopside granülom görülen olguların %95'ten fazlası tüberkülozdur (19). Ancak histolojik olarak saptanan değişikliklerin başka nedenlerle de oluşabileceği unutulmamalıdır (19).

Tüberküloz tanısında bronkoskopinin yeri tartışmalıdır. Retrospektif bir çalışmada bronkoskopiden önce balgam AARB incelemeleri negatif olan olguların %38'ine bronkoskopi ile tanı konabilmiştir. Bronkoskopik tanıların çoğu transbronşial biopsi örneklerinde granülom görülmesiyle konmuş, diğer yandan bronkoskopi öncesi alınan balgamların %91'i kültürde ürerken, lavajların sadece %63'ü kültür pozitif bulunmuştur (35).

Tüberkülozda Yeni Tanı Yöntemleri

Tüberküloz basili yavaş ürediğinden, kültürler geç sonuç vermektedir. En hızlı sonuç veren ve en yaygın kullanılan test olan direkt yayma, klinik örnekte basil miktarı az ise negatif

çıkılmaktadır. Son yıllarda tüberküloz insidansının artması ve ilaçlara dirençli basillerle salgınların ortaya çıkması, tanı için duyarlı ve hızlı sonuç veren yöntemlerin aranmasına yol açmıştır (44,45). İlaçlara dirençli basillerle oluşan salgınlarda ölen olguların çoğu, ilaç duyarlılık testleri tamamlanamadan kaybedilmiştir. Artık kesin tanı veya ilaç duyarlılık testleri için haftalar ya da aylarca beklemek tolere edilememektedir (45).

Tüberküloz için yeni tanısal testlerin gerekliliğinin bir diğer nedeni çocukluk çağı tüberkülozudur. Çocuklarda balgam veya mide suyu örneklerinin akciğer tüberkülozu için tanı değeri, örnekler optimal koşullarda alınsa bile, %50'den daha azdır (61). Son yıllarda immünoloji ve genetik alanlarındaki gelişmeler tüberküloz tanısında yeni teknolojilerin oluşturulmasına yardımcı olmuştur. Bu yöntemler (36,38,51):

1. Serolojik testler,
2. Bakteriyolojik,
3. Biyolojik bileşiklerin kimyasal saptanımı,
4. İmmünolojik yöntemler,
5. Moleküler biyolojik tanı yöntemleri,

1. Serolojik Testler: Çeşitli mikobakteriyel antijenlere karşı humoral immün yanıtın ölçümü çok çalışılmış bir tekniktir. Tüberkülozda antikor yanıtı bireyler arasında değişiklik gösterir; antikor yanıtlarının çoğu zayıftır ve başlıca nonspesifik mikobakteriyel antijenlere karşıdır (71).

İmmünolojik tanı için hem klinik örneklerde mikobakteriyel antijenlerin gösterilmesi hem de mikobakteriyel antijenlere karşı oluşan antikorların saptanmasına çalışılmaktadır. Mikobakteriyel antijenlerin saptanmasına yönelik testler, kültür sistemlerine uygulanıp organizmanın belirlenmesini hızlandırabilmektedir (25).

Serolojik testlerin en değerli olduğu konular bakteriyolojik incelemenin güçlüğüle yapıldığı tüberküloz formları veya AARB negatif pulmoner tüberküloz olgularıdır. Oysa serolojik çalışmaların çoğu, genellikle AARB pozitif yaygın pulmoner tüberkülozlu olgularda yapılmıştır. Monoklonal antikorlarla yapılan bir çalışmada AARB negatif pulmoner tüberkülozlu erişkin ya da çocuk olgularda sensitivitenin AARB pozitif hastalıktan daha düşük olduğu gösterilmiştir (7).

Üç glikolipid antijeni ile hemagglütinasyon testi ve antijen 5 ile ELISA yapılan bir çalışmada, dört antijenle de testin benzer etkinlik gösterdiği izlenmiştir. Bu testlerin

sensitiviteleri AARB pozitif hastalar için %58; AARB pozitif ve AARB negatif-kültür pozitif olgular için %50.4; AARB negatif-kültür pozitif ve AARB negatif-kültür negatif olgular için %18.6 bulunmuştur (8).

Balgamda mikobakteriyel antijenleri saptamak için, anti-BCG immünglobülin kullanılarak yapılan bir enzim immünoassay çalışmasında spesifite %94.9 bulunmuştur. Sensitivite AARB ve kültür pozitif grupta %86.2, AARB negatif ama kültür pozitif grupta %60 olarak saptanmıştır (2).

Çocuklarda antijen 60'a karşı IgM ve IgG ile yapılan araştırmada IgM yarsız bulunurken, anti-antijen IgG anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda yaşla anti-antijen 60 IgG titrelerinin arttığı gözlenmiştir. Çevresel mikobakteri maruziyeti, BCG aşılması, PPD deri testi anti-antijen 60 IgG düzeylerini arttırabilir (61).

Çalışmaların çoğunda serolojik testlerin tanı değerinin, hastalığın yaygın olduğu, ARB boyama gibi konvansiyel yöntemlerin de pozitif bulunabileceği olgularda daha yüksek olduğu görülmektedir. Tüberkülozun immünolojik tanısı ile ilgili yoğun çalışmalara karşın henüz rutin kullanıma girebilecek bir test geliştirilememiştir (59,71).

2. Bakteriyolojik: Bactec yöntemi, son yıllarda geliştirilmiş önemli bir bakteriyolojik tanı yöntemidir. Mikobakteriyel büyümenin radyometrik olarak saptanmasıdır. Bactec sisteminde, karbon ile işaretli palmitik asitin mikobakteriler tarafından metabolize edilmesi sonucunda oluşan radyoaktif CO₂ saptanarak basilin üremesi belirlenir (53).

Bactec sisteminde, Middlebroke 7H12 veya Bactec 12B adı verilen sıvı besiyerlerinin kullanımı söz konusudur. Radyometrik Bactec sisteminin, katı besiyerlerine oranla daha çabuk ve daha yüksek oranda izolasyon sağladığı gösterilmiştir. Bactec kültür şişeleri, karbon ile işaretlenmiş palmitik asit eklenmiş 7H12 veya Bactec 12B adı verilen besiyerini içerir. Şişeye ekilen örnekte mikobakteri varsa, bu yağ asidini metabolize ederek CO₂ oluşturur. Oluşan CO₂, Bactec 460 ismi verilen özel aletle otomatik olarak aspire edilir ve yerine işaretlenmemiş CO₂ verilir. Şişe içindeki üreme miktarı, aspire edilen işaretli CO₂'deki radyoaktivite ölçülerek hesaplanır.

Bactec yöntemiyle *M.tuberculosis* üremesi ortalama 10-13 günde saptanabilmektedir ki bu süre katı besiyerlerinin kullanıldığı konvansiyonel kültür yönteminden çok daha kısadır (53). Bactec sisteminin özgül nükleik asit problemleri ile birlikte kullanılması ile bu süre daha da kısalabilmektedir. Ayrıca bu yöntemle *M.tuberculosis* tür tayini ve anti-tüberküloz ilaçlara

duyarlılık testlerini de kısa sürede yapmak mümkün olmaktadır. Kloramfenikol sentezinde bir ara ürün olan NAP (p-nitro-alpha-acetylamino-beta-hydroxy-propiophenone) *M.tuberculosis*'in spesifik inhibitörüdür. *M.tuberculosis*'in büyümesini, 5 ng/ml konsantrasyonu inhibe edebilir. NAP testi için ortalama zaman 5 gündür. Üreme saptanan Bactec şişesinden örnek alınarak NAP içeren besiyerine eklendiğinde üreme engelleniyorsa üremenin *M.tuberculosis*'e ait olduğu söylenebilir. Benzer şekilde herhangi bir anti-tüberküloz ilaç Bactec şişelerine eklenerek üreme kontrolü yapılabilir ki sonuçta o ilaca karşı dirençli popülasyon olup olmadığı saptanarak *in vitro* duyarlılık testi gerçekleştirilmiş olunur. AARB (+) yayma preparatların kültürü kadar başarılı; yayması (-), kültürü (+) olguların %71.8'inde başarılıdır. Bütün bu avantajlarının yanı sıra Bactec sisteminin, kültür şişeleri arasında çapraz kontaminasyon, radyoaktif şişelerin imha edilmesindeki problemler ve yüksek maliyet gibi bazı dezavantajları vardır.

3. Biyolojik Bileşiklerin Kimyasal Saptanımı: Mikobakteri hücreleri tarafından yapılan veya mikobakteri infeksiyonuna karşı tüberkülozlu hastalarda gelişen yanıt tarafından oluşturulan bazı özgül bileşikler saptama esasına dayanır.

Tüberkülostearik Asit (TBSA) : Mikobakterilerin hücre duvarında çok miktarda *lipid* materyal bulunur. Bazı *lipid* formlarının değişik kromatografik yöntemlerle belirlenmesi hızlı tanıda faydalı olabilir (25,28). TBSA, mikobakteriler ve Actinomycetales üyelerinde bulunan, uzun zincirli, dallı, doymuş yağ asididir. Mikobakterinin yapısal bileşenlerinden olup diğer bakteriler veya insan dokusunda bulunmaz. TBSA'nın gösterilmesi için gaz kromatografi ve/veya kitle spektroskopisi kullanılabilir (52,55). Beyin-omurilik sıvısında TBSA saptanması tüberküloz menenjit tanısı için hızlı, sensitif ve spesifik bir test olarak değerlendirilmiştir (24).

Balgam, bronş lavajı ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında TBSA'nın çalışıldığı bir araştırmada bronkoalveolar lavaj en yüksek sensitiviteyi sağlamış. Balgam dışındaki örnekler için spesifite %100 olarak bulunmuş. Balgamin spesifitesinin düşük olması TBSA'nın, orofaringeal florada yer alabilen aktinomiçesler, difteroidler ve nokardialarda da bulunmasına bağlanmıştır (28). TBSA saptanması tüberkülozun yanı sıra diğer mikobakterilerin tanısında da kullanılabilir, fakat mikobakteri türleri arasında ayırım yapamaz (25,28). Bu yöntemle ilgili en büyük sorun sistemin çok pahalı olmasıdır (25,28).

Adenozin Deaminaz (ADA): Adenozin deaminaz pürin nükleotid katabolizmasında inozin ve deoksiinozini irreversibl olarak adenozine ve deoksiadenozine deaminize eden bir enzimdir; monositler, makrofajlar ve özellikle T lenfositler gibi çeşitli hücrelerin matürasyonu

ve differansiyasyonu için gereklidir. Çeşitli hastalıklarda bu enzim düzeyinde yükselmeler olabilir. İlgili bölgelerin tüberkülozla tutulumunda plevral, perikardiyal ve beyin-omurilik sıvılarında ADA düzeyinde yükselme bildirilmiştir (25).

Lizozim: Bu bakteriyolitik protein normalde serumda, aktive makrofaj ve monositlerde ve granülositlerde bulunur. Plevra tüberkülozunda, lizozim konsantrasyonunda ve plevra sıvı/serum lizozim oranında yükselme bildirilmiştir. Rutin kullanımda yer almamaktadır (25).

4. İmmünolojik Yöntemler

Tüberküloz basillerinin, konakçıda meydana getirdiği değişikliklere bağlı olarak hücrel immüniteye bağlı bir dizi olay gelişmekte, hücrel etkileşim sonucu sitokinler salınmaktadır. Sitokinler, değişik hücreler tarafından sentez edilip salınan hücre matürasyonu, farklılaşması, inflamasyon, immünite ve doku onarımında önemli biyolojik roller üstlenen, düşük molekül ağırlıklı araçlardır. Bu sitokinlerden α -IFN, IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF'nin (tümör nekroz edici faktör) tanı değeri halen çeşitli çalışmalarla araştırılmaktadır (56).

5. Moleküler Biyolojik Tanı Yöntemleri

Mikobakteriyel nükleik asitlerin saptanmasına dayanan bu metodlar, çabuk sonuç vermekte sensitivite ve spesifite ihtiyacını karşılamaktadır. Metodlar, çift sarmal DNA'daki baz çiftlerinin birbirini tamamlaması ve böylece bu DNA dizilerinden biri bilindiğinde diğerinin bulunması esasına dayanır.

Nükleik Asit Problemleri: Mikobakteriye spesifik DNA ve RNA problemleri ile çalışmalar yapılmaktadır.

DNA Problemleri: DNA çift sarmalı, sıcaklık veya tuz konsantrasyonunun değiştirilmesiyle iki tek sarmal haline dissosiyasyon olur. DNA dissosiyasyon olduktan sonra yeniden birleşebilir. Bu özellik DNA problemlerinin oluşumuna olanak sağlamıştır. Problemler, ilgilenilen genetik diziyi yansıtan tek sarmal nükleik asit parçalarıdır. Problemin belirlenmesine olanak sağlamak için radyoaktif veya nonradyoaktif işaret eklenir. Problem klinik örnekteki DNA ile hibridize olursa, bağlı işaret ölçülerek organizmanın bulunduğu sonucuna varılır (45,60).

Bu problemlerle tanı konabilmesi için 10^{10} basil gereklidir. Bu nedenle klinik örneklerde yeterli sonuç alınamaz; çoğalmakta olan kültürlerde uygulanması anlamlıdır (25,45).

RNA Problemleri: DNA problemleri için alternatif bir yaklaşım, organizma içinde multiple kopyaları bulunan bir nükleik asit dizisi aramaktır. Problem için pek çok hedef bulunacağından yöntemin sensitivitesi artar. Büyük veya küçük ribozomal RNA problemleri geliştirilmiştir. rRNA

problarının avantajı bir mikroorganizma içinde binlerce hedef bulunmasıdır. Hibridizasyonu belirlemek için bunlara da işaret takılır (60).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu: Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR), spesifik DNA dizilerinin bir primer aracılığıyla yönlendirilen *in vitro* enzimatik amplifikasyonu yöntemidir. Bu teknik ile bir kaç saat içinde spesifik hedef DNA dizisinin bir milyondan fazla kopyası elde edilir (4,6,18,59). PCR ile çok az miktardaki DNA, rutin agaroz gel elektroforezinde görülebilecek düzeylere arttırılır. Bu yöntemde, kontamine olabilecek çok az sayıdaki DNA da amplifiye olacağından kontaminasyona çok dikkat edilmelidir. PCR canlı ve ölü mikroorganizmayı ayıramaz, çünkü DNA'yı amplifiye eder (45). Değişik klinik örneklerin kullanıldığı bir çok çalışmada, PCR tüberküloz tanısı için duyarlı ve özgül bir yöntem olarak bildirilmektedir (10,74). Tüberküloz tanısında PCR'ın etkinliği üzerine ülkemizde yürütülen çalışmalarda da olumlu sonuçlar alınmıştır (37,66). PCR'ın ilaç direncini belirlemede kullanılabileceğini düşündüren çalışmalar da vardır (63,76).

Bütün bu gelişmiş ve pahalı teknolojilere karşın tüberküloz tanısında klinik kuşku, radyolojik bulgular ve balgam incelemesi hala çok önemlidir. Basil saptanamayan bazı olgular bir süre ampirik tedavi ile izlenebilirse de, bazı hastalara ileri tetkikler uygulamak gerekir. Sonuç olarak, tüberküloz tanısında kullanılabilecek hızlı ve duyarlı bir yöntem bulma arayışları sürmekle beraber direkt mikroskopi ve kültür, gelişmekte olan ülkelerde halen yaygın olarak kullanılmakta, özellikle kültür yöntemleri, geliştirilmekte olan yeni testler değerlendirilirken altın standart olarak alınma özelliğini korumaktadır.

6. TÜBERKÜLOZDA RADYOLOJİ

Akciğer tüberkülozu genel olarak ikiye ayrılır. Bunlardan birincisi sıklıkla çocuklarda *M.tuberculosis* ile ilk enfeksiyonun ortaya çıkmasıdır. Buna primer tüberküloz adı verilir. Postprimer tüberküloz ise daha çok yetişkinde, primer enfeksiyon sonrası immünite gelişen kişilerde reaktivasyon ve sık olmayarak reinfeksiyon ile ortaya çıkan durumdur.

Primer Tüberküloz

Primer tüberkülozun temel radyolojik özelliklerinden biri primer infiltrat ile birlikte büyümüş lenf nodlarının görülmesidir. Primer infiltrat 1.5 cm boyutunda, sınırları belirgin olmayan homojen bir alandır. Üst loblarda sık görülmektedir (42). Ancak son yıllarda yapılan değerlendirmelerde orta ve alt lob tutulumunun da olduğu ve üst lobda anterior segment

tutulumunun apikal ve posterior segment tutulumundan fazla olduğu belirtilmektedir (48,72). Konsolidasyon bazen lobun tamamını tutabilir. Bazı olgularda birden fazla primer infiltrat bulunabilir. İnfiltrat nonspesifik olup, pnomoni ve fungal infeksiyondan ayrılamaz. Ancak tüberkülozda infiltrasyonların ortadan kalkması diğer infeksiyonlara oranla daha uzun sürer.

Primer infeksiyonu postprimer tüberkülozdan ayıran en önemli özellik lenf nodu tutulumudur. Sıklıkla hiler lenf nodları tutulur. Paratrakeal (özellikle sağda) ve mediastinal lenf nodu tutulumu da görülebilir. Genellikle akciğer infiltrasyonu gerilerken lenf nodları da küçülür. Ancak bazı olgularda tedaviye rağmen lenf nodları küçülmez. Bu durum lenf nodu tutulumunun anti-tüberküloz tedaviye daha dirençli olduğunu düşündürmektedir (70). Lenf nodu tutulumu tek başına da ortaya çıkabilir (47,72). Büyümüş lenf nodları, trakea ve bronşlara bası yapabilir. Lenf nodunda ortaya çıkan inflamasyon, komşuluğundaki bronşu etkileyerek sekonder mukozal ödeme neden olabilir. Lenf nodlarındaki kazeifikasyon nekrozu progresif seyredebilir ve bronş duvarını aşındırarak bronş içine uzanım gösterebilir. Bu durumda bronşta parsiyel veya komplet oklüzyon gelişir. Bazen bronş duvarında kazeifiye odak görülebilir. Endobronşial hastalık veya büyümüş lenf nodlarına bağlı olarak gelişen parsiyel obstrüksiyon obstrüktif amfizeme neden olabilir (70). Tam obstrüksiyonlarda segmenter atelettazi gelişir. Primer tüberkülozda sıklıkla üst lob anterior ve orta lob medial segment atelettazisi ortaya çıkar. Bu dağılım trakeobronşial ağaç ve lenf nodları arasındaki ilişkiyle ilgilidir (22).

Ranke kompleksi olarak isimlendirilen kalsifiye veya kalsifiye olmamış parankimal skar ve kalsifiye hiler veya paratrakeal lenf nodu primer tüberkülozun önemli bir göstergesidir. Ancak aynı görünüm histoplazma ve diğer fungal hastalıklarda da görülebilir (22,70).

Tüberküloz basilinin plevraya doğru taşınmasıyla seröz effüzyon ortaya çıkar. Ghon odağı sıklıkla effüzyon tarafından örtülür ve effüzyonun ortadan kaldırılmasıyla görünür hale gelir. Plevral effüzyon genellikle tek taraflıdır ve konsolidasyon ya da lenf nodu tutulumu olmaksızın izole olarak ortaya çıkabilir. Kavitasyon çocuklarda sık görülen bir bulgu değildir.

Woodring ve arkadaşlarının çalışmasında primer tüberküloz tanısı alan 34 olgudan 5'inde kültür pozitif olmasına rağmen, akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmiştir. Bu durum akciğer grafisi normal olan kişilerde tüberküloz tanısının dışlanamayacağını göstermektedir (72). Primer tüberküloz sıklıkla spontan olarak ya da anti-tüberküloz tedavi ile geriler. Eğer konakçıda immün yetmezlik varsa milier tüberküloz ortaya çıkar. Konakçı direnci var fakat yetersizse progresif primer tüberküloz görülür (72).

Yetişkinde Ortaya Çıkan Primer Tüberküloz

Anti-tüberküloz tedavideki gelişmeler ve halk sağlığı önlemleri nedeniyle çocukluk çağında tüberküloz basiliyle karşılaşma olasılığı azalmaktadır. Buna karşın son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde, yetişkinlerde, çocukluk çağında görülen tüberküloza benzer özellikler gösteren tüberküloz infeksiyonları ortaya çıkmaktadır.

Erişkin tip primer tüberkülozda alt lob tutulumu daha sıktır, ancak üst lobların tutulmuş olması tüberkülozu dışlayamaz (42,48,62). Olguların %10'unda infiltrasyon tek başına bulunur (48). Lenfadenopati, çocuklarda primer tüberkülozda sık rastlanan bir bulgu olmasına karşın, yetişkinlerde olguların %4-13'ünde görülür (9,48). Lenfadenopati izole bir lezyon şeklinde de ortaya çıkabilir. Bilateral olarak da görülebilmesine rağmen sıklıkla unilateraldir ve sağ trakeobronşial grup tutulumu daha sıktır (9,42).

Kavitasyon yetişkin tip primer tüberkülozda diğer yaş gruplarına oranla daha sıktır. Kaviteler genellikle 3-4 cm büyüklüğünde ve ince duvarlıdır (9).

Olguların % 10 kadarında plevral effüzyon ortaya çıkar (9,48). Effüzyon eksuda niteliğindedir ve hemorajik olabilir. Genellikle tek taraflı tutulum izlenir.

Milier tüberküloz, basillerin hematogen yolla yayılmasıyla ortaya çıkar. Özellikle immün yetmezliği olan kişilerde görülür. Erken dönemde akciğer grafisi tamamen normal olabilir. Ancak kısa bir süre sonra sınırları belirgin olmayan dansiteler meydana çıkar. İleri olgularda 1-2 mm boyutlarında yaygın nodüller oluşur ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile kolayca saptanır (42,48).

Yetişkinlerde ortaya çıkan primer tüberküloz atipik bulguları nedeniyle kolaylıkla atlanır ve tanıda gecikmeye yol açar.

Post primer Tüberküloz

Postprimer tüberkülozda en sık üst lobların apikal ve posterior segmentleri tutulur. Parankimal hastalık eksudatif, fibroproduktif (fibronodüler, fibrokazeöz, fibrokalsifik) ve nodüler olarak ayrılır. En sık eksudatif ve fibroproduktif tip birlikte görülür (%79). %18 olguda tek başına fibroproduktif, %3'ünde ise eksudatif tip görülür (72).

Eksudatif tipte üst lob apikal ve posterior segmentlerle alt lob süperior segmentte yamalı tarzda konsolidasyon alanları görülür. Sınırları belirgin olmayan homojen dansitelerdir. Uygun tedavi ile kısa sürede ortadan kalkarlar. Tedavi uygulanmasa bile gerileyerek fibrokazeöz hale gelirler (22).

Fibroproduktif tüberkülozda, akciğer lezyonunun sınırları daha keskindir. Kalsifikasyon veya kavitasyon görülebilir. İyileşme tüberküloz granülasyon dokusunun fibröz dokuya dönüşmesiyle olur. Skatrizasyona bağlı volüm kaybı, trakeada deviasyon ve hiluslarda sıklıkla elevasyon ortaya çıkar. Sağlam akciğer dokusunda hiperaerasyon görülebilir (22,72). Fibroproduktif tüberküloz inaktif olarak belirtilmemelidir. Eğer radyografide 6 ay boyunca değişiklik saptanmamışsa, radyolojik olarak stabil olduğu söylenebilir (48).

Postprimer tüberkülozda kavitasyon sık rastlanan bir bulgudur. Kavite pulmoner lezyonun bronş duvarını tutması ve kazeöz materyalin bronşlar yolu ile atılması sonucu gelişir. Kaviteler tek veya sıklıkla multipldir. Düzenli ve ince duvarlı kavitelerin yanı sıra kalın, nodüler duvarlı kaviteler de görülebilir. İçinde hava sıvı seviyesi bulunabilir. Yeterli tedavi ile kavite tamamen ortadan kalkabilir ya da ince duvarlı bir hava kisti olarak kalır. Anti-tüberküloz tedaviden sonra böyle bir hava kistin kalması aktif hastalığı göstermez.

Postprimer tüberkülozda akciğerde milier yayılım görülebilir. Akciğerde yaygın, küçük, üniform odaklar şeklindedir. İlk radyolojik bulgular diseminasyondan 6 hafta kadar sonra ortaya çıkar. Odakların boyutu başlangıçta 1 mm kadarken tedavi edilmezse, 3-5 mm'ye çıkar. Boyut artımıyla birlikte odaklar birbiriyle birleşerek kar fırtınası görünümü oluştururlar. Uygun tedavi ile hızlı bir iyileşme görülür (22).

Tüberkülozun neden olduğu pulmoner infiltrasyon bazen pulmoner kitle görünümünde olur ve karsinomlarla karışır. Genellikle üst loblarda yerleşirler (48,72).

Plevral effüzyon sıklıkla unilateraldir, ancak bilateral de olabilir. Bronkoplevral fistül oluştuğunda hava sıvı seviyesi izlenir. Apikal plevrada kalınlaşma ortaya çıkabilir. Spontan pnomotoraks yaygın kaviter hastalığı olan hastalarda ortaya çıkabilen bir komplikasyondur (72). Hiler ve mediastinal lenfadenopati tüberkülozda % 5 oranında görülmektedir.

Akciğer Tüberkülozunun Sık Görülmeyen Bulguları

Progresif primer tüberkülozda sık olmasa da, effüzyon veya adenopati olmaksızın alt lob bazal segment tutulumu izlenebilir.

Yetişkin tip primer tüberkülozda, parankimal tutulum olmaksızın izole mediastinal lenf nodu tutulumu, hiler adenopati veya plevral effüzyon olmadan alt lob bazal segmentlerde sınırlı infiltratif değişiklikler veya soliter tüberkülom şeklinde radyolojik bulgular gözlenebilir.

Postprimer tüberkülozda sık görülmeyen radyolojik bulgular olarak da, alt lob bazal segment, sağ orta lob veya lingula ya da üst lob anterior segment tutulumu izlenebilir.

Parankimal infiltrat olmadan bronkoplevral fistül gelişimi, milier hastalık, karsinomu taklit eden kitle benzeri dansiteler veya normal akciğer grafisi görülebilir (30).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) Bulguları

Pulmoner tüberküloz olgularında BT ile hava boşluğu konsolidasyonu, kavitasyon, endobronşial yayılımı gösteren asiner nodüller ve milier veya hematojen yayılımı yansıtan küçük interstisyel nodüller saptanır (40,42).

BT özellikle pnomoni alanları ve fibrokalsifik alanlar içindeki küçük kavitasyonları göstermede çok faydalıdır. Aynı zamanda BT ile parankimal kaviteler fibrozis sonucu gelişen kistik bronşektazilerden de kolaylıkla ayrılabilir. Tüberküloz kaviteleri sıklıkla kalın duvarlı olmalarına karşın ince duvarlı kaviteler de görülebilir.

BT ile endobronşial yayılım doğru bir şekilde gösterilebilir. Endobronşial yayılım YRBT ile 2-10 mm çapında kötü sınırlı sentrilobüler nodüller olarak görülür. Bu nodüller patolojik olarak intrabronşioler ve peribronşioler inflamatuvar eksudaya aittir. Bu nodüllerin birleşmesiyle bronkopnomoni alanları meydana gelir. Endobronşial yayılımın varlığı aktif hastalığı gösterdiği için önemlidir (40).

Milier akciğer hastalığı YRBT’de çok ince nodüler ve retikülonodüler bir görünüm oluşturur. Bu görünüm intralobüler interstisyum ve interlobüler septaları tutan 1-2 mm boyutundaki nodüller tarafından oluşturulur. Nodüller çoğunlukla perivasküler yerleşimli olup hematojen yayılımı düşündürmektedir.

Tüberkülozlu hastalarda parankimal kavitasyonla birlikte intrakaviter mycetoma (mantar topu) hilal şeklinde hava ile çevrili iyi sınırlı bir kitle olarak görülür. Bu kitlenin pozisyonu hasta pozisyonu değiştiği zaman değişir. Daha önceden bilinen bir tüberküloz kavitesinde duvar kalınlığının artması bir mantar enfeksiyonu süperpozisyonunu akla getirmelidir.

BT tüberkülozun plevral tutulumunu değerlendirmede de önemlidir. Plevral kalınlaşma, kalsifikasyon ve lobüle sıvı kolleksiyonları BT ile kolaylıkla gösterilebilir (42).

Ayrıca BT ile lenf nodu tutulumu direkt grafilere oranla daha iyi bir şekilde gösterilebilir. HIV pozitif hastalarda düşük dansiteli nekrotik lenf nodlarının gösterilmesi mikobakteriel bir enfeksiyona işaret eder.

7. TÜBERKÜLOZDA TEDAVİ PRENSİPLERİ

Günümüzde eğer hastaya doğru bir tedavi rejimi önerilir ve hasta bu tedaviyi önerilen şekilde yeterli süre ve düzenli olarak kullanırsa tüm hastalar tedavi edilirler.

Tedavi amaçlarını şu şekilde sıralayabiliriz.

- Günlük yaşamlarını çok az etkileyerek hastaları kısa sürede iyileştirmek
- Aktif hastalık ve onun geç komplikasyonları nedeni ile gelişebilecek ölümleri önlemek
- Akciğerlerde yaygın hasar ve komplikasyonları önlemek
- Hastalığın nüks etmesini önlemek
- Kazanılmış ilaç direnci gelişimini engellemek
- Hastaları tam olarak tedavi ederek ailesini ve toplumu infeksiyondan korumak.

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar birinci seçenек ilaçlar ve ikinci seçenек ilaçlar olarak iki grupta incelenir. Birinci grup, İzoniazid (INH), Rifampisin (RIF), Pirazinamid (PZA), Ethambutol (EMB), Streptomisin (SM) den oluşmaktadır. Bu ilaçların toksisiteleri çok azdır ve kombine şekilde kullanıldıklarında çok etkilidirler. Günde tek doz şeklinde uygulanırlar. Basiller duyarlı olduğu sürece tedavi bu ilaçlardan oluşan rejimlerle yapılır. İkinci gruba Para-aminosalisilik asit (PAS), Sikloserin, Ethionamid, Kanamisin, Amikasin, Capreomisin, Tiasetazon, Kinolonlar, Rifabutin, Klofozimine, betalaktam inhibitörleri girmektedir. Bu ilaçlar daha az etkili, daha çok toksik ve daha az tolere edilebilen ilaçlardır. Sadece dirençli tüberküloz tedavisi yapılabilen merkezlerde kullanılmaları gerekmektedir.

Tüberküloz tedavi ilkeleri

1- Çoklu ilaç kullanmak: Tüberküloz tedavisinde basillerin duyarlı olduğu en az 2 ilaç kombine olarak kullanılmalı ve ilaçlar düzenli olarak alınmalıdır. Tüberküloz basillerinden oluşmuş bir basil topluluğunda kullanılmakta olan ilaçlara karşı spontan olarak dirençli gösteren bazı suşlar bulunmaktadır. Basil toplulukları anti-tüberküloz ilaç ile karşılaşmadan önce ilaçlara dirençli bakımından heterojen bir yapı göstermektedirler. Tek ilaç kullanıldığında o ilaca hassas basiller ölmekte dirençli basiller yaşamaya devam etmekte ve basil topluluğu o ilaca dirençli bakımından homojen hale getirmektedir. Bu nedenle tedavide birden fazla ilaç kullanılması gerekir. Kullanılması gereken ideal ilaç sayısını Dünya Sağlık Örgütü şu şekilde belirlemiştir. Eğer bir ülkede primer INH direnci %4'den fazla ise o ülkede mutlaka 4 ilaçlı rejimler

kullanılmalıdır. Türkiyede bu oran %10'ların üzerindedir. Bu nedenle daha önce tüberküloz tedavisi almamış bir hastada tedaviye, mutlaka 4 ilaç ile başlanmalıdır. Mutlaka tedavi rejimi INH, RIF, PZA içermelidir. Bu zorunlu 3 ilaca EMB veya SM eklenmelidir. Yeni olguda asla bu beş ilaçtan başka bir ilaç kullanılmamalıdır.

2- Uygun süre kullanmak: Tedavi iki evrede ve yeterli süre uygulanmalıdır. Hastalığın tedavisinde bu iki evre şunlardır:

a. Başlangıç fazı: Bu fazın özelliği basillerin çok fazla sayıda bulunması ve görece olarak hızla bölünmesidir. Bu dönemde INH, RIF, PZA'dan oluşan zorunlu 3 ilaca ilaveten EMB veya SM rejime eklenmelidir. Bu süre iki aydır.

b. İdame fazı: Bu dönemde yoğun ve hızla çoğalan basil topluluğu yok edilmiştir. Basil topluluğunda zaman zaman aktive olan, zaman zaman metabolik olarak inaktif (dormant) duruma geçen az sayıda basil kalmıştır. Ancak ne zaman aktif hale geçecekleri bilinmeyen (C grubu) basiller aktif hale geçtiklerinde ortamda anti-tüberküloz ilaç bulunmuyorsa hızla çoğalmaya devam ederek metabolizmaları daha aktif olan ve hızla bölünebilen (A-B grubu) basil topluluklarına dönüşüp hastalığın yeniden alevlenmesine, kliniğin kötüleşmesine neden olabilirler. Bu nedenle ortamda, yani serum ve dokuda etkin ilaç konsantrasyonlarının bulunması gereklidir. RIF böyle zaman zaman aktif hale geçen basil topluluklarına en etkin ilaçtır. İdame döneminde INH ve RIF'den oluşan iki ilacın en az 4 ay süreyle düzenli ve devamlı olarak kullanılması gereklidir. Toplam tedavi süresi en az 6 aydır.

3- Tedaviyi izlemek: Tüberküloz tedavisinde en önemli sorun tedavinin bırakılmasıdır. Bu nedenle tedavinin izlenmesi en önemli noktalardan birisidir. Tedavi bakteriyolojik yöntemlerle izlenir. Radyolojik izleme yöntemleri yanıltıcı olabilir. Hastaların balgam örnekleri tedavi öncesi alınmalı ve kültüre ekilmelidir. Tedavinin 2. ayında balgam örneği tekrarlanmalıdır. Tedavinin 6. ayında balgam incelenmesi yapıp basil gösterilemezse, tedavi kesilmeli ve hasta ilaçsız kontrollere alınmalıdır. Bu dönemlerde hastalığın boyutlarını tanımlamak amacı ile radyolojik kontrol yapılabilir. 5 ayda balgamın 3 kez incelenmesinde halen basil pozitifliği devam ediyorsa tedavi yetmezliği düşünülerek hasta mutlaka dirençli tedavi yapılan bir merkeze sevk edilmelidir.

4- Sorunları uygun şekilde çözmek: Tedavi sırasında en sık karşılaşılan yan etki hepatotoksisitedir. En sık INH neden olmaktadır. Tanı SGOT ve SGPT'nin normalin üstüne çıkması ile konur. Ancak normal değer 3-5 katından fazla artış olduğunda ya da hastanın

bulantı kusmaları çok olduğunda ilaçlar kesilir. Hepatotoksisiteye neden olan ilaç bilinse dahi kullanılan ilaçların hepsi birden kesilir. Hasta ilaçsız olarak izlenir. Enzimleri normale döndükten sonra ilaçlar yeniden tümüyle başlanır. Eğer yeniden hepatotoksisite başlarsa aynı yol izlenir ancak ilaçlar sırasıyla düşük dozlardan başlayıp giderek artan dozlarda uygulanır.

PZA ile serum ürik asit düzeyinde artış olmaktadır. Eklem ağrıları olduğunda antiinflamatuvar verilebilir. SM'e bağlı denge kaybının ortaya çıkması ilaç kesme endikasyonudur. EMB'e bağlı olarak da renkli görmede bozulma ilacı kesme endikasyonudur. RIF'e bağlı akut böbrek yetmezliği, trombositopenik purpura, şok gelişebilir. Bu durumda RIF kesilmelidir.

5- Temaslıları muayene etmek: Dünya Sağlık Örgütü bir ülkede hastalığın etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi için iki hedef ortaya koymuştur.

Toplumda ortaya çıkan yeni tüberküloz olgularının %70'ini saptamak, saptanan olguların ise %85'ini tedavi etmek.

Bir hasta bulunduğu sosyal yapıya göre değişmekle birlikte yılda ortalama 15-20 kişiye hastalığı bulaştırmaktadır. Yapılan çalışmalar hastalığın en çok aile içinde bulaştığını göstermiştir. İkinci sırada ise yakın iş çevresi gelmektedir. Temaslı muayenesi, hastalığın toplumda kontrol altına alınmasında en etkili yoldur.

6- Doğrudan gözetimli tedavi (DOTs): Tedavinin erken bırakılması evrensel bir sorundur ve hastalığın oldukça etkin ilaçlara rağmen eradike edilememesinin en önemli nedenidir. Bu yöntemde ilaçlar günlük yada intermittant olarak hastalara bizzat görevlilerin gözetiminde içirilmektedir. 6 ay süren bu yöntem ile her türlü sosyoekonomik düzeydeki ülkede tedavi başarı oranı %80'lerin üzerindedir.

GA-67 SİNTİGRAFİSİ

Tarihçe ve Fizyopatoloji: 20 yıldan uzun süredir galyum 67 sitrat ve indium 111 ile işaretlenmiş beyaz küreler, olası bir enfeksiyonu görüntülemek amacıyla kullanılmaktadır (5,46,64). Nükleer tıp testleri genellikle yalnızca lokalize belirti ve bulguları olmayan BT, Ultrasound, manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinden her hangi biri ile anatomik bir lezyon saptanamayan hastalarda kullanılmaktadır. Postoperatif dönemde ileus gelişen hastalara oral radyoaktif kontrast madde verilemeyeceğinden, Ga-67 veya İndium-111 ile işaretli beyaz küre taraması uygun olur. AIDS'li hastalarda ateşli dönemlerde nükleer testler öncelikle akla gelir.

Ga-67, transferrin-Ga-67 kompleksi halinde inflamasyon bölgesine ulaşır ve burada tutulur. İnflamasyon patolojisi hakkındaki bilgiler Ga-67'nin neden inflamatuvar lezyonlarda biriktiğini açıklayabilir. İnflamasyon, doku hasarına karşı oluşan nonspesifik yanıttır. Doku hasarına yol açan ve inflamasyonu başlatan etkenler bakteriler ya da fizik ve kimyasal ajanlar olabilir.

Hasarı oluşturan ajan ne olursa olsun, akut inflamatuvar yanıtın temel karakteri aynıdır. Akut inflamasyon, vazodilatasyon ve kan akımı değişiklikleri, vasküler permeabilitede artma, plazma eksudasyonu ve nötrofil lökositlerin göçü olmak üzere üç vasküler olayla karakterizedir.

Hasarlayıcı ajanla uzun sürelerle, sürekli olarak karşılaşmak inflamatuvar yanıtında sürekli uyarılmasını sağlar. Kronik inflamasyon eksudatif bir yanıtta çok makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri gibi mononükleer hücrelerin baskın olduğu proliferatif değişikliklerle karakterizedir. Bu nedenle akut inflamatuvar lezyonlarda, plazma eksudasyonu ile seyreden vasküler permeabilite artışı ve nötrofilik infiltrasyon varken, kronik inflamatuvar lezyonlarda mononükleer hücre infiltrasyonu söz konusudur.

Ga-67, İ.V enjeksiyonla dolaşıma verildiğinde, büyük bir kısmı transferrine bağlanır. Çok açık olmamakla birlikte az bir kısmının laktoferrin ve ferritine bağlandığı da bildirilmektedir.

İnflamasyon bölgesinde vasküler permeabilite artması ve ekstrasellüler boşluğun genişlemesi, bu plazma proteinlerinin geçişini sağlayarak Ga-67 birikimine neden olur.

Ga-67'nin lezyon bölgesinde birikmesini sağlayan diğer bir faktör, inflamasyonda rol oynayan hücrelerdir. Akut inflamatuvar lezyonlarda nötrofilik, kronik inflamatuvar lezyonlarda mononükleer lenfositler ve enfeksiyon bölgesindeki bakteriler çok iyi açıklanamayan kompleks mekanizmalarla Ga-67'i tutarlar.

Lökositler ve bakteriler gibi hücresel komponentlerin yanı sıra inflamatuvar eksudanın nonsellüler fraksiyonları da Ga-67'i tutar. Özellikle artmış vasküler permeabilite nedeniyle özellikle nötrofillerin sekonder granüllerinde yüksek konsantrasyonda bulunan, inflamatuvar bölgelerdeki nötral ve asidik pH'da Ga-67'nin afinitesinin fazla olduğu laktoferrin ve transferrin suçlanmaktadır. Bunun dışında, bakteri siderofarları, fibroblastların ürettiği keratin sülfat ve diğer sulfatlı mukopolisakkaritler de inflamasyon bölgesinde Ga-67'yi tutabilirler (5,46,64).

Kısaca özetleyecek olursak, Ga-67'nin inflamasyon bölgesinde birikimi, lökosit, makrofaj, RES hücresi veya bakteri tarafından tutulma, ya da laktoferrin veya bakteriyel siderofor gibi proteinlere bağlanma şeklinde olmaktadır.

Ga-67 sintigrafisinde, Ga-67'nin inflamasyon alanında birikiminde, bu sayılan etkenlerin bir ya da birkaçı birlikte rol oynar. Bunu inflamasyonun yapısı ve yoğunluğu belirler. Örneğin agranülozitosis gibi, bir ya da daha fazla etki mekanizmasının kaybolduğu durumlarda inflamasyon bölgesinde Ga-67 tutulumu saptanabilir. Burada bakteriler ve tanımlanan nonsellüler yapılar etkilidir. Buna karşın tüm mekanizmaların bir arada olduğu ancak inflamasyon yoğunluğunun düşük olduğu olgularda Ga-67 tutulumu olmayabilir (69).

Radyofarmasötik ajanlar: Önceleri spesifik aktivitesi düşük olan reaktörlerle oluşturulan Ga-72 ile potansiyel iskelet görüntülemeye çalışılmaktaydı. Bunun yerini alan siklotronla oluşturulan ve taşıyıcısız Ga-67'nin biyodağılımının Ga-72'den çok farklı olduğu görüldü. 1968 yılında kemik taramalarında kullanılan Ga-67'nin tümör ve infeksiyon aramadaki önemi rastlantısal olarak ortaya çıktı.

Galyum periyodik tablonun grup 3 elementlerindendir. Siklotron içinde çinko bir hedefi bombardımana tutma sonucunda oluşur. Yarı ömrü 78.2 saattir (46).

Farmakokinetik: Ga-67 enjekte edildiğinde hızla disosiasyona uğrar. Galyum başta transferrin olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Enjekte edilen dozun %80-90'ı hemen transferrine bağlanır. Proteine bağlanmayan kısmı ekstrasvasküler ve ekstrasellüler boşluğa dağılır. Bir kısmı iskelet tarafından tutulur, bir kısmı böbreklerden atılır. Enjeksiyon sonrasında 24, 48 ve 72'ci saatlerde galyumun sırasıyla %20, %10 ve %5'i plazma proteinlerine bağlı durumdadır. Ekskresyonunun yalnızca %10'u bağırsaklar yoluyla olduğu halde kritik bir organdır. Kolondan geçiş yavaş olduğu için en yüksek radyasyon dozunu toplar. Karaciğer, dalak, böbrek, kemik ve kemik iliği daha düşük dozlarda galyum toplar.

Biyolojik dağılımdaki değişiklikler: Biyolojik dağılımdaki değişiklikler taramalarda anormal görünümlere neden olabileceğinden iyi bilinmelidirler. Ga-67 veya işaretli beyaz kürelerin dağılımını değiştiren nedenler şöyledir.

- Kısa süre önce uygulanan kemoterapi, demir yükleme, yaygın radyoterapi sonrasında Ga-67 taraması, bir kemik taraması görünümünü verebilir.
- Eksternal mantle radyoterapi sonrasında baş ve boyun tutulumu artar. (Panda işareti)

- Kemoterapi sonrasında (Bleomisin) Ga-67'nin akciğer tutulumu artar.
- Kemiğe uygulanan eksternal radyoterapi, işaretli beyaz küre ve Ga-67'nin tedavi edilen bölgelerde tutulumunun azalmasına neden olur.

Tarama protokolü: Ga-67'nin IV enjeksiyonunu müteakip 1. ve 4. saatte yapılan erken taramada inflamatuvar lezyona bağlı olarak oluşan hipervaskülarite ve kapiller permeabilite artışı görüntülenebilir. Rutin tarama 24'cü saatten itibaren yapılır. Genelde tüm vücut taramasının yapılması, gözden kaçan bir infeksiyon odağının saptanması açısından önemlidir. Çok aktif infeksiyon bölgelerinde 4. saatte tanı koymaya yetecek kadar Ga-67 toplanabilir. Ancak 24'üncü saatte yapılan taramaya göre duyarlılığı %30-70 oranında azalır. Bir çok olguda lezyon yalnızca 24'üncü saat taramasında görülür. 72'nci saat ve sonrası taramaları abdominal infeksiyon ile normal gastrointestinal tutulumu ayırt etmek amacıyla yapılır. Hastaya taramadan bir gün önce laksatif verilmesi önemlidir. Ga-67 sintigrafisinin bazı dezavantajları vardır. Kan ve yumuşak doku klirensinin yeterli miktara gelmesi ve iyi bir görüntü için zamana ihtiyaç gösterir. Abdomen ve pelvisteki anormal galyum tutulum bölgelerinin normal kolon aktivitesi tarafından maskelenmesi de diğer bir dezavantajdır.

Ga-67 sintigrafisinin bazı inflamatuvar olaylarda diğer anatomik tarama tetkiklerine göre üstünlükleri vardır (46). Bunlar;

- Sınırları belirsiz olan sellülit, peritonit gibi lezyonlar abseler kadar isabetli bir biçimde saptanır.
- Lezyonu saptamak için lökosit infiltrasyonu gerekmediği için, Ga-67 sintigrafisi nötropenik bir hastada bile uygulanabilir.

Normal çalışmalar: Enjekte edilen galyum, transferrine gevşek bir biçimde bağlanır ve demir gibi aynı transport sistemini paylaşan diğer metaller tarafından transferrinden koparılırlar. 24'üncü saatte ajanın %25'i böbrekler yoluyla atılmış olur. Birinci haftada %10'u bağırsaklardan atılmış olur. Ancak çocuklarda biyolojik dağılım çok farklıdır. Geri kalan %65 tüm vücuda dağılır ve biyolojik yarı ömrü 25 gündür. Normal varyantlar şöyledir;

- Yüksek derecede lakrimal, parotis ve düşük derecede submandibuler tutulum
- 2 yaşından küçük çocuklarda timik tutulum
- Sigara içen yetişkinlerde hiler nod görüntülenmesi
- Kadınlarda normal meme tutulumu

Ga-67'nin diffüz homojen pulmoner tutulumu, değişik sebeplerden kaynaklanabilir. Bunlar arasında, bakteriyel-viral pnomoni, *Pneumocystis carinii* pnomonisi, fungal infeksiyonlar ve tüberküloz gibi enfeksiyöz nedenler, konnektif bağ dokusu hastalıkları, radyasyon pnömonisi, ilaca bağlı pnomoniler gibi nonenfeksiyöz nedenlerden kaynaklanır (27,33,67,73).

Radyolojik bulgunun izlenmedięi ama Ga-67 tutulumunun tespit edildięi durumlar ise, pulmoner toksisite, kemoteropatik veya immunosüpresif ajanlar ile tedavi sonrası, lenfanjiografi, pnömokonyozlar, *Pneumocystis carini* pnomonisi, subdiyafragmatik tümörler ve sarkoidozdur (27,33,73).

Rie grafi bulgusu olan ama Ga-67 tutulumu izlenmeyen olgular ise, fibrozisten, tedavi edilmiş veya inaktif süreçlerden kaynaklanabilir (27,33).



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mart 1997 ile Nisan 1998 tarihleri arasında Gülhane Tıp Akademisi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, klinik bulgular olmaksızın ya da hafif klinik bulgularla seyreden, özellikle daha önceden akciğer tüberkülozu geçirdiği bilinen ya da düşünülen, akciğer radyogramlarındaki lezyonun aktif tüberküloz ya da tüberküloz sekeli olduğuna karar verilemeyen olgular alındı. Çalışmaya alınan 38 olgunun 32'si erkek 6'sı kadındı. Yaşları 19 ile 75 arasında değişiyordu. Hastaların yaş ortalaması 29,2 idi.

Bütün olgularda hemogram, rutin biyokimya analizleri, tam idrar analizi ve akut faz reaktanı olarak eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü yapıldı. Bütün olgularda PA akciğer grafisi alındı. Radyolojik lezyonun boyutlarını daha iyi gözleyebilmek amacıyla gerekli görülen olgularda, apikolordotik grafi, lateral grafiler, konvansiyonel ya da bilgisayarlı akciğer tomografilerinden bir ya da birkaçı alındı.

Hastalar çalışmaya alındığı anda 3 gün üst üste balgam, balgam çıkaramayan olgulardan da bir kere olmak üzere mide suyu alındı. AARB yayma ve Lowenstein-Jensen besi yerine ekim yapıldı.

GATA Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda her hastaya 7 mCi Ga-67'nin enjeksiyonu yapıldıktan 24, 48 ve 72 saat sonra tüm vücut tarama ile anterior ve posterior Thorax spot görüntüleri alındı. Sintigrafik çalışmalar, paralel delikli medium enerji kolimatör takılı gama kameralarla (GE, STARCAM II) ve hastalar supine pozisyonunda iken yapıldı. Kameranin fotopikleri Ga-67'nin üç enerjisine göre ayarlandı (93 keV, 184 keV ve 296 keV, %15 pencere). Sintigrafik görüntüler, sonuçlardan habersiz deneyimli en az iki nükleer tıp uzmanı tarafından, aktivite tutulumu pozitif veya negatif şeklinde değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalarda tüberküloz aktivitesine;

1. Alınan örneklerde basilin kültürde üremesi ile,
2. 1,5 aylık spesifik tedavi sonrası kültürlerde üreme olmaması ve radyolojik bulguların gerilemesi ile karar verildi.

BULGULAR

Tablo 1. Bulgular

No.	Yaş	Cins	AARB Yayma	AARB Kültür	ESR	Ga-67 Sintigrafisi	Aktivite
1	20	E	-	+	4	-	+
2	20	E	-	-	3	-	-
3	75	E	-	-	105	-	-
4	21	E	+	+	35	+	+
5	20	E	-	-	10	-	-
6	19	E	-	-	30	+	+
7	70	E	-	-	120	+	-
8	65	K	-	-	30	+	-
9	23	E	-	-	25	-	-
10	70	K	-	-	36	-	-
11	23	E	-	-	6	-	-
12	12	K	+	-	80	-	+
13	20	E	+	+	40	+	+
14	40	E	-	-	35	+	-
15	21	E	-	-	23	-	-
16	28	E	-	+	14	+	+
17	20	E	+	+	21	+	+
18	19	E	+	+	17	+	+
19	20	E	-	+	3	-	+
20	25	E	-	-	3	-	-
21	24	E	+	+	50	+	+
22	20	E	-	-	4	-	-
23	19	E	-	-	8	-	-
24	30	E	-	-	6	-	-
25	20	E	-	-	4	-	-
26	20	E	-	-	4	-	-
27	22	E	-	-	10	-	-
28	21	E	-	-	9	-	-
29	27	E	-	-	14	-	-
30	58	K	-	-	80	+	+
31	24	E	-	-	17	+	+
32	22	E	+	+	64	+	+
33	20	E	-	+	34	+	+
34	23	E	-	-	5	-	-
35	20	E	-	-	7	-	-
36	19	E	-	-	17	-	-
37	21	E	-	-	13	-	-
38	55	E	+	-	38	-	-

Çalışmaya toplam 38 hasta alındı. Bunlardan 13'ü klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik olarak aktivite düşündüren olgulardı. 25 olgu ise klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik olarak inaktif olarak kabul edildi. Toplam 14 olguda radyolojik lezyona uyumlu Ga-67 tutulumu gözlemlendi.

Aktif akciğer tüberkülozlu olgularımızdan 6 tanesi, mikroskopi ve kültür pozitif olan olgular olup DSÖ'nün belirlediği yayma pozitif olgu grubunda idi. 3 olgumuz, mikroskopisi ve kültürü negatif ancak aktif akciğer tüberkülozu ile uyumlu radyolojik bulguları olan ve spesifik tedaviye yanıt alınan olgular idi. 4 olgumuz ise, mikroskopi negatif, kültür pozitif ve radyolojik olarak aktif tüberküloz ile uyumlu olan yayma negatif olgular grubunda olan aktif tüberkülozlulardı. 6 mikroskopi ve kültür pozitif olgumuzun hepsinde Ga-67 sintigrafisi pozitif olarak değerlendirildi. Radyolojik aktivite gösteren 3 olgumuzda ise yine galyum tutulumu mevcuttu. Diğer 4 yayma negatif olgunun, 2'sinde galyum tutulumu saptanırken, 2'sinde Ga-67 sintigrafisi negatif olarak raporlandı (Tablo 2).

Tablo 2. Mikrobiyolojik, klinik ve radyolojik olarak aktivite düşünülen olgular

Yayma	Kültür	Ga-67	Hasta Sayısı
+	+	+	6
-	-	+	3
-	+	+	2
-	+	-	2
Toplam			13

25 olgu, mikrobiyolojik, klinik ve radyolojik olarak tüberküloz açısından inaktif idi. Bu olguların 23 tanesi, mikroskopi ve kültür negatif olan inaktif olgulardı. Bu 23 olgunun 20'sinde galyum tutulumu olmazken 3 olguda galyum tutulumu gözlemlendi. Bu olgularda akciğer tüberkülozu dışında aktif pulmoner patolojiler tespit edildi. Bu 3 olguya yapılan incelemelerde pnömoni, akciğer absesi ve malignite tanıları konuldu.

2 olgu, mikroskopi pozitif ancak kültür negatif olan olgulardı. Bu olguların takibinde radyolojik olarak inaktif oldukları gözlenirken, Ga-67 sintigrafisinde tutulum olmadı.

Sonuç olarak, tüberküloz açısından inaktif olan 25 olgunun 22'sinde Ga-67 sintigrafisi negatif olarak değerlendirildi. 3 olgumuzda ise galyum tutulumu saptandı. Bu 3 olgu tüberküloz dışı akciğer patolojileriydi (Tablo 3).

Tablo 3. Mikrobiyolojik, klinik ve radyolojik olarak inaktif olan olgular

	Yayma	Kültür	Ga-67	Hasta Sayısı
	-	-	-	20
	+	-	-	2
	-	-	+	3
Toplam				25

Bu sonuçlara göre, tüberküloz aktivitesinin değerlendirilmesinde Ga-67 sintigrafisinin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri sırasıyla %84, %88, %78 ve %91 olarak tespit edilmiştir.



TARTIŞMA

Ga-67, tüm organizmada olduğu gibi akciğerin de tüm inflamatuvar lezyon ve malignitelerinde tutulur. Bu nedenle, çok sayıdaki çalışmayla da desteklendiği gibi akciğer tüberkülozunda spesifik bir tanı yöntemi olarak kullanılamayacağı kabul edilir. Ancak, akciğer radyogramlarındaki lezyonların aktif tüberküloz ya da tüberküloz sekeli olduğuna karar verilemeyen olgularda kullanılabileceği düşünülmektedir (26,33,64,65,69).

Aktif Tüberkülozlu Olgular

Çalışmamıza aldığımız 38 hastanın 13'ü aktif tüberkülozlu olup, bu olguların 11'inde galyum tutulumu görüldü. Olguların 3'ü, yayma ve kültür negatif olmasına karşın, izlemleri sırasında anti tüberküloz tedavi ile iyileşme gözlenen hastalardı.

Mikroskopi pozitif ve kültür pozitif 6 olgunun hepsinde Ga-67 sintigrafisinde tutulum saptandı. Bu olgularımızın tamamı, spesifik tedavi ile radyolojik regresyon gösteren, aktivitesi net olarak ortaya konmuş olgulardı.

Çalışmaya aldığımız hastalardan 3'ü mikroskopi ve kültür negatif olmasına karşın, izlemleri sırasında spesifik tedaviye yanıt veren ve radyolojik iyileşme saptanan aktif olgulardı. Bu olgular bu özellikleri ile, DSÖ'nün yayma negatif olgu tanımlamasına uymakta idi. Bu hastaların her birine, radyolojik özellikleri aktif tüberküloza benzemekle birlikte, mikroskopileri negatif bulunduğundan, 2 hafta süreyle nonspesifik tedavi uygulandı. Ancak klinik ve radyolojik iyileşme göstermeyen bu olgulara, kültür sonucu çıkıncaya kadar ampirik spesifik tedavi başlandı ve bu tedaviden fayda sağlandı. Bu 3 olgumuzda, galyum tutulumu saptandı. Bu tutulum, hastada aktif bir inflamasyon olduğunu düşündürmekteydi. Belki de bu sonuç, ileride tüberküloz olgu tanımlamasında, mikrobiyolojik, radyolojik kriterlere histopatolojik kriterinde eklenebileceği düşüncesini getirmektedir.

Diğer mikroskopi negatif, kültür pozitif olan 2 olgumuz ise tedaviyle radyolojik gerileme gösteren, kliniği düzelen olgular olup bu olgularında Ga-67 sintigrafisi pozitif olarak değerlendirildi. Mikroskopi negatif iken, kültür pozitif olan bazı olgularda kliniğe, radyolojiye, tedaviye cevaba, ESR'na, doku inflamasyon göstergesi olan Ga-67 tutulumuna bakarak tanıyı pekiştirmek, uzun süreli bir tedavide gereksiz ilaç kullanımını ve hastaya zararı önleyecektir.

2 olguda, mikroskopi negatif, kültür pozitif olmasına karşın galyum tutulumu olmadı. Bu 2 olgu, DSÖ'nün sınıflamasına göre yayma negatif olgu grubunda aktif akciğer tüberkülozu kabul edilerek çalışmaya alındı. Ancak, bu 2 olgu, izlem süresince, anti-tüberküloz tedavi

altında, radyolojik değişiklik göstermeyen, stabil olgular olarak kaldılar. Bu özelliği ile inaktif olgulara benzemektedirler. Nitekim, bu iki olguda aktivitenin kriteri olan, inflamasyon ve bunun radyolojik yansımasına ait belirtilerin olmaması, tedaviye yanıt alınamaması, aktif bir doku hasarının olmadığını düşündürmekteydi. Bu sonuca göre, kültür pozitif olduğu halde galyum tutulumu ve radyolojik değişiklikler olmayan bu 2 olgu, aslında 'aktif lezyon devinim içinde olan lezyondur' prensiplerine uymuyordu. Biz bu 2 olguyu DSÖ'nün yayma negatif grubu altında, aktif olgu olarak ele aldığımız için sensitivitedeki kısmi düşmeden sorumlu tuttuk. Bu sonuçlara göre, Ga-67 sintigrafisinin tüberküloz aktivitesinin saptanmasındaki sensitivitesi %84 idi.

İnaktif Tüberkülozlu ya da Tüberküloz Dışı Olgular

Mikroskopi negatif, kültür negatif, klinik ve radyolojisi inaktif olan 20 olgunun hepsinde, Ga-67 sintigrafisi negatif olarak saptandı. Bu sonuç bize, klinik, radyolojik ve laboratuvar boyutlarının yanı sıra, hastada akut inflamatuvar bir yanıtında bulunmadığını göstermekteydi.

Ga-67 sintigrafisini negatif bulduğumuz diğer 2 olgumuzda, mikroskopi pozitif olmasına karşın kültür negatif idi. Bu olgularda klinik, radyolojik ve laboratuvar ile aktivite düşündürecek hiçbir bulgu saptanmadı. Mikroskopi pozitifliğinin, kontaminasyona, saprofitik kolonizasyona veya atipik mikobakterilerin varlığına bağlı olarak bulunabileceği düşünüldü. Ga-67 sintigrafisinin negatif oluşu da, olgularda histopatolojik bazda akut bir inflamasyon olmadığını göstermiştir.

Ga-67 tutulumu olan 3 olgumuz, belirttiğimiz gibi doku inflamasyonunun olduğu tüberküloz dışı akciğer patolojileriydi. Olgularımızda galyum tutulumunu etkileyebilecek ağır bir malnütrisyon, ağır hepatik siroz, hipoalbuminemi gibi bir klinik tablo mevcut değildi. Bu verilerle Ga-67 sintigrafisinin aktivite belirlenmesindeki spesifitesi %88 idi.

Çalışmamızdaki 38 olgudan galyum tutulumu olan 14'ünün 11'i aktif tüberkülozlu idi. Bunların 8'i kültür pozitif olguları. Pozitif prediktif değer %78 idi. Yine galyum tutulumu olmayan toplam 24 olgunun 2'si kültür pozitif olgular olup negatif prediktif değer %91'dir.

Seimsen ve arkadaşları 1978 yılında yaptıkları çalışmada sensitiviteyi %97 olarak saptamışlardı (73). Yine Walsh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sensitivite %95 (69), Utsunomiya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %83 (65), Goldfarb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %100 olarak bulunmuştur (26). Walsh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 39

kültür pozitif hastanın galyum tutulumu olmayan ikisinde aşırı alkol kullanımına bağlı kronik pankreatit ve siroz bulunduğu ve olguların ağır malnütrisyonlu olduğu görülmüştür (69).

Çalışmamızdaki veriler, Utsunomiya ve arkadaşlarının verileri ile çok yakın olmakla birlikte, literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumludur. Ga-67 sintigrafisinin, radyolojik lezyonların aktif tüberküloz olduğunu saptamadaki sensitivitesi oldukça yüksektir. Çalışmamızda rastlanmamasına karşın ağır malnütrisyonu ya da immün yetmezliği olan bazı hastalarda, aktif inflamasyon olmasına karşın Ga-67 tutulumu olmayabileceği akılda tutulmalıdır (64). Dikkati çeken bir nokta da AIDS'lilerde immün yetmezlik olmasına karşın inflamasyon bölgesinde nonselüler komponentler aracılığı ile Ga-67 tutulmasıdır (26,64,67). Bizim olgularımızda dikkati çeken bir nokta da 2 olguda kültür pozitif olduğu halde, galyum tutulumu olmayışıdır. Ancak bu olgularımız spesifik tedavi ile gerileme göstermemiştir. İnflamasyonun yoğun olmadığı ya da literatürde de belirtildiği gibi aktif inflamasyon bölgesinin rölatif olarak küçük olduğu (2 cm'den küçük) olgularda Ga-67 tutulumunun olmadığı ya da görüntülenemeyeceği belirtilmektedir (64,73). Bu olgularda ESR'nin normal oluşu da bu tezi desteklemektedir.

Sonuç olarak, Ga-67 sintigrafisinin akciğer radyogramlarındaki lezyonların aktivitesini belirlemede ve erken anti-tüberküloz tedavi başlanmasında, böylece indeks olgunun çevreye bulaştırma zincirini kırmada değerli bir yöntem olduğu kanısına varıldı.

Yapılan bazı çalışmalarda Ga-67 sintigrafisinin tüberküloz kemoterapisine verilen yanıtın izlenmesinde, çoklu ilaç direnci olan ve tedaviden yarar görmeyen olguların erken belirlenmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (65). Bu konularda da Ga-67 sintigrafisinin pek çok çalışmaya ışık tutacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de tüberküloz büyük bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Tüberkülozun tanı ve tedavisindeki güçlükler bu sorunun başlıca nedenidir. Tüberküloz tanısı için altın standart kültürdür. Ancak *M.tuberculosis*'in çok yavaş üremesinden dolayı, sonuç alabilmek için 4-8 hafta beklemek gerekir.

Çalışmamızda, özellikle daha önceden akciğer tüberkülozu geçirdiği bilinen ya da düşünülen olgularda, hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde, Ga-67 sintigrafisinin değerini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya toplam 38 hasta alındı. Bunlardan 13'ü klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik olarak aktivite düşündüren olgulardı. 25 olgu ise klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik olarak inaktif kabul edildi. Hastalar çalışmaya alındıkları anda 3 gün üst üste balgam, balgam çıkaramayan hastalardan bir kere olmak üzere mide suyu alındı. AARB yayma ve Lowenstein-Jensen besiyerine ekim yapıldı. Çalışmaya alınan her hastaya GATA Nükleer Tıp Anabilim Dalında Ga-67 sintigrafisi uygulandı. Aktif tüberküloz olarak kabul edilen 13 olgunun 11'inde galyum tutulumu tespit edilirken, yayması negatif, kültürü pozitif olan 2 olguda Ga-67 sintigrafisinde tutulum olmadı. İnaktif olgu grubundaki 25 hastanın 22'sinde galyum tutulumu saptanmazken, 3 olguda, tüberküloz dışı akciğer patolojilerine bağlı olarak Ga-67 sintigrafisinde tutulum gözlemlendi. Bu sonuçlara göre, Ga-67 sintigrafisinin hastalığın aktivitesini belirlemedeki sensitivitesi %84, spesifitesi %88, PPD'si %78, NPD'si %91 olarak bulundu.

Sonuç olarak, Ga-67 sintigrafisinin akciğer radyogramlarındaki lezyonların aktivitesini belirlemede ve erken anti-tüberküloz tedavinin başlanmasında, böylece indeks olgunun çevreye bulaştırma zincirini kırmada değerli bir yöntem olabileceği kanısına varıldı.

SUMMARY

Tuberculosis has been keeping its importance as a health problem in Turkey as well as in the whole world. The difficulties in its diagnosis and treatment are the main hindrances to overcome this problem. Bacterial culture is gold standard for its diagnosis. Because M. Tuberculosis is slow growing, 4-8 weeks may be required before growth is detected.

In our study, we aimed to assess the efficiency of the ^{67}Ga scanning in detecting the disease activity in persons with suspected or previously proven diagnosis of tuberculosis.

According to microbiological, clinical and radiological findings, 13 patients with active disease and 25 patients with inactive disease, totally 38 patients, were enrolled in the study. Sputum specimens collected early in the morning for three consecutive days and gastric lavage specimens of patients with unproductive cough were submitted to the laboratory for AFB smear and mycobacterial culture in Lowenstein-Jensen medium. Every patient underwent to ^{67}Ga scanning at the GATA Nuclear Medicine Department. In 2 patients with no AFB in sputum smear and positive bacterial culture results, no gallium uptake was noted, whereas in 11 of 13 patients with negative tuberculosis gallium uptake was noted. 22 of 25 patients in the inactive disease group had no gallium uptake. The remaining three patients had positive ^{67}Ga scanning due to other lung diseases but tuberculosis. We found that in detecting tuberculosis activity ^{67}Ga scanning has sensitivity of 84%, specificity of 88%, negative predictive value of 91%, positive predictive value of 78%.

We conclude that ^{67}Ga scanning is a valuable test to assess the activity of the lesions on chest radiograms and to initiate anti-tuberculosis therapy on time and so to prevent the spreading of the infection.

KAYNAKLAR

1. Akkaynak, S.: Tüberküloz. Ankara, Ayyıldız Matbaası A.Ş. 1986.
2. Al-Orainey IO, ElRob MOG. Detection of Mycobacterial Antigens in Sputum by an Enzyme Immunoassay. *Eur.J.Clin.Mikrobiol.Infect.Dis.*, 11: 58-61,1992.
3. Aysev D.: Mycobakterium tuberculosis'in kültüründe sodyum piruvatın değeri. *Solunum Hastalıkları.*, 3 (1): 49-52, 1992.
4. Bahadır A., Tuncay E., Çağlar E.: Tüberküloz Plörezi de Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Tanı Değeri, TÜSAD XXIII. Ulusal Kongresi, 1995.
5. Bitar R.A., Scheffel U., Murphy P.A., Barlet J.G.: Accumulation of indium-111 labeled neutrophils and Gallium-67 citrate in rabbit abscesses. *J. Nucl. Med.*, 27: 1883-1889, 1986.
6. Bloom B.R.: Tuberculosis Control in the Coming Decades. *Bull Intern Union Against Tuberc. Lung Dis.*, 64(3): 50-58, 1989.
7. Bothamley G., Udani P., Rudd R., Fenteststein F., Ivanyi j.: Humoral Response to Defined Epitopes of Tubercule Bacilli in Adult Pulmonary and Child Tuberculosis. *Eur.J.Clin. Mikrobiol.Infect.Dis.*, 7: 639-645, 1988.
8. Chan S.L., Roggiardo Z.: Serodiagnosis of Tuberculosis Using an ELISA with Antigen 5 and a Hemagglutination Assay with Glycolipid Antigens. *Am.Rew.Respir.Dis.*, 142: 385-390, 1990.
9. Choyke P.L., et al.: Adult-onset pulmonary tuberculosis. *Radiology*, 148: 357-362, 1983.
10. Clarridge J.E., et al.: Large-Scale Use of Polymerase Chain Reaktion for Detection of Mycobakterium Tuberculosis in a Routine Mycobacteriology Laboratory. *J.Clin.Mikrobiol.*, 31(8). 2049-2056, 1993.
11. Dannenberg A.M.J., Tomashefski J.F. J.R.: Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In: Fishmann A.P., ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill, 1821-1842, 1988.
12. Dannenberg A.M.J.: Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev. Infect. Dis.*, 11: 369-378, 1989.
13. Dannenberg A.M., Tomashefski, F.J.: Pathogenezis of Pulmonary Tuberculosis, Fishman's *Pulmonary Diseases and Disorders*, Editör Fishman A.P. Newyork, Mc Graw-Hill, 2 (160), 2447-2471, 1998.
14. Douvas G.S., looker D.L., VatterA.E. et al.: Gamma interferon activates human macrophages to become tumoricidal and leishmanicidal but enhances replication of macrophage associated mycobakteria. *Infect Immun*, 50:1-8, 1985.
15. Drapper P. The Anatomy of Mycobacteria. In: Ratledge C., Stanford J., eds. *Biology of the Mycobacteria*. 2nd ed. London: Academic Press, 9-52, 1982.
16. Dunlap N.E., Briles D.E.: Immunology of Tuberculosis. *Medikal Clinics of North America*, 77: 1235-1251, 1993.
17. Edwards D., Kirkpatrick C.H.: The immunology of mycobakterial Diseases. *Am.Rev.Respir. Dis.*, 134: 1062-1071, 1986.
18. Erlich H.A., Gelfand D.H., Saiki R.K.: Specific DNA Application. *Nature*, 331: 461-462,1988.
19. Fishman, A. P.: *Pulmonary Diseases and Disorders*, 1300, 1988.
20. Flesch I.E.A., Kaufmann S.H.E.: Activation of tuberculostatic macrophage activities by interferon-gamma, interleukin-4 and tumor necrosis factor. *Infect. Immun.*, 58: 2675-2677, 1990.

21. Flesch I.E.A., Kaufmann S.H.E.: Stimulation of antibacterial macrophage activities by B cell stimulatory factor2/interleukin 6. *Infect. Immun.*, 58: 269-271, 1990.
22. Fraser R.G., Pare J.A.P., Pare P.D.: *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1988.
23. Fraser R.S., Pare J.A.P., Fraser R.G., Pare P.D.: *Synopsis of diseases of The Chest* 2nd Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 315-316, 1994.
24. French G.L., et al.: Diagnosis of Tuberculous Menengitis by Detection of Tuberculostearic Acid in Cerebrospinal Fluid. *Lancet*, 2: 117-119, 1987.
25. Glosroth J.: Diagnosis of Tuberculosis. *Lung Biology in Health and Diesase*, 43: 149-165, 1993.
26. Goldfarb C.R., et al.: Gallium Scanning in the 'New' Tuberculosis, 22: 470-474, 1997.
27. Grief M., Lisbona R.: Detection of miliary tuberculosis by Ga-67 scintigraphy. *Clin.Nucl.Med.*, 16: 910-912, 1991.
28. Grosset J.H.: Bacteriology of Tuberculosis. *Lung Biology in Health and Diseases*, 43: 49-74, 1993.
29. Grosset J.H.: Bakteriology of Tuberculosis. In: Reichman L.B., Hershfield E.S., eds. *Tuberculosis. A Comprehensive International Approach*. New York: Marcel Dekker Inc., 49-73, 1993.
30. Hadlock I.P., Park S.K.: Unusual radiographic findings in adult pulmonary tuberculosis. *A.J.R.*, 134: 1015-1018, 1980.
31. Heifets L.: Mycobacteriology Laboratory. *Clinics in Chest Medicine*, 18;1: 35-51 1997.
32. Herzog H.: History of Tuberculosis. *Respiration*, 65: 5-15 1998.
33. Kao C., Wang S., Liao S., et al.: Usefulness of Gallium-67-citrate scans in patients with acute disseminated tuberculosis and comparison with chest X-ray. *J.Nucl.Med*, 34: 1918-1921, 1993.
34. Kaufmann S.H.E.: CD8 T lymphocytes in intracellular microbial infections. *Immunol Today*, 9: 168-173, 1988.
35. Kennedy D.J., Lewis W.P., Barnes P.J.: Yield of Bronchoscopy for the Diagnosis of Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Chest*, 102:1040-1044, 1992.
36. Kocabaş A.:Günümüzde ve Gelecekte Tüberküloz Tanısı, Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü, (Derleyen)Kocabaş, A., Ankara, Emel Matbaası, 243-262, 1991.
37. Kocagöz T.,Yılmaz,E. et al.: Detection of Mycobakterium Tuberculosis in Sputum Samples by Polymerase Chain Reaction Using a Simplified Procedure. *J. Clin.Mikrobiol.*, 31(6): 1435-1438, 1993.
38. Kocagöz T.: Tüberküloz Tanısında Yeni Laboratuvar Yöntemleri, *İnfeksiyon Bülteni*; 1 (1): 30-34, 1996.
39. Koga R., Wand-Wurttenberger A., Debruyne J., et al.: T cells against a bacterial heat shock protein recognize stressed macrophages. *Science*, 245: 1112-1115, 1989.
40. Kutilman J.E., Deutsch J.H., Fishman E.K.: CT features of thorasic mycobacterial disease. *Radiographica*, 10: 413-431, 1990.
41. Kuyp F.V.D.: *The Microbiology of The Mycobacteria*, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, (editor) Fishman A.P. Newyork, Mc Graw-Hill, 2(159): 2441-2445, 1998.
42. Lee K.S., Song K.S.: Adult onset pulmonary tuberculosis findigs on chest radiography and CT. *A.J.R.*, 160: 753-758, 1993.
43. Light R.W.: *Pleural Diseases*. Disease A Month, Mosby-Year Book, Inc. 1992.

44. Marel M., Stasny, B., Melinova, L., Svandova, E., Light, R.W.: Diagnosis of Pleural Effusion, *Chest*; 107(6): 1598-1603, 1995.
45. Marks G.L.: Genetics of Tuberculosis. *Med.Clin.North Am.*, 77 (6): 1219-1233, 1993.
46. Michael A., et al.: Infection. Textbook of Nuclear Medicine. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 8:189-193, 1998.
47. Miller W.T. Pulmonary infections. Radiology-Diagnosis-Imaging-Intervention. In: Traveras J., Ferrucci J., Philadelphia: J.B. Lippincot, 1990.
48. Miller W.T. Tuberculosis in the 1990s. *Radiologic Clinics of North America* 32: 649-661, 1994.
49. Murray J. F.: Textbook of Respiratory Medicine: 856, 1988.
50. Ottenhof T.H.M., Kaleab B., Van Embden J.D.A. et al.: The recombinant 65-kD heat shock protein of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin/M. Tuberculosis is a target molecule for CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes that lyse human monocytes. *J.Exp.Med.*, 168:1947-1952, 1988.
51. Özşahin S.L.: Tüberküloz Bakteriyolojisi, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*; 14 (6): 404-408, 1994.
52. Pang J.A. et al.: A tuberculostearic Acid Assay in the Diagnosis of Sputum Smear Negative Pulmonary Tuberculosis. *Ann.Intern.Med.*, 111: 650-654, 1989.
53. Reddy V.M Srinivasan S., Andersen, B.: Rapid Assessment of *Mycobacterial* Growth Inside Macrophage and Mice, Using The Radiometric (BACTEC) METHOD, *Tubercle and Lung Dis.* 75: 127-131, 1994.
54. Rook G.A.W., Steele J., Fraher L., et al.: Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*, 57: 159-163, 1986.
55. Rosman M.D.: The Resurgence of Tuberculous and Nontuberculous *Mycobacteria*. Pulmonary Diseases and Disorders In: Alfred P Fishman, ed. New York: McGraw-Hill Inc, 287-297, 1992.
56. Sahn S.A.: The Pleura, *Am.Rev.Respir.Dis.*, 138: 184-234, 1988.
57. Saygun N.: Mikobakteriler. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Adana: Emel Matbaası, 41-45, 1991.
58. Schluger NW, Kinney D.: Clinical Utility Of the PCR in the Diagnosis of Infections due to *Mycobacterium Tuberculosis*. *Chest*; 105(4): 1116-1121, 1994.
59. Schluger NW, Rom WN. Current Approaches to the Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.*, 149: 264-267, 1994.
60. Scoggin C.: Application of Molecular Biology to Pulmonary Disease. *Clin.Chest Med.*, 10(1): 119-125, 1989.
61. Starke J.R.: Childhood Tuberculosis. A Diagnostic Dilemma. *Chest*, 104 (2): 329-330, 1993.
62. Stead W.W, Kerby G.R.: The clinical spectrum of Primary tuberculosis in adults. Confusion with Reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis. *Annals of Internal Medicine*, 68: 1731-1745, 1968.
63. Telenti A., et al.: Detection of Rifampicin- resistant Mutations in *Mycobacterium Tuberculosis*. *Lancet*, 341: 617-620, 1993.
64. Tsan M.F.: Mechanism of Gallium-67 Accumulation in Inflammatory Lesions. *J.Nucl.Med.*, 26: 88-92, 1985.

65. Utsunomiya K., Narabayashi I., et al.: Clinical Significance of thallium-201 and Gallium-67 Scintigraphy in Pulmonary Tuberculosis. *Eur.J.Nucl.Med.*, 24: 252-257, 1997.
66. Ülküer M.: Mycobacterium Tuberculosis'in PCR ile erken Tanısı. Kongre Bildirisi. 3.Klinik Moleküler Patoloji Kongresi, Ankara, 1993.
67. Victor W. Lee, Timothy P. Cooley, et al.: Pulmonary Mycobacterial Infections in AIDS: Characteristic Pattern of Thallium and Gallium Scan Mismatch. *Radiology*, 193: 389-392, 1994.
68. Vidinel İ.: Akciğer Hastalıkları. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi 1989.
69. Walsh T.J., et al.: The Value of Gallium-67 Scanning in Pulmonary Tuberculosis. *Am.Rev. Respir.Dis.*, 132: 746-747, 1985.
70. Weber A.L., Bind K.T.: Primary Tuberculosis in childhood with particuler emphasis on changes affecting the tracheobronchial tree. *A.J.R.*, 103: 123-132, 1968.
71. Woodhead M.: New Approaches to the Rapid Diagnosis of Tuberculosis. *Thorax*, 47: 264, 1992.
72. Woodring J.H., et al.: The Radiographic features of pulmonary tuberculosis. *A.J.R.*, 146: 497-506, 1986.
73. Yang S., Lee Y., et al.: Detection of extrapulmonary tuberculosis with gallium-67 scan and computed tomography. *J.Nucl.Med.*, 33:2118-2123, 1992.
74. Yuen K.Y., et al.: Use of PCR in Routine Diagnosis of Treated and Untreated Pulmonary Tuberculosis. *J.Clin.Pathol.*, 46(4):318-394, 1993.
75. Zaher F., Marks j.: Methods and medium for the culture of tubercule bacilli. *Tubercle*, 58: 143-145, 1977.
76. Zhang Y., et al.: The Catalase-Peroxidase Gene and Isoniasid Resistance of Mycobakterium Tuberculosis. *Nature*, 358: 591-593, 1992.