

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

AKCİĞER TÜBERKÜLOZLU HASTALARDA HÜCRESEL
İMMÜNİTE, HUMORAL İMMÜNİTE VE AKUT FAZ
REAKTANLARININ ROLÜ VE HASTALIĞIN RADYOLOJİK
YAYGINLIĞI İLE İLİŞKİSİ

Ömer ALAN

Tbp. Kd. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi'nin
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıŐtır.

TEZ DANIŞMANI

Hayati BİLGİÇ

Prof. Tbp. Tuğamiral

ANKARA

2010

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

'Akciğer tüberkülozlu hastalarda hücrel immünite, humoral immünite ve akut faz reaktanlarının rolü ve hastalığın radyolojik yaygınlığı ile ilişkisi' konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan ve Tez Danışmanı: Prof. Tbp. Tuğ. Hayati BİLGİÇ
Üye : Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Zafer KARTALOĞLU
Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Metin ÖZKAN
Üye : Doç. Hv. Tbp. Alb. Oğuzhan OKUTAN (Yedek)
Üye : Doç. Dz. Tbp. Yb. Arzu BALKAN (Yedek)

ONAY:

Tbp. Kd. Yzb. Ömer ALAN'ın 05/07/2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı
Eğt. Hst. Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması; Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı, Askeri Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Ana Bilim Dalı Başkanlığının 8030-2554-10/1551 sayılı emri ile çalışılmaya başlanmıştır.

Akciğer tüberkülozlu hastalarda hücresele immünite, humoral immünite ve akut faz reaktanlarının rolünü ve hastalığın radyolojik yaygınlığı ile ilişkisini araştırmak için bu çalışmayı planladık.

Fakülte ve uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanı olmaktan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum, kişiliğini, etik anlayışını, çalışma disiplini, mesleğine olan hakimiyetini kendime örnek aldığım saygıdeğer hocam, tez danışmanım, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hayati BİLGİÇ'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, daima desteklerini, anlayış ve hoşgörülerini yanımda hissettiğim, değerli hocalarım, Prof. Dr. Metin ÖZKAN'a, Doç. Dr. Ergün TOZKOPARAN'a, tezimin yazım aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyerek katkıda bulunan ve bana destek olan değerli hocam Doç. Dr. Ömer DENİZ'e, gülyüzünü ve sevgisini her zaman yansıtan değerli hocam Doç. Dr. Arzu BALKAN'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında kendilerinden pek çok şey öğrendiğim, bilgi ve becerilerinden yararlandığım, ihtiyacım olduğunda her zaman yanımda olan, Yrd. Doç. Dr. Ergun UÇAR, Yrd. Doç. Dr. Seyfettin GÜMÜŞ, Yrd. Doç. Dr. Cantürk TAŞÇI'ya,

Tezimin oluşumunda katkılarından dolayı İmmünoloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Uğur MUŞABAK ve Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Halil YAMAN'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, katkılarından dolayı tüm göğüs hastalıkları personeline,

Bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarıyla her zaman gurur duyduğum annem, babam ve kardeşlerime, hayatımdaki varlığıyla bana güç veren, destek olan değerli eşim Burcu ALAN'a, tezimin yazım aşamasında gösterdiği sabır için biricik oğlum Tulgar Batu ALAN'a, en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Ömer ALAN

ÖZET

Amaç: Akciğer tüberkülozlu hastalarda hücreli immünite, humoral immünite ve akut faz reaktanlarının rolünü ve bunların hastalığın radyolojik yaygınlığı ile ilişkisini araştırmayı planladık.

Gereç ve yöntem : Akciğer tüberkülozu tanısı konan yaş ortalaması $22.5 \pm (4.6)$ olan 39 erkek hasta ve yaş ortalaması $27.1 \pm (5.4)$ olan 30 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere TDT, tam kan sayımı, lenfosit alt grupları (CD3, CD4, CD8), IgA, IgG, IgM, C3, C4, protein elektroforezi, CRP, ESH, fibrinojen, haptoglobulin ve albumin tetkikleri yapıldı. Akciğer grafileri, hastalığın radyolojik yaygınlığına göre hafif, orta, ağır olarak skorlandı. Hastalar akciğer grafilerinde kavite varlığına göre de iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında aşağıdaki parametrelerde anlamlı farklar bulunmuştur; (Yüzde lenfosit değerleri; $21.4 \pm (7.4)$, $26.1 \pm (4.4)$, $p=0.002$, CRP; $34.67 \pm (36.77)$, $1.8 \pm (1.53)$, $p=0.0001$, ESH; $38.5 \pm (31.87)$, $2.93 \pm (2.36)$, $p=0.0001$, Fibrinojen; $473.3 \pm (142.4)$, $302.1 \pm (53.2)$, $p=0.0001$, Haptoglobulin; $280.7 \pm (130.7)$, $103.6 \pm (45.1)$, $p=0.0001$, Lökosit; $7.8 \pm (1.7)$, $6.8 \pm (1.5)$, $p=0.009$, Albumin; $3.9 \pm (0.5)$, $4.6 \pm (0.2)$, $p=0.0001$, Platelet; $300.5 \pm (103.2)$, $243.3 \pm (37.5)$, $p=0.002$, IgG; $15.3 \pm (4.5)$, $11.9 \pm (2.3)$, $p=0.0001$, IgA; $3.3 \pm (1.5)$, $1.9 \pm (0.8)$, $p=0.0001$, IgM; $1.4 \pm (0.78)$, $0.91 \pm (0.3)$, $p=0.001$, C3; $1.43 \pm (0.28)$, $1.17 \pm (0.2)$, $p=0.0001$, C4; $0.26 \pm (0.09)$, $0.2 \pm (0.04)$, $p=0.001$). Protein elektroforezi ile ölçülen albümin, alfa-1, alfa-2, beta, gamma değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Kaviter ve non-kaviter akciğer tüberkülozlu hastaları karşılaştırdığımızda CD3, CD4, IgG ve C3 düzeyleri yönünden anlamlı farklılıklar bulduk. Hastalığın radyolojik yaygınlığı ile CD3%, CD4%, IgG, C3, C4, Protein Elektroforezi (Albumin, Alfa-1, Alfa-2, Gamma), CRP, ESH, Fibrinojen, Haptoglobulin, Albumin, Platelet düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur.

Sonuç: Bulgularımız, hiçbir akut faz reaktanının tek başına ATB'li hastalarda var olan inflamasyonu yansıtamayabileceğini, immünglobulinlerin tanıda yerlerinin olabileceğini, ayrıca serum kompleman sisteminin ATB'deki yerinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, immünite, inflamasyon

SUMMARY

Subject: The aim of this study was to analyze the role of cell immunity, humoral immunity, and acute phase reactants in patients with pulmonary tuberculosis, and the relation between these parameters and radiological intensity of the disease.

Material and Methods: We studied 39 male patients who has pulmonary tuberculosis (PT) and who are $22.5 \pm (4.6)$ years old, and also 30 healthy male who are $27.1 \pm (5.4)$ years old. Tuberculin skin test (TCT), blood analyze, lymphocyte sub groups (CD3, CD4, CD8), IgA, IgG, IgM, C3, C4, and protein electrophoresis, CRP, ESR, fibrinogen, haptoglobin and albumin analysis were performed for both the patient and the control groups. We scored lung radiographs as low, medium and high based on the radiological intensity of the disease. We also radiologically grouped the patients as the ones who have cavity and the ones who don't have cavity.

Results: We determined significant difference between patient group and healthy group for the parameters at below; (Lymphocyte percent; $21.4 \pm (7.4)$, $26.1 \pm (4.4)$, $p=0.002$, CRP; $34.67 \pm (36.77)$, $1.8 \pm (1.53)$, $p=0.0001$, Erythrocyte sedimentation rate (ESR); $38.5 \pm (31.87)$, $2.93 \pm (2.36)$, $p=0.0001$, Fibrinogen; $473.3 \pm (142.4)$, $302.1 \pm (53.2)$, $p=0.0001$, Haptoglobin; $280.7 \pm (130.7)$, $103.6 \pm (45.1)$, $p=0.0001$, Leucocyte; $7.8 \pm (1.7)$, $6.8 \pm (1.5)$, $p=0.009$, Albumin; $3.9 \pm (0.5)$, $4.6 \pm (0.2)$, $p=0.0001$, Platelet; $300.5 \pm (103.2)$, $243.3 \pm (37.5)$, $p=0.002$, IgG; $15.3 \pm (4.5)$, $11.9 \pm (2.3)$, $p=0.0001$, IgA; $3.3 \pm (1.5)$, $1.9 \pm (0.8)$, $p=0.0001$, IgM; $1.4 \pm (0.78)$, $0.91 \pm (0.3)$, $p=0.001$, C3; $1.43 \pm (0.28)$, $1.17 \pm (0.2)$, $p=0.0001$, C4; $0.26 \pm (0.09)$, $0.2 \pm (0.04)$, $p=0.001$). We showed difference for albumin, alpha-1, alpha-2, beta, gamma results performed with protein electrophoresis. We found difference between the cavity and no cavity groups for the levels of CD3, CD4, IgG, and C3. We also observed correlation between the intensity o the disease and CD3%, CD4%, IgG, C3, C4, protein electrophoresis (alpha-1, alpha-2, gamma globulin), CRP, ESR, fibrinogen, haptoglobulin, albumine and platelet levels.

Conclusion: We concluded that acute phase reactants may not reflect the inflammation of the disease, but immunglobulins may have a value on diagnosis, and new research is a need to determine the effect of serum complement system to PT.

Keywords: Tuberculosis, Immunity, Inflammation

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
Tüberkülozun tanımı ve epidemiyolojisi	2
Tüberküloz mikrobiyolojisi	5
2.2.1. Mycobacterium tuberculosis basilinin özellikleri	5
2.3. Bulaşma	7
2.3.1. Tüberkülozda bulaşmanın önlenmesi	8
2.4. Tüberküloz immunopatogenezi	9
2.4.1. Hastalığın gelişimi	9
2.4.1.1. Primer enfeksiyon ve primer tüberküloz	9
2.4.1.2. Post-primer tüberküloz	12
2.4.2. Hastalığın patogenezi	14
2.4.3. Tüberküloz immünolojisi	19

2.4.3.1. Hücresel immünite	20
2.4.3.2. Humoral immünite	22
2.5. Tüberkülozda laboratuvar bulguları ve tanı	23
2.6. Tüberküloz tedavisi	30
III. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta seçimi	33
3.2. İstatistiksel Analiz	35
IV. BULGULAR	36
V. TARTIŞMA	46
VI. SONUÇ	55
KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR ve SİMGELER

- AIDS** : Acquired Immun Deficiency Syndrome
- ARB** : Aside-alkole dirençli basil
- ATB** ; Akciğer tüberkülozu
- BCG** : Bacille Calmette Guerin
- CRP** : C-Reaktif Protein
- DGT** : Doğrudan Gözetimli Tedavi
- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- ELISA** : Enzyme Linked Immunabsorbent Assay
- ELISPOT** : Enzyme Linked Immunospot Assay
- ESH** : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- EZN** : Ehrlich- Ziehl- Neelsen
- HIV** : Human Immun Deficiency Virus
- IFN** : İnterferon
- IL** : İnterlökin
- LTBE** : Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
- MTB** : Mycobacterium tuberculosis
- PPD** : Purified Protein Derivates
- TB** : Tüberküloz
- TDT** : Tüberkülin Deri Testi
- TÜ** : Tüberkülin Ünitesi
- TNF** : Tümör Nekroz Faktör
- QFN** : Quantiferon
- VSD**: Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Mycobacterium tuberculosis basilinin hücre duvarı yapısı	6
2.2. Tüberküloz patogenezi	19
2.3. Hücresel ve humoral immünite arasındaki ilişki	20
4.1. Hasta ve kontrol grubu arasında lenfosit yüzdelerinin karşılaştırması	38
4.2. Hasta ve kontrol grubu arasında C3 düzeylerinin karşılaştırması	40
4.3. Kaviter ve non-kaviter akciğer tüberkülozlu hastalarda serum IgG düzeyleri arasındaki fark	42
4.4. Kaviter ve non-kaviter akciğer tüberkülozlu hastalarda CD4 düzeyleri arasındaki fark	42
4.5. Kaviter ve non-kaviter akciğer tüberkülozlu hastaların CRP düzeyleri arasındaki fark	44

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
4.1. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırması	36
4.2. Hasta ve kontrol grubunun lenfosit ve lenfosit alt gruplarının karşılaştırması	37
4.3. Hasta ve kontrol grubunda akut faz reaktanları düzeylerinin karşılaştırması	39
4.4. Hasta ve kontrol grubunda serum immünglobulinleri ve kompleman komponentlerinin karşılaştırması	39
4.5. Hasta ve kontrol grubunda protein elektroforez sonuçlarının karşılaştırması	40
4.6. Kaviter ve non-kaviter akciğer tüberkülozlu hastaların lenfosit alt grupları, serum immünglobulinleri ve kompleman komponentlerinin karşılaştırması	41
4.7. Kaviter ve non-kaviter ATB'li hastaların akut faz reaktanları yönünden karşılaştırması	43
4.8. Radyolojik yaygınlık skoru ile diğer parametreler arasındaki korelasyon	45

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB), dünya ülkelerinde morbidite ve mortalitesi en yüksek olan, yavaş ve sinsi gelişen, en sık akciğerlerde ortaya çıkan, kronik bir hastalıktır. Son yıllarda HIV insidansındaki artış nedeniyle TB insidansında da bir artış olmuştur. Akciğer tüberkülozu (ATB); *Mycobacterium tuberculosis complex*' in neden olduğu primer ve postprimer ya da sekonder formları olan, toplum sağlığını yakından ilgilendiren bir hastalıktır. Primer TB daha çok çocuklarda görülür ve genellikle bulaştırıcı değildir. Postprimer ya da sekonder TB ise başlıca erişkinlerde gözlenir, sıklıkla akciğerlerde kaviteye yol açar ve genellikle bulaştırıcıdır (1,2).

Mycobacterium tuberculosis (MTB)' e vücut hücrel immüniteyle yanıt verir, T lenfositlerin katkısıyla alveolar makrofajlar içerisinde basili yok etmeye çalışır. Bir kısım bireyde basil eradike edilirken bir kısım bireyde ise, bireylerin hücrel immünitesinin derecesine göre, farklı radyolojik yaygınlıklarda ATB gelişir (2,3).

ATB'nin neden olduğu inflamatuvar yanıt farklı akut faz reaktanlarının ölçümüyle ortaya koyabiliriz. ATB'li hastalarda genellikle c-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yükselirken lökosit sayısında hafif bir artış olur ya da değişme olmaz (4).

Literatürde ATB'li hastalarda hücrel immünite, humoral immünite, akut faz reaktanları ve hastalığın radyolojik yaygınlığını irdeleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz de bu çalışmamızda ATB'li hastalarda hücrel, humoral immünite ve akut faz reaktanlarının rolünü ve bunların hastalığın radyolojik yaygınlığı ile ilişkisini araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

2. 1. Tüberkülozun Tanımı ve Epidemiyolojisi

İnsanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarından biri olan TB, 24 Mart 1882'de Robert Koch tarafından tanımlanmıştır. TB, *MTB* tarafından oluşturulan ve basiller ile konağın inflamatuvar hücrelerinin ilişkilerine bağlı olarak gelişen kronik, granülamatöz ve nekrotizan bir bakteriyel enfeksiyondur (1).

TB, tarihin en eski hastalıklarından biri olmasına rağmen, halen önemli halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir. Eğer tedavi edilmez ise aktif TB'li her hasta bir yıl içerisinde ortalama 10-15 kişiyi enfekte etmektedir. TB basili ile enfekte 10 kişiden biri hayatının bir döneminde aktif TB hastası haline gelmektedir. Bu riskin HIV'li hastalarda daha yüksek olduğu bilinmektedir. İki milyardan fazla kişi TB basili ile enfektedir ve bu dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'üne denk gelmektedir (5). Yılda yaklaşık 7-8,8 milyon yeni vaka oluşmakta ve her yıl 2,6 milyon kişi TB'den ölmektedir. TB dünyadaki bütün hastalıkların %2,5'ini ve önlenebilir ölümlerin %26'sını oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hesaplamalarına göre etkin kontrol önlemleri geliştirilmez ise 2020'ye gelindiğinde yeni enfekte olmuş kişilerin sayısı yaklaşık bir milyarı bulacaktır. Bunda demografik faktörler, popülasyon hareketleri, HIV epidemisi ve artan direncin rolü vardır. Gelişmekte olan ülkeleri etkileyen diğer birçok hastalıktan farklı olarak, TB etkin önlemlerinin alınmasıyla kontrol altına alınabilir ve tedavi edilebilir (6). DSÖ'nün Küresel TB Kontrolü 2008 Raporuna göre, 2006 yılında tahmin edilen yeni TB olgularının sayısı 9,2 milyon ; tahmin edilen olgu prevalansı 14,4 milyon; tahmin edilen çok ilaca dirençli TB olgularının sayısı 0,5 milyondur (7). Ülkemizde Verem Savaşı Daire Başkanlığı 2007 Raporu'na göre 2005 yılında 20.535 hastaya TB tanısı konmuş olup bunların %91,3'ü yeni olgudur. ATB oranı ise %73'tür (8).

TB epidemiyolojisi, TB ile birey ve toplum arasındaki ilişkiyi inceler. TB konusunda bizlere gerekli olan verileri elde etmemizi sağlar ve toplumdaki TB probleminin durumunu kapsamlı bir şekilde açıklığa kavuşturur (9). Gelişmiş topluluklarda modern TB epidemiyolojisinin amacı toplumdaki enfekte nüfus oranını belirlemek, enfeksiyon havuzunu küçültüp yok edilmesi için gerekli önlemleri araştırmak iken gelişmekte olan ülkelerde ise hastaların erken saptanıp, etkili kemoterapi programlarının uygulanmasını sağlamak, çocuk ve gençleri kaynak olgudan korumanın yollarını araştırmaktır. Bir toplumdaki TB sorununun boyutlarını saptamak, zaman içindeki seyrini izlemek ve alınan kontrol önlemlerinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla insidans, prevalans, mortalite gibi epidemiyolojik ölçümler kullanılır (9,10).

Ülkemizde prevalans çalışması en son 1982 yılında yapılmış ve binde 3.58 olarak bulunmuştur (11). 2008 yılındaki DSÖ raporuna göre, 2006 yılında dünyada TB hastalık insidansı 139/100.000 iken ülkemizdeki TB hastalık insidansı, 28/100.000' dir. Yine aynı DSÖ raporunda, saptanan yeni TB vakası 5,1 milyon, tahmini yeni TB olgusu 9.2 milyon olarak belirtilmiştir (7). Ülkemizdeki TB insidansı Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı verilerine göre 1970 yılında 100.000'de 126, 1980 yılında 52, 1990 yılında 44 ve 2005 yılında da 26 olarak bulunmuştur (8). 2007 yılında 1.77 milyon kişi TB hastalığından ölmüştür. TB mortalitesi 25/100.000 olarak bildirilmiştir. Fakat bu oranlar ihbar sistemine bağlı olduğu için bildirim eksikliğinde güvenilir sonuçlar elde edilemez (5,7).

Türkiye'de 2002 yılında Sağlık Bakanlığı ile Başkent Üniversitesinin yaptığı Ulusal Hastalık Yükü Çalışmasında saptanan TB ölümleri ciddi oranlar göstermektedir. Çalışmada elde edilen bilgiler, bir anketin sonuçlarıdır. Bu ankette sorulan soruları ve bunların TB ölümünü ne kadar ayırdedebileceği konusunda ciddi kuşklar vardır. Bununla birlikte, Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanan bu veriler, üzerinde durulmaya değerdir. 0-14 yaş grubunda verem ölümleri, tüm ölümlerin %1,4'üdür ve 8. en sık ölüm nedenidir; 15-59 yaş grubunda ise tüm ölümlerin %2'sidir ve 9. en sık ölüm nedenidir (12).

Tüberküloz Enfeksiyon Riski; Bir toplumda TB basili ile enfekte olmamış kişilerin, bir yıl içinde enfekte olma olasılığı olarak tanımlanır ve genellikle yıllık enfeksiyon riski (YER) olarak adlandırılır.

$$YER = 1 - (1 - p)^{1/a}$$

p: enfeksiyon prevalansı
a: incelenen grubun yaş ortalaması

formülüyle hesaplanır (9).

Tüberküloz enfeksiyon riski, ihbar ve kayıt sisteminden etkilenmez. Sadece tüberkülin çalışmasına dayalı, ucuz pratik, kolaylıkla tekrarlanabilen bir çalışmadır. Bir toplumdaki mikroskopi pozitif akciğer TB insidansını verir. Toplumdaki hastalığın ve enfeksiyonun seyrini gösterir. TB kontrol programlarının yeterliliği konusunda bilgi verir. Ülkeler arası kıyaslama olanağı sağlar. YER gelişmiş ülkelerde düşük (%0.02-0.06), gelişmekte olan ülkelerde ise yüksektir (%1-3).

Enfeksiyon riskinde yıllık değişim hızı (ERYDH); Zaman içinde değişimi verdiği için YER'den daha değerlidir.

$$ERYDH = 1 - \frac{YER_{t2}^{1/(t2 - t1)}}{YER_{t1}}$$

t1: çalışmanın yapıldığı ilk yıl
t2: çalışmanın yapıldığı son yıl

formülüyle hesaplanır (9). Sonucun pozitif çıkması YER'in azaldığı anlamına gelir. Bir TB kontrol programının başarılı sayılabilmesi için yıllık değişim hızının %5'ten fazla olması gerekir (9,10).

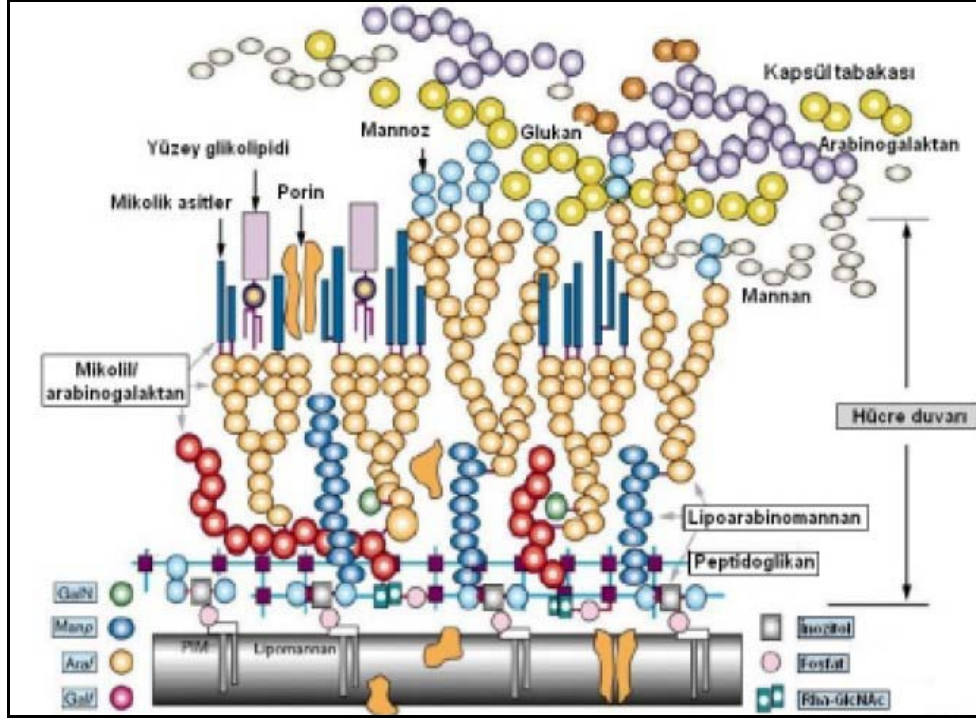
2. 2. Tüberküloz Mikrobiyolojisi

2. 2. 1. Mycobacterium Tuberculosis Basilinin Özellikleri

Mycobacterium cinsi yüksek guanin ve sitozin içerikli gram (+) bakteri sınıflandırılmasında, Corynebacterium ve Nocardia ile birlikte Actinomycetales takımında sınıflandırılmış olup, Mycobacteriaceae ailesinde yer alan tek cinstir (13).

Mycobacterium, Yunanca 'fungus (myces)' ve 'küçük çubuk (bakterion)' kelimelerinden türetilmiştir. İsmi fungus kısmı, bu mikroorganizmanın sıvı besiyerlerinde üreme özelliklerinin küflere benzemesinden kaynaklanmaktadır. Mikobakteriler 0,2-0,5 µm eninde, ortalama 1-4 µm uzunluğunda gram pozitif, düz veya eğri çubuklar şeklinde basillerdir. Tek tek, küçük zincirler veya demetler halinde bulunurlar. Kültürden hazırlanan preparatlarda kokoid ve filamantöz formlarda görülebilirler. Hareketsiz sporsuz, kapsülsüz çomaklardır. Endo ve ekzotoksinleri yoktur. Aerop ve intrasellüler bir parazittir. Bu nedenle oksijen parsiyel basıncının yüksek olduğu organ ve dokulara yerleşme eğilimindedir (14).

Elliden fazla tip içeren mycobacterium genusu içinde yer alan MTB complex; MTB, M. bovis, M. microti, M. africanum, M. canetti tarafından oluşturulmaktadır. TB hastalığının oluşumunda % 97 oranında MTB basili sorumludur. MTB başlıca insanda hastalığa neden olurken, sığır tipi TB basili olan M. bovis nadiren (%1-3) insanda hastalık yapar ve bunların üçte ikisi de akciğer dışı organ TB'sidir. Genellikle de pastörize edilmemiş süt ürünleri ile bulaşır (15,16). Mycobacterium ailesini diğer bakterilerden ayıran en önemli özellik hücre duvarıdır (17). Hücre duvarının yapısı Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Mycobacterium tuberculosis' in hücre duvarı yapısı (18).

Mikobakteriler karbol fuksin gibi bir anilin boyası ile boyandıktan sonra asit ve alkol ile yapılan renk giderme işlemine dirençlidir ve bu nedenle asit (% 3 hidroklorik asit) ve alkole (% 95 etil alkol) dirençli basil (ARB) olarak adlandırılmaktadır (19). Bu özellik hücre duvarındaki peptidoglikan ve arabinomannanın oluşturduğu ağ tabakası ile ilişkilidir (18,19). Anilin boyası bu tabaka ile bağ oluşturarak asit ve alkol etkisine karşın yerinde kalır. Bu yöntem son 60 yıldır kullanılan Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) tekniği ile klinik örneklerde ARB'nin saptanmasını sağlar. EZN, bakterinin bu özelliklerine dayanılarak geliştirilen ve pratikte en yaygın olarak kullanılan boyama yöntemidir. Bu yöntem ile boyanan basiller mikroskop altında kırmızı renkte zincirler şeklinde veya kümeler halinde görülürler. Bazen de L, X, V harfi görünümü alırlar. MTB' nin üremesi yavaş olup replikasyon süresi yaklaşık 15- 20 saattir. Gözle görünür koloni büyümesi için geçen süre en az 3 hafta genellikle standart kültür ortamlarında 4-6 haftadır. Yumurtalı besi yerinde (Löwenstein -Jensen besi yeri) optimal 33-39°C ısıda, pH 6,5- 6,8' de, % 5-

10 CO₂' li ortamda düzensiz (R tipi) koloniler meydana getirerek ürerler. MTB olumsuz koşullara oldukça dayanıklı olup bu koşullarda uzun süre canlı kalabilir. +4°C'de haftalarca, -70°C'de yıllarca canlılığını korur. +60°C'de 20 dakikada ölür (20).

Son yıllarda geliştirilen otomatize sistemler, bakterinin sıvı besiyerindeki üremesini radyometrik olarak saptayarak; bu süreyi 1-2 haftaya kadar kısaltmıştır (21). TB basili, kültürlerde uzun süre saklı kalabilir. TB basilinin bu özelliği patojenite açısından çok önemlidir; primer TB enfeksiyonundan sonra makrofajlar içinde yaşamlarını sürdürebilmeleri ve yıllarca sonra reaktivasyonla hastalık geliştirebilmeleri bu özelliğinden dolayıdır(22).

2. 3. Bulaşma

MTB ender olarak sindirim, deri ve konjunktivadan bulaşabileceği gibi çoğu olguda enfeksiyon, mikroorganizmayı taşıyan damlacık çekirdeğinin inhalasyonu ile edinilir. Hasta bireyin konuşma, öksürük, hapşırma gibi solunumsal hareketleriyle 1-3 canlı TB basili içeren 1-5 mikron çapındaki damlacıklar ortam havasına dağılır ve bunların solunmasıyla basiller terminal hava yollarına kadar ulaşır (22). Bir hastanın bulaştırıcı olabilmesi için basilin havaya verilmesi ve aerosol haline geçmesi gerekir. Aerosol şeklinde olan bu damlacıklara Pflugge damlacıkları adı verilir. Konuşma ile 0-210, öksürme ile 0-3500 ve hapşırma ile 4500-1000.000 partikül oluşur. Balgam mikroskopisinde ARB pozitif olan ve akciğer grafisinde kaviter lezyonu olan hastalar ve larinks TB'li olgular daha çok çevreye bulaştırır. Bununla beraber hastalığın oluşabilmesi için hasta ile uzun süreli temas gerekmektedir. Yayma negatif ATB'li hastaların bulaştırıcılığı çok daha azdır. Yayma pozitif olgu temaslarında ilk 5 yıldaki hastalık olasılığı %5,9-8,2 iken yayma negatif kültür pozitif olguların temaslarında %0,8-2,3'tür. Yayma pozitif olguların gelişmiş ülkelerde her yıl 10 kişiyi, gelişmemiş ülkelerde 20 kişiyi enfekte ettiği kabul edilmektedir (5). Kaynak olgunun bulaştırıcılığının önlenmesinde

en önemli yol bu yayma pozitif hastaların tedavisidir. Tedaviye alınan hastaların tedavinin ikinci haftasından sonra bulaştırıcı özelliğini kaybettiği gözlenir. Etkin bir tedavi, hem hastaların basil sayısını azaltmakta, hem de öksürüğü azaltarak bulaştırıcılık riskini azaltmaktadır. Ardışık olarak üç gün balgamda basil negatifliği saptanırsa izolasyona son verilebilir (23). Kapalı ortamlarda, standart nem ve ısı koşullarında aerosol halindeki TB basillerinin %60-71'i 3 saat, %48-56'sı 6 saat, %28-30'u 9 saat canlı kalmaktadır. Bu nedenle solunan ortamdaki damlacık çekirdeklerinin havalandırma ve süzme yoluyla uzaklaştırılması veya ultraviyole ışık ile öldürülmesi bulaşıcılığı önlemede etkin önlemlerdir. Oda havasının saatte 6-10 kez değiştirilmesi ile 60 dakikada ortamdaki basil sayısı %99,9 oranında azalır (12,19,20). Bulaşmayı ve enfekte olmayı etkileyen unsurlar arasında, toplumda enfeksiyonun yaygınlığı, karşılaşmanın yakınlığı ve yoğunluğu (süresi), cinsiyet, ırk, sosyo-ekonomik durum ve kişisel yatkınlık gibi faktörler sayılabilir (12,23).

2. 3. 1. Tüberkülozda bulaşmanın önlenmesi

Bulaşmayı azaltan önlemleri üç grupta toplayabiliriz.

1) Kaynak olguya etki; basil saçan olguların erken tanınması, izole edilmeleri ve tedaviye bir an önce başlanması gerekmektedir. Haftanın hergünü olmak üzere, hastanın en rahat ulaşabileceği verem savaş dispanserleri ve ilgili sağlık kurumlarında balgam direk yaymasının yapılabilmesi sağlanmalıdır.

2) İletimin azaltılması; dilüsyon, filtrasyon ve basilin direk öldürülmesini içeren teknik yöntemlerdir. Ventilasyon ve sık hava değişimleri ile havadaki damlacık çekirdeklerinin yoğunluğu azaltılabilir. En basit ve ucuz yöntem hasta odalarının iyi havalandırılmasıdır. Oda havasının filtrasyonu ve ultraviyole ile basillerin öldürülmesi etkili yöntemlerdendir. Negatif basınçlı mekanik ventilasyon sistemleri etkili fakat pahalı yöntemlerdir.

3) Temasluların korunması; cerrahi maskeler etkin koruyucu değillerdir. HEPA filtreli maskeler pahalı olmakla birlikte çok etkili koruyucu araçlardır. Diğer bir yöntemde BCG aşıasının yaygın uygulanmasıdır (12,23).

2. 4. Tüberküloz İmmnopatogenezi

2. 4. 1. Hastalığın Gelişimi

MTB ile enfekte kişilerin, sadece %10'unda TB gelişmektedir. Enfekte kişilerde yaşam boyunca herhangi bir dönemde hastalık gelişme olasılığı olmasına karşın, risk, enfeksiyondan sonraki ilk iki yıl içerisinde en yüksek düzeydedir (24). Hastalık ya primer enfeksiyon odağının progresyonu ile (primer veya progresif primer TB), ya da primer hastalığın iyileşmesinden aylar-yıllar sonra yeni hastalık gelişimi ile (postprimer TB) ilişkilidir (25). Klinik gelişim açısından TB iki devreli bir hastalıktır.

2. 4. 1. 1. Primer enfeksiyon ve primer tüberküloz

Bireyin TB basiliyle ilk defa infekte olmasıdır. İnsanlarda primer enfeksiyon genellikle basil ile yüklü damlacıkların inhalasyonu ile oluşur. Basiller hava yollarının mukosilyer barajını geçerek, alveole yerleşir ve çoğalırlar. Mikroorganizmalar transisyonel (gaz değişiminin olduğu) havayolu yüzeyinde ve alveollerde depolanır. Ventilasyonun büyük kısmı alt loblara gittiğinden primer enfeksiyon daha çok burada grlmektedir. Mikroorganizmalar alveoler makrojarlarca fagosite edilirler. Makrofajlar, basilleri lokalize etmek amacıyla fagosite ederler, bazı basilleri ortadan kaldıracılsa de, birçoğu makrofaj içerisinde yaşayabilme, çoğalabilme ve hatta makrofajı ldrebilme yeteneğine sahiptir (26). Basil çoğalarak makrofajların parçalanması ile komşu alveollere yayılır. Kan monositleri ilgili bölgede toplanır, buralarda makrofajlara dönüşüp serbest basilleri fagosite ederler, basil yüklü makrofajlar alveollerde birikmeye başlar. Aynı zamanda kan monositleri T lenfositlerle etkileşip, onların makrofajların epitoloid

histiyositlere dönüşümünde ve granüloma oluşumunda rol oynayan interferon- γ ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi değişik mediatörleri salmalarını sağlarlar. Dendritik hücreler de antijen sunma özellikleri aracılığıyla bir taraftan granüloma oluşumuna katkıda bulunurlar, diğer taraftan persistan organizmalara karşı kazanılmış ve doğal immüniteyi güçlendirirler (27). İlk basil alınmasından sonraki iki ila dört haftalık süre içinde, ilk odakta toplanan makrofajlar karakter değiştirerek epiteloid hücre niteliğini alırlar. Epiteloid hücrelerden bir kaçının kaynaşması ile multinükleer (Langhans tipi) dev hücreler oluşur. Hipersensitivitenin oluşmasıyla granülomlar iyice şekillenir ve merkezi kısmi nekroze olur. Nekrotik alanlar büyüyerek birleşir ve etrafı epiteloid histiyositler ve langhans tipi dev hücrelerle çevrili nekrotik debris odakları oluşur. Böylece epiteloid hücre, dev hücre ve lenfositlerden oluşan 'granülom' veya 'tüberkül' olarak tanımlanan özgül TB dokusu gelişir. İlk parankimal odak Ghon Foküsü olarak isimlendirilir. Bu odak genellikle iyileşir ancak, hastalığın ilerlemesi ile progrese de olabilir. Epiteloid hücreler, mononükleer hücreler (lenfositler ve kan kökenli monositler) ve fibroblastlar bir alan içinde TB basilini hapseder ve çoğu olguda hastalığın daha da ilerlemesini ve yayılmasını engeller. Bu noktada, enflamatuar odak makroskopik olarak görünür hale gelebilir ve merkezinde beyaz, ekmek kırıntısı gibi nekrotik materyal izlenir; bu görünüm kazeifikasyon nekrozu olarak bilinir ve TB nekrozu için karakteristiktir (28). Basiller buldukları yerlerden, ya doğrudan ya da makrofajlar içinde lenf akımı ile bölgesel lenf bezlerine taşınır ve bezlerde granülomatöz doku geliştirirler. Buna "bölgesel lenfadenit" adı verilir. Parankimal Ghon odağı ve tutulan lenf nodları birlikte Primer Kompleks veya Ranke Kompleksi olarak adlandırılır. Lenf nodlarındaki enflamatuar reaksiyon parankimdekinden daha yoğundur. Bölgesel lenf bezlerinden basiller lenf akımı ile veya Ghon odağına komşu damarlar vasıtasıyla sistemik dolaşıma karışarak, vücudun bütün organ ve dokularına yayılırlar (lenfo-hematojen yayılım) (29). Dokulara yayılan basiller özellikle akciğerlerin üst zonları, böbrek parankimi, uzun kemiklerin epifizleri, beyin korteksi ve periferik lenf bezlerinde yerleşerek üremelerini sürdürür ve küçük granülomlar geliştirirler. Akciğer apekslerinde

gelişen küçük granülom odakları 'Simon odağı' olarak da adlandırılır. Primer hastalıkta milier veya lokalize akciğer dışı TB'ye ait klinik belirtiler genellikle yoktur. Bu muhtemelen yayılan basil sayısının az oluşu ve yeterli konakçı savunmasına bağlıdır. Enfeksiyonun bu süresi içinde kişide genellikle hiç bir semptom yoktur ve tüberkülin deri testi (TDT) de negatiftir. Bununla birlikte, organizmanın bu sistemik yayılımı oldukça önemlidir, çünkü bu küçük enfeksiyon odakları daha sonraki dönemlerde hastalığın reaktivasyonundan sorumludurlar. Enfeksiyonun dört ila sekizinci haftasında immun yanıt gelişmesi ve TDT'nin pozitifleşmesi ile konakçının enfeksiyona karşı tutum ve davranışında belirgin değişiklikler olur. Vakaların büyük çoğunluğunda immun yanıt gelişmesinden sonraki dönemde enfeksiyon tümten kontrol altına alınır ve hastalık gelişmez. Granülomatöz enfeksiyon odakları rezolusyon veya nedbeleşme ile şifa bulur. Kazeifikasyon nekrozu gelişen bölgeler de gene nedbeleşme veya kalsifikasyon ile iyileşir. Ancak bütün bu iyileşmelere karşın gerek primer kompleks odaklarında (hatta kalsifiye odaklarda) gerek akciğer dışı yayılım odaklarında bir kısım basil makrofajlar içinde yaşamlarını sürdürür. Enfeksiyonun immun yanıt tarafından kontrol altına alınamadığı vakalarda ise lokal parankimal hastalık ya Ghon odağı ya da akciğer parankimi içinde bir başka yerde (genellikle üst lobların apikal ve posterior segmentlerinde) progrese olur. Bu durum "progresif primer tüberküloz" olarak adlandırılır. Primer tüberküloz gelişmesi yaş, genetik, alınan basil sayısı, enfeksiyöz hasta ile temas sıklığı ve enfekte kişinin duyarlılığı ve bunun gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmekle beraber, bebeklerde ve genç erişkinlerde oldukça sıktır (30). Primer TB hastalığının sıklıkla görülen şekilleri; lenfadenit tüberküloz (hiler, mediastinal, paratrakeal lenf nodlarından biri yada kombinasyonu) ve buna bağlı orta lob sendromu gibi komplikasyonlar, plevral effüzyon, parankimal konsolidasyon, nadiren kavitasyon, miliyer TB ve akciğer dışı TB'dir. Ağır hematojen yayılım gelişen kişilerde akut ve virulan bir hastalık olan "milier TB" gelişir. Daha sonraları gelişen milier TB ise genellikle kazeöz bir odağın bir kan damarına açılmasından ileri gelir. Primer enfeksiyondan sonra kişilerin genellikle iyileşmelerine ve etkin bir immun yanıt kazanmış olmalarına karşın, enfekte

olanların önemli bir kısmında basiller tümünden yok edilemez. Bir kısmı konakçıda makrofajlar içinde canlı olarak varlıklarını yıllarca, hatta konakçının bütün yaşamı boyunca sürdürür. Bu nedenle bu kişilerde enfeksiyonun reaktivasyon riski devam eder. Primer enfeksiyondan basillerin reaktivasyonuna kadar geçen süreyi kapsayan bu döneme, TB'nin doğal gelişiminde "basillerin latent dönemi" ya da "latent TB dönemi" adı verilir (31).

2. 4. 1. 2. Post-primer tüberküloz

Primer hastalığın iyileşmesinden aylar yıllar sonra yeni hastalık gelişimi ile ilişkilidir. Reenfeksiyon TB'si ve çoğunlukla erişkinde görülmesi nedeniyle erişkin TB'si olarak da tanımlanır. Başlangıç lezyonlarının alt zonlara yerleşmesi, bronş yolu ile yayılması, hiler lenfadenopatinin ve spontan iyileşmenin nadir olmasıyla primer TB'den ayrılır. Patolojik olarak nekroz hariç oluşan diğer olayların sırası primer enfeksiyon gibidir. Nekroz, muhtemelen hipersensitiviteye bağlı olarak daha hızlı oluşur. Fibrozis ve iyileşmenin kural olduğu primer enfeksiyonun tersine postprimer TB genellikle ilerleme eğilimindedir. Postprimer TB endojen ve eksojen olarak iki yoldan kaynaklanır.

Endojen reenfeksiyon: Primer enfeksiyon sırasında lenfohematojen yolla akciğerin apikal-subapikal bölgelerine yerleşen (Simon odağı) ve çoğalmadan burada canlılığını sürdüren basillerin (dorman halde) hayatın herhangi bir döneminde hücresel immün yanıtta meydana gelen baskılanma nedeniyle aktif hale geçmesi ile meydana gelir. Genellikle erken yaşlarda kazanılan endojen bir enfeksiyon odağının reaktivasyonu sonucu oluşur. Latent dönemde bulunan basillerin primer kompleks alanlarında ya da sıklıkla akciğer üst zonlarındaki yayılım odaklarında yeniden çoğalmaya başlamaları, yani aktif duruma geçmeleri ile gelişir. Akciğer dışı organlarda yerleşen latent dönemdeki basillerin reaktivasyonu ile de "akciğer dışı organ TB'si" gelişir (24,25,29,31).

Eksojen reenfeksiyon: Primer infeksiyon geçirmiş bir kişinin dışarıdan basil saçan bir hastadan tekrar TB basillerini alması sonucu gelişen post-primer TB şeklidir (32). Post-primer TB'sini, primer TB'den ayırt eden özellik, vücut reaksiyonunun, geçirilmiş primer enfeksiyondan farklı olmasıdır. Yani primer enfeksiyon immünitinin bulunmadığı dönemde gelişirken, reenfeksiyon immun yanıt ortamında gelişir. Bu nedenle postprimer TB'de vücut, basil aktivasyonuna karşı hücrel hipersensitivite ve hücrel immunité reaksiyonları ile hemen karşı koyar. Hücrel hipersensitiviteye bağılı enflamatuar reaksiyonun yıkımı sonucu, nekroz gelişir. Hücrel immunité, lezyon çevresinde ve lenfatik sistemde basillerin çoğalmalarını ve dolayısıyla yayılmalarını önleyerek lezyonların sınırlı ve lokalize kalmalarını sağlar. Hastalığın seyri, büyük oranda organizmanın virulansı ve konakçı savunması arasındaki etkileşim ile ilişkilidir. Konakçı faktörleri üstün geldiğinde, lezyon, lokalize veya yaygın, sıklıkla kalsifiye parankimal skarlar oluşturarak iyileşir. Bazen nekrotik parankim odakları oluşur. Nekrotik parankim odakları ya trakeobronşiyal ağaç ile bağlantı kurup bunu sürdürerek kronik kavite oluşumuna neden olur veya bronşiyal ağaçla bağlantı oluşturamayıp içi kazeöz materyal ile dolu 'tüberkülo' u oluşturur (33). Konakçı savunması yetersiz olduğunda, hücrel immünitinin zayıflığı ya da tümünden yokluğu durumunda tam bir savunma yapılamaz ve basiller sınırsız çoğalır. Lokal olarak nekroz ve enflamasyon alanı giderek genişleyebilir. Bazı kişilerde, büyük miktardaki tüberküloprotein, aniden asinüsü doldurup, belirgin bir granülatöz komponent olmaksızın eksüdatif enflamatuar yanıt (likefaksiyon) neden olabilir; bu reaksiyon yaygın parankimal nekroz ve tüm lobüllerde hızlı bir destrüksiyonla beraberdir. Organizmalar kan (hematojenik yayılım), lenfatikler veya hava yolları vasıtasıyla (bronkojenik yayılım) akciğer veya vücudun diğer bölgelerine yayılması şeklinde sistemik olarak progrese olabilir. Organizmanın lenfatikler veya kan yoluyla yayılması sonucu akciğer, karaciğer, dalak, kemik iliği ve diğer birçok organda milier TB oluşabilir. TB basillerinin üremesi kazeöz materyalde engellenirken, likefaksiyon ortamında hızla artar. Erimiş materyalde milyarlarca basil bulunur. Kavite oluşumu, kazeöz materyalin likefaksiyonu ile ilişkilidir ki bu süreç nekrotik dokuya

komşu alandaki enflamatuar hücrelerden kaynaklanan enzimlerce yönetilir (34). Kavite oluşumundan sonra organizmayı besleyen dış çevre ile bağlantı kurulur. Basiller kavite duvarının iç yüzünü kaplayan tabakada, hücre içinde ve hücre dışında üremeye devam eder. İşte bu dönemde bronşla bağlantılı bulunan hastalık odağından, enfekte materyalin damlacık çekirdekleri ile çevre havasına aerosol halinde yayılması sonucu, yakın temaslı hassas kişilere enfeksiyon bulaşır (15,22,32,33,34).

2. 4. 2. Hastalığın patogenezi

TB patogenezi açısından iki basamaklı olup enfeksiyon ve hastalık aşamalarından oluşmaktadır ve bu basamakların tanısı birbirinden farklıdır. (35). 1964 yılında Max B. Lurie TB basillerine doğuştan dirençli ve duyarlı tavşan tiplerinde yaptığı çalışmalarda TB patogenezi konusunda değerli katkılarda bulunmuştur. Bu çalışmalar, primer akciğer tüberküllerinin başlangıç, gelişme ve ilerlemesinin (ya da iyileşmesinin) histopatolojik olarak incelendiği en önemli araştırmalardır. Bunlar, insan hastalığında oluşan konak-parazit etkileşimlerinin anlaşılmasını sağlamıştır (36). TB patogenezi, konakla parazit arasında süren bir dizi savaş olarak kabul edilebilir. 1991 yılında A.M. Dannenberg tarafından TB patogenezi beş evre tanımlanmıştır (37). Bu beş aşamalı model, alveol makrofajların ilk enfeksiyonundan kavite oluşumuyla sonuçlanan süreci içermektedir.

Evre 1: Başlangıç evresi: Hasta tarafından çıkarılan basil içeren damlacıkların, sağlam kişi tarafından inhale edilip alveollere ulaşmasıyla patogenetik süreç başlar. Önce basillerin yerleştiği alanda hemen visseral plevranın altında, kapiller dilatasyon ve kandan gelen polimorf nüveli lökositlerin eksüdasyonu olur. Alveollere ulaşan basiller alveoler makrofajlar ya da kan kaynaklı monositler tarafından nonspesifik olarak fagosite edilirler. Alveoler makrofajlar, TB basilinin akciğerde yerleşip yerleşmemesinde belirleyici rol oynar. Alveoler makrofajlar belirli durumlarda enfeksiyon olarak adlandırılan mikrop çoğalmasına ve inflamasyona izin vermeksizin preimmün

ya da doğuştan özellikleri ile basili içine alıp parçalayabilir (37). Basillerin eliminasyonu makrofajların bakterisidal gücüne ve basilin genetik ve fenotipik virulansına göre sağlanır. Virülans, fagositik hücreler içinde basilin canlılığını sürdürebilme ve çoğalabilme yeteneğidir. TB enfeksiyonu oluşmasına karşı direncin kısmen genetik kontrol altında olduğu bilinmektedir. Aynı oranda TB basiline maruz kalan zencilerde beyazlara nazaran daha fazla tüberkülin konversiyonu saptanmıştır. Bundan dolayı zencilerde makrofajların basili yok etme yeteneğinin daha az olduğu sonucuna varılmıştır (38). Enfeksiyon oluşması için gerekli partikül sayısı tam olarak bilinmemekle birlikte ondan fazla olduğu tahmin edilmektedir.

Evre 2 : Ortak yaşam ve basillerin logaritmik çoğalma evresi: Alveolar makrofajlar tarafından yok edilemeyen basiller, makrofaj içinde çoğalırlar ve makrofajın parçalanmasına yol açarlar. Serbestleşen basillerden açığa çıkan kemotaktik faktörler aracılığıyla kan kaynaklı monositler ve aktive olmamış makrofajlar bu bölgeye göç ederler. Bu yeni, olgunlaşmamış makrofajlar serbestleşen basilleri içine alırlar. Bu aşamada ne konakçı makrofajının basile ne de basilin konakçıya zarar vermediği simbiyotik bir ilişki başlar. İnaktif durumdaki bu yeni makrofajların sitoplâzmlarında bulunan fagositik vakuoller, basillerin logaritmik çoğalması için ideal bir hücre içi ortam işlevi görür. Simbiyotik yaşam boyunca basillerin makrofaj içinde logaritmik çoğalması ve olayın başladığı bölgeye makrofaj göçü devam eder. Basilin inhale edildiği yerde oluşan bu ilk odak hemen daima subplevral yerleşim gösterir, tektir ve orta-alt akciğer alanlarında bulunur. Basilin ilk yerleştiği odağa primer odak adı verilir. Konakçı geç tip aşırı duyarlılık geliştirinceye kadar basiller makrofaj için toksik değildir. Zamanla çok daha fazla basil, çeşitli sitokinler ve kemokinler aracılığı ile dentritik hücreler, monositler, lenfositler ve nötrofiller lezyon bölgesinde toplanır. Bu evre 7-21. günler arasında gerçekleşir.

Evre 3: Kazeöz odak oluşumu, İmmünolojik kontrol evresi: Basilin inhalasyonundan 2-3 hafta sonra konakçı hem hücre aracılıklı immünite hem de geç tip aşırı duyarlılık geliştirir. Makrofajlar interlökin 1 (IL- 1) sentez edip

salgılar. IL-1 T lenfositlerin aktivasyonunda rol oynar. T lenfositler de TB basilinin antijeni ile karşılaştığından itibaren interlökin 2 (IL-2) salgırlar. IL-2 ile spesifik CD4 Thelper1 (Th1) hücreleri daha fazla aktive olur ve çoğalırlar. CD4 Th1 alt grubu interferon gama (IF γ) salgılayarak makrofajları aktif hale getirir. Aktive olan makrofajların basilleri yok edebilme gücü artar. Böylece konakçıda basile karşı bir hücresele immünite gelişmiş olur. Sonuç olarak spesifik antijen ile karşılaşan T lenfositler duyarlanır ve makrofaj fonksiyonlarını düzenlemek için çeşitli mediatörler salgırlar. Primer enfeksiyonun iyileşmesini takiben aktive makrofajlar ortadan kaybolurlar. Ancak spesifik bakteriyel türler ile duyarlanmış T lenfositler aracılığıyla aktive makrofajları tekrar hızlıca oluşturabilirler. Bu hızlı anımsama yanıtı spesifik antijen için reseptör taşıyan dolaşımdaki uzun ömürlü Th1 lenfositlerin bulunmasına bağlıdır. Lezyon bölgesindeki basil sayısı hücre aracılıklı immünite ile yok edilemeyecek kadar fazladır. Bu süreçte gelişen ikinci immünolojik cevap olan gecikmiş tip aşırı duyarlılık ise inaktif makrofajların elimine edilmesini ve kazeöz nekroz odaklarının ortaya çıkışını sağlar. Basillerden kaynaklanan tüberkülin benzeri proteinler, doku hasarlayıcı yanıtın oluşmasında önemli bir uyarıcı işlevi görür. Bu dönemde konakçının TDT de pozitifleşir. Konakçı hücre içi basil çoğalmasını durdurmuş fakat bunun için kendi dokularında da harabiyet yapmak zorunda kalmıştır. Oluşan kazeöz nekroz ortamında, anoksik koşullar, düşük pH, toksik yağ asitlerinin varlığı ve henüz bilinmeyen nedenlerle, basiller çoğalamazlar fakat canlılıklarını sürdürebilirler. TNF- α , interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 12 (IL-12)'nin etkisiyle granülom formasyonu ve tüberkül denilen spesifik bir lezyon gelişir. Aktive makrofajlar, epiteloid histiositler ve lenfositlerin oluşturduğu tüberkülin amacı basilleri sınırlamak, çoğalma ve yayılmalarını önlemektir. Tüberkülin ortasında gelişen kazeifikasyon nekrozunun oluşması organizmanın basili tanıdığını ve yapılan immünolojik mücadelenin başarılı olduğunu gösterir. Enfeksiyon bu dönem ile sınırlı kalırsa primer enfeksiyon evresi tamamlanmış olur. Primer enfeksiyon oluştuğu ve TDT' nin pozitifleştiği bu evreden sonra, akciğerler ve diğer organlardaki primer kompleks lezyonları, geç tip aşırı duyarlılık ve hücre

aracılıklı immünite arasındaki karşılıklı etkileşime bağlı olarak ilerleyebilir veya gerileyebilir (28,34,35,37).

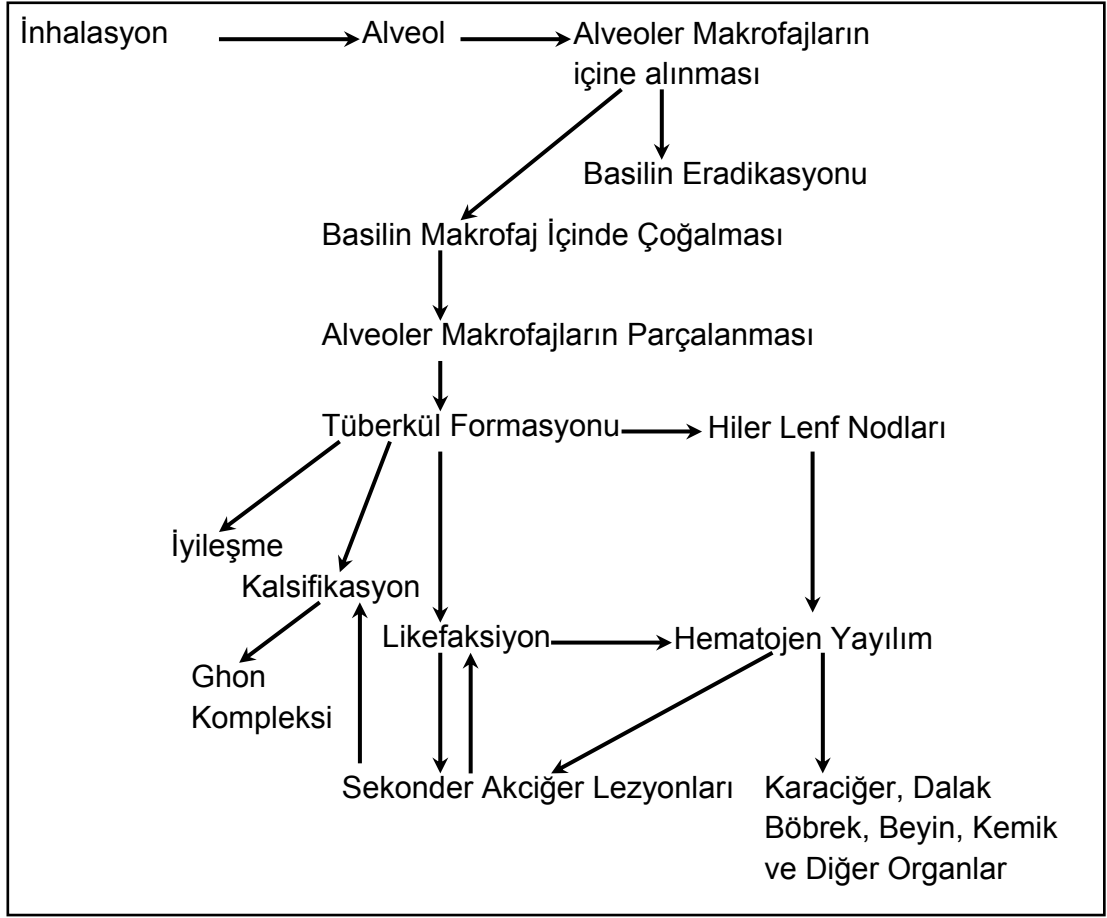
Evre 4: Geç tip aşırı duyarlılık ve hücresel aracılıklı immün yanıtlar arasındaki karşılıklı etkileşim: Bu süreç daha önce TB basili ile karşılaşmamış veya immünsüprese hastalar ile daha önce basille karşılaşmış immün sistemi sağlam olan hastalarda farklı seyretmektedir. Hücresel immünite hasta için yararlı olurken, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık (doku hasarlayıcı immün yanıt) basillerle birlikte etraf dokularda da nekroza, kaviteleşmeye yol açan bir reaksiyon olarak ortaya çıkar.

Duyarlı konakçı; Bu evrede lezyonlar 4-5 haftalık bir sürece erişmişlerdir. Lezyon çevresine dizilmiş aktive olmamış makrofajlar, ortamdan kaçan basilleri fagosite ederler. Bu makrofajlarda doku hasarlayıcı immün yanıt tarafından öldürülürler ve kazeöz merkez daha da genişler. Sonuçta, konakçı kendi dokularını yok ederek, basil çoğalmasını durdurmaya çalışmaktadır. Doku yıkımı devam ederken basiller dolaşıma geçerler. Makrofajların bir kısmı aktive olmuştur ve zayıf bir hücresel immünite bulunmaktadır. Basillerin dolaşıma nasıl geçtikleri tam olarak bilinmemekle beraber, birkaç mekanizma düşünülmektedir. Serbest basiller mediastinal lenfatikler ile ductus thoracicus ile sol subclavian ven aracılığı ile sistemik dolaşıma geçerler veya primer enfeksiyon bölgesinde küçük damarlar ve kapillerlerden doğrudan dolaşıma karışabilirler ya da basil fagosite etmiş monositlerin dolaşıma karışması ile hematojen yayılımın gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu yayılım sonucu gelişen metastatik lezyonlar vücudun her tarafında gelişimlerini sürdürebilirler. Miliyer TB'de bu şekilde bir yayılım söz konusudur. Bu süreçler infantlar, immünsüprese ve AIDS'li hastalarda gelişmektedir.

Dirençli Konak; Dirençli konaklarda hücre aracılıklı immünite güçlüdür. Kazeöz merkezden serbestlenen basil, iyi aktive makrofajlar tarafından alınır. Bu süreç immün sistemi sağlam olan kişilerde gözlenir. IF- γ ve uyarılmış T lenfositlerinden serbestlenen lenfokinler aracılığıyla oluşturulan aktif makrofajlar kazeöz merkez civarında toplanır, kazeöz merkezden kaçan basiller alınır ve imha edilir, çok az doku kaybı olur. Hücresel immünite

yüksek derecede aktive olmuştur. Kazeöz odak küçük olarak kalır. Akciğerlerde ve diğer organlardaki 0,1-1,3 mm çapındaki kazeöz odaklar makrofajlar tarafından hiçbir iz bırakmadan temizlenirler, 2-8 mm çaptakiler, hücre içi ve dışı hidrolitik enzimlerle eritilir ve fibröz doku oluşur. 5-20 mm çapındakiler ise fibröz kapsülle konakçıdan izole edilir. Kazeöz nekroz immün sistemi zayıf kişilerde daha geniş ve şiddetlidir. Eğer kazeöz nekroz solid olarak kalır ve likefiye olmazsa hücresel immünite patolojik süreci bu aşamada durdurmuş olur (27,30,38).

Evre 5: Likefaksiyon ve kavite oluşumu: Hücresel immünite sağlam olsa bile bazen hastalık progresyon gösterebilir ve kazeöz odak likefiye olur. Likefiye olan kazeöz materyalde tüberküloz basili tekrar uygun çevre bulur ve çok yüksek hızlarda çoğalmaya başlarlar. Lezyon bölgesinde toplanan çok sayıda makrofajdan salınan hidrolitik enzimlerin protein, lipid, nükleik asitleri hidrolize etmesi ve geç tip aşırı duyarlılığın erimeden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (39). Bu aşamada konakçı tüberkülin benzeri maddelere çok duyarlıdır ve ortamda çok sayıda basil olması nedeniyle fazla miktardaki basil antijenlerine karşı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ile yaygın doku hasarı meydana gelir. Yakında bulunan bronşta nekroz gelişir ve likefiye materyal bronş yolu ile dış ortama ve akciğerin diğer kısımlarına atılır. Böylece kavite meydana gelmiştir. Kavite oluşmuş olması hastalığın akciğere yayılmasında ve hastanın bulaşıcı olmasında önemlidir. Yine kavitede çok sayıda basil olması ilaçlara dirençli basillerin ortaya çıkmasında ve düzensiz tedaviler ile dirençli tüberküloz vakaları gelişmesinde önemlidir (40). TB patogenezi şekil 2.2.'de özetlenmiştir.

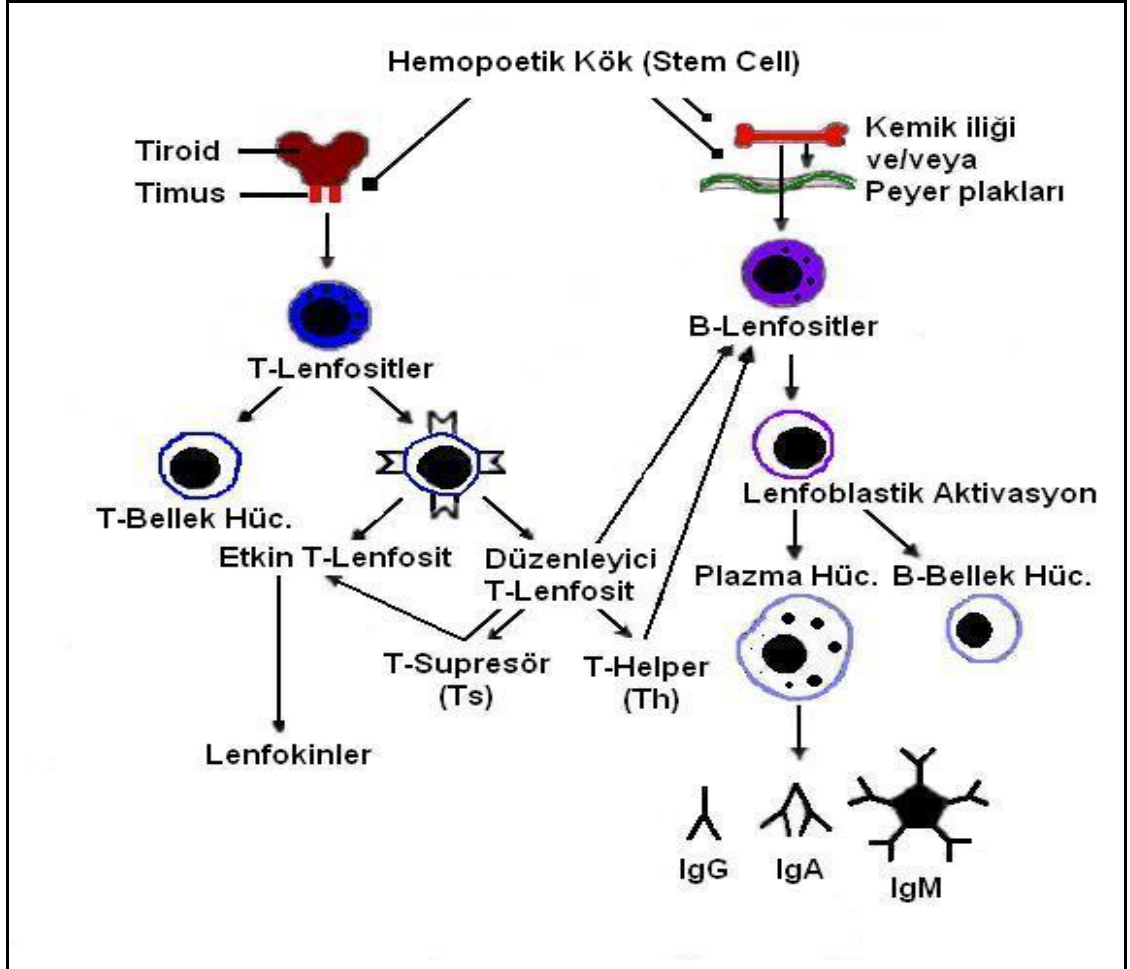


Şekil 2.2. Tüberküloz patogenezi

2. 4. 3. Tüberküloz İmmünolojisi

MTB ile enfekte erişkin popülasyonun % 90'ında hiçbir zaman klinik hastalık meydana gelmemektedir. Bu gözlem immün yanıtın enfeksiyon kontrolünde çok önemli olduğunu düşündürmüştür(41). TB enfeksiyonu hücreli immün yanıt (T lenfositler, makrofajlar ve bunlardan salınan sitokinler) ile kontrol edilebilen hücre içi enfeksiyonların tipik bir örneğidir (3). Bir konakçının MTB enfeksiyonunu kontrol etme yeteneği etkili hücreli immünite oluşturabilmesine bağlıdır. Zengin bir antikor yanıtının oluşmasına rağmen humoral immünitenin konakçı savunmasına anlamlı katkısı yoktur.

Hücresel immünite ve humoral immünite arasındaki ilişki şekil 2.3.'de özetlenmiştir (41).



Şekil 2.3. Hücresel ve humoral immünite arasındaki ilişki.

2. 4. 3. 1. Hücresel İmmünite

Hücresel immünite T lenfositlerinin spesifik antijenleri tanıdıktan sonra duyarlı hale gelmeleri ve daha sonra makrofaj fonksiyonunu düzenleyen sitokinleri salgılamaları ile gelişmektedir. Hücresel immünite MTB mikroorganizmalarını öldüren ya da içine alan aktif makrofajların üretilmesi olarak da düşünülmektedir (42). T lenfositler, TB'ye karşı hücresel

immünitede anahtar rol oynayan hücrelerdir. T hücre fonksiyonunda veya sayısında azalma olan kişiler TB geliştirme açısından yüksek riske sahiptirler (41,42). CD3 T lenfositler tüm periferik T lenfositlerinde vardır. CD4 T lenfositler periferik T lenfositlerinin %60'ını oluştururlar. CD4 T-lenfositler, antijen sunan hücrelerin üzerindeki MHC sınıf II molekülleri aracılığıyla fagozomlarda işlenen mikrobiyal antijenleri tanırlar. CD8 T lenfositler ise, antijen sunan hücrelerin üzerindeki MHC sınıf I molekülleri aracılığıyla sitozolda işlenen mikrobiyal antijenleri tanırlar ve periferik T lenfositlerin %30'unda mevcuttur. CD4 T lenfositler, immünitede esasen, efektör hücrelerin aktivasyonuna ve enfeksiyon bölgesine diğer hücrelerin gelişine neden olmaktadır. CD8 T-lenfositler ise hedef hücrelere doğrudan toksik etki göstermektedir (43). CD4 T-lenfositler, IL-12 etkisiyle Th1 yönünde farklılaşma göstermektedir. IL-4 ve IL-10 ise Th0 hücrelerinin Th2 yönünde farklılaşmasına neden olmaktadır. Th1 lenfositler; IL-2 ve IFN- γ yaparlar iken Th2 lenfositler ise IL-4, IL-5 ve IL-10 sitokinlerini yaparlar. Th1/Th2 dengesi, tüberküloza karşı immünitede hassas bir denge oluşturur. Th1 yönünde farklılaşma koruyucu bir immünite oluştururken, Th2 yönünde farklılaşma, yetersiz immün yanıt gelişimine neden olur. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı, TB'ye karşı olan korumayla doğrudan ilişkili değildir (44). MTB enfeksiyonundan sonraki 2-6 hafta içerisinde T hücreleri antijeni tanımaya başlarlar. Bu durum, klinik olarak deri içine enjekte edilen PPD'ye (tüberkülin) karşı geç tip aşırı duyarlılık yanıtı ile belirlenir (44). ATB'li anerjik kişilerde PPD'ye olan yanıtta T hücrelerinin IL-10 üretebildiği ancak IFN- γ üretmediği gösterilmiştir (45). Yaygın hastalığı olan veya kaviter hastalığı olanlarda Th1 tipinde yanıt yetersiz bulunmuştur (44,45). Erken primer yanıtta alveol içindeki yerleşik alveol makrofajı TB basilini yutar. Fagositoz sonrasında, makrofajdan TNF- α ortama salınır ve bu şekilde otokrin etkiyle alveol makrofajı kendisini aktive eder. Makrofaj tarafından ayrıca, ortama CD4 ve CD8 T-lenfositlerin gelmesine neden olan ve onları uyaran interlökin-1 (IL-1) ve IL-2 sitokinlerin de salınımı yapılır (42). Alveol makrofajları, aynı zamanda kanda bulunan çeşitli hücrelerin yerel endotele tutunmasına neden olan çeşitli kemokinler serbestleştirirler ve bu hücreler enfeksiyon bölgesine göç

ederler. Makrofaj içerisinde, mikobakteri proteinleri, peptid antijenlerine parçalanırlar ve bu şekilde hücre zarına taşıınırlar. Ekstraselüler boşluktan interne edilen ekzojen antijenler, MHC sınıf II molekülleri yardımıyla, CD4 T-lenfositlere sunulur. Antijen sunan hücre tarafından sentezlenen intraselüler antijenler ise, MHC sınıf I molekülleri aracılığıyla CD8 T-lenfositlere sunulur. Antijenlerin, MHC sınıf II moleküller ile sunumu öncesinde hücre içerisindeki işlenmesi, protein antijenlere karşı spesifik immünitenin temelini oluşturmaktadır. TB'de, fagozom içerisinde kalan antijenler, bir makrofaj antijeni olan Ia ile birleşirler ve bu şekilde MHC sınıf II molekülleri ile birlikte makrofaj hücre zarında CD4 T-lenfositlere sunulur. Makrofaj hücre içine fagozomdan kaçan antijenler ise MHC sınıf I molekülleri ile CD8 T-lenfositlere (sitotoksik/baskılayıcı) sunulur. Antijen sunumundan sonra, T-lenfositlerden hem o bölgedeki T-lenfositlerin, hem de diğer T-hücrelerinin enfeksiyon bölgesine gelmesine, çoğalmaları ve aktivasyonuna neden olan IL-2 salgılanır. Aktive olan T-hücreleri IFN- γ serbestleştirerek makrofajların daha da aktive olmasına neden olur. Fare modellerinde, IFN- γ ve IL-2 sekrete eden T helper hücrelerinin, enfeksiyonun kontrolünde çok önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda ise enfeksiyon kontrolü daha karmaşık olup bu sürece TH1, TH2 (IL-4, 5, 6, 10, 13) ve intermediate hücreler rol oynamaktadırlar (42,43). Hücrel immünite MTB enfeksiyonu ile baş edemez ise enfekte kişide aktif hastalık gelişir. Enfeksiyondan sonra TB riski ilk yılda %5'tir ve her yıl için %5 artarak bu risk devam eder. Hücrel immün yetersizlikte, özellikle HIV enfeksiyonu gibi durumlarda bu risk 170 katına kadar çıkmaktadır (5).

2. 4. 3. 2. Humoral İmmünite

Yardımcı T lenfositleri tarafından salgılanan sitokinler B hücreleri üzerine etki ederler. IL2 B lenfosit proliferasyonuna, IL4 aktive B hücrelerinin büyümesine, IgG ve IgE salgılamasına, IL5 ise B hücrelerinden IgM ve IgA salgılamasına uyarıcı etki gösterir (46). İmmünglobulinler, B lenfositler tarafından sentez edilen ve humoral bağışılıkta rol alan, belirli antijen veya haptentlerin determinant gruplarına karşı oluşmuş, protein yapısında

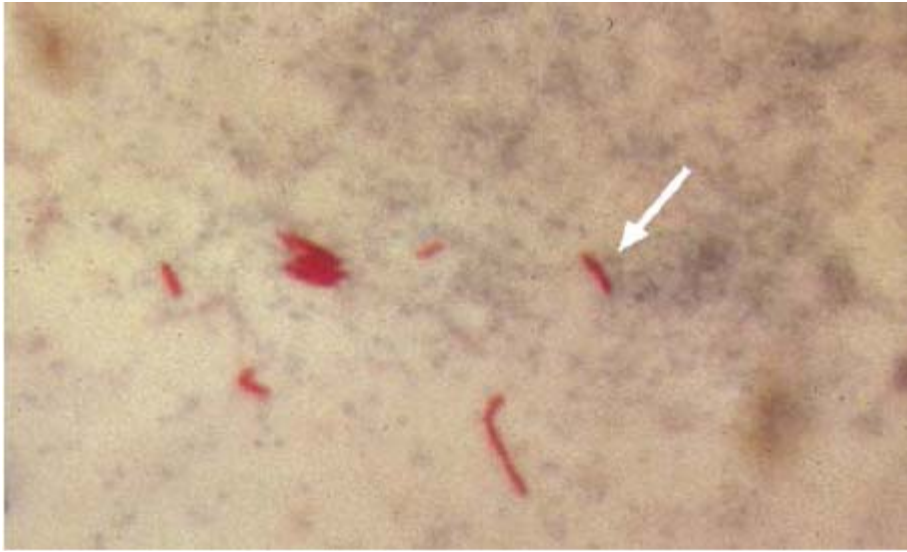
maddelerdir. MTB çok çeşitli antijenik determinantlar içerdiğinden büyük miktarda antikor oluşabilmektedir (47). Spesifik immunglobulinler TB basilini öldürme işlevinde fazla etkili değildirler, ancak fagozom-lizozom füzyonunu arttırarak, indirek olarak basilin öldürülmesine katkıda bulunurlar. Ayrıca makrofaj göçünü önleyici salgıları da vardır. Mycobaktariyel antijenler IgG, IgM, IgA ile immun kompleksler oluşturabilirler. Bu kompleksler dokuda depolanıp, komplemanı aktive ederek doku harabiyetine yol açabilirler (46,47). Antikor yapımından, akciğerde uzun süre canlı kalan TB basilleri sorumlu tutulmaktadır. IgG antikorlarının üretimi için T ve B lenfositlerinin etkileşimi gerekirken, IgM belli antijenlere cevap olarak yardımcı T hücrelerine ihtiyaç olmadan B hücreleri tarafından üretilebilirler. Primer enfeksiyonda serumda önce IgM antikorları daha sonra IgG antikorları saptanabilir (48). IgA antikorlarının üretimi ise IgM antikorlarının yükselmesinden sonra fakat IgG antikorlarının görülmesinden önce oluşur. MTB' ye karşı korunmada humoral immün yanıtın rolü açık değildir. BCG aşılı hayvanlardan veya enfekte insan veya hayvanlardan alınan serumun pasif transferiyle yapılan deneysel çalışmalarda korunmaya ait kanıtlar açık olarak oluşmamıştır (49). Ancak MTB basilindeki birçok protein, karbonhidrat ve lipidin antikor üretimini stimüle ettiği bilinmektedir.

2. 5. Tüberkülozda Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Bakteriyolojik İnceleme: TB'nin klinik ve radyolojik bulguları spesifik olmadığı için, her zaman doğru sonuç verebilen, kolay uygulanır, ucuz olan bakteriyolojik tanı yöntemleri dünyanın her yerinde vazgeçilmez tanı yöntemleridir. Bakteriyolojik inceleme, örneklerin direk incelemesi ve kültürü olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Direk inceleme, çabuk sonuç veren bir yöntem olması açısından TB tanısında önemli yer tutar (50).

Direkt mikroskopik inceleme (Asit-alkol rezistan basil (ARB) için boyama): TB hastalığında kesin tanı için basilin gösterilmesi gerekir. Balgam en kolay elde edilebilen ve en değerli organizma kaynağıdır. Üç gün üst üste

sabah alınan ilk balgam örneği tercih edilir. Spontan olarak balgam çıkaramayan hastalara kolaylaştırıcı olarak ılık hipertonic salin (%3'lük) nebulizasyonu yapılabilir. Çocuklar balgam çıkaramadıklarından basil araması açlık mide suyunda yapılabilir fakat bu yöntemle basilin gösterilme oranı %50'yi geçmemektedir. Yatağında yatmakta olan hastadan 8-10 saatlik açlık sonrası sabah alınan 50 ml'lik gastrik içerikte bakılır. En sık kullanılan yöntem, N-asetil-L-sistein %2 NaOH (NALC–NaOH) yöntemidir. TB'nin direkt gösterilmesinde materyal lam üzerinde EZN veya Kinyoun tekniği ile veya Rodamin, Auramin gibi asit-fast metodlarla boyanır (51). EZN yöntemi, pratikte en yaygın olarak kullanılan boyama yöntemidir. Bu yöntem ile boyanan bakteriler mikroskop altında kırmızı renkte zincirler şeklinde veya kümeler halinde görülürler. Bazen de L,X,V harfi görünümü alırlar. Standart teknikle basilin gösterilmesi için en az 10.000 basil bulunması gerekir. Ayrıca her ARB'in MTB olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır (51,52).



Resim-1: Ehrlich Ziehl-Neelsen boyama yöntemi ile Mycobacterium tuberculosis'in mikroskopik görünümü.

Konvansiyonel kültür teknikleri: Tüm materyaller, yayma pozitif olsun veya olmasın antibiyotik duyarlılığı ve mycobacterium tür tayini için kültüre ekilir. MTB'yi üretmek için Löwenstein-Jensen, Petrognoni, Middlebrook, Tween 80

deterjanı gibi besiyerleri kullanılmaktadır. Bu besiyerlerine gerektiğinde antibiyotik, vitamin, kimyasal maddeler ilave edilmektedir. Bugün için en çok kullanılan Löwenstein-Jensen (Yumurtalı besi yeri) besiyeridir. Yumurtalı besi yerinde optimal 33–39°C ısıda, pH 6,5- 6,8' de, % 5–10 CO₂' li ortamda düzensiz (R tipi) koloniler meydana getirerek ürerler. Kültür sonuçları 3-6 haftada alınır. Yüzde 60-80 sensitivitesi vardır(51).



Resim-2: Löwenstein-Jensen besiyerindeki R tipi Mycobacterium tuberculosis kolonileri.

Radyometrik kültür yöntemleri: Dekontamine, konsantre örnek karbon(C14) ile işaretlenmiş, palmitik asit eklenmiş sıvı kültür ortamına ekilir. Mycobacterium bu maddeyi metabolize eder ve ortama CO₂ verir; CO₂ BACTEC aleti tarafından saptanır ve büyüme göstergesi olarak algılanır. Bu yöntemle yayma pozitif olgularda 7-8 günde, negatif olgularda 16-20 günde organizma elde edilir. %70-95 sensitivitesi vardır (53,54).

Hematolojik ve Biokimyasal İnceleme: Tipik bir hematolojik değişiklik yoktur. Bunlar ancak yardımcı tanı yöntemleri olarak kullanılabilir. Akut faz reaktanları yükselmiştir. Hemoptizi ve kronik enfeksiyona bağlı olarak anemi saptanabilir. Non-spesifik baktaterilerin hastalığa katılmadığı durumlarda

lökosit sayısı normal sınırlardadır. Miliyer TB hastalığında bazen lökomoid reaksiyon oluşabilir. Ağır TB hastalarında trombositopeni görülebilir. Hipoalbuminemi, hiperglobulinemi, hiperkalsemi, hiponatremi gibi biokimyasal değişiklikler komplikasyonlar açısından önemlidirler (15,16,52).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): PCR teknolojisi ile tek bir molekül sayısının ileri derecede arttırılabileceği, hatta örneklerdeki (kan, balgam ve BOS gibi) tek bir mikroorganizmanın bile saptanabileceği öngörülmektedir. TB tanısı için duyarlı ve özgül bir yöntem olarak bildirilmektedir (50,55).

Serolojik diagnostik testler: MTB'ye ait antijenleri substrat olarak kullanarak, balgam, BOS, plevra, perikard ve eklem boşluklarında sıvı ve doku örnekleri içerisinde, radyo-immüno assay (RIA), ELISA, Latex aglütinasyon ve hemaglütinasyon yöntemleri ile gösterilebilmektedir. Duyarlılıkları ve özgüllükleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu testlerde kullanılan antikolar PPD ve BCG'nin tavşanlara uygulanmasından elde edilen anti-serumdan sağlanmaktadır. ELISA yöntemi ile TB basilinin antijenlerinden altı ve özellikle beşe karşı özgül IgG antikoları ölçülebilmesi tanı için başvurulan yeniliklerdendir. Ancak orta derece duyarlıdır. Son zamanlarda antijen 60'a karşı özgül IgG antikoların ölçümleri çok olumlu sonuçlar vermiş, özgüllük ve duyarlılık oldukça yüksek bulunmuştur (56).

Moleküler biyolojik teknikler: TB'nin moleküler tanısında genellikle nükleik asitteki hedef bölgenin çoğaltılması esasına dayanan yöntemler kullanılmaktadır. PCR-DNA hibridizasyon, RFLP (restriction fragment length polymorphism) gibi yöntemler hızlı ve güvenilir sonuçlar vermektedir.

Nükleik asit hibridizasyon yöntemleri; Örnekteki hedef nükleik asit dizisinin, komplementeri olan işaretli bir prob ile birleştirilmesi (hibridizasyon) esasına dayanmaktadır. Bu yöntemlerin özgüllüklerinin çok yüksek olmasına karşın duyarlılıkları fazla yüksek değildir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan prob teknoloji, tek zincirli radyoaktif işaretli DNA problemleridir. Bunlarla birkaç saat içinde sonuç almak mümkündür (54). Bu problemlerle tanı

konulabilmesi en az 100.000 basil gereklidir. Bu nedenle klinik örneklerde yeterli sonuç alınamaz, çoğalmakta olan kültürlerde uygulanması anlamlıdır.

Nükleik asit çoğaltma yöntemleri; Aranan etkende bulunan özgül bir nükleik asit dizisinin, saptanması mümkün bir düzeye ulaşana kadar çoğaltılması esasına dayanmaktadır. Nükleik asit çoğaltma yöntemleri ile örnekteki çok az miktardaki mikroorganizmanın saptanabilmesi mümkündür. Ancak bu yöntemler örnekteki inhibitörlerden etkilenebilir ve kontaminasyona duyarlıdır. PCR, ısıya dayanıklı DNA polimeraz kullanılarak patojen için spesifik bir DNA parçasının çoğaltılarak saptanması prensibine dayanır. Daha çok atipik mikobakteri ayırımı için kullanılır. TB tanısı için duyarlı ve özgül bir yöntem olarak bildirilmektedir. PCR'in avantajı kültür sonucu için bir ay beklenirken, bir günde sonuç vermesidir. Ancak, laboratuvar koşullarına bağlı olarak yanlış pozitif sonuç verme riski çok yüksektir (57).

İnterferon gama (INF- γ) üretiminin ölçülmesi: TB enfeksiyonunu doğru bir şekilde tespit edebilmek için MTB'ye karşı duyarlılaşmış T lenfositlerinin kullanıldığı, in-vitro kan testleri geliştirilmiştir. Bu testler: QuantiFERON-TB assay (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia), T SPOT-TB assay (Oxford Immunotec, Oxford, UK), QuantiFERON-TB Gold (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia), QuantiFERON-TB Gold (In-Tube metod). Her dört test de, TB antijenlerine yanıt olarak T hücrelerinden salınan INF- γ 'ı direk hücre aracılı bağışıklığı değerlendirmektedir. Bu testlerde, ELISA ve enzime-bağlı immunospot assay (ELISPOT) yöntemleri kullanılmaktadır (58, 59).

Sitopatolojik İnceleme: TB'den şüphelenilen olgularda; vücuttaki lezyondan alınan örnekte histopatolojik olarak nekrotizan granülomatöz yapının gösterilmesi tanıya yardımcıdır. Transtorasik ince iğne aspirasyonu ile elde edilen örnekler, sitolojik TB tanısı açısından balgam ve bronşiyal lavaj sıvısından daha değerlidir (33).

Görüntüleme yöntemleri: Akciğer grafileri; Primer TB enfeksiyonunun %96'sı akciğer parankiminde yer aldığından, ön-arka akciğer grafisi

çekilmelidir. Ancak bazen ön-arka akciğer grafisi normal olduğu halde TB şüphesi olanlarda yan grafinin çekilmesi gereklidir. Grafide primer kompleks görülebilir. Primer kompleks; çok defa lokalize tek taraflı ve iltihabi infiltrasyon (primer odak), bu odak ile ilgili lenf nodu arasında lineer opasiteler (lenfanjitis) ve peribronşiyal, perihiler veya paratrakeal lenfadenopatilerden oluşur. Primer odak çoğu kez küçük olduğundan radyografide görülmeyebilir. Tek taraflı hiler veya paratrakeal lenadenopati aksi kanıtlanana kadar TB lehine kabul edilmelidir. Bu durum miliyer görünüm içinde geçerlidir. TB hastalığında akciğer grafisinde, pnömonik infiltrasyon, amfizem, atelektazi, apse, kavite, kalsifikasyon ve seröz boşluklarda sıvıya ait bulgular olabilir (60).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT); Aktif ATB hastalığında BT ve YRBT'de, unilateral yada bilateral yamalı tarzda sıklıkla peribronşiyal yerleşimli hava boşluğu konsolidasyonu, ince ve kalın duvarlı kaviteler, asiner nodüller ile düşük dansiteli hiler ve mediastinal lenf nodları en sık görülen bulgulardır (60).

Tüberkülin Deri Testi (TDT)

TDT, TB enfeksiyonu sonucu oluşan geç ve hücresel tipteki bağışıklığı, aşırı duyarlılığı belirlemek için kullanılan deri testidir. PPD reaksiyonu, tipik bir gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur (61). TDT, organizmanın TB basili ile karşılaşmış karşılaşmadığını, dolayısıyla basilin protein bileşenlerine karşı alerjinin oluşup oluşmadığını gösteren bir testtir, hücresel bir yanıttır. TDT yapılan yere, enfeksiyon ile daha önce duyarlanmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar. Bu lenfokinler o bölgede vazodilatasyona ve ödeme, fibrin birikimine ve diğer enflamatuar hücrelerin toplanmasına yol açar. Böylece endürasyon (kabarıklık, sertlik) oluşur. Reaksiyon beş ila altı saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Kaybolması günler alır (62). Bu testte, tüberkülin ismi verilen ve basilin sıvı besiyerlerindeki kültürlerinin, basillerin öldürülmesi için 100 °C' de buharla karşılaştırılması ve filtratının

konsantre edilmesi ile elde edilen materyal kullanılmaktadır. TDT' de antijen olarak kullanılan, tüberküloz basillerinin proteinleridir. Seibert ve Glenn'in 1939 yılında ürettikleri purifiye protein derivesi (PPD), "PPD-S" olarak adlandırılıp, halen uluslararası standart tüberkülin olarak kullanılmaktadır (62). 1972 yılında, insanlarda kullanılan PPD tüberkülinlerinin standart test dozlarının, 5 tüberkülin ünitesi (TU) (0.1mg/0.1 ml dozdaki) PPD-S'e biyolojik olarak eşdeğer olmaları, zorunlu kılındı (63). TDT; sol ön kolun 2/3 üst kısmında, volar yüze, cilt içine yapılır. Kullanılacak alanda cilt lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir. PPD' nin 5 TÛ' nden 0,1 mililitre doz deri içine verilir. TDT bir mililitrelik, 27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektörle, cilt yüzeyinin hemen altına iğnenin oblik uç kısmı yukarı bakacak şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyondan sonra 6-10 mm. çaplı bir kabarcık oluşmalıdır. Test uygun yapılmamışsa ikinci bir test dozu, birkaç cm. uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir. TDT uygulanacak bölge her hangi bir antiseptikle silinmez. Ciltteki reaksiyon 72 saat sonra değerlendirilir. Hipereminin çapı önemli değil, endürasyon çapı önemlidir. Endürasyon inspeksiyon ve palpasyonla saptanır. Bir tükenmez kalem ucu ile de endürasyonun başladığı noktalar saptanabilir. Ön kolun doğrultusuna dik olan endürasyon çapı milimetrik olarak ölçülür. BCG'si olmayanda 10 mm' nin, BCG'si olanda 15 mm' nin üzeri pozitif olarak kabul edilir. Endürasyon yokluğunu not ederken negatif değil 0 mm. yazmak doğrudur. Test yerinde bül, vezikül ve benzeri reaksiyonlar görülebilir önemli değildir. Birkaç haftada kendiliğinden geçer (63,64). BCG aşılmasının ve insidansının yüksek olduğu toplumlarda test değerini yitirmiştir (65).

Yalancı Pozitif Reaksiyon; Yalancı pozitifliğe neden olan, çoğunlukla diğer mikobakterilerle enfeksiyona bağlı oluşan antijenik benzerliktir. Çapraz reaksiyona neden olan bu antijenlerin olası kaynağı, tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu ve BCG ile aşılama (65). BCG' ye bağlı PPD reaksiyonunun genellikle 15 mm'den küçük olduğu kabul edilmektedir, fakat bu kesin bir sınır değildir. BCG' ye bağlı pozitiflik 3-5 yılda genellikle kaybolmakta ve 10 yıldan daha fazla sürmemektedir. Buna bağlı TDT pozitifliği zamanla azalır veya kaybolabilir. Bu kişilerde TDT negatif çıkabilir,

eğer test 1 hafta sonra tekrarlanırsa pozitif (10 mm'den büyük veya ilk testten 6 mm fazla) dönebilir. Bu olaya Booster reaksiyonu denilmektedir ve kişinin TDT' nin gerçekte pozitif olduğunu gösterir. TB'li hasta ile temas öyküsü varsa, endurasyon büyükse (10 mm ve üzeri), ailede TB öyküsü varsa yada yüksek TB insidansı ve prevalansına sahip ülkede yaşama geçmisi varsa, aşılama ile TDT arasında geçen süre 10 yılın üzerinde ise, oluşan reaksiyon MTB enfeksiyonuna bağlı olarak değerlendirilebilir (62,63,64).

Yalancı Negatif Reaksiyon; Aktif TB'li hastalarda tüberkülin cilt testinin % 25 yalancı negatif olduğu görülmüştür. Bu yüksek yalancı negatiflik oranı, genellikle beslenme ve genel sağlık durumunun kötü olmasına, yaygın hastalığa, bağışıklığın baskılanması gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (66).

2. 6. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

TB tedavisi 2 aşamalıdır.

1-Başlangıç Fazı (İnisiyal Faz): Amaç, basilleri hızla öldürmek, bulaştırıcılığı ve ilaç direnci gelişimini engellemektir. Basil yükünün en fazla olduğu başlangıç döneminde etkin tedavi ile basil sayısı, hastanın bulaştırıcılığı hızla azalır, semptomlar düzelir. Basil sayısının azalmasıyla birlikte dirençli mutantların ortaya çıkışı da azalır. Başlangıç fazında yeterli sayıda ilacın yer almaması veya ilaçların düzensiz kullanılması tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci gelişimine neden olur. İdeal olan bu dönemde tedavinin doğrudan gözetim altında yapılmasıdır.

2-Devam Fazı (İdame Fazı): Amaç, yarı dormant basilleri yok ederek sterilizasyonu sağlamaktır. Bu dönemde daha az sayıda ilaç daha uzun süre kullanılır. İdame fazında kullanılan ilaçların veya sürenin yetersiz olması, düzensiz ilaç kullanımı relaplara neden olur (67).

TB tanısı konan hastanın tedavisine başlamadan önce bazı hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Öncelikle olgunun tanımı doğru olarak

yapılmalıdır. Verem Savaşı Daire Başkanlığı 2003 yılında yayınladığı Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı isimli kılavuzunda ATB ve akciğer dışı TB ile ilgili tanımlamalar yapılmıştır (12). TB bildirim zorunlu bir hastalık olduğu için bu kılavuza göre tanımlanmış hastaların bildirim yapılmalı ve bu şekilde hem hastaların doğru tedaviyi almaları sağlanmalı, hem de ülkemizdeki gerçek TB epidemiyolojisi ile ilgili daha sağlıklı veriler elde edilmesine yardımcı olunmalıdır. Tedaviye başlanmadan önce, hastaya daha önce TB geçirip geçirmediği, anti-TB tedavi kullanım durumu ve kullandı ise ne kadar süre hangi ilaçları kullandığı, ailesinde TB hastası olup olmadığı, gibi sorular sorularak hastanın önceki tedavi öyküsü alınmalıdır (12). Diğer bilinmesi gereken önemli bir nokta da hastanın eşlik eden hastalıklarının (böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği vs.), hamilelik ve emzirme gibi bir durum olup olmadığıdır. Böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalara farklı anti-TB tedavi rejimleri uygulanmaktadır (12). Buna göre yeni olgularda başlangıç döneminde HRZE ya da HRZS ile iki ay ve idame döneminde HR ile 4 ay olmak üzere toplam 6 ay anti-TB tedavi verilmektedir. DSÖ üç ilaçla tedaviyi önermekte, ancak ülkemizde ise dördümlü tedavi önerilmektedir (12,67). Anti-TB tedavisi, tercihen tüm ilaçlar birlikte sabah aç karına alınmalıdır, ancak ilaçları tolere edemeyen hastalar tok karına veya ilaçları günün farklı saatlerinde porsiyonlar olarak da içebilirler. Anti-TB tedavi başlandıktan sonra en sık karşılaşılan ilaç yan etkisi, ilaca bağlı hepatotoksisitedir. Bu nedenle hastaların tedavi başlangıcında ve Anti-TB tedavinin 10-14. gününde serum AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin, kreatinin, üre ölçümü yapılmalıdır. Serum AST değeri, tedavi başlangıcında ölçülen değerinin semptomatik olmayan hastalarda 5 katının ve semptomatik olan hastalarda ise 3 katının üzerinde ise Anti-TB tedavinin kesilmesi önerilmektedir (12,67). Ülkemizde, her TB hastasında doğrudan gözetimli tedavi (DGT) uygulanması önerilmektedir. DGT, etkili olduğu gösterilmiş bir yöntem olup, halen dünyada 2004 yılı itibarıyla 183 ülkede uygulanmaktadır. DGT, TB kontrolü için önerilen bir stratejidir. 1991 yılında bu yana tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. DGT stratejisi (DGTS); TB kontrolünde hükümet kararlılığı, balgam yayma incelemesi ile pasif olgu

bulma, bütün yayma pozitif hastalar için, 6-8 aylık standart kısa süreli anti-TB tedavi uygulanması, tedavi döneminde bütün yayma pozitif hastalarda özellikle ilk 2 ay DGT uygulanması, anti-TB ilaçların düzenli, kesintisiz temini ve standart kayıt ve raporlama sisteminin oluşturulmasını içermektedir (12,67).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Tez çalışmasına Kasım 2009 tarihinde başlandı ve Haziran 2010 tarihinde tamamlandı. Lokal etik kurulun 11.11.2009 tarih ve 2009/11-104 no'su ile tez çalışması için izin alındı. Çalışmayla ilgili olarak tüm akciğer tüberkülozlu hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna bilgi aktarılarak, hasta onam formları dolduruldu.

Çalışma GATF Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yeni vaka akciğer tüberkülozu tanısı konularak yatırılan 39 erkek olgu ve kontrol grubu olarak bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 30 sağlıklı erkek gönüllü ile yapıldı. Değerlendirmeye alınan 39 kaynak olgunun yaşı, cinsiyeti, boy ve kilosu, sigara içip içmediği, şikayetleri, balgamda direk bakıda ARB pozitifliği ve/veya kültür pozitifliği çalışma föylerine kaydedildi. Tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere TDT uygulandı. TDT, deneyimli bir doktor tarafından sol ön kolun volar yüzüne tüberkülin enjektörüyle intradermal olarak 0,1 ml. 5 TÜ PPD (Tüberkülin BB-NCIPD Tween 80, Sofya Bulgaristan) solüsyonu kullanılarak yapıldı. Uygulamadan 72 saat sonra oluşan endürasyonun çapı aynı deneyimli doktor tarafından ölçüldü. Vertikal ve horizontal çapların ortalaması mm. olarak alınarak izlem föylerine kaydedildi. TDT değerleri T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı'nın 2003 yılında TDT değerlendirmesi için önerdiği sınırlar göz önüne alınarak değerlendirildi. Tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin tam kan sayımı, lenfosit alt grupları (CD3, CD4, CD8), IgA, IgG, IgM, C3, C4, protein elektroforezi, CRP, ESH, fibrinojen, haptoglobulin ve albumin tetkikleri yapıldı. Hastaların akciğer grafileri, GATF Göğüs Hastalıklar Ana Bilim Dalı'nda görevli üç doktor tarafından hastalığın radyolojik yaygınlığına göre hafif, orta, ağır olarak skorlandı (68). Ayrıca akciğer grafilerinde kavite varlığına göre de iki gruba ayrıldı.

Hastalardan alınan 4-5 ml'lik periferik venöz kan örneklerinden (ACD A Asit-Sitrat-Dekstroz Adenin Becton Dickinson, Meylan, Cedex, France) tam kan sayımı (Coulter MD 18 USA) yapıldı. Kullanılan kan örneğindeki hücre sayısı mL'de 1×10^6 hücre olacak şekilde hesaplandı. Her tüpe monoklonal antikorlardan (CD45 FITC/CD14 PE, IgG₁/IgG_{2a}PE, CD4 FITC/CD8 PE/CD3 PerCP) 20 µL konuldu. Üzerine 1×10^6 /mL hücre içeren örnek ilâve edildi. Tüpler 20 dakika karanlıkta oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda örnekler içindeki eritrositler, 2-3 mL Lysing Solution (Becton Dickinson, San Jose, CA 95131 USA) ile karanlıkta oda ısısında inkübe edilerek ortamdan uzaklaştırıldı. Lysing Solution ile yıkamayı takiben de 2 mL PBS ile yıkandı. Hücreler % 1 paraformaldehit içeren 500 µL PBS ile süspanse edildi ve analiz zamanına kadar 2-8 °C'de karanlıkta bekletildi. Hücreler, FACS Diva programı kullanılarak BD FACS Canto (Becton Dickinson, Immunocytometry Systems, San Jose, CA 95131 USA) model akım sitometri cihazında analiz edildi. Lenfosit alt gruplarının mutlak değerleri örneğin CD3 için;

$$\frac{\%CD3}{100} \times \frac{\%L}{100} \times WBC (\mu L)$$

formülü kullanılarak hesaplandı. Hastalardan alınan rutin kan örnekleri (BD-Plymouth, PL6 7BP, UK) 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serum örneklerinden aynı gün Ig G, Ig M, Ig A, C3 ve C4 BNII (Dade Behring Marburg GmbH 35041 Marburg/GERMANY) model nefelometre cihazında çalışıldı. Sonuçlar g/L cinsinden ifade edildi.

Tam kan analizleri Beckman coulter LH 780 (Beckman-Coulter, Inc. Miaami, Florida, USA) hematoloji otoanalizöründe çalışılmıştır.

Fibrinojen ölçümü Amelung CS 400 (Amelung, Lemgo, Germany) koagülasyon cihazında Trinity Biotech marka ticari kit (Trinity Biotech Plc. Brey, Ireland) kullanılarak yapılmıştır. Fibrinojen fibrin pıhtısını oluşturan en önemli proteindir. Disülfid bağları ile bağlı 3 peptiden meydana gelen fibrinojenin molekül ağırlığı 34 kDa kadardır. Akut faz proteini de olan

fibrinojen akut faz yanıtında artmakta ve buna bağlı olarak sedimantasyon hızında yükselmektedir.

Haptoglobin, birbirine disülfid bağıyla bağlanmış 2 alfa ve 2 beta zincirinden oluşan haptoglobin parçalanmış eritrositlerden açığa çıkan hemoglobini bağlar ve böylece demir ve protein kaybını engeller. Yarı ömrü 4 gün olan haptoglobin hemoglobin bağlandığında hızla RES tarafından tutulur ve burada hemoglobinin parçalanması ile hem ve globin zinciri açığa çıkar. Bir akut faz proteini olan haptoglobinin stres, enfeksiyonlar, akut enflamasyon ve doku nekrozunda sentezi artar. Haptoglobin elektroforezinde alfa 2 bandına göç eder.

Protein elektroforezi, Sebia marka elektroforez cihazında (Sebia laboratories, France) yapılmıştır.

3.2. İstatiksel Analiz

Gruplar arası farkı belirlemek için parametrik testlere uygun değişkenler Student-T testi ile non-parametrik testlere uygun değişkenler Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler arasındaki korelasyonu belirlemek için parametrik verilerde Pearson korelasyon testi, non-parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Ortalama ve standart hatayı kapsayan tanımlayıcı istatistikler yapıldı.

$p < 0.05$ 'den küçük olan sonuçlar istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sonuç olarak yaş ortalaması 22.5 ± 4.6 olan 39 hasta ile yaş ortalaması 27.1 ± 5.4 olan 30 sağlıklı gönüllüyü çalışmaya aldık. Her ne kadar hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması yönünden istatistiksel fark olsa da aradaki farkın klinik olarak anlamlı, dolayısıyla bulguları yorumlamada herhangi bir etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırması

Parametre	Hasta (SS)*	Kontrol (SS)	p
Yaş (yıl)	$22.5 \pm (4.6)$	$27.1 \pm (5.4)$	0.001
BMI (kg/m ²)	$20.5 \pm (1.96)$	$25.1 \pm (2.7)$	0.0001
Cinsiyet	E	E	
Sigara (paket/yıl)	$4.15 \pm (3.7)$	$3.17 \pm (6.33)$	0.451
PPD (mm)	$11.7 \pm (4.7)$	$6.0 \pm (2.4)$	0.0001

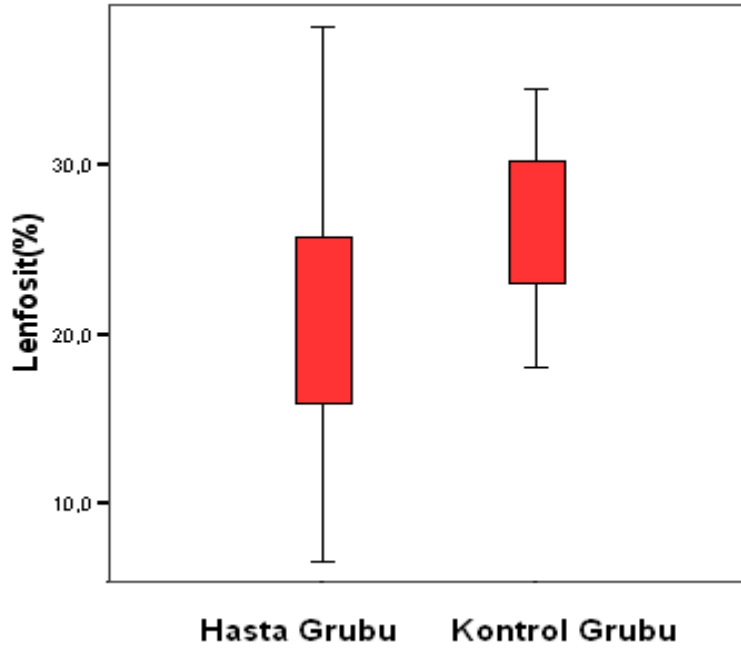
*Standart Sapma

Hasta ve kontrol grubunu lenfosit ve lenfosit alt grupları yönünden karşılaştırdığımızda yüzde lenfosit değerlerini hasta grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulduk. Hasta ve kontrol grubunun lenfosit ve lenfosit alt gruplarının karşılaştırılması Tablo 4.2.'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun lenfosit ve lenfosit alt gruplarının karşılaştırılması

Parametre	Hasta (SS)	Kontrol (SS)	P
Lenfosit	1613 ± (582)	1769 ± (489)	0.24
Lenfosit %	21.4 ± (7.4)	26.1 ± (4.4)	0.002
CD3	1120 ± (430)	1212 ± (377)	0.28
CD3 %	66.6 ± (7.1)	68.5 ± (7.8)	0.37
CD4	650 ± (264)	667 ± (221)	0.78
CD4 %	39.2 ± (8.6)	37.8 ± (6.1)	0.43
CD8	431 ± (216)	478 ± (185)	0.35
CD8 %	25.1 ± (6.7)	27.1 ± (7.29)	0.23
CD4 / CD8	1.74 ± (0.74)	1.52 ± (0.59)	0.19

Lenfosit yüzdelерinin hasta ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırması ise kutu grafiği ile şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubu arasında lenfosit yüzdelерinin karşılaştırması

Hasta ve kontrol grubu akut faz reaktanları yönünden karşılaştırıldığında; CRP, ESH, Fibrinojen, Haptoglobulin, Lökosit, Albumin, Platelet değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Tablo 4.3.'de görölmektedir.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunda akut faz reaktanları düzeylerinin karşılaştırması

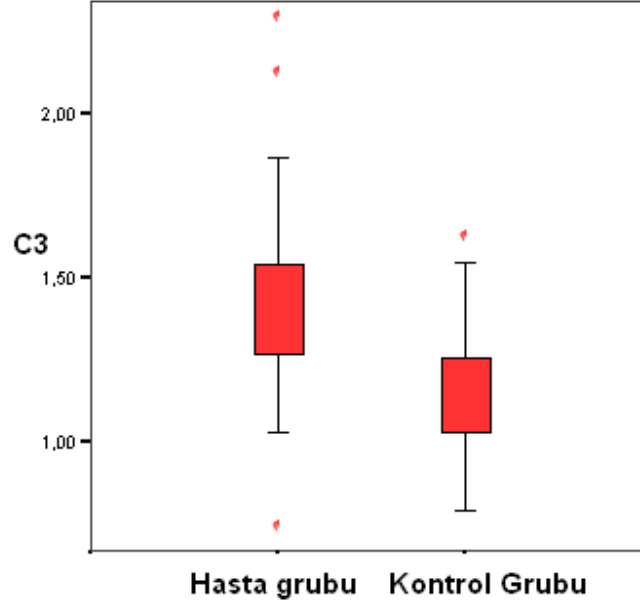
Parametre	Hasta (SS)	Kontrol (SS)	P
CRP (mg/L)	34.67 ± (36.77)	1.8 ± (1.53)	0.0001
ESH (mm/saat)	38.5 ± (31.87)	2.93 ± (2.36)	0.0001
Fibrinojen(mg/dL)	473.3 ± (142.4)	302.1 ± (53.2)	0.0001
Haptoglobulin(mg/dL)	280.7 ± (130.7)	103.6 ± (45.1)	0.0001
Lökosit(x10.e³/µL)	7.8 ± (1.7)	6.8 ± (1.5)	0.009
Albumin(g/dL)	3.9 ± (0.5)	4.6 ± (0.2)	0.0001
Platelet(x10.e³/µL)	300.5 ± (103.2)	243.3 ± (37.5)	0.002

Hasta ve kontrol grubunun serum immünglobulinleri ve kompleman düzeylerini karşılaştırdığımızda IgG, IgA, IgM ve C3, C4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu bulduk. Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunda serum immünglobulinleri ve kompleman komponentlerinin karşılaştırması

Parametre (g/L)	Hasta (SS)	Kontrol (SS)	p
Serum IgG	15.3 ± (4.5)	11.9 ± (2.3)	0.0001
Serum IgA	3.3 ± (1.5)	1.9 ± (0.8)	0.0001
Serum IgM	1.4 ± (0.78)	0.91 ± (0.3)	0.001
Serum C3	1.43 ± (0.28)	1.17 ± (0.2)	0.0001
Serum C4	0.26 ± (0.09)	0.2 ± (0.04)	0.001

Hasta ve kontrol grubunda C3 düzeyleri arasındaki fark ise kutu grafiği ile Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubu arasında C3 düzeylerinin karşılaştırması

Protein elektroforezi ile ölçülen albümin, alfa-1, alfa-2, beta, gama değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunda protein elektroforez sonuçlarının karşılaştırması

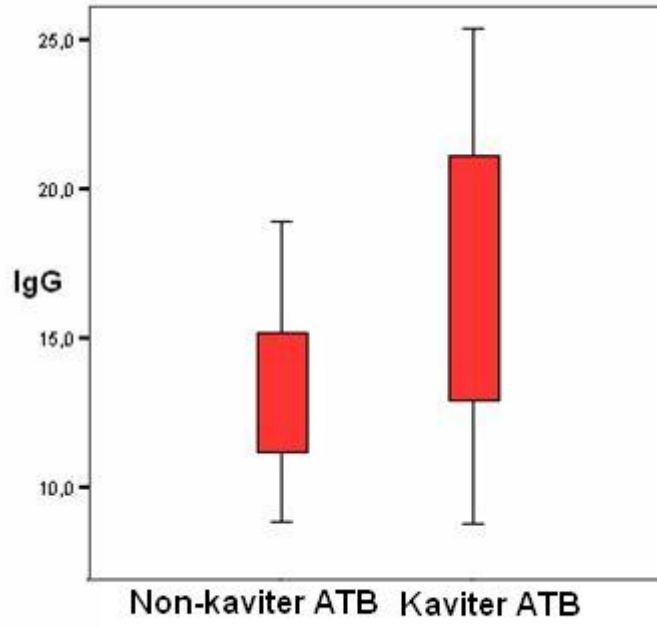
Parametre (g/dL)	Hasta (SS)	Kontrol (SS)	p
PE: Albumin	55.8 ± (8.5)	68.5 ± (3.4)	0.0001
PE: Alfa 1	3.02 ± (1.29)	1.75 ± (0.34)	0.0001
PE: Alfa 2	13.7 ± (3.3)	8.7 ± (1.3)	0.0001
PE: Beta	10.3 ± (1.4)	9.5 ± (1.1)	0.001
PE: Gama	17.1 ± (6.2)	11.5 ± (2.1)	0.0001

Kaviter ve non-kaviter akciğer tüberkülozlu hastaları karşılaştırdığımızda CD3, CD4, IgG ve C3 düzeyleri yönünden anlamlı farklılıklar bulduk. Bu bulgularımız Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

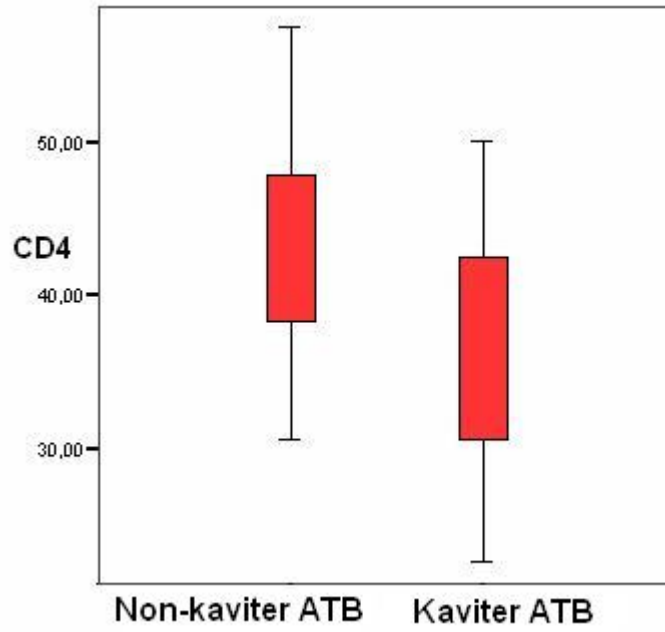
Tablo 4.6. Kaviter ve non-kaviter akciğer tüberkülozlu hastaların lenfosit alt grupları, serum immünglobulinleri ve kompleman komponentlerinin karşılaştırması

Parametre	Non-kaviter ATB (SS)	Kaviter ATB (SS)	p
Lenfosit %	22.3 ± (7.4)	20.7 ± (7.5)	0.54
CD3	70.3 ± (5.2)	64.1 ± (7.2)	0.011
CD4	43.6 ± (8.0)	36.2 ± (7.8)	0.014
CD8	24.0 ± (6.6)	25.8 ± (7.0)	0.278
CD4 / CD8	2.0 ± (0.7)	1.5 ± (0.7)	0.054
IgG (g/L)	13.3 ± (2.7)	16.7 ± (5.0)	0.04
IgA (g/L)	3.1 ± (1.5)	3.4 ± (1.6)	0.60
IgM (g/L)	1.3 ± (0.9)	1.4 ± (0.7)	0.18
C3 (g/L)	1.3 ± (0.2)	1.5 ± (0.3)	0.03
C4 (g/L)	0.25 ± (0.8)	0.27 ± (0.1)	0.40

Kaviter ve non-kaviter akciğer tüberkülozlu hastaların serum IgG ve CD4 düzeyleri arasındaki fark Şekil 4.3.'de ve Şekil 4.4.'de kutu grafiği ile gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Kaviter ve non-kaviter ATB'li hastalarda serum IgG düzeyleri arasındaki fark.



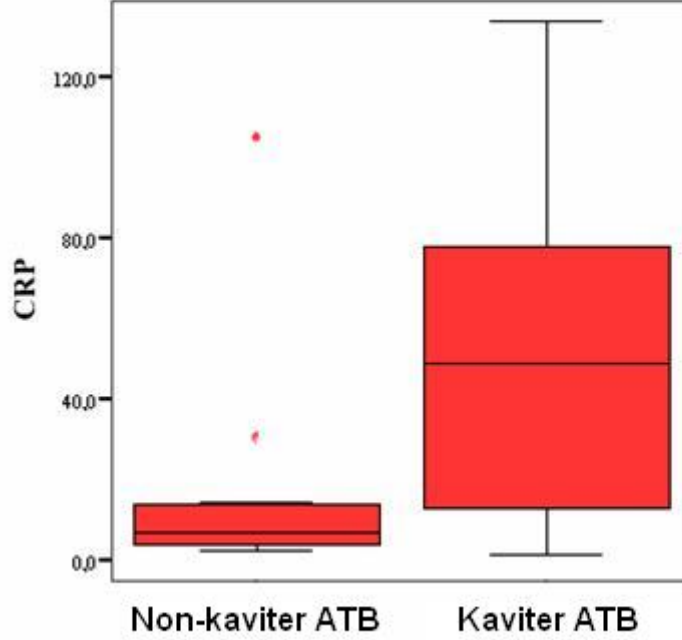
Şekil 4.4. Kaviter ve non-kaviter ATB'li hastalarda CD4 düzeyleri arasındaki fark

Kaviter ve non-kaviter grubun akut faz reaktanları düzeylerini karşılaştırdığımızda, ESH ve lökosit düzeyleri hariç diğer akut faz reaktanları yönünden istatistiksel farklılık bulduk. Bulgularımız Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Kaviter ve non-kaviter ATB'li hastaların akut faz reaktanları yönünden karşılaştırması

Parametre	Non-kaviter ATB (SS)	Kaviter ATB (SS)	p
ESR (mm/saat)	27.25 ± (31.8)	46.4 ± (30.1)	0.054
CRP (mg/L)	14.8 ± (24.7)	48.5 ± (37.9)	0.004
Fibrinojen(mg/dL)	408.6 ± (106.9)	518.2 ± (148.6)	0.012
Haptoglouloulin(mg/dL)	215.9 ± (113.7)	325.7 ± (124.5)	0.007
Albumin (g/dL)	4.22 ± (0.4)	3.8 ± (0.46)	0.006
Platelet(x10.e³/µL)	251.2 ± (83.6)	334.7 ± (103.2)	0.007
Lökosit(x10.e³/µL)	7.25 ± (1.9)	7.9 ± (1.48)	0.057

Kaviter ve non-kaviter ATB'li hastaların CRP düzeyleri arasındaki fark Şekil 4.5.'de kutu grafiği ile gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Kaviter ve non-kaviter ATB'li hastaların CRP düzeyleri arasındaki fark

Hastalığın radyolojik yaygınlığı ile, lenfosit alt grupları, serum immünglobulinleri, kompleman komponentleri, protein elektroforezi ve akut faz reaktanları arasındaki korelasyonu incelediğimizde CD3%, CD4%, IgG, C3, C4, Protein Elektroforezi (Albumin, Alfa-1, Alfa-2, Gamma), CRP, ESH, Fibrinojen, Haptoglobulin, Albumin, Platelet düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Radyolojik yaygınlık skoru ile diğer parametreler arasındaki korelasyon

Parametre	Radyolojik skor (rho)	P
Lenfosit	0.1	0.57
Lenfosit %	0.25	0.12
CD3	0.17	0.33
CD3 %	0.38	0.016
CD4	0.21	0.23
CD4 %	0.32	0.04
CD8	0.04	0.79
CD8 %	0.06	0.68
CD4 / CD8	0.2	0.21
IgG (g/L)	0.43	0.006
IgA (g/L)	0.18	0.26
IgM (g/L)	0.22	0.18
C3 (g/L)	0.50	0.001
C4 (g/L)	0.33	0.001
PE: Albumin (g/dL)	0.48	0.002
PE: Alfa1 (g/dL)	0.40	0.01
PE: Alfa2 (g/dL)	0.45	0.004
PE: Beta (g/dL)	0.07	0.66
PE: Gama (g/dL)	0.33	0.04
CRP (mg/L)	0.63	0.0001
ESH (mm/saat)	0.48	0.002
Fibrinojen (mg/dL)	0.59	0.0001
Haptoglobulin (mg/dL)	0.55	0.0001
Lökosit (x10.e³/µL)	0.41	0.008
Albumin (g/dL)	0.56	0.0001
Platelet (x10.e³/µL)	0.51	0.001
PPD (mm)	0.04	0.78

TARTIŞMA

Bu çalışma ile ATB'li hastalarda akut faz reaktanlarında sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede farklılık olduğunu ortaya koyduk. Bu bulgular literatürle uyumlu, beklenen bulgulardır çünkü, ATB akciğerlerde nekrotizan (kazeifiye) granülamatöz inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın akciğerlerdeki yaygınlığının artması ile birlikte inflamasyonun artması ve bunun sistemik etkilerinin ortaya çıkması beklenen bir bulgudur. Varolan inflamasyonu biz en iyi şekilde akut faz reaktanları ve/veya biyokimyasal belirteçlerle ortaya koyabiliriz. Bizim çalışmamızda da inflamatuvar belirteç ya da akut faz reaktanı olarak kabul edilen CRP, ESH, lökosit, platelet, fibrinojen, haptoglobulin değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu. Varolan inflamasyonu en yüksek oranda CRP ile ortaya koyduk. CRP birçok infeksiyöz ve non-infeksiyöz inflamatuvar süreçte yükselen bir akut faz reaktanıdır (4). Çalışmamızda, ATB'li hastalarda CRP düzeylerinin yüksek olmasının aynı zamanda inflamasyonun derecesiyle ilgili olabileceğini de gösterdik. Gerçekten de hastalığın yaygınlığını yansıtan radyolojik yaygınlık skoru ile CRP düzeyleri arasında anlamlı, nispeten yüksek sayılabilecek pozitif bir korelasyon bulduk. Bu bulgu bize hastalık yaygınlığı arttıkça CRP düzeylerinin de artabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde bir çalışmada ATB'li hastalarda hastalığın radyolojik ağırlığı ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada kaviter ATB'li hastalar ile kavitesiz ATB'liler arasında fark bulunmazken, çok sayıda kavitesi olan hastalarda, tek kavitesi olan hastalara göre anlamlı fark bulunmuştur (69). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kaviter akciğer tüberkülozu olan hastaların CRP düzeylerini kavitesi olmayan tüberkülozlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Ancak çok iyi bilindiği gibi CRP non-spesifik bir akut faz reaktanıdır, tüberküloz dışında birçok inflamatuvar/infeksiyöz durumda da yükselebilmektedir (70,71,72). Akciğer tüberkülozunun ağırlığını değerlendirmede yalnızca CRP' nin kullanılması çok uygun olmayabilir. Her ne kadar akciğerdeki inflamasyonu

göstermede CRP diğer akut faz rektanlarına göre en yüksek duyarlılığa sahip olsa da, hastaların azımsanmayacak kısmında (n=11) CRP değerleri normal sınırlardaydı. Ancak biz çalışmamızda sağlıklı bir kontrol grubu da kullandığımız için yalnızca bu gruba çalışma grubunu karşılaştırdığımız zaman genel kabul görmüş cut off değerlerinden farklı bir sonuç elde ettiğimizden CRP için daha yüksek bir tanısal değer elde etmiş olabiliriz. Benzer şekilde akciğer tüberkülozlu hastaların ESH'leri de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. CRP' ye benzer şekilde ESH de non-spesifik bir akut faz reaktanı olup, birçok çalışmada CRP' ye göre inflamasyonu belirlemede daha az duyarlı bulunmuştur. Ucuz ve uygulanmasının basit olmasından dolayı en çok kullanılan akut faz belirteçlerinden bir tanesidir (73,74). ESH daha çok hastalık bölgesindeki inflamasyonun vücudu sistemik olarak etkilemeye başlamasından sonra yükselmeye başlamaktadır. Gerçekten de çalışmamızda önemli sayıdaki hastanın ESH düzeyleri normal sınırlardaydı. ESH düzeyleri normal olan hastaların önemli bir kısmını radyolojik olarak hafif olarak nitelendirilen hastalar oluştururken, az bir kısmını radyolojik olarak orta ağırlıkta olarak değerlendiren hastalar oluşturmaktadır. Radyolojik olarak ağır grupta değerlendirilen hiçbir hastanın ESH düzeyi normal değildi. Bu bulgu akciğerdeki inflamasyonu göstermedeki ESH' nin duyarlılığının neden istenilen düzeyde yüksek olmadığını kısmen de olsa açıklayabilmektedir. Diğer yandan radyolojik yaygınlık skoru ile ESH arasında orta derecede anlamlı korelasyon olması akciğer tüberkülozlu hastaların akciğerlerindeki inflamasyonun ağırlığını göstermede ESH' nin bir yerinin olduğunu gösterebilir. Eldeki verileri hep beraber değerlendirdiğimizde yalnızca ESH' ye bakarak akciğerlerde aktif inflamasyon var ya da yok deme olanağının olmadığı da açıktır.

Çalışmadaki ilginç sonuçlardan bir tanesi de ATB'li hastaların ortalama lökosit değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasına karşın yalnızca 2 hastada lökositoz mevcutdu. Bu bulgu bize akciğer tüberkülozunda sağlıklı popülasyona göre lökosit sayısının artabileceğini ancak genellikle diğer bakteriyel enfeksiyonlarda karşılaşılan lökosit sayısına

ulaşılabilemeyeceğini düşündürmektedir (73,74,75). Bu nedenle bizim bulgularımız lökosit sayısının akciğer tüberkülozunda akciğerlerdeki inflamasyonu göstermede hemen hemen hiç yerinin olmadığını göstermektedir.

Diğer bir non-spesifik akut faz reaktanı olan fibrinojen düzeyi ATB'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunması, bu belirtecin ATB'li hastalardaki var olan inflamasyonu büyük oranda yansıttığını göstermektedir. Daha da önemli olarak serum fibrinojen düzeyleri ile hastalığın radyolojik yaygınlığı arasında anlamlı, nispeten yüksek sayılabilecek bir korelasyonun bulunması, akciğerlerdeki inflamasyonun derecesi ile fibrinojen düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yani akciğerlerdeki hastalık yaygınlığı arttıkça serum fibrinojen düzeyleri de artıyor denebilir. Birçok infeksiyöz/inflamatuvar durumda serum fibrinojen düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yükseldiği ortaya konmuştur. Bizim bulgularımız da literatürle uyumluluk göstermektedir (76,77).

Çalışmamızda non-spesifik akut faz reaktanlarından biri olan haptoglobulin seviyelerini de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olarak bulduk. Her ne kadar CRP, ESH gibi diğer akut faz reaktanları kadar yüksek duyarlılığa sahip olmasa da haptoglobulin düzeylerini de ATB'li hastalarda normal populasyona göre daha yüksek bulunması ve ayrıca hastalığın ağırlığı ile haptoglobulin düzeylerinin arasında anlamlı korelasyonlar olması serum haptoglobulin düzeylerinin ATB'li hastalarda akciğerlerdeki inflamasyonun monitorizasyonunda kullanılabileceğini düşündürmektedir (78,79).

Tüm akut faz reaktanlarını hep beraber gözden geçirdiğimizde %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile akciğerlerdeki inflamasyonu yansıtmadığını görmekteyiz. Bizim bulgularımıza göre bazı akut faz reaktanları bazı hastalarda daha yüksek olabilirken ve diğer akut faz reaktanları normal olabilmekte, bazı hastalarda ise tam tersi ve farklı durumlara rastlayabiliriz. Bu bulgular bize akciğerlerdeki inflamasyonu göstermede tek bir akut faz

reaktanına göre örneğin yalnızca ESH ya da yalnızca CRP'ye göre karar verilemeyeceğini göstermektedir.

Çalışmamızda akciğer tüberkülozlu hastaların TDT ölçümlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. TDT akciğer tüberkülozu hastalığı ile latent tüberküloz enfeksiyonunu ayırmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak insan vücudunda basil olup olmadığını ayırt etmede yüksek duyarlılığa sahiptir (64,80,81). Hem latent tüberküloz enfeksiyonunda hem de akciğer tüberkülozunda insan vücudunda basil bulunmaktadır (80,82). ATB'de basilin varlığı yayma ya da kültür pozitifliği ile gösterilebilirken, LTBE olan kişilerde dokuz aylık izoniasid tedavisi sonrasında tüberküloz hastalığının ortaya çıkmasında yüksek oranda düşüş olması nedeniyle indirek olarak ortaya koyabiliyoruz. Diğer yandan immünitesi düşük olan hastalarda TDT için alınan cut-off değerleri düşürülmekte ve 5 mm ve üzeri pozitif olarak kabul edilmektedir (80,83,84). Ayrıca TDT 'nin duyarlılık ve özgüllüğü toplumdaki tüberküloz prevalansı ile de ilişkilidir (80). Bizim hastalarımızın hiçbirisinin eşlik eden bir komorbiditesi ya da bilinen immün yetmezliği yoktu. ATB'li hastalarda TDT pozitifliği hastalarda basil varlığını göstermenin yanı sıra bu hastaların aynı zamanda belirli derecede kuvvetli bir immüniteye sahip olduklarını da göstermektedir (80,83,84). Çalışmamızda ATB'li hastaların ortalama TDT düzeylerini sağlıklı gruba göre daha yüksek bulmamız literatürle uyumludur. Ayrıca hiçbir hastamızda PPD değerini 0 ölçmedik, yani hastalarımızın hiçbirisinde anerji ya da ileri derecede baskılanmış bir immünite yoktu.

Bir kişide TB hastalığının gelişimi büyük oranda kişinin immünitesiyle ilişkilidir. Çok güçlü immünitesi olan bireylerde hiçbir hastalık ortaya çıkmaz. Gerçekten de MTB' e maruz kalan bireylerin yaklaşık %90' ında herhangi bir enfeksiyon dahi oluşmadığı yani TDT pozitifliği dahi olmadığı kabul edilmektedir (5,80). Diğer taraftan immünitesi ileri derecede baskılanmış kişilerde ise dissemine tüberküloz hastalığı ortaya çıkabilmektedir; örneğin AIDS'li hastalar. Bu iki uç noktanın arasında kalan bireylerde TB hastalığı farklı derecelerde ortaya çıkabilmektedir. İmmünitesi biraz düşük olanlarda

akciğerlerde hafif, silik lezyonlar ortaya çıkarken, daha düşük immünitesi olanlarda kaviter akciğer tüberkülozu ortaya çıkabilmektedir (85). Yani akciğerlerdeki hastalığın yaygınlığı büyük oranda kişinin immünitesi ile ilişkilidir. Mycobacterium tuberculosis'e karşı oluşan immünite büyük oranda hücresel immünitedir. Yani makrofajlar tarafından antijenin işlenmesi ve lenfositlere sunulması daha sonra duyarlılaşmış lenfositler tarafından makrofajların aktivasyonu ve MTB basilinin öldürülmesi durumudur. Bu hücresel immünitede başlıca CD4 ve CD8 gibi T lenfositleri rol almaktadır (86,87). MTB'nin neden olduğu akciğer tüberkülozunun ortaya çıkması esnasında meydana gelen bir dizi hücre ve sitokin etkileşimi sonrası hastalık bölgesinde periferik kan T lenfositleri ve makrofajlar akümüle olur (86,87,88,89). Çalışmamızda ATB'li hastalarda tam kanda lenfosit yüzdesini sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulduk. Hatta ATB'li hastaların yaklaşık yarısında lenfopeni olarak da kabul edilen sınırın (%20) altında lenfosit oranları bulunmaktaydı. Periferik kan lenfositlerinin oranındaki azalma ATB, tüberküloz plörezisi, sarkoidoz gibi hastalıklarda gözlenebilen bir durumdur. Bunun nedeni kompartimentalizasyon ile açıklanmaktadır (88,90). Yani periferik kan lenfositleri hastalık bölgesinde toplanmaktadır. Literatürdeki birçok çalışmada akciğer tüberkülozlu hastalardaki lenfosit düşüklüğünün sebebi olarak CD4 düzeylerindeki düşüşün sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (91,92). Bizim çalışmamızda CD4 düzeyleri yönünden tüberkülozlu hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Bunun birkaç sebebi olabilir. Bir tanesi bizim hasta grubumuzda ağır-yaygın ATB'li hastaların az olması ile açıklanabilir. Çünkü çok iyi bilinmektedir ki, hafif yani tüberkülozu akciğerlerde lokalize olarak bulunan lezyonlara sahip olan hastalarda akut faz reaktanlarında belirgin değişiklik olmaması akciğerlerdeki inflamasyonun çok az olduğunu bu nedenle periferik kan lenfositlerinin akciğerlere daha az geçtiği şeklinde açıklanabilir. Diğer yandan, bu hipotezimizi destekler şekilde kaviter akciğer tüberkülozu olan hastalarda non-kaviter akciğer tüberkülozlulara göre daha düşük CD4 düzeyleri saptadık. Bunu destekleyen bir başka bulgu ise hastalığın radyolojik yaygınlığı ile CD4 yüzdeleri arasında negatif anlamlı

korelasyon olmasıdır. CD4 sayısındaki düşüklüğün hastalığın radyolojik yaygınlığı ile ilişkili olabileceğini, çünkü akciğerlerdeki hastalık ne kadar fazlaysa o oranda lenfositlerin başlıca CD4 lenfositlerin akciğerlerde birikebileceğini düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda ATB'li hastalarda BAL sıvısında CD4 oranlarının yüksek olarak bulunması bunu destekleyen diğer önemli bir veridir (91,93).

Her ne kadar hücrel immünite tüberküloz hastalığında ön plana çıksa da tüberküloz basili kompleks bir yapıya sahip olduğundan farklı birçok antijenik özellik gösterebilir ve bu nedenle humoral immüniteyi de uyarabilir (18,94). Yapılan araştırmalarda tüberkülozlu hastalarda serum immünglobulin düzeylerinin yükselbildiği ortaya konmuştur. Bir çalışmada MTB kültür filtrat antijenine karşı antikorlar araştırılmış ve ATB'li hastaların IgM, IgG, IgE düzeylerinin ve alt gruplarının düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (95). Aynı çalışmada lenf nodu tüberkülozu olan hastalar yalnızca IgM ve IgG antikorları yönünden sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunurken, IgE antikorları yönünden fark bulunmamıştır (95). Ancak hasta grubu ile sağlıklı kontrol grup arasındaki farklılık tanısal olabilecek kadar anlamlı bulunmamıştır (95). Bizim çalışmamızda da ATB'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında IgG, IgA, IgM düzeyleri yönünden istatistiksel anlamlı farklar bulunmuştur. Özellikle IgG ve IgA düzeylerindeki fark daha belirgindir. Ancak aradaki farklar tanısal olarak kullanılacak düzeyde değildi yani IgA, IgG ve IgM'i kullanarak yapılan ROC analizlerinde duyarlılık ve özgüllük oldukça düşük bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda spesifik immünglobulinler araştırılmamıştır. MTB'nin farklı birçok antijene sahip olduğu düşünülecek olursa (18,94) spesifik antijenlere yönelik immünglobulinlerin tanısal olma potansiyelinin her zaman için var olduğunu düşünebiliriz. Gerçekten de spesifik antijenler kullanılarak yapılan bir çalışmada IgG için %81 sensitivite ve %77.6 spesifite bulunurken bu değerler IgA için sırasıyla %66 ve %87.5 bulunmuştur. Her iki immünglobulinin tanısal değerliliği birleştirildiğinde %93.7'lik bir spesifiteye(özgüllüğe) ulaşılrken, %67.5'lik de bir duyarlılığa ulaşılmıştır (96). Benzer şekilde MTB'ye özgün antijen-60 IgG düzeylerinin tanısal değerine bakıldığında duyarlılık ve

özgüllüğü sırasıyla %53.8 ve %67.8 bulunmuştur (97). Başka bir çalışmada 16-kilodalton antijen kullanılmış ve bu antijene karşı oluşan IgG ve IgA yanıtlarına bakıldığında IgG'nin sensitivitesi %62, spesifitesi %100 bulunurken IgA'nın sensitivitesi %52, spesifitesi(özgüllüğü) %97 bulunmuştur. IgG ve IgA birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık %82 bulunurken özgüllük %97 bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda ayrıca serum IgA düzeylerinin kaviter ATB'li hastalarda daha yüksek olduğunu bulduk. Ek olarak serum IgG düzeyleri ile radyolojik yaygınlık arasında anlamlı korelasyon bulduk. Ayrıca radyolojik yaygınlıkla IgA düzeyi arasında anlamlı olmasa da zayıf bir korelasyon vardı. Bu bulgular bize hastalık yaygınlığının artmasıyla birlikte immünglobulin düzeylerinde, en azından IgG ve IgA düzeylerinde bir artış olabileceğini düşündürmektedir. Bu artışın başlıca sebebi antijen yükü ile ilişkili olabilir. Çünkü çok iyi bilinmektedir ki, hastalığın radyolojik yaygınlığı arttıkça, basil miktarı da artmaktadır. Gerçekten de, istatistiksel anlamlılığı kuşkulu olmakla birlikte, yapılan bir çalışmada ileri derecede akciğer tüberkülozu olan hastalarda anti-CFP'ye karşı oluşan IgG düzeylerinin yaygın olmayan akciğer tüberkülozu olan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (95). Bu bulgularımızı destekleyen şekilde, çalışmamızda yapılan protein elektroforezinde gamma-globulin düzeylerinin ATB'li hastalarda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Başka bir açıdan baktığımızda protein elektroforezinden elde edilen gamma-globulin değerlerinin tüm immünglobulinlerin (IgA, G, M, E, D) toplamını yansıttığını düşünebiliriz. Yani tüm immünglobulinlerin kombine bir şekilde tanısal değerini gamma-globulinler üzerinden tahmin edebiliriz. Bizim çalışmamızda cut-off değeri 13.75 g/dL alındığında gamma-globulinlerin akciğer tüberkülozunu sağlıklı kişilerden ayırmada özgüllüğünü %87 duyarlılığını ise %64, cut-off değeri 12.95 g/dL alındığında ise özgüllük %80, duyarlılığı ise %72 bulduk. Tek tek IgG'nin A'nın ve M'nin özgüllük ve duyarlılığına baktığımızda IgG için %80'e %59, IgA için %87'ye %59 ve IgM için %77'ye %49 bulduk. Bu verilerin gamma-globulin ile elde ettiğimiz değerlerden daha düşük olması, gamma-globulinin kombine olarak immünglobulinlerin tanısal değerini yansıttığı hipotezimizi desteklemektedir.

Diğer yandan akciğer tüberkülozunda serum immünglobulinleri ile yapılan birçok çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi özgüllük değerleri genellikle yüksek bulunurken duyarlılık değerleri ise daha düşük bulunmuştur (95,96,97,98).

Akciğer tüberkülozunda MTB'ye karşı başlıca makrofajlardan olmak üzere komplemanlar salınır. Bu olayın amacı bakteriyel opsonizasyonun da aracı olduğu immun bir dizi olay ile sonunda MTB'nin inhibisyonudur (99,100). Literatürü taradığımızda kompleman sistemi ve ATB hakkında yeterli veri olmadığını gördük. ATB'li hastalarda tüberküloz basili ile konak yani insan arasındaki savaşın basil lehine olduğu görülmektedir. Çünkü daha önce de belirttiğimiz gibi yeterli ya da kuvvetli immünitesi olanlarda tüberküloz hastalığı hiç olmamakta kişiler en fazla latent tüberküloz enfeksiyonu olabilmektedir (80,85). İmmün sistemin bir parçası olan kompleman sisteminin ATB'li hastalarda farklı çalıştığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda ATB'li hastalarda serum C3, C4 düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Bu durumu başlıca şöyle açıklayabiliriz. ATB'li hastalarda yapılan birçok çalışmada gösterildiği gibi bakteriyel opsonizasyon için kompleman sistemi aktive olmaktadır. Üretilen komplemanın opsonizasyon için harcanması ve dolayısıyla hasta kişilerde daha düşük bulmamız beklenirken yüksek oranda bulmamız birinci olarak kompleman aktivasyon sisteminin MTB' yi inhibe etmede önemli rolünün olmadığını düşündürmektedir. Gerçekten de yapılan bir çalışmada, kompleman aracılı solubilizasyonun tüberkülozlu hastalarda daha düşük olabileceği öne sürülmüştür (100). Ancak aktif tüberkülozlu hastaların yakın temaslılarında kompleman düzeylerinin ölçüldüğünü gösteren bir çalışma ile karşılaşmadık. Belki de hastalığın önlenmesinde tüberküloz enfeksiyonunun başlangıç safhasında komplemanın rolü olabilir. Ancak bir kere hastalık ortaya çıktıktan sonra üretilen kompleman komponentlerinin çok da fazla işe yaramadığını düşünmekteyiz. Bunu destekleyen bir şekilde ek olarak çalışmamızda C3, C4 düzeyleri ile hastalığın radyolojik yaygınlığı arasında anlamlı pozitif korelasyonların bulunması var olan hastalığa karşı kompleman sisteminin normalden daha fazla çalıştığını düşündürmektedir. Yine bu

kişilerde yüksek kompleman düzeylerine rağmen hastalığın devam etmesi ise kompleman aktivasyonunun tüberküloz hastalığını önlemede önemli bir rolünün olmadığını tekrar düşündürmektedir. Bunun sebebi büyük olasılıkla MTB basilinin yapısının, hücre duvarının diğer bakterilerden çok önemli farklılıklar göstermesi olabilir (16,94).

SONUÇ

Çalışmamızda ATB'li hastalarda akut faz reaktanlarının farklı oranlarda ancak anlamlı şekilde normal populasyondan daha yüksek olabileceğini, ancak hiçbir akut faz reaktanının tek başına ATB'li hastalarda var olan inflamasyonu yansıtamayabileceğini gösterdik. Özellikle radyolojik olarak hastalığı yaygın olan hastalarda periferik kan lenfositlerinin daha düşük olması, kaviter ATB'li hastalarda CD4 düzeylerinin düşük bulunması, ATB'li hastalarda hücrel immüniteden sorumlu olan hücrelerin akümüle olduğunu yani kompartmentalize olduğunu düşündürmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada enterasan bir şekilde hücrel immün yanıtın rol oynadığı bilinen bir hastalıkta immünglobulin düzeylerinin sağlıklı populasyona göre oldukça yüksek bulunması, ATB tanısında spesifik antijenlere karşı oluşan bazı immünglobulinlerin tanıda kullanılabilme potansiyeli olduğunu düşündürmektedir. Diğer yanda beklenenin aksine serum kompleman düzeylerinin normale göre daha yüksek bulunmasının kompleman sisteminin ATB'li hastalarda daha farklı çalıştığını düşündürmektedir.

Bizim bulgularımız, hepsi birlikte değerlendirildiğinde, MTB basilinin diğer bakterilerden çok farklı bir immüniteye yol açtığını bu nedenle özellikle spesifik immünglobulinlerin tanıdaki yeriyle ilgili ayrıca serum kompleman sisteminin ATB'deki yerinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Murray, J.F., Nadel, J.A.: Textbook of Respiratory Medicine. Second edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia , Vol 2.: 1094-1101, 1994.
2. Schluger, N.W. The Pathogenesis of Tuberculosis. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. Vol. 32, pp. 251-256, 2005.
3. Tsuyuguchi, I. Immunology of tuberculosis and cytokines. Kekkaku 1995; 70: 335-46.
4. Immanuel, C., Acharyulu, G.S., Kannapiran, M. Acute phase proteins in tuberculous patients. Indian J Chest Dis Allied Sci, 32:15-23, 1990.
5. Tuberculosis Facts. World Health Organization. 2009.
6. Bilgiç, H., Tozkoparan, E. Tüberküloz epidemiyolojisi ve kontrolü. Bilgiç, H., Demirci, N. (Editöler). Tüberküloz. GATA Basımevi, s.16-53, 2003.
7. Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing. WHO report 2008. World Health Organization, Geneva, 2008.
8. Gümüşlü, F., Özkara, ř., Özkan, S., Baykal, F., Güllü, Ü. Türkiye'de Verem Savaşı, 2007 Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkalığı, Ankara, 2007.
9. Bilgic, H., Gümüş, S. Tüberküloz Epidemiyolojisi. Özlü, T., Metintaş, M., Karadağ, M., Kaya, A. (Editörler). Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul Tıp Kitabevi, s. 991-1000, 2010.
10. Koç, A., Karagöz, T. Tüberkülozda Epidemiyolojik Ölçütler ve Yaş Grubları Analizi. Solunum Hastalıkları, 8(4): s.621-634, 1997.
11. Bilgiç, H., Tüberküloz Epidemiyolojisi. Kocabaş, A. (Ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Adana, s. 401-437, 1991.

23. Tabak, F. Tüberküloz. Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri s.203-216, 2003
24. Glassroth, J., Robins, A.G., Snider, D.E. Tuberculosis in the 1980s. N Engl J Med. 302: 1441-1450, 1980.
25. Stead, W.W. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: Recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? Am Rev Respir Dis. 95: 729-745, 1967.
26. Van Crevel, R., Ottenhoff, T.H., Van der Meer, J.W. Innate immunity to mycobacterium tuberculosis. Clin Microbiol Rev. 15:294-309, 2002.
27. Dreher, D., Nicod, L.P. Dendritic cells in the mycobacterial granuloma are involved in acquired immunity. Am J Respir Crit Care Med. 165:1577-1578, 2002.
28. Dannenberg, A.M. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 125:25-29, 1982.
29. Stead, W.W., Bates, J.H. Evidence of a 'silent' bacillemia in primary tuberculosis. Ann Intern Med. 1971; 74:559-561.
30. Leung, A.N., Muler. N.L., Pineda, P.R., et al. Primary tuberculosis in childhood: Radiographic manifestations. Radiology 1992; 182:87-91.
31. Tufariello, J.M, Chan, J., Flynn, J.L. Latent tuberculosis: Mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. Lancet Infect Dis. 3:578-590, 2003.
32. Barnes, P.F., Cave, M.D. Molecular epidemiology of tuberculosis. N Engl J Med. 349: 1149-1156, 2003.
33. Ishida, T., Yokoyama, H., Kaneko, S. et al. Pulmonary tuberculoma and indications for surgery: Radiographic and clinicopathological analysis. Respir Med. 86: 431-436, 1992.

34. Converse, P.J., Dannenberg Jr, A.M., Estep, J.E. et al. Cavitory tuberculosis produced in rabbits by aerolised virulent tubercle bacili. *Infect Immun.* 64:4776-4787,1996.
35. Dannenberg Jr, A.M., Tomashefski, J.P. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In: Fishman, A.P., Elias, J.A., Grippi, M.A., Kaiser, L.R., Senior, R.M. (eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. USA. McGraw-Hill Co. Third ed. 1998: 2447-2471.
36. Lurie, M.B. *Resistance to Tuberculosis: Experimental Studies in Native and Acquired Defensive Mechanisms*. Mass; Harvard University Press, 1964.
37. Dannenberg Jr, A.M. Delayed-type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunol Today.* 12: 228-233, 1991.
38. Senner, J.W., Reddich, W.T., Lofgren, J.P. Racial differences in susceptibility to infection by mycobacterium tuberculosis. *N. Eng. J. Med.* 1990; 322: 422-7.
39. Dannenberg Jr, A.M. Immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Hosp Pract.* 15;28: 51-58, 1993.
40. Espinal, M.A. The global situation of MDR-TB. *Tuberculosis, Edinburgh,* 83:44-51, 2003.
41. Dunlap, N.E., Briles, D.E. Immunology of tuberculosis. *Med. Clin. North Am.* 1993; 77:1235-1251.
42. Wallis, R.S., Ellner, J.J. Cytokines and tuberculosis. *J. Leukoc. Biol.* 1994; 55:676-681.
43. Barnes, P.F., Abrams, J.S., Lu, S., Sieling, P.A., Rea, T.H., Modlin, R.L. Patterns of cytokine production by mycobacterium reactive human T cell clones. *Infect Immunol.* 1993; 61:197-203.

44. Ladel, C.H., Hess, J., Daugelat, S., Mombaerts, P., Tonegawa, S., Kaufman, S.H. Contribution of alpha/beta and gamma/delta T lymphocytes to immunity against *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette Guerin: studies with T cell reseptor deficient mutant mice. *Eur J Immunol.* 25: 838-846, 1995.
45. Boussiotis, V.A., Tsai, E.Y., Yunis, E.J., Thim, S., Delgado, J.C., Dascher, C.C., Berezovskaya, A., Rousset, D., Reynes, J.M., Goldfeld, A.E. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J Clin Invest.* 2000; 105:1317-1325.
46. Mısırlıgil, Z. Tüberküloz immünolojisi. Kocabaş, A. (Ed.) Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana, 1991, 73-78.
47. Edwards, D., Kirkpatrick, H. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 1062-1071.
48. Macs, R. Serodiagnosis of mycobacterial infection. *Anda Biologicals.* 1990.
49. Glatman-Freedman A, Casadevall A. Serum therapy for tuberculosis revisited: Reappraisal of the role of antibody-mediated immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev.* 11:514-532, 1998.
50. Kocagöz, T. Etkin tüberküloz tanısı için nerede, ne zaman, hangi inceleme? *Ankem Derg.* 2007; 21: 261-265.
51. Fraser, R.S., Müller, N.L., Colman, N., Pare' P.D. *Diagnosis of the Diseases of The Chest.* Fourth edition, Philadelphia: Saunders Company; 1999; 798-848.
52. Grosset, J.H. Bacteriology of tuberculosis. *Lung Biol Health Dis.* 1993 43: 49-74.
53. Siddigi, S.H., Hwangbo, C.C., Silcox, V., Good, R.C., Snider, D.E. Jr, Middlebrook, G. Rapid radiometric methods to detect and differentiate *Mycobacterium tuberculosis*/M.bovis from other mycobacterial species. *Am Rev Respir Dis.* 130: 634-640, 1984.

54. Barnes, P.F., Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standart. Am J Respir Crit Care Med. 155:1497-1498, 1997.
55. Nolte, F.S., Metchock, B. Mycobacterium. Manuel of Clinical Microbiology. (ed) Murray, P.R., Baron, E.J., Pfaller, M.A., Tenover, F.C., Tenover, R.H. 7th. ed. Am. Society for Microbiology, Washington DC, USA; 399-437, 2000.
56. Chiang, H., Suo, J., Bai, K.J. et al. Serodiagnosis of tuberculosis: a study comparing three spesific mycobacterial antigens. Am J Respir Crit Care Med. 156: 906-911, 1997.
57. Göçmen, A. Günümüzde Tüberküloz Tanısı ve Tedavisi. Yeni Bilgiler Yeni Görüşler. (ed) Yurdakök, M., Coşkun, T., Özışık ofset Ankara, 1995, 315-330.
58. Andersen, P., Munk, M.E., Pollock, J.M., Doherty. T.M. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet ,2000; 356: 1099–1104.
59. Çelik, U., Kocabaş, E. New diagnostic tool of tuberculosis: interferon-gamma assays. Tuberk Toraks. 2007; 55(1): 108-117.
60. Çetin, M.: Akciğer Tüberkülozunda Radyolojik Bulgular. Temel Klinik Tıp Bilimleri ,1994, 14: 425-429.
61. Özbal, Y., Immunity of tuberculosis. Erciyes Medical Journal. 28 (1) s.025-034, 2006
62. Alataş, F., Tüberkülin deri testi. In: Özdemir N. Tüberküloz. Eskişehir: Anadolu Solunum Derneği, 1997: 57-70
63. American Thoracic Society: Diagnostic standarts and clasification of tuberculosis in adults and children. Am J respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-95.
64. Bozkanat, E., Çiftçi, F., Apaydın, M., Kartaloğlu, Z., Tozkoparan, E., Deniz, Ö., Sezer, O., İlvan, A., Bilgiç, H. İstanbul il merkezindeki bir askeri

okulda tüberkülin cilt testi taraması, Tüberküloz ve Toraks. 53 (1):39-49, 2005.

65. Rumisha, D., Baratedi, J., Chimidza, N., Hirschfeld, C., Reed, M., Notha, M., Phatshwane, J. et al: Tuberculin Skin Test Survey in a Pediatric Population with High BCG Vaccination Coverage Botswana, 46:846- 851, 1997

66. Holden, M., Dubin, M.R., Diamond, P.H. Frequency of negative intermediate-strength Tuberculin Sensitivity in patients with active tuberculosis. N Engl J Med. 285:1506-1509, 1971.

67. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Third Edition, Geneva, World Health Organisation. 2003.

68. Seaton, A., Seaton, D., Leitch, A.G. Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. 4 th ed. Oxford, UK: Blackwell, 1989; 409-410.

69. Caner, S.S., Köksal, D., Özkara, Ş., Berkoğlu, M., Aksaray, S., Tahran, D. Akciğer tüberkülozlu hastalarda serum interlekin-2 ve C-reaktif protein düzeylerinin klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 55(3):238-245, 2007.

70. Schleicher, G.K., Herbert, V., Brink, A., Martin, S., Maraj, R., Galpin, J.S., Feldman, C. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. Eur Respir J. 2005; 688-692.

71. Holmes, M.V., Jiang, B., McNeill, K., Wong, M., Oakley, S.P., Kirkham, B., Chowienczyk, P.J. Paradoxical Association of C-Reactive Protein with Endothelial Function in Rheumatoid Arthritis. PLoS ONE April 2010 5(4): e10242.

72. Jeevanantham, V., Singh, N., Izuora, K., D'Souza J.P., David H. Correlation of High Sensitivity C-Reactive Protein and Calcific Aortic Valve Disease. Mayo Clin Proc. February 2007;82(2):171-174.

73. Bircan, A., Kaya, Ö., Gökırmak, M., Öztürk, Ö., Şahin, Ü., Akaya, A. Toplum kökenli pnömonilerin ağırlığının değerlendirilmesinde C-reaktif protein, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızının yeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2006; 54(1): 22-29.
74. Naseri, M. Alterations of Peripheral Leukocyte Count, Erythrocyte Sedimentation Rate, and C-Reactive Protein in Febrile Urinary Tract Infection. *I.J. of Kidney Diseases*. 2008;2:137-42.
75. Korppi, M., Heiskanen-Kosma, T., Leinonen, M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J*. 1997; 10: 1125–1129.
76. Hopstaken, R.M., Cals, J.W.L., Dinant, G.J. Accuracy of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and fibrinogen compared to C-reactive protein (CRP) in differentiating pneumonia from acute bronchitis in primary care. *Primary Care Respiratory Journal*. 18(3): 227-230, 2009.
77. Toss, H., Gnarpe, J., Gnarpe, H., Siegbahn, A., Lindahl, B., Wallentin, L. Increased fibrinogen levels are associated with persistent *Chlamydia pneumoniae* infection in unstable coronary artery disease. *European Heart Journal* (1998) 19, 570–577.
78. Suzuki, K., Takashimo, Y., Yamada, T., Akiyomo, J., Sato, M. The sequential changes of serum acute phase reactants in response to antituberculous chemotherapy. *Kekkaku* 1992 Apr; 67(4): 303-11.
79. Bogdanovich, L.N. Blood serum haptoglobin as an index of the activity of pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk*. 1968; 46(7): 65-8.
80. Target Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatric Tuberculosis Collaborative Group*. *Pediatrics*. Vol.114 No.4 Oct 2004.

81. Pilsezek, F.H., Stefan Kaufmann, H.E. Prevalance and predictors of positive tuberculin skin test results in a research laboratory. *Rev da Soc Brasileira de Med.* 41(4); 416-418, Jul 2008.
82. Çiçek, C., Çok, G., Özhan, M., Yaygın, Y.E., Bilgiç, A. Latent ve aktif tüberkülozu olan hastalarda Tüberkülin Deri Testi ile QUANTİFERON-TB Testinin karşılaştırması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2006; 20 (1): 15-18.
83. Richeldi, L., Losi, M., Luppi, M., Mussini, C., Prati, F., Paci, F., Meacci, M., Roversi, P., Cerri, S., Ferrara, G., Latorre, I., Esposito, R., Fabri, L.M. Performance of Tests for Latent Tuberculosis in Different Groups of Immunocompromised Patients. *Chest*. 2009; 136:198-204.
84. Lalvani, A. Diagnosing Tuberculosis Infection in the 21st Century. *Chest*. 2007; 131:1898-1906.
85. The origin and erratic global spread of tuberculosis. How the past explains the present and is the key to the future. Tuberculosis Program, Arkansas Department of Health, Little Rock, USA, 1999.
86. Christopher, K., Lai, W., Sheng, H., Christopher, H., Chan, S., Chan, J., Choy, D., Leung, R., Lai, K. Cytokine Gene Expression Profile of Circulating CD4 T Cells in Active Pulmonary Tuberculosis. *Chest*. 111:606-11, 1997.
87. Moore, B.B., Moore, T.A., Toews, G.B. Roles of T- and B-lymphocytes in pulmonary host defences. *Eur Respir J.* 18: 846-856, 2001.
88. Rahman, S., Gudetta, B., Fink, J., Granath, A., Ashenafi, S., Aseffa A., Derbew, M., Svensson, M., Andersson, J., Brighenti, S. Compartmentalization of Immune Responses in Human Tuberculosis. *Am J Pathol.* 174: 2211-2224, 2009.
89. Aktaş, E., Çiftçi, F., Bilgiç, S., Sezer, O., Bozkanat, E., Deniz, Ö., Çitici, U., Deniz, G. Peripheral immune response in pulmonary tuberculosis. *Scand J Immunol.* 2009 Sep; 70(3): 300-8.

90. Jafari, C., Ernst, M., Strassburg, A., Greinert, U., Kalsdorf, B., Kirsten, D., Lange, C. Local immunodiagnosis of pulmonary tuberculosis by enzyme-linked immunospot. *Eur Respir J.* 31: 261-265, 2008.
91. Thomas, C., Tsao, Y., Chen, C., Hong, C., Hsieh, M., Tsao, K., Lee, C. Shifts of T4/T8 T Lymphocytes From BAL Fluid and Peripheral Blood by Clinical Grade in Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Chest* 2002; 122: 1285-1291.
92. Seyhan, C., Kılıçaslan, Z., Koşar, F., Aydemir, N., Erkan, F. Akciğer Tüberkülozlu Olgularda CD4+ T Lenfositopeni. *Toraks Dergisi.* 2001; 2(2): 22-26.
93. Santucci, M.B., Bocchino, M., Garg, S.K., Marruchella, A., Colizzi, V., Saltini, C., Fraziona, M. Expansion of CCR5+ CD4+ T-lymphocytes in the course of active pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 2004; 24: 638-643.
94. Korf, J., Stoltz, A., Verschoor, J., Baetselier, P., Grooten, J. The *Mycobacterium tuberculosis* cell wall component mycolic acid elicits pathogen-associated host innate immune responses. *European Journal of Immunology.* Feb 2005; 35: 890-900.
95. Hussain, R., Dawood, G., Abrar, N., Toossi, Z., Minai, A., Dojki, M., Ellner, J.J. Selective Increases in Antibody Isotypes and Immunoglobulin G Subclass Responses to Secreted Antigens in Tuberculosis Patients and Healthy Household Contacts of the Patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* Nov. 1995, p.726-732.
96. Julian, E., Matas, L., Perez, A., Alcaide, J., Laneelle, M.A., Luquin, M. Serodiagnosis of Tuberculosis: Comparison of IgA Response to Sulfolipid I with IgG and IgM Responses to 2,3-Diacyltrehalose, 2,3,6-Triacyltrehalose, and Cord Factor Antigens. *Journal of Clinical Microbiology.* Oct. 2002, p. 3782-3788.
97. Wu, H.P., Hua, C.C., Yu, C.C., Wu, S.Y. Comparison of Plasma Interferon-Gamma and Antigen 60 IgG in Diagnosing Pulmonary

Mycobacterium Tuberculosis Infection. Chang Gung Med J. 28:779-785, 2005.

98. Raja, A., Devi, U., Ramalingam, B., Brennan, J. Immunoglobulin G, A, and M Responses in Serum and Circulating Immune Complexes Elicited by the 16-Kilodalton Antigen of Mycobacterium tuberculosis. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. Mar 2002, p.308-312.

99. Schlesinger, L.S. Mycobacterium tuberculosis and the complement system. Trends in Microbiology, Feb 1998; Vol:6 No:2.

100. Senbagavalli, P., Geetha, S.T., Venkatesan, P., Ramanathan, V.D. Defective Solubilization of Immune Complexes and Activation of the Complement System in Patients with Pulmonary Tuberculosis. Journal of Clinical Immunology. Vol:29 No:5, Sep 2009.