



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ
FARKLI HASTA GRUPLARINDA LATENT TÜBERKÜLOZ
ENFEKSİYONU PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MERVE HİLAL ALTINLI

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

MERSİN
TEMMUZ - 2023

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ
FARKLI HASTA GRUPLARINDA LATENT TÜBERKÜLOZ
ENFEKSİYONU PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MERVE HİLAL ALTINLI
ORCID ID: 0000-0002-8810-3973

**DANIŞMAN
PROF.DR. GÖNÜL ASLAN**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
TEMMUZ - 2023**

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific Works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.
-

... /07/ 2023

İmza / Signature

Merve Hilal ALTINLI

ÖZET

COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ FARKLI HASTA GRUPLARINDA LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE), aktif Tüberküloz (TB) hastalığına ait semptomları olmayan ve radyolojik olarak herhangi bir bulgu vermeyen, konakçı sisteminde uyku durumunda bulunan basillerin oluşturduğu TB enfeksiyonunun bir formudur. Bireylerde, altta yatan hastalıklara ve immünsüpresif tedavilere bağlı olarak immünsüpresyon oluşması durumunda, LTBE açısından reaktivasyon riski oluşmaktadır. Bu sebeple, LTBE'nin doğru bir şekilde tespit edilmesi önem taşımaktadır. LTBE'nin tanısında kullanılan testlerden biri olan QuantiFERON- TB Gold Plus (QFT- Gold Plus) testlerinin tanısal performansı ise, herhangi bir immünsüpresif durumundan etkilenebilmektedir.

Çalışmamızın amacı, altta yatan ek hastalıkları olan (COVID-19, HIV, diyabet, otoimmün hastalıklar vb.) ve steroid gibi immünosüpresanlarla tedavi almış bireylerde, bağışıklığı baskılayan bu koşullar altında LTBE varlığının araştırılması ve olası risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde, Nisan 2021 – Nisan 2023 tarihleri arasında başvuran 280 hastanın örneği dahil edilerek yapılan bu çalışmada; birçok komorbiditesi bulunan ya da immünsüpresyon oluşturan ajanlarla tedavi alan hastalarda QFT TB Gold Plus test sonuçlarına göre LTBE prevalansının araştırılması amaçlanmıştır. Bu sonuçlara göre, COVID-19 geçirmiş olan hasta popülasyonunda LTBE prevalansının daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0,022$). Buna ek olarak inflamatuvar otoimmün hastalıkları bulunan çalışma grubunda ise zayıflamış immünite sonucu IFN- γ üretimindeki düşüşe bağlı olarak negatifleşen LTBE sonuçları olduğunu gözlemlese de anlamlı bir sonuç bulunmamaktaydı. Diğer altta yatan ek hastalıklar ve QFT sonuçları arasında da istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır. Ayrıca immünsüpresif özellikleri bulunan steroid gibi ajanlarla tedavi alan bireylerde LTBE prevalansına dair anlamlı bir sonuç tespit edilememiştir. Beklenilenin aksine elde ettiğimiz bu sonuçların, çalışmanın yetersiz hasta popülasyonu, hasta verilerinin sınırlı kalması gibi kısıtlılıklara bağlı olduğunu düşünmekteyiz ($=0,950$). Bunun yanı sıra biyobelirteçlerin tanısal rolünü saptamaya yönelik yaptığımız analizlerde, dahil edilen biyokimyasal testlerin tüm hasta popülasyonunda çalışılmamış olması gibi nedenlerle sonuçlarımız anlamlı bulunmamıştır. Ülkemizde, daha önce farklı birçok parametrenin dahil edilerek, LTBE araştırılmasına dair yapılan benzer bir çalışma bulunmadığı için bu bulgular bizlere farklı sonuçlar sunmaktadır. Fakat bu çalışma sonuçları, geniş ölçekli hasta ve kontrol grubunun dahil edildiği çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; İmmünsüpresyon; Latent Tüberküloz Enfeksiyonu; Steroidler; Tüberküloz

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE PREVALENCE OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN DIFFERENT GROUPS OF IMMUNIZED PATIENTS DURING THE COVID-19 PANDEMIC PROCESS

Latent Tuberculosis Infection (LTBI) is a form of TB infection caused by dormant bacilli in the host system, which do not have symptoms of active Tuberculosis (TB) disease and do not show any radiological findings. In case of immunosuppression by underlying diseases and immunosuppressive treatments in individuals, there is a risk of reactivation in terms of LTBI. For this reason, it is important to accurately detect LTBI. The diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT- Gold Plus), one of the tests used in the diagnosis of LTBI, can be affected by any immunosuppressive condition.

The aim of our study is to investigate the presence of LTBI under these immunosuppressive conditions and to evaluate possible risk factors in individuals with underlying comorbidities (COVID-19, HIV, diabetes, autoimmune diseases, etc.) and who have been treated with immunosuppressants such as steroids.

In this study, which included the samples of 280 patients who applied to Mersin University Medical Faculty Research and Application Hospital between April 2021 and April 2023; In this study, it was aimed to investigate the prevalence of LTBI according to the QFT TB Gold Plus test results in patients with many comorbidities or receiving treatment with immunosuppressive agents. According to these results, we found that the prevalence of LTBI is higher in the patient population who have had COVID-19 ($p=0.022$). In addition, in the study group with inflammatory autoimmune diseases, although we observed that LTBI results were negative due to the decrease in IFN- γ production as a result of weakened immunity, there was no significant result. No statistical significance was found between other underlying comorbidities and QFT results. In addition, no significant results were found regarding the prevalence of LTBI in individuals receiving treatment with agents such as steroids with immunosuppressive properties ($p=0,950$). Contrary to expectations, we think that these results we obtained are due to limitations such as insufficient patient population of the study and limited patient data. In addition, in the analyzes we conducted to determine the diagnostic role of biomarkers, our results were not found to be significant due to the fact that the included biochemical tests were not studied in the entire patient population. These findings provide us with different results, as there has not been a similar study conducted in our country on the investigation of LTBI by including many different parameters. However, the results of these studies show that there is a need for studies involving large-scale patient and control groups.

Keywords: COVID-19; Immunosuppression; Latent Tuberculosis Infection; Steroids; Tuberculosis

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgileri ile bana yol gösteren, beni yüreklendiren, desteklerini ve emeklerini esirgemeyen ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve saygıdeğer danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gönül ASLAN'a,

Bilgileriyle daima yolumuza ışık tutan, her sorumuza bir cevap bulabildiğimiz, bizlere aynı zamanda bir arkadaş samimiyeti sunan değerli hocalarım Prof. Dr. Seda TEZCAN ÜLGER'e, Dr. Öğr. Üyesi Taylan BOZOK'a, Prof. Dr. Candan ÖZTÜRK'e ve Prof. Dr. Nuran DELİALİOĞLU'na

Deneyimlerinden her zaman faydalanma fırsatı sunan Öğr.Gör. Leyla ERSOY'a ve yüksek lisans eğitimim boyunca laboratuvar ortamında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görev alan tüm arkadaşlarıma ve laboratuvar çalışanlarına,

Çıktığım bu yolda tanıdığım, bana her konuda destek olan ve her zaman beni yüreklendiren sevgili dostlarım Şeyma AKBULUT'a, Yiğit ASLANATA'ya,

Akademik anlamda her zaman beni destekleyen ve her daim arkamda olduğunu bildiğim değerli arkadaşım Dr. İhsan DÖNMEZ'e,

Hayatım boyunca her kararımda arkamda duran ve beni gönülden destekleyen, verdikleri bu güven sayesinde akademik yola çıkabildiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim biricik AİLEM'e ve acı kaybıyla derinden üzüntü duyduğum Canım Dedem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Yüksek lisans tezimi; Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'ün aziz ruhuna, şehitlerimize ve O'nun ölümsüz eseri olan Türkiye Cumhuriyeti'nin 100. yılına ithaf ediyorum. Sonsuz saygı ve minnetle...

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2022-1-TP2-4661

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. Bulaş ve Patogenez	9
2.4. Tüberkülozun İmmünolojisi	15
2.4.1. TB'de Doğal Bağışıklık Tepkisi	15
2.4.2. Kazanılmış (Adaptif) Bağışıklık Tepkisi	18
2.5. COVID-19'da Steroid Tedavisi	23
2.6. Steroid Tedavisinin LTBE Üzerine Etkisi	25
2.7. LTBE Reaktivasyonunda Diğer Risk Faktörleri	26
2.7.1 Yüksek Seviye Risk Faktörleri	27
2.7.2. Orta Seviye Risk Faktörleri	28
2.7.3. Düşük Seviye Risk Faktörleri	29
2.8. LTBE'nin Tanı Yöntemleri	30
2.8.1. Tüberkülin Deri Testleri (TDT)	31
2.8.2. İnterferon Gama Salınım Testleri (IGST)	32
3. MATERYAL ve YÖNTEM	34
3.1. Etik Onay	34
3.2. Çalışma Grubu	34
3.3. Kan Örneklerinin Alınması	34
3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler	35
3.4.1. Kullanılan Cihazlar	35
3.4.2. Kullanılan Kimyasallar	35
3.4.3. Kullanılan Hazır Kitler	35
3.5. Yöntem	35
3.5.1. İnkübasyon Aşaması	36
3.5.2. IFN- γ ölçümü ve ELISA	36
3.3. Sonuçların Yorumlanması ve İstatiksel Analiz	38
3. BULGULAR	40
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	45
EKLER	64
ÖZGEÇMİŞ	68

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Tüberküloz'un Kategorik Aşamaları	12
Tablo 2.2. Tip 1 ve Tip 2 Sitokinlerin Hücresel Kaynakları	19
Tablo 2.3. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve CDC Tarafından Önerilen COVID-19 Tedavi Önerisi	24
Tablo 3.1. QFT-Plus Sonuçlarının Yorumlanması	39
Tablo 4.1. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri	40
Tablo 4.2. Biyobelirteçlerin QFT Sonuçlarına Olası Etkileri	41
Tablo 4.3. QFT Pozitif ve Negatif Hastaların CRP Değerleri ve Komorbiteleri	42
Tablo 4.4. QFT Pozitif ve Negatif Hastaların Lenfosit Değerleri ve Komorbiteleri	43
Tablo 4.5. QFT Pozitif ve Negatif Hastaların Sedimentasyon Değerleri ve Komorbiteleri	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Koch'un 1882'de çizdiği TB basilleri (<i>Die Ätiologie der Tuberkulose'den</i>)	4
Şekil 2.2. Coronavirüs OC16	5
Şekil 2.3. Tüberküloz Enfeksiyonunun Klinik Spektrumları	13
Şekil 2.4. Granülomun yapısı	17
Şekil 2.5. SARS-Cov-2 ile MTBC'nin koenfeksiyonunda KST'lerin rolü	26
Şekil 3.1. İnterferon Gama Standartının Hazırlanışı	37

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
TB	Tüberküloz
MTBC	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex
LTBE	Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
COVID-19	Corona Virüs Hastalığı-2019
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs-2
SARS-CoV	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Sendromu
IFN- γ	İnterferon Gama
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
KST	Kortikosteroid
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
ÇİD-TB	Çoklu İlaç Dirençli Tüberküloz
TDM	Tüberküloz Dışı Mikobakteri
PPD	Saflaştırılmış Protein Türevi
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
IGST	İnterferon Gama Salınım Testleri
TDT	Tüberkülin Deri Testi
PRR	Patern Tanıma Reseptörleri
PAMP	Patojenle İlişkili Moleküler Paternler
AM	Alveolar Makrofaj
DC	Dentritik Hücreler
TLR	Toll-benzeri Reseptör
CLR	C-tipi Lektin Reseptör
NLR	Nod-benzeri Reseptör
DC-SIGN	DC'ye özgü intrasölüler adhezyon molekülü- 3 (ICAM-3) yakalayan integrin
Sp-A	Sümfaktan protein A reseptörleri
LEC	Lenfatik Endotel Hücreleri
AEC	Hava Yolu Epitelyal Hücreleri
MC	Mast Hücreleri
NK Cell	Doğal Öldürücü Hücreler
ILC	Doğal Lenfoid Hücreler
TAP	Antijen İşleme ile İlişki Taşıyıcılar
TCR	T Hücre Reseptörü
MAİT Cell	Mukoza İlişkili İnvariant T Hücreleri
IP10	İndüklenebilir Protein- 10
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein- 1
ESAT-6	Erken Salgılanan Antijenik Hedef- 6
CFP-10	Kültür Filtrat Proteinini- 10
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
CDC	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
ATS	Amerikan Toraks Derneği

1. GİRİŞ

Mycobacterium tuberculosis complex'in (MTBC) etiyolojik ajanı olduğu Tüberküloz (TB) enfeksiyonu, insanlarda başlıca akciğerlerde tutulum gösteren ve bulaşıcı hastalıklar arasında önde gelen ölümcül patojenlerden biridir [1]. TB, genellikle MTBC ile enfekte olmuş hastaların, öksürük veya hapsırması vasıtasıyla ortama saçtığı basil yüklü damlacıkların, aerosolü ile bulaşan ve en çok akciğerleri enfekte eden hücre içi bir patojendir [2].

Patojen, solunum yoluyla bulaştıktan sonra insanların sadece %10'unda tamamen elimine edilebilirken, enfeksiyon sürecinde immün sistemden kaçabilmekte ve intrasellüler bir patojen olması sebebiyle eski lezyonlarda dormant halde kalabilmektedir. Hastalığın bu spektrumu Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) olarak adlandırılır. Enfeksiyon sonuçlarının çok yönlü olması sebebiyle hastalığı kontrol etmek zordur. Konağın bağışıklık tepkisinde oluşabilecek herhangi bir baskılanma ya da bozulmalar, MTBC'nin reaktivasyonuna yol açabilir ve aktif TB ortaya çıkabilir [1].

COVID-19; konak düzeyinde solunum sistemini etkileyen ve hafif ile şiddetli klinik semptomlarıyla geniş bir spektrum gösteren viral bir enfeksiyondur. Aynı zamanda klinik bulgular, hastaneye yatış ve oksijen desteği gerektiren kritik hastalık arasında farklılık gösterebilmektedir [3].

Şiddetli ve kritik seyirli COVID-19'lu hastalar; ağırlıklı olarak interlökinler (IL-2, IL-6, IL-10), interferon- γ (IFN- γ), indüklenabilir protein 10 (IP10) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) olmak üzere sistemik inflamatuvar molekül seviyelerini arttırmaktadır. Ayrıca, akciğerlerde bulunan immün sistem hücrelerinin yüksek infiltrasyonları; kritik seyirli COVID-19 hastalarında şiddetli inflamasyona, hücrel immün yanıt yetmezliğe ve bir sitokin fırtınasının başlamasına yol açmaktadır. Bu nedenle, COVID-19 tedavisinde birincil hedeflerden biri; hastaları steroid gibi anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavi ederek inflamasyonu hafifletmektir [4, 5, 6].

LTBE vakaları, KST veya anti TNF- α antikorları gibi immünsüpresanlar ile tedavi alanlarda, tedaviye bağlı olarak bağışıklığın baskılanması sebebiyle semptomatik aktif TB'ye yeniden aktive olabilir [7].

Bağışıklık sistemini baskılayıcı kortikosteroidlerin (KST), hastalıkların tedavisinde kullanılması, yeni ikincil enfeksiyonların ve LTBE gibi mevcut sessiz enfeksiyonların reaktivasyonu için önemli bir risk oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), pandeminin başında, steroidlerin viral pnömoniler için rutin tedavide kullanılmasını, olası yan etkilerinden dolayı (avasküler nekroz, diyabet, latent enfeksiyonların reaktivasyonları gibi) önermemiştir. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarla, oksijen desteği gerektiren COVID-19 hastaları için tek

başına deksametazon gibi KST'lerin veya KST'lerle kombinasyon halinde remdesivir gibi antiviral ilaçların kullanılmasını önermiştir [3].

Bu sebeple, hastalarda immünsüpresan ilaçlarla tedaviden önce özellikle LTBE gibi latent enfeksiyonların tarama testleri ile tespit edilmesi ve profilaksisi, reaktivasyon riski açısından büyük önem arz etmektedir [8].

LTBE'nin ayırıcı tanısı, TB'nin patogenezinin anlaşılmasını desteklerken bununla birlikte bireylerin koruyucu tedavi almasına olanak sağlar. Bu sayede hem LTBE ile enfekte olmuş kişilerde aktif TB'ye ilerleme riskinin azalması konusunda hem de küresel TB önleme çalışmalarına katkıda önemli rol oynar [8].

Günümüzde, LTBE tanısı için spesifik olarak kullanılan altın standart bir test henüz bulunamamıştır. Şu anda LTBE tanısı için kullanılan testler, indirekt yöntemlerdir ve direkt olarak patojenin kendisini değil, konağın daha önceden karşılaşmış olduğu MTBC antijenlerine karşı oluşan immün cevabın saptanmasına dayanır [9].

Çalışmamızda; COVID-19, HIV, diyabet, malignite, otoimmün hastalıklar gibi alta yatan komorbiditelere sahip bireylerde ve steroid gibi immünsüpresanlarla tedavi gören hastalarda LTBE'nin araştırılmasını, bu komorbiditeler eşliğinde LTBE prevalansını ve LTBE'li bireylerin tedaviye başlanmadan önce LTBE gibi enfeksiyonlara karşı hastaların tarama testleri ile taranmasının önemine dikkat çekmeyi amaçladık.

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Tarihçe

MTBC'nin etiyolojik ajanı olduğu TB hastalığı, bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Ölümle sonuçlanabilen klinik etkileri nedeniyle insanlık tarihi boyunca her zaman önemli bir sağlık problemi olan MTBC, aynı zamanda antik bir bakteridir. Dolayısıyla mikobakterilerin dünya üzerindeki varlığı, insanlığın varoluşundan çok daha öncelere dayanmaktadır [10, 11].

Mycobacterium cinsinin tarihinin, yaklaşık 150 milyon yıl öncelerine dayandığı tahmin edilmektedir. Moleküler genetik teknikler ve genom dizilimi yapılan birkaç MTBC suşu sayesinde, mikobakterilerin dünya üzerindeki varoluş zamanının daha kesin bir şekilde tahmin edilmesini sağlanmıştır. Bu tahmin, MTBC'nin düşük mutasyon oranı sayesinde daha da kolaylaşmıştır. [12, 13]

Yapılan çalışmalarla, *Mycobacterium tuberculosis*'in eski bir atasının Doğu Afrika'da 3 milyon yıl önce ilkel hominidleri enfekte etmiş olabileceği belirtilmiştir. O dönem Doğu Afrika, hem verem basilinin hem de insan taşıyıcılarının atalarının yurdu olsa da bölgede herhangi bir arkeolojik kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, Mısır'daki TB kanıtları 5000 yıldan daha öncesine kadar belgelenmiştir. Karakteristik Pott (kemik TB'si) deformiteleri de dahil olmak üzere TB'nin tipik iskelet anormallikleri Mısır mumyalarında bulunmuş ve eski Mısır sanatında açıkça tasvir edilmiştir [14].

İlk insanlar 1,7 milyon yıl kadar eski bir tarihte Afrika'dan ayrılmaya başlamışlardır, dağılan bu göç dalgasıyla birlikte TB'de dahil olmak üzere birçok hastalığı da taşıdıkları varsayılmaktadır. Buna ek olarak 3300 yıl önce Hindistan'da ve 2300 yıl önce ise Çin'de veremi anlatan yazılı metinler bulunmaktadır [15,16].

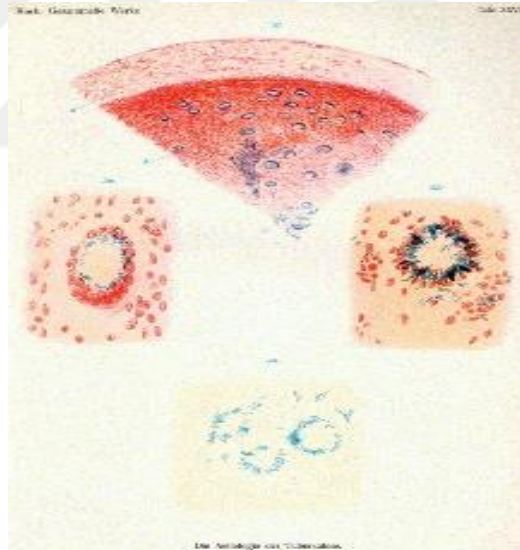
Tıpkı Mısır'da olduğu gibi, Amerika'da da eski TB'ye ait arkeolojik kanıtlar bulunmuştur. Pott hastalığı da dahil olmak üzere kemik TB'si Peru mumyalarında iyi bir şekilde gösterilmiştir. Bu kanıtlar, Mısır'da olduğu gibi, mumyalanmış dokulardan MTBC genomunun elde edilmesiyle ortaya çıkarılmıştır. Amerika'da Kolomb öncesi TB'nin en eski kanıtı And Bölgesi'nden gelse de, hastalığın ilk Avrupalı kaşiflerin gelişinden önce, yarımküre boyunca meydana geldiğine dair bol miktarda arkeolojik kanıt bulunmaktadır [17,18,].

Antik Yunanistan'da TB, iyi bilinen bir hastalıktı o dönem için Phtisis olarak bilinmekteydi. Phtisis'i tanımlayan Hipokrat, özellikle genç yetişkinlerde ölümcül bir hastalık olduğuna vurgu yaparak, semptomlarını ve akciğerde oluşturduğu karakteristik tüberküler lezyonlarını doğru bir şekilde göstermiştir. TB üzerine ilk çalışan bilim insanlarının yaptığı keşifler de bu dönemde yapılmıştır. Isocrates, TB'nin bulaşıcı bir hastalık olduğunu düşünen ilk yazar olurken, Aristoteles ise domuzlarda ve öküzlerde bulaşıcı olduğunu öne sürmüştür [11,19].

Orta Çağ'da, servikal lenf düğümlerini etkileyen bir hastalık olan skrofula, TB'nin yeni bir klinik formu olarak tanımlanmıştır. O dönemde hastalık, İngiltere ve Fransa'da "kralın kötülüğü" olarak kayıtlara geçmiştir. Hastalığın tam patolojik ve anatomik tanımı, 1679'da Francis Sylvius tarafından tüberküllerin, verem hastalarının akciğerlerinde ve diğer bölgelerinde, apselere, boşluklara ve ampiyemlere ilerlemesini tanımladığı *Opera Medica* adlı çalışmasında resmedilerek yapılmıştır [20,21].

Ünlü bilim insanı Robert Koch, verem basilini izole etmeyi başaran ilk bilim insanıdır. Paul Ehrlich tarafından tavsiye edilen metilen mavisi boyamasını kullanarak basili hayvan serumunda tanımlamış, izole ve kültive etmiştir. Son olarak ise basili laboratuvar hayvanlarına aşılayarak hastalığı yeniden üretmeyi başarmıştır [22].

24 Mart 1882'de Robert Koch, Berlin Fizyoloji Derneği'ne yaptığı ünlü sunumu *Die Aetiologie der Tuberculose'u* yaptığında, TB'nin tarihi önemli ölçüde değişmiştir. Koch sunumunda, yalnızca tanımladığı TB basilinin gösterilerini sunmakla kalmayıp, aynı zamanda enfeksiyöz etiyolojinin gösterilmesi için bugüne kadar standardı belirleyen, belki daha iyi bilinen adıyla Koch-Henle varsayımları olan ünlü varsayımlarını öne sürmüştür [14].



Şekil 2.1. Koch'un 1882'de çizdiği TB basilleri (*Die Ätiologie der Tuberkulose'den*) [23].

Bu keşfi takip eden tarihsel süreçte, Pirquet ve Mantoux tüberkülin cilt testlerini, Albert Calmette ve Camille Guérin çalışmaları sonucunda BCG aşısını, Selman Waksman streptomisini bulmuş ve bu gelişmeleri takiben farklı anti-TB ajanlar geliştirilmiştir. Koch, TB'nin enfeksiyöz etiyolojisinin aydınlatılmasına bulunduğu bu bilimsel katkıları sayesinde 1905'te Tıp alanında Nobel ödülüne layık görülmüştür [22,24].

Günümüzde TB, hala ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu için DSÖ, 2050 yılına kadar MTBC'yi elimine etmeyi hedeflemektedir. Bu amaca yönelik olarak ilaç tedavileri, tanı yöntemleri

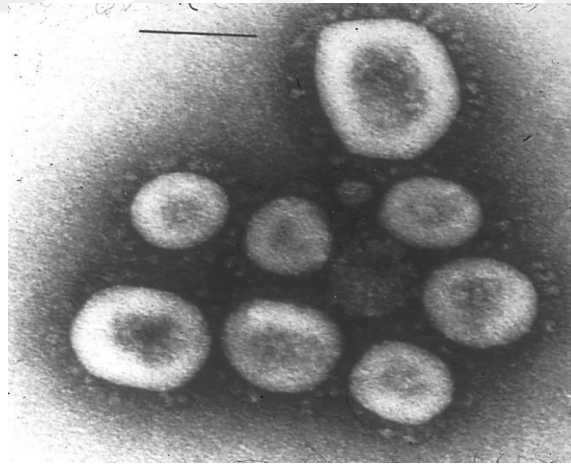
ve önleme yöntemleri gibi önemli konularda daha etkin stratejilerin geliştirilmesi önem arz etmektedir [25].

Koronavirüsler (CoV), insanlarda hafif ila şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan ve birçok farklı hayvan türünü de enfekte edebilen çeşitli bir virüs grubudur [26].

İnsan koronavirüslerinin geçmişi, Tyrrell ve Bynoe tarafından 1965 yılında, B814 adı verilen bir virüsü hücre kültüründe pasajlayarak keşfetmeleriyle başlamıştır. Bu etken, soğuk algınlığı olan bir bireyin, insan embriyonik trakeal hücrelerine ait organ kültürlerinde üretilmiştir [27].

Birbirini takip eden zamanlarda, Hamre ve Procknow soğuk algınlığı olan tıp öğrencilerinden elde ettikleri örneklerin doku kültüründe, rastlanmadık özelliklere sahip bir virüs üretmişlerdir. Hem B814 hem de 229E olarak adlandırdıkları Hamre virüsünün etere duyarlı olduğunu ve bu nedenle infektivite için lipid kaplı bir tabakaya ihtiyaç olduğunu düşünmüşlerdir. Ancak bu 2 virüsün bilinen herhangi bir mikso veya paramiksovirüs ile ilişkisi bulunamamıştır [28].

McIntosh ve arkadaşları, Tyrrell ve Bynoe'nin kullandığı tekniğe benzer bir teknikle, insan solunum yolundan çok sayıda etere duyarlı ajan süşunun izole edildiğini bildirmiştir. Bu izole edilen viral etkenler, organ kültürlerinde üretilmesi sebebiyle "OC" olarak isimlendirilmiştir [29].



Şekil 2.2. Koronavirüs OC16 [27].

Aynı zaman diliminde Almeida ve Tyrrell, B814 ile enfekte olmuş organ kültürlerinden alınan sıvıları elektron mikroskobu ile incelemiş ve tavukları enfekte eden, enfeksiyöz bronşit virüsüne benzeyen parçacıklar bulmuşlardır. Parçacıkların orta büyüklükte (80-150 nm), pleomorfik, zar ve geniş aralıklı sopa şeklindeki yüzey çıkıntılarıyla kaplı olduğu tespit edilmiştir. Bulunan etken, Hamre ve Procknow tarafından tanımlanan 229E ajanına, McIntosh ve

diğerleri tarafından tanımlanan önceki OC virüslerine benzer bir morfolojiye sahip olduğu görülmüştür [28,30].

1960'ların sonlarında Tyrrell ve arkadaşları, insan ve bir dizi hayvan virüsü üzerinde çalışmalarda bulunmuştur. Bunlar arasında enfektif bronşit virüsü, farelerdeki hepatit virüsü ve domuzları enfekte eden bulaşıcı gastroenterit virüsü de bulunmaktadır. Tüm bunların, morfolojik olarak elektron mikroskobunda görüntülenen etkenle aynı olduğunu tespit etmişlerdir. Yeni bulunan bu virüs ailesine ise "Koronavirüs" (yüzey çıkıntılarının taç benzeri görünümünü ifade eden korona) adı verilmiş ve sonrasında resmi olarak yeni bir virüs cinsi olarak kabul edilmiştir [31,32,33].

2002-2003 yılları arasında ise Çin'in güneyinde Koronavirüs ailesine mensup SARS adı verilen, insanlarda şiddetli akut solunum sendromuna neden olan yeni bir etken ortaya çıkmış ve ölçülebilir bir hızla dünyaya yayılmıştır. Bu virüs, doku kültüründe oldukça kolay bir şekilde üretilebildiği için, genom dizilenmesi hızla yapılabilmektedir. Dizilemenin, bilinen herhangi bir insan veya hayvan koronavirüslerine birine benzemediği ve çok farklı olduğu tespit edilmiş, daha sonra ise muhtemelen ortaya çıkmasına sebep olan Himalaya Palmiye Misk kedilerinden izole edilen bir virüsle birlikte yeni bir gruba dahil edilmiştir [27].

Ciddi akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) salgınından on yıl sonra, Suudi Arabistan'da akut pnömoni semptomları taşıyan 60 yaşında bir erkek hastadan, bir yeni CoV izole edilmiştir. Hastada enfeksiyonu takiben, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ve ölümle sonuçlanan böbrek yetmezliği gelişmiştir. Ortadoğu solunum sendromu (MERS-CoV) olarak adlandırılan bu virüs, SARS-CoV ile benzerliği nedeniyle o dönem için kamuoyunun da ilgisini çekmiştir. Fakat SARS'tan farklı olarak, MERS-CoV ile enfekte olmuş bazı kişiler asemptomatik kalmakta veya yalnızca hafif klinik belirtiler göstermiştir [34,35,36].

MERS-CoV'un, yarasa CoV'leri ile yakından ilişkili olduğu ancak diğer insan CoV'leri ile akraba olmadığı gözlemlendiği için, ortaya çıkışının başlangıcında zoonotik bir virüs olduğu öne sürülmüştür. MERS-CoV için konakçı arayışında, çeşitli hayvan türlerinden alınan serumlarla yapılan serolojik analizler, tek hörgüçlü devenin MERS-CoV için en olası zoonotik kaynak olduğunu ortaya çıkarmıştır [37].

Sırasıyla 2002 ve 2012'de, zoonotik kökenli yüksek derecede patojenik bu iki koronavirüs olan SARS-CoV ve MERS-CoV, insanlarda ortaya çıkan ve ölümcül solunum yolu hastalığına neden olan koronavirüsleri bir salgın haline getirmiştir [38].

2019'un sonunda, Çin'in Wuhan şehrinde SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs ortaya çıkmış ve bir viral pnömoni salgınına neden olmuştur. Yüksek oranda bulaşıcılığa sahip olan bu yeni koronavirüs hastalığı, aynı zamanda COVID-19 olarak da

bilinmektedir ve hızla tüm dünyaya yayılmıştır [39,40]. SARS ve MERS enfeksiyonlarına benzer şekilde, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi viral pnömoni semptomları, şiddetli vakalarda ise solunum sıkıntısı ve iki taraflı akciğer infiltrasyonu göstermektedir. Hem enfekte olan insan sayısı hem de salgın bölgelerinin mekansal aralığı açısından ezici bir şekilde SARS ve MERS'i geride bırakmıştır [26].

2.2. Epidemiyoloji

TB, klinik enfeksiyonun ve hastalık spektrumunun kısmen sınırlı kalması (latent enfeksiyon formu) sebebiyle dünya çapında önde gelen enfeksiyöz ölüm nedenlerinden biridir. Dünya çapında artan nüfus ve sosyoekonomik koşullar nedeniyle ciddi salgınlara neden olmaktadır. Sağlık, beslenme ve barınma koşullarının iyileştirilmesiyle birlikte gelişmiş ülkelerde TB insidansı hızla azalmaya başlamıştır. Aşı ve antimikrobiyal ilaçlarla hastalığın eradike edilmesine yönelik tüm bu çabalara rağmen, devam eden İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) pandemisi ve COVID-19 gibi yeni çıkan pandemiler, büyük şehirlerde sağlık koşullarının bozulması ve antibiyotiklere karşı ortaya çıkan direnç gibi sebeplerle TB kontrolü zorlaşmaktadır [41].

DSÖ'nün 2022 TB raporuna göre; 2021 yılında toplam 1,6 milyon insan TB sebebiyle ölümler, 10,6 milyon yeni TB vakası tespit edilmiştir. Güncel verilere göre TB, dünya çapında COVID-19'dan sonra (HIV/AIDS'ten daha fazla) ikinci önde gelen bulaşıcı hastalık kaynaklı ölüm nedeni olmuştur [41].

TB tüm ülkelerde ve tüm yaş gruplarında görülebilen bir hastalıktır. Vakaların ve ölümlerin %80'den fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşanmaktadır. 2021 yılı için yüksek TB yükü olan 30 ülke, yeni TB vakalarının %87'sinden sorumlu olmuştur. Yeni vakaların %46'sı Güneydoğu Asya Bölgesi, %23'ü Afrika Bölgesi ve %18'i Batı Pasifik Bölge'sinden bildirilmiştir. Sekiz ülke ise küresel toplamın üçte ikisinden fazlasını oluşturmaktadır. Bu ülkeler başta Hindistan olmak üzere, Çin, Endonezya, Filipinler, Nijerya, Pakistan, Bangladeş ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti'dir [41].

Küresel olarak, TB insidansı her yıl yaklaşık olarak %2 oranında düşmekle beraber 2015 ile 2020 arasında %11 oranında kümülatif azalma olmuştur. 2000-2020 yılları arasında TB tanısı ve tedavisi ile tahmini olarak 66 milyon hayat kurtarılmıştır [41].

Çoklu ilaç dirençli TB (ÇİD-TB), bir halk sağlığı krizi ve bir sağlık güvenliği tehdidi olmaya devam etmektedir. 2020 yılında ilaca dirençli TB hastası olan her üç kişiden yalnızca biri tedaviye erişebilmiştir. Yapılan araştırmalarla, Estonya, Letonya ve Rusya'nın bazı bölgelerindeki yeni TB vakalarının %10'undan fazlasının ÇİD-TB olduğu, yani en etkili iki anti-TB ilaçları olan İzoniazid ve Rifampisin'e dirençli olduğu anlaşılmıştır [41,42].

HIV pozitif bireylerin, HIV negatif bireylere göre TB hastalığına yakalanma olasılığı 16 kat daha fazladır. HIV ve TB, her biri diğerinin ilerlemesini hızlandıran ölümcül bir kombinasyon oluşturmaktadır. 2021'de yaklaşık 187.000 kişi HIV ile ilişkili TB'den ölmüştür. 2021'de belgelenmiş HIV pozitif test sonuçlarına sahip TB hastalarının bildirilmiş yüzdesi, 2020'de bildirilen %73'ten %76'ya yükselmiştir. Afrika Bölgesi, en yüksek HIV ile ilişkili TB yüküne sahip bölgedir. 2021'de genel olarak, HIV ile yaşadığı bilinen TB'li hastaların yalnızca %46'sı, antiretroviral tedavi (ART) almaktadır [41].

Kimlerin TB riski altında olduğunun öngörülebilmesi adına sosyoekonomik risk faktörleri üzerinde de önemli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlardan gelen insanların TB'ye yakalanma riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Buna paralel olarak TB yükünün düşük olduğu ülkelerde, genel yaşam koşullarındaki iyileşmenin bir sonucu olarak TB morbidite ve mortalitesinde önemli düşüşler meydana gelmiştir. Peru'nun gecekondü mahallelerinde yapılan bir çalışmada, iç mekan hava kirliliği, oda başına az sayıda pencere düşen bir evde yaşam ve hane halkının sosyoekonomik konumu dahil olmak üzere bazı değiştirilebilir sosyoekonomik risk faktörlerinin, TB enfeksiyonu ve hastalığının güçlü belirleyicileri olabileceğini bildirmiştir [43].

Türkiye'de TB tanı ve takibinde verilen mücadelede en önemli rol, verem savaş dispanserlerine düşmektedir. 2006 yılından bu yana, TB tanı ve takibi sürecinde DSÖ'nün önerdiği doğrudan gözetimli tedavi (DGT) yöntemi uygulanmaktadır. 2019 yılı sonunda yayımlanan raporda, 174 verem savaş dispanseri TB ile mücadelede faaliyet göstermiştir. Ayrıca mobil ekipler ile cezaevi, huzurevi, okul, askeri kurum, çocuk yuvası gibi toplu yaşam alanlarında tarama hizmetleri gerçekleştirilmektedir [44].

Ülkemizde, Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı'nın başarıyla sürdürülebilmesinin etkisiyle, her geçen yıl hasta oranında bir düşüş olduğu anlaşılmaktadır. Türkiye'de 2020 Verem Savaşı Raporu'na göre TB hastası olan kişi sayısı 2005 yılında 20.535 iken bu sayı, 2019 yılında 11.401'e, 2020 yılında ise 8.925'e gerilemiştir. 2005 yılında yüz binde 29,4 olan insidans hızı yıllara içerisinde düşerek, 2020 yılında 10,6'ya gerilemiş ve 2005 yılına göre 2020 yılında toplam olgu hızında %56,5 azalma olduğu görülmüştür [44].

DSÖ'nün 2019 Küresel TB Raporunda ise, 2018 yılında Türkiye'de insidans hızının yüz binde 16 ve mortalite hızının yüz binde 0,51 olduğu tahmin edilmiştir. Ayrıca Türkiye ÇİD-TB açısından yüksek hastalık yüküne sahip 30 ülke arasında bulunmamaktadır. Yayımlanan rapora göre Türkiye'de tahmini Rifampisin direnci (RD)/ÇİD-TB oranı, yeni bildirilen vakalarda %3,5, anti-TB tedavisi almış olanlarda ise %12 olarak verilmiştir [44].

Oldukça bulaşıcı olan COVID-19 ise, devam eden küresel bir salgındır. DSÖ'nün verilerine göre dünya çapında bu zaman kadar yaklaşık 6.681.433 ölüm dahil 657.977.736 doğrulanmış COVID-19 vakası bildirilmiştir [45].

SARS-CoV ile SARS-CoV-2 arasındaki en hayati farklardan biri SARS-CoV-2 insandan insana daha kolay bulaşması ve bu sebeple tüm kıtalara kolayca yayılmasıdır. Tüm bölgelere bu şekilde hızla yayılmasından dolayı DSÖ, 30 Ocak 2020'de Uluslararası Öneme Sahip Halk Sağlığı Acil Durumu (PHEIC) ilan etmiştir [46].

Çin'in Wuhan şehrindeki çeşitli deniz ürünleri ve canlı vahşi hayvanlarında satıldığı balık pazarıyla bağlantılı olan çok sayıda insanın SARS-CoV-2 ile enfekte olmasına dayanarak, COVID-19'un muhtemel kaynağının zoonotik olduğu anlaşılmıştır [47].

Aralık 2019'da ilk vakalar Çin'den bildirilmiştir. Ocak 2020 itibariyle, hastaneye yatırılan 41 hastanın laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olduğu tespit edilmiştir [48].

22 Ocak 2020 tarihine kadar Çin'in 25 eyaletinde toplam 571 yeni COVID-19 vakası bildirilmiştir. 25 Ocak 2020'de ise, Çin anakarasında toplam 56 ölümle birlikte toplam 1975 vakanın COVID-19 ile enfekte olduğu doğrulanmıştır. 30 Ocak 2020 tarihine geldiğimizde, Çin'den 7734 vaka bildirilmiş ve Kore Cumhuriyeti, Malezya, Japonya, Tayvan, Finlandiya, Tayland, Vietnam, Nepal, Sri Lanka, Singapur, Kamboçya, Birleşik Arap Emirlikleri, Amerika Birleşik Devletleri, Filipinler, Hindistan, Avustralya, Kanada, Fransa ve Almanya dahil olduğu ülkelerden de 90 olgu bildirilmiştir [48].

Türkiye'de ise ilk vaka, birçok Avrupa ülkesinden çok daha sonra, 10 Mart'ta bildirilmiştir. Vakanın Avrupa'dan seyahat geçmişi bulunmaktadır. Ülkemizde görülen ilk vakadan bu yana DSÖ'ye bildirilen toplam 101.419 ölümle birlikte 17.004.677 doğrulanmış vaka mevcuttur. 10 Aralık 2022 itibariyle 139.652.529 doz aşı uygulanmıştır [49,50].

2.3. Bulaş ve Patogeneze

TB son derece bulaşıcı bir hastalıktır ve akciğer TB'si olan hastalar, enfeksiyonun yayılmasındaki en önemli bulaş kaynağıdır. Akciğer TB'li hastaların öksürmesi, hapşırması veya tükürmesi vasıtasıyla basillerin olduğu damlacıklar havaya salınır. Enfeksiyon, yeteri kadar basil içeren bu damlacıkların solunması ile başlar. Damlacık çekirdekleri, küçük boyutları sebebiyle havada birkaç dakika ya da saatlerce asılı kalabilir. Enfeksiyon riski; kaynak vakanın bulaştırıcılığı, temasın yakınlığı ve süresi, solunan basil yükü ve potansiyel konağın bağışıklık durumu gibi çeşitli faktörlere de bağlıdır [51].

Artık klinik olarak TB enfeksiyonunun, asemptomatik LTBE'den Pulmoner TB hastalığına kadar değişen bir spektrum gösterdiği net olarak bilinmektedir. Bağışıklığı nispeten güçlü olan bireylerde, MTBC'ye maruziyetinin ardından, LTBE gibi asemptomatik bir şekilde enfeksiyon kontrol edilebilirken, bulaşın ardından bağışıklık yanıtı zayıf olan kişilerin tahminen %5-10'unda; balgam, halsizlik, gece terlemeleri ve kilo kaybının eşlik ettiği inatçı öksürük ile karakterize akciğer TB'si gelişmektedir [52].

Solunan damlacık çekirdekleri, küçük boyutları sayesinde bronşların savunmasından kaçır ve fagositik bağışıklık hücreleri (makrofajlar ve dendritik hücreler) tarafından yutuldukları terminal alveollere nüfuz ederler. MTBC yalnızca fagositik hücreleri değil, aynı zamanda M hücreleri, alveolar endotelyal tip 1 ve tip 2 epitel hücreleri (pnömositler) dahil olmak üzere alveoler boşlukta fagositik olmayan hücreleri de enfekte edebilir. Enfeksiyonun erken evresinde basiller, fagositik bağışıklık hücreleri tarafından fagosit edildikten sonra hücre içinde çoğalmaya devam edebilir ve böylece basil yüklü olan bu immün sistem hücreleri içerisinde alveoler bariyeri geçerek sistemik yayılmaya neden olabilir. Bu sayede, konakta adaptif immün yanıt gelişmeden önce, patojen hücre içi replikasyonuna devam ederken, pulmoner lenf nodlarına ve diğer çeşitli ekstrapulmoner bölgelere yayılabilmektedir. Bu şekilde, MTBC'nin bağışıklık sistemi tarafından eliminasyondan kaçınabilecekleri ve kalıcı olarak devam edebilecekleri koruyucu bir niş oluşturma konusundaki olağanüstü yeteneğini anlaşılabilmektedir [51, 53, 54].

Doğal bağışıklık elemanlarından olan alveolar makrofajlar basillerin fagositozundan sorumludur. Fagosit edilen basiller, makrofaj içerisinde endositik bir vakuol olan fagozom içine alınır. Bu süreçte fagolizozomal füzyon gerçekleşirse, füzyon içerisindeki asidik pH, reaktif oksijen ara ürünleri (ROS), lizozomal enzimler ve toksik peptidler basili parçalamaya çalışır. Makrofajlar aracılı basil öldürülmesi bu yollarla gerçekleşir [55].

Makrofajlar tarafından gerçekleştirilen fagositoz, immün sistemin çeşitli hücrelerinin bölgede birikmesi ile sonuçlanır. Böylelikle hızlı bir inflamatuvar cevap oluşur ve sonuçta, enfekte olmuş ve olmamış myeloid hücrelerin çevrelendiği bir odak gelişir ve bu yapıya granülom adı verilir [52].

Bu granülom yapısında bulunan makrofajlar ve T hücreleri birçok sitokin salgılar. Buradaki hücrelerin aktivasyonu ve efektör mekanizmaları sayesinde bağışıklığı yeterli olan kişilerde basillerin daha fazla çoğalması engellenir. Böylece basiller konakçı sisteminde dormant halde kalır ve bireyde latent enfeksiyon gelişir. İmmün sistemi bir şekilde zayıflamış olan kişilerde granülom formasyonu oluşmakla beraber, basiller etkin bir şekilde kontrol altına alınamaz ve nekrotik kalsifiye olması beklenen kavernlerde likefikasyon gelişir. Kavite oluşumuyla birlikte, fibroz yapının bütünlüğü bozularak nekrotik kavernlerden çıkan tutsak basiller

yayılırak, yakın dokulara, bronşlara ve kana dağılır. Bu hastaların öksürmesiyle birlikte bronşlardaki basiller dış ortama saçılır, böylece duyarlı olan bireylere enfeksiyon etkenini bulaştırırlar. Likefiye lezyon bazı durumlarda damarlara drene olur ve ekstrapulmoner TB'ye yol açabilir. Basiller, lenfatik kanallar vasıtasıyla da lenf nodlarına ulaşabilir. Bunun sonucunda yeni kazeöz granülom odaklar oluşabilir. Eğer lezyonlar akciğer duvarına yakın konumda bulunuyorsa, nekroz kaynaklı doku yıkımı mukozayı aşar. Bunun sonucunda, öksürük ve kanlı balgam gibi tipik semptomların oluşabilir [56,57].

MTBC ile enfeksiyon süreci başlangıçta akciğerlerde bulunan antijen sunan hücrelerin basilleri tanıması ile başlar. Spesifik patojen tanıma reseptörlerinin (PRR'ler), patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP) tanımasıyla konakçıdaki doğal immün yanıt başlamış olur. Yapısal antijenik paternler, Toll-like reseptörler (TLR'ler), Nükleotid bağlayıcı NOD-like reseptörler (NLR'ler) ve C-tipi lektinleri reseptörleri (CLR), Mannoze reseptörü, DC-SIGN ve Dectin-1'i içeren konakçı reseptörleri basillerin tanınmasında, inflamatuvar sinyallerin yayılmasında ve konakçının immün yanıtının modüle edilmesinde görev alır. Bununla birlikte, kompleman reseptörleri, çöpçü reseptörler, sürfaktan protein A reseptörleri (Sp-A) ve kolesterol reseptörleri gibi farklı reseptörler de bu etkileşimde rol alabilir. TLR'ler immün hücreler, (makrofajlar, dendritik hücreler, B hücreleri ve spesifik T hücreleri) fibroblastlar ve epitel hücrelerinde eksprese edilir. MTBC'nin TLR'ler ile etkileşimi sonrasında, hücre içi sinyalleşme yolları aktifleşir ve böylece proinflamatuvar bir yanıt oluşur [58].

Akciğer dışı TB'de, en yaygın enfeksiyon bölgesi lenf düğümleri ve lenfatik endotel hücrelerini (LEC) içeren lenfatik sistemdir. Bu LEC'ler, lenfatik damarları kaplayan hücrelerdir. Dolayısıyla bu hücreler, lenf sistemiyle yayılan basillerle ilk karşılaşan hücrelerdir. Lenf yolunun TB ile enfeksiyonunda, basiller hemen hemen her bölgeye yayılabilirler [59].

Hareketsiz yapıdaki bu hücreler, basiller için lenf düğümlerinde kalıcı enfeksiyonun oluşmasına kaynak olmaktadır. Bununla birlikte, yağ dokusu ve kemik iliği de, MTBC basilinin ortamı modüle etmesine uygun lokal dokulardandır. Bu bölgelerin, yıllar boyunca kalıcı enfeksiyona müsait ekstrapulmoner ortamlar oldukları düşünülmektedir [59,60].

MTBC, farklı hücre tiplerini de enfekte edebilir ve bu hücreler içinde farklı ortamlarla karşılaşabilir. Bu ortamların basillerin yayılmasında ve hastalığın ilerlemesinde olası etkileri hala belirsizliğini korumaktadır. TB sırasında myelositik olmayan hücrelerin yalnızca küçük bir bölümünün potansiyel olarak enfekte olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bu hücrelerin aktif TB sonucunu ne derecede etkilediği henüz bilinmemektedir [61].

MTBC'nin; fagositik hücrelerce fagosit edilmesi süreci aktin bağımlı bir işlemdir ve fagosit eden hücre tipine bağlı olarak birçok reseptör tarafından düzenlenir. MTBC'nin

makrofajlara girişi, dectin-1, kompleman reseptörü 3, TLR'ler, mannoz reseptörü, DC'ye özgü intraselüler adhezyon molekülü- 3 (ICAM-3) yakalayan integrin (DC-SIGN) ve CD14 dahil olmak üzere bir dizi farklı reseptör molekülü yoluyla gerçekleşebilir [62].

Basiller konakçı sisteminde kalıcı olabilmek adına sayısız manipülasyonlar geliştirmiştir. Memeli hücrelerinde kalıcılığı veya hayatta kalma oranını arttıran birkaç ek MTBC faktörü gösterilmiştir. Bu faktörlerin bazıları; plcA, plcB, plcC ve plcD tarafından kodlanan fosfolipazları, iki PhoP ve PhoQ düzenleyici proteini, fosfat bağlayıcı proteinler olan PstS1 ve PstS2'yi ve mce operonları tarafından kodlanan proteinleridir. Dolayısıyla MTBC, genomunun büyük bir bölümünü, memeli hücrelerinde intraselüler olarak hayatta kalmasını destekleyecek işlevlere ayırmıştır [51].

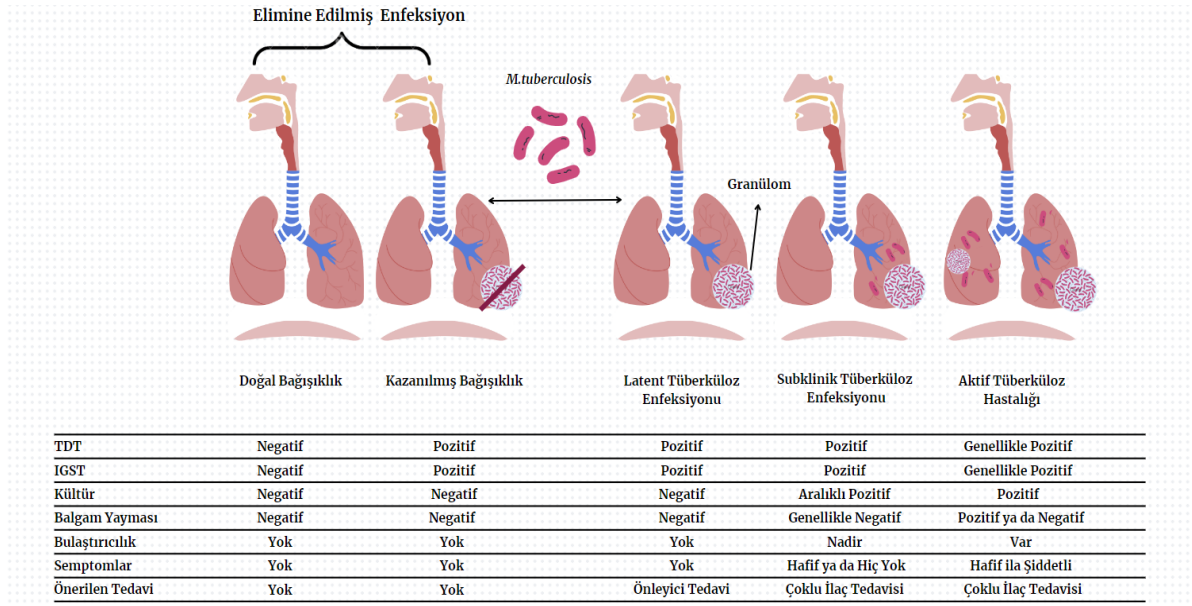
LTBE'li bireylerde, doğal ve adaptif immünite ile MTBC arasındaki karşılıklı dinamik etkileşimler devam eder. Literatürde bazı çalışmalar, hastalığın patofizyolojik spektrumunun hem kavramsal hem de pratik amaçlar için beş ayrı kategoriye ayrıldığı bir tablo oluşturmuştur [63].

Tablo 2.1. Tüberküloz'un Kategorik Aşamaları [63].

TB'nin Kategorik Aşamaları	Kriterler				
	MTBC maruziyeti var.	Canlı basil var.	Bakterinin metabolik aktivitesi var.	MTBC'ye ait radyografik anormallikleri veya mikrobiyolojik kanıtları var.	Aktif TB semptomları var.
Elimine edilmiş TB enfeksiyonu	✓				
LTBE	✓	✓			
Yeni başlayan TB enfeksiyonu	✓	✓	✓		
Subklinik TB hastalığı	✓	✓	✓	✓	
Aktif TB hastalığı	✓	✓	✓	✓	✓

Yeni başlayan TB enfeksiyonu, aktif hastalığa ilerlemesi muhtemel olan fakat henüz klinik aktif TB hastalığı ile tutarlı semptom, radyografik anormallik veya mikrobiyolojik kanıtların olmadığı, kişinin canlı MTBC basiliyle enfekte olduğu, TB enfeksiyonunun bir formudur. Subklinik TB hastalığı ise, klinik TB ile ilişkili semptomlara neden olmayan ancak mevcut radyolojik veya mikrobiyolojik analizlerle saptanabilen ve diğer anormalliklere neden olan canlı MTBC basili varlığından kaynaklanan hastalık spektrumudur. Aktif TB hastalığı, radyografik anormallikler veya aktif TB hastalığı ile tutarlı mikrobiyolojik kanıtların olduğu ve klinik semptomlara neden olan hastalık tablosudur. Bu aktif TB tablosuna sahip bireyler DSÖ tarafından, radyolojik veya

mikrobiyolojik MTBC kanıtı olan semptomatik hastalar olarak kabul edilmektedir. Aktif TB'ye varan tüm bu hastalık spektrumlarından herhangi birinde spontan bir şekilde iyileşme de meydana gelebilir [63, 64].



Şekil 2.3. Tüberküloz Enfeksiyonunun Klinik Spektrumları [43].

LTBE'nin reaktivasyonu, altta yatan immünsüpresif ek hastalıkların varlığında, steroid gibi immünosüpresan tedavi alanlarda ve özellikle bu ajanlara uzun süre yüksek dozda maruz kalan kişilerde daha sık meydana gelebilmektedir. Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) ortak bildirisinde, 1 ay boyunca kullanılan 15 mg/gün prednizolon dozunun (veya eşdeğerinin), tüberkülin reaktivitesini baskılayabilmesi sebebiyle TB için bir risk faktörü olabileceğini kabul edilmektedir. Bununla birlikte, TB riskini arttırabilecek spesifik doz ve süre eşikleri tam olarak bilinmemektedir [66,67,68].

Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, glukokortikoide maruz kalan hastalarda yeni TB geliştirme riskinin yaklaşık 5 kat arttığını bulmuşlardır. Altta yatan hastalık şiddetinin reaktiviteye potansiyel katkısının tamamen göz ardı edilemeyeceğini, fakat sonuçların glukokortikoid kullanımının önemli ölçüde artan TB gelişme riski ile ilişkili olduğunu ve günlük dozun artmasıyla paralel olarak bu riskin arttığını göstermektedir [65].

COVID-19, solunum sistemini etkileyen, klinik semptomları hafif ila şiddetliden, oksijen desteği gerektiren ve hastaneye yatış yapılan kritik tablo arasında geniş spektrumda seyreder. Viral yükü ve inflamatuvar semptomları azaltan ilaçlar dışında COVID-19 için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır [26,69].

SARS-CoV-2'nin insandan insana bulaşması ise çoğunlukla öksürük, hapşırma, solunum damlacıkları veya aerosollere maruz kalma ya da enfekte bir kişinin yakın çevresinde bulunma nedeniyle söz konusu olabilir. Bu aerosoller, oral-nazal geçiş yolu veya inhalasyon yoluyla akciğerlere ulaşabilir [70].

Hastalıkta klinik semptomlar arasında en sık karşılaşılan bulgular; öksürük, ateş, boğaz ve baş ağrısı, yorgunluk, nefes darlığı ve miyaljidir. Bununla birlikte hasta, enfeksiyonu asemptomatik olarak da geçirebilmektedir. COVID-19 hastalığını, diğer solunum yolu enfeksiyonlarından karakteristik olarak ayıran bir klinik semptom ise bulunmamaktadır. Ayrıca ishal, bulantı gibi gastrointestinal sistem semptomları da bildirilmiştir. Bunların yanı sıra, konjunktivit ve bazı deri bulguları nadir görülmekle birlikte rapor edilmiştir [71].

COVID-19 semptomları, hastada oluşturduğu şiddetine göre dört kategoride sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma; hafif, orta, ciddi ve kritik hastalık şeklinde kategorize edilmiştir. Ayrıca hastaların göğüs radyolojisi (bilgisayarlı tomografi veya BT) izlenimlerinde de belirgin bir şekilde "buzlu cam" görünümü ortaya çıkmaktadır [72].

Olguların yaklaşık olarak %80'inde hafif-orta seyirli enfeksiyon tablosu görülürken, ağır ve yoğun bakım desteği gerektiren kritik hastalık tablosu ise olguların yaklaşık %20'sinde görülmektedir [73].

Hafif olgularda radyolojik bulgular çoğunlukla bulunmamaktadır. Sadece hafif semptomlar mevcuttur. Bunlar sıklıkla ateş, miyalji, halsizlik, baş ve boğaz ağrısıdır [74].

Orta seyirli vakalarda ateşe eşlik eden, solunum sisteminin semptomları ve radyografide pulmoner pnömoniye ait bulgular bulunur. Kesin tanıyı aldıktan sonra geçen ilk 24-48 saat içerisinde radyolojik olarak akciğerlerin %50'sinden fazlasında pnömonik infiltrasyon saptanan olgular da bu gruba dahildir. Bütün vakaların %80.9'u hafif ve orta grubuna uyumlu klinik seyir göstermektedir [72,74].

Kritik seyirli vakalarda taşipne (solunum sayısı $>30/\text{dk}$), dispne, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300 \text{ mmHg}$, arteriyel oksijen satürasyonu oda havasında $<\%93$ bulgularından herhangi birisi gözlemlenmektedir. Saptanan tüm olgular, %13.8'i ciddi olgulardır [72].

Hastada septik şok, solunum ve çoklu organ yetmezliği gibi bulguların gelişmesi durumunda hasta, kritik olgu olarak tanımlanır. Saptanan bütün olguların %4.7'si ise kritik olgu tanımına uymaktadır [72].

COVID-19'da bir diğer hastalık formu ise asemptomatik vakalardan oluşmaktadır. Fakat asemptomatik vakalar çoğunlukla saptanamadığı için bu hastaların oranı bilinmemektedir.

Ancak asemptomatik hastalık tablosunda kişi taşıyıcı ve bulaştırıcı olmaya devam etmektedir [75,76].

Bazı vakalarda, ilk haftanın sonunda hastalık tablosu kritikleşerek pnömoni, solunum yetmezliği ve hatta ölümle sonuçlanabilmektedir. Bir araştırmada, asemptomatik vakaların toraks BT görüntüsünün; %50'sinde COVID-19 için tipik olarak varsayılan buzlu cam görüntüsü gibi bulguların varolduğu, %20'sinde de atipik radyolojik görüntüler gözlemlenmiştir. Asemptomatik olarak sınıflandırılan olguların %20'sinde ise ilerleyen dönemde semptomlar belirmiştir [71,77,78].

COVID-19'a bağlı komplikasyonlar arasında pulmoner deformiteler, septik şok ve akut böbrek hasarı, ARDS sayılabilir. Kritik olgularda ARDS sık rastlanan bir komplikasyondur ve dispnenin ardından fazla zaman geçmeden meydana gelebilir. Yapılan bir meta-analizde yoğun bakım desteği alan vakalarda, %32.8 ARDS, %13 akut kalp hasarı, %7.9 akut böbrek hasarı, %6.2 ise şok tablosu saptanmıştır. Aritmi, kardiyomiyopati, emboli ve tromboembolik bulgular diğer komplikasyonlar arasındadır [73].

2.4.Tüberkülozun İmmünolojisi

TB enfeksiyonunda immünoloji ana tema olarak rol almaktadır. Çünkü MTBC ile enfeksiyon, kişinin bağışıklık tepkisine bağlı olarak sonuçlanmaktadır [79].

Tüberkül basilleri akciğer alveollerine ulaştığında, akciğerlerdeki bağışıklık hücreleri olan; makrofajlar, DC'ler, monositler ve nötrofiller bakteriyi fagosite ederler ve böylece MTBC'ye karşı gelişen en erken doğal savunma mekanizmasını oluştururlar [52].

İçinde bakteri bulunduran fagozomların, asitleşerek antimikrobiyal bölmelere dönüşmesi de, MTBC'ye karşı savunmanın temel bir prensibidir. Fakat, konakçının immün sistemi etkeni her ne kadar baskılamaya çalışsa da bazı durumlarda MTBC konakta varlığını sürdürebilir. Çünkü mikroorganizma immün sistemden kaçış için sayısız strateji geliştirmiştir [52].

2.4.1.TB'de Doğal Bağışıklık Tepkisi

TB'de, konakçı ve patojen arasındaki ilk etkileşim doğal bağışıklık hücreleri ile gerçekleşir. Doğal bağışıklık, yalnızca mikobakteriyel enfeksiyona karşı ilk savunmada yer almakla kalmaz, aynı zamanda enfeksiyonun ilerlemesinde ve MTBC'nin uzun vadeli kontrolünde de hayati bir rol oynar. Dolayısıyla, doğal bağışıklık hem erken anti-mikobakteriyel savunmalar hem de TB enfeksiyonunun devam eden kontrolü için çok önemlidir. İlk fiziksel ve fagositer liderliğindeki savunma, solunum yolu mukozasının (burun, bronşlar ve alveoller) ve hava yolu epitelyal hücrelerinin (AEC'LER) oluşturduğu yapı tarafından gerçekleştirilir. Bu savunma hattı, makrofajlar, DC'ler gibi fagositer hücreleri ve T hücrelerini bünyesinde barındırır. Solunum yolu

makrofajları mikobakterilere karşı yanıt ve savunma için bir dizi proinflatuar sitokin ve kemokin üretir [52,80].

Alveoller, gaz değişiminde görev alan epitelyal Tip 1 hücrelere ve patojenlere yanıt olarak makrofajlara benzer şekilde hareket eden, bakterisidal peptitler ve sitokinler üreten Tip 2 epitel hücrelere sahiptir. Tip 2 epitel hücreleri ayrıca akciğerlerde tutulum gösteren MTBC dahil çok sayıda patojen üzerinde etkili olabilen ve hava-sıvı gerilimini azaltan hidrofobik sürfaktan proteinler de üretir [81,82].

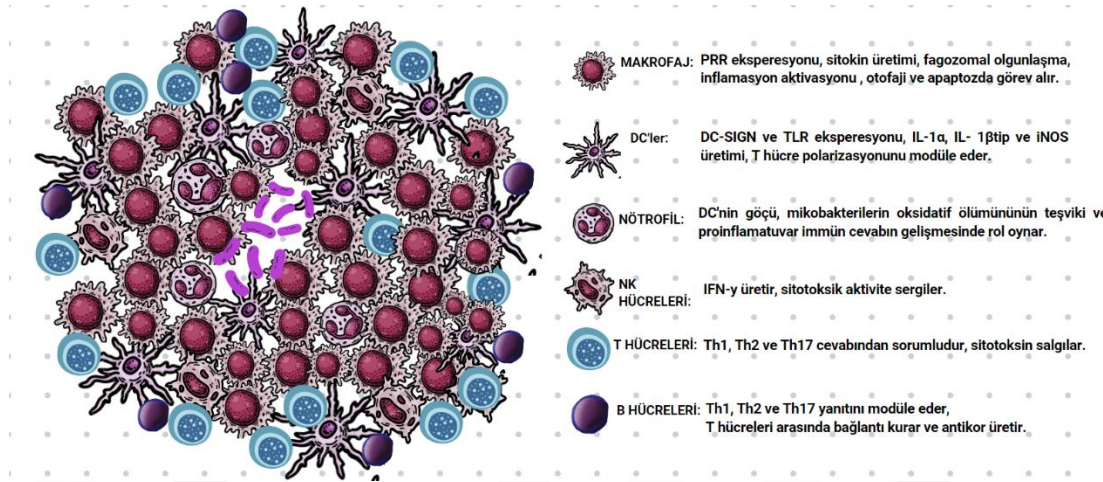
AEC'ler yüzeylerindeki reseptörler sayesinde patojenle ilişkili moleküler kalıpları tanıyabilir. Bu reseptörler, sitokinlerin ve efektör moleküllerin üretimine aracılık ederek, etkili bir immün cevap oluşmasına katkıda bulunur [83].

Makrofajlar, enfeksiyonun birçok savunma aşamasında yer aldıkları için, TB enfeksiyonundaki rolü çok önemlidir. Fagozom oluşturarak, toksik oksijen ve nitrojen ara ürünlerini üreterek, sitokin salgılayarak ve bunlar gibi çok sayıda mekanizma ile basili ortadan kaldırırlar. Akciğerde yerleşik olarak bulunan makrofajlar, MTBC dahil olmak üzere çeşitli yabancı partiküller, alerjenler ve havadaki mikroorganizmaları fagosit ederek bunların yok edilmesinde önemli bir görev üstlenirler. Bulundukları çeşitli alanlara ve işlevlerine göre, akciğer makrofaj popülasyonları temel olarak bronşiyal makrofajlar, alveolar makrofajlar (AM) ve interstisyel makrofajlar olarak sınıflandırılır [84,85].

Makrofajlar grupları arasında en önemlileri olan AM'ler, dokularda yerleşik bir makrofaj popülasyonunu temsil eder ve inhalasyonun ardından MTBC ile enfekte olan ilk hücre tipidir. AM alt kümeleri, inflammatuar bir fenotipe sahip olan ve basillerdeki stresi indükleyebildiği düşünülen konakçı hücre popülasyonlarını içermesi, PRR'ler aracılığıyla mikobakterileri tanıyabilmesi, fagositoz yeteneği, MTBC maruziyetinden sonra TNF-a ve diğer proinflatuar sitokinleri üretebilmesi gibi mekanizmalarla yüksek oranda immünolojik yanıt verir. Bu nedenle, MTBC'ye karşı aktif bir şekilde rol oynayan hücre gruplarından. Ayrıca, enfekte olan AM'ler, basilleri ortadan kaldırmak için doğrudan bakterisidal etki gösteren, indüklenebilir nitrik oksit sentazları (iNOS) ve antimikrobiyal peptitleri sentezler [86,87].

Yapılan çalışmalarla, proinflatuar AM'lerin iki farklı alt popülasyonu olduğu bulunmuştur. Enfeksiyon sırasında, akciğerde bulunan farklı uyaranlara bağlı olarak, proinflatuar aktiviteye sahip M1 makrofajlara veya anti-inflatuar fonksiyonlara sahip M2 makrofajlara dönüşebilir. M1 makrofajlar genel olarak granülom oluşumunda ve TB enfeksiyonuna karşı inflammatuar yanıtın artırılmasında görev alır. MTBC'nin, AM'leri anti-inflatuar IL-10 ve TGF- β 'nin sentezinde rol alan M2 fenotipine doğru yönlendirebildiği

düşünülmektedir. Bu durum mikobakterinin persistansında rol oynayan önemli bir unsurdur [87,88].



Şekil 2.4. Granülomun yapısı [90].

DC'ler, basil ile ilk karşılaşan ve fagositoz yeteneği olan doğal bağışıklık hücrelerinden biridir. Bu hücreler, MTBC enfeksiyonunda hücresel immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda TLR gibi sayısız PRR'leri yüzeylerinde barındırarak, bu reseptörler yardımıyla patojene ait PAMP'ları tespit edebilir. MTBC'nin konakçı sistemine girişinden sonra, alveollerde yer alan DC'ler, MHC sınıf I ve II vasıtasıyla antijenleri T hücrelerine sunarlar. Aynı zamanda naif T hücrelerinin aktive olmasına olanak sağlar. Böylelikle, DC'lerin doğal ve adaptif immün cevap arasında önemli bir bağlantı görevi gördüğü de bilinmektedir [90].

Nötrofiller, TB odaklarında toplanan önemli bir hücre tipidir. Fagosit özelliğine sahip olan nötrofiller, hava yollarındaki etkin hücrelerdendir. Bu sebeple, TB patogenezinde önemli rol alırlar. MTBC tarafından uyarılan nötrofiller, kemokin ve proinflamatuvar sitokinler salgılayarak diğer bağışıklık hücrelerinin de aktive edilmesine yardımcı olurlar. Ayrıca bu hücrelerin, DC'lerin göçünde de önemli bir rol oynadığı ve oksidatif hasar ile granülomlarda bulunan mikobakterilerin yok edilmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu hücrelerin, sitokin ve granül üretimiyle pulmoner TB lezyonlarında enfeksiyona karşı makrofajlarla iş birliği yaptığı düşünülmektedir [91,92].

Doğal lenfoid hücreler (ILC), mukozal yüzeylerde bulunan ve enfeksiyonun erken dönemlerinde etkili olan lenfosit alt kümeleridir. T ve B hücrelerinden farklı olarak, ILC'ler antijene özgü reseptörlerden yoksundur. Bu lenfositlerin işlevleri adaptif lenfositlerin işlevlerine benzemektedir. Transkripsiyon faktörleri ve işlevlerine göre, ILC'ler beş gruba ayrılır: Natural killer (NK) hücreler, ILC1, ILC2, ILC3 ve Lenfoid Doku İndükleyici hücreler. NK hücreleri, CD8+ sitotoksik T hücreleri gibi davranır. ILC1, ILC2 ve ILC3'ler, sırasıyla Th1, Th2 ve Th17 yardımcı T hücre alt kümeleri ile benzerlik gösterir [93].

NK hücreleri, TB enfeksiyonunda önemli roller üstlenir. Bu hücreler herhangi bir reseptöre ihtiyaç duymaksızın enfekte hücreleri öldürebilir ve patojenlere karşı doğal bağışıklıkta merkezi bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Ayrıca bu hücre grupları, enfeksiyon bölgesinde TB'ye karşı antimikrobiyal savunmayı güçlendirmede rol oynar. NK'ler makrofajları aktive etmek için daha fazla INF- γ üretebilir, CD8+ T hücreleri ve NK T hücrelerini (NKT'ler) doğrudan T hücrelere sunma gibi özellikleri bulunmaktadır. Üstlendiği bu görevler ile MTBC dahil pek çok hücre içi patojenin ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynar [94].

Bazofiller, eozinofiller ve mast hücreleri (MC) de hücre içi parazitlere karşı savunmada ve aşırı duyarlılık tip I reaksiyonlarında önemli roller oynadığı bilinen, bağışıklık sisteminin özelleşmiş efektör hücreleridir. Bu hücrelerinde içinde bulunduğu çok sayıda hücre tipi Th1 ve Th2 ilişkili sitokinlerin üretimi ve bağışıklık düzenleyici işlevleri ile konağın MTBC'ye karşı savunmasına katkıda bulunurlar [95].

2.4.2. Kazanılmış (Adaptif) Bağışıklık Tepkisi

İnsan immün sistemi, hem PAMP'ları tanıma yeteneğindeki doğal bağışıklık sisteminden hem de spesifik antijenleri tanıyan adaptif bağışıklık sisteminden oluşur. Doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri, antijene karşı bir immün cevap oluşturmak ve bu süreci yürütmek için ortak çalışır. Adaptif bağışıklık, konağın hem antijene özgü yanıtını hem de immünolojik bellek oluşturmasını sağlarken, doğal bağışıklık bu işlevlere sahip değildir. Adaptif bağışıklık, humoral ve hücrel olmak üzere iki alt sisteme ayrılır. Humoral bağışıklık yanıtı, enfeksiyonu önleyebilen veya antijeni nötralize etmek için patojenlere bağlanabilen, antijene özgü antikorları salgılayan B hücrelerinden meydana gelir. Adaptif bağışıklık sisteminin T hücre aracılı sistemi veya hücrel immün cevap ise yardımcı T (CD4+ T helper) ve sitotoksik T lenfositlerinden (CTL, CD8+ T) oluşur [96].

DC'ler, MTBC antijenlerini MHC ile sunarak adaptif bağışıklığı başlatan profesyonel antijen sunucu hücrelerdir. Enfeksiyon sırasında DC'ler olgunlaşıp, antijene özgü T hücre cevabını başlatmak için yakın bölgelerdeki lenf düğümlerine göç eder. Enfeksiyonda DC göçü için myeloid hücreler tarafından salgılanan ve INF- γ yanıtlarının indüklenmesi için önemli bir sitokin olan IL-12 gereklidir. Adaptif bağışıklıkta rol alan antijene özgü T hücreleri, hem enfekte göçmen DC'ler hem de enfekte olmayan ve lenf düğümünde yerleşik DC'ler tarafından aktive edilebilir. Enfeksiyon sırasında DC'lerin ve T hücrelerin uygun etkileşimi, MHC ekspresyonu, ko-stimülatör moleküller ve sitokinlerin rol aldığı antijen sunma işlemi sayesinde gerçekleşir [97,98].

Aktive olmuş CD4+ T lenfositler, sitokinlerin spesifik alt kümelerini salgılayan Th1 veya Th 2 hücrelerine farklılaşır. Genel olarak, Th1 hücreleri IFN- γ ve TNF- α sitokinlerini salgılamak, Th2 hücreleri tarafından IL - 4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sitokinleri salgılanır. Th1 immün yanıtı, güçlü

bir hücre aracılı CTL yanıtı ile bağlantılıyken, Th2 yanıtı, humoral veya antikor aracılı immün yanıt ile ifade edilir. Th1 hücreler tarafından salgılanan IFN- γ ve TNF- α sitokinleri ile birlikte güçlü bir CTL yanıtının gelişmesi MTBC gibi hücre içi patojenlerin yok edilmesinde önem arz etmektedir. Th1 immün cevabın uyarılması, makrofajlar ve DC'ler gibi antijen sunan hücreler tarafından üretilen IL-12'ye bağlıdır. Bu sebeple, birçok intrasellüler patojene karşı hücrel immün cevabı başlatmak için IL-12 gereklidir. CD4 hücrelerinin alt tipi olan Th2 fenotipinin gelişmesinde ise IL4'ün etkisinin IL12'ye baskın olduğunu düşünülmektedir. Th2 hücrelerinin B hücresi gelişimi ve antikor üretimi için daha önemli olduğu kabul edilmektedir. [99,100].

Tablo 2.2. Tip 1 ve Tip 2 Sitokinlerin Hücrel Kaynakları [99].

Köken Aldığı Hücre Tipi	Sitokinler	
	Tip 1 (Th1)	Tip2 (Th2)
CD4+ T Hücre	IL-2, IFN-g, IL-12, TNF- β	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13
CD8+ T Hücre	IL-2, IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-10
NK Hücreleri	IFN-g, TNF-b	
Monosit/ Makrofaj	IL-12	IL-6, IL-10
B Hücre	IL-12, TNF- β	IL-6, IL-10
DC	IL-12	
Nötrofil	IL-12	
Mast Hücreleri	IL-2, IFN-g, IL-12, TNF- β	IL-4, IL-5, IL-6
Eozinofil	IL-2, IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-6

Doğal bağışıklığın TB enfeksiyonuna karşı ilk defansif reaksiyonları oluşturması ve konakçı sistemini adaptif immün yanıtı hazırlamasının ardından gelişen, özellikle T hücre aracılı adaptif bağışıklık, TB'nin kontrolünde kritik bir rol oynar. TB'ye karşı kazanılmış bu immün yanıt, bağışıklık sisteminde rol alan hücre grupları ve yolakların aktivasyonu ile gerçekleşir. Adaptif bağışıklık, özetle; T hücre aktivasyonunu ve efektör mekanizmalarını içeren hücrel immün cevaptan ve B hücre matürasyonu ile birlikte antikor üretimini sağlayan humoral immün cevaptan oluşur. Yardımcı T hücreler sayesinde antijene özgü B hücre yanıtı ve gelişimi sağlanır. B hücreleri ise T hücre aktivasyonunda önemlidir. Kazanılmış bağışıklık sisteminin spesifik bir özelliği de, hatırlama yeteneğinin bulunmasıdır. Bellek T ve B hücreleri antijeni tanıdıktan sonra, antijen deneyimi olmayan (naiv) T veya B hücrelerinden niceliksel ve niteliksel olarak daha üstün olan efektör tepkiler üretirler [89, 97, 101].

TB enfeksiyonunda özellikle; Th1, Th2 ve Th17 CD4+ efektör T hücreleri, CD4+ regülatör T hücreleri ve CD8+ T hücresi popülasyonları önemlidir [102].

T hücresi alt kümelerinin aktivasyonu, T hücresi reseptörlerine peptit antijen sunumunda rol alan MHC sınıf I ve MHC sınıf II moleküllerini içeren, konakçıya ait MHC sistemi tarafından gerçekleşir. Çok çeşitli TCR'lerin varlığı ve bunların yeniden düzenlenmesi T hücrelerine geniş bir antijen yelpazesini tanıma yeteneği kazandırır [103].

Antijene özgü T hücrelerin sitokin salgılaması ve antimikrobiyal aktiviteleri, MTBC enfeksiyonuna karşı adaptif immün yanıtın temel özelliklerindendir. CD4+ T hücreleri, hücre içi MTBC replikasyonunu engellemek için enfekte makrofajlarla etkileşime girer [52].

CD4+ T hücreli bağışıklık kontrol mekanizmaları hakkında pek çok şey hala tam olarak bilinmemektedir. Fakat TB'ye karşı T hücre yanıtının asıl amacı temizlenemeyen basillerin bakteriyel büyümesini kontrol altına almaktır [59].

Bu hücrelerin MTBC'ye karşı koruyucu tepkide en önemli hücre gruplarından biri olduğu bilinmektedir. Farelerle yapılan çalışmalarda, enfeksiyonun kontrolü için CD4+ T hücre alt kümesinin gerekliliği gösterilmiştir. İnsanlarda ise HIV ile komorbite durumunda, CD4+ T hücre kaybının hem akut hem de reaktivasyon TB'sine duyarlılığı büyük ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Çok sayıda çalışma, enfekte deneklerden alınan CD4+T hücrelerinin, çok çeşitli mikobakteriyel antijenlere yanıt olarak IFN- γ ürettiğini göstermektedir. Dolayısıyla CD4+T hücrelerinin birincil görevinin, muhtemelen hücre içi organizmaları kontrol edebilen veya yok edebilen, makrofajları aktive etmek için görev alan IFN- γ ve diğer sitokinlerin üretimi olduğu öne sürülmektedir. Bu hücrelerin IFN- γ üretiminde rol alması, şüphesiz en önemli efektör işlevlerinden biridir. Fakat bu hücrelerin MTBC enfeksiyonunu kontrol etmede daha az etkinlikte olsa da farklı rolleri kesinlikle bulunmaktadır [104,105,106].

Fare modellerinde yapılan çalışmalarda, düşük dozda MTBC ile enfekte edilen fareler, enfeksiyondan 6 ay sonra başlayacak şekilde anti-CD4 antikorlu ile tedavi edilmiştir. LTBE'yi takiben ortaya çıkan CD4 T hücre tükenmesi, enfeksiyonun hızlı bir şekilde yeniden aktifleşmesine neden olmuş ve denek fareler, akciğerlerinde bulunan yüksek bakteri yüküne yenik düşmüştür [107].

CD4 + T hücreleri, IFN- γ üretimi dışında, TB'ye karşı bağışıklık tepkisine farklı mekanizmalarıyla da katkıda bulunmaktadır. CD4+ T hücrelerinin, CD8+ T hücre efektörü olduğu, hafıza fonksiyonlarının hazırlanmasında ve sürdürülmesindeki potansiyel önemi viral modellerde gösterilmiştir. Ayrıca, yeterli B hücresi tepkileri için CD4+ T hücrelerinin önemi bilinmektedir. CD4 + T hücreleri ayrıca, IL-2 dahil olmak üzere IFN- γ 'ye ek olarak çok sayıda sitokin üretebilir. Belli bir zamanda, makrofaj veya bağışıklıkta rol oynayan diğer hücrelere yakın bir lokasyonda CD4 + T hücreleri tarafından sitokin üretimi, enfeksiyonun

kontrolü için önemlidir. Son olarak, enfekte hücrelerin CD4 + T hücreleri tarafından apoptozu veya parçalanması da enfeksiyonun kontrol edilmesinde rol oynayabilir [108].

Konakçıda, T hücrelerin MTBC enfeksiyonuna karşı önemi, HIV pozitif bireylerde daha net anlaşılmaktadır. Bu bireylerde, hem primer TB hem de LTBE reaktivasyonuna karşı duyarlılığının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. CD8+ T hücrelerin de MTBC'ye karşı immün cevapta CD4+ T hücreleri gibi kritik rol oynadığı ancak daha karmaşık roller sergilediği son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır [109].

MTBC bir hücre içi parazit olduğu için, sahip olduğu antijenler, sitozolik antijen işleme ile ilişki taşıyıcılar (transporter associated with antigen processing, TAP) yardımıyla vakuolar veya fagozomal bölmelerde işlenerek sunulur. Bu antijenlerin tanınması, CD4+ ve CD8+ T hücreleri gibi antijen sunulan hücrelerde yeni ve çok sayıda sinyal yolağının aktivasyonuna sebep olur. Bu yolaklarda, kritik fonksiyonlara sahip proinflamatuvar sitokinler olan IL2, INF- γ ve TNF üretilir [109, 110].

CD8+ sitotoksik T hücreleri yüzeylerinde bulunan reseptörler (TCR) ile enfekte hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC Sınıf I moleküllerindeki MTBC antijenlerini tanır ve bunlara bağlandığında çeşitli granülleri salgılar. CD8+ T hücreleri tarafından salgılanan perforin, granzim ve granülizin gibi granüller veya Fas-Fas ligand etkileşimi yoluyla apoptozun indüklenmesiyle MTBC ile enfekte hücreleri öldürür [111].

CD8+ T hücreleri, hem klasik MHC moleküllerini (1a: HLA-A, -B, -C) hem de klasik olmayan MHC moleküllerini (HLA-E molekülleri, glikolipid ilişkili grup 1 CD1 moleküller ve mukoza ilişkili değişmez T hücreleri (MAIT) tarafından sunulan MTBC'ye özgü antijenleri tanıma kapasitesine sahiptir [102,112].

CD8+ T hücreleri IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-17, IL-10 ve TGF- β gibi çok sayıda sitokin üretir. Bu hücreler aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde de görev alır ve böylelikle makrofajlarda dahil olmak üzere içerisinde basil bulunan hücreleri aktive ederler. IFN- γ , CXCL9, 10, 11 gibi çeşitli kemokinlerin üretimini de tetikleyerek, hücrelerin granüloma doğru göçünü indükleyebilir. CD8+ T hücreleri tarafından IL-2 üretiminin, T hücre proliferasyonu için gerekli olduğu düşünülmektedir fakar bununla ilgili çalışmalar yeterli değildir. Bu hücrelerin ayrıca, immün sistemde düzenleyici görev alan IL-10 ve TGF- β gibi düzenleyici sitokinleri de ürettiği bilinmektedir [102].

MTBC enfeksiyonuna karşı bazı geleneksel olmayan T hücreleri vardır ve bu hücreler periferik dolaşımda bol miktarda bulunur. Bunlar, bakteriyel metabolit ve lipidler gibi antijenleri tanırlar. Bu sebeple, sitoliz ve sitokin üretimi yaparak enfeksiyona hızla yanıt verip, efektör fonksiyonlarını hızlı bir şekilde uygulayabilirler. Bu T hücrelerinin efektör fonksiyonu bir bakıma,

doğal ve adaptif immün cevap arasında bir köprü olarak da rol oynar. Geleneksel olmayan bu T hücreleri kendi arasında MAIT hücreleri, NKT hücreleri ve gama delta ($\gamma\delta$) T hücreleri olarak sınıflandırılır [113].

MAIT hücreleri akciğer mukozasında yoğun olarak bulunmaktadır ve bu hücrelerin lokal olarak oluşan immün cevapta ve homeostazda önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir. Yerleşik olarak bulunan bu hücreler TB ile enfeksiyona IFN- γ , TNF- α ve granzim üretimi ile yanıt verebilir [114].

NKT hücreleri, NK hücre antijenlerini eksprese eden Tip1 NKT ve Tip2 NKT hücreleri olmak üzere çok çeşitli TCR repertuarına sahiptir. Bu T hücreleri aktivasyonlarını takiben farklı sitokin ve kemokinlerin senteziyle, potansiyel bir immünoregülatör olarak görev alır. Ayrıca, NKT hücreleri IL-21 salgılamasıyla, B hücreleri tarafından immünoglobulin üretimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir [113,115].

$\gamma\delta$ T hücrelerinin, CD4 veya CD8 markırlarından yoksun olmalarına rağmen TB enfeksiyonuna karşı savunmada önemli oldukları açıkça gösterilmiştir. Bu $\gamma\delta$ T hücreleri PRR'ler açısından zengindir, dolayısıyla antijen sunucu hücreler vasıtasıyla PAMP'lar tarafından aktive edilebilir. Aktivasyonun ardından IFN- γ , TNF- α ve IL-17 gibi sitokinler üretirler. Bu hücrelerin IFN- γ üretiminin ana kaynağı olduğu bulunmuştur. $\gamma\delta$ T hücreleri, aynı zamanda DC'lerin olgunlaşmasına da katkı sağlar ve böylelikle MTBC ile enfeksiyonun kontrolünde yardımcı rol oynar [116].

Tam olarak ortaya çıkarılmamış olsa da çok sayıda hücre içi bakteriye karşı korumada B hücrelerinin önemli olduğu bilinmektedir. Bu hücreler, T hücrelerine antikör sunma yeteneklerinin yanı sıra sitokin üretiminde de rol oynarlar. Sitokin üretme yeteneği B hücrelerinin antikordan bağımsız bir işlevidir. Bu bağımsız sitokin üretimiyle düzenleyici rol oynamasından ziyade inflamatuvar da görev aldığı söylenebilir. B hücreleri efektör alt kümeleri ile Th1 ve Th2 hücre tipi sitokinlerin üretimi sayesinde, naiv CD4+ T hücrelerinin farklılaşmasına yardımcı olabilirler. IL-10 ve IL-35 gibi interleokinleri salgılayarak inflamasyona karşı regülatör olarak görev yapabilirler [117,118].

B hücreleri, MTBC enfeksiyonu sırasında IL-7'yi düzenleyerek akciğerlere nötrofil göçünün düzenlenmesini destekler. Böylece diğer immün sistem hücrelerinin efektör fonksiyonlarına yardımcı olabilir. Ayrıca B hücrelerinin mikobakteriyel antijenleri, CD4+ T hücrelerine, splenik muadilleri kadar etkili bir şekilde sunduğu gözlemlenmiştir. B hücrelerinin MHC II ekspresyonuyla, mikobakteriyel antijenleri CD4+ T hücrelerine sunabildiği düşünülmektedir. Diğer taraftan, B hücreleri makrofaj farklılaşmasını indükleyebilen sitokinlerin

üretimini yaparak TB enfeksiyonu sırasında akciğerde yerleşik makrofajların biyolojik işlevlerini düzenleyebilir [118].

B hücreleri antikor salgılayan hücrelere dönüşebilen tek hücre tipidir. Bu hücreler tarafından MTBC'ye özgü antikor üretimi, basillere karşı konak savunma mekanizmalarına katkıda bulunmaktadır. LTBE'li bireylerde oluşan antikor profilinin, aktif TB hastalarındaki antikora kıyasla, farklı fonksiyonel ve glikozilasyon paternleri sergiledikleri gösterilmiştir [119].

Antikorların, MTBC'nin arabinomannan yapısına karşı opsonizasyonu kolaylaştırabildiği ve patojenin hücre içinde hayatta kalmasını engelleyebildiği bildirilmiştir. Ayrıca, IgA gibi farklı MTBC yüzey antijenlerine özgü antikorlar sayesinde, IgA Fc reseptörlerinin ekspresyonundan bağımsız olarak MTBC alımını bloke edebilir. Bu spesifik IgA'nın, mukozal immünitede MTBC'ye karşı önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu durum enfeksiyona karşı humoral immünitinin koruyucu etkisini de göstermektedir [120,121,122].

2.5. COVID-19'da Steroid Tedavisi

Şiddetli ve kritik seyreden COVID-19'lu hastalarda, ağırlıklı olarak interlökinler (IL-2, IL-6, IL-10), IFN- γ , IP10, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), TNF- α ve lenfopeni ile birlikte sistemik inflamatuvar molekül seviyeleri yükselir. Ayrıca, akciğerlerdeki yüksek immün hücre infiltrasyonları, ciddi COVID-19 hastalarında şiddetli inflamasyona, hücrel immün yanıt yetmezliğine ve bir sitokin fırtınasının başlamasına neden olur. Tüm bu bilinenler birlikte ele alındığında, inflamasyon; COVID-19 hastalığı patolojisindeki başlıca dinamik bir olay olarak gözükmektedir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 tedavisinde birincil hedeflerden biri deksametazon, prednizon, metilprednizon ve hidrokortizon dahil olmak üzere steroidler gibi anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavi ederek inflamasyonu hafifletmektir [5,2,5,123].

Steroidler arasında, günlük 6 mg dozda (oral veya intravenöz) uygulanan deksametazon, şiddetli COVID-19 vakalarını tedavi etmek için tercih edilen seçenektir. Alternatif KST'lerin kullanıldığı durumlarda, aktivite süresi ve uygulama sıklığı dikkatle değerlendirilmelidir.

Tablo 2.3. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve CDC Tarafından Önerilen COVID-19 Tedavi Önerisi [5]

Hastalık Şiddeti	Hastaneye Yatış	Tıbbi Destek	Tedavi Rehberi
Hafif - Orta	Hayır	Hayır	Anti-SARS-CoV2 antikorları, Bamlanivimab ve Etesevimab, yüksek riskli vakalar için acil kullanım izni olarak önerilir; deksametazon önerilmemektedir.
Hafif - Orta	Evet	Hayır	Deksametazon verilmemelidir. Remdesivir yüksek riskli vakalarda kullanılabilir.
Şiddetli	Evet	Oksijen desteği var, ancak yüksek akış cihazı veya havalandırma desteğine gerek yok.	Remdesivir (minimum oksijen desteği için tek başına) ve/veya deksametazon kullanılabilir. Deksametazon ile Tocilizumab kombine tedavi
Kritik	Evet	Yüksek akış cihazı veya havalandırma ile oksijen desteği	Remdesivir ve/veya deksametazon kullanılabilir. Deksametazon ile Tocilizumab kombine tedavi
Kritik	Evet	İnvaziv ventilasyon veya ECMO(ekstrakorporeal membran oksijenasyonu)	Deksametazon kullanılabilir.

Mevcutta kullanılan spesifik bir tedavi olmamasına rağmen, NIH ve CDC, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için hastalık şiddetinin çeşitli aşamalarında remdesivir, KST ve anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorların kullanılmasını önermektedir. Anti-SARS-CoV-2 antikorları olan Bamlanivimab ve Etesevimab, COVID-19'un hastaneye yatış gerektirmeyen erken evrelerinde acil kullanım için önerilmektedir. Yine de, hastaya verilen bu tedavi ile ciddi hastalığa ilerleme riski yüksektir. Antiviral bir ilaç olan remdesivir, Federal İlaç İdaresi (FDA) tarafından çoğunlukla oksijen desteğine ihtiyaç duymayan hastanede yatan bireyler arasında, hastalık ilerlemesi riski yüksek olan hastaları tedavi etmek için onaylanmıştır. Hastanede yatış ve oksijen desteği gerektiren COVID-19 vakaları için, tek başına veya remdesivir ile kombinasyon halinde deksametazon kullanılarak steroid tedavisi önerilir. Bu hastalar için şu anda deksametazon ile birlikte Tocilizumab tedavisi önerilmektedir [123].

Steroidler, SARS-CoV-2 gibi enfeksiyonun neden olduğu enflamasyonu azaltmak için yararlı olan anti-inflamatuvar aktivitelere sahip olsa da, özellikle altta yatan sağlık sorunları olan kişilerde immünosüpresif özellikleri nedeniyle tedavide kullanımlarına çok dikkat edilmelidir. Bu gibi durumlarda, steroid uygulaması yalnızca hastalık semptomlarını şiddetlendirmekle kalmaz,

aynı zamanda pnömoni gibi fırsatçı ikincil enfeksiyon riskini veya TB gibi mevcut pulmoner bulaşıcı hastalık seyrinin kötüleşmesini de artırabilir. Bununla birlikte, LTBE vakaları, anti TNF- α antikorları veya steroidler ile tedavi de dahil olmak üzere, bağışıklığı tehlikeye atan sağlık koşulları varlığında, semptomatik aktif TB'ye reaktive olabilir [3].

COVID-19 vakaları, tek başına veya antiviral ajanlara ek olarak steroid tedavisine başlamadan önce aktif TB veya LTBE açısından taranmamaktadır [3].

Randomize COVID-19 Tedavisi Değerlendirmesi (RECOVERY) çalışmasında, oral veya inhale deksametazon uygulamasıyla, solunum desteği almayanlara kıyasla mekanik ventilasyon veya oksijen desteğindeki COVID-19 hastalarında daha düşük ölüm oranı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu çalışmadaki birçok hastada diyabet, kalp hastalığı, TB ve HIV gibi komorbiditeler bulunmaktadır. Bu çalışma, NIH'in yalnızca ağır hasta COVID-19 vakalarını tedavi etmek için günde bir kez 6 mg deksametazon dozu kullanılmasını önermesine yol açmıştır. Bununla birlikte, diğer KST'lerin biyolojik olarak etkili dozu bilinmemektedir [123,124].

Yapılan başka çalışmalarda da metilprednizolon, deksametazon, hidrokortizon ve prednizonun oral veya intravenöz olarak uygulanmasının, ARDS'li COVID-19 hastalarının ölüm oranını azalttığı bildirilmiştir [125].

Uzun süreli tedavi veya artan steroid dozunun, şiddetli veya kritik hastalık semptomları olan COVID-19 hastalarında viral klirensi iyileştirmede gözlemlenmiştir. Bu nedenle, steroidin yalnızca uygun bir terapötik pencere süresi içinde COVID-19 vakalarına faydalı olabileceği görülmektedir [126,127].

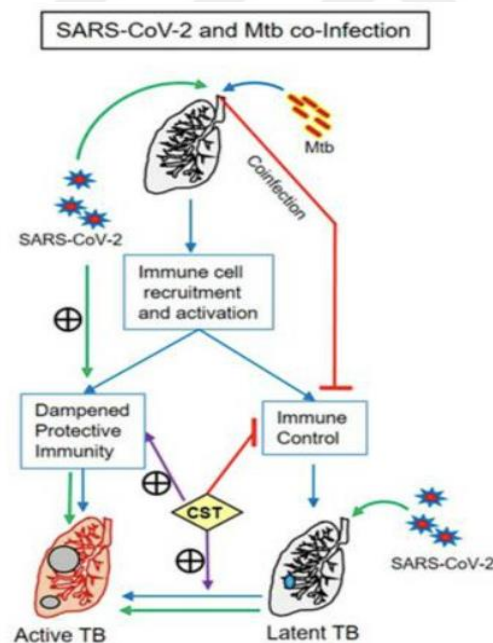
2.6. Steroid Tedavisinin LTBE Üzerine Etkisi

TB'ye ait kılavuzlar, 2-4 hafta veya daha uzun süre >15 mg/gün dozunda steroid (prednizon veya eşdeğeri) alan bireyleri, MTBC ile enfekte olmaları halinde TB riski taşıyan bir grup olarak tanımlar. Bu dozda bu tür ilaçlarla aktif TB gelişme riski sekiz kat artmaktadır. Bununla birlikte, oral steroid kullanıcıları arasında LTBE epidemiyolojisi, tarama ve tedavisi hakkında çok fazla bilgi bulunmamaktadır [127,66].

LTBE'nin steroid alanlar ile almayanlar arasındaki prevalansının daha düşük olması muhtemelen gerçeği yansıtmamaktadır. Bu ilaçların, Tüberkülin Deri Testi (TDT) reaktivitesini baskılaması, bu konuda bilinen yeteneğinin bir yansımasıdır. Sistemik steroidler tarafından TDT'nin baskılandığına dair kanıtlar göz önüne alındığında, TB kılavuzları, steroid alıcıları arasında pozitifliği belirtmek için normalden daha düşük bir TDT eşiği olan ≥ 5 mm endürasyon çapının kullanılmasını önermektedir ancak bu da kanıta dayalı değildir [128].

Massachusetts Genel Hastanesi tarafından yayınlanan COVID-19 için sağlık acil durum kılavuzu, TB öyküsünün belgelenmesini ve prednizon uygulamasından önce tarama yapılmasını önermektedir. Klinisyen tarafından tercih edilen deksametazon veya başka bir steroid kullanılırken aynı öneriler dikkate alınabilir. Önceden aktif TB veya LTBE öyküsü olmayan vakalar için, negatif test sonucu, bu hastaların steroid tedavisine başlamasındaki aktif hastalık riskinin sıfır veya daha az olduğunu destekler. Pozitif veya belirsiz sonuçlar, bilinen LTBE geçmişi olan bireylerin, steroid tedavisi üzerine LTBE'yi reaktivasyon riski yüksek kabul edilir. Her iki senaryoda da spesifik olarak, steroid tedavisi iki haftadan daha kısa bir süre için verilirse, bu kişiler düşük risk altında kabul edilir; ancak steroid kullanımı iki haftayı aşarsa LTBE reaktivasyonu açısından yüksek risk altındaki kişiler olduğu kabul edilmektedir [129].

COVID-19'da steroid tedavisinin, LTBE'nin immünosüpresyonu ve reaktivasyonu açısından önemli endişeler taşımaktadır. Bu ilaçları içeren klinik çalışmalarda, COVID-19 vakalarının LTBE açısından taranması ve önceki MTBC veya pulmoner TB maruziyet öyküsünün belgelenmesinin zorunlu kılınması gerekmektedir. Bu strateji hem TB hem de COVID-19 vakalarının daha iyi yönetilmesine yardımcı olacaktır. Ayrıca, tanısal taramada TB pozitif saptanan COVID-19 vakaları için koruyucu LTBE ilaç tedavisi önerilebilir [3].



Şekil 2.5. SARS-Cov-2 ile MTBC'nin koenfeksiyonunda KST'lerin rolü [3].

2.7. LTBE Reaktivasyonunda Diğer Risk Faktörleri

İmmün sistemi baskılanmış kişiler LTBE açısından yüksek risk altında sayılmaktadır ve risk altındaki bu hastalarda LTBE'nin taranması ve yönetimi için klinik uygulama kılavuzları

geliştirilmiştir. Ayrıca TB aktivasyonunda yer alan risk faktörleri yüksek, orta ve düşük risk faktörleri olarak sınıflandırmak mümkündür.

2.7.1 Yüksek Seviye Risk Faktörleri

HIV'in sebep olduğu AIDS enfeksiyonu yüksek risk faktörleri arasında yer almaktadır. HIV ölümlerinin yaklaşık 1/4'ü TB enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Çeşitli çalışmalar, HIV enfeksiyonunun 10-110 kat daha yüksek LTBE reaktivasyonu riskine yol açabileceğini bildirmiştir [130].

Yapılan bir meta-analizde, LTBE için uygulanan tüm profilaktik rejimlerinin, TDT ve HIV pozitif bireylerin aktif TB risklerini azaltacağını bildirirken, TDT negatif hastalarda etkinliğine dair net bir kanıt bulunamamıştır. Bu nedenle DSÖ, tarama testi sonuçları bilinmeyen veya pozitif olan, aynı zamanda aktif TB kanıtı olmayan tüm HIV hastalarının profilaksi almasını uygun görmüştür. Ancak tarama testi sonucu pozitif olan hastaların, koruyucu tedaviden daha fazla fayda sağlayabileceği bilinmektedir. Tarama testi sonuçları negatif olan HIV hastaları için ise, hekimler bireysel TB risklerini değerlendirmeli ve tedavi verilip verilmeyeceğine karar vermelidir [131,132].

Organ nakli yapılan hastalar da, immünsüpresif ilaç kullanmaları nedeniyle enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Bu sebeple organ transplantasyonu, LTBE açısından yüksek risk faktörü olarak yer almaktadır. Bu konu üzerine yapılan bir araştırmada, böbrek, karaciğer ve kalp nakli alıcılarının TB insidansının %0,8 olduğu bildirilmiş, böylelikle genel popülasyondan 20 kat daha yüksek olduğunu ve üç nakil türü arasında TB riskinde fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Retrospektif araştırmalar, genel popülasyondaki 0,013 insidans oranı ile karşılaştırıldığında, Amerika Birleşik Devletleri'nde renal allogreftlerden sonra %0,65-%0,8 yıllık TB insidans oranı bildirmiştir [133,134,135].

Transplantasyon sonrası TB riskinin üçüncü dünya ülkelerinde daha yüksek olacağı öngörülmektedir. Ancak yine de tüm çalışmalar, TB ve LTBE açısından transplantasyon öncesi ve sonrası dikkatli incelemeyi tavsiye etmektedir. DSÖ, organ ve hematolojik transplantasyona hazırlanan hastalarda LTBE taramasını ve tedavisini, TB insidans oranı düşük (100.000 nüfusta <100) olan yüksek veya orta gelirli ülkelere önermektedir [136].

Silikoz, serbest kristal silikon dioksitini veya silikanın solunması sonucu oluşan fibrotik bir akciğer hastalığıdır. Birçok endüstride kristalin ve silika toz parçacıklarının solunmasıyla mesleki maruziyet meydana gelmektedir. Akciğerde kristalli silikanın fagositozu, lizozomal hasara neden olarak NALP3 inflamazomunu aktive eder ve fibrozis ile inflamatuvar kaskadını tetikler. Akciğer fonksiyonundaki bozulma, hasta artık silikaya maruz kalmasa bile hastalığın

ilerlemesiyle artarak devam eder. Mikobakteriyel hastalıklar, hava yolu tıkanıklığı, akciğer kanseri ve silika tozuna maruz kalma ile yakından ilişkilidir [137].

Silikoz ve TB arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Çalışmalar, silikoz hastalarının %25-30'unda aktif TB geliştiğini ve genel popülasyona kıyasla silikoz hastalarında göreceli TB riskinin 2,8'e ulaştığını bildirmiştir. DSÖ, yüksek veya orta gelirli ülkelerdeki silikoz hastaları için LTBE için hem test hem de önleyici tedavi önermektedir. Sınırlı kaynaklara sahip ülkeler için, silikoz hastalarında LTBE'nin tedavi edilip edilmeyeceği henüz tartışılmamıştır [138].

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan ve hemodiyaliz alan hastalarda yüksek risk içeren gruba dahil edilmektedir. 1970 ve 1980'lerde, dünyadaki birçok bölge, genel popülasyona kıyasla hemodiyalize giren KBY'li hastalarda TB riskinin 10 ila 12 kat arttığını bildirmiştir. Sonradan yapılan, daha fazla sayıdaki çalışmalar diyaliz hastalarında TB riskinin 6,9 ila 52,5 kat arttığını doğrulamıştır. Şu anda, çeşitli kılavuzlar ve raporlar, KBY hastalarında LTBE'nin test edilmesini ve profilaksiyi önermektedir [138].

2.7.2. Orta Seviye Risk Faktörleri

Yapılan bir çalışmada, akciğer grafisinde eski inaktif TB lezyonları bulunan ancak yeterli tedavi almayan kişilerde TB riskinin 6 ila 19 kat arttığı bildirilmiştir. Uluslararası Tüberküloza Karşı Birlik (IUAT) çalışmaları, fibrotik lezyonları olan bireylerde 6 aylık izoniazid (INH) tedavisi ile TB insidansında %65'lik bir azalma göstererek bu grupta profilaksinin gerekliliğini kanıtlamıştır. Ancak 1950'lerden itibaren özellikle gelişmiş ülkelerde TB tedavisinin yaygınlaşmasıyla tedavi edilmeyen hasta yüzdesi önemli ölçüde azalmıştır [139,140,141].

TB prevalansının düşük olduğu gelişmiş ülkelerde, TB prevalansının yüksek olduğu ülkelere gelen göçmenler TB için önemli risk gruplarından biridir. Bu nedenle, birçok gelişmiş ülkede, yabancı uyruklu bireyler için LTBE ve TB açısından tarama ve tedavisi yapılmaktadır. Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü'ne üye olan 31 ülke üzerinde yapılan bir araştırmada, üyelerin %86,2'sinin göçmenlere aktif TB taraması yaparken, yalnızca %55,2'sinin LTBE taraması yaptığını ortaya koydu. Ayrıca, bazı ülkeler LTBE taraması için yalnızca TDT veya İnterferon Gama Salınım Testlerini (IGST) kullanıyorken, bazıları tarama için iki yöntemin kombinasyon şeklinde kullandığı belirtilmiştir [142,143].

Sağlık hizmeti çalışanları, bir sağlık hizmeti ortamında çalışmaya kıyasla genellikle hastane kaynaklı TB açısından daha yüksek risk altındadır. Hastane kaynaklı risk faktörleri; arızalı klima sistemleri (kirli havanın yeniden dolaşımına izin veren), bronkoskopi gibi prosedürlerde yeterli kişisel korumaya sahip olmayan hekimler, HIV salgınının ortaya çıkması veya TB'nin yaygın olduğu ülkelere gelen yolcu sayısının artması olabilir [138,144,145].

LTBE mahkumlar, evsizler ve uyuşturucu kullanıcıları arasında daha yaygındır çünkü bu gruplara genellikle yeterli sağlık hizmeti sağlanamamaktadır. Bu popülasyonların HIV ile birlikte enfekte olma olasılığı daha yüksektir ve uyumlu bir şekilde tedavi edilmesi daha zordur. Ayrıca hapisane gibi kapalı ortamlar, ilaca dirençli TB enfeksiyonunun yayılması için önemli bir risk faktörüdür. Birkaç çalışma, bu gruplar için profilaksinin etkinliğini değerlendirmiştir ve bu grupların LTBE açısından taranması ve tedavi edilmesi yaygın olarak önerilmektedir [138,146].

2.7.3. Düşük Seviye Risk Faktörleri

Diyabetes Mellitus'un (DM) bireylerde TB riskini arttırdığı bilinmektedir ve birçok çalışma göreceli riskin 1,16 ile 7,83 arasında değiştiğini bildirmiştir. Ancak, LTBE profilaksisini destekleyen güçlü kanıtlar mevcut değildir ve DSÖ şu anda bu hasta grubu için LTBE'nin sistematik taramasını önermemektedir. Bunun nedeni ise; DM'de TB riskinin nispeten düşük olması ve konu ile ilgili geniş örneklemli çalışmaların yapılmamış olması olabilir. Fakat TB riski, hastanın glisemik kontrolü ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bir çalışma, hastalığın kontrolünün nispeten daha zayıf olduğu bireylerde TB'nin reaktivasyon riskinin arttığını göstermiştir. Bu nedenle, glisemik kontrolü zayıf olan LTBE hastalarının tedavi edilip edilmeyeceği henüz araştırılmamıştır [134,138,147].

Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı, MTBC'ye karşı akciğer tarafından geliştirilen immün yanıtı değiştirebilir ve bu nedenle, TB enfeksiyonuna karşı bireylerin daha duyarlı olmasına sebep olabilir. Sigara kullanan kişilerde, kullanmayanlara kıyasla TB enfeksiyonu riski 2 ile 3,4 arasında değişmektedir. Tütün kullanılan grupta TB reaktivasyonu ve ölüm oranları da daha yüksektir. Uzun bir süredir araştırmacılar, tütün mamullerine maruz kalan LTBE hastalarının profilaksi alıp almaması gerektiğini tartışmaktadırlar, ancak mevcut stratejide konu ile ilgili herhangi bir öneri bulunmamaktadır. Bunun nedenleri arasında mali ve sağlık sorunları yer almaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde erkeklerin yaklaşık %50'si ve kadınların %8'i sigara içmektedir ve tütüne maruz kalan her LTBE hastası tedavi edilirse, tedavi edilecek hasta sayısı çok büyük mali ve tıbbi israfa neden olacaktır. Öte yandan yapılan başka bir çalışma, tütün kullanımının tamamen ortadan kaldırılmasının TB riskinde %14-52 oranında bir azalmaya yol açacağını tahmin etmektedir. Bu nedenle, mevcut en iyi ve en etkili strateji hala dünya çapında sigara karşıtı kampanyaları teşvik etmektir [136,138].

İdeal kilosunun altında olan bireyler de, genel popülasyona kıyasla aktif TB gelişiminde 2-3 kat risk altındadır. ATS, düşük kilo durumunu TB gelişimi için bir risk faktörü olarak görmesine rağmen, zayıf kişilerin koruyucu tedavi alıp almamaları konusunda kararsız kalmıştır. DSÖ'de, rutin testlerin ve LTBE'nin zayıf kişiler için tedavinin faydalarının önemsiz olduğunu belirtmiştir. Mevcut tavsiyeler, LTBE testlerinin ve tedavisinin yalnızca, düşük kilo

durumuna yüksek risk faktörlerinden herhangi birinin eşlik ettiği durumlarda yapılması gerektiğini belirtmektedir [136,148].

Belirsiz IGST sonuçlarıyla, lenfosit sayıları ve albümin düzeylerinin ilişkisine dair iki olası yorum düşünülmektedir. Birincisi, IGST testlerinin belirsiz sonuçları genellikle mitojen tüpündeki IFN- γ üretimindeki azalmadan veya nil tüpündeki artıştan etkilenir. Bu nedenle, IGST testlerinin belirsiz sonuçları, immünsüpresif hastalarda mitojen ve nil tüplerinde değişen IFN- γ üretimine bağlı olabilir. IFN- γ 'nın ağırlıklı olarak T lenfositleri tarafından üretildiği göz önüne alındığında, azalmış lenfosit sayıları mitojen tüplerinde IFN- γ üretimindeki azalma ile ilişkili olabilir, bu da daha yüksek belirsiz sonuç olasılığına yol açar. Bu hipotez, düşük CD4+ T hücre sayılarına sahip HIV pozitif bireylerin yüksek oranda belirsiz sonuçlara sahip olduğu gerçeğiyle de desteklenmektedir. IFN- γ temsili bir inflamatuvar sitokindir ve albümin, iltihaplanmada azalan bir akut faz reaktandır. Nil tüpünde artan IFN- γ üretimi, yüksek bir sistemik inflamatuvar sürecini temsil ederken ve belirsiz IGST sonuçlarına neden olabilir, albümin seviyesindeki azalma ise devam eden inflamasyonun ciddiyetini gösterebilir. Daha öncelerde yapılan bir araştırmada, düşük bir albümin seviyesinin belirsiz IGST sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir [149].

D vitamini makrofaj aktivasyonunda ve mikobakteriyel büyümenin kısıtlanmasında önemli bir rol oynar. Daha önceleri yapılan, D vitamininin vücudun bağışıklık sistemi üzerindeki etkileriyle ilgili birkaç biyolojik çalışma, D vitamininin MTBC proliferasyonunun baskılanmasında kesin bir rolü olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, TB basilleri tarafından, TLR'lerin tetiklenmesi üzerine, serumda yeterli D vitamini yokluğunda biyosidal etkili katelisidin üretimi bozulur. Bu konuda yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliği ile akciğer TB'si arasında anlamlı bir bağlantı olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, TB hastalarının serumunda D vitamini düzeyi sağlıklı kontrol grubundan önemli ölçüde daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, mevcut çalışma TB hastalarının şiddetli D vitamini eksikliğinden mustarip olduğunu göstermiştir. Ek daha önce TB hastalarında D vitamini eksikliğinin, mikobakterilerin kontrolünde bozulmaya yol açabileceğini öne sürmüşlerdir [150].

2.8. LTBE'nin Tanı Yöntemleri

LTBE'li bireylerin tanımlanması, hem hastalığın patogenezinin temel olarak anlaşılması hem de klinik ve halk sağlığı müdahaleleri (aktif hastalığa ilerlemeyi önlemek) için yararlıdır. LTBE tanı ve tedavisi, DSÖ'nün dünya çapında TB salgınına sona erdirmek için önerdiği müdahalelerden biri olmakla birlikte ve 2015 sonrası TB'yi tamamen bitirme stratejisinin unsurlarından biridir. Bazı yüksek gelirli ülkeler, özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada, LTBE'yi saptamak ve tedavi etmek için programlar uygulayıp ölçeğini genişletirken, gelişmekte olan ülkeler çoğunlukla, bu ortamlarda çok daha büyük bir öncelik olan aktif TB hastalığı

kontrolüne odaklanmıştır. LTBE için altın standart bir test bulunmamaktadır. Mevcuttaki tanı testleri ise, mikobakteriyel antijenlere karşı hücrel immün yanıtın varlığına dayanır [151,152].

LTBE taramasının birincil amacı, MTBC enfeksiyonuna dair kanıtları olan ve aktif TB geliştirme riski yüksek olan kişileri belirlemektir. Temel bir yol gösterici ilke, yalnızca tedaviden fayda görecektir olanların test edilmesi gerektiğidir. Buna karşılık; sağlıklı ve aktif hastalığa ilerleme riski düşük olan kişilerde LTBE taraması uygun görülmez çünkü LTBE testinin klinik hastalığın gelişimi için pozitif öngörü değeri düşüktür ve LTBE tedavisinin riskleri (ciddi hepatotoksisite gibi) herhangi bir potansiyel faydadan daha ağır basabilir [151].

Temel araştırmalar; enfeksiyona ve etkene maruziyetten, hastalığa kadar patogenetik bir süreklilik olduğunu ve bireylerin, konakçı bağışıklığındaki değişikliklere bağlı olarak aktif hastalığa ilerleyebileceğini veya patojenin tamamen elimine olabileceğini öne sürmektedir. DSÖ kılavuzları, tahmini TB'si olanlar için yüksek gelirli ve üst orta gelirli ülkelerde LTBE'yi saptamak için bir TDT'yi veya bir IGST testinin kullanılmasını önermektedir. Fakat ne yazık ki, bu testler LTBE ile aktif TB arasında doğru bir şekilde ayırım yapamaz. LTBE tarama testlerinin en önemli dezavantajlarından biri de T hücre temelli testler oldukları için bağışıklığı baskılanmış hastalarda duyarlılığın azalmasıdır [151,153].

TDT ve IGST, bellek T hücre yanıtını kullanarak, konakta MTBC antijenlerine karşı oluşan duyarlılığın ölçülmesine dayalı testlerdir. IGST'ler hem BCG aşılmasından hem de Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin (TDM) birçoğuna maruziyetten etkilenmemesi gibi nedenlerle, gelişmiş ülkelerde TDT yerine kullanılmaya başlanmıştır. IGST'lerin test mantığı, geçirilmiş TB enfeksiyonunun ardından bireylerdeki T hücrelerinin, MTBC'ye özgü antijenlerle yeniden uyarılması ve böylelikle IFN- γ salgılayarak yanıt vermesi ilkesine dayanır. Esas olarak, T hücre testlerinin kullanım alanı genellikle LTBE'nin araştırılması amacıyla [154].

2.8.1. Tüberkülin Deri Testleri (TDT)

TDT'de, geleneksel saflaştırılmış protein türevi (PPD) veya daha spesifik antijenler kullanabilmektedir. Antijen olarak PPD kullanan bu asırlık test, LTBE için önde gelen test olmaya devam etmektedir. Bunun başlıca nedeni, IGST uygulamasının daha maliyetli olması ve TDT'ye kıyasla çok daha fazla değer katmamasıdır. TDT, Mantoux yöntemiyle gerçekleştirilen intradermal enjeksiyon ile yapılan bir yöntemdir. Antijenlere karşı sağlam hücrel bağışıklığı olan bir kişide, 48 ila 72 saat içinde gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR) meydana gelir. Bu ADR, enjeksiyon bölgesinde deride eritem (kızarıklık) ve sertleşmeye neden olur ve enjeksiyon bölgesinde oluşan endurasyonun çapı milimetre cinsinden ölçülür. PPD yönetiminin uygulanması ve okuması, eğitim ve beceri gerektirir. PPD antijenlerine karşı hücrel bağışıklığın; bazen çevresel TDM'ler veya BCG aşılmasından kaynaklanan benzer antijenlere ve

hastanın geçmişte elimine edilmiş önceki bir enfeksiyona maruziyeti yansıtabileceğini unutmamak gereklidir [151,155,156].

TDT'nin düşük reaktif maliyeti, donanım maliyeti olmaması, sınırlı beceri gereksinimi ve laboratuvar gereksinimi olmaması gibi çeşitli avantajları olsa da, iki büyük sınırlaması vardır: PPD tabanlı TDT'nin özgüllüğü; geç kalındığında, tekrarlanan BCG aşılması nedeniyle (rapel aşılar) ve sınırlı ölçüde TDM'lere maruz kalma gibi sebeplerle düşer ve bu sebeplerden dolayı yanlış pozitifliklere yol açabilir. Ayrıca bazı durumlarda yalancı negatifliklere de yol açabilmektedir. Bu durumlar arasında kişinin bağışıklığının baskılanmış olması (HIV enfeksiyonu ya da yetersiz beslenme gibi nedenlerle), bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaç kullanımı gibi sebepler bulunmaktadır. İkinci sınırlama ise, TB hastalığı için sınırlı prediktif değerdir. Başka bir deyişle, TDT sonucu pozitif olan bireylerin büyük çoğunluğu aktif TB hastalığına ilerlemez, dolayısıyla TDT sonucu pozitif olan hangi bireyin LTBE tedavisinden gerçekten fayda sağlayacağını bilmenin bir yolu yoktur. Ayrıca hastanın endurasyon çapının okunması için ikinci kez klinik ziyareti dezavantajları arasında sayılmaktadır. TDT'nin ayrıca tekrarlanabilirlik, endurasyon ölçümlerinde okuyucular arası ve okuyucu içi değişkenlik ile ilgili sorunları olduğu da bilinmektedir [154].

2.8.2.İnterferon Gama Salınım Testleri (IGST)

IGST'ler, MTBC'ye özgü spesifik antijenlerin, T hücrelerini stimüle etmesiyle, bu hücreler tarafından salgılanan IFN- γ düzeyini ölçen in-vitro kan testleridir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan IGST'ler QuantiFERON testi ve T-SPOT.TB testleridir. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayını alan en son IGST, QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testidir [157].

Bu testler, Erken Salgılanan Antijenik Hedef- 6 (ESAT-6) ve Kültür Filtrat Proteini- 10 'nin (CFP-10) stimülasyonu, IFN- γ 'nin T hücrelerinden salınımını ölçerler. Bu antijenler, MTBC genomunun RD1 lokusunda bulunan genler tarafından kodlanır. MTBC için TDT'den daha spesifiktir, çünkü *M.marinum*, *M.kansasii*, *M.szulgai* ve *M. flavescens* türleri dışında herhangi bir BCG aşı suşunun veya çoğu TDM'nin genomlarında kodlanmazlar [157,158].

QFT-Plus, QFT-GIT'den farklı olarak TB7.7 antijeni içermez ve antijen formülasyonları QFT-Plus ile QFT-GIT arasında değişiklik gösterir. QFT-Plus testi, üç QFT-GIT tüpü yerine dört tüpten oluşur: Bunlar, arka planda IFN- γ yanıtını ölçen bir negatif kontrol (nil) tüpü, antijenden bağımsız T hücresi tepkisini ölçen bir pozitif kontrol (mitojen) tüpü, birincil olarak CD4 T-hücre tepkisini saptamak için ESAT-6 ve CFP-10 peptit antijenlerini içeren TB1 antijen tüpü ve hem CD4 hem de CD8 T-hücre yanıtlarını saptamak için ESAT-6 ve CFP-10'dan ek kısa peptitler içeren TB2 antijen tüpüdür. TB1 antijen tüpü, ve TB7.7 antijeninin olmaması dışında, esasen QFT-GIT testiyle

aynıdır. QFT testlerinin sonuçları da niteliksel olarak pozitif, negatif veya belirsiz olarak rapor edilir [157].

Yayınlanmış meta-analizlere göre, IGST'lerin TB insidansının düşük olduğu ortamlarda LTBE tanısı için $>95\%$ özgüllüğü vardır ve bu özgüllük BCG aşılamasından etkilenmez. BCG ile aşılanmamış popülasyonlarda TDT özgüllüğü benzer şekilde yüksektir (97%). BCG uygulanan popülasyonlarda özgüllük çok daha düşüktür (yaklaşık 60%) ve bu durum, BCG'nin ne zaman ve ne sıklıkta verildiğine bağlı olarak değişkendir [154].



3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Etik Onay

Çalışma için Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15/12/2021 tarihli ve 2021/763 sayılı kurul kararı ile onay alınmıştır. (78017789/050.01.04/E_1854335)

Bu tez çalışması Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından “2022-1-TP2-4661” nolu proje olarak desteklenmiştir.

3.2. Çalışma Grubu

Çalışma, Nisan 2021- Nisan 2023 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran, daha öncesinde COVID-19 PCR testi pozitif gelmiş, immünsupresif tedavi (steroid) almış olan veya herhangi bir bağışıklık baskılayıcı komorbiditesi bulunan, 18 yaş üstü, aktif TB enfeksiyonu geçirmemiş ve daha önce anti-TB tedavisi almamış olan 280 hasta kan örneği alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması

QFT- Gold Plus testinin (QIAGEN, Hilden, Germany), kit içeriğinde bulunan 4 farklı renkte kapaklara sahip (Nil tüpü, Mitojen tüp, TB1 ve TB2 antijen tüpü) tüplerin her birine tam kan alınmıştır.

1. Tüpler hasta bilgilerini içerecek şekilde etiketlenmiştir.
2. Her bir hasta için 4 ayrı kan tüpüne 1 ml olacak şekilde ayrı ayrı kan alınmıştır.
3. Testin hemen çalışılmayacağı durumlarda kanlar lityum heparinli bir tüpe 5 ml olarak alınmıştır.
4. Örnekler QFT Gold Plus test kitine ait tüplere alınmadan önce oda sıcaklığında ($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) heparinli tüplerde bekletilmiştir.
5. Heparinli tüpte saklanan örnekler aktarılacağı zaman, önce ters-düz edilerek karıştırılıp ardından 4 tüpün her birine 1 ml olacak şekilde dağıtılmıştır.
6. Tüplerin kapakları sıkıca kapatılıp içinde bulunan antijenler ve kanın homojen bir şekilde karışması için yavaşça ters-düz edilerek karıştırılmıştır.
7. Heparinli tüpte bulunan kanlar da test kit içeriğinde bulunan tüplere alındıktan sonra, örnekler inkübasyona hazır hale getirilmiştir.

3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

3.4.1. Kullanılan Cihazlar

- Quantiferon – TB Gold Plus ELISA Yıkama Cihazı (BioTek-Elx50)
- Quantiferon – TB Gold Plus ELISA Okuma Cihazı (BioTek-Elx800)
- Güvenlik Kabini (Heraeus-HERA safe)
- Etüv (Thermo-311)
- Santrifüj (Nuve-NF800R)
- Vorteks (Heidolph, REAX top)
- Derin dondurucu (Uğur, R134a)
- Buzdolabı (İndesit)
- Mikropipet seti (Thermo Scientific)

3.4.2. Kullanılan Kimyasallar

- %70'lik Etil Alkol
- Deiyonize Distile Su

3.4.3. Kullanılan Hazır Kitler

- Qiagen QuantiFERON – TB Gold Plus Test Kiti;
- Murin anti-human IFN- γ monoklonal antikorlu kaplı Mikroplak Stripleri
- Liyofilize IFN- γ Standardı (rekombinant insan IFN- γ)
- Green Diluent (Yeşil Seyreltici)
- Konsantre ve liyofilize Konjugat (murin anti-human IFN- γ HRP)
- Yıkama solüsyonu
- Enzim Substrat Solüsyonu
- Enzim Stop solüsyonu

3.5. Yöntem

Hastalardan alınan kan örneklerinden topladığımız plazmalarda, İnterferon Gamma (IFN- γ) üretim miktarının incelenmesi amacıyla QFT- Gold Plus test kiti kullanılarak çalışılmıştır. Bir ELISA yöntemi olan bu test, tüplerde bulunan MTBC'ye özgü ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerinin T

hücrelerini uyarmasıyla oluşan immün yanıtı ölçme mantığına dayanır. Buna göre sonuçlar pozitif, negatif veya belirsiz olarak değerlendirilir.

Kit içeriğinde bulunan mitojen tüpü pozitif kontrol tüpüdür. Ayrıca kan alımının ve inkübasyon süreçlerinin doğruluğu açısından kontrol takibini sağlar. Hastalarda testin geçerliliği için mitojen tüpüne mutlaka bir IFN- γ alınmalıdır.

Nil tüpü hastanın, çalışılan testte yanlış pozitifliğe sebep olabilecek mevcut bir immün cevabın (heterofil antikor, özgül olmayan IFN- γ üretimi, vb.) varlığını veya yokluğunu tespit etmek amacıyla kullanılır.

Sonuçlar değerlendirilirken, eğer TB antijen tüpü, Nil IFN- γ IU/ml değerinin çok üzerinde bir değere sahip sahipse IFN- γ yanıtı pozitif sayılır. Nil tüpünün IFN- γ seviyesi TB Antijen tüpleri ve Mitojen tüpü için elde edilen IFN- γ seviyesinden çıkarılır.

Mitojene düşük yanıt alınması durumunda ($<0,5$ IU/ml) ve antijenlere reaktif olmayan bir yanıt oluştuğunda alınan sonuç belirsiz olarak değerlendirilmektedir. Testin geçerliliği için mitojen tüpündeki değerin Nil tüpündeki değere kıyasla ≥ 0.5 IU/mL daha yüksek olmalıdır.

Test iki aşamadan oluşmaktadır. Kit prosedürüne göre uyguladığımız ilk aşama inkübasyon aşamasıdır.

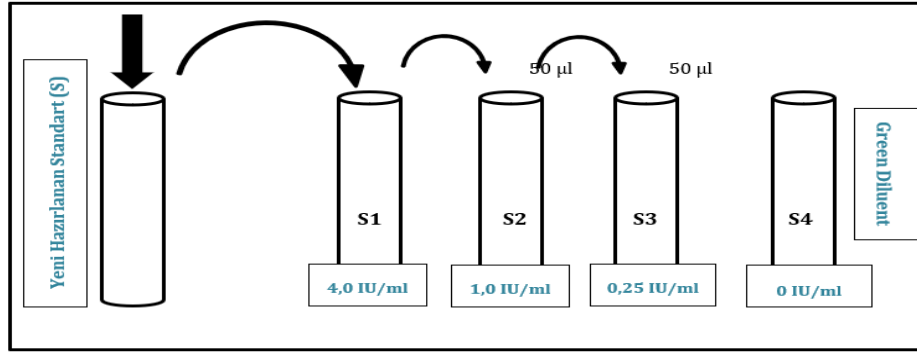
3.5.1. İnkübasyon Aşaması

- Hastalardan toplanan kan örnekleri inkübe edilmeden önce birkaç kez yavaşça alt üst edilerek tüpteki antijenlerle kanın homojen bir şekilde karışması sağlandı.
- Kan örnekleri, 37°C'de 16-24 saat boyunca dik bir şekilde inkübe edildi.
- İnkübasyonun ardından tüpler, 2500 RPM'de 15 dakika olacak şekilde santrifüj edildi.
- Santrifüj edilen kan örnekleri en az 200 μ l olacak şekilde mikropipet yardımıyla toplandı.

3.5.2. IFN- γ ölçümü ve ELISA

İkinci aşama ise IFN- γ ölçümü ve ELISA yöntemini içermektedir.

1. Plazma örnekleri ve kit içeriğindeki reaktifler, çalışmadan yaklaşık 1 saat öncesinde çıkarılarak oda sıcaklığına getirildi.
2. İnterferon gama standartı prospektüste yer alan talimatlara göre hazırlandı.



Şekil 3.1. İnterferon Gama Standartının Hazırlanışı

- a) Prospektüse göre, 4 tüp; S1, S2, S3, S4 olarak numaralandırılmıştır.
 - b) S1, S2, S3, S4 tüplerine 150 µl miktarında Green Dilüent eklendi.
 - c) S1'e 150 µl kit standardı eklendi ve karıştırıldı.
 - d) S1'den 50 µl alınıp S2'ye aktarıldı ve karıştırıldı.
 - e) S2'den tekrar 50 µl alınıp S3'e aktarıldı ve karıştırıldı.
 - f) Green Dilüent'in bulunduğu S4 tüpüne aktarım yapılmadı ve tek başına sıfır standart kullanıldı.
1. Liyofilize konsantre konjugat 0,3 ml distile su ile sulandırıldı.
 2. Konjugatlar kullanılacak strip sayısına göre hesaplanarak hazırlandı.
 3. Hazırlanmış olan konjugat, mikropılaka üzerindeki tüm kuyucuklara 50 µl olarak aktarıldı.
 4. Hazırlanmış olduğumuz 4 adet standart sırasıyla kuyucuklara 50 µl pipetlendi.
 5. Ardından kuyucuklara sırasıyla Nil, TB1, TB2, Mitojen tüplerinden toplanan hasta plazmalarından 50 µl eklendi.
 6. Aktarım işleminden sonra mikropılakanın kapağı kapatıldı ve 1 dakika boyunca yavaşça ileri geri çalkalandı.
 7. Bu işlemten sonra mikropılaka oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 2 saat inkübe edildi.
 8. İnkübasyon sırasında, bir birim yıkama tamponu 20x konsantre, 19 birim deiyonize veya distile su ile seyreltilip, iyice karıştırılarak hazırlandı.

9. Bu işlemin ardından otomatik yıkama cihazı kullanılarak, 400 µl kullanıma hazır yıkama solüsyonu ile cihazdaki yıkama talimatlarına göre 6 kez kuyucukların yıkama işlemi yapıldı.
10. Yıkama işleminden sonra her kuyucuğa 100 µl enzim substrat eklenip, 30 dakika oda sıcaklığında ve karanlık ortamda inkübe edildi.
11. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 50 µl enzim durdurma solüsyonu ekleyip, karıştırıldı.
12. Fazla bekletmeden 450 nm'lik bir filtresi ve 620-650 nm'lik referans filtresi bulunan bir mikropłaka okuyucu kullanarak, reaksiyonu durdurduktan sonra en geç 5 dakika içinde her bir kuyunun Optik Dansitesi (OD) ölçüldü.
13. Elde edilen sonuçlar excel programına aktarıldı. Bu veriler kopyalanarak QFT Software programına aktarıldı.
14. Sonuçların hesaplanmasında; OD'lere göre QFT otomatik analiz yazılımı kullanıldı.
15. Sonuçlar aşağıda yer alan tablodaki değerlere göre analiz yazılımı yardımıyla yorumlandı.

3.3. Sonuçların Yorumlanması ve İstatiksel Analiz

QFT test sonuçları test kiti içerisinde bulunan prospektüs doğrultusunda verilen talimatlar ile yorumlandı. Buna göre yorumlanma kriterleri Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Elde edilen sonuçlar ve hastaların klinik verileri SPSS 22.0 (IBM Armonk, NY, ABD) ve Excel (Microsoft Office Professional 2021) programları kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasındaki kategorik değişkenler Ki-kare, Mann-Whitney U ve Fisher's exact testleri kullanılarak hesaplandı. Parametrelerin normallik dağılımlarını saptamak amacıyla Kolmogrov-Smirnov testi kullanıldı. $p < 0,05$ olan analizler anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 3.1. QFT-Plus Sonuçlarının Yorumlanması

Nil (IU/ml)	TB1- Nil(IU/ml)	TB2- Nil(IU/ml)	Mitojen-Nil (IU/ml)	QFT-Plus Sonucu	Rapor/Yorumlama
8,0	≥ 0,35 ve ≥ %25 Nil	Herhangi bir değer	Herhangi bir değer	Pozitif	TB enfeksiyonu olası
	Herhangi bir değer	≥ 0,35 ve ≥ %25 Nil			
	< 0,35 VEYA ≥ 0,35 ve <%25 Nil		≥ 0,5	Negatif	TB enfeksiyonu olası değil
			< 0,5		
>8,0	Herhangi bir değer			Şüpheli	TB enfeksiyonu olasılığı tespit edilemiyor

4. BULGULAR

Çalışmamız, Nisan 2021 ve Nisan 2023 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran, ilaç geçmişinde steroid gibi immünosüpresanlar ile tedavi almış, COVID-19 geçirmiş olan veya herhangi bir altta yatan bağışıklık baskılayıcı hastalığı bulunan 280 hasta dahil edilerek yapılmıştır. Bu hastalardan elde edilen veriler ile istatistiksel analiz yapılmıştır. Dahil edilen hastaların, 150'i (%53,6) kadın, 130'u (%46,4) erkek hastalardan oluşmaktadır. Cinsiyet dağılımının LTBE sonuçları üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır ($p=0,928$).

Hastaların QFT test sonuçları dağılımına baktığımızda; 48 (%17,1) kişinin pozitif, 232 (%82,9) kişinin negatif olarak dağılım gösterdiğini tespit ettik. Çalışma grubuna ait yaş ortalaması pozitif hastalarda $48,88 \pm 16,97$, negatif hastalarda $44,73 \pm 16,33$ olarak hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre yaş verileri ve QFT sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p= 0,261$). Çalışma grubundaki QFT test sonuçlarını; immünosüpresanlarla tedavi, altta yatan ve en sık görülen hastalıklar, COVID-19 pozitif olan ve steroid tedavisi alanlar olmak üzere farklı risk faktörleri ile karşılaştırdık. Tüm bu demografik ve klinik özellikler Tablo 4.1.'de istatistiksel sonuçları ile birlikte gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

	QFT Pozitif n(%)	QFT Negatif n(%)	Sıklık n(%)	<i>p Değeri</i>
Toplam Hasta	48 (16,4)	232 (79,2)	280	
Cinsiyet				
Kadın	26 (17,3)	124 (82,7)	150	0,928
Erkek	22 (16,9)	108 (83,1)	130	
Yaş Ortalaması	$48,88 \pm 16,97$ (18-78)	$44,73 \pm 16,33$ (18-89)	293	0,261
COVID-19 PCR				
Pozitif	13 (28,9)	32 (71,1)	45	0,022
Negatif	35 (14,9)	200 (85,1)	235	
Steroid Tedavisi				
Alan	36 (17,1)	175 (82,9)	211	0,950
Almayan	12 (17,4)	57 (82,6)	69	
Farklı İmmünosüpresan	8 (12,1)	58 (87,9)	66	0,216
Steroid Tedavisi Alan COVID-19 Hastaları	8 (27,6)	21 (72,4)	29	0,122
Multiple Skleroz (MS)	8 (14,0)	49 (86,0)	57	0,485

Diyabetes Mellitus (DM)	7 (18,9)	30 (81,1)	37	0,758
Ülseratif Kolit (ÜK)	5 (15,2)	28 (84,8)	33	0,747
Malign Neoplazm	3 (12,0)	22 (88,0)	25	0,589
İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)	7 (28,0)	18 (72,0)	25	0,162
Crohn	1 (4,8)	20 (95,2)	21	0,142
Romatoid Artrit (RA)	2 (14,3)	12 (85,7)	14	1,000

*Farklı İmmünoşüpresan(Anti-tnf, Anti-inflamatuvar ilaçlar, Antiromatizmal vb.)

Dahil edilen hastalarda, çalışmamızla eş zamanlı olarak bakılan bazı inflamatuvar parametrelerini, yaptığımız QFT analizleri ile karşılaştırdık. Bu inflamasyon göstergeleri arasından, en sık çalışmış olan parametreleri dahil ettik. Yaptığımız istatistiksel verilere göre, biyobelirteçler ve QFT sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Çalışma gruplarına ait biyobelirteçlerin ve QFT analiz sonuçlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Biyobelirteçlerin QFT Sonuçlarına Olası Etkileri

	QFT Pozitif n(%)	QFT Negatif n(%)	Sıklık n(%)	<i>p Değeri</i>
C-Reaktif Protein				
Yüksek (>5)	23 (17,7)	101 (74,6)	124	0,899
Normal (0-5)	15 (16,1)	69 (81,7)	84	
Lenfosit Sayısı				
Düşük (<1500)	11 (13,9)	68 (86,1)	79	0,507
Normal (≥1500)	29 (17,3)	139 (82,7)	168	
Sedimentasyon				
Yüksek (>10)	13 (16,9)	64 (83,1)	77	0,528
Normal (0-10)	5 (12,8)	34 (87,2)	39	
Prokalsitonin				
Yüksek (>0,05)	3 (25,0)	9(75,0)	12	-
Normal (0-0,05)	0 (0)	0 (0)	0	
C-Reaktif Protein (mg/L), Lenfosit (x10 ³ /μL), Sedimentasyon (g/dL), Prokalsitonin (ng/mL)				

Çalışma gruplarımıza ait altta yatan hastalık verilerini kategorize ederek, inflamatuvar belirteçler ile aralarındaki ilişkiyi belirlemek için bir başka analiz yaptık. QFT pozitif ve negatif hastaların komorbiditeleri ve biyobelirteçlerini karşılaştırdığımız analizlerimizde anlamlı bir sonuç elde edemedik.

Çalışma gruplarına ait CRP değerlerinin, altta yatan ek hastalık kategorileriyle karşılaştırıldığı analiz verileri Tablo 4.3.'te yer almaktadır.

Tablo 4.3. QFT Pozitif ve Negatif Hastaların CRP Değerleri ve Komorbiditeleri

	Sıklık n(%)	QFT Pozitif (Medyan- Q1,Q3)	Sıklık n(%)	QFT Negatif (Medyan- Q1,Q3)	p değeri
Non-Komorbite	5 (10,4)	9,91 [0,73-*)	15 (6,5)	6,61 [2,62-20,30]	0,769
Otoimmün Hastalıklar	23 (47,9)	8,11 [2,79-15,00]	135 (58,2)	4,92 [1,74-18,55]	0,439
Hematoloji-Onkoloji	4 (8,3)	3,06 [0,87-*)	25 (10,8)	17,09 [6,74-40,13]	0,101
Endokrin Hastalıkları	8 (16,7)	23,31 [10,15-48,63]	35 (15,2)	9,89 [3,72- 420,4]	0,259
Üriner Sistem Hastalıkları	2 (4,2)	17,10 [4,42-*)	9 (3,9)	22,16 [5,03-51,75]	0,711
Pulmoner Hastalıkları	4 (8,3)	86,62 [2,89-221,15]	10 (4,3)	62,90 [21,43-167,77]	0,683
Nörolojik Rahatsızlıklar	3 (6,3)	29,79 [9,36-*)	0 (0)	-	-
Kronik Karaciğer Hastalıkları	1 (2,1)	49,29 [49,29-49,29]	3 (1,3)	20,85 [10,38-*)	0,500
Kalp Hastalıkları	10 (20,8)	19,75 [7,69-54,33]	16 (6,9)	8,82 [3,14-18,97]	0,166
Enfeksiyon Hastalıkları	8 (16,7)	5,24 [2,17-32,96]	42 (18,3)	10,08 [1,48-25,10]	0,842
Diğer*	1 (2,1)	8,04 [8,04-8,04]	6 (2,6)	6,80 [1,13-29,83]	1,00

*Diğer (Herhangi bir tanı almayan, başvurduğu tıbbi bulgulara göre kategori edilemeyen hastalar. Lenfadenopati, Spondilisiklit vb.)

Referans aralığı: CRP Referans Değer: 0 – 5,0 mg/L

Çalışma gruplarına ait lenfosit değerlerinin, altta yatan ek hastalık kategorileriyle karşılaştırıldığı analiz verileri Tablo 4.4.'te verilmiştir.

Tablo 4.4. QFT Pozitif ve Negatif Hastaların Lenfosit Değerleri ve Komorbiteleri

	Sıklık n(%)	QFT Pozitif (Medyan- Q1,Q3)	Sıklık n(%)	QFT Negatif (Medyan- Q1,Q3)	p değeri
Non-Komorbite	5 (10,4)	2,13 [1,76-*)	15 (6,5)	2,27 [1,73- 2,59]	0,900
Otoimmün Hastalıklar	23 (47,9)	1,63 [1,26-2,96]	135 (58,2)	1,69 [1,16-2,42]	0,559
Hematoloji-Onkoloji	4 (8,3)	2,19 [0,86-2,79]	25 (10,8)	1,22 [0,55-1,61]	0,262
Endokrin Hastalıkları	8 (16,7)	2,46 [1,74-3,07]	35 (15,2)	1,62 [1,39-2,42]	0,051
Üriner Sistem Hastalıkları	2 (4,2)	1,29 [0,82-*)	9 (3,9)	1,28 [0,79-2,29]	0,909
Pulmoner Hastalıkları	4 (8,3)	1,02 [0,68-2,78]	10 (4,3)	1,47 [0,95-2,44]	0,503
Nörolojik Rahatsızlıklar	3 (6,3)	1,76 [1,61]	0 (0)	-	-
Kronik Karaciğer Hastalıkları	1 (2,1)	0,67 [0,67-0,67]	3 (1,3)	2,05 [1,20-*)	0,500
Kalp Hastalıkları	10 (20,8)	1,68 [0,87-2,97]	16 (6,9)	1,63 [1,24-2,43]	0,938
Enfeksiyon Hastalıkları	8 (16,7)	1,78 [0,92-3,35]	42 (18,3)	1,76 [1,53-2,22]	0,884
Diğer*	1 (2,1)	4,62 [4,62-4,62]	6 (2,6)	2,85 [1,62-3,37]	0,286

***Diğer** (Herhangi bir tanı almayan, başvurduğu tıbbi bulgulara göre kategori edilemeyen hastalar. Lenfopeni, Spondilolistezis vb.)

Referans aralığı: Lenfosit Referans Değer: $\geq 1500 \mu\text{L}$

Çalışma gruplarına ait sedimantasyon değerlerinin, altta yatan ek hastalık kategorileriyle karşılaştırıldığı analiz verileri Tablo 4.5.'te verilmiştir.

Tablo 4.5. QFT Pozitif ve Negatif Hastaların Sedimantasyon Değerleri ve Komorbiteleri

	Sıklık n(%)	QFT Pozitif (Medyan- Q1,Q3)	Sıklık n(%)	QFT Negatif (Medyan- Q1,Q3)	p değeri
Non-Komorbite	5 (10,4)	32,50 [5,00-*)	15 (6,5)	12,00 [5,00-26,00]	0,889
Otoimmün Hastalıklar	23 (47,9)	10,50 [7,00-33,00]	135 (58,2)	17,50 [7,00-28,50]	0,738
Hematoloji-Onkoloji	4 (8,3)	6,50 [3,00-*)	25 (10,8)	25,50 [10,50-36,25]	0,143
Endokrin Hastalıkları	8 (16,7)	56,00 [26,75-103,25]	35 (15,2)	34,00 [17,00-53,00]	0,262
Üriner Sistem Hastalıkları	2 (4,2)	111 [111,00-111,00]	9 (3,9)	31 [18,00-42,50]	0,400

Pulmoner Hastalıkları	4 (8,3)	-	10 (4,3)	44,00 [12,50-80,00]	-
Nörolojik Rahatsızlıklar	3 (6,3)	57,50 [4,00-*	0 (0)	-	-
Kronik Karaciğer Hastalıkları	1 (2,1)	32,00 [32,00-32,00]	3 (1,3)	34,50 [16,00-*	1,00
Kalp Hastalıkları	10 (20,8)	28,50 [16,75-61,50]	16 (6,9)	34,00 [9,00-53,00]	0,731
Enfeksiyon Hastalıkları	8 (16,7)	33,50 [11,00-*	42 (18,3)	16,00 [6,50-41,50]	0,520
Diğer*	1 (2,1)	-	6 (2,6)	19 [6,50-59,00]	-

***Diğer** (Herhangi bir tanı almayan, başvurduğu tıbbi bulgulara göre kategori edilemeyen hastalar. Lenfadenopati, Spondilisklit vb.)

Referans aralığı: Sedimantasyon Referans Değer: 0 – 10,00 g/dL

Çalışma gruplarına ait prokalsitonin değerlerinin, altta yatan ek hastalık kategorileriyle karşılaştırıldığı analiz verileri Tablo 4.6.'te verilmiştir.

Tablo 4.6. QFT Pozitif ve Negatif Hastaların Prokalsitonin Değerleri ve Komorbiteleri

	Sıklık n(%)	QFT Pozitif (Medyan- Q1,Q3)	Sıklık n(%)	QFT Negatif (Medyan- Q1,Q3)	p değeri
Non-Komorbite	5 (10,4)	1,68 [1,68-1,68]	15 (6,5)	2,40 [2,40-2,40]	0,889
Otoimmün Hastalıklar	23 (47,9)	-	135 (58,2)	2,60 [2,60-2,60]	0,738
Hematoloji-Onkoloji	4 (8,3)	0,62 [0,62-0,62]	25 (10,8)	1,92 [1,07-*	0,143
Endokrin Hastalıkları	8 (16,7)	2,14 [2,14-2,14]	35 (15,2)	1,46 [0,70-2,44]	0,262
Üriner Sistem Hastalıkları	2 (4,2)	2,14 [2,14-2,14]	9 (3,9)	2,60 [2,60-2,60]	0,400
Pulmoner Hastalıkları	4 (8,3)	-	10 (4,3)	1,83 [1,83-1,83]	-
Nörolojik Rahatsızlıklar	3 (6,3)	2,14 [2,14-2,14]	0 (0)	-	-
Kronik Karaciğer Hastalıkları	1 (2,1)	-	3 (1,3)	-	1,00
Kalp Hastalıkları	10 (20,8)	2,14 [2,14-2,14]	16 (6,9)	1,98 [0,63-*	0,731
Enfeksiyon Hastalıkları	8 (16,7)	-	42 (18,3)	-	1,00
Diğer*	1 (2,1)	-	6 (2,6)	0,66 [0,66-0,66]	-

***Diğer** (Herhangi bir tanı almayan, başvurduğu tıbbi bulgulara göre kategori edilemeyen hastalar. Lenfadenopati, Spondilisklit vb.)

Referans aralığı: Prokalsitonin Referans Değer: 0 – 0,05 ng/mL

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

MTBC'nin kişiden kişiye solunum vasıtasıyla kolayca bulaşması ve bireylerin hali hazırda LTBE ile enfeksiyonu, TB'nin devam eden küresel sağlık problemlerinden biri olmasına yol açmaktadır [151].

MTBC enfeksiyonun düzgün bir şekilde tanımlanması hem aktif hem de gizli enfeksiyon açısından önemlidir. Endemik bölgelerde ve özellikle yüksek riskli popülasyonlarda LTBE'nin tanımlanması ve uygun tedavi yöntemlerinin kullanılması önem arz etmektedir [159].

LTBE'nin yönetimine ilişkin DSÖ kılavuzlarının temel önerilerine göre, tarama testlerini şiddetle tavsiye ettiği grupları tanımlanmıştır. Bunlar gruplar arasında HIV'li bireyler, pulmoner TB vakaları ile temashılar, anti-TNF ve steroid gibi immünosüpresanlar ile tedavi alan hastalar, diyabet hastaları, romatolojik rahatsızlıkları olanlar, kanser hastaları, diyaliz hastaları ve organ nakli için hazırlanan hastalar yer almaktadır [136].

LTBE, aktif hastalık formuna ait herhangi bir semptom veya radyolojik bulgu vermeksizin, basillerin akciğerlerde uyku halinde bulunduğu bir enfeksiyon tablosudur. LTBE'yi doğru ve düzgün bir şekilde tespit etmek; konakçıda mevcut olan altta yatan hastalıklarla veya immünosüpresan tedavi ile bağışıklığı baskılandığında, aktif ve bulaşıcı hastalığa reaktivasyon oluşturma riski bulundurduğu için önemlidir [160].

Araştırmamızda, COVID-19 test sonucu pozitif olan hasta popülasyonunda LTBE prevalansının saptanmasına yönelik yaptığımız analizlere göre, COVID-19 testi pozitif olan hastalarda, test sonucu negatif olanlara kıyasla daha yüksek LTBE pozitifliği gözlemlenmekteydi. Elde ettiğimiz bu veriler istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$). COVID-19 hastalarındaki yüksek LTBE pozitifliği, muhtemelen SARS-CoV-2'nin enfekte ettiği bireylerde hücrel immün yanıtı baskılaması ve buna bağlı olarak özellikle TB enfeksiyonunda hayati rolü olan T lenfosit sayılarındaki düşüşe neden olmasına bağlıdır. İmmün yanıtın bu şekilde baskılanması ile bireylerde TB enfeksiyonun yetersiz bağışıklık yanıt sebebiyle latent olarak sonuçlanmasına yol açtığı tahmin edilmektedir. Literatürde, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalar, elde ettiğimiz bu sonuçları desteklemektedir.

Petrone ve arkadaşları, hem COVID-19 hastası olan hem de aktif ve latent TB ile enfekte bireyleri, COVID-19 olmayan sağlıklı grupla karşılaştırmışlardır. Dahil ettikleri bireyleri, önceki QFT pozitif sonuçlarına göre ya da radyografik olarak inaktif lezyonlarının bulunması durumuna göre LTBE pozitif olarak tanımlamışlardır. LTBE'si bulunan COVID-19'lu hasta grubunda, aktif TB'si bulunan gruptan sonra en düşük lenfosit sayılarına sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca çalışma grubuna tekrar yaptıkları QFT test sonuçlarına göre LTBE pozitifliği en yüksek olan grup, aktif hastalığa sahip grubu da geçerek LTBE ile enfekte COVID-19 hasta grubu olmuştur [161].

Bazı çalışmalarda ise COVID-19 olan hastalarda belirsiz LTBE sonuçlarının daha yüksek prevalans gösterdiğini tespit edilmiştir. Çalışmamıza belirsiz QFT test sonuçları dahil edilmediği için bu parametre ile karşılaştırma yapılamamaktadır.

Ward ve arkadaşları, sadece COVID-19 pozitif hastalarını dahil ederek yaptıkları bir çalışmada, periferik kandaki T hücreleri tarafından, IFN- γ 'nın üretiminde önemli bir düşüş olduğunu bulmuşlardır ($p<0,005$). Belirsiz QFT test sonuçları olan COVID-19 hastalarının, negatif sonuçlara sahip COVID-19 hastalarına kıyasla mitojen tüpünde daha düşük bir oranda IFN- γ değeri tespit etmişlerdir. Çalışmanın sonucuna göre SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, bazı doğrudan veya dolaylı mekanizmalar yoluyla periferik T hücrelerinin IFN- γ üretme yeteneğini bozmasının mümkün olacağını belirtmişlerdir [162]. İmneo ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, şiddetli COVID-19 hastalarında QFT sonuçlarının prevalansı değerlendirilmiştir. Bağışıklık durumu hem iyi olan hem de baskılanmış olan ve COVID-19 sebebiyle yatış yapılmış 93 (%22) hasta grubunda, genel hasta popülasyonuna oranla daha yüksek belirsiz LTBE prevalansı olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0,001$) [163].

Retrospektif olarak anamnezleri incelenen çalışma grubumuzda; COVID-19 hastalığı olan ve tedavisinde steroid ajan kullanılan hastalardaki, LTBE sonuçlarında anlamlı bir artış olmadığı gözlemlenmiştir ($p=0,122$). Bu sonuçlarımız, literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulunmamıştır. Bunun sebebinin, çalışmanın yapıldığı dönemin COVID-19 pandemisinin sonlarına denk gelmesi ve daha fazla COVID-19 hasta popülasyonunun dahil edilememesi, bununla birlikte literatürdeki çalışmalarda farklı ajanlarla, farklı tedavi rejimleri uygulanması gibi nedenlere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Solanich ve arkadaşları, COVID-19 nedeniyle hastanede yatan ve steroid tedavisi alan hastalarda beklenmedik bir şekilde belirsiz LTBE sonuçlarının yüksek prevalans gösterdiğini bildirmişlerdir. COVID-19 sebebiyle yatan bu hasta popülasyonunda steroid kullanımının etkisiyle belirsiz sonuçlarda %7,7'lik bir artış olduğunu gözlemlemişlerdir ($p=0,013$). Bu verilere göre, şiddetli COVID-19'a eşlik eden steroid tedavisi, hastaların bağışıklığını baskılayarak, IFN-y üretiminde bir düşüşe neden olmakta ve LTBE'nin belirsiz sonuçlarına yol açmaktadır [164].

Yaptığımız bu çalışmada, steroid ($p=0,950$) ve anti-TNF, biyolojik ajan gibi farklı immüno depresan ($p=0,216$) kullanan hastalar ile LTBE sonuçları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Belard ve arkadaşları, oral prednizolon alan hastalarda QFT test sonuçları etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma yürütmüşlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, artan prednizolon dozunun IFN-y medyan değerlerinde bir düşüşe ($p= 0,0001$) neden olmaktadır. Bu düşüş nedeniyle hastalarda QFT belirsiz sonuçların özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli steroid

kullanımına bağlı olabileceği sonucuna varmışlardır [165]. Jick ve arkadaşları, glukokortikoid kullanımının LTBE üzerine olası etkilerini araştırdıkları bir vaka-kontrol çalışması gerçekleştirmişlerdir. Sistemik glukokortikoidlerin, TB kontrolü için hayati önem taşıyan hücrel immün yanıt üzerinde derin etkileri olduğuna değinerek yakın zamanda glukokortikoid kullananlarda TB riskinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Buna göre glukokortikoidlere maruz kalanlarda 5 kat yeni TB geliştirme riski bulunduğunu tespit etmişlerdir (%95 CI 2,9 – 8,3) [65].

Araştırmamızda Romatoid Artrit ($p=1,000$), Ülseratif Kolit ($p=0,747$), Crohn ($p=0,142$) gibi inflamatuvar otoimmün hastalıkları bulunan bireylerin QFT sonuçları ile yaptığımız karşılaştırmalarda anlamlı bir ilişki tespit edemesek de bu hasta popülasyonunda QFT negatifliğinin daha yüksek olduğunu gözlemledik. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçların olması bize, inflamatuvar otoimmün hastalıklar ve tedavisinde kullanılan ilaçların IFN- γ düzeylerini negatif yönlü etkiliyor olabileceğini, yeterli bağışıklık yanıt oluşamamasına bağlı olarak da test sonuçlarının negatifleştiğini düşündürmektedir.

Zafari ve arkadaşlarının, RA'nın ile TB ile komorbitesine yönelik yaptıkları meta-analizde, bizim sonuçlarımıza benzer veriler elde etmişlerdir. Sonuçlara göre, konakta bulunan çoklu risk faktörleri ile yanlış negatif IGST sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir [166]. Santos ve arkadaşları, 1069 aktif TB'li hastanın dahil edildiği, retrospektif olarak benzer bir başka çalışma yapmışlardır. IGST testlerinin duyarlılığını belirlemek amacıyla, doğrulanmış aktif TB öyküsü olan 49 (%4,6) RA hastasında, beklenmeyen düşük IFN- γ düzeyleri gözlemlenmiş ve bunun da negatif QFT sonuçlarına sebep olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre inflamatuvar hastalıkları olanlarda, IGST'nin yanlış negatif sonuçları üzerine anlamlı bir ilişkisi olduğunu ($p=0,009$) analiz etmişlerdir. Dolayısıyla, inflamatuvar hastalıkların bağışıklık sisteminde oluşturduğu negatif etkiyle IFN- γ düzeyine de müdahale ederek, IGST'lerin düşük duyarlılığına neden olması beklenebilir [167].

Araştırmamızda, altta yatan komorbitelerden herhangi biri ile QFT test sonuçları arasında bir anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda, özellikle DM'li ve malignitesi olan bireylerde LTBE prevalansının arttığı görülmüştür. Bunun yanı sıra HIV pozitif bireylerde yapılan bazı çalışmalarda da benzer şekilde LTBE prevalansı daha yüksek bulunmuştur.

Barron ve arkadaşlarının 4958 kişiyi dahil ederek yaptığı bir çalışmada, DM prevalansını %11,4 ve prediyabet prevalansını %22,1 olarak bulmuşlardır. Bununla birlikte LTBE prevalansını %5,9 olarak saptamışlardır. Bu sonuçlara göre DM'li yetişkinler arasında LTBE olasılığının, DM

olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Prediyabetli erişkinlerde de LTBE olasılığını benzer sonuçlar elde etmişlerdir ($p<0,01$) [168].

He ve arkadaşları, DM hastası olan 404 katılımcının dahil olduğu bir çalışma yürütmüşlerdir. 3 farklı LTBE (IGST, TDT, C-TDT) tarama testi kullanılarak 3 ay ara ile LTBE sonuçları incelenmiştir. Bu hasta popülasyonunda ilk yapılan QFT sonuçlarına göre, LTBE prevalansı %14,85 ($n=60/404$) olarak bulunmuştur. 3 ay sonra tekrarlanan testte 27 kişinin de LTBE sonuçlarının pozitifleştiği görülmüştür. Bu sonuçlara göre, bireylerde DM hastalığının LTBE prevalansını arttırdığı anlaşılmaktadır ($p<0,001$) [169].

Reynolds ve arkadaşları, Avusturalya'da farklı milletlerden olan maligniteli hastalarda, latent enfeksiyonların prevalansını araştırdıkları bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya dahil edilen latent enfeksiyonlardan biri de LTBE olmuştur. Hematoloji hastalarının yaklaşık %50'si LTBE açısından taranırken, onkoloji hastalarının ise %10 kadarı LTBE taramasına dahil edilmiştir. TB açısından, yüksek epidemiyolojik verilere sahip ülkelerin vatandaşı olan hematoloji hastalarında, diğerlerine göre anlamlı bir oranda LTBE pozitifliği saptanmıştır ($p=0,01$). Onkoloji hastalarında da benzer sonuçlar elde ederek yüksek riskli bölgelerden gelen vatandaşlarda, düşük endemik bölgelerin katılımcılarından daha yüksek LTBE pozitifliği saptanmıştır ($p<0,01$). Literatürdeki çalışmalarda, yüksek riskli kanser hastalarında LTBE taramasının maliyet etkinliğini gösterdiğini ancak düşük riskli kanser hastalarında söz konusu olmadığını bildirmişler ve kendi çalışmalarında, LTBE prevalansını belirlemek adına daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir [170].

Klautau ve arkadaşları, HIV pozitif bireylerde hem TDT hem de QFT testleri kullanarak LTBE prevalansını saptamaya yönelik bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışma sonucunda 90 HIV pozitif hastanın 75 (%93,7)'inde QFT test sonucu pozitif gelmiştir. IGST'lerin tanısal değerinin HIV pozitif hastalarda daha iyi uyum gösterdiğini ve çıkan sonuçlara göre LTBE pozitifliğinin daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (Kappa: 0,769) [171].

LTBE pozitif ve negatif hastalar arasında bazı biyobelirteçlerin tanısal rolünü belirlemek amacıyla bir incelemede bulunduk. Hastalarda en sık bakılan; CRP, lenfosit sayısı, sedimantasyon ve prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarını QFT test sonuçları ile karşılaştırdık. Bu biyobelirteçler ve QFT test sonuçları arasında yaptığımız analizlerde istatistiksel bir anlamlılık bulunmamaktaydı. Bu parametrelerin tümünün her hastada çalışılmamış olmasının, istatistiksel olarak yaptığımız analiz sonuçlarını etkilediğini düşünmekteyiz. Hastalarda bakılan bu biyokimyasal analizler klinisyenlerin uygun ve gerek gördüğü hastalarda bakılmıştır. Biyobelirteçlerin tanısal rolünü değerlendirmek için yaptığımız analizlerin literatürdeki çalışmalarla uyumsuz sonuçları ise muhtemelen bu sebepten kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda,

QFT testi çalışılan her hastada tüm parametreler çalışılmış olsaydı, sonuçların literatürdeki çalışmalar ile benzer olabileceğini öngörmekteyiz.

Kang ve arkadaşlarının, yapmış olduğu bir çalışmada, tam kan örneklerinden bakılan bazı belirteçlerin sağlıklı bireyler ile aktif ve latent TB'li kişilere kıyasla oranlarını analiz etmişlerdir. Bu analizlere göre CRP ve prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçlerin aktif TB'lilerde, LTBE'lilere kıyasla daha yüksek olduğunu bildirirken ($p < 0,0001$), LTBE'lilerde de bu sonuçların sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı ($p = 0,0083$) bir şekilde daha yüksek ortalamalara sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu değerlerin aktif TB ve LTBE arasında ayırım yapamayan IGST gibi testlere ek olarak tanısal rolünün olabileceğini bildirmişlerdir [172].

Bouley ve arkadaşlarının, MS hastalarında yaptığı LTBE prevalansını saptamaya yönelik bir çalışmada ise, belirsiz QFT sonuçlarına sahip hastalarda; CD3, CD4 ve CD8 T lenfosit sayılarının ($p < 0,001$) ve CD4/CD8 oranı ($p = 0,002$) düştüğünü göstermişlerdir. Ayrıca bu hastalarda lenfopeni olduğunu da belirtmişlerdir ($p < 0,001$) [173].

Çalışmamızdaki kısıtlamalardan en önemlisi; çalışılan test kitlerinin yüksek maliyetli olması nedeniyle ekonomik şartların yetersizliği ve bu sebeple malzeme temininde yaşadığımız zorluklar olmuştur. Bununla birlikte hastalara ait elimizdeki mevcut verilerin sınırlı olması sebebiyle QFT Gold Plus test sonuçlarımızın ilgili verilerle karşılaştırılması yetersiz kalmıştır ve bu durum sağlıklı bir analiz yapılmasına engel olmuştur. Yine mali sebepler dolayısıyla, çalışmaya sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmemesi bir başka kısıtlılık faktörü olmuştur. Ayrıca hastalarda çalışılan biyobelirteçlerin klinisyen tarafından istenilen testlerle sınırlı kalması ve her hastada bu parametrelerin çalışılmaması da biyobelirteçlerin tanısal rolünü incelememizi olumsuz etkileyen bir başka kısıtlama olmuştur.

Sonuç olarak çalışmamız, özellikle COVID-19 pozitif hastalarda LTBE prevalansının yüksek olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Bu hastalarda daha yüksek LTBE prevalansının görülmesinin sebebi ise muhtemelen, SARS-CoV-2'nin enfekte ettiği bireylerde bir immün yetmezliğe ve inflamasyona sebep olmasından kaynaklanmaktadır. SARS-CoV-2'nin bağışıklık yanıtını belli seviyede düşürmesine bağlı olarak bu bireylerde MTBC ile maruziyetin ardından enfeksiyonun; LTBE ile sonuçlandığını tahmin etmekteyiz. Bununla birlikte inflamatuvar otoimmün hastalıkları olan bireylerde anlamlı bir sonuç elde edemesek de negatif LTBE sonuçlarının daha yüksek olduğunu gözlemledik. Negatif sonuçların bu hastalarda daha yüksek olmasının sebebi ise inflamatuvar hastalıkların immün sistemi aşağı yönlü modüle etmesine bağlı olarak IFN-y üretiminde belli bir oranda düşüşe neden olması ve sonuçların negatifliğine yol açtığı düşünülmekte, bu sonuç benzer çalışmalarla da desteklenmektedir. Bulgularımız IGST'lerin, immünsüpresif komorbiditeleri bulunan hastalarda ve immünsüpresiflerle tedavi alanlarda,

LTBE tanısında tek başına yeterli olmayacağını düşündürmektedir. İmmünsüpresif özellikleri olan ajanlarla tedaviye başlamadan önce hastaların, LTBE açısından taranması ve önleyici tedavi alması önem arz etmektedir. Sonuçlarımız, göğüs hastalıkları, enfeksiyon, romatoloji, gastroenteroloji ve dermatoloji uzmanları için mevcut IGST testlerinin, tedaviden önce, halihazırda tedavi alanlarda ve altta yatan ek hastalığı olan hastalarda kullanıldığında, ne ölçüde güvenilir olduğunu anlamada fayda sağlayacaktır.

Bağıışıklık sistemini baskılayacak birçok parametrenin dahil edilerek, LTBE varlığının araştırılması hususunda, ülkemizde yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle, birçok komorbiditenin dahil edilmesiyle elde ettiğimiz sonuçların literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu sonuçlarla birlikte, immünsüpresyon altındaki hastalarda IGST'lerin, LTBE taramasındaki rolünü tanımlamak ve tanısal performansını değerlendirmek için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- [1]. Zhai, W., Wu, F., Zhang, Y., ve Fu, Y. (2019). The immune escape mechanisms of Mycobacterium tuberculosis. *International journal of molecular sciences*, 20(2), 340.
- [2]. Lin, P. L., ve Flynn, J. L. (2018). The end of the binary era: revisiting the spectrum of tuberculosis. *The Journal of Immunology*, 201(9), 2541-2548.
- [3]. Gopalaswamy, R., ve Subbian, S. (2021). Corticosteroids for COVID-19 therapy: potential implications on tuberculosis. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3773.
- [4]. Pirofski, L. A., ve Casadevall, A. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from the perspective of the damage-response framework. *mbio*, 11(4), 10-1128.
- [5]. Siddiqi, H. K., ve Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The journal of heart and lung transplantation*, 39(5), 405-407.
- [6]. Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., ve Kuksin, M., (2020). Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*, 52(6), 910-941.
- [7]. Sasson, A., Aijaz, A., ve Chernyavsky, S., (2020). Pulmonary Cavitary TB in a patient with SARS COV 2 Pneumonia. *Chest*, 158(4), A560-A561.
- [8]. Chee, C. B., Reves, R., ve Zhang, Y., (2018). Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. *Respirology*, 23(10), 893-900.
- [9]. Zellweger, J. P., Sotgiu, G., ve Corradi, M., (2020). The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *La Medicina del lavoro*, 111(3), 170.
- [10]. Seber, E. (2010). Tüberkülozun dünü. *Ankem Derg*, 24, 52-60.
- [11]. Barberis, I., Bragazzi, N. L., ve Galluzzo, L., (2017). The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 58(1), E9.
- [12]. Hayman, J. (1984). Mycobacterium ulcerans: an infection from Jurassic time?. *The Lancet*, 324(8410), 1015-1016.
- [13]. Gutierrez, M. C., Brisse, S., Brosch, R., Fabre, M., Omaïs, B., ve Marmiesse, M., (2005). Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of Mycobacterium tuberculosis. *PLoS pathogens*, 1(1), e5.
- [14]. Daniel, T. M., ve Bates, J. H., (1994). History of tuberculosis. *Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control*, 13-24.
- [15]. Gibbons, A. (2001). Modern men trace ancestry to African migrants. *Science*, 292(5519), 1051-1052.

- [16]. Brown, L. (1941). The story of clinical pulmonary tuberculosis.
- [17]. Daniel, T. M. (2000). The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out?[Unresolved issues]. *The international journal of tuberculosis and lung disease*, 4(5), 395-400.
- [18]. Roberts, C. A., ve Buikstra, J. E. (2003). *The bioarchaeology of tuberculosis: a global perspective on a re-emerging disease*. University Press of Florida.
- [19]. Adams, F. (Ed.). (1886). *The genuine works of Hippocrates* (Vol. 1). W. Wood.
- [20]. Murray, J. F., ve Rieder, H. L., (2016). The King's Evil and the Royal Touch: the medical history of scrofula. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 20(6), 713-716.
- [21]. Saeed, W. (2006). Malignant tuberculosis. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 18(3).
- [22]. Gradmann, C. (2001). Robert Koch and the pressures of scientific research: tuberculosis and tuberculin. *Medical history*, 45(1), 1-32.
- [23]. Kaufmann, S. H., ve Schaible, U. E. (2005). 100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus. *Trends in microbiology*, 13(10), 469-475.
- [24]. Daniel, T. M. (2000). *Pioneers of medicine and their impact on tuberculosis*. University Rochester Press.
- [25]. Dye, C., ve Williams, B. G. (2008). Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *Journal of the Royal Society Interface*, 5(23), 653-662.
- [26]. Hu, B., Guo, H., ve Zhou, P. (2021). COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154.
- [27]. Kahn, J. S., ve McIntosh, K. (2005). History and recent advances in coronavirus discovery. *The Pediatric infectious disease journal*, 24(11), S223-S227.
- [28]. Hamre, D., ve Procknow, J. J. (1966). A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, 121(1), 190-193.
- [29]. McIntosh, K., Dees, J. H., Becker, W. B., ve Kapikian, A. Z. (1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 57(4), 933-940.
- [30]. Almeida, J. D., ve Tyrrell, D. A. (1967). The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *Journal of General Virology*, 1(2), 175-178.
- [31]. McIntosh, K., ve Becker, W. B., (1967). Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 58(6), 2268-2273.
- [32]. Witte, K. H., ve Tajima, M. (1968). Morphologic characteristics and nucleic acid type of transmissible gastroenteritis virus of pigs. *Archiv für die gesamte Virusforschung*, 23, 53-70.

- [33]. Tyrrell, D. A., Almeida, J. D., Cunningham, C. H., Dowdle, W. R., Hofstad, M. S., ve McIntosh, (1975). Coronaviridae. *Intervirology*, 5(1-2), 76.
- [34]. Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., ve Osterhaus, A. D. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814-1820.
- [35]. Leung, G. M., Hedley, A. J., Ho, L. M., Chau, P., Wong, I. O., ve Thach, T. Q. (2004). The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients. *Annals of internal medicine*, 141(9), 662-673.
- [36]. Drosten, C., Meyer, B., Müller, M. A., Corman, V. M., Al-Masri, M., Hossain, R. (2014). Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *New England Journal of Medicine*, 371(9), 828-835.
- [37]. Widagdo, W., Okba, N. M. A., ve Stalin Raj, V. (2016). MERS-coronavirus: From discovery to intervention. *One health (Amsterdam, Netherlands)*, 3, 11-16.
- [38]. Cui, J., ve Li, F. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, 17(3), 181-192.
- [39]. Wu, J. T., ve Leung, K. (2020). Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The lancet*, 395(10225), 689-697.
- [40]. Hui, D. S., Azhar, E. I., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., ve Dar, O. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases*, 91, 264-266.
- [41]. WHO, (2023). Tuberculosis. 24.05.2023 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> adresinden erişildi.
- [42]. Frieden, T. R., Sterling, T. R., Munsiff, S. S., ve Watt, C. J. (2003). Tuberculosis. *The Lancet*, 362(9387), 887-899.
- [43]. Furin, J., ve Cox, H., (2019). Tuberculosis. *The Lancet*, 393 (10181), 1642-1656.
- [44]. Tolunay, T., ve Kara, F. (2021). Türkiye’de Verem Savaşı 2020 Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 23.01.2022 tarihinde [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Raporlar/Turkiyede Verem Savasi 2020 Raporu.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Raporlar/Turkiyede%20Verem%20Savasi%20Raporu.pdf) adresinden erişildi.
- [45]. Dünya Sağlık Örgütü. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 26.05.2023 tarihinde <https://covid19.who.int/> adresinden erişildi.
- [46]. Munster, V. J., Koopmans, M., Van Doremalen, N., ve Van Riel, D. (2020). A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 692-694.

- [47]. Lu, H., ve Stratton, C. W. (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of medical virology*, 92(4), 401.
- [48]. Rothan, H. A., ve Byrareddy S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109(102433).
- [49]. Dünya Sağlık örgütü. Coronavirus (COVID-19) Ülke ve Bölgelere göre Arama. 26.05.2023.- tarihinde <https://covid19.who.int/region/euro/country/tr> adresinden erişildi.
- [50]. Petersen, E., ve Gökengin, A. D. (2020). SARS-CoV-2 epidemiology and control, different scenarios for Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(9), 509-514.
- [51]. Ahmad, S. (2011). Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011. 814943.
- [52]. Sia, J. K., Rengarajan, J. (2019). Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections. *Microbiology spectrum*, 7(4), 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.
- [53]. Bermudez, L. E., ve Goodman, J. (1996). Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells. *Infection and immunity*, 64(4), 1400-1406.
- [54]. Kinhikar, A. G., Verma, I., Chandra, D., Singh, K. K., Weldingh, K., ve Andersen, P. (2010). Potential role for ESAT6 in dissemination of M. tuberculosis via human lung epithelial cells. *Molecular microbiology*, 75(1), 92-106.
- [55]. Smith, I. (2003). Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clinical microbiology reviews*, 16(3), 463-496.
- [56]. Gonzalez-Juarrero, M., Turner, O. C., Turner, J., Marietta, P., ve Brooks, J. V., (2001). Temporal and spatial arrangement of lymphocytes within lung granulomas induced by aerosol infection with Mycobacterium tuberculosis. *Infection and immunity*, 69(3), 1722-1728.
- [57]. Dheda, K., Booth, H., Huggett, J. F., Johnson, M. A., ve Zumla, A. (2005). Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. *The Journal of infectious diseases*, 192(7), 1201-1210.
- [58]. Jo, E. K. (2008). Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. *Current opinion in infectious diseases*, 21(3), 279-286.
- [59]. Lerner, T. R., de Souza Carvalho-Wodarz, C., Repnik, U., Russell, M. R., Borel, S., ve Diedrich, C. R., (2017). Lymphatic endothelial cells are a replicative niche for Mycobacterium tuberculosis. *The Journal of clinical investigation*, 126(3), 1093-1108.
- [60]. Beigier-Bompadre, M., Montagna, G. N., Köhl, A. A., Lozza, L., Weiner III, J., ve Kupz, A., (2017). Mycobacterium tuberculosis infection modulates adipose tissue biology. *PLoS pathogens*, 13(10), e1006676.
- [61]. Bussi, C., ve Gutierrez, M. G. (2019). Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time. *FEMS microbiology reviews*, 43(4), 341-361.

- [62]. Pieters, J. (2008). Mycobacterium tuberculosis and the macrophage: maintaining a balance. *Cell host & microbe*, 3(6), 399-407.
- [63]. Drain, P. K., Bajema, K. L., Dowdy, D., Dheda, K., Naidoo, K., ve Schumacher, S. G., (2018). Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), e00021-18.
- [64]. Dünya Sağlık Örgütü. (2010). *Tüberküloz Tedavisi: Kılavuzlar*. (4. Baskı). Dünya Sağlık Örgütü 21.05.2023 tarihinde <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44165> adresinden erişildi.
- [65]. Jick, S. S., Lieberman, E. S., ve Rahman, M. U., (2006). Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis and rheumatism*, 55(1), 19-26.
- [66]. American Thoracic Society. (2000). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(supplement_3), S221-S247.
- [67]. Schatz, M., Patterson, R., ve Kloner, R. (1976). The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Annals of Internal Medicine*, 84(3), 261-265.
- [68]. Bovornkitti, S., Kangsadal, P., ve Sathirapat, P. (1960). Reversion and Reconversion Rate of Tuberculin Skin Reactions in Correlation with the Use of Prednisone¹. *Diseases of the Chest*, 38(1), 51-55.
- [69]. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., ve Zhang, X. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507-513.
- [70]. Khan, M., Adil, S. F., Alkhathlan, H. Z., Tahir, M. N., Saif, S., ve Khan, M. (2020). COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules*, 26(1), 39.
- [71]. Singhal, T. (2020). A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*, 87(4), 281-286.
- [72]. Wang, Y., Wang, Y., ve Chen, Y. (2020). Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of medical virology*, 92(6), 568-576.
- [73]. Cömert, S. Ş. (2020). COVID-19 Olgusunun Klinik Özellikleri ve Yaklaşım. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*. 31(1), 13-15.
- [74]. Karaca, B. (2020). Erişkin yaş grubunda Covid-19 klinik bulguları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 4, 85-90.

- [75]. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., ve He, J. X. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
- [76]. Shimizu, K. (2020). 2019-nCoV, fake news, and racism. *The lancet*, 395(10225), 685-686.
- [77]. Hu, Z., Song, C., Xu, C., Jin, G., Chen, Y., ve Xu, X. (2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences*, 63, 706-711.
- [78]. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41:145-51.
- [79]. Scriba, T. J., ve Coussens, A. K. (2017). Human immunology of tuberculosis. *Tuberculosis and the Tubercle Bacillus*, 213-237.
- [80]. Ferluga, J., Yasmin, H., Al-Ahdal, M. N., ve Bhakta, S. (2020). Natural and trained innate immunity against Mycobacterium tuberculosis. *Immunobiology*, 225(3), 151951.
- [81]. Li, Y., ve Wang, Y. (2012). The role of airway epithelial cells in response to mycobacteria infection. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012.
- [82]. Rodrigues, T. S., Conti, B. J., Fraga-Silva, T. F. D. C., ve Almeida, F., (2020). Interplay between alveolar epithelial and dendritic cells and Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Leucocyte Biology*, 108(4), 1139-1156.
- [83]. Sheedy, F. J., ve Divangahi, M. (2021). Targeting immunometabolism in host defence against Mycobacterium tuberculosis. *Immunology*, 162(2), 145-159.
- [84]. McClean, C. M., ve Tobin, D. M. (2016). Macrophage form, function, and phenotype in mycobacterial infection: lessons from tuberculosis and other diseases. *Pathogens and disease*, 74(7).
- [85]. Alexis, N. E., Soukup, J., ve Nierkens, S. (2001). Association between airway hyperreactivity and bronchial macrophage dysfunction in individuals with mild asthma. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 280(2), L369-L375.
- [86]. Gleeson, L. E., Sheedy, F. J., Palsson-McDermott, E. M., Triglia, D., O'Leary, S. M., ve O'Sullivan, M. P. (2016). Cutting edge: Mycobacterium tuberculosis induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication. *The Journal of Immunology*, 196(6), 2444-2449.
- [87]. Pisu, D., Huang, L., Narang, V., Theriault, M., Lê-Bury, G., ve Lee, B. (2021). Single cell analysis of M. tuberculosis phenotype and macrophage lineages in the infected lung. *Journal of Experimental Medicine*, 218(9), e20210615.

- [88]. Bonecini-Almeida, M. G., Ho, J. L., Boéchat, N., Huard, R. C., Chitale, S., Doo, H., Geng, J., Rego, L., Lazzarini, L. C., Kritski, A. L., Johnson, W. D., Jr, ve McCaffrey, T. A. (2004). Down-modulation of lung immune responses by interleukin-10 and transforming growth factor beta (TGF-beta) and analysis of TGF-beta receptors I and II in active tuberculosis. *Infection and immunity*, 72(5), 2628–2634.
- [89]. Chai, Q., Lu, Z. (2020). Host defense mechanisms against Mycobacterium tuberculosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77, 1859-1878.
- [90]. Choi, S., Choi, H. G., Back, Y. W., Park, H. S., Lee, K. I., Gurmessa, S. K., ve Pham, T. A. (2021). A Dendritic Cell-Activating Rv1876 Protein Elicits Mycobacterium Bovis BCG-Prime Effect via Th1-Immune Response. *Biomolecules*, 11(9), 1306.
- [91]. Niazi, M. K., Dhulekar, N., Schmidt, D., Major, S., Cooper, R., ve Abeijon, C. (2015). Lung necrosis and neutrophils reflect common pathways of susceptibility to Mycobacterium tuberculosis in genetically diverse, immune-competent mice. *Disease models & mechanisms*, 8(9), 1141-1153.
- [92]. Yang, C. T., Cambier, C. J., Davis, J. M., Hall, C. J., ve Crosier, P. S. (2012). Neutrophils exert protection in the early tuberculous granuloma by oxidative killing of mycobacteria phagocytosed from infected macrophages. *Cell host & microbe*, 12(3), 301-312.
- [93]. Vacca, P., Chiossone, L., ve Mingari, M. C. (2019). Heterogeneity of NK cells and other innate lymphoid cells in human and murine decidua. *Frontiers in immunology*, 10, 170.
- [94]. Vankayalapati, R., ve Barnes, P. F. (2009). Innate and adaptive immune responses to human Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*, 89, S77-S80.
- [95]. Rigoni, A., Colombo, M. P., & Pucillo, C. (2018, February). Mast cells, basophils and eosinophils: From allergy to cancer. In *Seminars in immunology* (Vol. 35, pp. 29-34). Academic Press.
- [96]. Esser, M. T., Marchese, R. D., Kierstead, L. S., Tussey, L. G., Wang, F., Chirmule, N., & Washabaugh, M. W. (2003). Memory T cells and vaccines. *Vaccine*, 21(5-6), 419-430.
- [97]. Srivastava, S., ve Ernst, J. D. (2014). Cell-to-cell transfer of M. tuberculosis antigens optimizes CD4 T cell priming. *Cell host & microbe*, 15(6), 741-752.
- [98]. Marino, S., Pawar, S., Fuller, C. L., Reinhart, T. A., Flynn, J. L., & Kirschner, D. E. (2004). Dendritic cell trafficking and antigen presentation in the human immune response to Mycobacterium tuberculosis. *The Journal of Immunology*, 173(1), 494-506.
- [100]. O'Garra, A., Hosken, N., Macatonia, S., ve Wenner, C. A. (1995). The role of macrophage- and dendritic cell-derived IL12 in Th1 phenotype development. *Research in immunology*, 146(7-8), 466–472.
- [101]. Kirman, J. R., ve Henao-Tamayo, M. I. (2016). The Memory Immune Response to Tuberculosis. *Microbiology spectrum*, 4(6), 10.1128/microbiolspec.TB2-0009-2016. ,

- [102]. Lin, P. L., ve Flynn, J. L. (2015). CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection. *Seminars in immunopathology*, 37(3), 239–249.
- [103]. Jasenosky, L. D., Scriba, T. J., ve Hanekom, W. A. (2015). T cells and adaptive immunity to Mycobacterium tuberculosis in humans. *Immunological reviews*, 264(1), 74–87.
- [104]. Müller, I., Cobbold, S. P., ve Waldmann, H., (1987). Impaired resistance to Mycobacterium tuberculosis infection after selective in vivo depletion of L3T4+ and Lyt-2+ T cells. *Infection and immunity*, 55(9), 2037–2041.
- [105]. Selwyn, P. A., Hartel, D., Lewis, V. A., Schoenbaum, E. E., Vermund, S. H., Klein, R. S., ve Walker, A. T. (1989). A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *The New England journal of medicine*, 320(9), 545–550.
- [106]. Caruso, A. M., Serbina, N., Klein, E., Triebold, K., ve Bloom, B. R. (1999). Mice deficient in CD4 T cells have only transiently diminished levels of IFN- γ , yet succumb to tuberculosis. *The Journal of Immunology*, 162(9), 5407-5416.
- [107]. Flynn, J. L., & Chan, J. (2001). Immunology of tuberculosis. *Annual review of immunology*, 19(1), 93-129.
- [108]. Campos-Neto, A., Ovendale, P., Bement, T., Koppi, T. A., Fanslow, W. C., ve Rossi, M. A., (1998). CD40 ligand is not essential for the development of cell-mediated immunity and resistance to Mycobacterium tuberculosis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 160(5), 2037–2041.
- [109]. Grotzke, J. E., ve Lewinsohn, D. M. (2005). Role of CD8+ T lymphocytes in control of Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbes and Infection*, 7(4), 776-788.
- [110]. Stenger, S., Hanson, D. A., Teitelbaum, R., Dewan, P., Niazi, K. R., ve Froelich, C. J. (1998). An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science*, 282(5386), 121-125.
- [111]. Matteucci, K. C., ve Correa, A. A. (2022). Recent Advances in Host-Directed Therapies for Tuberculosis and Malaria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 611.
- [112]. Silva, B. D. S., Trentini, M. M., da Costa, A. C., ve Kipnis, A. (2014). Different phenotypes of CD8+ T cells associated with bacterial load in active tuberculosis. *Immunology letters*, 160(1), 23–32.
- [113]. Godfrey, D. I., Uldrich, A. P., McCluskey, J., ve Rossjohn, J. (2015). The burgeoning family of unconventional T cells. *Nature immunology*, 16(11), 1114-1123.
- [114]. Gold, M. C., Cerri, S., Smyk-Pearson, S., Cansler, M. E., Vogt, T. M., ve Delepine, J. (2010). Human mucosal associated invariant T cells detect bacterially infected cells. *PLoS biology*, 8(6), e1000407.
- [115]. Wu, C., Li, Z., Fu, X., Yu, S., ve Lao, S., (2015). Antigen-specific human NKT cells from tuberculosis patients produce IL-21 to help B cells for the production of immunoglobulins. *Oncotarget*, 6(30), 28633–28645.

- [116]. Peng, M., Wang, Z., Yao, C., Jiang, L., Jin, Q., ve Wang, J. (2008). Interleukin 17-producing $\gamma\delta$ T cells increased in patients with active pulmonary tuberculosis. *Cellular & molecular immunology*, 5(3), 203-208.
- [117]. Shen, P., ve Fillatreau, S. (2015). Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nature Reviews Immunology*, 15(7), 441-451.
- [118]. Linge, I., Dyatlov, A., Kondratieva, E., Avdienko, V., Apt, A., (2017). B-lymphocytes forming follicle-like structures in the lung tissue of tuberculosis-infected mice: dynamics, phenotypes and functional activity. *Tuberculosis*, 102, 16-23.
- [119]. Lu, L. L., Chung, A. W., Rosebrock, T. R., Ghebremichael, M., Yu, W. H., ve Grace, P. S. (2016). A functional role for antibodies in tuberculosis. *Cell*, 167(2), 433-443.
- [120]. Chen, T., Blanc, C., Eder, A. Z., Prados-Rosales, R., Souza, A. C. O., ve Kim, R. S. (2016). Association of human antibodies to arabinomannan with enhanced mycobacterial opsonophagocytosis and intracellular growth reduction. *The Journal of infectious diseases*, 214(2), 300-310.
- [121]. Zimmermann, N., Thormann, V., Hu, B., Köhler, A. B., Imai-Matsushima, A., Loch, C., Arnett, E., Schlesinger, L. S., Zoller, T., Schürmann, M., ve Kaufmann, S. H. (2016). Human isotype-dependent inhibitory antibody responses against Mycobacterium tuberculosis. *EMBO molecular medicine*, 8(11), 1325-1339.
- [122]. Özbil, Y. (2006). Tüberküloz immünolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 28(1), 25-34.
- [123]. Ulusal Sağlık Enstitüleri. (2023) COVID-19 Tedavi Yönergeleri, 16.05.2023 tarihinde <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/> adresinden erişildi.
- [124]. Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J., Mafham, M., Bell, J., ve Linsell, L. (2020). Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *MedRxiv*, 2020-06.
- [125]. Wu, C., Hou, D., Du, C., Cai, Y., Zheng, J., ve Xu, J. (2020). Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Critical care*, 24, 1-10.
- [126]. Xiong L.Q., Jin W., Hu X.M., Ren T.T., Cheng C.H., Shaghghi M., Ghazi Sherbaf F., Yu Y., Yuan L.H., Chen J., (2021). Effect of glucocorticoid therapy on the prognosis of patients with severe and critical COVID-19: A single-center retrospective cohort study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 25, 1070-1079.
- [127]. Li, Y., Zhou, X., Li, T., Chan, S., Yu, Y., ve Ai, J. W. (2020). Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 1869-1877.
- [128]. Vozoris, N. T., ve Seemangal, J., (2014). Prevalence, screening and treatment of latent tuberculosis among oral corticosteroid recipients. *European Respiratory Journal*, 44(5), 1373-1375.

- [129]. Hastanesi M.G. Steroidler için Tüberküloz Reaktivasyon Riski Azaltma. 20.04.2023 tarihinde <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/infection-steroids-on-immunotherapy.pdf> adresinden erişildi.
- [130]. Dünya Sağlık Örgütü. (2009). Küresel Tüberküloz Kontrolü: 2009 Raporuna Kısa Bir Güncelleme. 15.05.2023 tarihinde <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44241> adresinden erişildi.
- [131]. Akolo, C., Adetifa, I., ve Shepperd, S.(2010). Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2010(1), CD000171.
- [132]. Dünya Sağlık Örgütü. (2011) Kaynakların Kısıtlı Olduğu Ortamlarda HIV İle Yaşayan İnsanlar İçin Yoğunlaştırılmış Tüberküloz Vaka Bulma ve İzoniazid Önleyici Tedavi İçin Kılavuz. 18.03.2023 tarihinde <http://www.who.int/HIV/pub/tb/9789241500708/> adresinden erişildi.
- [133]. Aguado, J. M., Herrero, J. A., Gavalda, J., Torre-Cisneros, J., Blanes, M., Rufı, G., Moreno, A., Gurguı, M., Hayek, M., ve Lumberras, C., (1997). Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation*, 63(9), 1278–1286.
- [134]. Lloveras, J., Peterson, P. K., ve Simmons, R. L. (1982). Mycobacterial infections in renal transplant recipients. Seven cases and a review of the literature. *Archives of internal medicine*, 142(5), 888–892.
- [135]. Lichtenstein, I. H., ve MacGregor, R. R. (1983). Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. *Reviews of infectious diseases*, 5(2), 216–226.
- [136]. Dünya Sağlık Örgütü. (2015) Gizli tüberküloz enfeksiyonunun yönetimine ilişkin kılavuzlar . 22.03.2023 http://www.who.int/tb/publications/lbti_document_page/ tarihinde erişildi.
- [137]. Leung, C. C., ve Yu, I. T. S. (2012). Silicosis. *The Lancet*, 379(9830), 2008-2018.
- [138]. Ai, J. W., Ruan, Q. L., ve Liu, Q. H. (2016). Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerging microbes & infections*, 5(2), e10.
- [139]. Grzybowski, S., Fishaut, H., ve Rowe, J. (1971). Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. *The American review of respiratory disease*, 104(4), 605–608.
- [140]. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis (1982). Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bulletin of the World Health Organization*, 60(4), 555–564.
- [141]. Horsburgh, C. R., Jr, Goldberg, S., Bethel, J., Chen, S., Colson, P. W., Hirsch-Moverman, Y., Hughes, S., Shrestha-Kuwahara, R., Sterling, T. R., Wall, K., ve Weinfurter, P. (2010). Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest*, 137(2), 401–409.

- [142]. Baussano, I., Mercadante, S., Pareek, M., ve Lavani, A. (2013). High rates of Mycobacterium tuberculosis among socially marginalized immigrants in low-incidence area, 1991-2010, Italy. *Emerging infectious diseases*, 19(9), 1437-1445.
- [143]. Pareek, M., Baussano, I., Abubakar, I., ve Dye, C. (2012). Evaluation of immigrant tuberculosis screening in industrialized countries. *Emerging infectious diseases*, 18(9), 1422-1429.
- [144]. Chu, H., Shih, C. J., Lee, Y. J., Kuo, S. C., Hsu, Y. T., ve Ou, S. M. (2014). Risk of tuberculosis among healthcare workers in an intermediate-burden country: a nationwide population study. *Journal of Infection*, 69(6), 525-532.
- [145]. Catanzaro, A. (1982). Nosocomial tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 125(5), 559-562.
- [146]. Wallace, R., ve Wallace, D. (1997). Socioeconomic determinants of health: community marginalisation and the diffusion of disease and disorder in the United States. *BMJ (Clinical research ed.)*, 314(7090), 1341-1345.
- [147]. Leung, C. C., Lam, T. H., Chan, W. M., Yew, W. W., Ho, K. S., Leung, G. M., Law, W. S., Tam, C. M., ve Chan, C. K. (2008). Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *American journal of epidemiology*, 167(12), 1486-1494.
- [148]. Palmer, C. E., ve Jablon, S. (1957). Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, 76(4), 517-539.
- [149]. Ahn, S. S., ve Kim, H. W. (2021). Frequency and Factors of Indeterminate QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold PLUS Test Results in Rheumatic Diseases. *Journal of clinical medicine*, 10(19), 4357.
- [150]. Elsafi, S. S. M. S., Nour, B. M., Abakar, A. D., ve Omer, I. H. (2020). Vitamin D level and its association with the severity of pulmonary tuberculosis in patients attended to Kosti Teaching Hospital, Sudan. *AIMS microbiology*, 6(1), 65-74.
- [151]. Pai, M., ve Behr, M. (2016). Latent Mycobacterium tuberculosis infection and interferon-gamma release assays. *Microbiology spectrum*, 4(5), 4-5.
- [152]. Yang, H., ve Kruh-Garcia, N. A., (2012). Purified protein derivatives of tuberculin--past, present, and future. *FEMS immunology and medical microbiology*, 66(3), 273-280.
- [153]. Li, Y. X., Zheng, K. D., Duan, Y., Liu, H. J., Tang, Y. Q., Wu, J., ve Lin, D. Z. (2022). Mass spectrometry-based identification of new serum biomarkers in patients with latent infection pulmonary tuberculosis. *Medicine*, 101(48), e32153.
- [154]. Pai, M., Denking, C. M., Kik, S. V., Rangaka, M. X., Zwerling, A., ve Oxlade, O. (2014). Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical microbiology reviews*, 27(1), 3-20.
- [155]. Deck, F., Guld, J. (1964). The WHO tuberculin test. *Bulletin of the International Union against Tuberculosis*, 34(1), 53-70.

- [156]. Farhat, M., Greenaway, C., ve Pai, M. (2006). False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 10(11), 1192–1204.
- [157]. Shafeque, A., Bigio, J., Hogan, C. A., ve Pai, M. (2020). Fourth-Generation QuantiFERON-TB Gold Plus: What Is the Evidence?. *Journal of clinical microbiology*, 58(9), e01950-19.
- [158]. Banaei, N., ve Gaur, R. L. (2016). Interferon Gamma Release Assays for Latent Tuberculosis: What Are the Sources of Variability?. *Journal of clinical microbiology*, 54(4), 845–850.
- [159]. GUIDANCE, (2011) Tüberküloz Teşhisini Desteklemek İçin İnterferon-Gama Salınım Deneylerinin Kullanımı. 17.04.2023 tarihinde https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf adresinden erişildi.
- [160]. Ferguson, T. W., Tangri, N., Macdonald, K., Hiebert, B., Rigatto, C., ve Sood, M. M. (2015). The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*, 99(5), 1084-1091.
- [161]. Petrone, L., Petruccioli, E., Vanini, V., Cuzzi, G., Gualano, G., Vittozzi, P., ve Goletti, D. (2021). Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *International journal of infectious diseases*, 113, S82-S87.
- [162]. Ward, J. D., ve Cornaby, C., (2021). Indeterminate QuantiFERON Gold Plus results reveal deficient interferon gamma responses in severely ill COVID-19 patients. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(10), 10-1128.
- [163]. Imeneo, A., Alessio, G., Di Lorenzo, A., Campogiani, L., Lodi, A., ve Barreca, F. (2022). In patients with severe COVID-19, the profound decrease in the peripheral blood T-cell subsets is correlated with an increase of QuantiFERON-TB Gold Plus indeterminate rates and reflecting a reduced interferon-gamma production. *Life*, 12(2), 244.
- [164]. Solanich, X., Fernández-Huerta, M., Basaez, C., Antolí, A., Rocamora-Blanch, G., ve Corbella, X., (2021). Clinical significance of indeterminate QuantiFERON-TB gold plus assay results in hospitalized COVID-19 patients with severe hyperinflammatory syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), 918.
- [165]. Bélard, E., Semb, S., Ruhwald, M., Werlinrud, A. M., Soborg, B., ve Jensen, F. K. (2011). Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflammatory bowel diseases*, 17(11), 2340-2349.
- [166]. Zafari, P., Golpour, M., Hafezi, N., Bashash, D., Esmaeili, S. A., ve Tavakolinia, N. (2021). Tuberculosis comorbidity with rheumatoid arthritis: Gene signatures, associated biomarkers, and screening. *IUBMB life*, 73(1), 26-39.
- [167]. Santos, J. A., ve Duarte, R. (2020). Host factors associated to false negative and indeterminate results in an interferon- γ release assay in patients with active tuberculosis. *Pulmonology*, 26(6), 353-362.

- [168]. Barron, M. M., Shaw, K. M., Bullard, K. M., ve Ali, M. K. (2018). Diabetes is associated with increased prevalence of latent tuberculosis infection: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *Diabetes research and clinical practice*, 139, 366-379.
- [169]. He, Y., Cao, X., Guo, T., He, Y., Du, Y., ve Zhang, H. (2022). Serial testing of latent tuberculosis infection in patients with diabetes mellitus using interferon-gamma release assay, tuberculin skin test, and creation tuberculin skin test. *Frontiers in Public Health*, 10, 1025550.
- [170]. Reynolds, G., Haeusler, G., Slavin, M. A., ve Teh, B. (2021). Latent infection screening and prevalence in cancer patients born outside of Australia: a universal versus risk-based approach?. *Supportive Care in Cancer*, 1-8.
- [171]. Klautau, G. B., da Mota, N. V. F., Salles, M. J. C., Burattini, M. N., ve Rodrigues, D. S. (2018). Interferon- γ release assay as a sensitive diagnostic tool of latent tuberculosis infection in patients with HIV: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*, 18, 1-8.
- [172]. Kang, Y. J., Park, H., Park, S. B., Lee, J., Hyun, H., ve Jung, M. (2022). High Procalcitonin, C-Reactive Protein, and α -1 Acid Glycoprotein Levels in Whole Blood Samples Could Help Rapid Discrimination of Active Tuberculosis from Latent Tuberculosis Infection and Healthy Individuals. *Microorganisms*, 10(10), 1928.
- [173]. Bouley, A. J., Baber, U., Egnor, E., ve Samaan, S. (2021). Prevalence of latent tuberculosis in the multiple sclerosis clinic and effect of multiple sclerosis treatment on tuberculosis testing. *International Journal of MS Care*, 23(1), 26-30.