

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

**AKCİĞER GRAFİSİNE GÖRE TÜBERKÜLOZ
KUŞKUSU OLAN YAYMA NEGATİF HASTALARDA
BRONŞ LAVAĐI VE TRANSBRONŞİYAL BİYOPSİNİN
TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Seyfettin GÜMÜŞ
Hv. Tbp. Yzb.

ANKARA — 2005

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 19 Aralık 2003 gün ve 0530 / 210 / 03-580 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Biz bu çalışmada ; klinik ve radyolojik olarak tüberküloz kuşkusu olan, fakat balgam örneği alınamayan veya balgam ve/veya mide suyu örneklerinde ARB yayması negatif olan hastalara fiberoptik bronkoskopi uygulamasıyla, alınan örneklerden hem mikrobiyolojik olarak tüberküloz basilini saptayabilme hem de histopatolojik olarak tüberküloz hastalığını tespit edebilme olasılıklarını araştırdık.

Öğrencilik yıllarımda ve uzmanlık eğitimim süresince her zaman engin bilgi ve tecrübeleri ile bize yol gösteren, her konuda yardımlarını esirgemeyen ve yetişmemize büyük katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Prof. Dr. Necmettin DEMİRCİ olmak üzere, Prof. Dr. Kudret EKİZ'e, Prof. Dr. Hayati BİLGİÇ'e, Doç. Dr. Metin ÖZKAN'a, tezimin yapılması ve hazırlanmasında yoğun emeği olan Yrd. Doç. Dr. Ergun TOZKOPARAN'a, tezimin yazılmasında büyük çaba sarf eden ve mesai içinde ve dışında zaman harcayan Yrd. Doç. Dr. Ömer DENİZ'e, uzmanlık eğitimimde önemli katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Arzu BALKAN'a, Uzm. Dr. Önder Şefik SAVCI'ya, yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım, uzman tabip asteğmen arkadaşlarım, klinik hemşire ve personeline, ilgi ve desteğini daima yanımda hissettiğim sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Seyfettin GÜMÜŞ
ANKARA, 2005

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A) TÜBERKÜLOZ.....	3
B) FİBEROPTİK BRONKOSKOPİ.....	13
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
IV. BULGULAR.....	23
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	30
VI. ÖZET.....	37
VII. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	38
VIII.KAYNAKLAR.....	39

I-GİRİŞ VE AMAÇ

Balgam direkt yaymasında asido-alkolo rezistan basil (ARB) gösterilip gösterilememesine göre, akciğer tüberküloz (ATB) hastaları, yayma pozitif ve yayma negatif olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenebilirler.

Yayma pozitif olgularda, balgamin direkt yaymasında ARB gösterilir. İlk yaymada basilin gösterilemediği durumlarda, inceleme sayısı arttıkça basili gösterme olasılığı buna oranla daha da artar. Yayma negatif olgular ardışık en az üç balgam yaymasında basil gösterilemeyen ve bunlardan en az birisinin kültürünün pozitif olduğu ancak radyolojik olarak tüberküloz ile uyumlu olgular olarak tanımlanmaktadır (23,83). Bu olgular hastalığın toplumda yayılması için epidemiyolojik boyut da önem arz etmemelerine karşın, hastaların ayırıcı tanılarının yapılması, diğer akciğer hastalıklarından ayrılması bakımından önemli olmaktadır.

Klinik ve radyolojik bulgularıyla ATB' yi düşündüren, ancak balgam yaymasında ARB gösterilemeyen hastalara çeşitli tanısal işlemler yapılabilmektedir. Bunlar; balgam inceleme sayısının artırılması, açlık mide suyunda ARB bakılması, bronkoskopi yapılarak bronş lavajında ARB ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction, PCR) bakılması , transbronşiyal biyopsi yapılarak elde edilen biyopsi materyalinin ARB, PCR ve histopatolojik yönden değerlendirilmesi, perkütan akciğer biyopsisi ve açık akciğer biyopsisi incelemeleridir.

ATB tanısında en önemli test, balgam yaymasında ARB'nin gösterilmesi ve ardından kültürde üretilerek organizmanın *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) olduğunun saptanmasıdır. Ancak balgam yaymasında ARB tespiti için 1 mililitre (ml) balgamda yaklaşık olarak 10^4 basilin olması gerekmektedir (3,30,36). Ayrıca tüberküloz olduğu düşünülen hastaların yaklaşık olarak yarısı balgam çıkaramamaktadır. Balgam çıkarsalar bile balgamda tekrarlayan incelemelere rağmen ARB direkt yaymalarda gösterilmeyebilir. ATB' de bakteriyolojik olarak balgam ve mide suyu yaymalarında pozitif sonuç elde etme olasılığı %40-60 arasında, kültürde ise %62-92 arasında değişmektedir (44,53).

Klinik ve radyolojik olarak ATB'den kuşku edilen ancak balgam ve/veya mide suyunun direk yaymasında ARB gösterilemeyen hastalarda şu yollardan biri izlenebilir (11).

1. Kesin tanıya ulaşmak için ek invaziv girişimler yapılması
2. MTB için kültür sonuçları elde edilene kadar radyolojik takip
3. Ampirik olarak anti-tüberküloz kemoterapi ile tedaviye başlanması ve MTB kültür sonuçlarının beklenmesi

Ampirik anti-tüberküloz tedavisi başlandığı zaman, tüberküloz ayırıcı tanısında yer alan hastalıkların göz ardı edilme olasılığı söz konusu olabilecektir. Bu da hem hastalıkların prognozunu kötü yönde etkileyecek hem de hasta gereksiz ilaç alımı ve toksisite riski ile karşı karşıya kalmış olacaktır. Diğer yandan tüberküloz sekellerine ait lezyonlara aktif hastalıkmiş gibi değerlendirilip yeniden tedavi verilebilecektir. Tedavi vermeksizin MTB için kültür sonuçları beklendiğinde ise hastalığın diğer akciğer alanlarına yayılma riski söz konusu olabilecektir.

Fiberoptik Bronkoskopi (FOB), kullanıma girdiğinden beri, akciğer hastalıklarının tanısında önemli yer tutmaktadır. ATB'de bronkoskopi ile alınan örneklerden tanı koyma yüzdesinin yayma ile %35-50 arasında kültür ile %45-95 arasında olduğu bildirilmiştir (20,35,41,85). Bronkoskopik girişimlerin sağladığı katkılardan 1970'li yıllardan beri faydalanmaya başlanmıştır. Bronkoskopik inceleme ile elde edilen örneklerin bakteriyolojik ve histopatolojik incelemeleri ilave tanısal katkılar sağlamakta ve tanının kuşkulu kaldığı birçok vakada bu kuşkuları gidermektedir. Aynı zamanda da erken tanı olasılığı sağlamakta ve tedavi gecikmesinin önlenmesine yardımcı olmaktadır (20,29,40,76).

Bizde ; akciğer grafisine göre tüberküloz kuşkusu olan, fakat balgam örneği alınamayan veya balgam ve/veya mide suyu örneklerinin ARB için direkt yayması negatif olan hastalara FOB uygulamasıyla alınan örneklerden hem mikrobiyolojik olarak tüberküloz basili saptayabilme hem de histopatolojik olarak tüberküloz hastalığını tespit edebilme olasılıklarını araştırmak amacı ile bu çalışmayı planlandık.

II-GENEL BİLGİLER

TÜBERKÜLOZ

Dünyada yaklaşık 1.7 milyar kişi tüberküloz basili ile enfektidir. Bu sayıya her yıl 100-200 milyon kişi eklenmektedir. Yine dünyada 20 milyondan fazla tüberküloz hastası bulunmakta ve bunlara her yıl 8 milyon yeni hasta eklenmektedir. Tüberküloz bütün dünyada yaklaşık olarak yılda 3 milyon kişinin ölümüne sebep olmaktadır. Bu özellikleri ile tüberküloz dünyada 5. ölüm nedeni olarak sayılmaktadır (18,45,62). Bu ölümlerin çoğunluğu geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir ve bütün ölümlerin %6.7'sini, 15 ve 59 yaş arasındaki ölümlerin yaklaşık olarak %20'sini, önlenebilir hastalıklarında %25'ini oluşturmaktadır (58,78). Bu rakamlara ülkemizden Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı verilerine göre , yılda ortalama 25000 yeni tüberküloz olgusu eklenmektedir (3,5,18).

Bütün dünyada önemli bir sağlık sorunu olan tüberkülozun başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için öncelikle hastalığın saptanması ve uygun anti tüberküloz kemoterapi gereklidir. Tüberkülozun tedavisinde en etkili yöntem Kısa Süreli Doğrudan Gözetimli Tedavi (Directly Observed Treatment Short-course, DOTS) yöntemidir. DOTS, tüberküloza karşı dört ilaç kullanılan, kompleks fakat standart altı aylık tedaviyi sağlama metodudur. Bu metot, eğitilmiş personelin tedavinin en az iki ayı boyunca, hastaları ilaçlarını alırken gözlemlerini gerektirir (3,4,6,83). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılına kadar olan sürede öngördüğü oranlar, balgam yayma pozitif hastaların %70'nin yakalanması ve %85'nin uygun bir şekilde tedavi edilmesidir (47,88).

Yüksek tüberküloz prevalansının bulunduğu ülkelerde, diğer önemli bir sorunda, primer ilaç direnci yüksekliğidir. Bu ülkemizde %13.97-26.60 arasında bildirilmiştir Primer ilaç direnci tüberküloz kontrolünün başarılı olup olmadığının önemli bir göstergesidir (63).

Tüberküloz insidansının fazla olduğu ülkelerde primer rezistan oranlarının da buna paralel yüksek olması nedeniyle tüberküloz ilaçlarına karşı duyarlılık testlerinin yapılabilmesi için basil izolasyonu ayrı bir önem taşımaktadır (79).

Direkt balgam yayma pozitif olgularda tedavi kararı vermek ne derece kolaysa, balgam yayma ve özellikle kültür negatif olgularda da bu kararı verebilmek o denli zor ve

karmaşıktır. Balgam yayması ve kültürü negatif olan hastalarda tüberküloz düşünülmesi durumunda, tedavi endikasyonu, tüberküloz olma olasılığı ile tedavi maliyeti, tedavinin yan etkileri ve izlemler sırasında kültür pozitifleşme olasılığı arasındaki dengeye bağlıdır (88).

Radyolojik olarak aktif tüberküloz düşünülen ancak balgam yayma ve kültür negatif tedavisiz hastaların %40-60'ı daha sonraki dönemlerde balgam yayma ve/veya kültür pozitif olarak karşımıza çıkmaktadırlar (15,16,61). Bu durum düşük tüberküloz insidanslı ülkelerde bu kadar sıklıkla karşılaşılan bir sorun değildir (32,61). Danimarka'da yayma ve kültür negatif hastaların tedavisiz izleminde, ilk 12 ayda %29'unda MTB için kültür pozitifliği gösterilmiş, tersine anti-tüberküloz tedavi verilmiş olanların 5 yıllık izlemlerinde kültür pozitifliği gelişen hasta gösterilmemiştir (61). Balgam yayma ve kültür negatif hastaların 65 aylık izlemlerinde, ortalama olarak 20 ± 13 ay içinde hastalarda %58 oranında bakteriyolojik olarak aktif tüberküloz geliştiği gösterilmiştir (15).

ATB'den kuşku edilen fakat erken dönemde tanı konamayan bir diğer hasta grubu, balgam yayma negatif ancak kültür pozitif olan hasta gruplarıdır. Aktif tüberkülozlu hastalarda balgam yayma negatif ve kültür pozitiflik prevalansı %21.7-%25.6 arasında değişmektedir (44). Balgam yayma negatif, kültür pozitif olguların önemi; yaymanın negatif olmasının tüberküloz olasılığını ortadan kaldırmamasıdır.

Balgam yaymalarında mikroskopik inceleme ile tüberküloz basilinin görülebilmesi için 1 ml'lik balgamda en az 10^4 basilin bulunması gereklidir (3,49,79). Bu yüzden, kapalı tüberküloz lezyonu olan olgularda balgam yaymada negatif sonuçlar alınması olağandır (44).

Klinik ve radyolojik olarak akciğer tüberkülozu düşünülen olgularda, az ve orta derecede non-kaviter lezyonu olan hastaların %60-80'inde, daha yaygın lezyonu olan hastaların %30-40'ında ve hatta ilerlemiş kaviter lezyonlu hastaların %5-10'unda balgam yayma negatifliği olabilir. Bu gruptaki hastalarda erken tanı konabilmesi için bronkoskopi önerilmektedir (44).

İnsan immün yetmezlik virus (Human Immunodeficiency Virus, HIV) enfeksiyonunun artışına bağlı olarak, son yıllarda, gelişmiş ülkelerde de tüberküloz insidansı artış göstermektedir. Bu artış ABD'de 1986'da %3, 1989'da %5 ve 1990'da %9 düzeyindedir. HIV ile enfekte kişilerde %20-50 arasında değişen oranlarda tüberküloz enfeksiyonu tespit

edilmiş olup en sık akciğerleri tuttuğu gösterilmiştir (42,67). Dolayısıyla hızlı tanı ve tedavi gerektirmektedir. Ancak bu hastalarda balgam yayma sensitivitesi %3 ile %83 arasında değişmektedir (56,70). Zambiya’da yapılan bir çalışmada HIV negatif hastalarda %24 oranında, HIV pozitif hastalarda ise %43 oranında balgam yayma negatifliği gösterilmiştir. Balgam yayma negatifliği, özellikle HIV immünosupresyon derecesi, ekstrapulmoner manifestasyonlar ve akciğer filminde kavite yokluğuyla ilişkili bulunmuştur (66). Bunun yanında bu hastalarda radyolojik olarak atipik görünüm nedeniyle, tüberküloz tanısı önceden düşünülmeyebilir ve tüberküloz yönünden araştırılmayabilir. Belirtiler nonspesifik olup üst loblarda kaviter lezyonlar sıklıkla yoktur. Purified Protein Derivative (PPD) deri testi genellikle negatiftir (27). HIV enfekte olan ve tüberküloz olduğu düşünülen balgam yayma negatif hastalarda alınan bronkoskopik örneklerle %34-48 oranlarında hemen tanı konulabilmektedir (42,70).

Tüberkülozda tanı yöntemleri

Tüberküloz hastalığının erken tanısında en önemli nokta klinik şüphedir. Öksürük, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik ve hemoptizi tüberkülozu düşündüren belirtilerdir. Fakat hiçbirisi tüberküloza özgü değildir. Akciğer tüberkülozunda klinik görünüm çok değişkendir. Genel durum son derece iyi, hafif öksürük ve başka nedenlere bağlanan halsizlik, iştahsızlık gibi silik semptomlar gösterebildiği gibi hemoptizi, kaşeksi ve solunum yetmezliğine kadar gidebilen ağır vakalarda olabilir (72).

Özellikle tüberkülozun yaygın olduğu toplumlarda, tüberkülozdan klinik şüphe olduğunda, onbeş günden fazla devam eden öksürüklerde, herhangi bir akciğer infiltrasyonunda tüberküloza yönelik bakteriyolojik tanı yöntemleri kullanılmalıdır. Tüberkülozun kesin tanısı bakteriyolojiktir. Tüberküloz tanısı için *M. tuberculosis* basilinin izolasyonu altın standarttır. Klinik, fizik muayene, diğer laboratuvar bulguları ve radyoloji sadece tüberkülozdan kuşkulandırmızı sağlar (22,51). ATB tanısındaki sorunlar, ATB’den kuşkulanan ancak balgam yayması negatif olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Yayma negatifliği, genellikle kavite ile birlikte olmayan ve immün sistemin zayıf olduğu hastalarda izlenmektedir (42,70).

ATB kuşkusu olan balgam yayma negatif hastaların tanısı son yılların en önemli çalışma alanlarından biridir. Bunun için bu tür hastalarda PCR gibi DNA amplifikasyonuna

dayanan teknikler (2,9,24,25,50,55,90), radyometrik yöntemler (57), fiberoptik bronkoskopi (12,20,29,41,43,54,76,85,89), perkütan transtorasik iğne biyopsisi (31,74,75) ve tüberkülostearik asit bakılması (10,64) gibi yöntemler kullanılarak tanıya ulaşılmaya çalışılmıştır. Bütün bu yaklaşımlar bilimsel olarak mükemmel çalışmalar olmasına karşın, pratikte bir çok sorunu da beraberinde getirmektedir. Bunlar arasında sensitivite, daha önemlisi spesifite düşüklüğünü, aktif hastalıkla geçirilmiş enfeksiyonun ayrılmasındaki güçlüğü, BCG aşısıyla veya çevresel nedenlerle duyarlanmış olmayı, ileri teknik ve yetişmiş personel gerekliliğini ve yüksek maliyeti sayabiliriz (79). Tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkelerde herhangi bir testin geleneksel mikroskopik ve kültür yöntemlerinin yerini alabilmesi, yeterince sensitif ve spesifik olmasına, organizasyon kolaylığına, hastaya uygulanabilirliğine, teknik açıdan basitliğine ve güvenilirliğine, en önemlisi maliyetine bağlıdır.

Bütün bu kriterleri karşılayan ve yaygın kullanıma giren bir test henüz mevcut değildir.

1. Radyolojik yöntemler

a) Akciğer grafisi

Akciğer grafisinde özellikle üst zonlarda olan radyolojik değişiklikler aktif tüberküloza ait bulgular olabileceği gibi, daha önce geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonuna bağlı sekellerde olabilir. Tek başına akciğer grafisi hastalığın aktivitesi hakkında fikir vermez. Mevcut bir kavite daha önce geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonun sekeli olabilirken, tersine sadece fibrotik lezyon aktif tüberkülozlu bir hastaya ait bir görünüm de olabilir.

Balgam yayma pozitif ve negatif hastaların radyolojik olarak karşılaştırıldığı bir çalışma da; balgam yayma pozitif grupta tipik radyolojik değişiklikler izlenen hasta oranı %80 iken, balgam yayma negatif hastalarda bu oran %40 olarak bulunmuştur (13).

Sonuç olarak; akciğer filmi çok önemli olmakla birlikte özellikle balgam yayma negatif hastalarda tek başına aktivite tayini için yeterli değildir.

b) Bilgisayarlı Tomografi ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi’de (BT) akciğer tüberküloz hastalarında konsolidasyon, kavitasyon, endobronşiyal yayılımı gösteren asiner nodüller ve milier veya hematojen yayılımı gösteren küçük interstisyel nodüller saptanabilir.. BT özellikle pnomoni alanları ve fibrokalsifik alanlar içindeki küçük kavitasyonları göstermede çok faydalıdır. Yine BT ile parankimal kaviteler fibrozis sonucu gelişen kistik bronşektazilerden kolaylıkla ayrılabilir. Tüberküloz kaviteleri sıklıkla kalın duvarlı olmalarına karşın bazen ince duvarlı kavitelerde görülebilir.

Endobronşiyal yayılım Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) ile gösterilebilir. YRBT ile 2-10 mm çapında kötü sınırlı sentrilobüler nodüller olarak görülür. Bu nodüller patolojik olarak intrabronşiyoller ve peribronşiyoller inflamatuvar eksudaya aittir. Bu nodüllerin birleşmesiyle bronkopnomoni alanları meydana gelir. Endobronşiyal yayılımın varlığı aktif hastalığı gösterdiği için önemlidir.

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

Lenf nodu tutulumu BT ile direkt grafilere oranla daha iyi bir şekilde gösterilebilir. HIV pozitif hastalarda düşük dansiteli nekrotik lenf nodlarının gösterilmesi mikobakteriyel bir enfeksiyona işaret eder (48).

2. Tüberkülin Deri Testi:

Standard tüberkülin testi, ön kol volar yüzüne intrakutanöz (Mantoux yöntemi) olarak 0.1ml 5TU PPD yapılarak 48 veya 72 saat sonra endurasyon çapının ölçülmesi temeline dayanır.

Tüberkülin testi ilk immünodiagnostik test olarak kabul edilebilir. Bu test aktif enfeksiyonla, daha önceden geçirilmiş enfeksiyonu, BCG veya çevresel mikobakterilerle duyarlanmış olguları ayırt edememektedir (34). Dolayısıyla yanlış pozitiflik oranı oldukça yüksektir. Ayrıca başta HIV enfeksiyonu olmak üzere bazı viral, bakteriyel enfeksiyonlarda,

Hodgkin hastalığında, sarkoidozda, yaşlılarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda yanlış negatif sonuçlar alınabilir (61).

Sonuç olarak yayma ve kültür negatif hastalarda tüberkülin deri testi pozitifliği anlamlı olmakla birlikte aktif tüberkülozu belirlemekten uzaktır.

Yapılan bir çalışmada akciğer tüberkülozunda radyolojik tutulum arttıkça, tüberkülin deri testinin değerinin küçüldüğü izlenimi edinilmiştir. Bu sonuç, akciğer tüberkülozlu hastalarda tüberkülin deri testinin, MTB'a karşı oluşan immünitinin belirlenmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir (19).

Yayma negatif akciğer tüberkülozu şüphesi olan olgularda, aktif tüberküloz oranı yüksektir. Radyolojik olarak inaktif görünen olgular arasında, tüberküloz için kültür pozitif olan olgular vardır. Yapılan bir çalışmada tüberkülin deri testinin, kültür pozitif olguları kültür negatif olgulardan ve aktif tüberkülozu inaktif olgulardan ayırmada katkısının olmadığı izlenimi edinilmiştir (23).

Tüberkülin deri testi dışında in vitro koşullarda hücre aracılı immünitinin belirlenmesine dayalı testler geliştirilmiştir. Bütün bu testler teknik açıdan komplike olmasına rağmen tüberkülin testinden daha fazla bilgilendirici bulunmamışlardır (34).

3.Örnek alınması ve mikroskopik inceleme

Tüberkülozun bakteriyolojik ve kesin tanısı için mutlaka alınan örneklerde ARB varlığı gösterilmelidir. Bunun için uygun örneklerin alınması ve tanısal işlemlerin yapılması gereklidir.

Balgam en sık toplanan örnektir. Alınan balgam örneğinin tanısal olarak yararlı olabilmesi için enfekte akciğerin sekresyonlarını içermelidir. Hastalardan nazal sekresyon ve tükürük içermeyen, solunum sisteminden geldiğine inanılan bir balgam çıkarmaları istenir. Balgam örneği steril bir kaba konur. Tüberkülozun mikroskopik olarak tespit edilebilmesi için, sabah erken saatlerde birbirini takip eden üç gün süreyle örnek alınması genellikle yeterli olur. Hastalar balgam çıkaramıyorlarsa, %3 veya %10'luk NaCl solüsyonu nebulizatör ile kullanılarak indüklenmiş balgam örnekleri alınabilir (59).

Uygun balgam örneği veremeyen hastalardan, mide suyundaki pulmoner sekresyonları yakalamak için nazogastrik sonda ile sabah açlık mide suyu örnekleri alınabilir. Örnekler

hemen işlenmelidir. İşlenmeyecekse Na_2CO_3 yada başka bir tampon bazla nötralize edilmelidir. Balgam ve mide suyu örnekleriyle tanıya ulaşamayan hastalara FOB uygulanabilir. Bronkoskopik olarak bronş lavajı , bronkoalveoler lavaj, bronş biyopsisi ve transbronşiyal biyopsi örnekleri alınabilir (59).

Alınan balgam, mide suyu ve bronkoskopik örnekler işlenip, santrifüj edildikten sonra sedimentten yaymalar hazırlanır. Yaymalar Ziehl- Nelsen (Z-N) yöntemi ile boyanır.

Sonuçlar negatif veya pozitif olarak yorumlanır. Basil varlığı sayısal olarak belirtilir. Bu hem tanı sırasında hastalığın ağırlığını göstermede hem de tedaviye yanıtı takip etmede önemlidir. Z-N yöntemi ile boyanmış yaymanın tümünde 1-2 basil görülürse saptanan basil sayısı raporlanır. Yaymanın tümünde 3-9 mikroorganizma varsa (+), yaymanın tümünde 10 ve daha fazla ise (++), büyük büyütmede her immersiyeon sahasında 1 veya daha fazla ise (+++) olarak ifade edilir.

Asido-alkolo rezistan basillerin mikroskopik olarak gösterilmesi ATB tanısı için en hızlı yöntemdir. Bu yöntemle ARB'nin gösterilebilmesi için örneğin mililitresinde en az 10^4 basil bulunması gerekir. Bu yöntemle non-tüberküloz mikobakteriler ve Nocardia gibi mikroorganizmalar da pozitif sonuç verebilir. Ayrıca ölü ve canlı basilleri ayırt etmek mümkün olmayabilir (30,36).

4.Kültür

Günümüzde hala tüberküloz tanısı için altın standart kültürdür. Elde edilen materyalin mililitresinde 100 basil bulunduğunda pozitif sonuç verir. Fakat MTB çok yavaş ürediği için sonuç alabilmek için haftalarca beklemek gerekir (37,49).

Kültür için yumurta içeren Löwenstein-Jensen (LJ) veya agar içeren Middlebrook-7H10 besiyerleri seçilebilir. Türkiye'de en çok LJ besi yeri kullanılmaktadır. Bu besi yerine ekilmiş materyalde sonuç 6-8 hafta arasında çıkmaktadır. Kapalı, aseptik lezyonlardan elde edilen numuneler hariç bir çok klinik numune hızlı üreyen bakterilerle kontamine edilmiştir ve kültüre ekim yapılmadan önce dekontaminasyon yapılması gerekir (49). Dekontamine numuneden 0,1-0,5 ml 2-6 tüpe $35-37^\circ\text{C}$ ve %5-10 CO_2 ortamında inkübasyona alınır. 2-3 günde bir incelenerek kolonilerin büyüme ve görünümüne bakılır. Hızlı üreyen mikobakteriler 2-5 günde, yavaş üreyenler ise 2-6 haftada ortaya çıkarlar (37,49).

İlaç duyarlılık testleri; MTB'nin tüberküloz ilaçlarına olan duyarlılıklarını test etmek için bilinen ilaç konsantrasyonlarının bulunduğu besiyerlerine seyreltilmiş inokulumlar eklenerek 2 veya 3 hafta sonra, koloniler izlenir ve ilaç içermeyen besiyerleri ile karşılaştırılır. Test, ilaç içeren besiyerlerinde inoküle edilen bakterilerin %1'den azı ürerse duyarlı, %1-10 arası ürerse şüpheli, %10'dan fazlası ürerse ilaca dirençli olarak değerlendirilmektedir (59).

5.Doku biyopsisi

MTB insanda bir çok organda hastalık oluşturabilir. Bu yüzden tüberkülozun meydana geldiği yere göre çok değişik biyopsi örnekleri elde edilebilir. Elde edilen biyopsi örneklerinde granülomların gösterilmesi kuvvetle tanı koydurur. Kazeöz nekroz ve ARB bulunması şart değildir. Biyopside granülom görülen vakaların %95'inden fazlasının tüberküloz olduğu ortaya konmuştur. Diğer yandan histolojik olarak saptanan bu değişikliklerin başka nedenlerle de oluşabileceği unutulmamalıdır (1,22).

6. BACTEC yöntemi

Mikobakterilerin çoğalmasını radyometrik olarak saptamak için ^{14}C işaretli palmitik asit içeren sıvı Middlebrook 7H12 besiyeri kullanılmaktadır. ^{14}C işaretli karbon, bakterinin çoğalması ve solunumu durumunda $^{14}\text{CO}_2$ şeklinde ortaya çıkmakta ve özel radyometrik cihazlarla miktarı belirlenmektedir. Bu yöntemle mikobakterinin erken belirlenmesi, izolasyonu ve ilaç duyarlılık testlerinin yapılabilmesi mümkündür (59).

Balgam yayma pozitif tüberküloz hastalarında, BACTEC yöntemiyle mikobakteriyel büyüme, MTB'de ortalama 5.4 gün iken, MTB dışındaki mikobakterilerde bu süre ortalama 8 gündür. LJ gibi geleneksel yöntemlerle ortalama mikobakteriyel büyüme MTB için 13.2 gün, MTB dışındaki mikobakterilerde 22.8 gündür (57).

BACTEC sistemi ve Middlebrook-7H10, selektif Middlebrook-7H11 ve Löwenstein-Jensen besiyerleriyle, balgam yayma negatif klinik örneklerde mikobakterilerin saptanma süreleri ve oranları karşılaştırılmıştır. BACTEC sistemi ile %71.8'i saptanırken, LJ ile bu oran %62, Middlebrook- 7H10 ile %55.9 ve Middlebrook-S7H11 ile %52.1 olarak bulunmuştur. Ayrıca BACTEC sistemi ile mikobakterilerin ortalama saptanma süresi 13.7 iken diğer üç besiyerinde bu süre ortalama 26.3 olarak bulunmuştur (57,59).

Sonuç olarak mikobakteriler daha kısa sürede BACTEC ile saptanabilmekte ve ilaç duyarlılık testlerinin yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Bütün bu avantajlarının yanı sıra BACTEC sisteminin, kültür şişeleri arasında çapraz kontaminasyon, radyoaktif şişelerin imha edilmesindeki problemler ve yüksek maliyet gibi bazı dezavantajları vardır.

7. PCR

PCR ile mikobakteri belirlenmesi, mikobakteriyel DNA'nın amplifiye edilerek ölçülebilir düzeye getirilmesi temeline dayanır. Teknik; kısa komplementer DNA primerlerinin, belirli bir mikobakteri ya da bütün türe özgü DNA dizilerine bağlanarak PCR reaksiyonu ile mevcut DNA'nın amplifiye edilmesi ile gerçekleştirilir. Son yıllarda her mikobakteri için özgül problemler üretilmiştir.

PCR özellikle balgam yayma pozitif hastalarda yapılan değişik çalışmalarda spesifitesi %97.4 ile %100 ve sensitivitesi %83.3 ile %100 arasında, balgam yayma negatif hastalarda ise spesifite %27 ile %99.8 ve sensitivite %40 ile %97.8 arasında bulunmuştur (9,24,25).

Balgam yayma negatif tüberküloz şüphesi olan hastalarda PCR spesifitesi ve sensitivitesi araştırılmıştır (2,55,90). Balgam örneklerinde ve mide suyu örneklerinde sırasıyla sensitivite %97.8 ve %63.4 spesifite %27 ve %76.7 arasındadır. Sonuç olarak PCR balgam yayma negatif hastalarda spesifitesi yüksek olmamakla birlikte sensitivitesi kültür yöntemlerine göre (%25.9) yüksek bulunmuştur (55).

PCR ile çok az miktardaki DNA rutin agaroz gel elektroforezinde görülebilecek düzeyde artırılır. Bu yöntemde, kontamine olabilecek çok az sayıdaki DNA da amplifiye olacağından kontaminasyona çok dikkat edilmelidir. PCR canlı ve ölü mikroorganizmayı ayıramaz, çünkü DNA'yı amplifiye eder (52). Yapılan bazı çalışmalarda PCR'ın spesifitesinin düşük olduğu yalnızca PCR sonuçlarına göre ATB tanısı konulup tedavi başlanılmasının uygun olmayacağı bildirilmektedir (26). PCR'ın epidemiyolojik çalışmalarda kültür ile tanı konulan olgularda MTB tipinin tayininde ve ilaç direncinin belirlenmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (26,84).

8. Serolojik Tanı

Hücrel immünitteye yönelik testlerden, başta tüberkülin deri testi olmak üzere diğer testlerin yetersizliği sonucu, araştırmalar tüberkülozun serolojik olarak tanı konması üzerine

yoğunlaşmıştır. Son on yılda birçok yayın yapılmış, ancak bunlardan hiçbiri yaygın klinik kullanıma girmemiştir. Tüberkülozun serolojik tanısında en önemli engel bütün aktif tüberkülozlu hastalarda yapılan çalışmalarda, sadece M.tuberculosis'e spesifik antijen ve antikor düzeylerinde anlamlı artış gösterilmemiş olmasıdır.

Serolojik araştırmalar sonucu, balgam yayma pozitif hastaların serumlarında saptanan 38 kDa antijeninin tüberküloz taramalarında ve 16 kDa antijeninin hastaların monitorizasyonunda olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür. Monoklonal olarak saptanan anti-38kDa antikor düzeyleri balgam yayma negatif hastalarda en sensitif sonuçları vermiştir (7).

Enzim immünoassay testiyle balgam yayma pozitif ve balgam yayma negatif hastaların serumlarında 2,3 diacyl trehalose (DAT) ve fenol glikolipid Tb1'e (PG LTb1) karşı gelişen IgG antikor düzeyleri ölçülmüş. Testin spesifitesi %91 ile %95 arasında bulunurken, sensitivite bu iki grup hasta arasında anlamlı fark göstermemiştir. Balgam yayma negatif akciğer tüberkülozlu hastalarda bu antikor düzeyleri aktivite yönünde destekleyici sonuçlar verebilir (73).

9. Biyolojik Bileşiklerin Kimyasal Saptanımı

Tüberküloz hastalarında mikobakteri enfeksiyonuna karşı yanıtın ortaya çıkardığı veya mikobakteri hücreleri tarafından yapılan bazı özgül bileşikler saptama esasına dayanır.

Lizozim: Bakteriyolitik bir protein olan lizozim serumda normal şartlarda, aktive makrofaj, monositlerde ve granülositlerde bulunur. Plevra tüberkülozunda, lizozim konsantrasyonunda ve plevra sıvı / serum lizozim oranında yükselme bildirilmiştir. Rutin kullanımda yer almamaktadır (30).

Adenozin Deaminaz (ADA) : ADA; pürin nükleotid katabolizmasında inozin ve deoksiinozini irreversibl olarak adenozine ve deoksiadenozine deaminize eden bir enzimdir. Monositler, makrofajlar ve özellikle T lenfositler gibi çeşitli hücrelerin matürasyonu ve diferansiyasyonu için gereklidir. Çeşitli hastalıklarda bu enzim düzeyinde yükselmeler olabilir. İlgili bölgelerin tüberkülozla tutulumunda plevral , perikardiyal ve beyin-omirilik sıvılarında ADA düzeyinde yükselme bildirilmiştir(30).

Tüberkülostearik Asit (TSA); Diğer alternatif ve hızlı bir testte tüberkülostearik asitin saptanmasıdır. TSA mikobakterilerin yapısal bir komponentidir ve normal insan dokularında bulunmamaktadır. Balgamda, bronş lavajında ve bronkolveoler lavajda TSA'nın bakılması, balgam yayma negatif hastalarda erken tanı koymada yararlı olduğu gösterilmiştir (10). Ancak spesifite, TSA'in aktinomiçes enfeksiyonlarında ve bazı difteroidlerde yanlış pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle düşüktür. Balgam yayma negatif ATB olgularında, bronkoskopik örneklerde yapılan çalışmalarda spesifite %75 ile %92 arasında değişmekle birlikte sensitivitesi %27 olarak bulunmuştur (64).

10. İmmünolojik yöntemler

Konakçıda tüberküloz basillerinin meydana getirdiği değişiklikler sonucu, hücresel immüniteye bağlı bir dizi olay gelişmekte, hücresel etkileşim sonucu sitokinler salınmaktadır. Sitokinler, değişik hücreler tarafından sentez edilip salınan hücre maturasyonu, farklılaşması, inflamasyon, immünite ve doku onarımında önemli biyolojik roller üstlenen düşük molekül ağırlıklı araçlardır. Bu sitokinlerden γ -INF, IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF'nin tanı değeri halen çeşitli çalışmalarla araştırılmaktadır (69).

FİBEROPTİK BRONKOSKOPI

Tarihçe

Hava yolları ilk kez 1847 yılında H. Gren tarafından doğrudan gözlenebilmiştir. Fakat hava yoluna demir boru yerleştirdiği için H. Gren büyük tepkiler almış ve meslekten uzaklaştırılmıştır. Daha sonra uzun yıllar bronkoskopi ile ilgili çalışma yapılmazken , 1897 yılında G. Killan laringoskop kullanarak trakeayı görebildiğini ve buradan yabancı cisim çıkardığını bildirmiştir. Aynı yıllarda C. Jackson bronkoskopun distal ucundaki aydınlatmayı güçlendirmiştir. 1960'lı yıllara kadar bronkoskop sadece trakeobronşiyal ağaçdaki patolojileri görme, bu patolojilerden tanı amaçlı biyopsiler alma ve yabancı cisim çıkarmaya yönelik kullanılırken, 1965 yılında H.A. Anderson periferik akciğer dokusundan da biyopsi alınabileceğini göstermiştir. 1967 yılında Shigeto Ikeda cam fiber demetleri kullanarak bronkoskop ucundaki görüntüyü büyütürken göze ulaştırmayı başarmıştır. Son 20 yıldır ise bronkoskoplarda cam fiberler yerine video kamera görüntüsünü algılayan sensörler kullanarak daha kaliteli digital görüntüler video sistemlere aktarılabilmektedir. Bronkoskopi teknolojisindeki bu gelişmeler fiberoptik bronkoskopu günümüzde akciğer hastalıklarını aydınlatmada vazgeçilmez bir tanı yöntemi haline getirmiştir (21,39,80,86).

Rijit bronoskopi ve endikasyonları

Çapları (6,7,8,9mm) ve boyutları (<32cm) değişik olan metal bronkoskoplar kullanılmaktadır. Direkt ve teleskopik gözlem ile trakea ve ana bronşlar, optik ve lateral açılı teleskoplar ile lob bronşlarını görmek ve örnek almak mümkündür. Görüntülerin tamamı teleskoplar yardımıyla büyütülerek doğrudan yansıtılabilmektedir. İşlemin metal tüplerle yapılmasından dolayı, derin sedasyon gerektiğinde, genel anestezi önerilmektedir.

Rijit bronoskopi endikasyonları:

Masif hemoptizi

Trakeobronşiyal stenoz tedavisi

Yabancı cisim çıkarılması

Mekanik rezeksiyon

Mekanik dilatasyon

Fileksibl fiberoptik ve video bronkoskoplar

Daha önceleri fiberoptik bronkoskopların optik rezolüsyonu rijit bronkoskoplara göre daha düşüktü. Ancak uygulama kolaylığı, hareket yeteneğinin olması, distale erişebilirlik ve lokal anestezi ile uygulanabilmesi FOB'u göğüs hastalıklarında daha çok tercih edilir hale getirmiştir. Günümüzde erişkinlerde tanı amaçlı kullanılan FOB'lar, küçük çapları (3.6mm, 5.2mm, 5.9mm, , 6mm, , 6.1 mm) ve bükülebilme özellikleri ile bronş ağacının 5-6 dallanmasına kadar bölümünü görüntülemeye elverişlidir. Tedavi amaçlı kullanılan FOB'ların dış, iç ve çalışma kanalı çapları daha geniştir. FOB'lar ışık kanalı, işlem kanalı ve lensin yerleştiği kanal olmak üzere üç kanaldan oluşmaktadır. Okülerden gözle bakılarak, video kameraya bağlanarak yada görüntüyü monitöre aktararak kullanılabilir.

FOB' un işlem kanalından bronkoskopun distaline ulaştırılarak kullanılan biyopsi forsepsleri, bronşiyal fırçalar, aspirasyon ve biyopsi iğneleri, ultrasonik probalar, özel korunmuş kateter ve balonlar olmak üzere tanı amaçlı kullanılan aksesuarları mevcuttur (21,39,86).

Bronkoskopi uygulaması

Bronkoskopi yapılacak hastalar en az 4 saat önceden ideal olanı 8 saat önceden ağızdan beslenmemeli ve sıvı almamalıdır. Oral ilaçlar az miktar suyla bronkoskopi sabahı alınabilir. Hasta uyanık olduğu sürece yapılan tüm işlemler aşama aşama hastaya açıklanmalıdır. İşlemin başarılı bir şekilde yapılabilmesi için hastanın hazırlanması,

anksiyetenin giderilmesi, kasların yeterince gevşetilmiş olması, öksürmemesi ve yeterli anesteziyi alması çok önemli rol oynamaktadır.

Bronş sekresyonlarını azaltmak ve vazovagal refleksi önlemek amacıyla işlemden 30 dakika önce 0.5-1mg atropin sülfat intravenöz(IV) olarak verilir. Sedasyon genellikle bilinç düzeyinde, kısa etkili ajanlarla (fentanil, codein, midazolam, hydroxyzine ve diazepam) yapılır. Benzodiazepinler anterograd amnezi, anksiyolitik etki, doz bağımlı sedasyon özellikleriyle tercih edilmektedir. IV Midazolam uygulandığında 1-3 dakikada etki başlar ve 1 saatte elimine olur. IV Diazepam ise dakikalar içinde etki gösterir ancak eliminasyonu 21-37 saat sürer.

İşlem öncesi inhalasyon ile, işlem esnasında bronkoskop ile üst hava yolları, larinks ve trakeobronşiyal ağacın lokal anestezisi Lidokain ile gerçekleştirilir. 5-7 ml %1 'lik Lidokain nebulizatör yardımı ile inhalasyonla 10-15 dakika uygulanır. İşlem esnasında bronkoskopi %0.5-2 'lik Lidokain bronş ağacına doğrudan verilir.

Lokal anesteziklerin etkisi ve bronkoskopun mekanik etkisi ile hipoksi gelişebileceğinden genelde kural olarak hastaya işlem esnasında nasal yolla oksijen verilir.

FOB ağız yada burun yolu ile uygulanabilir. Bu yapan kişinin alışkanlığı ile ilgilidir. Ses tellerinin üzerine doğru geçerken 2ml Lidokain verilir. Öksürük kesilene kadar aspire etmeden beklenir. Glottisi geçtikten sonra trakea duvarları boyunca yeniden 2ml Lidokain verilir. Trakea incelendikten sonra sıra ile her iki akciğer lobu segmentleri lob girişlerine Lidokain uygulamasını takiben incelenir. Ses tellerinden başlayarak tüm solunum yolu dikkatle incelenmelidir (21,86).

Bronkoskopi sırasında incelenmesi gereken inspeksiyon bulguları:

Bronş duvarı yapısı

Mukoza epiteli

Submukozal yapı

Bronş lümeni

Stenoz

Obstriksiyon

Kompresyon

Anormal dallanma

Şişlik, ödem

Bifurkasyonda anormallik

Anormal madde varlığı

Sekresyon

Kanama

Taş

Yabancı cisim

Hareket bozukluğu

Solunumla anormal hareket

Öksürükle anormal hareket

Tüberkülozda endoskopik bulgular

Tüberkülozun en belirgin endoskopik bulguları, endobronşiyal inflamasyon ve ekstrasbronşiyal lenf düğümü basısına bağlı bronş distorsiyonudur. Aktif tüberküloz da pürülan sekresyon, kanama, mukoza ödemi ve ülserler oldukça sıktır. Bu patolojik değişiklikler tedavi ile kısa sürede gerileyebilir yada fibrozise bağlı bronş stenozu ile sonuçlanabilir. Milier tüberkülozda mukoza üzerinde toplu iğne başı büyüklüğünde nodüller izlenebilir. Primer tüberkülozda lenf düğümleri ileri derecede büyüyebilir. Lenf düğümü üzerindeki bronş mukozasında ödem, düzensizlik ve nodüller izlenebilir. Kazeifikasyon gelişen lenf düğümleri bronş içine açılabilir. Tedavi sonrası lenf düğümleri normale dönerken vakaların çoğunda ise kalsifiye olarak kontraksiyona uğrarlar. Fistüllerin iyileşmesi daha uzun sürer ve bazen mukoza üzerinde pigmente çukurcuklar halinde skar bırakabilirler. (80).

Bronkoscopi endikasyonları

Tanı ve tedavi amaçlı iki grupta toplanabilir (21,39,86).

Tanı amaçlı bronkoscopi endikasyonları:

Anormal akciğer grafisi varlığı (diğer yöntemlerle tanı konulmadığında)

Balgam sitolojisinde atipik hücre varlığı

Akciğer tümörleri tanısı

Akciğer tümörleri evreleme

Akciğer tümörleri tedaviye yanıt takibi

Hemoptizi kaynağının açıklanması (ilk 48 saat)

Üç haftadan uzun süren öksürük

Öksürük özelliğinde değişiklik

Açıklanmayan dispne ve stridor

Oskültasyonla lokalize ek ses varlığı

İnterstisyel akciğer hastalıklarında alveolit özelliklerini saptamak için

Lokalize ve rezolüsyonu gecikmiş pnomoni

Akciğer absesi

Rekürren atelektazi

Akciğer enfeksiyonları

Tedavi amaçlı bronkoskopi endikasyonları:

Yabancı cisim çıkarılması

Bronş mukus tıkaçlarının temizlenmesi

Pulmoner Alveoler Proteinozis’de selektif akciğer lavajı

Zor entübasyonlarda endotrakeal tüp yerleştirilmesi

İntrabronşiyal rezekziyon

Lazer, Brakiterapi, Kriyoterapi, Elektrokoter, Fotodinamik terapi

Büyük havayolu darlıklarında stent ve balon uygulaması

Bronkoplevral fistül onarımı

Bronşiyal kanama odağı tedavisi(lazer, elektrokoter)

Bronkoskopi kontendikasyonları

İşlem yapılacak hastalar titizlikle seçilmeli, kontendikasyon varlığında işlemden vazgeçilmelidir (21,86).

Mutkal kontendikasyonlar:

%100 O₂ uygulamasına rağmen PaO₂ < 60 mmHg ise

Ağır bronkospazm ve stabil olmayan astım varlığı

Kısmi kontendikasyonlar

Kardiyovasküler sistem hastalıkları (Stabil angina, aritmi, hipertansiyon)

Serebrovasküler patoloji varlığı

Kafa içi basınç yüksekliği

Konvulziyon varlığı

Kanama diyatezi

Trombositopeni

Trombosit fonksiyon bozukluğu

Ağır anemi

Portal hipertansiyon

Üremi

Tanısal bronkoskopi uygulamaları

Bronş Lavajı (BL); Tanısal bronkoskopi uygulamaları içinde en kolay ve en az travmatik olan yöntemdir. Çoğunlukla maligite ve bazı akciğer enfeksiyonlarının tanısı için kullanılır. Lavaj için %0.9 serum fizyolojik ile aspirasyon kanalı en az 2.6 mm olan bronkoskop gerekir. İşlem sırasında lavaj devamlı olarak toplandığı için diğer loblar, üst solunum yolları ve ağız boşluğundan kontaminasyon kaçınılmazdır (80).

Bronkoskopik fırçalama; Periferik ve gerekirse santral tümörlerde sitolojik ve akciğer enfeksiyonlarında mikrobiyolojik materyal elde etmek için kullanılır. Lezyon bronkoskop ile görüldüğü zaman mukozal infiltrasyon alanından, periferik ise radyografide lezyonun yoğun olduğu segment veya subsegmentten fırçalama yapılır.

Bronkoalveoler Lavaj (BAL); Alveol hücre profilini gösteren değerli bir testtir. Bronkoskop ucunun bronş ağzına yerleştirdikten sonra yer değiştirmemesine dikkat edilmelidir. İdeal olan verilen sıvının %60'ının geri alınmasıdır. Bu amaçla günümüzde bir dış kılıf ve distalinde tıkaç ile üst solunum yolu ve bronkoskop çalışma kanalından kontaminasyonu önleyen protected BAL (pro-BAL) kateterleri kullanılmaktadır. Akciğer

enfeksiyonlarının tanısı, interstisyel akciğer hastalıklarının aktivasyon değerlendirilmesi, izlenmesi ve malignitelerin sitolojik tanısı için kullanılır.

Bronşiyal mukoza biyopsisi; Bronkoskop ile görülen lezyonlarda, lezyon üzerinden değişik noktalardan, nekrotik tabaka ile kaplanmış lezyonlarda ise bu tabakayı geçecek şekilde patolojik-normal doku sınırından biyopsilerin alınması önerilir. İdeal örnekleme için 3-5 parça alınmalıdır. Biyopsi ile patolojik sonuç gelme oranı %60 olarak bildirilmektedir.

Transbronşiyal Biyopsi (TBB); Radyolojik olarak diffüz parankim hastalığı saptanan olgularda kör olarak alınabilir. Diffüz lezyonlarda alt lob anterobazal yada laterobazal segmentler tercih edilir. Lokalize olan lezyonlarda radyolojik olarak lezyonun en yoğun olduğu segmentlerden kör biyopsiler alınabilir. Transbronşiyal olarak akciğerden biyopsi alınırken forseps kapalı olarak hedefe doğru ilerletilir ve gidilebildiği kadar ileri itilir. Duvara dayandığı hissedilince forseps 1-2 cm geri çekilir. Hastadan derin nefes alması istenir. Forseps ucu açılarak tekrar ilerletilir. Hastadan nefesini vermesi istenir ve manevra ile bu sırada açık olan forseps içine invagine olan bronş duvarı ve komşuluğundaki akciğer dokusu alınır. TBB tek akciğerden yapılmalı, 4-6 örnek alınmalı ve kanama kontrolü ile işlem sonlandırılmalıdır. Hastalar işlem sonrası 2 saat gözlem altında tutulmalıdır. Pnömotoraks (%1-2) ve kanama olasılığını(%2) ekarte etmek amacıyla akciğer grafisi çekilmelidir (21,39,86).

Transbronşiyal iğne aspirasyonu ; Başta periferik akciğer nodülleri olmak üzere akciğer ve mediastendeki her türlü nodül, kitle, abse veya kaviteli lezyonlara, lokalize veya diffüz lezyonlara uygulanabilen kullanışlı bir tanı yöntemidir. Trakeobronşiyal sınırların dışındaki veya mukoza altında forseps ile ulaşılamayan lezyonların biyopsisi için kullanılır. Transbronşiyal aspirasyon biyopsisinin en önemli endikasyonu bronş kanserlerinin evrelemesi için mediastinal veya hiler lenf bezlerinden doku elde edilmesidir (80).

Endobronşiyal ultrasonografi ; Bronkoskopun çalışma kanalından geçirilen ultrasound problemleri ile bronş duvarları, peribronşiyal yapılar (damar, lenf nodu, kitle) gösterilir. Lezyonların yeri tam olarak saptandığı için daha kaliteli ve güvenli örnek alınmasına olanak sağlar.

Otofloresans bronkoskopiler; Sağlıklı ve anormal dokunun farklı floresanlar yansıtması ile premalign-malign mukozal anormallikler (displazi, karsinoma in situ) gösterilebilir. Bu yeni teknoloji günümüzde kanser gelişme riski taşıyan hastalarda tarama amaçlı kullanılmaktadır.

Bronkoskopi komplikasyonları ; Fazla miktarda lavaj, uzun işlem süresi, topikal anestezi ve sedasyon nedeniyle hipoksemi, kontaminasyon nedeniyle ateş-infeksiyon, invaziv işlemlere bağlı hemoptizi, pnömotoraks en sık görülen komplikasyonlardır. Bronş perforasyonu ve özellikle yaşlı, koroner iskemi problemi bulunan hastalarda kardiyovasküler yan etkiler (myokard iskemisi, aritmiler) gelişebilir (21,39,86).



III-GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ekim 2003 ile Ocak 2005 tarihleri arasında GATA Göğüs Hastalıkları ve Tbc AD.'da yatarak tetkik ve tedavi gören, akciğer grafisine göre tüberküloz kuşkulu, balgam ve/veya mide suyu yayması negatif , yaş ortalaması $24 \pm 7,3$ olan 57'si erkek ve 3'ü kadın toplam 60 hasta alındı.

Tüm hastalara tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü, rutin biyokimya analizi, P-A akciğer grafisi ve YRBT tetkikleri yapıldı. Hastalar P-A akciğer grafilerine bakılarak üç risk grubuna ayrıldı.

- 1-Düşük risk grubu; iyileşmiş tüberküloz ile uyumlu veya sekel vasıflı görünüm,
- 2-Orta risk grubu; üst zonlarda aktivitesi belirlenemeyen lezyonlar,
- 3-Yüksek risk grubu; üst zonda yama tarzında infiltrasyon veya kaviter görünüm varlığına göre iki göğüs hastalıkları uzmanı tarafından skorlandı (23).

Eğer balgam çıkarıyorsa ardışık üç gün üç kez balgam örneğinden ARB için yayma, balgam çıkaramayan hastalardan iki kez açlık mide aspirasyon sıvısından ARB için yayma yapıldı. Balgam ve/veya mide suyu yaymaları negatif olan ve akciğer grafisine göre ATB düşündüğümüz hastalara FOB işlemi uyguladık. FOB girişiminden elde edilen bronş lavajından ARB ve PCR bakıldı. YRBT ile lezyonun segmental lokalizasyonu belirlenerek ilgili segmentlerden en az dört adet transbronşiyal parankim biyopsileri alındı. Elde edilen örneklerden en az iki tanesi histopatolojik inceleme yapılması, bir tanesi ARB bakılması ve bir tanesinde PCR bakılması için hazırlandı.

Mikrobiyolojik incelemeler GATA Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, histopatolojik incelemeler GATA Patoloji Ana Bilim Dalı ve radyolojik incelemeler ise GATA Radyodiagnostik Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Mikrobiyolojik incelemeler için örnekler Ziehl - Nielsen metodu ile boyandı ve kültürlerde ise Löwenstein-Jensen besi yeri kullanıldı.

Bronkoskopik uygulama için hastalar 8 saat aç bırakıldı. Bronkoskopik inceleme yapılmadan otuz dakika önce hastaya premedikasyon yapıldı. Premedikasyon için 1mg atropin ve 10mg Morfin Sülfat IM yoldan uygulandı. Solunum yollarının anestezisi için, %10 'luk lidokain solusyonu ultrasonik nebulizatörle oral yoldan verildi. Bronkoskopi işlemi, Olympus CV-200 model videobronkoskop ile transoral yoldan girilerek gerçekleştirildi. Rutin trakeobronşiyal ağaç incelemesinden sonra, bronkoskop radyolojik olarak etkilenen subsegmente yerleştirildi. Etkilenen bölgeye, bronşiyal lavaj için 20ml serum fizyolojik

verilerek aspire edildi. Son olarak etkilenen bölgeden transbronşiyal biyopsi örnekleri alındı. İşlem sonrasında dört saat süre ile yakın gözetim altında tutulan hastalardan, kontrol amaçlı akciğer grafisi çekildi.

İstatistiksel analiz: Akciğer grafisine göre ATB kuşkusu olan hastalarda, balgam ve/veya mide suyu incelemelerinin tanı oranları, balgam ve/veya mide suyu ile birlikte bronkoskopik işlemlerin tanısal oranları McNemar testi ile karşılaştırıldılar.

Radyolojik risk grupları arasında, tanı oranları yönünden fark, Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Gerekli olan durumlarda Fisher's Exact test kullanıldı. Radyolojik risk gruplarına göre tanısal oranda artış ya da azalma varlığı Ki-kare for trend testi ile karşılaştırıldı.

$P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



IV-BULGULAR

Bronkoskopik bulgular: Çalışmaya aldığımız 60 hastanın 9'unda mukozada hiperemi, sekresyon artışı, hafif ödem, hemoptizi ve karinalarda küntleşme gibi endobronşiyal bulgular saptandı. Endobronşiyal bulgu saptanan iki olgudan TBB ile birlikte mukoza biyopsisi de alındı. Ancak bu iki hastada da alınan mukoza biyopsileri tanısal değildi.

Komplikasyonlar: FOB yaptığımız ve TBB uyguladığımız 60 hastanın 3'ünde işleme bağlı pnömotoraks ortaya çıktı. Üç hastaya da göğüs cerrahisi konsültasyonu alınarak göğüs tüpü takıldı ve takiplerinde akciğerlerin ekspanse olduğu gözlenen hastaların göğüs tüpleri çıkarıldı.

Laboratuvar sonuçları: Hastaların ortalama hemoglobin değerleri $14\pm1,67$ g/dL, hematokrit değerleri $41\pm4,76$, lokosit değerleri $8\pm2,92$ 10^3 /mikroL ve sedimentasyon değerleri $22\pm22,8$ mm/h idi.

Çalışmaya aldığımız ve FOB uyguladığımız 60 hastanın 43'üne (%71,7) akciğer tüberkülozu tanısı konurken, 17 hastada tüberküloz dışı hastalıklar saptandı. Bu 17 hastanın 13'ünde pnömoni, 3'ünde geçirilmiş akciğer infeksiyonuna bağlı sekel değişiklikler ve 1 hastada epiteloid hemanjiyoendotelioma saptandı.

ARB direkt bakı sonuçları

Bronş lavajı: 43 akciğer tüberküloz hastasının 3'ünün BL ARB'si pozitif iken, BL ARB'si pozitif olan bir hastanın kültürü negatif idi.

TBB : Hastaların tamamının TBB ARB'si negatif idi..

Kültür sonuçları

Balgam ve/veya mide suyu: 23 hastanın balgam ve/veya mide suyu kültürleri pozitif idi. Balgam çıkaramayan ve mide suyu kültürü pozitif olan 5 hasta mevcut idi. Ancak çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken balgam ve mide suyu sonuçlarını birlikte kullandık.

Bronş lavajı: 21 hastanın BL kültürü pozitif idi.

TBB : 12 hastanın TBB kültürü pozitif idi.

Histopatolojik inceleme sonuçları

TBB : 18 hastanın TBB histopatolojik incelemesi granümatöz inflamasyon olarak raporlandı.

ATB' li hastaların direkt bakı, kültür ve patoloji sonuçları ve tanı yüzdeleri TABLO-I' de özetlenmiştir. Balgam ve/veya mide suyu kültür pozitifliği %53,5 ile en fazla tanı oranına sahip iken, BL kültür pozitifliği %48,8 ile ikinci, TBB histopatolojik incelemesi %41,9 ile üçüncü tanı yüzdesine sahiptir. Ancak bronkoskopik işlemler birlikte değerlendirdiğinde %69,8 ile balgam ve/veya mide suyu kültür incelemesine göre daha yüksek tanı oranına sahip olduğu görülmektedir (TABLO-I).

TABLO-I

Akciğer tüberkülozlu hastalarının direkt bakı, kültür ve patoloji sonuçları

Yapılan işlem	Test pozitif (%)	Test negatif (%)
Balgam ve/veya mide suyu kültür	23 (53,5)	20(46,5)
BL ARB direk bakı	3 (7)	40(93)
BL kültür	21 (48,8)	22(51,2)
TBB ARB direk bakı	0 (0)	43(100)
TBB kültür	12 (28)	31(72)
TBB patoloji	18 (41,9)	25(59,1)
FOB total	30 (69,8)	13(31,2)
Toplam	33 (77)	10(23)

Akciğer grafisine göre ATB kuşkusu olan balgam ve/veya mide suyu yaymaları negatif olan hastalara, yapılan tanısal işlemler ve tanıya katkı oranları TABLO-II'de gösterilmiştir.

TABLO-II
Yapılan işlemlerin tanıya katkı oranları

Yapılan inceleme	N	Tanıyla Katkısı %	p
Balgam ve/veya mide suyu kültür	23	53,5	0,031
Balgam ve/veya mide suyu + BL kültür	29	67,5	
Balgam ve/veya mide suyu kültür	23	53,5	0,016
Balgam ve/veya mide suyu + BL kültür + TBB kültür	30	69,8	
Balgam ve/veya mide suyu kültür	23	53,5	0,002
Balgam ve/veya mide suyu + BL kültür + TBB kültür + TBB patoloji	33	77	
Laboratuvar sonuçlarına göre kesin ATB tanılı hasta sayısı	33	77	
Radyolojik ve tedaviye yanıt kriterine göre ATB tanılı hasta sayısı	10	23,3	
Toplam ATB hastası	43		

Balgam ve/veya mide suyu kültürü negatif olan 20 hastanın, 1'inin BL ARB'si pozitif iken, 6 hastanın BL kültürü pozitif olarak saptandı. Yine bu 20 hastanın tamamının TBB ARB'si negatif iken, 3'ünün TBB kültürü pozitif ve 6'sının TBB histopatolojik incelemesi granülomatöz inflamasyon idi.

TBB patolojisi granülomatöz inflamasyon olan hastalar ile TBB patolojisi tanısız olmayan hastalar TBB kültür pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında; TBB patolojisi granülomatöz inflamasyon olan hastalarda TBB kültürü pozitifliği oranı (%38,9, 7/18), TBB patolojisi tanısız olmayan hastalara göre (%20, 5/25) daha yüksek olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Toplam 50 hastanın BL materyalinde PCR bakıldı ve sadece 2 hastada pozitif saptandı. Bu 2 hastanın BL kültürleri de pozitif idi. Toplam 49 hastadan TBB PCR çalışıldı ve sadece 1 hastada pozitif saptandı. TBB PCR'ı pozitif saptanan bu bir hastanın diğer bütün tetkikleri tüberküloz yönünden negatif idi.

Bulgularımızın radyolojik risk skoru ile karşılaştırılması

Radyolojik riskin artmasıyla birlikte ATB tanısının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi. Radyolojik risk skoru 1 olan hastaların %18,2'sine ATB tanısı konabilirken, radyolojik risk skoru 3 olan hastaların %96,7'sine ATB tanısı konmuştur (TABLO-III).

TABLO-III
Radyolojik risk skoru ile ATB tanısı arasındaki ilişki

	Radyolojik Risk Skoru			p
	1	2	3	
ATB (+)	2	12	29	0,0001
ATB (-)	9	7	1	
Toplam	11	19	30	
Tanı Oranı(%)	18,2	63,2	96,7	

Radyolojik risk skoru 1 olan 11 hastanın sadece 1'inde (%9,1) FOB ile tanı gelmesine karşın, radyolojik risk skoru 2 olan 19 hastanın 10'unda (%52,7) ve radyolojik risk skoru 3 olan 30 hastanın 19'unda (%63,3) FOB ile tanı koyduk. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (TABLO-IV).

TABLO-IV
Radyolojik risk skoru ile FOB işlemlerine göre tanı koyma arasındaki ilişki

	Radyolojik Risk Skoru			p
	1	2	3	
ATB (+)	1	10	19	0,004
ATB (-)	10	9	11	
Toplam	11	19	30	
Tanı Oranı (%)	9,1	52,7	63,3	

Radyolojik risk skoru ile toplam kültürlerde tanı koyma oranlarına baktığımızda; radyolojik risk skoru 1 olan hastaların %9,1'ine tanı konabilirken bu oran skoru 2 olan hastalarda %42,1'e skoru 3 olan hastalarda %70'e kadar yükselmektedir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (TABLO-V).

TABLO-V

Radyolojik risk skoru ile toplam kültürlerle göre tanı koyma arasındaki ilişki

	Radyolojik Risk Skoru			p
	1	2	3	
ATB (+)	1	8	21	0,0001
ATB (-)	10	11	9	
Toplam	11	19	30	
Tanı Oranı (%)	9,1	42,1	70	

Radyolojik risk skoru ile balgam ve/veya mide suyu kültürlerinde tanı koyma oranlarına bakıldığında; radyolojik risk skoru 1 olan hastaların hiçbirine tanı konamazken skoru 3 olan hastaların %50'sine tanı konmuş olduğu görülmektedir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (TABLO-VI).

TABLO-VI

Radyolojik risk skoru ile balgam ve/veya mide suyu kültürlerinde tanı koyma ilişkisi

	Radyolojik Risk Skoru			p
	1	2	3	
ATB (+)	0	8	15	0,008
ATB (-)	11	11	15	
Toplam	11	19	30	
Tanı Oranı (%)	0	42,1	50	

Radyolojik risk skoru ile BL kültürlerinde tanı koyma arasındaki ilişkiye bakıldığında; radyolojik risk skoru 1 olan hastaların %9,1'ine tanı konabilirken, bu oran skoru 2 olan grupta %31,6'ya, skoru 3 olan grupta ise %46,7'ye yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi. (TABLO-VII).

TABLO-VII

Radyolojik risk skoru ile BL kültürlerinde tanı koyma arasındaki ilişki

	Radyolojik Risk Skoru			p
	1	2	3	
ATB (+)	1	6	14	0,026
ATB (-)	10	13	16	
Toplam	11	19	30	
Tanı Oranı (%)	9,1	31,6	46,7	

Radyolojik risk skoru ile TBB kültüründe tanı koyma arasındaki ilişkiye bakıldığında; radyolojik risk skoru 1 olan hastaların hiçbirisine tanı konulamadığı, skoru 2 olan grupta oranın %21,1'e, skoru 3 olan grupta ise %26,7'ye yükseldiği görülmektedir. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değil idi (TABLO-VIII).

TABLO-VIII

Radyolojik risk skoru ile TBB kültüründe tanı koyma arasındaki ilişki

	Radyolojik Risk Skor			p
	1	2	3	
ATB (+)	0	4	8	0,078
ATB (-)	11	15	22	
Toplam	11	19	30	
Tanı Oranı (%)	0	21,1	26,7	

Radyolojik risk skoru ile TBB histopatolojik incelemesinde tanı koyma arasındaki ilişkiye bakıldığında; radyolojik risk skoru 1 olan gruptaki hastaların hiçbirisine tanı konamaz iken, skoru 2 olan hastaların %31,6'sına ve skoru 3 olan hastaların %40'ına tanı konmuştur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (TABLO-IX).

TABLO-IX

Radyolojik risk skoru ile TBB patolojinde tanı koyma arasındaki ilişki

	Radyolojik Risk Skoru			p
	1	2	3	
ATB (+)	0	6	12	0,021
ATB (-)	11	13	18	
Toplam	11	19	30	
Tanı Oranı (%)	0	31,6	40	

Radyolojik risk skoru ile toplam olarak TBB materyallerinin incelenmesiyle tanı koyma arasındaki ilişkiye baktığımızda; radyolojik risk skoru 1 olan hastaların hiçbirisine tanı konamamıştır. Bununla birlikte radyolojik risk skoru 2 olan hastaların %42,1'ine ve skoru 3 olan hastaların %50'sine tanı konmuştur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (TABLO-X).

TABLO-X

Radyolojik risk skoru ile toplam TBB materyalleri ile tanı koyma arasındaki ilişki

	Radyolojik Risk skoru			p
	1	2	3	
ATB (+)	0	8	15	0,008
ATB (-)	11	11	15	
Toplam	11	19	30	
Tanı Oranı (%)	0	42,1	50	

V-TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma ile, akciğer grafigerine göre ATB kuşkusunu olan yayma negatif hastalarda genel olarak yapılan işlemlerin tanıya katkı oranlarına bakıldığında, özellikle BL kültürü ve TBB ile alınan örneklerin histopatolojik incelemesinin tanıya istatistiksel olarak anlamlı katkısının olduğunu gözledik (TABLO-II). Bulgularımız daha önce yapılan araştırmaların sonuçlarıyla uyumluluk göstermekte idi (12,20,29,33,38,43,54,71,76,81,85,87,89).

Çalışmamızdaki bronkoskopik işlemleri sırasıyla değerlendirmek gerekirse; yalnızca bronş lavaj yaymalarını göz önüne aldığımızda ATB tanısı konulan 43 hastanın 3'ünde (%7) ARB pozitifliği saptandı (TABLO-I). İlk bakışta çok düşük bir oran gibi görölse de ATB gibi tedavisi çok uzun süren, ilaç yan etkilerinin çok ciddi olabildiği bir hastalık için erken tanı son derece önemlidir. Her ne kadar BL yaymaları pozitif olsa da, bu hastaları yayma negatif kabul ettik. Çünkü tanım olarak rutin olarak uygulanan balgam ve/veya mide suyu yaymalarının negatifliği önemlidir. Özel bir işlemle uygun bölgeden örnek alınması ml'de yayma pozitifliği için gerekli olan 10^4 yada daha fazla basili sağlamış olabilir.

Yapılan çalışmalar da yayma negatif hastalarda BL'nin tanı koyma yüzdesini artırdığı gösterilmiştir (12,20,38,68,76,81). Çalışmamızda, BL kültür sonuçlarını incelediğimizde; 43 ATB'li hastanın 21'inde (%48,8) BL kültür pozitifliği saptandı ve hastaların %14'ünde BL kültürü tek tanı yöntemi idi (TABLO-I, TABLO-II). Bizim bulduğumuz kültür pozitifliği oranı daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (12,20,38,68,76,81). Danek ve Bower tüberküloz düşünülen 41 hastanın 26'sına (%63) BL kültürü ile tanı koymuşlar. BL kültürünün bu hastaların %12'sinde tek tanı yöntemi olduğunu bildirmişlerdir (20). Tevola, tüberküloz şüphesi olan 70 hastada BL kültürü ile tanı yüzdesini %30 olarak bulurken (81), So ve ark.'ları 65 olguda %72 gibi BL kültür pozitifliğinin yanında bu olguların %28'inde tek tanı yöntemi olmasına dikkat çekmişlerdir (76). BL kültür sonuçlarının teorik olarak balgam/mide suyu kültür sonuçlarından daha yüksek olması beklenir; çünkü BL ile YRBT ile belirlenen, en fazla tutulum olan akciğer lob ya da segment bronşuna lavaj uygulanıp, kültüre edilmektedir. Ancak çalışmamızda balgam/mide suyu kültür sonuçları ile BL lavaj kültür sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Balgam/mide suyu kültürü pozitif olan 5 hastanın BL lavaj kültür sonuçları negatifti. Diğer yandan, balgam/mide suyu kültür sonuçları negatif olan 6 hastanın ise BL lavaj kültür sonuçları pozitif. Balgam/mide suyu kültür sonuçları pozitif olan 5 hastada

BL'de, üreme olmamasını öncelikle bronkoskopi öncesinde ve işlem sırasında kullanılan Lidokain'in MTB'nin besi yerinde üremesini engelleyebileceğinden dolayı olduğunu düşünmekteyiz (14,40). Ayrıca uygulama esnasında verilen lavaj sıvısının fazla olması ortamda bulunan basilleri dilue edebilir ve böylece besi yerinde üreme olmayabilir. Çünkü normal koşullarda kültür pozitifliği için ml'de 100 basil gerekmektedir (3,30,36). Her ne kadar balgam/mide suyu kültür sonuçları ile BL lavaj kültür sonuçları arasında kültür pozitifliği yönünden fark bulamamış olsak da, balgam/mide suyu kültür sonuçları ile BL lavaj kültür sonuçlarını birlikte değerlendirdiğimizde, yalnızca balgam/mide suyu kültür sonuçlarına göre daha yüksek oranda kültür pozitifliği saptadık. Akciğer grafilere göre ATB'den kuşku edilen hastalarda rutin olarak balgam/mide suyu incelemesi yapıp örnekler kültüre edilmektedir. Bizim sonuçlarımız, rutin olarak yapılan bu uygulamalara ek olarak BL yapılmasının kültür pozitifliğini artırabileceğini düşündürmektedir. Başka bir açıdan bakıldığında bizim BL ile aldığımız örnekler ATB kuşkulu hastalardan alınan dördüncü örneklerdir. BL yerine bu hastalardan dördüncü örnek olarak balgam/mide suyu alınması durumunda kültür pozitifliği oranının daha da artabileceği düşünülebilir ancak bu konuda yapılan araştırmalarda dördüncü örneğin tanıya anlamlı şekilde katkıda bulunmadığı gösterilmiştir (60).

Bronkoskopik işlemlerden bir diğeri ise TBB ile alınan örneklerin hem mikrobiyolojik hem de histopatolojik olarak değerlendirilmesiydi. TBB ile alınan örneklerin hiçbirisinin yayması pozitif değildi. Yayma pozitifliği için ml'de 10^4 basil olması gerekmektedir (3,30,36). Balgam, mide suyu ya da bronş lavajı gibi örnekler mikroskopik olarak incelenmeden önce teksif yöntemi ile konsantre edilirler ve daha sonra incelenirler. Ancak TBB ile alınan örneklerin volümleri, balgam, mide suyu ya da bronş lavajı gibi örneklerle göre, çok küçük olup ezme işlemi sonrasında teksif işlemi yapılarak incelenmektedirler (21,37,49). Bu nedenle ml'de 10^4 basil içirme olasılıkları daha düşük olabilir. Diğer yandan TBB örnek alımı her ne kadar YRBT rehberliğinde yapılmış olsa da tutulum olan akciğer bölgesinden örnek alınamamış olabilir. Ancak balgam, mide suyu ya da BL için bu dezavantaj söz konusu değildir. Bizim bulgularımız TBB ile alınan örneklerin yaymasının ATB tanısında, tanıya herhangi bir katkısının olmadığını düşündürmektedir.

Tek başına TBB kültürüne baktığımızda 43 ATB'li hastanın 12'sini (%28) pozitif olarak saptadık (TABLO-I). Balgam ve/veya mide suyu kültür sonuçları ile

karşılaştırıldığında oldukça düşük bir oran olmasına rağmen BL'yi göz önünde bulundurmaksızın tanıya katkısına baktığımızda balgam ve/veya mide suyu kültür sonucu negatif olan 20 hastanın 3'üne daha tanı konulduğunu görmekteyiz. BL'yi dikkate aldığımızda ek olarak yalnızca 1 hastaya TBB kültürü ile tanı konulabildi. Balgam ve/veya mide suyu ve BL'ye göre TBB kültür pozitifliğinin daha az olmasının sebeplerinden birisi alınan parçanın küçük olması, buna bağlı kültürde üreme için gerekli olan ml'de 100'den daha az basil olması olasılığıdır. Diğer bir neden ise yayma negatif olan, bir başka deyişle basil yükü son derece az olan bu hastalarda TBB ile hastalıklı akciğer bölgesinden biyopsi alınamamış olma olasılığıdır. Daha öncede belirttiğimiz gibi TBB işlemi YRBT rehberliğinde kör biyopsi şeklinde yapılmaktadır. Gerçektende histopatolojik olarak tanısal olmayan TBB örneklerinde kültür pozitifliği oranı %20 (25 hastada 5), histopatolojik olarak granülatöz inflamasyon tanısı olanlara göre %38,9 (18 hastada 7) daha düşüktür. Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda bizim bulgularımız TBB kültürünün rutin olarak kullanılmasının tanıya anlamlı katkısının olmayabileceğini düşündürmektedir. Çünkü rutin olarak kullanılan BL kültürüne ek bir katkısı saptanmamıştır. Benzer şekilde Stenson W ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada TBB kültür pozitifliğini %12 olarak bulmuşlar ve yayma negatif hastalarda tanıya anlamlı bir katkısının olmadığı sonucuna varmışlardır (77).

43 olgumuzun 3'ünde MTB için PCR pozitifliği saptandı. Bunlardan birisi TBB örneği diğer ikisi ise BL örneği idi. Bu sonuçlar PCR'ın tanısal etkinliğinin ATB tanısında son derece düşük olduğunu düşündürmektedir. Bizim bulgularımız literatür ile uyuşmamaktadır. Literatürde PCR'ın ATB tanısında sensitivitesinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (2,9,24,25,55,90). Gerçektende teorik olarak PCR pozitifliği için ml'de yaklaşık 10 basil bulunması yeterlidir (46). Ayrıca ortamda bulunan ölü mikobakterilerin de yanlış pozitif sonuçlar verebileceği bildirilmektedir (52). Bu nedenle PCR'ın spesifitesinin düşük olduğu yalnızca PCR sonuçlarına göre ATB tanısı konulup tedavi başlanılmasının uygun olmayacağı bildirilmektedir (26). PCR'ın epidemiyolojik çalışmalarda kültür ile tanı konulan olgularda MTB tipinin tayininde ve ilaç direncinin belirlenmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (26,84). Bizim çalışmamızda PCR'ın tanısal etkinliğinin düşük olmasının materyalin alımından, PCR işlemlerinin sonlandırılmasına kadar geçen süreçte teknik ya da teknik olmayan sebeplerden kaynaklanan yöntemsel bir nedenden dolayı ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

TBB histopatolojik incelemesi ile yine 43 ATB'li hastanın 18'sini (%42) granülatöz inflamasyon olarak saptadık (TABLO-I). Balgam ve/veya mide suyu kültür pozitifliklerine BL'nı ve TBB kültürünü eklemeyen pozitif TBB histopatoloji sonuçlarını eklediğimizde ATB tanısını çok önemli derecede artırdığını görmekteyiz. Balgam ve/veya mide suyu negatif olan 20 hastanın 6'sında pozitif sonuç saptandı. Yani TBB histopatolojik incelemesi tanıyı %30 oranında artırmaktadır. Diğer yandan balgam ve/veya mide suyu ARB kültür sonuçlarına BL ve TBB kültür sonuçları eklense bile TBB patolojik pozitifliğinin tanıya ek katkısının bulunduğunu görmekteyiz . Yani TBB histopatolojik incelemesinin tanıyı %7,2 daha artırdığı görülmektedir (TABLO-2). Bizim bulgularımız rutin olarak uygulanan balgam ve/veya mide suyu ve BL işlemlerine ek olarak alınan örneklerin TBB histopatolojik incelemesinin tanıya anlamlı derecede katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bulgularımız daha önceki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (8,12,54,65,68,85,89). Yapılan çalışmalarda TBB ile alınan örnek sayısı ne kadar fazla ise histopatolojik tanı koyma oranının paralel olarak arttığı gösterilmiştir (17,28). Çalışmamızda TBB kültürünün tanısal etkinliğini oldukça düşük olabileceğini gösterdik, ayrıca PCR'ın ATB tanısı için kullanılmaması önerilmektedir (26). Bütün bunları göz önünde bulundurduğumuzda TBB ile alınan örneklerin kültüre ya da PCR işlemine gönderilmesi yerine bu örneklerin de histopatolojik olarak incelenmesinin TBB'nin ATB tanısındaki etkinliğini daha fazla artırabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, yayma negatif ATB kuşkulu olgularda rutin olarak balgam ve/veya mide suyu örneklerine ek olarak BL kültürü alınmasının ve TBB histopatolojik incelemesinin tanıyı artırabileceğini göstermiştir.

Yayma negatif ATB demek için, ATB' den kuşku edilen olguların ardışık en az üç balgam yaymalarının negatif ve bunlardan en az birisinin kültürünün pozitif olması ya da , uygun radyolojik ve klinik bulgularla birlikte (bir süre nonspesifik tedavi uygulandıktan sonra radyolojik değişiklik meydana gelmeyen hastalarda) uygulanan antitüberküloz tedaviye yanıt alınması gereklidir. Ülkemizde, klinik pratikte, akciğer grafisi normal olan kişilerde genellikle ATB'den kuşku edilmemektedir. ATB kuşkusuna daha çok akciğer grafisi temel alınarak varılmaktadır. Akciğer grafilerine göre ATB'den kuşku edilen hastaları göz önünde bulundurduğumuzda, bu hastaların bir kısmına çok yüksek olasılıkla ATB ön tanısı koyulabilirken, bir kısım olguda ise bu olasılık son derece düşük olmakta, diğer bazı olgular

ise bu iki durum arasında kalabilmektedirler. Bizde çalışmamızda, akciğer grafilerine göre ATB'den kuşkulanan olgularımızı ATB yönünden yüksek riskli, orta riskli ve düşük riskli olarak gruplara ayırdık (23).

Balgam ve/veya mide suyu kültür pozitiflik oranları yönünden radyolojik risk grupları karşılaştırıldığında, radyolojik risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Radyolojik risk skoru 1 olan hastaların hiçbirisine (11 hastada 0 tanı), risk skoru 2 olan hastaların %42,1'ine (19 hastanın 8'ine), risk skoru 3 olan hastaların %50'sine (30 hastanın 15'ine) balgam ve/veya kültür sonuçları ile tanı konmuştur. Radyolojik risk skorunun artmasıyla birlikte balgam ve/veya mide suyu kültür pozitiflik oranlarının da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğunu gösterdik (TABLO-VI). Bu sonuçlar teorik olarak beklenen sonuçlardır. Çünkü yüksek riskli grupta kaviter lezyonu ya da yama tarzında infiltrasyon / konsolidasyon olan hastalar, düşük risk grubunda ise iyileşmiş tüberküloz ile uyumlu görünüm olan hastalar vardı. Bizim bulgularımız daha önceki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (13,19,23,82). Benzer şekilde BL (TABLO-VII) ve TBB histopatolojisini (TABLO-IX) içeren bronkoskopik işlemler yönünden radyolojik risk gruplarını karşılaştırdığımızda arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ve risk skoru arttıkça BL kültür pozitifliği ve TBB'nin histopatolojik incelemesinde granülomatöz inflamasyon görülme oranının artmış olduğunu gözledik. Ancak diğer taraftan TBB kültür pozitifliği ile radyolojik risk gruplarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olmadığını saptadık (TABLO-VIII). Radyolojik risk skoru 1 olan 11 hastanın sadece 1'inde (%9), radyolojik risk skoru 2 olan 19 hastanın 10'unda (%52,6) ve radyolojik risk skoru 3 olan 30 hastanın 19'unda (%63,3) FOB ile tanı konuldu (TABLO-IV). Bu sonuçlar bize radyolojik risk skoru düşük olan yani düşük risk grubu (iyileşmiş tüberküloz ile uyumlu görünüm) olarak tanımlanan grupta FOB ile tanı koyma olasılığının çok düşük olduğunu düşündürmektedir. Bu araştırmanın yazarı tarafından yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen güncel literatürde, yayma negatif akciğer tüberkülozlu hastalarda radyolojik risk skoru ile bronkoskopik işlemler yani BL, TBB kültür ve TBB histopatolojisi arasında ilişkiyi gösteren herhangi bir yayına rastlanmamıştır.

Balgam ve/veya mide suyu kültürleri için yaptığımız açıklamaya benzer şekilde özellikle yüksek radyolojik risk skoru olan hastalarda yayma pozitifliği için gerekli olan ml'de 10^4 basili bronkoskopik işlemler ile elde edilememiş olsa bile kültür pozitifliği için

gerekli olan ml'de 100 basilin bu hastalardan elde edilme olasılığı diğer gruptaki hastalara göre daha yüksektir. Bizim sonuçlarımız da bunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda dikkat çeken önemli noktalardan birisi de, düşük risk grubu olan hastalarda TBB kültür pozitifliğinin ya da TBB'de granülatöz inflamasyon varlığının hiç olmaması idi (TABLO-VIII, TABLO-IX, TABLO-X). Bunun en önemli sebeplerinden bir tanesi, bu grup hastalar arasında inaktif hasta sayısının fazla olmasıdır. Ayrıca bu hastaların akciğer grafisindeki lezyonlarının diğer gruptaki hastalara göre daha küçük olması ve YRBT rehberliği ile yapılan TBB ile, tutulum olan yerlerden biyopsi alınmama olasılığının yüksek olmasını diğer sebepler arasında sayabiliriz. Yine bu hastalarda aktif ATB olsa bile basil yükünün çok daha az olmasının da tanı konulamamasının diğer bir nedeni olduğunu düşünmekteyiz.

Bizim sonuçlarımız düşük radyolojik skoru olan yani iyileşmiş ATB ile uyumlu ya da çok hafif silik lezyonları olan hastalarda TBB kültür ve histopatolojisinin tanıya katkısının olmadığı ve pnömotoraks gibi komplikasyonlar da göz önünde bulundurulduğunda bu tür hastalara TBB yapılmaması gerektiğini, bununla birlikte, düşük risk grubunda bulunan 11 hastanın 1'inde BL kültür pozitifliği saptanması (%9,1) yayma negatif ATB kuşkusu olan hastalarda radyolojik olarak düşük risk grubunda olsa bile BL işleminin tanıya ek katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalar (12,20,38,68,76,81) ile bizim bulgularımızı bir arada değerlendirdiğimizde radyolojik risk grubu gözetmeksizin ATB kuşkulu yayma negatif tüm hastalarda BL işleminin yapılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Yayma negatif ATB kuşkusu olan hastalarda belki de en önemli sorunlardan birisi anti tüberküloz tedavi başlanıp başlanmamasına karar verilmesidir. Bu tür olgularda bir süre nonspesifik antibiyotik tedavisi verildikten sonra klinik ve radyolojik iyileşme göstermeyen hastalarda anti tüberküloz tedavi başlanmasını öneren algoritmalar olduğu gibi, ilaçların yan etkilerini göz önünde bulundurarak ARB kültür sonuçlarının beklenmesi gereken durumlarda söz konusudur (11). Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda ATB tanısında erken tanı için yeni yöntemlere ihtiyaç duyulduğu açıktır. İlk çıktığı andan itibaren erken tanı için büyük ümitler vadetmiş ve büyük heyecan oluşturmuş olsa da bir erken tanı yöntemi olarak öne sürülen PCR'ın halen ATB'de tanı için kullanılması önerilmemektedir (26). Diğer yandan özellikle yaşlı ve/veya eşlik eden hastalığı olan hastalarda anti tüberküloz tedavi başlamak

hem hekim hem de hasta için, ilaç yan etkileri ve ayırıcı tanıda tüberküloz ile karışabilen diğer hastalıklar göz önünde bulundurulduğunda sıkıntı verici bir durumdur. Çalışmamızda ATB tanısı konan 43 hastanın 18'inde TBB örneğinin histopatolojisi ve 3 tanesine de BL yayması ile yani toplam 21 hastaya (%48,8) erken tanı konulması yayma negatif ATB kuşkulu hastalarda erken tanı konmasındaki yöntemsel açığın büyük oranda karşılanabileceğini düşündürmektedir. Bizim bulgularımız TBB ve BL'nin yayma negatif ATB kuşkusu olan hastalarda yalnızca tanı oranını artırmakla kalmayıp aynı zamanda hastaların yaklaşık yarısında erken tanıyı sağladığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bizim bulgularımız akciğer grafilerine göre ATB'den kuşku edilen yayma negatif tüm hastalarda BL kültürünün bakteriyolojik ATB tanı oranını arttırdığını ancak TBB ile alınan örneklerin kültüre edilmesinin tanıya ek katkı sağlamadığını gösterdi. Ayrıca, TBB ile alınan örneklerin histopatolojik incelemesinin, özellikle radyolojik olarak orta ve yüksek risk grubunda olan ATB kuşkulu hastalarda, ATB tanısı koyma oranını dikkate değer bir şekilde arttırdığını ancak radyolojik risk skoru düşük olan hastalarda ise tanıya ek katkısının bulunmadığını, bu nedenle söz konusu hastalarda TBB yapılmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir. Belki de bütün bunlardan daha önemli olarak, çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular, TBB ve BL'nin yayma negatif ATB kuşkulu hastalarda yalnızca tanı oranını artırmakla kalmayıp aynı zamanda hastaların büyük bir çoğunluğunda erken tanıya ulaşabilmede önemli katkı sağlayabileceği düşüncesini kuvvetlendirmektedir.

VI. ÖZET

Arka plan: Akciğer grafisine göre tüberküloz kuşkusu olan yayma negatif hastalara tanı koymak için ek işlemlere ihtiyaç vardır. Fiberoptik bronkoskopinin (FOB) bu tür hastalarda tanıya ek katkısının olduğunu ve erken tanı sağladığını gösteren çeşitli yayınlar mevcuttur.

Amaç: Akciğer grafisine göre tüberküloz kuşkusu olan, fakat balgam ve/veya mide suyu yayması negatif olan hastalara FOB uygulaması ile elde edilen bronş lavajı (BL) ve transbronşiyal biyopsinin (TBB) tanıya katkısını saptamak amacı ile bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2003 ile Ocak 2005 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tetkik ve tedavi gören, akciğer grafisine göre tüberküloz kuşkusu olan, balgam ve/veya mide suyu yayması negatif 60 hasta alındı. Tüm hastalara BL'den, asido-alkolo rezistan basil (ARB) için yayma ve PCR incelemeleri yapıldı. TBB örneklerinden, histopatolojik, ARB için yayma ve PCR incelemeleri yapıldı. ATB yönünden hastalar akciğer grafisine göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplandırıldı.

Bulgular: 43 hastaya akciğer tüberkülozu (ATB) tanısı koyduk. ATB'li hastaların 23'ünün (%53,5) balgam ve/veya mide suyu kültürü, 3'ünün (%7) BL ARB yayması, 21'inin (%48,8) BL kültürü, 12'sinin (%28) TBB kültürü pozitif idi. Yine bu 43 hastanın 18'inin (%41,9) TBB histopatolojik incelemesi granülomatöz inflamasyon idi. FOB'un erken tanı oranı %48,8 (43 hastada 21) idi. TBB ile radyolojik risk skoru düşük olanlara hiç tanı konamaz iken yüksek olan hastaların %50'sine tanı kondu.

Çıkarım: Bizim bulgularımız, akciğer graflerine göre ATB'den kuşku edilen yayma negatif tüm hastalarda BL kültürünün bakteriyolojik ATB tanı oranını arttırdığını ancak TBB ile alınan örneklerin kültüre edilmesinin tanıya ek katkısının olmadığını düşündürmektedir. TBB ile alınan örneklerin histopatolojik incelemesinin, özellikle radyolojik olarak orta ve yüksek risk grubunda olan ATB kuşkulu hastalarda, ATB tanısı koyma oranını dikkate değer bir şekilde arttırdığını ancak radyolojik risk skoru düşük olan hastalarda ise tanıya ek katkısının olmadığını ve bu grup hastalarda TBB yapılmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir. Daha önemli olarak TBB ve BL'nin yayma negatif ATB kuşkulu hastalarda erken tanı amacıyla kullanılabileceğini de düşündürmektedir.

VII. SUMMARY

Background: Additional procedures are needed to make a diagnosis in smear negative patients suspected of having tuberculosis according to their chest x-rays. There are several studies indicating fiberoptic bronchoscopy (FOB) has additional contribution to diagnosis and provides rapid diagnosis.

Aim: We planned this study to determine the contribution of bronchial lavage (BL) and transbronchial biopsy (TBB) specimens obtained by using FOB to diagnosis of tuberculosis (TB) in smear negative patients suspected of having TB according to their chest x-rays.

Material and Method: Between October 2003 and January 2005, 60 patients whose sputum and/or gastric lavage smears are negative and suspected of having TB according to their chest x-rays were enrolled into this study. In all patients, microscopic examination of BL for acid fast bacillus (AFB) and BL PCR examination were done. Histopatological examinaion, AFB smear and PCR examinations of TBB were performed. Patients were divided into 3 groups as low, intermediate and high risk for TB according to their chest x-rays.

Results: We diagnosed 43 patients as pulmonary tuberculosis (PTB), 23 of PTB patients had possitive sputum and/or gastric lavage culture, 3 patients had possitive BL smear for AFB, 21 patients had possitive BL culture, 12 patient possitive TBB culture. In addition, 18 of 43 PTB patients had hisopatologically granulomatous inflammation in their TBB specimens. The rapid diagnosis ratio of FOB was 48,8% (21 in 43 patient). Fifty percent of the high risk patients were diagnosed as PTB with TBB while none of the radyologically low risk patients were diagnosed as PTB.

Conclusion: Our results suggests that BL culture increase the bacteriologic diagnosis rate but TBB specimen culture does not have any contribution to diagnosis in smear negative patients suspected of having TB according to their chest x-rays. Our study also suggests that histopatological examination of TBB specimens might increase the rate of PTB diagnosis particularly in radyologically high and intermediate risk patients but not radyologically low risk patients and TBB is not necessary in the last group of patients. More importantly, our study suggests that TBB and BL might be used for rapid diagnosis of smear negative patients suspected of having TB.

VIII. KAYNAKLAR

1. Bailey WC. Diagnosis of tuberculosis . Clin Chest Med 1980;1:209-17
2. Bennedsen J, Thomsen VO, Pfyffer GE,et al. Utility of PCR in diagnosing pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol 1996;34(6):1407-11
3. Bilgiç H., Demirci N., Tüberküloz, Ankara, GATA Basımevi, 2003.
4. Bilgiç H., Akciğer tüberkülozu tedavisinde yeni yaklaşımlar. Toraks Derneği 2. Kış Okulu, Konya
5. Bilgiç H., Tüberküloz Epidemiyolojisi, Kocabaş A., editör. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Adana: Çukurova Tıp Fak. Basımevi; 1991. p.401-428.
6. Bilgiç H., Yüceer B., Tüberküloz ve Tedavisi. Baykal Y., Kocabalkan F., editör, İç Hastalıkları Günleri II. Ankara, GATA Basımevi; 2001.p.138-170.
7. Bothamley GH. Serological diagnosis of tuberculosis. Eur Respir J Suppl 1995;20:676-88
8. Burk JR, Viroslov J, Bynum J, Miliary Tuberculosis diagnosed by fiberoptic bronchoscopy and transbronchial biopsy. Tubercle 1978;59:107-09
9. Cartuyvels R, De Ridder C, Jonckheare S,et al.Prospective clinical evaluation of PCR test as a screening method in a low-prevalance population. J Clin Microbiol 1996;34(8):2001-3
10. Chan CHS, Chan RCY, Arnold M, et al. Bronchoscopy and TSA assay in diagnosis of sputum smear negative pulmonary tuberculosis. QJM 1992;82(297):15-23
11. Chan HS, Sun AJM, Hoheisel GB. Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sputum smear negative pulmonary tuberculosis. Lung 1990;168:215-20.
12. Chawla R, Pant K, Jaggi OP, Chandrashekhar S. Fiberoptic bronchoscopy in smear-negative pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 1988;1:804-806

13. Cohen R, Muzaffer S, Capellan J, Azar H. The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis . Chest 1996;109(2):420-23
14. Conte BA, La Forat EG. The role of the topical anesthetic agents in modifying bacteriological data obtained by bronchoscopy. N Engl J Med 1962;267:957-60
15. Cowie RL, Langton ME, Escreet BC. Diagnosis of sputum culture negative tuberculosis. S Afr Med J 1985;68:878
16. Cowie RL. Ultra-short course chemotherapy for culture negative pulmonary tuberculosis. S Afr Med J 1985;68:879-80
17. Curley FJ, Johal JS, Burke ME, Fraire AE: Transbronchial lung biopsy Can specimen quality be predicted at the time of biopsy ? Chest 113(4): 1037-1041, 1998
18. Çelenk, M. ;Tüberküloz Epidemiyolojisi, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, Cilt 14, Sayı 6, Aralık 1994
19. Çiftçi F., Deniz Ö., Bozkanat E., Kartaloğlu Z., İlvan A., Demirci N. Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Tüberkülin Deri Testi ile Radyolojik Tutulum ve Yayma Pozitifliği Arasındaki İlişki ,Akciğer Arşivi: 2003; 4: 85-88
20. Danek SJ, Bower JS. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by flexible fiberoptic bronchoscopy. Am Rev Respir Dis. 1979;119:677-79
21. Daniel H. Serman. Bronchoscopy, Transthoracic Needle Aspiration, and Related Procedures, Fishman's Manual Pulmonary Diseases and Disorders, Editor Fishman A.P. Newyork, Mc Graw-Hill 2002,75-95.
22. Dannenberg, A.M., Tomashefski, F.J.: Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis , Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Editor Fishman A.P. Newyork, Mc Graw-Hill 1998, 2(160), 2447-2471.
23. Deniz Ö., Çiftçi F.,Yüksekol İ., Bozkanat E, Cerrahoğlu K, İlvan A, Demirci N. Yayma negatif akciğer tüberkülozu şüphesi olan olgularda kültür pozitifliği oranı ve tüberkülin deri testinin tanıya katkısı. Gülhane Tıp Dergisi 2002;44(4):390-394

24. Devallois A, Legrand E, Rastogi N. Evaluation of PCR test in smears and culture for direct detection of m.tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1996;34(5):1065-8
25. Fairfax MR. Evaluation of gen probe amplified m.tuberculosis direct detection test. *Am J Clin Pathol* 1996;106(5):594-9
26. Ferrer J., Pleural tuberculosis, *Eur Respir J.* 1997 Apr;10(4):942-7.
27. Flora GS, Modilevsky T, Antoniskis D, Barnes PF. Undiagnosed tuberculosis in patients with HIV infection. *Chest* 1990;98:1056
28. Fraire AE, Cooper SP, Greenberg SD, Rowland LP, Langston C: Transbronchial lung biopsy - Histopathologic and morphometric assessment of diagnostic utility. *Chest* 102 (3): 748-752, 1992
29. Fujii H, Ishihara J, Fukaura A, et al. Early diagnosis of tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:167-69
30. Glosroth, J.: Diagnosis of Tuberculosis. *Lung Biology in Health and Disease*, 43: 149-165, 1993
31. Gomes I, Trindade O, Vidal O, Yeep O. Diagnosis of sputum-negative forms of pulmonary tuberculosis by transtoracic needle aspiration. *Tubercle* 1991;72:210-13
32. Gordon F. Presumptive diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis based on radiographic findings. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1090-93
33. Gracia J, Curull V, Vidal R, et al. Diagnostic value of BAL in suspected pulmonary tuberculosis. *Chest* 1988;93(2):329-32
34. Grange JM. The rapid diagnosis of paucibacillary tuberculosis. *Tubercle* 1989;70:1-4
35. Grippi MA. Pulmonary tuberculosis resurgent: an update. *Diagnosis* 1988; 10:37-55.
36. Grosset J.H.: Bacteriology of Tuberculosis. *Lung Biology in Health and Disease*, 43: 49-74, 1993
37. Heifets, L. Mycobacteriology Laboratory. *Clinics in Chest Medicine*, 18; 1: 35-51, 1997

38. Ip M, Chau PY, So SY, Lam WK. The value of routine bronchial aspirate culture at FOB for the diagnosis of tuberculosis. *Tubercle* 1989;70:281-85
39. J. Strausz., *Pulmonary Endoscopy and Biopsy Techniques*. ERS Monograph 9 (volume 3)
40. Jayasundera CIW, Attapattu M, Kumarasinghe MP. Atypical presentation of pulmonary tuberculosis diagnosed by fiberoptic bronchoscopy. *Postgrad Med J* 1993;69:621-23
41. Jett Jr, Cartase DA, Dines DE. The value of bronchoscopy in diagnosis of mycobacterial disease. *Chest* 1981;80:575-78
42. Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PF. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection. *Chest* 1992;102(4):1040-44
43. Khoa KK, Meadway J. Fiberoptic bronchoscopy in rapid diagnosis of sputum smear negative pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989;89:335-38
44. Kim TCH, Blackman RS, Kim T, Rochester DF. Acid-fast bacilli in sputum smears of patient with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:264-68
45. Kocabaş A, *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*, Adana, Emel Matbaası, 1991.
46. Kocagoz T, Yilmaz E, Ozkara S, Kocagoz S, Hayran M, Sachedeva M, Chambers HF. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by polymerase chain reaction using a simplified procedure. *J Clin Microbiol.* 1993 Jun;31(6):1435-8
47. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the WHO. *Tubercle* 1991;72:1-6
48. Kutilman J.E., Deutsch J.H., Fishman E.K.: CT Features of Thoracic Mycobacterial Disease. *Radiographica*, 10: 413-431, 1990
49. Kuyp, F.V.D. *The Microbiology of the Mycobacteria*, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, (editor) Fishmann A.P. Newyork, Mc Graw-Hill, 2(159): 2441-2445, 1998

50. Lassence A, Lecossier D, Pierre C, Cadranet J, Stern M, Hance AJ. Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid from patients with tuberculous pleurisy by means of the PCR: Comparison of two protocols. *Thorax* 1992;47:265-69
51. Light, R.W.: *Pleural Diseases*. Disease A Month, Mosby-Year Book, Inc. 1992.
52. Marks G.L. Genetics of Tuberculosis. *Med. Clin. North Am.*, 77(6): 1219-1233, 1993
53. Medical Research Council Tuberculosis and Chest Disease Unit. Treatment of pulmonary tuberculosis in England and Wales. *Thorax* 1985;40:113-20
54. Mehta J, Krish G, Berro E, Harvill L. Fiberoptic bronchoscopy in diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Southern Med J* 1990;83:753-55
55. Mitarai S, Oishi K, Fukasawa M, et al. Clinical evaluation of PCR for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patient with negative acid-fast bacilli smear. *Tohoku J Exp Med* 1995;177(1):13-23
56. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial infection in patients with HIV infection disease. *Intern Med* 1989;149:2201-05
57. Morgan MA, Horstmeier CD, De Young DR, Roberts GD. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional media for recovery of mycobacteria from smear negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983;384-388
58. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries. *Tubercle Lung Dis* 1990;65:2-20
59. Murray JF, Nadel JN, *Textbook of Respiratory Medicine*, USA, W.B Saunders Company, 1994.
60. Nelson SM, Deike MA, Cartwright CP., Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis., *J Clin Microbiol.* 1998 Feb;36(2):467-9.
61. Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary Pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990;71:35-8

62. Onarato Ida M., Ridzon R., The Epidemiology, transmission and prevention of tuberculosis. In: Fishmann AP, ed. Pulmonary diseases and disorders. Mc Graw-Hill Book Company, 1998: 2431
63. Özkara Ş, Şipit T. Tüberkülozda primer ve sekonder ilaç direnci konusunda bir çalışma. Solunum Hastalıkları, 1994;5(1):47-54
64. Pang JA, Chan HS, Chan CY, Cheung SW, French GL. A TSA assay in diagnosis of sputum smear negative pulmonary tuberculosis. Ann inter Med 1989;11:650-54
65. Pant K, Chawla R, Mann PS, Jaggi OP. Fiberoptic bronchoscopy in smear-negative miliary tuberculosis. Chest 1989;95:1151-52
66. Parry CM (editorial). Sputum smear negative pulmonary tuberculosis. Tropical Doc 1993;23(4):145-6
67. Rieder HL, Cauthan GM, Kelly GD, Block AB. Tuberculosis in the USA. JAMA 1989;262:385-89
68. Russel MD, Torrington KG, Tenholder MF. A ten year exprience with FOB for mycobactearial isolation. Am Rev Respir Dis 1986;133:1069-71
69. Sahn S.A. The Pleura, Am. Rev. Respir. Dis.; 138:184-234, 1998
70. Salzman SH, Schnidel ML, Aranda CP, Smith RL, Lewis ML. The role of bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for HIV infection. Chest 1992;102(1):143-46
71. Sarkar SK, Sharma GS, Grupta PR. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Tubercle 1980;61:97-9
72. Schuluger N.W., Rom W.N. Current Approaches to the Diagnosis of Active Pulmonary tüberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 149: 264-267, 1994
73. Simonney N, Molina JM, Molimard M,et al. Analysis of the immunogical humoral response to m.tuberculosis glycolipid antigen (DAT,PGLTb1) for diagnosis of tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14(10):883-91

74. Sinner WN, Kwan SYL, Wong PC, Fu KH. Percutaneous transthoracic needle biopsies in the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Lung* 1991;169:285-89
75. Sinner WN. Fine-needle biopsy of tuberculomas(letter). *Chest* 1984;85:836
76. So SY, Lam WK, Yu DYC. Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. *Tubercle* 1982;63:195-200
77. Stenson W, Aranda C, Bevelacqua FA. Transbronchial biopsy culture in pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1983 Jun;83(6):883-4.
78. Sudne P, Dam HG, Kochi A. Tuberculosis: A Global overview of situation today. *WHO* 70:149-59 1992
79. Taman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. Question and answers Geneva :WHO,1979
80. Tetikkurt C. Fiberoptik Bronkoskopi, İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Yayınları, 1996
81. Tevola K. Bronchial aspiration in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Scand J Respir Dis* 1974;Suppl 89:151-4
82. Tozkoparan E, Deniz O, Ciftci F, Bozkanat E, Bıçak M, Mutlu H, Ors F, Bilgiç H, Demirci N The roles of HRCT and clinical parameters in assessing activity of suspected smear negative pulmonary tuberculosis. *Arch Med Res*. 2005 Mar-Apr;36(2):166-70.
83. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. WHO , Geneva-1993
84. Wada T, Maeda S, Tamaru A, Imai S, Hase A, Kobayashi K. Dual-probe assay for rapid detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2004 Nov;42(11):5277-85.
85. Wallace JM, Deutsch AL, Harrell JH, et al. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am J Med* 1981;70:1189-1194
86. Wang K-P, Mehta A.C., Turner JF. Flexible Bronchoscopy. 2nd Edition, 2004.

87. Watson JM, Wiggins J, Collins JV. Fiberoptic bronchoscopy in smear-negative miliary tuberculosis. *Chest* 1990;98:508-09
88. WHO. Stop TB at the source. Report and the tuberculosis epidemic. 1995
89. Willcox PA, Benatar SR, Potgieter PD, Bateman ED. Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscopy. *Thorax* 1986;41:681-84
90. Wobeser WL, Kraiden M, Conly J, et al. Evaluation of PCR for *M.tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1996;34(1):134-9

