



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİKROBİYOLOJİK OLARAK TÜBERKÜLOZ (TB) VE TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ (NTB) TANIMLANMIŞ OLGULARDA KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR

UZMANLIK TEZİ

DR. HATİCE ARZU UÇAR

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet POLATLI

AYDIN-2021

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİKROBİYOLOJİK OLARAK TÜBERKÜLOZ
(TB) VE TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ
(NTB) TANIMLANMIŞ OLGULARDA KLİNİK
VE RADYOLOJİK BULGULAR**

UZMANLIK TEZİ

DR. HATİCE ARZU UÇAR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet POLATLI

AYDIN-2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet POLATLI'ya,

Zorlu, zahmetli ve uzun asistanlık sürecim boyunca üzerimde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Fisun KARADAĞ'a, Prof. Dr. Emel CEYLAN'a, Doç. Dr. Şule TAŞ GÜLEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Onur YAZICI'ya,

Tez yazım sürecimde katkılarından dolayı Prof. Dr. Murat TELLİ'ye

Sadece uzmanlık eğitim sürecimi değil hayatı da yaşanabilir kıldıkları için tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu süreçte birlikte çalıştığım servis, yoğun bakım ve poliklinik birimindeki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Her ne olursa olsun desteğini her zaman benimle olduğunu hissettiren ve güçlü durmama neden olan annem Nurcihan UÇAR, babam Sefa Mehti UÇAR ve kardeşim Nuran Eda UÇAR'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Pandemi süreci boyunca karşılıksız ve özveri ile çalışan tüm sağlık çalışanlarına ve yitirdiklerimize ithafen...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tüberküloz Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Tüberküloz Bulaşması, Enfeksiyonu ve Hastalığı	4
2.1.3.1. Tüberküloz Bulaşması	4
2.1.3.2. Tüberküloz Enfeksiyonu ve Hastalığı	6
2.1.4. Tüberküloz Patogenezi	7
2.1.5. Tüberküloz Tanısı	9
2.1.5.1. Klinik	9
2.1.5.2. Radyoloji.....	11
2.1.5.2.1. Paradoks Reaksiyon.....	12
2.1.5.3. Laboratuvar ve Mikrobiyoloji.....	12
2.1.5.3.1. Tüberkülin Deri Testi (TDT)	12
2.1.5.3.2. İnterferon Gama Salınım Testi (İGST).....	15
2.1.5.3.3. Bakteriyolojik Araştırma	16
2.1.5.3.4. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT)	18
2.1.5.3.5. Seroloji.....	19
2.1.5.3.6. Hücre Sayımı ve Biyokimyasal Testler	19

2.1.5.3.7. Histopatoloji.....	20
2.1.6. Olgu Tanımları.....	20
2.1.6.1. Önceki Tedavi Öykü Durumuna Göre Olgu Tanımı.....	20
2.1.6.1.1. Yeni Olgu.....	20
2.1.6.1.2. Önceden Tedavi Görmüş Olgu.....	20
2.1.6.1.2.1. Nüks Olgu	20
2.1.6.1.2.2. Takip Dışı Kalıp Dönen Olgu	20
2.1.6.1.2.3. Tedavi Başarısızlığından Gelen Olgu.....	20
2.1.6.1.3. Nakil Gelen Olgu.....	20
2.1.6.1.4. Diğer Önceden Tedavi Görmüş Olgu.....	20
2.1.6.2. Organ Tutulumuna Göre Olgu Tanımı	20
2.1.6.2.1. Akciğer Tüberkülozu.....	20
2.1.6.2.2. Akciğer Dışı Tüberküloz (AD-TB)	21
2.1.6.2.3. Akciğer ve Akciğer Dışı Tüberküloz.....	22
2.1.6.3. Bakteriyolojik Olgu Tanımı.....	22
2.1.6.3.1. Yayma Pozitif Akciğer Tüberkülozu.....	22
2.1.6.3.2. Yayma Negatif Akciğer Tüberkülozu	22
2.1.6.3.3. Moleküler Test Pozitif Akciğer Tüberkülozu	22
2.1.7. Tüberküloz Hastalığı Tedavisi.....	22
2.1.7.1. Tedavi Rejimleri.....	24
2.1.7.2. Birinci Basamak Tüberküloz İlaçları ve Özellikleri.....	25
2.1.7.2.1. İzonyazid.....	25
2.1.7.2.2. Rifampisin.....	26
2.1.7.2.3. Pirazinamid	27
2.1.7.2.4. Etambutol.....	28

2.1.7.2.5. Streptomisin	28
2.1.7.3. Tedavide Kontrol Muayeneleri	29
2.1.7.4. Bulaştırıcılığın Sona Ermesi	29
2.1.7.5. Yan Etkilere Yaklaşım.....	30
2.1.7.5.1. Minör Yan Etkiler.....	30
2.1.7.5.2. Majör Yan Etkiler.....	31
2.1.7.6. Tedavi Sonuçlarının Raporlanmasında Kullanılan Tanımlar	32
2.1.7.6.1. Kür.....	32
2.1.7.6.2. Tedaviyi Tamamlama	32
2.1.7.6.3. Ölüm	32
2.1.7.6.4. Tedavi Başarısızlığı	32
2.1.7.6.5. Takip Dışı Kalan	32
2.1.7.6.6. Nakil Giden.....	32
2.1.8. BCG (Bacille Calmette Guérin) Aşısı.....	33
2.2. Tüberküloz Dışı Mikobakteri (NTB) Hastalığı	33
2.2.1. Epidemiyoloji.....	33
2.2.2. Risk Faktörleri.....	35
2.2.2.1. Çevresel Faktörler	35
2.2.2.2. Kişisel Faktörler	36
2.2.2.3. İmmünolojik Faktörler.....	36
2.2.2.4. Genetik.....	37
2.2.3. Tanı.....	37
2.2.3.1. Klinik	38
2.2.3.2. Radyoloji.....	39
2.2.3.3. Mikrobiyoloji	39

2.2.4. Tedavi.....	41
2.2.4.1. Mycobacterium Avium Kompleks (MAC).....	41
2.2.4.2. Mycobacterium Kansaii	43
2.2.4.3. Mycobacterium abscessus.....	44
2.2.4.4. Mycobacterium Chelonae	45
2.2.4.5. Mycobacterium Fortuitum	46
2.2.4.6. Mycobacterium Genavense.....	46
2.2.4.7. Mycobacterium Gordoniae	46
2.2.4.8. Mycobacterium Haemophilum.....	47
2.2.4.9. Mycobacterium Immunogenum.....	47
2.2.4.10. Mycobacterium Malmoeense.....	47
2.2.4.11. Mycobacterium Marinum	48
2.2.4.12. Mycobacterium Mucogenicum	48
2.2.4.13. Mycobacterium Scrofulaceum	49
2.2.4.14. Mycobacterium Simiae	49
2.2.4.15. Mycobacterium Smegmatis	49
2.2.4.16. Mycobacterium Szulgai	49
2.2.4.17. Mycobacterium Terrae Kompleks.....	50
2.2.4.18. Mycobacterium Ulcerans.....	50
2.2.4.19. Mycobacterium Xenopi	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
4. BULGULAR.....	55
4.1. Mikrobiyolojik Değerlendirme	55
4.2. Sosyodemografik Bulgular	60
4.3. Biyokimyasal Bulgular.....	65

4.4. Radyolojik Bulgular	71
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	82
ÖZET	85
SUMMARY	88
KAYNAKLAR.....	91



TABLO DİZİNİ

Tablo I. Tüberküloz Basilinin Bulaşmasını ve Hastalık Gelişimini Etkileyen Faktörler	5
Tablo II. Tüberküloz Enfeksiyonunun Hastalığa Dönüşmesini Arttıran Faktörler (4).....	10
Tablo III. Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi (TDT) Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri(4) (BCG: Bacille Calmette-Guerin).....	14
Tablo IV. Tüberküline Yanıtı Azaltan Faktörler(4,39).....	15
Tablo V. Yaymaların Değerlendirme Kriterleri(4)	16
Tablo VI. Katı Kültürdeki Üremenin Skorlanarak Raporlanması(4).....	17
Tablo VII. Tüberküloz tedavi seyrini ve sonucunu etkileyen faktörler(4)	23
Tablo VIII. Birinci Seçenek TB İlaçlarının Günlük Erişkin Dozları(4).....	25
Tablo IX. TB Tedavisinde Yapılması Gereken Değerlendirme ve Testlerin Zamanları (4)...	29
Tablo X. Kıtalaraya Göre Farklı NTM Türleri(61)	34
Tablo XI. ATS/IDSA NTM Enfeksiyonu Tanı Kriterleri (9).....	38
Tablo XII. NTM Akciğer Enfeksiyonu Tedavi Önerileri(9,117,118).	51,52
Tablo XIII. Kültür Sonuçları.....	55
Tablo XIV. Yıllara Göre Kültür Sonuçları.....	56
Tablo XV. Örnekleri Yönlendiren ABD	57
Tablo XVI. Kültür Üremesi Saptanan Olguların Tutulum Yerleri.....	57
Tablo XVII. Üreme Sonucuna Göre Tutulum Yerleri.....	57
Tablo XVIII. Mikrobiyoloji Laboratuvarında Çalışılan Materyaller	58
Tablo XIX. Üreme Sonucuna Göre Materyallerin İncelenmesi	59
Tablo XX. Direkt Mikroskopik İnceleme ve PCR İncelemesi	59
Tablo XXI. Üreme Sonucuna Göre Direkt Mikroskopik İnceleme ve PCR İncelemesi	60
Tablo XXII. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ve NTM Grubunda Cinsiyet Karşılaştırması.....	61

Tablo XXIII. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ve Tanı Kriterlerini Karşıl原因an NTM Grubunda Cinsiyet Karşılaştırması.....	61
Tablo XXIV. Olguların Yaşlarının Karşılaştırmılması.....	61
Tablo XXV. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ve NTM Grubunda Semptomların Karşılaştırmılması	62
Tablo XXVI. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ve Tanı Kriterlerini Karşıl原因an NTM Grubunda Semptomların Karşılaştırmılması.....	62
Tablo XXVII. Semptomların Başlama Süresi.....	62
Tablo XXVIII. Mesleklerin Gruplara Göre Dağılımı.....	63,64
Tablo XXIX. Mevcut Hastalık Durumlarının Karşılaştırmılması	65
Tablo XXX. Olguların Mortalite Durumlarının Karşılaştırmılması	65
Tablo XXXI. CRP Değerlerinin Gruplandırılması	66
Tablo XXXII. Sedimentasyon Değerlerinin Gruplandırılması	66
Tablo XXXIII. Hemoglobin Değerinin Gruplandırılması	67
Tablo XXXIV. Lökosit Düzeylerinin Karşılaştırmılması.....	67
Tablo XXXV. Nötrofil Düzeylerinin Karşılaştırmılması.....	68
Tablo XXXVI. Lenfosit Düzeylerinin Karşılaştırmılması.....	68
Tablo XXXVII. Platelet Düzeylerinin Karşılaştırmılması.....	69
Tablo XXXVIII. Olguların Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırmılması	71
Tablo XXXIX. Akciğer, Akciğer ve Akciğer Dışı Tutulumu Birlikte Gösteren <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ve Klinik Olarak Anlamlı Kabul Edilen NTM Gruplarında Radyolojik Bulguların Karşılaştırmılması	73

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye’de Kayıtlara Göre Tüberküloz İnsidansı 2005-2017	4
Şekil 2. Tüberküloz Enfeksiyonu ve Hastalığın Gelişimi.....	6



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABD	: Ana Bilim Dalı
ADA	: Adenozin Deaminaz
AD-TB	: Akciğer Dışı Tüberküloz
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APC	: Antijen Sunan Hücre
ARB	: Aside Dirençli Basil
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATS/IDSA	: Amerikan Toraks Derneği / Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
BCG	: Bacille Calmette-Guerin
CF	: Kistik Fibrözis
CFP 10	: Culture Filtrate Protein 10
CFTR	: Kistik Fibrözis Transmembran Regülatör
ÇİD-TB	: Çok İlaça Dirençli Tüberküloz
DM	: Diyabetüs Mellitus
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
ESAT 6	: Early-Secretory Antigenic Target 6
EZN	: Erlich Ziehl Neelsen
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
ICS	: İnhal Kortikosteroid
IFN-γ	: İnterferon- gama
IL	: İnterlökin

INH	: İzonyazid
İGST	:İnterferon Gama Salınım Testi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LAM	: Lipoarabinomannan
LASIK	: Lazer In Situ Keratomileusis Sonrası Kornea Enfeksiyonu
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LJ	: Löwenstein Jensen
MAC	: Mycobacterium Avium Kompleks
MGIT	: Mycobacterium Growth Indicator Tube
MTbC	: Mycobacterium Tuberculosis Complex
NAAT	:Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NALC-NaOH	: N-Asetil-L-Sistein Sodyum Hidroksit
NTB	: Tübeküloz Dışı Mikobakteri
PPD	: Purified Protein Derivative, Saflaştırılmış Protein Türevi
PRA	:PCR- Restriksiyon Enzim Analizi
RD 1	: Region of Difference, Farklılık Bölgesi
RIF	: Rifampisin
TB	: Tüberküloz
TDT	: Tüberkülin Deri Testi
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz hastalığı, sıklıkla hava yolu aracılığı ile alınan *Mycobacterium tuberculosis* basili ile enfeksiyon sonucunda gelişen, sosyal ve ekonomik olarak çok eski yıllardan beri toplumları etkilemiş önemli bir hastalıktır (1)(2). Tedavi edilmediğinde sakatlığa ve ölümlere neden olabilir. Günümüzde aşılama ve tedavi ile hastalık insidansı yanısıra sakatlık ve ölümlerde azalma eğilimindedir. Hastalığın gelişimi sağlığın sosyal belirleyicileri ile yakından ilişkilidir ve kişinin yaşadığı ortam, mesleği, yaşı gibi birçok nedenden etkilenir(3-6). Akciğer tüberkülozunda mevcut klinik semptomlar, fizik muayene bulguları, radyolojik bulgular tanıyı yönlendirmekle birlikte kesin tanı bakteriyolojik ve/veya histopatolojiktir. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, hemoptizi gibi yakınmalar sıklıkla hastayı hekime götüren semptomlar olmakla birlikte klinik tablo çok silik de olabilir. Akciğer tüberkülozunda bazı spesifik radyolojik bulgular hastalık kuşkusunu uyandırabilir. Bununla birlikte HIV, KBY, DM gibi immunsupresif bir hastalık varlığında ise atipik radyolojik görünümeler ortaya çıkabilir(7). Bu olgularda tüberküloz dışı mikobakteri (NTM) enfeksiyonları da sık görülebildiği için, ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

NTM ile akciğer enfeksiyonu, doğada, su ve toprakta bulunan tüberküloz dışı mikobakterilerin inhalasyonu ile gelişir. Akciğer, lenf nodu, deri veya yumuşak doku hastalığı olarak seyredebilir(8). Çoğu bireyde hastalık gelişmemekle birlikte, ileri yaş, KOAH, bronşektazi gibi ya da önceden geçirilmiş tüberküloz gibi nedenlerle akciğerlerde yapısal değişiklikleri olan duyarlı kişilerde, immun sistemi zayıflatan hastalık veya ilaç kullanılması durumlarında progresif, destrüktif hastalık tablosu gelişebilir(9). Tüberküloz dışı mikobakteriler radyolojik olarak fibrokaviter, nodüler bronşektazik ve hipersensitivite bulguları göstermektedir(10). 2007-2012 yılları arasında pulmoner *Mycobacterium avium complex* (MAC) insidansının 2 katına çıktığı bildirilmiştir(11). Ancak dünyanın birçok ülkesinde bildirimi zorunlu olmadığı için hastalığın yükü, coğrafi dağılımı ve mortaliteye etkisi net değildir(12). NTM ile pulmoner enfeksiyonların tüm dünyada giderek arttığı ve hastalık ile ilgili yüksek ekonomik yük gerçeğinden yola çıkarak, pulmoner NTM enfeksiyonlarının insidansı ve prevalansı konusunda bilgi ihtiyacı vardır. Pulmoner NTM enfeksiyonlarının bildiriminin Halk sağlığı açısından önemli olduğu kabul edilerek tüberküloz için mevcut elektronik bildirim sistemlerine entegre edilmesi yararlı olabilir(13).

Bu çalışmamızda son 5 yıl içinde hastanemize başvuran hastalardaki tüberküloz tanılı olanlardaki yıllık değişim oranlarını, mikrobiyolojik olarak NTM olarak sonuçlanan hastalarda akciğer ve akciğer dışı enfeksiyon oranlarını belirlemeyi, hastaların demografik verileri, öncedeki akciğer hastalık öyküleri, immunsupressif hastalık varlığı, kortikosteroid gibi immunsupressif ilaç kullanım öyküleri, tütün kullanım öyküleri, başvuru semptomları, radyolojik bulgularını retrospektif olarak değerlendirmeyi, tüm bu verilerden yola çıkarak hastalık gelişimlerine etkili olan hastalık öyküsü, tütün kullanımı, immunsupresyon durumu gibi risk faktörlerini belirlemeyi, hangi semptomların hastaneye başvuruda belirgin olduğu ve ileri tanı için hekim açısından önemli olabileceği, NTM hastalığının klinik ve radyolojik formlarını ve komorbiditeler ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tüberküloz Hastalığı

2.1.1.Tanım

Tüberküloz hastalığı, sıklıkla hava yolu aracılığı ile alınan *Mycobacterium tuberculosis* basili ile enfeksiyon sonucu gelişen, sosyal ve ekonomik olarak çok eski yıllardan beri toplumları etkilemiş önemli bir hastalıktır (1)(2).

2.1.2.Epidemiyoloji

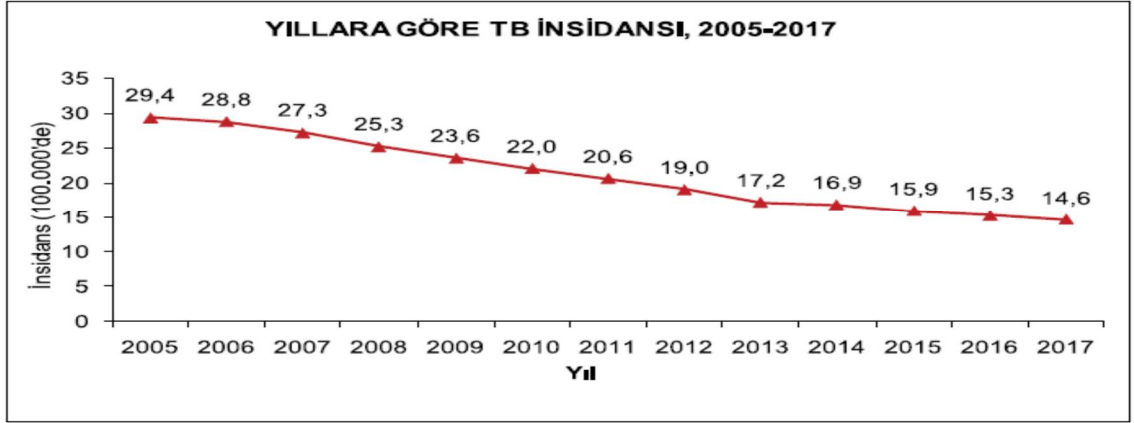
Tüberküloz, mortalitesi yüksek bulaşıcı enfeksiyon hastalıkları grubundadır. Dünya nüfusunun dörtte biri *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olmuştur. Zamanında uygun ve etkili tedavi ile prevelansı azaltılabilir bir hastalıktır.

Türkiye’de tüberküloz hastalığı ile mücadele ilk olarak 1918 yılında İzmir’de Verem Savaş Derneğinin kurulması ile başlamıştır. 1930 yılında Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, tüberküloz hastalarının izolasyonu ve bildirimini mevzuatını oluşturmuştur. 1960’larda tüberküloz hastaları kayda alınmaya başlanmış, 2005 yılından itibaren hasta verileri bireysel olarak toplanmaya başlanmıştır(4).

Küresel olarak, yaklaşık 1,7 milyar kişinin enfekte olduğu düşünülmektedir (14). 2018 yılında küresel anlamda her iki cinsi ve tüm yaş gruplarını etkilediği, 10 milyonda 2 kişi tüberküloz hastalığı, hastalığı olanların %8.6’sının HIV ile enfekte olduğu bildirilmiştir. (14).

Hastalık bölgesel olarak değerlendirildiğinde çok farklı sıklıktadır. 2018 yılında Güneydoğu Asya ve Afrika’da sırasıyla %44 ve %24 iken, Batı Pasifik’te %18, Doğu Akdeniz’de %8, Avrupa’da %3 olarak bildirilmiştir.(14)

Ülkemizde ise 2017 yılında tüberküloz insidansı 100.000’de 14,6 olarak bulunmuştur (Şekil 1). 2005 yılından sonra tüberküloz hastalığı insidansında azalma olduğu bildirilmiştir(4).



Şekil 1. Türkiye’de Kayıtlara Göre Tüberküloz İnsidansı 2005-2017(4).

2017 yılında tüberküloz hastalığı tanısı alan 12.046 kişiden %92,2 yeni olgu, %7,8 önceden tedavi görmüş olgu olup, akciğer tüberkülozu %66,1, akciğer dışı tüberküloz %33,9; cinsiyetlerine göre ise kadınlar %42,3, erkekler %57,7 oranındaydı.

Günümüzde dirençli tüberküloz olguları hem halk sağlığı açısından, hem de hastaların morbidite ve mortaliteleri açısından önemli bir sorundur. Tüberkülozda önemli bir tedavi ajanı olan rifampisine karşı direncin 2018’de yarım milyonu bulduğu tahmin edilmektedir (14).

2.1.3. Tüberküloz Bulaşması, Enfeksiyonu ve Hastalığı

2.1.3.1. Tüberküloz Bulaşması

Tüberküloz hastalığı sıklıkla hasta bireylerin konuşma, öksürme, aksırma gibi solunum hareketleri ile havaya saçtığı *Mycobacterium tuberculosis* kompleks basillerinin sağlam bireylerin inhalasyonla alarak enfekte olması sonucu gelişir (1). Enfekte olan bireylerin yaklaşık %10’unda hastalık gelişmekte ve enfeksiyondan sonraki ilk yıllarda bu oran daha yüksek olmaktadır. Hava yolu ile bulaşta birkaç saat havada asılı halde kalabilen yaklaşık 1-5 µ büyüklüğündeki damlacık çekirdekleri önemli rol oynar. Bu damlacık çekirdeğinde 1-3 canlı tüberküloz basili içerir. Hastalıkta en bulaştırıcı olan kaynak, çevresine çok miktarda basil saçabilen kaviteli akciğer ve larenks tüberkülozlu olgulardır (3, 4). Bulaştırıcılığı ve hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri Tablo I’de özetlenmiştir (4).

Tablo I. Tüberküloz Basilinin Bulaşmasını ve Hastalık Gelişimini Etkileyen Faktörler

Kaynak Hasta ile ilişkili faktörler • Aside dirençli basil pozitif balgam çıkarma miktarı • Aerosol oluşturma potansiyoneli • Tüberkülozun klinik formu • Erken tanı • Tüberküloz tedavisi alıp almadığı • Basilin virülansı
Ortam ile ilişkili faktörler • Havalandırma, ultraviyole, güneş ışığı • Kaynağa yakın olma (yakın temas)
Kaynak hasta ile temasta olan kişi ile ilgili faktörler • Yaş • Herediter yatkınlık • Meslek • Riski arttıran faktörlerin varlığı (HIV pozitifliği, Silikozis, Kortikosteroid kullanımı, DM, KBY vs) • BCG aşısının olup olmadığı, koruyucu tedavi alıp almadığı • Basil kaynağı ile geçirilen süre • Geçirilmiş tüberküloz öyküsü

Kaynağın bulaştırıcılık derecesi; tüberküloz hastalığının doğası ve yaygınlığı, öksürük sıklığı, bakteri virülansı gibi değişikliklerle ilgilidir. Akciğer, bronş ya da larinks tüberkülozu olması daha bulaştırıcıdır. Bulaşma riski balgamda ARB görülme oranı ile paralellik gösterir. Hastanın aerosol oluşturma fonksiyonlarından konuşma ile 0-210, öksürme ile 0-3.500, hapşırmaya 4.500-1.000.000 partikül oluştuğu saptanmıştır. Bu nedenle öksürük miktarı ve şiddeti, balgam çıkarma miktarı, balgam indüksiyonu yapılması, bronkoskopi gibi işlemlerde aerosol oluşumu artacağından bulaştırıcılık da artar. Basilin virülansı da önemlidir. Basilin fiziksel ve kimyasal yapısındaki küçük değişiklikler, akciğerdeki primer savunmalara direnebilme yeteneği, yaygın hastalık yapma eğilimi, doku reaksiyonu veya hasar oluşturma şiddeti bulaştırıcılığı etkiler. Tedavi almamış yayma pozitif kaynaklarda bulaş riski artarken, erken tanı ve tedavi bulaşmayı azaltır. Doğru ve etkili bir tedavi başladıktan sonra bulaştırıcılık pratik olarak 2-3 hafta sonra sona ermektedir(3, 4).

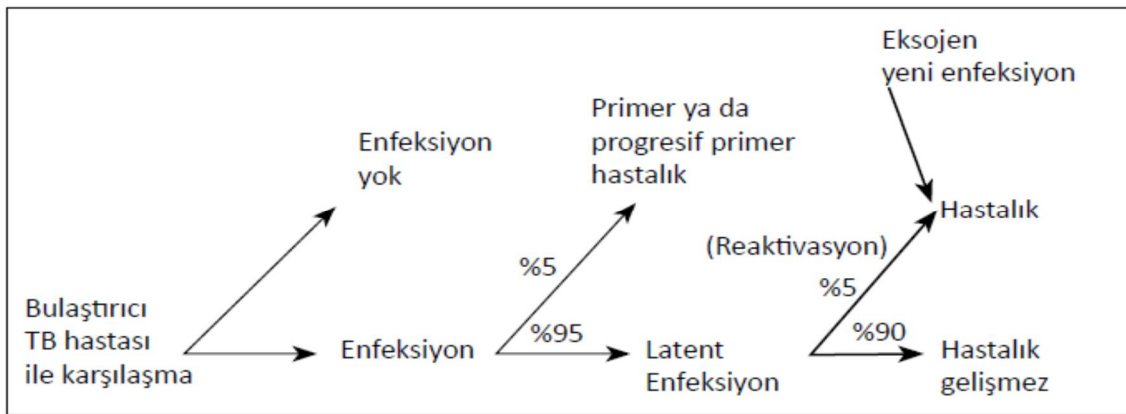
Ortamın havalandırılması, HEPA filtreden geçirilmesi, UV ışın uygulanması ve güneş ışığı canlı basil sayısını azaltır. Güneş ışığı ile basiller 5 dakika ölür. Kaynağa yakın olma karşılaşılan basil miktarını arttırdığından aile fertleri arasında latent enfeksiyon ve hastalık riski daha fazla bulunmuştur (3, 4).

Hedef kişinin orta ve ileri yaşta olması, basil kaynağı ile geçirilen süre, mevcut hastalık durumu, geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu varlığı bulaşmayı arttırırken; koruyucu

tedavi alma, BCG uygulanması gibi durumlarda risk azalır(3, 4).Hastalık hayatın ilk yaşlarında yüksektir, adölesan dönemde azalır, orta ve ileri yaşlarda belirgin artar. İleri yaşlarda artmasının nedeni olarak immünitenin azalması, malnütrisyon, eşlik eden hastalıklar (HIV pozitifliği(15), silikozis(16), kortikosteroid kullanımı, DM(17), KBY(18) vs) ve bu hastalıkların tedavi durumu, bakım evleri gibi toplu alanlarda yaşama sayılabilir(19). Yurt, kamp alanları, hapishaneler, toplu yaşam alanlarında ve bu alanlarda çalışan kişiler de hastalığın bulaşma riski daha fazladır(6). Sağlık çalışanlarında da bulaş riski artmıştır ve bazı taramalarda PPD konversiyonu insidansında artış görülmüştür(5). Bazı epidemiyolojik çalışmalar da, herediter yatkınlığın da önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Tüberküloz gelişimi çift yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerinde daha yüksek bulunmuştur(20). Bazı hasta gruplarında, HLA fenotipleri ve gen anomalilerinde tüberküloz gelişimi riski daha fazla bulunmuştur(21, 22).

2.1.3.2. Tüberküloz Enfeksiyonu ve Hastalığı

Bulaştırıcı konak ile karşılaşması sonrasında tüberkülin deri testi (TDT) negatif olan temashların %30'unda klinik ve radyolojik bulgu olmaksızın TDT pozitifleşir (Primer Enfeksiyon). Enfekte olan kişilerin %5'inde 5 yıl içinde erken hastalık gelişimi ile primer tüberküloz gelişir. Bu risk ilk 2 yılda daha fazladır. Primer tüberküloz gelişmeyen kişilerin %95'inde latent enfeksiyon olarak kalır. Latent enfeksiyonlu kişilerin %5'inde herhangi birdönemde geç reaktivasyon hastalığı (Sekonder Tüberküloz) gelişir (Şekil 2) (4).



Şekil 2. Tüberküloz Enfeksiyonu ve Hastalığın Gelişimi (4)

2.1.4. Tüberküloz Patogenezi

Tüberküloz hastalığı gelişiminde iki faktör önemlidir. Birinci faktör, organizmanın makrofajlar içerisinde yaşama, çoğalabilme ve nekrotik materyal içerisinde canlı fakat inaktif olarak yaşamını sürdürebilme (latent) yeteneğidir. İkinci faktör, konağın hücresel immün yanıtı etkin oluşturabilme yeteneğidir. Bu iki faktör hastalığın oluşup oluşmayacağını, oluşan hastalığın şekil ve yaygınlığını belirler(23, 24).

Primer pulmoner tüberkülozun patolojisi incelendiğinde, basil yüklü damlacıkların inhalasyonu sonrasında transisyonel hava yolu yüzeyinde ve alveollerde depolanır ve makrofajlarca fagosit edilir. Fagosit edilen bazı basiller yok edilir bazı basiller ise makrofaj içinde yaşayabilir, çoğalabilir hatta makrofajı öldürebilir. Mevcut makrofajlar alınan basil için yetersiz kalması durumunda kan monositleri de dokuya toplanarak makrofaja dönüşüp serbest basilleri fagosit eder. Bu durumda büyümüş makrofaj toplulukları oluşur (epiteloid hücre). Makrofajların komşu alanlarındaki hücre zarları erir ve multipl nükleuslu hücreler ortaya çıkar (dev hücre)(23, 24). Antijen sunan hücreler (APC) lenf nodunda CD4'lere antijenleri sunar. APC; IL-12 salınımı sonrasında Th1 oluşur, IL-1, IL-6, IL-23, TGF-beta salınımı sonrasında Th17 oluşur. Th17 IL-17, IL-22 ve kemokin salgılayarak nötrofil-monosit göçünü sağlar, IL-21 salgılayarak kendini aktifleştirir. T lenfositleri INF- γ , TNF- α gibi mediatörler salar, makrofajlar epiteloid histiositlere dönüşür(23, 24). Histiosit ve çevresindeki lenfositler granülom oluşturur. Hipersensitivitenin oluşmasından bir kaç hafta sonra granülom şekillenir ve merkezi kısmı nekroze olur. Hastalığın ilerlemesi ile nekrotik alanlar büyür ve birleşme eğilimindedir. Etrafı epiteloid histiosit ve multinükleer dev hücrelerle çevrili nekrotik debris odaklarına dönüşür. Bu epiteloid hücreler, mononükleer dev hücreler ve fibroblastlar kısmi olarak akciğer parankiminden soyutlanmış şekilde tüberküloz basilini hapsederek ilerlemesini ve yayılmasını engeller. Bu oluşumda enflematuar alan makroskopik olarak görünür hale gelir(23, 24). Merkezinde beyaz, ekmek kıvrıntısı gibi nekrotik materyal göülür ve bu görünüme kazeifikasyon nekrozu denir. Kazeifikasyon nekrozu tüberküloz için karakteristiktir(23, 24).

İlk parankimal alana; Ghon odağı denir. Bu odak çoğunlukla iyileşir ancak, hastalığın ilerlemesi ile progrese olabilir. İyileşmede nekrotik odağın çevresindeki fibroblastlar proliferer olur ve kollagen üretir. Çoğu zaman bu süreç santral nekrotik odağın kaybolmadığı fibröz bir kapsülle parankimden ayrılır. Bu aşamada nekroz içerisinde distrofik

kalsifikasyonlar sık bulunur. Bazı durumlarda bu süreç fibröz skara dönüşebilir. Hastalık bu aşamada inaktif olmasına karşın nekrotik alanda canlı basil bulunabilir ve ileri evrelerde reaktivasyona neden olabilir(23, 24).

Mikroorganizmalar erken enfeksiyon döneminde bölgesel lenf nodlarına ulaşırlar. Parankimal Ghon odağı ve tutulan lenf noduna; Ranke kompleksi denir. Lenf nodlarında da granümatöz enflamasyon ve nekroz devamında fibrozis ve kalsifikasyonla seyreder. Lenf nodlarındaki enflamatuvar süreç parankimal enflamasyondan daha yoğundur. Bölgesel lenf nodlarının dışında efferent nodal lenfatiklere yayılabilir. Ghon odağına komşu damarlar ile hematojen yayılım gösterebilir. Primer tüberkülozlu hastaların az bir bölümünde lokal parankimal ya da Ghon odağı veya parankim içinde bir başka yerde (üst lobların apikal ve posterior segmentlerinde) progrese olur ve bu duruma progresif primer tüberküloz denir(25, 26).

Post primer tüberkülozda da patolojik olarak nekroz dışı olaylar benzerdir. Nekroz daha hızlı oluşur ve ilerleme eğilimindedir. Parankimal daha fazla alanı etkiler. Bu sürecin hava yolları ile bağlantısı daha sıktır. Bu nedenle nekrotik materyal daha kolay drene olur ve kavite oluşur. Kavite oluşumu, kazeöz lezyonun likefaksiyonu ile ilişkilidir(27). Kavite, organizmaları besleyen dış çevre ile bağlantıyı oluşturur. Kavite içinde sürekli bir oksijenasyon sağlanır, bu nedenle bakteriyel çoğalma kolaylaşır. Ayrıca mikroorganizmanın akciğerin başka alanlarına ve başka kişilere de yayılmasına yol açar.

Post primer tüberkülozda da, primer tüberkülozda da olduğu gibi hastalığın seyri, organizmanın virölansı ile konakçı savunması arasındaki iletişime bağlıdır. Konak üstün olduğu zaman, lezyon lokalize veya yaygın, sıklıkla kalsifiye parankimal sekel lezyonlar olarak iyileşir. Bazı durumlarda bu iyileşme amfizem, bronşektazi ve kavite ile olabilir. Bu lezyonlar genel olarak nekrotik parankim odağı ile birliktedir. Nekrotik parankim odakları, trakeobronşiyal ağaç ile bağlantı kurup kronik kavite olarak devam eder ya da trakeobronşiyal ağaç ile bağlantısız olarak kazeöz materyal ile dolu ‘‘tüberküloz’’u oluşturur (23-27).

Konak savunmasında yetersizlik olması durumunda; hastalık, nekroz ve enflamasyon alanı genişler. Bu şekilde lokal, hematojen, lenf yoluyla veya hava yollarıyla akciğer parankiminin diğer alanlarına ve diğer organlara yayılımı ile progresyon gösterebilir. Kaviter lezyonun endobronşiyal yayılımı ile akciğerin aynı ya da farklı alanlarına yayılmasına neden

olur. Parankimde multipl nodüller olarak gözlenir. Lenfatikler ve hematojen yayılımı ile akciğer, karaciğer, kemik iliği ve diğer birçok organda milier tüberküloz yapabilir (23-27).

Trakeobronşiyal ağacın tutulumu hem akut hem de kronik hastalık ile ilişkili olabilir. Akut formunda hava yollarında nekrotizan granümatöz enflamasyon ile karakterizedir ve hızlı progresyon gösterir. Kronik hava yolu hastalığı ile çoğunlukla bronşektazi olarak oluşur. Bu durumun nedeni; parankimde destrüksiyon ve fibrozis nedeniyle bronşiyal retraksiyon ve irreversibl bronşiyal dilatasyonu neden olur. Ayrıca lokalize endobronşiyal lezyona sekonder fibrozis ve bronkostenozla bağlı gelişebilir. Daha çok üst lobların apikal ve posterior segmentleri etkilendiği için bronşektazi bu konumlarda daha sık görülür, ancak bu lokalizasyonun yeterli drenajı nedeniyle semptomları nadirdir. Bu duruma kuru bronşektazi denir(23-27).

Aktif tüberküloz alanında pulmoner arter ve venlerde tromboz ve vaskülit gelişebilir. Nekrotizan granümatöz pulmoner vaskulit olarak izlenir. Daha az sıklıkta, küçük veya orta çaplı bir arter kavite duvarının fibröz kapsülü ile tanjansiyonel bir biçimde uzanır ve lokalize dilatasyona uğrar. Bu duruma Rasmussen anevrizması denir. Yırtılması durumunda hemoptizi ve bazen ölümle sonuçlanabilir(23-27).

2.1.5. Tüberküloz Tanısı

2.1.5.1. Klinik

Klinik semptom ve bulgular; tutulan organ ve konakçı savunmasının etkinliğine ve mevcut hastalık durumuna göre değişir. Semptomlar solunumsal ya da sistemik özelliktedir.

Sistemik belirtiler; ateş, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi, çocuklarda kilo almada duraklama şeklinde olabilir.

Solunumsal semptomların en sık olanı öksürüktür. Başlangıçta kuru nitelikte olmakla birlikte doku inflamasyonunun ve nekrozun ilerlemesi ile balgam eşlik eder.

Nadiren hemoptizi yakınması ile başvururlar. Hemoptizi; bronşektazi odaklarından, Rasmussen anevrizmalarından, rezidüel kavitelerdeki bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarından, kalsifik lezyonların bronş duvarında neden olduğu erozyon nedeniyle olabilir.

Bazı durumlarda, özellikle genç yaşta plöretik göğüs ağrısı yakınması ile gelebilir. Plevraya yakın olan inflamatuvar reaksiyonlar, pnömotoraks nedeniyle ağrı olabilir.

Az miktarda hasta nefes darlığı yakınması ile başvurur. Bu durum pnömotoraks, plevral sıvı, yaygın hastalık gibi durumlarda görülebilir.

Larinks tutulumunda hastalar ses kısıklığı ile başvurabilir. Hastaların bir kısmı ise semptomsuz olabilir.

Biz de çalışmamızda hastaların hastanemize başvuru yakınmalarını inceledik. Hastaların yakınmalarına göre tanı konulma süresini incelemeyi amaçladık.

Tüberküloz enfeksiyonunun hastalığa dönüşmesini arttıran faktörler sorgulanmalıdır. Bu faktörler Tablo II’de özetlenmiştir (4).

Tablo II. Tüberküloz Enfeksiyonunun Hastalığa Dönüşmesini Arttıran Faktörler (4)

	Risk faktörü olmayan kişilere göre tahmini TB risk oranı
TB Maruziyetine Göre	
Bulaştırıcı bir TB hastasına yakın temas	16-45
Yüksek prevalanslı yerden göç etmek	15
Fibronodüler lezyonlar olan akciğer filmi	6-19
Yüksek Risk	
HIV + kişiler	50-110
0-2 yaşında iken temas öyküsü	>10
TNF alfa inhibitörü kullanımı	10
Hemodiyaliz yapılan KBY	8
Organ transplantasyonu	70-300
Kök hücre transplantasyonu	20
Son 2 yılda gelişen yeni TB enfeksiyonu	15
Orta- Düşük Derecede Risk	
3-5, 10-15 yaş grubunda temas öyküsü	>3
Silikozis	1,4-30
Sistemik kortikosteroid tedavisi (1 aydan uzun >15mg)	3-8
Vücut kitle indeksi ≤ 20	2-3
Alkol kullanım bozukluğu	3-4
Diabetes mellitus	1,5-5
Sigara içme (günde 1 paket)	1,8-3,5
İnhale glukokortikoid tedavisi	2,5
Çok Düşük Risk	
TDt+, risk faktörü yok ve akciğer filmi normal	1

Hastaların fizik muayene bulguları nonspesifiktir, ancak ayırıcı tanıda yardımcı olur. Solunum sistemi muayenesinde hastalığın lokalizasyonuna göre tuber sufl, ral

duyulabilir. Plevral tutulum, pnömotoraks gelişiminde solunum ses şiddetinde azalma veya solunum sesinin alınmaması, frotman duyulabilir. Nadiren hepatomegali, splenomegali, çomak parmak görülebilir. Hastalığın ilerlemiş döneminde ise genel durum bozukluğu, kaşeksi görülebilir.

2.1.5.2. Radyoloji

Primer tüberkülozda; basilin giriş yerinde parankimal bir lezyon (Ghon odağı) ve drene ettiği lenf nodunda kalsifikasyon (Ranke kompleksi) görülür(4).

Primer progresif tüberkülozda; mediastinal ve hiler lenf nodu büyümesi, atelektazi, konsolidasyon, plörezi, milier tutulum ve nadir olarak da kavite ile erişkin tip lezyonlar görülebilir(4, 28).

Postprimer tüberkülozda; konsolidasyon, satellit nodüller, lenf nodu büyümesi, kavite, tüberkülom, tomurcuklanan ağaç manzarası, milier nodüller izlenebilir. Yerleşim yeri bir segmentte veya bir lobun farklı segmentlerinde olabilir. Üst lob apikal ve posterior, alt lob süperior segmentlerin tutulumu tipiktir. Nadir olarak tüm lob tutulumu veya endobronşiyal yayılıma bağlı olarak birkaç lob tutulabilir(29). Konsolidasyon alanlarına, komşu akciğerde satellit nodüller eşlik edebilir. Bu nodüller düzensiz ve birleşme eğilimindedir. % 5 -10 olguda mediastinal veya hiler lenf nodu büyümesi eşlik edebilir(30). Olguların % 20-45'inde kavitasyon görülür. Kavite cidarı kalın ya da ince olabilir. Tek veya daha çok sayıda olabilir(29). Uygun tedavi sonrasında kavite tamamen kaybolabilir veya kistik bir yapı olarak kalabilir. Tüberkülom, tek veya küçük nodüllerin eşlik ettiği 1 cm'den büyük tek nodül varlığına denir. % 5 olguda tüberkülom görülür(31). Tüberkülom, yuvarlak ya da oval şekilli çoğunlukla üst lob yerleşimli, 1-4 cm boyutunda, tipik olarak düzgün sınırlıdır(32). Ana lezyon komşuluğunda satellit nodüller bulunabilir. Tüberkülom, uzun süre stabil kalır ve çoğunlukla kalsifiye olur. Kalsifikasyon çoğunlukla diffüzdür, nadiren santral veya punktat olabilir(33). Sentrilobüler yerleşim ve dallanan lineer opasiteler görülebilir. Bu görünüme, tomurcuklanan ağaç manzarasına benzetilmiştir. Bu lezyonlar, bronşiyal lümenindeki nekrotik materyal ve komşu parankimdeki eksudanın varlığı ile ilişkilendirilmiştir(30). 1-2 mm boyutunda çok sayıda küçük nodül olarak izlenen milier görünümde olabilir. Sıklıkla sekonder lobül içerisinde rasgele dağılım gösterir(34). Daha az oranda alt zon infiltrasyonu, masif plevral efüzyon, kitle, pnömotoraks ve buzlu cam infiltrasyonu görülebilir. DM, KBY,

HIV pozitif veya başka bir nedenle bağışıklığı baskılanmış hastalarda bu atipik lezyonlar görülebilir(4,26).

Hastalığın iyileşme dönemi sonrasında fibrotik değişiklikler, kalsifik lezyonlar ve bronşektazi izlenebilir. Bronşektazi %60 bilateral seyreder. Bronşektazi en çok üst lobda görülür(35).

2.1.5.2.1. Paradoks Reaksiyon

Tüberküloz hastalığı için etkin tedavi alan, ilaçlarını düzenli kullanan ve tedavisi başarılı süren hastalarda bazı durumlarda radyolojik kötüleşme olması durumudur. Özellikle HIV + olan tüberküloz tedavisi alan hastalarda bağışıklık yanıtının düzelmesi sonucunda oluşur. Bu duruma bağışıklığın geri gelmesine bağlı enflamatuvar sendrom denir(36).

2.1.5.3. Laboratuvar ve Mikrobiyoloji

2.1.5.3.1. Tüberkülin Deri Testi (TDT)

Bireyin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını (tüberküloz enfeksiyonu) gösterir. Hastalığın tanısında direkt bir etkisi yoktur, dolaylı olarak yardımcı olur(4).

Deri testinin dayanağı; basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberküloz basili ile enfekte olan bireylerde gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu oluşturmasıdır(4).

Sentetik kültür ortamında üretilen tüberküloz basilinın ısı ile öldürölüp, filtrelenmesiile izole edilen ve túbekülin denilen antijenik protein presipitasyonu içeren solüsyon elde edilir. Bu solüsyona PPD (Purified Protein Derivative, Saflaştırılmış Protein Türevi) denir. PPD solüsyonunun içeriğı çoğunluğu 10.000 Da molekül ağırlığında küçük proteinlerden, daha az oranda polisakkarit ve lipidlerden oluşur. 1939 yılında Seibert ve Glenn tarafından üretilmiştir. Üretilen bir parti PPD, PPD-S olarak adlandırılmıştır ve uluslararası standart olarak kullanılmaktadır(37).

PPD-S'in standart 5-tüberkülin ünitesi (TÜ) dozu; 0,1 mg/ 0,1 ml dozdaki PPD-S'in gecikmiş deri aktivitesi olarak adlandırılır. Ticari PPD solüsyonlarının standart test dozu, PPD-S'teki 5TÜ'deki biyolojik olarak eşdeğerdeki doz olarak belirlenir(37).

PPD solüsyonunun yüzeylere yapışmasının azaltılması için Tween 80 deterjanı eklenir. Bu yapışmanın en aza indirilmesi için enjektöre çekildiğinde en kısa sürede uygulanmalıdır. Işık ve ısıya dayanıksız olduğu için, karanlıkta tutulmalı ve buzdolabında +2 ile +8 °C'de saklanmalıdır(4).

Tüberkülin reaksiyonu; enfeksiyon ile daha önce duyarlanmış T hücreleri deri testinin yapıldığı alana gelir ve lenfokin salarak gecikmiş tip immün yanıtı neden olur. Salınan lenfokinler o bölgede vazodilatasyon, ödem, fibrin birikimine ve diğer enflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve endurasyon (kabarıklık, sertlik) oluşur. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimum seviyeye ulaşır. Kaybolması günler alır(4).

PPD solüsyonu Mantoux yöntemi ile uygulanır. İntradermal olarak 26-27 gauge iğnelerle ön kola (genellikle volar yüze) 0,1 mL olarak uygulanır. Uygun enjeksiyonda 6-10 mm çaplı kabarıklık oluşur. Uygun olmayan enjeksiyon da, ilk uygulama alanından birkaç cm uzak bir yerde ikinci test dozu uygulaması yapılır(4).

Birey tüberküloz basili ile karşılaşmış ise testin uygulanmasını takiben 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi ve endürasyon oluşur. Endürasyonun çapı önemlidir. 48-72 saatlerde şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak endürasyonun ön kolun doğrultusuna dik olan çapı ölçülür. Test yerinde ek tedavi gerektirmeyen bül, vezikül ve benzeri reaksiyonlar görülebilir(4).

Ülkemizde BCG (Bacille Calmette-Guerin) aşılama rutin olarak uygulanmaktadır. TDT reaksiyonunun değerlendirilmesi için ülkemizde kullanılan kriterler Tablo III'de verilmiştir(4).

Tablo III. Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi (TDT) Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri(4) (**BCG:** Bacille Calmette-Guerin)

BCG'lilerde	
0 – 5 mm*	Negatif
6 – 14 mm*	Negatif (BCG ve NTM bağlı olabilir)
15 mm ve üzeri	Pozitif
BCG'sizlerde	
0 – 5 mm*	Negatif
6 – 9 mm*	Negatif (NTM bağlı olabilir)
10 mm ve üzeri	Pozitif
Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir	

* Erişkin bağıışıklık sisteminde sönme olabileceği için ilk TDT negatif sonuçlanabilir. Bu nedenle ilk testi takiben 1-4 hafta içinde Booster etki (test güçlendirici) için ikinci test yapılır. İkinci test sonucu esas alınır ve kayıt edilir. Bu ikili TDT uygulaması temaslı bireylerde uygulanmaz(4).

** Bağıışıklığı baskılanmış kişiler; HIV pozitif AIDS hastaları, diyaliz tedavisi alan KBY hastaları, uzun süreli kortikosteroid tedavisi (2 - 4 hafta boyunca 15mg/gün prednizolon ve eşdeğeri) alan hastalar, solid organ veya hematolojik transplantasyon öyküsü olan hastalar, bağıışıklığı baskılayan tedavi alan hastalar, retiküloendotelial sistem malignitesi olan hastalar bu gruptadır(4).

PPD, aktif hastalık varlığını göstermez. Miliyer tüberküloz, tüberküloz menenjit gibi ağır tüberküloz formlarında PPD %25 yalancı negatif sonuçlanabilir(38). Tedavi sonrasında pozitifleşir. Yalancı negatiflik yapan nedenler Tablo IV'de verilmiştir(4, 39).

Tablo IV. Tüberküline Yanıtı Azaltan Faktörler(4,39)

Test edilen kişiye ait faktörler	• Enfeksiyonlar ◦ Viral (kızamık, kabakulak, suçiçeği, HIV) ◦ Bakteri (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) ◦ Mantar (Güney Amerika blastomikozu) • Canlı virüs aşıları (kızamık, kabakulak, suçiçeği, polio) • Metabolik bozukluklar (KBY) • Protein düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi) • Lenfoid organ hastalıkları (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz...) • İlaçlar (kortikosteroid, bağışıklığı baskılayan ilaçlar...) • Yaş (yenidoğan, yaşlılık) • Stres (cerrahi, yanık, mental hastalık, graft versus host...)
Kullanılan tüberküline ait faktörler	• Uygunsuz depolama • Uygunsuz sulandırma • Kimyasal denatürasyon • Kontaminasyon • Yapışma (adsorbsiyon)
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler	• Çok az antijen enjekte etmek • Deri altına enjeksiyon • Enjektöre çektikten sonra geç uygulama • Diğer deri testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler	• Deneyimsiz okuyucu • Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar • Kayıt hataları

2.1.5.3.2. İnterferon Gama Salınım Testi (İGST)

Mycobacterium tuberculosis antijenlerine karşı hücresel immün yanıtı ölçer. Daha önce duyarlanmış T hücreleri bu antijenlerle tekrar uyarıldığında antijenden salınan INF- γ in vitro olarak ölçülür. Bu testlerde *Mycobacterium tuberculosis*'e özgü RD 1 (Region of Difference, farklılık bölgesi) bölgesindeki genler ile kodlanan ESAT 6 (Early- Secretory Antigenic Target 6) ve CFP 10 (Culture Filtrate Protein 10) antijenleri kullanılır. Bu antijenler, ayrıca NTM'lerden *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium flavescens*'de bulunur. Antijenler, *Mycobacterium bovis-bacillus Calmette-Guerin* (BCG)'de bulunmadığı için TDT'ye kıyaslandığında spesifitesi daha yüksektir(4).

Günümüzde iki ticari İGST bulunur. Birincisi ELİSA temelli testtir. ESAT 6 ve CFP 10 antijenlerine karşı T hücrelerinden salınan INF- γ düzeyini ölçer. İkincisi ELISPOT temelli testtir. ESAT 6 ve CFP 10 antijenlerine karşı INF- γ üreten T hücre sayısını ölçer(4).

İGST ve TDT aktif hastalık tanısı koymak için kullanılmamaktadır. Ayrıca tanıda, çocukluk çağı tüberküloz tanısında, latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı koymak için kullanılır(4).

2.1.5.3.3. Bakteriyolojik Araştırma

Bakteriyolojik tanı amacıyla değişik materyaller kullanılabilir. Bu materyaller; balgam, bronşiyal lavaj, açlık mide suyu, plevral- perikardiyal- peritoneal- serobrospinal- interartikuler sıvı, doku örnekleri, idrar, abseden ve yara örnekleri olabilir(4).

Mikrobiyolojik laboratuvar tanının esası, klinik örnekten hazırlanan yaymanın çeşitli boyama yöntemleri ile besiyerleri kullanılarak tüberküloz basilinin üretilmesidir. Örnekler öncelikli olarak mikroskopik olarak incelenmelidir. Balgam örneğinin teksif inceleme yapılması durumunda tanı oranını % 18 arttırdığı gösterilmiştir(40). Bu yöntemin dezavantajı pozitiflik için örneğin mililitresinde en az 5.000 kadar bakteri bulunması gerekliliği ve duyarlılığının düşük olmasıdır. Pozitiflik; örneğin türü ve kalitesi, içerdiği bakteri miktarı, uygulanan teknik, yaymanın hazırlanması, boyanması ve değerlendirme işlemlerinin kaliteli yapılmasına bağlıdır. Direkt mikroskopik inceleme, bulaştırıcı olan yayma pozitif akciğer tüberkülozunun erken tanısında önemlidir(4).

Mikobakterilerin hücre duvarları lipidler açısından zengindir. Bu nedenle özel boyama yöntemleri ile boyandığında boyayı asit-alkol solüsyonları ile bırakmadıkları için aside direnli basil (ARB) olarak adlandırılır. Mikroskopik tanıda iki farklı boyama yöntemi kullanılır; karbol fuksin boyama (Erlich Ziehl Neelsen (EZN) veya Kinyoun) ve florokrom boyama. Sonuç yayma pozitiflik derecesine göre raporlanır (Tablo V)(4).

Tablo V. Yaymaların Değerlendirme Kriterleri(4)

	Görülen ARB sayısı		
	Karbol Fuksin Boyama	Florokrom Boyama	
	x1000	x250	x400
Negatif	0	0	0
Şüpheli, tekrar	1-2/300 alan	1-2/30 alan	1-2/70 alan
1+	1-9/100 alan	1-9/10 alan	2-18/50 alan
2+	1-9/10 alan	1-9/1 alan	4-36/10 alan
3+	1-9/1 alan	10-90/1 alan	4-36/10 alan
4+	>9/1 alan	>90/1 alan	>36/1 alan

Yüksek özgülüğü bulunmasına rağmen ARB'nin negatif sonuçlanması hastalığı dışlamaz, aynı zaman da her ARB pozitifliği de aktif tüberküloz hastalığını göstermez(4).

Moleküler yöntemlerle basilin gösterilmesi de tanı açısından önemlidir. Ancak tanıda altın standart kültürde *Mycobacterium tuberculosis*'in üretilmesidir. Kültür yapılması, tüberküloz basilinın üremesine, tanımlanmasına ve ilaç duyarlılık testi için önemlidir. Tüberküloz basilinın üremesi için alınan örnekte 10 – 100 basil olması yeterlidir. Bu nedenle mikroskopik incelemeden daha duyarlıdır. *Mycobacterium tuberculosis*'in genel besiyerlerinde üremezler. Özelleştirilmiş besiyeri gereklidir(4).

Kültür yapılması için, gliserol ve asparajin içeren yumurta temelli veya agar temelli katı besiyeri, serum ve sığır albümini ile zenginleştirilmiş sıvı besiyeri geliştirilmiştir. Örnekler hem sıvı hem katı besiyerine ekilmelidir. *Mycobacterium tuberculosis*'in bölünme süresi 18- 24 saate kadar uzadığı için üreme süresi daha uzundur. Kültürde üreme 6-8 hafta (ortalama 2-3 hafta) sürebilir. Sıvı besiyerinde üreme daha hızlı olmaktadır. Konvansiyonel sıvı besiyerinin yerine daha hızlı sonuç veren sıvı bazlı otomatize kültür sistemlerinin kullanımı daha yaygındır(4).

Katı besiyerlerinde ortalama 3-4 haftada üreme olurken sıvı besiyerlerinde 1-2 haftada olabilir. Katı besiyerinin avantajı kontamine kolonilerde de üremenin görülebilmesidir. Kontamine mikroorganizmaların üremelerini önlemek için malaşit yeşili gibi inhibitörler veya çeşitli antibiyotikler kullanılabilir(4).

Katı kültüründeki üremeler skorlanarak raporlanması Tablo VI'da gösterilmiştir(4).

Tablo VI. Katı Kültürdeki Üremenin Skorlanarak Raporlanması(4)

Kültür Bulgusu	Rapora Yazılacak Not
ARB pozitif koloni yoksa	Üreme olmadı
1-19 koloni	ARB pozitif basil üredi
20-100 koloni	ARB pozitif basil üredi (1+)
100-200 koloni	ARB pozitif basil üredi (2+)
200-500 koloni	ARB pozitif basil üredi (3+)
>500 koloni	ARB pozitif basil üredi (4+)
Tür ayrımı yapılmış ise üreyen mikobakterinin adı, yapılmamış ise ARB + basil üredi yazılır.	

Kültürde üreme olması sonrasında *Mycobacterium tuberculosis*'in NTB'lerden ayrılması için tiplendirme yapılması gereklidir. Bu amaçla immünokromatografik yöntem kullanılır. Bu yöntemde *Mycobacterium tuberculosis*'e özgü MPB64 (MPT-64) antijeni

saptanır(4). Uygulaması kolay, basit, hızlı bir testtir. *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM'in kendi içinde tür tanımlamasında ise daha çok moleküler testler kullanılır. Bu amaçla en sık kullanılan test ters hibridizasyon testleridir. Bu yöntemler ile sonuç elde edilemez ise DNA dizi analizi kullanılabilir. Tür tanımlaması yapılamadığı durumlarda *Mycobacterium tuberculosis* olarak tespit ediliyorsa ‘*Mycobacterium tuberculosis kompleks*’, NTM tespit ediliyorsa ‘tüberküloz dışı mikobakteri’ olarak raporlanır(4).

Her hasta için etkin bir tedavi verebilmek için erken dönemde ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılmalıdır. İDT, kültüre dayalı ve moleküler yöntemler ile değerlendirilebilir. İlaç direnci kuşku olan hastalarda moleküler yöntemler kullanılarak öncelikli olarak RİF (Rifampisin) direnci bakılması önerilmektedir. RIF (Rifampisin) direnci pozitif ise birinci ve ikinci seçenek tüberküloz ilaçlarına İDT yapılmalıdır. Tedavinin 3. ayında kültür de hala üreme varsa ilaç duyarlılık testi mutlaka tekrarlanmalıdır(4).

Yayma negatif kültür pozitif olan hastalara yayma negatif tüberküloz hastalığı denir.

2.1.5.3.4. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT)

Günümüzde dört farklı alanda kullanılmaktadır. Tüberküloz tanısında, mikobakterilerin alt gruplarının tayininde, ilaç direncinin değerlendirilmesinde ve tüberküloz moleküler epidemiyolojisinde kullanılır.

Tüberküloz tanısında; gerçek zamanlı PCR testi en sık kullanılan yöntemdir. Tanının hızlı saptanması ve erken tedavi başlanması için önemlidir. Bu yöntem hem canlı hem de ölü basilleri gösterir. Bu nedenle klinik ve diğer yöntemler ile korele olarak değerlendirilmelidir. Yayma pozitif iken NAAT negatif ise TB dışı ARB pozitifliği yapan etkenler araştırılmalıdır. Yayma negatif iken NAAT pozitif ise TB hastalığı düşünülmelidir. NAAT negatif olması TB hastalığını dışlamaz. Tüberküloz tedavisi almış hastalarda NAAT ölü basilleri de göreceği için pozitif sonuçlanabilir. Bu nedenle aktif TB hastalığı tanısını koyamaz. TB tedavisinin bakteriyolojik takibinde kullanılmaz(4).

Mikobakteri tür tayini hem TB hem NTB varlığında kullanılabilir. Mikobakteri türlerinin nükleik asit temelli yöntemler ile değerlendirilmesidir. Sırasıyla 16S rDNA, hsp65, 16S- 23S intergenik bölge konvansiyonel analizi ile elde edilir. Kullanılan yöntemler; ters hibridizasyon testler, PCR- restriksiyon enzim analizi (PRA), spoligotipleme ve dizi

analizidir. TDM, klinik ve radyolojik olarak düşünülüyorsa alt tiplendirmesi yapılmalıdır. BCG ilişkili enfeksiyon şüphesinde ve şüpheli hayvan teması durumunda *Mycobacterium tuberculosis* tiplendirmesi yapılmalıdır. BCG ilişkili enfeksiyon şüphesi oluşturabilecek durumlar; mesane tümörü nedeniyle BCG tedavisi alanlar, iki yaş altı çocuklar ve İDT’de izole pirazinamid direnci saptanması olarak kabul edilebilir(4).

İlaç direnci saptanmasında da nükleik asit temelli yöntemler kullanılır. Bu yöntemler ile ilaç direnci gelişimine neden olan mutasyonlar değerlendirilir. Bu amaçla gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, ters hibriditasyon ve dizi analizi testleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan şekli ise tanı ile eş zamanlı RIF (Rifampisin) direnci tayinidir. RIF (Rifampisin), INH (İzonazid), kinolon direnci saptanmasında da kullanılabilir. Moleküler direnç testleri, RIF direnci ve çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) olduğundan şüphelenildiği durumlarda kullanılmalıdır. Bu durumlar ise; yüksek direnç oranı olan ülke veya yerden gelmiş olmak, ÇİD-TB teması olması, tedaviye yanıtızsız olması (tedavinin üçüncü ayında hala yayma pozitif veya tedaviye klinik yanıtızsız hasta), önceki tedavi öyküsü, önceden tedavi almış aktif hasta ile temas öyküsünün olması olarak kabul edilir(4).

Tüberküloz epidemiyolojisinde, gen tipini belirleyerek bulaşma dinamiği izlenebilir. Genotiplendirme de *Mycobacterium tuberculosis* izolatları arasındaki klonal ilişki gösterilir. Bu amaçla kullanılan yöntemler spoligotiplendirme, IS6110 RFLP, MURI-VNTR ve tüm genom dizilemedir. Tüberküloz kontrol programının etkinliğinin değerlendirilmesi, epidemiyolojisinin anlaşılması, *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının karakterlerinin belirlenmesi, yeni bulaş için risk gruplarının belirlenmesi, bulaşın ulusal ya da uluslararası şüpheli tüberküloz bulaşının doğrulanması, reenfeksiyon-reaktivasyon ayrımının yapılması ve laboratuvar çapraz kontaminasyonlarının tespit edilmesi için NAAT genotiplendirme amacıyla kullanılır(4).

2.1.5.3.5. Seroloji

Tanı amaçlı güvenilir serolojik bir test bulunmamaktadır. HIV+ ve CD4 T lenfosit düşük grupta tüberküloz tanısı için idrarda lipoarabinomannan (LAM) bakılması gündeme gelmiştir(41).

2.1.5.3.6. Hücre Sayımı ve Biyokimyasal Testler

Plevra, beyin omurilik, perikardiyal mayi gibi vücut sıvılarından alınan örneklerden hücre sayımı ve biyokimyasal testler yapılmalıdır. Örneklerden adenoazin deaminaz (ADA) ölçümü yapılmalıdır(42).

2.1.5.3.7. Histopatoloji

Dokudan alınan örneklerde özellikle kazeifikasyon nekrozu içeren granülomatöz inflamasyon görülmesi tüberküloz tanısı için önemlidir. Lenf nodu gibi eksizyonel biyopsilerde nekroz makroskopik olarak da gözlenebilir. Biyopsi örneklerinde kazeifikasyon nekrozu görülmemesi tüberküloz hastalığını dışlamaz. Langhans tipi dev hücre görülmesi ise tanının güçlendirici faktörlerindendir(4).

2.1.6. Olgu Tanımları

Tüberküloz tanısı alan hastaların tedavi rejimlerinin belirlenebilmesi için kullanılır.

Bakteriyolojik Olarak Doğrulanmış TB; yayma, kültür ya da moleküler test ile pozitif bulunan hastaları tanımlamak için kullanılır.

Klinik Tanı Alan TB; klinisyen tarafından aktif TB düşünülen ve tedavisi planlanan ancak bakteriyolojik olarak doğrulama kriterlerini karşılamayan olgular için kullanılır. Histopatoloji tanı da bu gruptadır.

Bakteriyolojik olarak doğrulanmış ve klinik tanı alan TB olguları; önceden tedavi görüp görmemesi, hastalığın tutulduğu organ veya organlar ve bakteriyolojik durum kullanılarak sınıflanır(4).

2.1.6.1. Önceki Tedavi Öykü Durumuna Göre Olgu Tanımı

2.1.6.1.1. Yeni Olgu

Tüberküloz tedavisi almamış ya da bir aydan daha kısa süre tedavi almış olgulardır.

2.1.6.1.2. Önceden Tedavi Görmüş Olgu

En az bir ay süre ile tüberküloz tedavisi görmüş olgudur. Nüks, takip dışı kalıp dönen ve tedavi başarısızlığından gelen olgu tanımlarını kapsamaktadır.

2.1.6.1.2.1. Nüks Olgusu

Tüberküloz tedavisini başarıyla tamamlamış ve yeniden TB tanısı almış olgulardır. Hastalık birden fazla nüks edebilir.

2.1.6.1.2.2. Takip Dışı Kalıp Dönen Olgusu

Tedaviye iki ay yada daha uzun süre ara verdikten sonra yeniden TB tanısı olan olgular için kullanılır.

2.1.6.1.2.3. Tedavi Başarısızlığından Gelen Olgusu

Yeni tanı almış ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan örneklerde basilin gösterildiği olguları tanımlar.

2.1.6.1.3. Nakil Gelen Olgusu

Başka bir dispanserde tedavi başlanan sonrasında devir alınan olgular için kullanılır.

2.1.6.1.4. Diğer Önceden Tedavi Görmüş Olgusu

Tüberküloz tedavisi almış ancak tedavi sonucu bilinmeyen olgular için kullanılır.

2.1.6.2. Organ Tutulumuna Göre Olgusu Tanımı

2.1.6.2.1. Akciğer Tüberkülozu

Akciğer parankimini ya da trakea bronş ağacını tutan TB olguları için kullanılır.

2.1.6.2.2. Akciğer Dışı Tüberküloz (AD-TB)

Akciğer parankimi ve bronş ağacı dışındaki organlardan kaynaklanan TB hastalığını tanımlar. Plevral efüzyon ve toraks içi lenf nodu tutulumu da AD-TB olarak kabul edilir.

2.1.6.2.3. Akciğer ve Akciğer Dışı Tüberküloz

Akciğer TB ve AD-TB birlikteliğini tanımlar. Miliyer TB bu gruptadır. Plevra TB ile birlikte balgamda basil gösterilmesi durumunda, akciğer ve AD-TB kabul edilir.

Çalışmamız da yıllara göre akciğer ve AD-TB vaka oranlarımızı araştırdık

2.1.6.3. Bakteriyolojik Olgu Tanımı

2.1.6.3.1. Yayma Pozitif Akciğer Tüberkülozu

Alınan iki balgam, lavaj, mide açlık suyu örneklerinde yayma ile ARB gösterilen ya da alınan örneklerden birinde ARB pozitif ve radyolojik bulguları TB ile uyumlu olup klinisyen tarafından TB tedavisi planlanan ya da alınan örneklerden birinde ARB ve kültür pozitifliği olan olguları kapsar(4).

2.1.6.3.2. Yayma Negatif Akciğer Tüberkülozu

Alınan örneklerinde yaymaları negatif olan ancak kültürde üreme olan olgular ve klinik ve radyolojik olarak TB ile uyumlu olgularda üç balgam yayması negatif sonuçlanan ve en az bir hafta geniş spektrumlu antibiyotik kullanmasına rağmen klinik düzelme sağlanamayan ve ayırıcı tanımlar ekarte edildikten sonra TB tedavisi planlanmış olguları tanımlar(4).

2.1.6.3.3. Moleküler Test Pozitif Akciğer Tüberkülozu

Alınan örneklerden yaymaların negatif sonuçlandığı ancak moleküler test pozitif olan olguları tanımlar.

2.1.7. Tüberküloz Hastalığı Tedavisi

Ülkemizde TB tedavisinin ilkeleri; kısa süreli standart tedavi rejimlerinin seçimi, ilaçların doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ile düzenli kullanımının sağlanması ve ilaçların yeterli süre kullanımının sağlanmasıdır.

Tüberküloz tedavisinde başarıyı etkilen en önemli faktör ilaçlardır. Tedavi başlangıcında dördlü standart tedavi verilmelidir. İdame tedavisi için en az iki ilaç ile devam edilmelidir. TB ilaçlarının düzenli, birlikte ve yeterli sürede kullanımı ile,

- Bakterisidal etki ile basiller öldürülerek hastalık şiddetini hafifletilir, bulaş azaltılır ve ölümleri engellenir(43).
- Sterilize edici aktivite ile nüksü önlemek amacıyla tedavi tamamlandıktan sonra yaşamını devam ettiren basillerin temizlenmesini sağlar(44).
- Direnç gelişimini önleyici aktivite ile tedavi sırasında ilaç direnci gelişimi önlenir(45).

Tüberküloz tedavisinin etkili olmasını ve başarılı sonuçlanmasını etkileyen faktörler Tablo VII’de verilmiştir(4).

Tablo VII. Tüberküloz tedavi seyrini ve sonucunu etkileyen faktörler(4)

Hastaya Ait	• Yaş • Komorbidite • Bağışıklık durumu • Beslenme • Alkol tüketimi • Sigara kullanımı
Genetik	• İlaç emilim ve metabolizma özellikleri • Toksikite yatkınlığı • Bağışıklık
Radyolojik	• Hastalığın yaygınlığı • Kaviter lezyonların bulunması ve boyutları
Mikrobiyolojik	• Tedavi başlangıcındaki basil yükü • İkinci ve üçüncü ayda kültür pozitifliği
Basilin özelliği	• İlaça tolerans • Suşların ilaçlara duyarlılığı
Hasta programının özelliği	• Tedaviye uyum • Doğrudan gözetimli tedavi • Destek ve yardımlar
Tedavi rejimi	• Etkin ilaç sayısı • Bakterisidal etki • Sterilize edici etki • Sinerji • Antagonizm • Tedavi süresi
Farmakokinetik	• Emilim • Metabolizma • Proteine bağlanma • Atılım • Uygulanan ilaç miktarı

Hastalık nüksünü belirleyen en önemli faktörler; yaygın hastalık, kaviter hastalık varlığı, tedavinin ikinci ve üçüncü ayında kültür pozitifliğinin devam etmesi yani tedaviye yanıtın yavaş olmasıdır(4).

2.1.7.1. Tedavi Rejimleri

Olgu tanımına göre tedavi rejimleri belirlenir. Başlangıç ve idame tedavisi olmak üzere iki basamaklı tedavi uygulanır(4).

Başlangıç döneminin amacı, hızlı çoğalan basillerin temizlenmesidir. Bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivite bu dönemde etkindir. Dört ilaç ile tedavi başlanır ve ilaç duyarlılığı olan olgularda 2 ay sürer. Bu dönemde tedavi terki ilaç direnç gelişimine neden olabilir(4).

İdame döneminin amacı sterilizasyondur. Genellikle 4 aydır. Bazı durumlarda 7 - 10 ay olabilir. Bu dönemde tedavi terk edilirse yeniden hastalık oluşması durumunda genellikle basiller ilaç duyarlıdır(4).

Yeni olgularda 2 ayı tamamlamak üzere İzonyazid, Rifampisin, Etambutol, Pirazinamid tedavisi başlanır. İkinci ayın sonunda balgam yayma yeniden yapılır ve ARB negatif ise idame dönemine geçilir. ARB pozitif ise başlangıç tedavisi bir ay daha uzatılır. Üçüncü ayın sonunda balgam ARB negatif ise idame tedaviye geçilir. İdame döneminde 4 ay boyunca İzonyazid ve Rifampisin tedavisi verilir. Üçüncü ayın sonunda balgam ARB pozitif ise aynı tedavi ile dirençli TB tedavisi yapan bir merkeze sevk edilir. Başlangıçta kavitesi olan ve ikinci ayda kültür pozitifliği devam eden olgularda tedavinin 9 ay verilmesi önerilmektedir. Kemik ve eklem TB’de 9 ay tedavi, santral sinir sistemi TB’de 12 ay tedavi verilir(4).

Takip dışı kalıp dönen olgu, nüks olgu grubunda, Rifampisin duyarlılığına bakılır. Duyarlı ise yeni olgu tedavi planına uyulur. Rifampisin dirençli ise dirençli TB tedavisi yapan merkezlere yönlendirilir. Rifampisin direni bakılamıyorsa, beşli tedavi İzonyazid, Rifampisin, Etambutol, Pirazinamid, Streptomisin başlanır. İki ay beşli tedavi ile devam edilir. Nüks olgularda bir ay İzonyazid, Rifampisin, Etambutol, Pirazinamid tedavisi verilir ve beş ay verilmesi için İzonyazid, Rifampisin, Etambutol idame tedavisine geçilir(4).

Tedavi başarısızlığından gelen olgu ve ilaç dirençli olgular, dirençli TB tedavisi yapan bir merkeze sevk edilir.

İlaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır. İzonyazid, Fenitoinin serum konsantrasyonunu artırabilir. Etambutol kullanımında hipotiroidizm olasılığı artar. Rifampisin'in diğer ilaçlar ile etkileşimi yüksektir. Bu nedenle kullanılan ilaçların etkileşiminin olup olmadığı kontrol edilmelidir(4).

İlaç yan etkilerinin gelişmesi durumunda, ilaç duyarlılık testi sonuçlarına göre, ek hastalıklar nedeniyle ve ilaçların temin edilememesi nedeniyle ilaç değişikliği yapılması gerekebilir(4).

Genel durum bozukluğu olan, ilerlemiş hastalığı olan, TB menenjit olguları, ciddi hemoptizi varlığında, kontrolsüz DM, KBY ve kronik karaciğer hastalığı olan olgular, ilaç alerjisi, ilaca bağlı hepatit gibi ek durumlarda, yatırılması gereken ek hastalık varlığında, TB tanısının kesinleştirilmesi gerekiyorsa, bakıma muhtaç ve evsizler hastaneye yatırılarak tetkik edilip tedavi verilmelidir (4).

2.1.7.2. Birinci Basamak Tüberküloz İlaçları ve Özellikleri

Birinci basamak tüberküloz ilaçlarının günlük erişkin dozları Tablo VIII'de verilmiştir.

Tablo VIII. Birinci Seçenek TB İlaçlarının Günlük Erişkin Dozları(4)

	mg/kg	Maksimum doz, mg
İzonyazid	5 (4-6)	300
Rifampisin	10 (8-15)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	2000
Etambutol	20 (15-20)	1500
Streptomisin	15 (12-18)	2500

2.1.7.2.1. İzonyazid

Mikolik asit sentezini inhibe eder, bakterilerin çoğalmasını engelleyerek bakterisidal etki gösterir. Karaciğerden metabolize edilir. Emilimi hızlıdır. Yiyeceklerle emilimi azalır. Tüm vücut sıvı, dokulara ve santral sinir sistemine iyi dağılır. İdrarla 24 saat içinde inaktif metabolitler şeklinde atılır(4).

Erişkinlerde günlük 5mg/kg (4-6mg/kg) ve maksimum 300mg, haftada üç kez gözetimli tedavide 10mg/kg (8-12mg/kg) maksimum 900mg, çocuklarda günlük 10-15mg/kg maksimum 300mg dozunda verilir(4).

En sık yan etkileri deri döküntüsü, ateş, bulantı gibi yakınmalardır. Periferik nöropati yan etkisi günlük 10 mg piridoksin verilerek önlenabilir. Periferik nöropati gelişmesi durumunda 50-75mg piridoksin verilir. Optik nörit, toksik psikoz, konvülziyonlara neden olabilir. Fenitoin metabolizmasını inhibe ederek konvülziyon riskini artırır. İlacın kesilmesi gerekebilir. Hepatotoksiktir. Semptomatik hepatitte ilacın kesilmesi gerekir. Sistemik lupus eritematozus benzeri sendrom, hipersensitivite reaksiyonları, anemi, artraljiye neden olabilir. Monoamin içeriği yüksek besinler ile monoamin zehirlenmesi görülebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve aşırı duyarlılık durumunda kullanımı kontrendikedir(4).

Fenitoin, karbamazepin, disülfiram metabolizmasını inhibe eder. Benzodiazepin, serotonerjik antidepresan, disülfiram, varfarin ve teofilin toksisitesini arttırabilir(4).

Gebelikte kullanımı güvenlidir. Gebelerde günlük 25mg piridoksin eklenmesi önerilir. Renal yetmezlikte güvenilirdir(4).

2.1.7.2.2. Rifampisin

mRNA transkripsiyonunu ve sentezini engelleyerek protein sentezini inhibe eder. Bakterisidal etki gösterir. Sterilize edici etkisi en yüksek olandır. Emilimi hızlıdır. Yiyeceklerle emilimi azalır. Enterohepatik dolaşıma uğrar. Karaciğerde deasetilasyon ile metabolize olur, gaita ile atılır. Santral sinir sistemi serum düzeyinin %10-20'si kadardır ancak klinik etkinliği yeterlidir(4).

Erişkinlerde günlük 10mg/kg (8-12mg/kg) ve maksimum 600mg, haftada üç kez gözetimli tedavide 10mg/kg (8-12mg/kg), çocuklarda günlük 10-20mg/kg maksimum 600mg dozunda verilir(4).

Karın ağrısı, bulantı, kusma gibi gastrointestinal reaksiyonlar ve deri döküntüleri oluşabilir. Aralıklı tedavide ateş, grip benzeri tablo, trombositopeni, geçici oligüri, hemolitik anemi gelişebilir. Günlük ilaç uygulamasına geçişle bu etkiler düzelebilir. HIV pozitif olgularda eksfoliyatif dermatit görülme riski artar. Jinekomasti gelişebilir. Hepatotoksiktir.

Aşırı duyarlılık ve aktif karaciğer hastalığında verilmesi kontrendikedir. Böbrek yetmezliği, diyalize veya trombositopeniye neden olmuş ise ilaç bir daha kullanılmaz. Vücut sıvılarını kırmızı/turuncuya boyar. Bu durum müdahale gerektirmez(4).

Sitokrom p450 sistemini kullanan ilaçlar ile etkileşir. Bu ilaçlar grubunda; antienflamatuar ilaçlar, hormonal tedavi ilaçları, varfarin, teofilin, antikonvülzanlar, kardiyovasküler sistem ilaçları, sülfanilüre grubu antidiyabetikler, hipolipidemik ilaçlar, benzodiazepinler bulunur. Oral kontraseptiflerin etkisini azaltacağı için yüksek doz östrojen içerenler kullanılmayı veya başka bir kontraseptif yöntem seçilmelidir(4).

Gebelerde kullanımı güvenlidir. Rifampisin kullanan anneden doğan bebekte kanama riski olduğundan vitamin K uygulaması yapılmalıdır. Renal yetmezlikte doz ayarlama gerekmez(4).

2.1.7.2.3. Pirazinamid

Nikotinamid sentetik analogudur. Zayıf bakterisidal etki gösterir. Kuvvetli sterilize edici aktivite gösterir. Asit ortamında daha etkilidir. Makrofajların sitoplazması asit ortamdır. Hastalığın aktif ilk iki ayında makrofaj yoğunluğu fazla olduğu için ilk iki ayda kullanılmalıdır. Karaciğerden metabolize edilir. Renal atılım gösterir. Emilimi hızlıdır. Yiyeceklerle emilimi azalır. Tüm vücut sıvı, dokulara ve santral sinir sistemine iyi dağılır. Beyin omurilik sıvısına serbest geçer(4).

Erişkinlerde günlük 25mg/kg (20-30mg/kg) ve maksimum 2g, haftada üç kez gözetimli tedavide 35mg/kg (30-40mg/kg), çocuklarda günlük 15-30 mg/kg maksimum 2g dozunda verilir(4).

Bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalara, daha az sıklıkla deri döküntüsüne, artraljiye, nadiren sideroblastik anemiye ve fotosensitif dermatite neden olabilir. Renal tübüllerden sekresyonu engelleyerek hiperürisemiye neden olur. Genellikle tedavi gerektirmez. Antiinflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Nadiren allopürinol tedavisi gerektiren hiperürisemiye neden olur. Gut alevlenmelerine neden olabilir. DM hastalarında kan şekeri regülasyonunu zorlaştırabilir. Aktif karaciğer hastalığında, aşırı duyarlılıkta ve porfiriada kontrendikedir(4).

Gebelikte kullanımı güvenilirdir. Renal atılım gösterdiği için böbrek yetmezliğinde haftada 3 gün kullanılmalıdır(4).

2.1.7.2.4. Etambutol

1,2-etandiamin sentetik analogudur. Lidip ve bakteri duvar metabolizmasını inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir. *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* ve bazı mikobakteri türlerine etki eder. Bakteriyostatiktir. Yüksek dozlarda bakterisidal etki gösterir. Renal atılım gösterir. Daha az miktarda gaita ile atılım gösterir. Emilimi hızlıdır. Yiyeceklerden etkilenmez. Enflamasyon varlığında meninkslere penetre olur(4).

Erişkinlerde günlük 15mg/kg (15-20mg/kg) ve maksimum 2,5g, haftada üç kez gözetimli tedavide 30mg/kg (25-35mg/kg), çocuklarda günlük 15-20mg/kg maksimum 2,5g dozunda verilir.

Doza bağlı optik nörit, görme keskinliğinde ve renkli görmede azalma, körlüğe neden olabilir. Bacaklarda periferik nörit gelişebilir. Yaygın deri reaksiyonlarına, artralji ve hepatite neden olabilir(4).

Gebelikte ve karaciğer hastalığında kullanımı güvenilirdir. Renal atılım gösterdiği için böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmalıdır. Kreatin klirensi 70ml/dk'nın altına düşmesi durumunda doz ayarlanmalı, 30ml/dk'nın altına düşmesi durumunda haftada 3 gün verilmelidir(4).

2.1.7.2.5. Streptomisin

Streptomisin griseus'tan elde edilen aminoglikozid türevi bir antibiyotiktir. Bakterinin 30S ribozumuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bakteriyostatiktir. Bazı tüberküloz basillerine karşı bakterisidal etki gösterir. Asit ortamında etkinliği azalır. Renal atılım gösterir(4).

Erişkinlerde günlük veya haftada 3 doz şeklinde 15mg/kg (12-18mg/kg) ve maksimum 1g, 60 yaş üzerinde 10mg/kg maksimum 500-750mg, 50 kg'ın altındaki olgularda da 500-750mg dozunda verilir(4).

Nefrotoksik ve ototoksiktir. Bu nedenle bu yan etkilere sahip diğer ajanlar ile kullanımında dikkatli olunmalıdır. Diğer ajanlara örnek olarak aminoglikozit türevi diğer antibiyotikler, amfoterisin B, sefalosporinler, furosemid, vankomisin verilebilir. Nefrotoksik olması nedeniyle böbrek yetmezliğinde haftada 2 ya da 3 doz şeklinde 12-15mg/kg'dan verilebilir. Serum düzeyi takibi yapılarak verilmesi önerilir. Serum düzeyi maksimum 4ug/ml'dir. Nadir olarak hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni, lipoid reaksiyon görülebilir. Plasentayı geçtiği için gebelikte kullanılmaz. Aşırı duyarlılık, işitme bozukluğu, myastenia gravis ve gebelikte kontrendikedir(4).

2.1.7.3. Tedavide Kontrol Muayeneleri

Kontrol muayeneleri aylık olarak yapılmalıdır. Hastanın ilaçlarının düzenli kullanımı tedavinin en önemli basamağıdır. Her muayenede doğrudan gözetimli tedavi sorgulanmalıdır. Hastanın her muayenede kilosu sorgulanmalı ve kilo değişimi mevcut ise ilaç dozları yeniden ayarlanmalıdır. İlaç yan etkileri sorgulanmalıdır. Fizik muayenesinde oluşan farklılıklar dikkate alınmalıdır. Her muayenede akciğer filmi kontrolü yapılması da önerilmektedir. Tüberküloz tedavisinde yapılması gereken değerlendirmeler ve testlerin zamanları Tablo IX'da gösterilmiştir(4).

Tablo IX. TB Tedavisinde Yapılması Gereken Değerlendirme ve Testlerin Zamanları(4)

		Tedavisi Tamamlanan Aylar							
	Başlangıç	1	2	3	4	5	6	Sonraki Aylar	Tedavi Sonu
Balgam yayma ve kültür	X	X	X	X					X
İlaç duyarlılık testi	X			X					
Kilo	X	X	X	X	X	X	X	X	
Tedavi uyumu ve semptom	X	X	X	X	X	X	X	X	
Etambutol kullanılan olguda görme değerlendirilmesi	X	X	X	X	X	X	X	X	
HIV, Hepatit B ve C taraması	X								
ALT, AST, ALP, bilirubin, Hb, Hct, trombosit sayımı, kreatinin	X	X	X	X	X	X	X	X	
HbA1c (diyabet taraması)	X								

2.1.7.4. Bulaştırıcılığın Sona Ermesi

Yayma negatif olgularda en az 3 hafta etkin tedavi almış olması ve semptomların azalmış olması durumunda bulaştırıcılığın sona erdiği düşünülmektedir(4).

Yayma pozitif olgularda, yayma negatif olguya ek olarak en az 8 saat ara ile en az biri sabah alınan ilk balgam olmak şartıyla 3 ayrı balgam ARB'nin negatif olması durumunda bulaştırmıcılığın sona erdiği düşünölmektedir(4).

İlaç dirençli olgularda ise düzenli tedavi altında semptomların azalması ve alınan 3 ayrı balgam da kültür negatifliğinin gösterilmesi durumunda bulaştırmıcılığın sona erdiği düşünölmektedir.

2.1.7.5. Yan Etkilere Yaklaşım

Sıklıkla görölen yan etkiler, bulantı kusma gibi gastrointestinal ve deride görölen yan etkilerdir. Bu yan etkiler genellikle tedavinin ilk üç ayında görölmektedir(46). İlaç kesilmesini gerektirmeyen minör yan etkiler ve ilacın geçici ya da sürekli kesilmesini gerektiren majör yan etkiler olarak iki başlık altında incelenebilir(4).

2.1.7.5.1. Minör Yan Etkiler

Hepatotoksisite dışı nedenlerle oluşın karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık gibi gastrointestinal yan etkileri ve deri reaksiyonlarını tüm TB ilaçları yapabilir. İlaç saatinde değışiklik yapmak, dozları bölmek, yemekten sonra almak gibi yöntemlerle önlenabilir. İNH ve RİF'e bağı eksfoliyatif dermatit dışı deri reaksiyonları antihistaminiklerle geçebilir. Peteşiyal döküntü görölmesi durumunda RİF'e bağı trombositopeni olabileceğı düşünölmelidir.

INH'e bağı ayaklarda yanma, çorap ve eldiven tarzı uyuşukluk şekilden periferik nöropati gelişebilir. Tedaviye 10-50mg B6 (piridoksin) vitamini eklenmelidir. Diyabetiklerde, gebelerde, malabsorbsiyon durumunda, KBY'de rutin B6 vitamini verilmesi önerilmektedir(4).

Pirazinamide bağı artralji gelişebilir ve genellikle kendiliğinden geriler. Semptomatik tedaviye iyi yanıt verir. Yine pirazinamide bağı olarak kanda ürik asit düzeyi yükselebilir. Ciddi semptom tariflemesi durumunda antienflamatuar tedavi verilebilir. Nadiren allopürinol tedavisi gerektiren gut oluşumuna neden olur(4).

RİF'e bağı genellikle tedavinin 3-6.ayları arasında grip benzeri tablo oluşabilir. RİF alımını takiben 1-2 saat içinde başlayıp 8 saate kadar uzayabilir. RİF, vücut sıvılarını kırmızı/turuncuya boyayabilir(4).

Streptomisin'e bağı peroral uyuşukluk gelişebilir.

2.1.7.5.2. Majör Yan Etkiler

Hipersensitivite reaksiyonları, en sık Streptomisin, Para-aminosalisilik asit ve Thiasetazona bağı görülse de tüm ilaçlar ile gelişebilir. Klinik olarak genellikle gövde de daha fazla olan eritromatöz, kaşıntılı maküler veya papüler deri reaksiyonları ve ateş olarak görülür. Daha yaygın reaksiyonlarda konjuktivit, kusma, albüminüri, hepatosplenomegali görülebilir. Müköz zarları da tutarak toksik epidermal nekroliz (Stevens Johnson Sendromu) görülebilir. Bu sendrom en sık Thiasetazon'a bağı görülse de tüm ilaçlar ile oluşabilir. Bu durumda tüm ilaçlar kesilir, hastaneye yatırılır ve deri testleri ve ilaç denemeleri ile sorumlu ilaç bulunur. Sorumlu ilacın belirlenmesinden sonra yeni tedavi rejimi belirlenir(4).

Etambutol'a bağı görme bozukluğu gelişebilir.Görme bozukluğu gelişmiş ise ilaç bir daha kullanılmaz. Streptomisin'e bağı baş dönmesi ve işitme kaybı gelişebilir. Bu durumda ilaç kesilir. Rifampisin'e bağı hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok, trombositopenik purpura gelişebilir. Bu durumlarda da ilaç bir daha kullanılmaz(4).

Hepatotoksisite, hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereken bir yan etkidir. Bu riskin en yüksek olduğu ilaçlar İzoniazid, Pirazinamid ve Rifampisindir. Yaşlılarda, alkol kullananlarda, HIV pozitif olgularda risk daha fazladır. Bu olgular iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomlarla başvurabilir. Semptom olsun olmasın transaminaz değerleri normal sınırın üst sınır değerinin 5 katından fazla olması, hepatit semptomu olan olguda 3 katından fazla olması durumunda ve bilirubin değerinin 1,5mg/dl üzerine çıkması durumunda tüm ilaçlar kesilir. Transaminaz değerleri normal sınırının 2 katından daha düşük seviyeye gelmesi sonrasında tüm ilaçlar yeniden başlanır. İkinci tedavi sonrasında da hepatotoksisite gelişmesi veya iki hafta içinde transaminaz ve bilirubin değerlerinde düşme olmaz ise hepatotoksik olmayan tedavi rejimine geçilir(4).

2.1.7.6. Tedavi Sonuçlarının Raporlanmasında Kullanılan Tanımlar

Tüberküloz tedavi sonuçları için tüm ülkelerde benzer terminoloji kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü altı temel tedavi sonucu tanımını açıklamıştır(4).

2.1.7.6.1. Kür

Bakteriyolojik tanı konulmuş TB hastasında, klinik ve radyolojik iyileşmeyle birlikte idame tedavisinin tamamlanmakta olduğu ayda olmak üzere en az iki yayma ya da kültür negatifliğinin gösterilmesidir(4).

2.1.7.6.2. Tedaviyi Tamamlama

Olgunun önerilen tedavi süresini tamamlanması sonrasında, balgam incelemesi yapılamadığı durumlarda klinik ve radyolojik olarak başarılı kabul edilen tedavinin sonlandırılmasıdır. Kür ve tedaviyi tamamlamanın toplamı tedavi başarısı olarak kabul edilir.

2.1.7.6.3. Ölüm

Tüberküloz tedavisi sırasında TB ya da TB dışı nedenlerle olan ölümler kabul edilir.

2.1.7.6.4. Tedavi Başarısızlığı

Tedavinin 5.ay ve sonrasında balgam yayma ya da kültür pozitifliğinin devam etmesidir.

2.1.7.6.5. Takip Dışı Kalan

Tedaviye ilk iki ayda başlanmaması veya tedavi sırasında ardışık iki ay ya da daha uzun süre ilaçlarını almamasıdır.

2.1.7.6.6. Nakil Giden

Hastanın başka bir dispanser bölgesine ya da yurtdışına gitmesi sonucu tedavi sonuçlarının bilinmemesidir.

2.1.8. BCG (Bacille Calmette Guerin) Aşısı

Mevcut tüberküloz aşısı *Mycobacterium bovis-bacillus* Calmette-Guerin (BCG), ilk kez 1920'li yıllarda uygulandı(4).

BCG aşısı, kan ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engelleyerek hayatı tehdit eden miliyer, TB menenjit gibi durumların ortaya çıkışını azaltır(47). Aynı zamanda Lepra hastalığını ve Buruli ülserini de önleme de etkilidir(48).

2.2. Tüberküloz Dışı Mikobakteri (NTB)Hastalığı

Tüberküloz dışı mikobakteri (NTM) terimi, *M. tüberkülosis* kompleksinin bir üyesi olmayan ve *M. leprae* 'nın hariç tutulduğu *Mycobacterium* türlerini ifade eder(49).

Moleküler yöntemler de olan gelişmeler sonrasında 125'den fazla NTM türü tanımlanmıştır. Yeni tür oluşumu 16SrRNA genindeki %1 veya daha büyük bir sekanstaki farklılıklarla ilişkilendirilmiştir(50).

Mikobakteriler, aerobik, sporsuz, hareketsiz, asit-alkol ile boyanmayan çubuk bakterilerdir. Lipit bakımından zengin ve kalın hücre duvarı nedeniyle ısı, pH'a, birçok dezenfektan ve antibiyotiğe dirençlidir(51). Herhangi bir vücut bölgesinde enfeksiyona neden olurken akciğer enfeksiyonlarına da neden olurlar. Akciğer, lenf nodu, deri, cilt altı ve kemik tutulumu gösterebilir(9).

NTM, 7 gün içinde koloniler oluşturabilen *M. abscessus* kompleksi, *M. chelonae*, *M. fortuitum* gibi hızlı büyüyen ve *M. avium* kompleks, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. simiae*, *M. malmoense* ve *M. szulgai* gibi 12 haftaya kadar sürebilen koloniler oluşturan yavaş büyüyen mikobakteriler olarak iki grupta incelenir(9, 52).

2.2.1. Epidemiyoloji

Toprak, doğal su kaynakları ve arıtılmış su kaynaklarında bulunabilir. NTM ile akciğer enfeksiyonu çevreden inhalasyonla alınan mikroorganizmalar ile geliştiği düşünülmektedir. Spesifik enfeksiyon kaynağı tanımlanamamıştır(53). Hayvandan insana bulaştığına dair kanıt yoktur(54). İnsandan insana bulaş sadece Kistik fibrozisli (CF) hastalarda gösterilmiştir. CF hastalarda yapılan bir çalışma da *M. abscessus* kompleks smear

pozitifliği olan hastalardan sonra dört hastada da *M. abscessus*'a rastlanmıştır. CF dışında insandan insana bulaş gösterilmemiştir(55).

Çoğunlukla sanayileşmiş ülkelerde görülür. İnsidansı 1-1,8/100.000 vaka oranında değişmektedir(56). Birçok çalışmada NTM insidansının son on yıllarda arttığı öne sürülmüştür. Ancak çalışmaların denetim eksikliği nedeniyle sonuçlar kesin değildir.

Mikobakteriyel enfeksiyon olasılığı, türlerin patojenitesi, maruz kalma süresi ve kişinin duyarlılığına göre değişir. 1950'lere kadar NTM'ler patojen olarak kabul edilmemekteydi. Tüberküloz prevalansı düştükçe, NTM enfeksiyonu tanısı konuldu. 1980'lerde HIV salgını sırasında sistemik NTM enfeksiyonunun yaygınlığı arttı ve tedavi ihtiyacı olması dikkat çekti(57). NTM enfeksiyonu bildirimi zorunlu enfeksiyonlar arasında olmadığı için insidansı hakkında yeterli bilgi yoktur. HIV salgını sonucunda son yıllarda NTM tanısında artış olmuştur(58, 59). Popülasyondaki yaşlı hasta sayısının fazla olması, düşük BCG aşılama kapsamı, yapısal akciğer hastalıkları (bronşektazi, kronik obstruktif akciğer hastalığı) ve bağışıklığı düşüren hastalık varlığı (malignite, diyabetes mellitus vb.)(10), immünomodülatör tedavi kullanımı(60) ile de NTM enfeksiyon insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir.

ABD ve Avrupa'daki en yaygın görülen NTM, *Mycobacterium avium-complex* (MAC)'dir. Ardından coğrafi bölgelere bağlı olarak değişiklik gösteren sırada *M. kansasii*, *M. abscessus* kompleksi, *M. malmoense*, bazı coğrafik alanlarda *M. fortuitum*, *M. xenopi* yaygınlık gösterir(58). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı değişen sıklıklarda NTM akciğer enfeksiyonu bildirilmiştir(61). Bu veriler Tablo X'da verilmiştir.

Tablo X. Kıtalar Göre Farklı NTM Türleri(61)

Tip	Avrupa	Asya	Afrika	Kuzey Amerika	Okyanusya	Güney Amerika
MAC	%34	%34	%49	%51	%61	%34
M.abscessus		%16			%12	
M.fortuitum	%7	%14		%7	%12	%9
M.gordonae	%18	%9	%6	%13		%15
M.scrofulaceum			%6			
M.kansasii			%3		%3	%17
M.xenopi	%15			%11		
Diğerleri	%26	%27	%36	%18	%12	%25

İleri HIV enfeksiyonu olan bireylerde dissemine ve ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. Solunum yollarında ve gastrointestinal sistemde kolonizasyon dissemine hastalık gelişiminde etkilidir(62). En sık MAC (%90) izole edilmiştir(57, 63, 64). MAC'den sonra en sık *M.kansasii* izole edilmiştir. *M. scrofulaceum*, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. marinum*, *M. malmoense*, *M. simiae* AIDS'de dissemine NTM enfeksiyonu etkeni olarak bildirilmiştir(57, 63).

En sık klinik tablo akciğer hastalığıdır. Ayrıca lenfatik, deri veya yumuşak doku hastalığı ve yaygın hastalık yaptığı da gösterilmiştir(65). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1981 – 1983 yılları arasında NTB vakalarının %94'ü akciğer, %3'ü lenf nodu ve %3'ü deri veya yumuşak doku hastalığı olarak görüldü(8).

2.2.2. Risk Faktörleri

2.2.2.1. Çevresel Faktörler

Dünyanın birçok yerinde doğal su kaynakları, musluk suları ve topraklardan izole edilmiştir(51, 66-68). ABD'de 115 diyaliz merkezinde yapılan çalışma da 95'inde (%83) belediye su kaynaklarında NTM bulunmuştur(69).

Bazı mikobakteri türleri yüksek sıcaklığı ve dezenfektanlara da dirençlidir. Bu nedenle NTM sağlık bakımı ilişkili salgınlara da neden olabileceği bildirilmiştir. Sıcak bu banyolarında ve küvetlerinden de izole edilmiştir(70). Benzer şekilde ağır metal işçilerinin araştırıldığı bir çalışmada metal işleme sıvısından da NTM izole edilmiştir ve işçilerde hipersensitivite pnömonisi ile ilişkilendirilmiştir(71).Kalifornia ve Gürcistan'da ayak bakımı merkezinde yapılan bir çalışmada ayak banyosundan alınan örneklerden özellikle *M. fortuitum*, *M. mageritense* salgını bildirilmiştir(72-75). *M. fortuitum* ve *M. abscessus*'dabelirgin dezenfektan direnci gösterilmiştir(76). Kalp cerrahisi, intravenöz enjeksiyon, plastik cerrahi operasyonlarında, diyaliz sırasında bu nedenle NTM enfeksiyonlarına yatkınlık artmaktadır.

Bronkoskopi nonsteril kabul edilen bir yöntemdir. Bronkoskopi ile yalancı salgınlar bildirilmiştir. En sık *M. abscessus* ve *M. immunojeunum* bildirilmiştir. Bronkoskopinin temizlenmesi sırasında musluk suyu kullanılmamalıdır ve terminal alkollü durulamaya sahip olmalıdır(77).

2.2.2.2. Kişisel Faktörler

Altta yatan kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi gibi yapısal akciğer hastalığı olması risk faktörü olduğu gösterilmiştir(78-80). Özellikle kistik fibrozisli (CF) hastalarında NTM enfeksiyonu daha sık bildirilmiştir. 21 merkezden CF'li 10 yaş üzerindeki hastaların solunum izolatlarının toplandığı bir çalışmada %13'ünde en az bir solunum izolatında NTM elde edildi. NTM elde edilen izolatlarından %70'inde bir kültürde, %16'sında iki kültürde ve %13'ünde üç kültürde üreme olduğu görüldü. En yaygın türler %76 MAC, %18 *M. abscessus*, %4'ünde her ikisi de mevcuttu. Üremelerin 40 yaş üstü (%40) olgularda daha sık olduğu görüldü(81). NTM enfeksiyonunun CF'deki patofizyolojisi bilinmemektedir. Bronşektazi ve primer silier diskinezi'de(82) de benzer oranda NTM enfeksiyonu bildirilmesi nedeniyle predispozan faktörlerin hava yolu hastalığı ve mukosilier aktivitenin bozulması olduğu düşünülmektedir. NTM ve bronşektazik akciğer hastalığında da CFTR gen mutasyonunda artış saptanmıştır(83). Bu durum CFTR gen mutasyonunun NTM enfeksiyonuna yatkınlığı arttırdığını düşündürmektedir.

Daha önceden bilinen risk faktörü bulunmayan postmenopozal, ortalamadan ince ve uzun kadınlarda nodüler bronşektatik paternli NTM akciğer enfeksiyonuna “Lady Windermere Sendromu” denilmiştir(84). Bu değerlendirme ile fenotip, hormonal faktörler, bağ dokusu anormallikleri veya düşük adipoz dokunun varlığı hastalık duyarlılığında rol oynayabileceği düşünülmüştür(85).

Yaşla birlikte NTM akciğer enfeksiyonlarında artış görülmüştür. Yaş ile yüksek oranda ilişki göstermiştir. Birçok çalışmada kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir(86, 87).

Tümör nekroz faktör (TNF)- α ve oral kortikosteroid kullanımı NTM hastalığı riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir(88, 89). İnhal kortikosteroid (ICS) ile NTM akciğer enfeksiyonu arasında da bağlantı olduğu bildirilmiştir(90). ICS, flutikazon içeren grupta beklometazon içeren gruba göre daha yüksek oranda NTM saptanmıştır(91).

2.2.2.3. İmmünolojik Faktörler

NTM enfeksiyonların immünolojik temeli ilk olarak AIDS pandemisi ile ortaya konulmuştur. Azalmış CD4 Th lenfositler disemine MAC enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (92). Ek olarak disemine MAC enfeksiyonu, Mendel duyarlılığı olarak anılan interferon

(IFN)- γ - İlerlöklin (IL) 12 yolunu etkileyen mutasyonları olan bireylerde de görülmüştür(93). Bir çalışmada NTM akciğer enfeksiyonu olan hastalarda IFN- γ 'a karşı antikor tespit edilmiştir(94). Bazı çalışmalarda da bozulmuş TNF- α salınımının NTM akciğer enfeksiyonlarında olduğunu bildirmiştir(95, 96).

İmmünregülatör protein PD-1'in NTM akciğer enfeksiyonu olan grupta kontrol grubuna göre ekspresyonunda artış gösterilmiştir(96). IL-17'nin araştırıldığı bir çalışmada MAC ve kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada IL-17 salınımında da bozulma olduğu saptanmıştır(97). Başka bir çalışmada NTM akciğer enfeksiyonu olan hastalarda TLR2 transkripsiyonel cevabın azaldığını göstermiştir(98). Bu çalışmalar ile immün yanıtın azalması NTM enfeksiyonunun bir sonucu mu yoksa oluşması için predispozan faktör mü olduğu hala tartışmalı bir konudur ve ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.2.4. Genetik

Hastalık duyarlılığında genetik katkının olabileceği düşünülmüştür. İnsan lökosit antijenleri (HLA) üzerine yapılan çalışmalarda DR6 ve A26 alelleri ve A2-B21 haplotipi NTM ile ilişkilendirilmiştir(99, 100).

NRAMP1 geninde üç heterozigot polimorfizm tespit edilen olgularda NTM akciğer enfeksiyonuyla ilişkili bulunmuştur(101). İkinci bir çalışma da ise homozigot polimorfizm ile çelişkili sonuçlar görülmüştür(102). NTM akciğer enfeksiyonuna bağlantılı mutasyonlar IL10, IL28, TNF- α , TLR2'in intron II bölgesinde rapor edilmiştir(103).

NTM ve bronşektazik akciğer hastalığında da CFTR gen mutasyonunda artış saptanmıştır(83). Düşük CF prevalansı olan Asya popülasyonunda yapılan çalışmalar da CFTR polimorfizmi ile NTM akciğer enfeksiyonu arasında ilişki saptanmıştır(104). CFTR mutasyonları dışında çalışıla diğer genlerle ilgili veriler çelişkili sonuçlar göstermiştir.

2.2.3. Tanı

NTM akciğer enfeksiyonu tanısı kriterleri, 2019 Amerikan Toraks Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ATS/IDSA) kılavuzunda özetlenmiştir (Tablo XI)(9).

Tablo XI. ATS/IDSA NTM Enfeksiyonu Tanı Kriterleri (9).

Klinik ve Radyolojik Kriterler • Pulmoner semptomların varlığında nodüler veya kaviter opasite veya çok sayıda küçük nodülü olan multifokal bronşektazi görülmüş toraks tomografisi bulgusu ve • Diğer tanıların uygun şekilde dışlanması
Mikrobiyolojik Kriterler • En az iki ayrı balgam kültüründe üreme olması veya, • Bronş yıkama veya bronkoalveoler lavajda en az bir kültür pozitifliği veya, • Histopatolojik olarak mikobakteriyel enfeksiyon ile uyumlu (granülomatöz enflamasyon veya aside dirençli bakteri varlığı) transbronşiyal veya diğer akciğer biyopsisi ve NTM üremesi veya mikobakteriyel enfeksiyon ile uyumlu bulgularla biyopsi veya kültür pozitifliği

Balgam kültüründe kontaminasyon düşünülüyor ise hastalar için uzman görüşü alınabilir. Tanı konulması zor ise uzun süreli hasta takibi önerilmektedir. Tedavi bireyselleştirilmelidir.

2.2.3.1. Klinik

NTM akciğer hastalığı yavaş ilerleyen sinsi bir hastalıktır. Semptomlar değişkendir ve spesifik değildir. Çoğu hastada kronik ya da tekrarlayan öksürük yakınması mevcuttur. Balgam, kilo kaybı, subfebril ateş, halsizlik, yorgunluk, dispne, hemoptizi, göğüs ağrısı ile seyredebilir. Konstitusyonel semptomlar hastalık ilerledikçe daha sık görülür(9).

Yüzme havuzları, spa ve jakuzilerde enfekte olan sulardan aerosollerle inhale edilen NTM'lere karşı immünolojik bir reaksiyon oluşturarak hipersensitivite pnömonisi şeklinde bulgu verebilir. Bu duruma "sıcak küvet akciğeri (hot tub lung)" denir. Klinik ve radyolojik bulgular hipersensitivite pnömonisine benzerdir. Bu bireyler diğer hastalık gruplarına göre daha gençtir. Sigara kullanımı nadirdir. Subakut başlangıç gösterir. En sık dispne, öksürük, ateş görülür. Toraks tomografisinde en sık nodüler lezyonlar daha sonra buzlu cam ve mozaik patern görülür(105-107). Benzer şekilde bulgular ağır metal işiyle uğraşan olgularda da görülebilir(71, 77).

AIDS hastalarında klinik daha ağır seyredebilir. Klasik yakınmaları ateş (%80), gece terlemesi (%35), kilo kaybı (%25)'dir(64). İshal ve karın ağrısı da eşlik edebilir(64).

Çocuklarda en sık NTM enfeksiyonu servikal lenfadenittir. 1-5 yaş arası çocuklarda submandibular, submaxiller, servikal, preauriküler lenf nodu tutulumu gösterebilir(108). BCG ile lenfadenit riski azalmaktadır(109). Yetişkinlerde lenf nodu tutulumu HIV dışında nadirdir.

Cilt ve cilt altı dokuda lokalize enfeksiyon, apse, katater enfeksiyonu, enjeksiyon sonrası apse, meme büyütme sonrası cilt enfeksiyonu, liposuction sonrasında enfeksiyon, lazer in situ keratomileusis sonrası kornea enfeksiyonu (LASIK) ile seyredebilir. En sık *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* izole edilmiştir(110).

Fizik muayene bulguları nonspesifiktir. Altta yatan akciğer hastalığına bağlı patolojiyi yansıtır. İnspeksiyonda ince ve uzun vücut yapısı, skolyoz, pectus ekskavatum olabilir(111). Oskültasyonda ronküs, ral, squak duyulabilir.

2.2.3.2. Radyoloji

NTM enfeksiyonu şüphesi olan hastalar toraks tomografisi ile değerlendirilmelidir. En yaygın iki radyolojik tutulum mevcuttur. Bu tutulumlar fibrokaviter ve nodüler bronşektazi formlarıdır(9,112,113).

Fibrokaviter form TB'ye benzer. Çoğunlukla üst loblarda tutulum gösterir. Lezyon daha çok bitişik yayılım gösterme daha az bronkojenik yayılım gösterme eğilimindedir. Lezyonun bulunduğu bölgede daha belirgin plevral tutulum bildirilmiştir. Bu form genellikle daha agresif bir seyir gösterir. En sık KOAH gibi başka bir akciğer hastalığı olan, TB öyküsü olan ve sigara kullanımı olan yaşlı erkeklerde görülmüştür(9, 112, 113).

Nodüler bronşektazik formu, çoğunlukla sigara içmeyen yaşlı kadınlarda multifokal bronşektazi ve küçük nodüller ile karakterizedir. Orta ve alt akciğer alanlarında daha sık görülür(114). Bu form aynı zamanda düşük vücut kitle indeksi, skolyoz, pectus ekskavatum, mitral valv prolapsusu olan uzun boylu hastalarda daha fazla görülmüştür(111).

2.2.3.3. Mikrobiyoloji

NTM suşları doğada yaygın olarak bulunur. Bu nedenle kontaminasyon olasılığı yüksektir. Kontaminasyon olabileceği için tanı amacıyla tek örnek yetersiz görülmektedir. İki ve daha fazla balgamdan elde edilen kültürde pozitiflik olması veya bronş yıkama ya da bronkoalveoler lavajda tek kültürde pozitiflik olması veya histopatolojik olarak mikobakteri enflamasyonunun gösterilmesi ve kültür pozitifliği olması anlamlı kabul edilir(9).

Örneklerin alınması ve saklanması tüberküloz örneklerinin alınması ve saklanması şeklindedir. Doku örnekleri, steril serum fizyolojik veya sıgır albümini içine yerleştirilmelidir.

Kültür için hem sıvı hem katı besiyerleri kullanılmalıdır. Örneklerde dekontaminasyonun önlenmesi önemlidir. En yaygın kullanılan sindirim dekontaminasyon yöntemi N-asetil-L-sistein-sodyum hidroksit (NALC-NaOH)'dir. Pseudomonas gibi kontaminasyon düşünülen örneklerde %5 oksalik asit prosedürü ile birlikte kullanılmalıdır(115, 116).

M. haemophilum sadece ferrik amonyum sitrat, hemin gibi demir içeren bileşiklerin takviye edildiği besi yerinde büyür. Cilt ve vücudun uç noktalarında enfeksiyona neden olur. Cilt lezyonları, kemik ve eklemlerden gelen örnekler uygun besi yerlerine ekilmelidir. *M. genavense* ve *M. avium subsp. paratuberculosis* için mikobakitin J, *M. ulcerans* için besi yerine yumurta sarısı takviyesi gereklidir(9,115).

Besi yerleri 28 – 37°C'de en az 8-12 hafta inkübe edilmelidir. 7 günden daha kısa sürede üreyen mikobakterilere, hızlı büyüyen mikobakteriler; 7 günden daha uzun sürede üreyen mikobakterilere, yavaş üreyen mikobakteriler denir. Hızlı büyüyen mikobakteriler; *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. immunogenum*, *M. mucogenicum*, *M. smegmatis*'dir. Yavaş büyüyen mikobakteriler; *M. avium* kompleks, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae* kompleksi, *M. terrae/ nonchromogenicum* kompleksi, *M. malmoense*, *M. xenopi*'dir(9).

NTM tanımlaması yapılması için moleküler testler de kullanılabilir. Bu yöntemler arasında kemotaksonomik test ve genotipik yöntemler yer almaktadır. Kemotaksonomik test olarak HPLC yavaş yüyüyen NTM türlerini tanımlamak için kullanılan pratik, hızlı, güvenilir bir yöntemdir. Genotipik yöntemler ise current PRA methodu ve DNA dizi analizidir. Current PRA metodunda 65-kD ısı şok proteini (hsp 65) kodlayan genin 441-bp sekansının ardından kısıtlama enziminin PCR ile incelenmesidir. DNA dizi analizinde 16sRNA ile kodlanan sekansın A ve B bölgeleri incelenir(9).

Bakteri tanımlanmasına ek olarak, doğru tedavi rejimini seçebilmek için ilaç duyarlılık testleri yapılmalıdır. Ancak in vitro duyarlılık ile in vivo etkinlik arasındaki bağlantı, birçok ilaç için belirsizdir(9).

2.2.4. Tedavi

NTM enfeksiyonların tedavisi için randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Ancak bazı zayıflıkları nedeniyle kesin cevaplar sağlanamamıştır. Bu nedenle tedavi önerileri büyük ölçüde deneyim ve uzman görüşlerini içermektedir.

Başarılı tedavi, tedavi devam ederken ardışık 12 ay boyunca balgam negatifliği olarak tanımlanır. Tedavi genellikle 18 ay boyunca önerilir. Tedaviden 6 ay sonra hala balgam negatifliği sağlanamamışsa muhtemelen tedavi başarısızlığı vardır. Antibiyotik tedavi rejimi gözden geçirilmeli ve ilaç duyarlılık testleri yapılmalıdır(9).

NTM akciğer enfeksiyonu tedavisi için İngiliz, ATS/IDSA ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) kılavuz önerilerine yer verilmiştir(9, 117, 118). (Tablo XI)

2.2.4.1. Mycobacterium Avium Kompleks (MAC)

M. avium ve *M. intracellulare* 'yi kapsar. Spesifik DNA analizi ile ayırım yapılabilir. Ancak bu iki türün ayırımının yapılması prognoz ve tedavi de avantaj sağlamaz(9, 117, 118).

Doğal su kaynakları, toprak, kapalı su sistemleri, havuzda bulunabilir. Tatlı ve tuzlu su aerosoller, MAC içerebilir(9,117,118).

Klasik akciğer enfeksiyonu tutulumu, sigara ve alkol kullanımı olan 40-50 yaş arası erkek hastalarda fibrokaviter olarak seyreder. Fibrokaviter hastalık tedavi edilmez ise 1-2 yıl içinde ilerleyerek solunum yetmezliği ve kronik akciğer hasarı ile sonuçlanabilir(119). Nadir olarak Lady Windermere Sendromu olarak kliniğe yansıyabilir. Nodüler bronşektazi formu yavaş ilerler ancak ölümle sonuçlanabilir(120).

MAC tedavisi için İngiltere'de tüberküloz ilaçlarının değerlendirilen bir çalışmada rifampin ve etambutol ve rifampin, etambutol ve izoniazid karşılaştırıldı. Tedavi yanıtı ve in vitro duyarlılık arasında korelasyon görülmedi(76). Japonya'da rifampin, etambutol ve streptomisin tedavisi değerlendirilmiş ve tedavi yanıtıyla in vitro duyarlılık arasında korelasyon gösterilememiştir(121).

MAC tedavisindeki ilerleme makrolidlerle olmuştur. Klaritromisin ilk kullanılan ajan olmuştur. Fagosit ve dokularda yüksek konsantrasyonda bulunması tedavide avantaj

olmuştur(122). 23SrRNA peptidiltransferaz (makrolid bağlayıcı bölge) bölgesinde gelişen mutasyon makrolid direncine neden olmaktadır. Klaritromisin ve azitromisin arasında çapraz direnç gösterir(123, 124).

Hastalıkta tedaviye zayıf yanıt kaviter hastalık varlığı, MAC için eksi tedavi almış olması, KOAH bronşektazi gibi yapısal akciğer hastalığı varlığında görülmüştür(125).

Rifabutin, çoklu ilaç MAC tedavi rejiminde etkilidir. Genç HIV popülasyonunda iyi tolere edilebilir ve daha az ilaç etkileşimi vardır(126). Klaritromisin, rifabutin toksisitesini artırır. Üveit ve lökopeni açısından dikkatli izlenmesi gerekmektedir(127).

Optimal terapötik yaklaşım henüz oluşturulamamıştır. Makrolidler tek ajan olarak kullanılmaması önerilmektedir. Kaviter hastalıklarda agresif tedavi seçilmelidir. Tedavinin temel taşları makrolidler, etambutol, rifampin ve parenteral aminglikozitlerden oluşmaktadır(9,117,118).

Nodüler bronşektazik hastalık formunda, günlük tedaviyi tolere edemeyecek fibrokaviter hastalık formunda, agresif tedavi stratejisi gerekmeyen hastalarda aralıklı haftada üç kez tedavi rejimi seçilebilir. Bu tedavi yönteminde haftada 3 kez, klaritromisin 1000mg veya azitromisin 500-600mg ve etambutol 25mg/kg ve rifampin 600mg verilmelidir(9,117,118).

Fibrokaviter hastalık ve ciddi nodüler bronşektatik hastalık formunda, 1000 mg/gün (2x500 mg) klaritromisin veya 250 mg/gün azitromisin ve 15 mg/kg/gün etambutol ve 10mg/kg/gün rifampin (max 600mg) tedavisi seçilmelidir. 50 kg'dan zayıf, 70 yaş üzeri hastalarda gastrointestinal yan etkiler nedeniyle klaritromisin dozu 500 mg veya günde 2 kez 250 mg verilebilir(9,117,118).

Şiddetli ve yaygın hastalık özellikle fibrokaviter formda agresif tedavi yöntemleri seçilmelidir. 1000 mg klaritromisin veya 250 mg azitromisin ve 150 – 300 mg rifabutin veya 10 mg/kg/gün rifampin (max 600 mg) ve 15 mg/kg/gün etambutol ve ilk 2-3 aylık tedaviye amikasin veya streptomisin eklenmelidir. Seçilmiş hastalarda cerrahi tedavi de uygulanabilir(9,117,118). Çoklu ilaç tedavi rejiminde tolerasyonun sağlanması için ilaçlar kademeli olarak başlanabilir. Öncelikli olarak makrolid tedavisi başlanır. 1-2 haftada terapötik doza çıkartılır. 1-2 hafta sonra önce etambutol sonrasında rifampin tedavisi eklenebilir.

Nodüler bronşektazik yaşlı hasta grubunda veya uzun süreli parenteral tedavi gerektiren hasta grubunda haftada 2-3 kez 8-10 mg/kg (50 yaş üzerinde max 500 mg) aminoglikozit tedavi verilebilir. Yaygın hastalık tablosunda en az 2 ay haftada 2-3 kez aminoglikozit tedavi verilmelidir (9,117,118).Tedavi sırasında hastalar yan etkiler açısından (özellikle ototoksisite ve nefrotoksisite) dikkatli izlenmelidir(9,117,118).

Makrolid dirençli MAC akciğer hastalığı tedavisinde en başarılı tedavi seçeneği parenteral aminoglikozit ile cerrahi rezeksiyon uygulanmasıdır(124). İlk 2 ay için 4 ilaç tedavisi seçilmelidir. 300 mg/gün izoniazid, 600 mg/gün rifampin, 25 mg/kg/gün etambutol (daha sonra 15 mg/kg/gün), streptomisin tedavisi verilmelidir. İdame tedavisi amikasin veya streptomisin ile verilebilir. İzoniazid kişisel deneyimlere göre eklenebilir(9,117,118).

Cerrahi tedavi, makrolid tedavisine dirençli olması, hemoptizi gibi ciddi yan etkilerinin olması durumunda tercih edilir. Mortalite ve morbidite yönünden önemli olduğu düşünülmektedir(9,117,118).

MAC neden olduğu lenfadenit tedavisinde cerrahi ekziyon ve sonrasında MAC akciğer enfeksiyonuna benzer şekilde kemoterapi verilebilir. Deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarında da tedavi ortaktır. Ortalama 6-12 aylık tedavi verilebilir(9,117,118).

Dissemine MAC enfeksiyonu tedavisi, klaritromisin 500 mg günde 2 doz veya azitromisin haftada 1200 mg, etambutol 15 mg/kg/gün, rifabutin 300 mg/gün olarak verilebilir(9,117,118).

2.2.4.2. Mycobacterium Kansasii

Ana rezervuar muhtemelen musluk sularıdır(128). 5 - 7 adet subtipi olduğu gösterilmiştir. Predominant tipi subtip 1'dir(128).

ABD'de 2. en yaygın hastalık nedenidir(129). HIV pozitif hastalarda daha yaygın görülmektedir. Orta yaşlı beyaz ırk erkeklerde daha sık görülmüştür. Pnömonikonyoz, KOAH, önceki NTM enfeksiyonu, malignite ve alkolizm belirlenen risk faktörleridir(130).

Klinik olarak tüberküloza benzer seyir gösterir. Kaviter, nodüler bronşektatik formda radyolojik tutulum gösterebilir(9,117,118).

Rifampin, izoniazid, etambutol, etionamid, streptomisin, klaritromisin ile inhibe edilir(131). Önceden tüberküloz tedavisi almamış hastalarda izoniazid veya streptomisin kullanılmalıdır. Önerilen tedavi rejimi, izoniazid 300 mg/gün, rifampin 600 mg/gün , etambutol 15 mg/kg/gün 'dır. Alternatif tedavi seçeneği, rifampin 600 mg/gün, etambutol 15 mg/kg/gün, klaritromisin 500-1000mg/gün verilebilir. Rifampin dirençli ise, etambutol, sülfametaksazol veya streptomisin içeren rejim seçilmelidir. En az 12 ay boyunca balgam negatifliği gösterilene kadar 18 aylık tedavi önerilmektedir(9,117,118).

2.2.4.3. Mycobacterium abscessus

ABD tüm coğrafi bölgelerden rapor edilmiştir. Ancak Florida, Teksas'da endemik olarak bildirilmiştir(132).

Travma, kaza sonrasında deri, yumuşak doku, kemikte hastalıklara neden olmuştur. Klasik olarak mor nodüller ile seyreder. Küçük enfeksiyonlar kendiliğinden geriler ya da cerrahi debridman ile düzelir(9,117,118).

ABD'de en sık 3. akciğer enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş NTM'dir. Sigara kullanmayan beyaz ırkta, kadın cinsiyette, 60 yaş üzerinde, altta yatan bir akciğer hastalığı varlığında, kronik kusma durumunda, CF, alfa 1 antitripsin eksikliğinde ve gastroözefagial bozukluklarda daha sık görülmüştür. 50 yaş altında ise predispozan faktör varlığında hastalık gelişiminin olduğu gösterilmiştir(80).

Radyolojik olarak, üst lob baskınlığı olan multilober, düzensiz retikülonodüler veya mikst tip interstisyel – alveoler opasiteler gösterir. Sıklıkla silindirik bronşektazi ve çoklu küçük nodüller gösterir(9,117,118).

M. abscessus suşları standart tüberküloz ilaçlara eşit olarak dirençlidir. 23 SrRNA mutasyonu ile klaritromisine ve 16 SrRNA mutasyonu ile amikasinine direnç gelişebilir(133-135).

Ciddi deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarında, 1000 mg/gün klaritromisin veya 250 mg/gün azitromisin ve parenteral ilaç seçilmelidir. İn vitro olarak güvenilir tek ajan makroliddir. Parenteral ilaç olarak amikasin, sefoksitin, imipenem kullanılabilir. En aktif parenteral ilaç amikasindir. Amikasin 10 – 15 mg/kg/gün, sefoksitin 12g/gün, imipenem

günde 2-4 doz şeklinde 500 mg verilebilir. En az 4 ay tedavi gereklidir. Kemik enfeksiyonlarında 6 aylık tedavi önerilmektedir. Yaygın hastalık durumunda, apse gelişiminde, ilaç tedavisinin zor olduğu durumlarda cerrahi tedavi seçilebilir(9,117,118).

Akciğer enfeksiyonunda 12 ay balgam negatifliği beklenir. 2-4 aylık başlangıç tedavisinde makrolid ve en az 2 parenteral ilaç seçilmelidir. 6 aya kadar tedavi uzatılabilir. İdame döneminde makrolid ve oral 1-2 diğer ilaç ve/ veya inhaler amikasin rejimleri kullanılabilir. Oral ilaç olarak florokinolon, linezolidi klofazimin kullanılabilir. Tedavi sırasında ilaç duyarlılık testleri yapılmalıdır. Tedavi bireyselleştirilmelidir. Lokal akciğer enfeksiyonlarında cerrahi tercihi düşünülebilir. Özefagus ve mide bozuklukları mevcut olan hastalarda bu hastalıklara da özel etkin tedavi verilmelidir(9,117,118).

2.2.4.4. Mycobacterium Chelonae

M. abscessus'a benzerdir ancak tedavisi daha kolaydır. Deri, kemik, yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olur. İmmüsuprese hastalarda dissemine hastalığa neden olabilir(136). Epidemik – sporadik keratit, LASIK ile ilişkilendirilmiştir(137).

M. abscessus'a kıyaslandığında daha az akciğer enfeksiyonuna neden olmaktadır. Semptom ve radyoloji olarak benzerdir(9,117,118).

Tobramisin (%100), klaritromisin (%100), linezolid (%90), imipenem (%60), amikasin (%50), klofazamin, doksisisiklin (%25), siprofloksasin (%20)'e orta düzeyde duyarlılık gösterir. Cilt hastalığında 6 aylık monoterapi olarak klaritromisinin değerlendirildiği bir çalışmada 1 hasta hariç diğer hastalarda tedavi sağlandığı görüldü(138). Cilt, yumuşak doku enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi ile 4 aylık tedavi, kemik enfeksiyonlarında 6 aylık tedavi önerilmektedir. Kornea enfeksiyonlarında topikal ve oral ajanlar seçilebilir. Amikasin, florokinolon, makrolidler tercih edilebilir. Bazı durumlarda kornea nakli gerekebilir(9,117,118).

Akciğer enfeksiyonları için optimal tedavi bilinmemektedir. 12 aylık balgam negatifliği saptanana kadar tedavi verilmesi önerilmektedir(9,117,118).

2.2.4.5. Mycobacterium Fortuitum

M. fortuitum, M. peregrinum ve isimsiz bir subtip olmak üzere 3 tipi mevcuttu. Son zamanlarda M. houstonense, M. boenickei, M. mageritense, M. senegalense olmak üzere yeni üyeler tanımlanmıştır(9,117,118).

Klinik olarak M. abscessus' a benzerdir. Nadir olarak akciğer enfeksiyonu yapar. Deri, kemik, yumuşak doku enfeksiyonu ile seyredir. Tırnak salonları, jakuzilerle ilişkilendirilmiştir. Kendiliğinden iyileşebileceği gibi kronikleşebilir(75).

Makrolid, kinolon, doksisisiklin ve minosiklin (%50), sülfonamid (%100) duyarlı olduğu gösterilmiştir. Amikasin (%100), siprofloksasin ve ofloksasin (%100), sefoksitin (%50), imipenem (%100), klaritromisin (%80) duyarlılığı mevcuttu(133, 139). Eritromisin metilaz erm geni ile makrolid direnci gösterebilir(140).

Akciğer enfeksiyonu için en az iki ajanla, 12 ay boyunca balgam negatifliği saptanana kadar tedavi edilmesi önerilmektedir. Optimal tedavi bilinmemektedir. Diğer enfeksiyonlar için en az iki ajanla en az 4 aylık, kemik enfeksiyonu için en az 6 aylık tedavi önerilmektedir(9,117,118).

2.2.4.6. Mycobacterium Genavense

Kuş ve köpek gibi evcil hayvanlardan izole edilmiştir. Moleküler yöntemlerle tanı konulabilir. Çoğu izolat AIDS hastalarından elde edilmiştir. Kan, kemik iliği, karaciğer, dalak kültürlerinden elde edilmiştir(141, 142).

Amikasin, rifamisin, florokinolon, streptomisin, makrolid duyarlı olduğu gösterilmiştir(142). Optimal tedavi bilinmemektedir.

2.2.4.7. Mycobacterium Gordonae

37 °C'de 3 haftadan daha uzun sürede sarı turuncu renkli koloniler ürer. Tatlı su, boru hatları ve laboratuvar musluklarından izole edilir. Genellikle kontaminasyon kabul edilir. Brokoscopi ile bulaş gösterilmiştir(9,117,118).

AIDS, steroid tedavisi, malignite, periton diyalizi ve nakil hastalarında enfeksiyona neden olabilir(143, 144).

Etambutol, rifabutin, klaritromisin, linezolid, florokinolon tedavi de kullanılabilir(145).

2.2.4.8. Mycobacterium Haemophilum

Hemin ve demir içeren besiyerlerinde 28-30°C’ de ürer. Solid organ nakli yapılmış, uzun süreli steroid tedavisi alan, AIDS, kemik iliği nakli olan hastalarda enfeksiyon yapabileceği için deri, lenf nodu, eklem sıvısı gibi örneklerde özel ekim yapılmalıdır(146, 147).

Standart tedavisi yoktur. Amikasin, klaritromisin, siprofloksasin, rifampin, rifabutin kullanılabilir(148, 149). Tüm izolatlar etambutol dirençlidir(149). İmmünsüprese hastalarda gelişen lenfadenitte cerrahi tedavi seçilebilir.

2.2.4.9. Mycobacterium Immunogenum

M.abscessus ve M. chelonae ile ilişkilidir. Moleküler olarak tanı alır. Bronkoskopik temizleme suyu ve metal işleme sıvılarından kazanılmıştır(77, 150).

Deri lezyonları, kornea ülserleri, eklem sıvısı, santral venöz katater ve kandan izole edilmiştir(77). Akciğer enfeksiyonları da bildirilmiştir(150).

Optimal tedavi bilinmemektedir. Amikasin, klaritromisin duyarlı, siprofloksasin, doksisisiklin, sefoksitin, tobramisin, sulfometaksazol dirençlidir(77).

2.2.4.10. Mycobacterium Malmoeense

Fillandiya’da doğal sulardan, Zaire ve Japonya’da topraktan izole edilmiştir. Kuzey Avrupa’da çocuklarda servikal lenf nodlarından izole edilmiştir(151, 152).

Akciğer enfeksiyonu, lenfadenit, tenosinovit, kutanöz enfeksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir(153).

Optimal tedavi bilinmemektedir. İn vitro olarak etambutol, etionamid, kanamisin, sikloserin duyarlı; izoniazid, streptomisin, rifampin, kapreomisin dirençlidir(153).

2.2.4.11. Mycobacterium Marinum

30 – 32 °C’de üreyen pigmentli yavaş büyüyen bir organizmadır. Yüzme havuzu granülomu veya balık tankı granülomu nedenidir. Tatlı ve tuzlu sudan izole edilmektedir(154, 155).

Hem sağlıklı hem de immünsuprese hastalarda özellikle dirsek, diz, ayak ve ellerde papül sonrasında sığ ülser ve skar oluşumuna neden olan kronik granülomatöz hastalık ile klinik verir. Çoğu lezyon tektir. Nadiren lenf noduna ilerler(9,117,118).

Tanı, biyopsi materyalinin histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesi sonrasında konulur.

Rifampin, rifabutin, etambutol duyarlı, streptomisine orta duyarlı, izoniazid ve pirazinamid dirençlidir. Klaritromisin, sülfonamid ve trimetoprim-sulfometaksazol duyarlı, doksisisiklin-minosiklin’e orta derecede duyarlıdır(9,117,118).

Semptomların azalmasından sonra 1-2 ay daha tedavi verilmesi ile 2 ajanla toplam 3-4 aylık tedavi önerilmektedir. En sık kullanılan rejimler, klaritromisin ve rifampin, klaritromisin ve etambutol, etambutol ve rifampin kombinasyonlarıdır. Osteomiyelit tedavisinde klaritromisin, etambutol kombinasyonuna rifampin tedavisi eklenebilir(155). Standart tedaviye cevap vermiyor ise cerrahi tedavi önerilir(9,117,118).

2.2.4.12. Mycobacterium Mucogenicum

M. chelonae’ya benzetilmiştir. Mukoid bir karakteri olduğu için bu isim verilmiştir(9,117,118).

Santral venöz katater enfeksiyonu, diyaliz katateri ile ilişkilendirilmiştir(156). Solunum yollarında genellikle kontaminasyon olarak kabul edilir.

Aminoglikozit, sefoksitin, klaritromisin, minosiklin, doksisisiklin, kinolon, trimetoprim-sulfometaksazol ve imipenem’e duyarlıdır(156).

2.2.4.13. Mycobacterium Scrofulaceum

Ev tozu, toprak ve sudan izole edilmiştir. Moleküler yöntemlerle tanı konulabilir. Lenfadenit, akciğer enfeksiyonu ve cilt enfeksiyonu bildirilmiştir. Standart tedavisi yoktur. Duyarlılık testlerine göre tedavi edilmelidir(157).

2.2.4.14. Mycobacterium Simiae

Klinik örnekleri İsrail, Küba, Teksas, Arizona, Meksika'dan bildirilmiştir(158, 159). Musluk sularından izole edilmiştir. Nadir klinik oluşturur. AIDS, yapısal akciğer hastalığı olan hastalarda enfeksiyona neden olabilir. Optimal tedavi bilinmemektedir. Klaritromisin, moksifloksasin ve trimetoprim-sulfometaksazol başarılı olabilir(9,117,118).

2.2.4.15. Mycobacterium Smegmatis

M. smegmatis, *M. wolinskyi*, *M. goodii*'den oluşur. Hsp65 geni ile moleküler olarak tanı konulur(9,117,118).

Nadiren enfeksiyona sebep olur. Lenfadenit, selülit, osteomyelit, ile ilişkilendirilmiştir. Sternal operasyon sonrasında cilt enfeksiyonu, intravenöz katater sonrası bakteriyemi, meme büyütme cerrahisi sonrasında apse bildirilmiştir(160). Nadiren eksojen lipoid pnömoni ilişkili akciğer hastalığı bildirilmiştir.

İn vitro sulfonamid, doksisisiklin, imipenem, amikasin duyarlıdır(160). Eritromisin metilaz enzimi nedeniyle makrolidlere karşı dirençlidir. Doksisisiklin ve trimetoprim-sulfometaksazol en yaygın kullanılan oral ajanlardır. Şiddetli enfeksiyonlarda amikasin veya imipenem en sık kullanılan parenteral ilaçlardır(9,117,118).

2.2.4.16. Mycobacterium Szulgai

Yavaş büyüyen pigment oluşturan NTM türlerindendir. 16 SrRNA dizilimi ile *M. malmoense* ile benzerdir. Kültürde üremesi genellikle patolojiktir.

Tüberküloz benzeri klinik oluşturabilir. Alkol alımı olan, sigara kullanan, KOAH, tüberküloz geçirme öyküsü olan 50 yaş üzeri olgularda bildirilmiştir. Tenosinovit, bursit,

osteomiyelit, keratit, lenfadenit, kutanöz enfeksiyonu ve immunsupresif hastalarda dissemine hastalığa neden olabileceği bildirilmiştir(9,117,118).

Tüberküloz ilaçları, kinolon ve makrolid duyarlıdır. 12 ay balgam negatifliği ile sonuçlanana kadar 3-4 ilaç ile tedavi önerilmektedir(161).

2.2.4.17. Mycobacterium Terrae Kompleks

M. terrae, *M. triviale*, *M. nonchromogenicum*, *M. hiberniae*'den oluşur. Tenosinovit, akciğer enfeksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir.

Optimal tedavi bilinmemektedir. Makrolid ve etambutol tedavisi verilebilir(162). İn vitro siprofloksasin ve sulfonamid duyarlıdır. Linezolid duyarlı olabilir(163).

2.2.4.18. Mycobacterium Ulcerans

25- 33 °C'de 6-12 haftada ürer. Yumurta sarısı takviyesi ile üretilebilir. Afrika, Güneydoğu Asya, Avustralya, Güney- Orta Amerika olmak üzere tropik yağmur ormanlarında görülmüştür. Dünyada tüberküloz, *M.leprae*'dan sonra en yaygın mikobakteri enfeksiyonudur(164).

Buruli Ülserine neden olur. Cilt ve cilt altı dokunun düzensiz kenarlı nekrotik lezyonuna denir(165). Kirli su ve topraktan hasarlı cilt yüzeyine kontamine olur. En çok çocuk ve genç erişkinlerde, ekstremitelerde ciddi skar ve deformitelere neden olur. Tedavi olarak eksizyon, primer kapatma ve rifampin monoterapisi önerilir(164).

2.2.4.19. Mycobacterium Xenopi

Zorunlu termofildir. 45 °C'de ürer. Çevresel su ve topraktan, musluk suyu ve duş başlıklarından izole edilir(166). Dezenfeksiyon makinesinin kontaminasyonu sonrasında bronkoskopik bulaş ile psödoepidemik enfeksiyona neden olabilir(167).

Tipik olarak obstruktif akciğer hastalığı olanlarda görülür. Apikal kaviter lezyon, lenfadenopati ve plevral efüzyon izlenebilir.

Nazokomiyal spinal enfeksiyon, eklem ve yumuşak doku enfeksiyonları da bildirilmiştir(168).

Optimal tedavi rejimi ve süresi yoktur. Klaritromisin, rifampin ve etambutol ile 12 aylık balgam negatifliği sağlanana kadar tedavi verilmelidir. Standart tüberküloz tedavisine klaritromisin veya kinolon eklenmesi tedavi yanıtını arttırabilir. Yumuşak doku enfeksiyonlarında cerrahi debridman önerilir(169).

Tablo XII. NTM Akciğer Enfeksiyonu Tedavi Önerileri(9,117,118).

M. avium kompleks - Hafif hastalık formunda; haftada 3 kez, klaritromisin 1000mg/ azitromisin 500-600mg + etambutol 25mg/kg + rifampin 600mg - Fibrokaviter ve ciddi nodüler bronşektazik hastalık; 1000mg/gün (2x500mg) klaritromisin / 250 mg/gün azitromisin ve 15 mg/kg/gün etambutol ve 10 mg/kg/gün rifampin (max 600mg) - Şiddetli ve yaygın hastalık; 1000 mg klaritromisin / 250 mg azitromisin + 150 – 300 mg rifabutin / 10 mg/kg/gün rifampin (max 600 mg) + 15 mg/kg/gün etambutol + ilk 2-3 aylık tedaviye amikasin veya streptomisin ± cerrahi tedavi - Makrolid dirençli MAC enfeksiyonu; İlk 2 ay için 4lü, ilaç tedavi 300 mg/gün izoniazid + 600 mg/gün rifampin + 25 mg/kg/gün etambutol (daha sonra 15 mg/kg/gün) + streptomisin tedavisi verilmelidir. İdame tedavisi amikasin veya streptomisin ile verilebilir. İzoniazid kişisel deneyimlere göre eklenebilir. - Dissemine MAC enfeksiyonu tedavisi; klaritromisin 500 mg günde 2 doz / azitromisin haftada 1200 mg + etambutol 15 mg/kg/gün ± rifabutin 300 mg/gün
M. kansasii - İzoniazid 300 mg/gün, rifampin 600 mg/gün + etambutol 15 mg/kg/gün - Alternatif tedavi seçeneği, rifampin 600 mg/gün, etambutol 15 mg/kg/gün, klaritromisin 500-1000mg/gün - Rifampin dirençli ise, etambutol, sülfametaksazol veya streptomisin içeren rejim seçilmelidir. - En az 12 ay boyunca balgam negatifliği gösterilene kadar 18 aylık tedavi önerilmektedir.
M. abscessus - Başlangıç döneminde makrolid + en az 2 parenteral ilaç (amikasin, sefoksitin, imipenem) - İdame döneminde makrolid + oral 1-2 ilaç (florokinolon, linezolid, klofazimin) ± inhaler amikasin - En az 12 ay boyunca balgam negatifliği gösterilmelidir.
M. chelonae - Akciğer enfeksiyonları için optimal tedavi bilinmemektedir. - En az 12 ay boyunca balgam negatifliği gösterilmelidir.
M. fortuitum - Akciğer enfeksiyonları için optimal tedavi bilinmemektedir. - En az iki ajanla ve en az 12 ay boyunca balgam negatifliği gösterilmesine kadar tedavi verilmelidir. (Makrolid, kinolon, doksisiklin veya minosiklin, sülfonamid, amikasin, siprofloksasin veya ofloksasin, sefoksitin, imipenem, klaritromisin)
M. genavense Optimal tedavi bilinmemektedir.
M. gordonae - Genellikle kontaminasyon kabul edilir. - Etambutol, rifabutin, klaritromisin, linezolid, florokinolon tedavi de kullanılabilir.
M. haemophilum - Standart tedavisi yoktur. - Amikasin, klaritromisin, siprofloksasin, rifampin, rifabutin kullanılabilir. - Tüm izolatlar etambutol dirençlidir.

Tablo XII. NTM Akciğer Enfeksiyonu Tedavi Önerileri (Devamı) (9,117,118).

M. immūnogenum • Optimal tedavi bilinmemektedir. • Amikasin, klaritromisin duyarlı, siprofloksasin, doksisisiklin, sefoksitin, tobramisin, sulfometaksazol dirençlidir.
M. malmoeense • Optimal tedavi bilinmemektedir. • İn vitro etambutol, etionamid, kanamisin, sikloserin duyarlıdır. • İn vitro izoniazid, streptomisin, rifampin, kapreomisin dirençlidir.
M. marinum • Cilt lezyonlarına neden olur.
M. mucogenicum • Solunum yollarında kontaminasyon kabul edilir.
M. scrofulaceum • Standart tedavisi yoktur. Duyarlılık testlerine göre tedavi edilmelidir.
M. simiae • Optimal tedavi bilinmemektedir. • Klaritromisin, moksifloksasin ve trimetoprim-sulfometaksazol başarılı olabilir.
M. smegmatis • Nadiren eksojen lipoid pnömoni ilişkili akciğer hastalığı bildirilmiştir.
M. szulgai • Tüberküloz ilaçları, kinolon ve makrolid duyarlıdır. • 12 ay balgam negatifliği ile sonuçlanana kadar 3-4 ilaç ile tedavi önerilmektedir
M. terrae kompleks • Optimal tedavi bilinmemektedir. • Makrolid ve etambutol tedavisi verilebilir. • İn vitro siprofloksasin ve sulfonamid duyarlıdır.
M. ulcerans • Buruli Ülserine neden olur.
M. xenopi • Optimal tedavi rejimi ve süresi yoktur. • Klaritromisin, rifampin ve etambutol ile 12 aylık balgam negatifliği sağlanana kadar tedavi verilmelidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup 5 yılda (01/01/2015 – 31/12/2019) Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına TB ve NTM enfeksiyonları için yönlendirilmiş direkt yayma, moleküler test ve kültür pozitifliğini karşılayan tüm olgular çalışmaya alınmıştır.

Örneklerin mikrobiyolojik incelemede boyama ve kültür işlemlerine alınmadan önce N-asetil sistein, sodyum hidroksit (Na-OH) yöntemi ile homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemine tabi tutulmuştur. Bu işlemlerden sonra örnekler kültür için Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) ve Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerlerine (Becton-Dickenson, USA) ekimleri yapılmıştır. MGIT tipleri BACTEC MGIT 960 cihazına yüklenmiş, LJ besiyeri ise inkübasyon için 37 °C'lik karbondioksitli ortamda inkübe edilmiştir.

Aside-Dirençli-Boyama (ARB) yöntemi;Erlich Ziehl Nielsen boyası kullanılarak uygulanmıştır. Aside dirençli boyanan mikobakteriler arandı. Preparattaki yoğunluklarına göre derecelendirilmiştir.

Üreme varlığı BACTEC MGIT 960 cihazındaki sinyale göre ve/veya LJ besiyerinde oluşan koloni oluşumuna göre tespit edilmiş, üreme olan besiyerlerinden ARB boyama yapılmıştır. Aside dirençli boyanan basillerinin varlığı üreme pozitif olarak kabul edilmiştir. Üreme olanlarda, Mycobacterium tuberculosis complex (MTbC) olarak ayırımına gitmek için kromotografik immünotest olan BD MGIT Tbc Tanımlama testi (BD, USA) kullanılmıştır.

MTbC olarak belirlenen şuşlarda 4 majör ilaca karşı (streptomisin, izoniazid, rifampin, etambutol) anti tüberküloz duyarlılık testi Bactec MGIT 960 sistemi ile çalışılmıştır.

Olguların epikriz bilgileri, pozitif sonuç ile aynı veya bir ay içindeki laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi MİA-MED sistemi üzerinden taranarak değerlendirilmiştir.

Olguların sosyodemografik olarak yaşı, cinsiyeti, yaşadığı yer, mesleği, mevcut akciğer hastalığı varlığı, immunsuprese hastalık varlığı, oral kortikosteroid kullanımı varlığı, tütün kullanımı, eski tüberküloz öyküsü varlığı epikriz bilgilerinden elde edilmiştir.

Olguların kayıtlı başvuru semptomları incelenerek pulmoner semptom ve konstutisyonel semptomlar olarak ayrıldı. Pulmoner semptomlar altında kayıtlı dispne, öksürük, balgam, hemoptizi ve göğüs ağrısı değerlendirilmiş, ateş, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, gece terlemesi, çarpıntı, karın ağrısı, bulantı – kusma, kabızlık, gastrointestinal kanama, cilt döküntüsü, ses kısıklığı, omuz ağrısı, boyunda şişlik, elde şişlik, ayakta şişlik, koltukaltı şişliği, diz ağrısı, bel ağrısı, bilinç bulanıklığı gibi semptomlar konstutisyonel semptomlar olarak kaydedilmiştir.

Olguların mikrobiyolojik olarak pozitif sonuçlanan test ile aynı veya bir ay içindeki mevcut laboratuvar değerleri incelenmiştir. Hemogloblin, hemotokrit, lökosit sayısı, lökosit yüzdesi, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, trombosit sayısı, sedimentasyon, CRP (C reaktif protein), albümin, globülin, total protein, üre, kreatinin, AST (Aspartat Transaminaz), ALT (Alanin Transaminaz), GGT (Gamma Glutamil Transferaz), ALP (Alkalen Fosfataz), LDH (Laktat Dehidrogenaz), total bilirubin, direktbilirubin, plevral sıvı ADA düzeyleri kaydedilmiştir.

Olgularımız radyolojik olarak incelendiğinde nodül varlığı, konsolidasyon, kitle, kavite varlığı, tomurcuklanan ağaç manzarası, küçük hava yolu hastalığı, bronşektazi, fibrozis, plevral düzensizlik, lenfadenopati, amfizem, buzlu cam, plevral sıvı, atelektazi varlığı olarak not alınmıştır.

Araştırma verileri SPSS 22.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri sayı, yüzde ve ortalama±standart sapma ile gösterilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, diklik ve çarpıklık katsayıları ve histogram ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde kategorik veriler için ki-kare testleri; bağımsız gruplarda iki grup karşılaştırması için veriler normal dağılıma uyuyorsa t testi, uymuyorsa Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Tip I hata düzeyi %5 olarak belirlenmiş olup istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamızda retrospektif olarak 01/01/2015 – 31/12/2019 tarihleri arasındaki 5 yıllık süreçte Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına TB ve NTM enfeksiyonları için yönlendirilmiş direkt yayma, moleküler test ve kültür pozitifliklerinden en az birini karşılayan 417 olgu değerlendirilmeye alındı.

4.1. Mikrobiyolojik Değerlendirme

Çalışmamızda yer alan 206 (%49,4) olguda *Mycobacterium tuberculosis* üremesi, 166 (%39,8) olguda NTM üremesi saptandı. 41 (%9,8) olguda direkt mikroskopik boyamada ve/veya PCR incelemesi pozitif rapor edilmiş olmakla birlikte üreme görülmedi. 41 olgunun 25 (% 60,97)'inde direkt mikroskopik boyama pozitifliği, 16 (% 39,02)'sında PCR pozitifliği mevcuttu. 21 olguda ise PCR çalışılmamıştı. İki (% 0,4) olguda ise direkt mikroskopik boyama pozitifliği saptanmış ancak kültür çalışılmamıştı. Kültür çalışılmamış materyaller incelendiğinde bir örneğin balgam diğerinin ise idrar olduğu görüldü. İki (% 0,4) olguda ise *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM üreme birlikteliği görüldü. İki olgunun materyalinin de balgam olduğu görüldü. Kültür sonuçları Tablo XIII'de verilmiştir.

Tablo XIII. Kültür Sonuçları

Üreme (%)	417 (%100)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	206 (%49,4)
NTM	166 (% 39,8)
Üreme Olmamış	41 (% 9,8)
Kültür Çalışılmamış	2 (% 0,4)
TB + NTM Üremesi	2 (% 0,4)

Yıllara göre kültür sonuçları incelendiğinde ise 2015 yılında çalışılan 45 materyalde 30 (% 66,7) *Mycobacterium tuberculosis*, 10 (% 22,2) NTM, 5 (% 11,1) üreme olmadığı rapor edildiği, 2016 yılındaise çalışılan 66 materyalde 44 (% 66,7) *Mycobacterium tuberculosis*, 19 (% 28,8) NTM, 1 (% 1,5) tane olmadığı ve 2 (% 3) kültür çalışılmadığı görüldü. 2017 yılında çalışılan 63 materyalde 34 (% 54) *Mycobacterium tuberculosis*, 22 (% 34,9) NTM, 7 (% 11,1) üreme olmadığı görüldü. 2018 yılında çalışılan 112 materyalde 64 (% 57,1) *Mycobacterium tuberculosis*, 29 (% 25,9) NTM, 19 (% 17) üreme olmadığı görüldü. 2019 yılında çalışılan 132 materyalde 34 (% 26) *Mycobacterium tuberculosis*, 86 (% 65,6) NTM, 9 (% 6,9) üreme olmadığı ve 2 (%1,5) olguda ise *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM üreme birlikteliği

görüldü. Yıllara göre kültür sonuçları TabloXIV'te verilmiştir. Yıllara göre sayılar incelendiğinde *Mycobacterium tuberculosis* üremesinin en fazla 2018 yılında olduğu görülmüştür. Diğer yıllar arasında benzerlik izlenmiştir. 2019 yılı dışındasayı olarak *Mycobacterium tuberculosis* üremesi NTM üremesinden fazla gözlenirken 2019 yılında NTM sayısının daha fazla olduğu görüldü. 2019 yılı için yapılan incelemede bronkoskopi yıkama sıvısında da NTM bulaşı olduğu bildirilmiştir.

Tablo XIV. Yıllara Göre Kültür Sonuçları

		Üreme yılı					p
		2015	2016	2017	2018	2019	
Üreme	TB	30	44	34	64	34	0,000
	NTM	10	19	22	29	86	
	Üreme yok	5	1	7	19	9	
	Kültür çalışılmamış	0	2	0	0	0	
	TB + NTM	0	0	0	0	2	
Total		45	66	63	112	131	

Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan örnekleri yönlendiren anabilim dalları (ABD) incelendiğinde, en fazla örneğin Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından gönderildiği (337 örnek, % 80,8), 13 (% 3,1) örneğin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, 13 (% 3,1) örneğin Hematoloji Bilim Dalı, 10 (% 2,3) örneğin Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, 8 (% 1,9) örneğin Onkoloji Bilim Dalı, 7 (% 1,6) örneğin Göğüs Cerrahisi ABD, 6 (% 1,4) örneğin Acil Tıp ABD, 5 (% 1,1) örneğin Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD, 4 (% 0,9) örneğin Genel Cerrahi ABD, 4 (% 0,9) örneğin Genel Dahiliye Bilim Dalı, 2 (% 0,4) örneğin Kardiyoloji ABD, 2 (% 0,4) örneğin Nefroloji Bilim Dalı, 2 (% 0,4) örneğin Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, 1 (% 0,2) örneğin Üroloji ABD, 1 (% 0,2) örneğin Ortopedi ve Travmatoloji ABD, 1 (% 0,2) örneğin Nöroloji ABD, 1 (% 0,2) örneğin Romatoloji Bilim Dalı olduğu gözlemlendi. Örnekleri yönlendiren anabilim dalları Tablo XV'de verilmiştir.

Tablo XV. Örnekleri Yönlendiren ABD

Örneği Yönlendiren ABD	N	%
Göğüs Hastalıkları	337	80,8
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD	13	3,1
Hematoloji Bilim Dalı	13	3,1
Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları ABD	10	2,3
Onkoloji Bilim Dalı	8	1,9
Göğüs Cerrahisi ABD	7	1,6
Acil Tıp ABD	6	1,4
Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD	5	1,1
Genel Cerrahi ABD	4	0,9
Genel Dahiliye Bilim Dalı	4	0,9
Kardiyoloji ABD	2	0,4
Nefroloji Bilim Dalı	2	0,4
Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD	2	0,4
Üroloji ABD	1	0,2
Ortopedi ve Travmatoloji ABD	1	0,2
Nöroloji ABD	1	0,2
Romatoloji Bilim Dalı	1	0,2

Mikrobiyolojik olarak kültürde üreme saptanan olgular tutulum yeri olarak incelendiğinde; 323 (% 77,4) olguda akciğer tutulumu, 42 (% 10)olgudaakciğer dışı tutulum, 9 (% 2,1) olguda ise akciğer ve akciğer dışı tutulum görüldü. Bu bilgiler tablo XVI'daverilmiştir.

Tablo XVI. Kültür Üremesi Saptanan Olguların Tutulum Yerleri

Tutulum Yeri	N	%
Akciğer	323	77,4
Akciğer Dışı	42	10
Akciğer ve Akciğer Dışı	9	2,1

Tutulum yerleri *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM olarak gruplandırarak incelendiğinde *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 157 (% 76,2) olguda akciğer, 40 olguda (% 19,4) akciğer dışı ve 9 olguda (% 4,4) akciğer ve akciğer dışı tutulum mevcuttu. NTM grubunda ise 164 (% 98,8) olguda akciğer, 2 (% 1,2) olguda akciğer dışı tutulum görüldü. İki grup arasında akciğer dışı tutulum *Mycobacterium tuberculosis* grubunda istatistiki olarak anlamlıydı(p=0,000). (Tablo XVII).

Tablo XVII. Üreme Sonucuna Göre Tutulum Yerleri

Tutulum Yeri	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	n	%	n	%	
Akciğer	157	76,2	164	98,8	0,000
Akciğer Dışı	40	19,4	2	1,2	
Akciğer ve Akciğer Dışı	9	4,4	0	,0	

Mikrobiyoloji laboratuvarına yönlendirilen örnekler incelendiğinde; 200 (% 48) olguda balgam, 165 (% 39,6) olguda lavaj, 18 (% 4,3) olguda apse materyali, 11 (% 2,6) olguda plevral sıvı, 7 (% 1,7) olguda lenf nodu biyopsisi, 3 (% 0,7) olguda perikardiyal sıvı, 2 (% 0,5) olguda kemik biyopsisi, 2 (% 0,5) olguda asit sıvısı, 2 (% 0,5) olguda beyin omurilik sıvısı, 2 (% 0,5) olguda intrartiküler sıvı, 1 (% 0,2) olguda idrar, 1 (% 0,2) olguda larinks biyopsisi, 1 (% 0,2) olguda burun sürüntüsü, 1 (% 0,2) olguda balgam ve plevral sıvı birlikte, 1 (% 0,2) olguda asit sıvısı ve balgam birlikte çalışıldığı görüldü. Kültür çalışılmayan 2 örnek; balgam ve idrar olduğu görüldü. Laboratuvarında çalışılan materyaller tablo XVIII’de verilmiştir.

Tablo XVIII. Mikrobiyoloji Laboratuvarında Çalışılan Materyaller

Materyal	N	%
Balgam	200	48
Lavaj	165	39,6
Apse	18	4,3
Plevral Sıvı	11	2,6
Lenf Nodu	7	1,7
Perikardiyal Sıvı	3	0,7
Kemik Biyopsisi	2	0,5
Asit	2	0,5
Beyin Omurilik Sıvısı	2	0,5
İntraartiküler Sıvı	2	0,5
İdrar	1	0,2
Larinks Biyopsisi	1	0,2
Balgam ve Plevral Sıvı	1	0,2
Balgam ve Asit	1	0,2
Burun Sürüntüsü	1	0,2

Çalışılan materyaller gruplandırılarak incelendiğinde *Mycobacterium tuberculosis* grubunda; 114 (% 55,3) olguda balgam, 49 (% 23,8) olguda lavaj, 16 (% 7,8) olguda apse örneği, 10 (% 4,9) olguda plevral sıvı, 7 (% 3,4) olguda lenf nodu biyopsisi, 2 (% 1) olguda beyin omurilik sıvısı, 2 (% 1) olguda perikardiyal sıvı, 2 (% 1) olguda intraartiküler sıvı, 1 (% 0,5) olguda kemik biyopsisi, 1 (% 0,5) olguda larinks biyopsisi, 1 (% 0,5) olguda balgam ve plevral sıvı birlikteliği, 1 (% 0,5) olguda balgam ve asit birlikteliği görüldü. NTM grubunda 97 (% 58,4) olguda lavaj, 67 (% 40,4) olguda balgam, 2 (% 1,2) olguda asit olduğu görüldü. İstatistiki olarak incelendiğinde lavaj ve asit örneği NTM grubunda, diğer örnekler *Mycobacterium tuberculosis* grubunda anlamlıydı (Tablo XIX).

Tablo XIX. Üreme Sonucuna Göre Materyallerin İncelenmesi

Materyal	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Sayı (Yüzde)		NTM Sayı (Yüzde)		p
Balgam	114	55,3	67	40,4	0,000
Lavaj	49	23,8	97	58,4	
Apse	16	7,8	0	0	
Plevral Sıvı	10	4,9	0	0	
Lenf Nodu	7	3,4	0	0	
Beyin Omurilik Sıvısı	2	1	0	0	
Asit	0	0	2	1,2	
Perikardiyal Sıvı	2	1	0	0	
İntraartiküler Sıvı	2	1	0	0	
Kemik Biyopsisi	1	0,5	0	0	
Larinks Biyopsisi	1	0,5	0	0	
Balgam ve Plevral Sıvı	1	0,5	0	0	
Balgam ve Asit	1	0,5	0	0	

Mikrobiyoloji laboratuvarına yönlendirilen örneklerin direkt mikroskopik incelemesi ve PCR incelemesi değerlendirildiğinde bütün örneklerden direkt mikroskopik inceleme yapıldığı, 289 (% 69,3) olguda PCR çalışılmadığı görüldü. Direkt mikroskopik inceleme de 125 (% 30) olgunun pozitif, 292 (% 70) olgunun negatif sonuçlandığı görüldü. PCR incelemesinde ise 68 (% 16,3) olguda pozitif, 60 (% 14,4) olguda negatif gözlemlendi. Tablo XX'de verildi.

Tablo XX. Direkt Mikroskopik İnceleme ve PCR İncelemesi

		n	%
PCR	Pozitif	68	16,3
	Negatif	60	14,4
	Çalışılmamış	289	69,3
Direkt Mikroskopik İnceleme	Pozitif	125	30
	Negatif	292	70

Direkt mikroskopik inceleme ve PCR incelemesi *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM grubunda karşılaştırmalı olarak incelendiğinde *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 50 (% 24,3) olguda PCR pozitifliği, 32 (% 15,5) olguda PCR negatifliği, 124 (% 60,2) olguda PCR çalışılmadığı, 83 (% 40,3) olguda direkt mikroskopik bakı pozitifliği, 123 (% 59,7) olguda ise direkt mikroskopik bakı negatifliği görüldü. NTM grubunda ise 2 (% 1,2) olguda PCR pozitifliği, 24 (% 14,5) olguda PCR negatifliği, 140 (% 84,3) olguda PCR çalışılmadığı, 13 (% 7,8) olguda direkt mikroskopik bakı pozitifliği, 153 (% 92,2) olguda ise direkt mikroskopik bakı negatifliği saptandı. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda PCR ve direkt mikroskopik bakı pozitifliği istatistiki olarak anlamlı bulundu (p=0,000)(Tablo XXI).

Tablo XXI. Üreme Sonucuna Göre Direkt Mikroskopik İnceleme ve PCR İncelemesi

		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
		N	%	n	%	
PCR	Pozitif	50	24,3	2	1,2	0,000
	Negatif	32	15,5	24	14,5	
	Çalışılmamış	124	60,2	140	84,3	
Direkt Mikroskopik İnceleme	Pozitif	83	40,3	13	7,8	0,000
	Negatif	123	59,7	153	92,2	

Mycobacterium tuberculosis üremesi olan 208 olguda ilaç duyarlılık testleri çalışılmıştı. 20 (% 9,6) olguda direnç saptandı. 5 (% 25) olguda INH direnci, 3 (% 15) olguda streptomisin direnci, 3 (% 15) olguda etambutol direnci, 3 (% 15) olguda INH ve streptomisin direnç birlikteliği, 1 (% 5) olguda INH ve RIF, 1 (% 5) olguda INH ve etambutol direnç birlikteliği görüldü. 208 *Mycobacterium tuberculosis* olgusundan sadece bir tanesinde çok ilaca dirençli tüberküloz saptandı.

4.2. Sosyodemografik Bulgular

Olguların sosyodemografik olarak yaşı, cinsiyeti, yaşadığı yer, mesleği, mevcut akciğer hastalığı varlığı, immunsuprese hastalık varlığı, oral kortikosteroid kullanımı varlığı, sigara kullanımı, eski tüberküloz öyküsü varlığı retrospektif olarak epikriz bilgilerinden değerlendirildi. NTM üremesi olan olgular ATS/IDSA NTM Enfeksiyonu Tanı Kriterlerine göre incelendiğinde 21 olgu tanı kriterlerine uymaktaydı. Sosyodemografik bulgular *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM, *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM tanı kriterlerini karşılayan olarak iki ayrı istatistiki çerçevede incelendi.

Olguların 286 (% 68,6)'sı erkek, 131 (% 31,4)'ü erkekti. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 139 (% 67,5) olgu erkek cinsiyete, 67 (% 32,5) olgu kadın cinsiyete sahipti. NTM grubunda 114 (% 68,7) olgu erkek cinsiyete, 52 (% 31,3) olgu kadın cinsiyete sahipti. Bu iki grupta istatistiki farklılık saptanmadı ($p=0,805$). Tanı kriterlerini karşılayan NTM grubunda ise 12 (% 57,1) olgu erkek, 9 (% 42,9) olgu kadın cinsiyete sahipti. Bu iki grupta istatistiki farklılık saptanmadı ($p=0,339$). Bu bilgiler tablo XXII ve tablo XXIII'de verilmiştir.

Tablo XXII.*Mycobacterium tuberculosis* ve NTM Grubunda Cinsiyet Karşılaştırması

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	n	%	n	%	
Erkek	139	67,5	114	68,7	0,805
Kadın	67	32,5	52	31,3	

Tablo XXIII.*Mycobacterium tuberculosis* ve Tanı Kriterlerini Karşılıyan NTM Grubunda Cinsiyet Karşılaştırması

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		Tanı Kriterlerini Karşılıyan NTM		p
	n	%	n	%	
Erkek	139	67,5	12	57,1	0,339
Kadın	67	32,5	9	42,9	

Olguların yaşları incelendi. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda yaş ortalaması $58,47 \pm 18,27$, NTM grubunda ise $62,21 \pm 13,43$ olarak saptandı. Yaş ortalamasında iki grup arasında istatistiki farklılık saptanmadı ($p= 0,110$). Yaş ortalamaları tablo XXIV’de verilmiştir.

Tablo XXIV. Olguların Yaşlarının Karşılaştırılması

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	NTM	p
Yaş (yıl)	$58,47 \pm 18,27$	$62,21 \pm 13,43$	0,110

Olguların epikrizleri incelendi. Olguların mevcut sonuç ile eş zamanlı dönemde hastane başvurusundaki en sık semptomları not edildi. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda en sık semptomlar 31 olguda öksürük (% 15,04), 27 olguda ateş (% 13,1), 22 olguda kilo kaybı (% 10,67), 20 olguda dispne (% 9,7), 17 olguda halsizlik (% 8,25)’di. NTM grubunda ise en sık semptomlar 46 olguda öksürük (% 27,7), 26 olguda hemoptizi (% 15,7), 14 olguda dispne (%8,4), 12 olguda ateş (% 7,2)’ti. Semptomlar akciğer ve sistemik semptomlar olarak gruplandırıldığında bazı olguların aktif yakınması yokken kontrol muayenesinde saptanmıştı. Bazı olguların ise epikrizlerinde eksik bilgiler mevcuttu. Olguların 214 (% 51,3)’ü akciğer semptomlarıyla, 158 (% 37,9)’i sistemik semptomlarla başvurduğu görüldü. 33 (% 7,9) olgu kontrol muayenesinde saptanmıştı. 12 (% 2,9) olgunun ise epikrizlerinde semptom bilgisi eksikti. Semptomlar *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM, *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM tanı kriterlerini karşılayan olarak iki ayrı istatistiki çerçevede incelendi.*Mycobacterium tuberculosis* grubunda 84 (% 40,8) olgu akciğer semptomlarıyla, 104 (% 50,5) olgu sistemik semptomlarla başvurmuştu. 9 (% 4,4) olgu kontrol muayenesinde saptanmıştı. 9 (% 4,4) olgununda epikriz bilgileri eksikti. NTM grubunda ise 105 (% 63,3) olgu akciğer semptomları

ile 38 (% 22,9) olgu sistemik semptomlarla başvurmuştu. 21 (% 12,7) olgu kontrol muayenesinde saptanmıştı. 2 (% 1,2) olgunun epikriz bilgileri eksikti. NTM grubunda akciğer semptomları ile başvuru, *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ise sistemik semptomlarla başvuru istatistiki olarak anlamlıydı (p=0,000). NTM tanı kriterlerini karşılayan grupta ise 17 (% 81) olgu akciğer semptomlarıyla, 3 (% 14,3) olgu sistemik semptomlarla başvurmuştu. Bir (% 4,8) olgu kontrol muayenesinde saptanmıştı. İstatistiki olarak NTM tanı kriterlerini karşılayan grupta akciğer semptomlarıyla başvuru *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ise sistemik semptomlarla başvuru anlamlı sonuçlanmıştır (p=0,004). Sonuçlar tablo XXV ve tablo XXVI'da verilmiştir.

Tablo XXV. *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM Grubunda Semptomların Karşılaştırması

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	n	%	n	%	
Akciğer Semptomları	84	40,8	105	63,3	0,000
Sistemik Semptomlar	104	50,5	38	22,9	
Kontrol Muayene	9	4,4	21	12,7	
Epikriz Eksikliği	9	4,4	2	1,2	

Tablo XXVI. *Mycobacterium tuberculosis* ve Tanı Kriterlerini Karşılayan NTM Grubunda Semptomların Karşılaştırması

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		Tanı Kriterlerini Karşılayan NTM		p
	n	%	n	%	
Akciğer Semptomları	84	40,8	17	81,0	0,004
Sistemik Semptomlar	104	50,5	3	14,3	
Kontrol Muayene	9	4,4	1	4,8	
Epikriz Eksikliği	9	4,4	0	,0	

Olguların semptomlarının ne kadar süredir olduğu gün sayısı olarak not edildi. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ortalama gün sayısı 97 ± 180 , NTM grubunda ise 76 ± 144 olarak saptandı. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda semptomların süresi NTM grubuna göre daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,029). Semptom başlama süreleri Tablo XXVII'de verilmiştir.

Tablo XXVII. Semptomların Başlama Süresi

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	x	SS	x	SS	
Başlama Süresi	97	180	76	144	0,029

Olguların meslekleri epikriz bilgilerinden not edildi. 311 (% 74,6) olgunun mesleği bilinmiyordu. Meslekleri bilinenler karşılıklı olarak değerlendirildiğinde *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 9 (% 4,4) olgu, NTM grubunda 11 (% 6,6) olgu ev hanımı, *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 3 (% 1,5)'er olgu, NTM grubunda 1 (% 0,6)'er olgu inşaat işçisi, şöfor, ve öğrenci, *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 8 (% 3,9) olgu, NTM grubunda 12 (% 7,2) olgu çiftçi, *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 4 (% 1,9) olgu, NTM grubunda 1 (% 0,6) olgu boyacı, *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 4 (% 1,9) olgu, NTM grubunda 2 (% 1,2) olgu kömür madeni işçisi, *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 1 (% 0,5) olgu, NTM grubunda 2 (% 1,2) olgu fırıncı, her iki grupta da birer olgu (% 0,5-0,6) hasta bakıcı, askerdi. NTM grubunda 4 (% 2,4)'er olgu marangoz ve memur, 2 (% 1,2) olgu banka personeli, 1 (% 0,6)'er olgu kimyager, aşçı, kalay işçisi, kaltun madeni işçisi ve temizlik personeliydi. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 3 (% 1,5) olgu öğretmen, 2 (% 1,0)'şerolgu avukat, mahkum ve oto tamirci, 1 (% 0,5)'er olgu hayvancılıkla uğraş, taş ocağı işçisi, yem fabrikasında işçi, hemşire ve fotoğrafçıydı. Olguların meslekleri tablo XXVIII'de belirtilmiştir.

Tablo XXVIII. Mesleklerin Gruplara Göre Dağılımı

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM	
	n	%	n	%
Bilinmiyor	155	75,2	118	71,1
Ev Hanımı	9	4,4	11	6,6
İnşaat İşçisi	3	1,5	1	0,6
Şöfor	3	1,5	1	0,6
Çiftçi	8	3,9	12	7,2
Bankacı	0	0,0	2	1,2
Boyacı	4	1,9	1	0,6
Hasta Bakıcı	1	0,5	1	0,6
Fotoğrafçı	1	0,5	0	0,0
Oto Tamirci	2	1,0	0	0,0
Öğrenci	3	1,5	1	0,6
Kömür Madeni İşçisi	4	1,9	2	1,2
Fırıncı	1	0,5	2	1,2
Temizlik Personeli	0	0,0	1	0,6
Asker	1	0,5	1	0,6
Marangoz	0	0,0	4	2,4
Hemşire	1	0,5	0	0,0
Mahkum	2	1,0	0	0,0
Yem Fabrikasında İşçi	1	0,5	0	0,0
Öğretmen	3	1,5	0	0,0
Avukat	2	1,0	0	0,0
Taş Ocağı İşçisi	1	0,5	0	0,0
Kaltun Madeni İşçisi	0	0,0	1	0,6

Tablo XXVIII. Mesleklerin Gruplara Göre Dağılımı (Devamı)

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM	
	n	%	n	%
Hayvancılık	1	0,5	0	0,0
Memur	0	0,0	4	2,4
Kalaycı	0	0,0	1	0,6
Aşçı	0	0,0	1	0,6
Kimyager	0	0,0	1	0,6

Olgularımızın obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı, geçirilmiş tüberküloz hastalığı varlığı, immüsupresyon varlığı, kortikosteroid kullanımına bağlı immüsupresyon durumu ve sigara öyküsü epikriz bilgilerinden incelendi. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda olguların 27 (% 13,1)'sinde epikriz eksikliği nedeniyle mevcut hastalık durumları bilinmiyordu. NTM grubunda ise 4 (% 2,4) olguda epikriz bilgisi eksikti. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 33 (% 16) olguda KOAH, 9 (% 4,4) olguda astım, 6 (% 2,9) olguda interstisyel akciğer hastalığı, 6 (% 2,9) olguda geçirilmiş tüberküloz öyküsü, 42 (% 20,4) olguda immüsupresyon, 6 (% 2,9) olguda kortikosteroid kullanımına bağlı immüsupresyon mevcuttu. NTM grubunda 49 (% 29,5) olguda KOAH, 8 (% 4,8) olguda astım, 10 (% 6) olguda interstisyel akciğer hastalığı, 18 (% 10,8) olguda geçirilmiş tüberküloz öyküsü, 65 (% 39,2) olguda immüsupresyon, 8 (% 4,8) olguda kortikosteroid kullanımına bağlı immüsupresyon mevcuttu. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 46 (% 22,3) olguda sigara içme durumu epikriz bilgilerinde mevcut değildi. NTM grubunda 14 (% 8,4) olguda epikriz eksikliği mevcuttu. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 94 (% 45,6) olguda, NTM grubunda 100 (% 60,2) olguda sigara kullanma öyküsü mevcuttu. KOAH, immüsupresyon hastalık, geçirilmiş tüberküloz öyküsü ve sigara kullanım öyküsü NTM grubunda istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$, $0,000$, $0,000$). Olguların mevcut hastalık durumu Tablo XXIX'de verilmiştir.

Tablo XXIX. Mevcut Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması

		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
		N	%	n	%	
KOAH	Var	33	16,0	49	29,5	0,000
	Yok	146	70,9	113	68,1	
	Bilinmiyor	27	13,1	4	2,4	
Astım	Var	9	4,4	8	4,8	0,001
	Yok	170	82,5	154	92,8	
	Bilinmiyor	27	13,1	4	2,4	
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	Var	6	2,9	10	6,0	0,000
	Yok	173	84,0	152	91,6	
	Bilinmiyor	27	13,1	4	2,4	
Geçirilmiş Tüberküloz Öyküsü	Var	6	12,6	18	10,8	0,000
	Yok	173	84,0	144	86,7	
	Bilinmiyor	27	13,1	4	2,4	
İmmünsüpresyon	Var	42	20,4	65	39,2	0,000
	Yok	137	66,5	97	58,4	
	Bilinmiyor	27	13,1	4	2,4	
Kortikosteroid Kullanımı	Var	6	2,9	8	4,8	0,337
	Yok	200	97,1	158	95,2	
Sigara kullanımı	Var	94	45,6	100	60,2	0,001
	Yok	66	32,0	52	31,3	
	Bilinmiyor	46	22,3	14	8,4	

Olguların mortalite durumları incelendiğinde *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 196 (% 95,1) olgu sağ, 10 (% 4,9) olgunun ex olduğu görüldü. NTM grubunda ise 161 (% 97,0) olgu sağ, 5 (% 3,0) olgunun ise ex olduğu görüldü. Mortalite durumunda ise iki grup arasında istatistiki farklılık saptanmadı (p= 0,369)(Tablo XXX).

Tablo XXX. Olguların Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
Mortalite		N	%	n	%	
Sağ		196	95,1	161	97,0	0,369
Ex		10	4,9	5	3,0	

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal bulgular olguların MIA-MED sisteminde mevcut olan mikrobiyoloji laboratuvarına yönlendirilen örneğin tarihiyle eş zamanlı olarak incelendi. CRP, sedimentasyon, hemoglobin düzeyi, hematokrit düzeyi, platelet sayısı, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve yüzdesi, lenfosit sayısı ve yüzdesi, albümin, globülin, total protein, üre, kreatin, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin değerleri not edildi. Bu bulgular *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM gruplandırması yapılarak incelendi. İstatistiki verileri tablo verildi.

CRP normal değeri bizim laboratuvarımız için 0-5 mg/L'di. Bu değere göre normal, yüksek ve 100 üzerinde olarak gruplandırıldı. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda CRP değeri 151 (% 73,3) olguda mevcuttu ve ortalama değeri $71,51 \pm 72,76$ mg/L saptandı. NTM grubunda ise 124 (% 74,6) olguda mevcuttu ve ortalama değeri $52,80 \pm 75,73$ mg/L saptandı. CRP yüksekliği, *Mycobacterium tuberculosis* grubunda istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). İstatistiki olarak *Mycobacterium tuberculosis* grubunda >100 üzerinde olması anlamlı bulundu ($p=0,002$). Tablo XXXI'de verilmiştir.

Tablo XXXI. CRP Değerlerinin Gruplandırılması

CRP	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	N	%	n	%	0,002
Çalışılmamış	56	27,2	42	25,3	
Normal	25	12,1	42	25,3	
5-100	77	37,4	61	36,7	
>100	48	23,3	21	12,7	

Sedimentasyon değeri erkeklerde yaş/2, kadınlarda (yaş + 10)/2 olarak hesaplandı. Bu değerlere göre normal, yüksek ve 100 üzerinde olarak gruplandırıldı. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda sedimentasyon değeri 135 (% 65,5) olguda mevcuttu. Ortalama değeri $55,13 \pm 26,86$ saptandı. NTM grubunda 87 olguda sedimentasyon değeri mevcuttu. Ortalama değeri $55,63 \pm 28,77$ saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p= 0,997$). Sedimentasyon değeri yaşa göre hesaplanıp yüksek, normal ve >100 olarak değerlendirildi ve iki grup arasında karşılaştırıldı. Sedimentasyon yüksekliği *Mycobacterium tuberculosis* grubunda istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p= 0,029$). Sedimentasyon değerlerinin karşılaştırılması tablo XXXII'de verilmiştir.

Tablo XXXII. Sedimentasyon Değerlerinin Gruplandırılması

Sedimentasyon	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	n	%	n	%	0,029
Normal	29	14,1	22	13,3	
Yüksek	103	50,0	60	36,1	
>100	3	1,5	5	3,0	
Çalışılmamış	71	34,5	79	47,6	

Mycobacterium tuberculosis grubunda hemogram değerleri 177 (% 85,9) olguda mevcuttu. Olguların hemoglobin değeri ortalama $11,78 \pm 2,04$ g/dl saptandı. NTM grubunda ise 150 olguda hemogram değeri mevcuttu. Olguların hemoglobin değeri ortalama $12,38 \pm$

2,15 g/dl saptandı. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda hemoglobin istatistiki olarak NTM grubuna göre düşük izlendi (p=0,010).

Hemoglobin değerleri erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl'nin altında ise anemi olarak, hemotokrit 16 g/dl üzerinde olması polisitemi olarak değerlendirildi. *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM gruplarında incelendi. Aneminin *Mycobacterium tuberculosis* grubunda anlamlı olduğu görüldü (p= 0,006). Tablo XXXIII'de verilmiştir.

Tablo XXXIII. Hemoglobin Değerinin Gruplandırılması

Hemoglobin Düzeyi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	n	%	n	%	
Anemi	116	56,6	74	44,6	0,006
Normal	60	29,3	74	44,6	
Polisitemi	0	,0	2	1,2	
Çalışılmamış	29	14,1	16	9,6	

Hemotokrit değerleri karşılaştırıldığında *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ortalama $36,76 \pm 5,72$, NTM grubunda $37,98 \pm 5,79$ saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p=0,056).

Lökosit sayısı karşılaştırıldığında *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ortalama $9,37 \pm 4,12$, NTM grubunda ise $9,96 \pm 8,42$ saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,569). Lökosit sayısı normal, lökopeni, lökositoz olarak gruplandırılarak iki grup arasında karşılaştırıldı istatistiki olarak farklılık saptanmadı (p=0,215). Tablo XXXIV'de verildi.

Tablo XXXIV. Lökosit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Lökosit Düzeyi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	N	%	n	%	
Normal	108	53,4	100	60,2	0,215
Lökopeni	11	5,3	4	2,4	
Lökositoz	58	28,2	46	27,7	
Çalışılmamış	29	14,1	16	9,6	

Nötrofil sayısı incelendiğinde *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ortalama $6,85 \pm 3,83$, NTM grubunda $6,46 \pm 3,66$ olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,245). Nötrofil yüzdesi karşılaştırıldığında *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ortalama $70,91 \pm 12,42$, NTM grubunda $66,20 \pm 16,04$ olarak saptandı. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda istatistiki olarak nötrofil yüzdesi daha yüksek saptandı (p=0,010). Nötrofil sayısı normal,

nötropeni, nötrofitoz olarak gruplandırılarak iki grup arasında karşılaştırıldı istatistiki olarak farklılık saptanmadı (p=0,610). Tablo XXXV’de verildi.

Tablo XXXV. Nötrofil Düzeylerinin Karşılaştırılması

Nötrofil Düzeyi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	N	%	n	%	
Normal	110	53,4	96	57,8	0,610
Nötropeni	5	2,4	4	2,4	
Nötrositoz	62	30,1	50	30,1	
Çalışılmamış	29	14,1	16	9,6	

Lenfosit sayıları karşılaştırıldığında *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ortalama $1,61 \pm 0,90$, NTM grubunda $2,65 \pm 7,35$ bulundu. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda lenfosit düşüklüğü istatistiki olarak anlamlı bulundu (p= 0,024). Lenfosit yüzdesi karşılaştırıldığında *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ortalama $19,82 \pm 17,50$, NTM grubunda $23,64 \pm 15,70$ olarak saptandı. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda istatistiki olarak lenfosit yüzdesi daha düşük saptandı (p=0,006). Lenfosit sayısı normal, lenfopeni, lenfositoz olarak gruplandırılarak iki grup arasında karşılaştırıldı. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda lenfopeni istatistiki olarak anlamlı bulundu (p=0,026). Tablo XXXVI’de verildi.

Tablo XXXVI. Lenfosit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Lenfosit Düzeyi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	n	%	n	%	
Normal	140	68,0	133	80,1	0,026
Lenfopeni	34	16,5	13	7,8	
Lenfositoz	3	1,5	4	2,4	
Çalışılmamış	29	14,1	16	9,6	

Trombosit değerleri karşılaştırıldığında *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ortalama $333,67 \pm 133,02$, NTM grubunda ise $294 \pm 124,10$ saptandı. İstatistiksel olarak NTM grubunda daha düşük saptandı (p=0,002). Trombosit sayıları normal, 100.000 altında ise trombositopeni, 450.000 üzerinde ise trombositoz olarak gruplandırıldı ve iki grup arasında karşılaştırıldı. İstatistiki anlam saptanmadı (p= 0,454). Tablo XXXVII’de verildi.

Tablo XXXVII. Platelet Düzeylerinin Karşılaştırılması

Trombosit Düzeyi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		NTM		p
	n	%	n	%	
Normal	145	70,4	114	68,7	0,454
Trombositopeni	8	3,9	11	6,6	
Trombositoz	25	12,1	24	14,5	
Çalışılmamış	28	13,6	17	10,2	

Olguların total protein, albümin, globülin değerleri incelendiğinde ise *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 113 (% 54,85) olguda, NTM grubunda 71 (% 42,77) olguda mevcut olduğu görüldü. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda albümin değeri ortalaması $3,22 \pm 0,76$, NTM grubunda ise $3,28 \pm 0,75$ olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,586$). *Mycobacterium tuberculosis* grubunda globulin değeri ortalaması $3,25 \pm 0,73$, NTM grubunda ise $3,25 \pm 0,70$ olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,885$). *Mycobacterium tuberculosis* grubunda total protein değeri ortalaması $6,50 \pm 1,02$, NTM grubunda ise $6,49 \pm 0,97$ olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,870$).

Renal fonksiyonları açısından üre, kreatin değerleri incelendiğinde üre değerleri *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 150 (% 72,81) olguda, NTM grubunda 111 (% 66,86) olguda mevcut olduğu görüldü. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda üre değeri ortalaması $36,42 \pm 25,67$ mg/dL, NTM grubunda ise $37,32 \pm 21,42$ mg/dL olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,129$). *Mycobacterium tuberculosis* grubunda kreatinin değeri ortalaması $0,93 \pm 0,76$ mg/dL, NTM grubunda ise $0,99 \pm 1,06$ mg/dL olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,929$).

Karaciğer fonksiyonlarını açısından AST, ALT, GGT, ALP, LDH, Total Bilüribin, Direkt Bilüribin değerleri incelendiğinde AST değeri *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 147 (% 71,35) olguda, NTM grubunda 98 (% 59,03) olguda mevcut olduğu görüldü. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda AST değeri ortalaması $25,14 \pm 20,49$ U/L, NTM grubunda ise $25,93 \pm 33,11$ U/L olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,428$). ALT değeri *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 146 (% 70,87) olguda, NTM grubunda 97 (% 58,43) olguda mevcut olduğu görüldü. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ALT değeri ortalaması $20,51 \pm 19,05$ U/L, NTM grubunda ise $27,56 \pm 44,87$ U/L olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,237$). GGT değeri *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 119 (% 57,76) olguda, NTM grubunda 79 (% 47,59) olguda mevcut

olduğu görüldü. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda GGT değeri ortalaması $53,04 \pm 58,97$ U/L, NTM grubunda ise $56,49 \pm 111,07$ U/L olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,556$). ALP değeri *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 115 (% 55,82) olguda, NTM grubunda 72 (% 43,37) olguda mevcut olduğu görüldü. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ALP değeri ortalaması $93,26 \pm 57,62$ U/L, NTM grubunda ise $104,63 \pm 84,90$ U/L olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,222$). LDH değeri *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 106 (% 51,45) olguda, NTM grubunda 71 (% 42,77) olguda mevcut olduğu görüldü. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda LDH değeri ortalaması $228,39 \pm 118,08$ U/L, NTM grubunda ise $219,28 \pm 64,12$ U/L olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,472$). Total bilirubin değeri *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 121 (% 58,73) olguda, NTM grubunda 75 (% 45,18) olguda mevcut olduğu görüldü. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda total bilirubin değeri ortalaması $1,76 \pm 13,04$ mg/dL, NTM grubunda ise $0,63 \pm 0,49$ mg/dL olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,918$). Direkt bilirubin değeri *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 116 (% 56,31) olguda, NTM grubunda 76 (% 45,78) olguda mevcut olduğu görüldü. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda direkt bilirubin değeri ortalaması $0,69 \pm 3,11$ mg/dL, NTM grubunda ise $0,29 \pm 0,23$ mg/dL olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,488$).

Plevral sıvı ADA sonuçları incelendiğinde *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 6 (% 2,91) olguda, NTM grubunda 1 (% 0,60) olguda mevcut olduğu görüldü. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ADA değeri ortalaması $80,06 \pm 58,80$, NTM grubunda ise 28 olarak saptandı.

Olguların laboratuvar değerleri karşılaştırmalı olarak tablo XXXVIII'de verilmiştir.

Tablo XXXVIII. Olguların Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>			NTM			p
	n	x	SS	n	x	SS	
CRP	151	71,51	72,76	124	52,80	75,73	0,001
Sedimentasyon	135	55,13	26,86	87	55,63	28,77	0,997
Hemoglobin	177	11,78	2,04	150	12,38	2,15	0,010
Hemotokrit	177	36,76	5,72	150	37,98	5,79	0,056
Platelet	177	333,67	133,67	150	294,06	124,10	0,002
Lökosit	177	9,37	4,12	150	9,96	8,42	0,569
Nötrofil	177	6,85	3,83	150	6,46	3,66	0,245
Nötrofil Yüzdesi	177	70,91	12,42	150	66,20	16,04	0,010
Lenfosit	177	1,61	0,90	150	2,65	7,35	0,024
Lenfosit Yüzdesi	177	19,82	17,50	150	23,64	15,70	0,006
Albümin	113	3,22	0,76	71	3,28	0,75	0,586
Globülin	113	3,25	0,73	71	3,25	0,70	0,885
Total Protein	113	6,50	1,02	72	6,49	0,97	0,870
Üre	150	36,42	25,67	111	37,32	21,42	0,129
Kreatinin	151	0,93	0,76	115	0,99	1,06	0,929
AST	147	25,14	20,49	98	25,93	33,11	0,428
ALT	146	20,51	19,05	97	27,56	44,87	0,237
GGT	119	53,04	58,97	79	56,47	111,07	0,556
ALP	115	93,26	57,62	72	104,63	84,90	0,222
LDH	106	228,39	118,08	71	219,28	64,12	0,472
Total Bilüribin	121	1,76	13,04	75	0,63	0,49	0,918
Direkt Bilüribin	116	0,69	3,11	76	0,29	0,23	0,488
Plevral Sıvı ADA	6	80,06	58,80	1	28,00	-	-

4.4. Radyolojik Bulgular

Radyolojik bulgular olguların MIA-MED sisteminde mevcut olan mikrobiyoloji laboratuvarına yönlendirilen örneğin tarihiyle eş zamanlı olarak incelendi. Posteroanterior akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri değerlendirildi. Bulgular nodül, fibronodüler infiltrasyon, retikülonodüler infiltrasyon, kalsifiye nodül, konsolidasyon, kavite, kitle, küçük hava yolu hastalığı, tomurcuklanan ağaç manzarası, bronşiektazi, fibrozis, plevral düzensizlik, lenfadenopati, amfizem, buzlu cam infiltrasyonu, plevral sıvı, ateletazi, milier nodül, kistik yapı varlığı, pulmoner emboli, perikardiyal mayi olarak gruplandırıldı.

Radyolojik bulguların istatistikî hesaplaması yapılırken, *Mycobacterium tuberculosis* üremesi olan akciğer ve akciğer ile birlikte akciğer dışı tutulumu mevcut olan olgular ile NTM üremesi mevcut olup klinik olarak anlamlı kabul edilen grup karşılaştırıldı.

Akciğer, akciğer ve akciğer dışı tutulumu birlikte gösteren *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 166 olgu, klinik olarak anlamlı kabul edilen NTM grubunda 21 olgu

mevcuttu. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 166 olgunun 122 (% 73,5)'sinde nodül, 29 (% 17,5)'unda fibronodüler infiltrasyon, 51 (% 30,7)'inde retikülonodüler infiltrasyon, 30 (% 18,2)'unda kalsifiye nodul vardı. 90 (% 54,2) olguda konsolidasyon, 77 (% 46,4) olguda kavitasyon, 27 (% 16,3) olguda kitle, 26 (% 15,7) olguda küçük hava yolu hastalığı, 51 (% 30,7) olguda tomurcuklanan ağaç manzarası, 20 (% 12) olguda bronşiektazi, 6 (% 3,6) olguda fibrozis, 18 (% 10,8) olguda plevral düzensizlik, 71 (% 42,8) olguda lenfadenopati, 17 (% 10,2) olguda buzlu cam infiltrasyonu, 31 (% 18,7) olguda plevral sıvı, 9 (% 5,4) olguda milier nodül, 5 (% 3) olguda kistik yapı varlığı, 3 (% 1,8) olguda pulmoner emboli, 2 (% 1,2) olguda perikardiyal mayi varlığı görüldü. NTM grubunda ise 12 (% 57,1) olguda nodül, 3 (% 14,3) olguda fibronodüler infiltrasyon, 9 (% 42,9) olguda retikülonodüler infiltrasyon, 1 (% 4,8) olguda kalsifiye nodul, 12 (% 57,1) olguda konsolidasyon, 10 (% 47,6) olguda kavitasyon, 2 (% 9,5) olguda kitle, 5 (% 23,8) olguda küçük hava yolu hastalığı, 4 (% 19) olguda tomurcuklanan ağaç manzarası, 3 (% 14,3) olguda bronşiektazi, 1 (% 4,8) olguda fibrozis, 3 (% 14,3) olguda plevral düzensizlik, 8 (% 38,1) olguda lenfadenopati, 3 (% 14,3) olguda buzlu cam infiltrasyonu, 1 (% 4,8) olguda plevral sıvı, 1 (% 4,8) olguda kistik yapı varlığı görüldü. Bulgular arasında istatistiki farklılık saptanmadı (p=0,117, 0,499, 0,262, 0,120, 0,800, 0,915, 0,332, 0,253, 0,269, 0,494, 0,572, 0,429, 0,435, 0,395, 0,090, 0,334, 0,516, 0,698, 0,787). Akciğer, akciğer ve akciğer dışı tutulumu birlikte gösteren *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 37 (% 22,3) olguda amfizem, 28 (% 16,9) olguda atelektazi görüldü. Klinik olarak anlamlı kabul edilen NTM grubunda ise 10 (% 47,6) olguda amfizem, 8 (% 38,1) olguda atelektazi görüldü. İstatistiki olarak NTM grubunda amfizem ve atelektazi varlığı anlamlı görüldü (p= 0,015, 0,027).Tablo XXXIX'daverilmiştir.

Tablo XXXIX. Akciğer, Akciğer ve Akciğer Dışı Tutulumu Birlikte Gösteren *Mycobacterium tuberculosis* ve Klinik Olarak Anlamlı Kabul Edilen NTM Gruplarında Radyolojik Bulguların Karşılaştırılması

		Akciğer, akciğer ve akciğer dışı tutulumu birlikte gösteren <i>Mycobacterium tuberculosis</i>		Klinik olarak anlamlı kabul edilen NTM		p
		N	%	n	%	
Nodül	Var	122	73,5	12	57,1	0,117
	Yok	44	26,5	9	42,9	
Fibronodüler infiltrasyon	Var	29	17,5	3	14,3	0,499
	Yok	137	82,5	18	85,7	
Retikülönodüler infiltrasyon	Var	51	30,7	9	42,9	0,262
	Yok	115	69,3	12	57,1	
Kalsifiye Nodül	Var	30	18,2	1	4,8	0,120
	Yok	135	81,8	20	95,2	
Konsolidasyon	Var	90	54,2	12	57,1	0,800
	Yok	76	45,8	9	42,9	
Kaviteasyon	Var	77	46,4	10	47,6	0,915
	Yok	89	53,6	11	52,4	
Kitle	Var	27	16,3	2	9,5	0,332
	Yok	139	83,7	19	90,5	
Küçük Hava Yolu Hastalığı	Var	26	15,7	5	23,8	0,253
	Yok	140	84,3	16	76,2	
Tomurcuklanan Ağaç Manzarası	Var	51	30,7	4	19,0	0,269
	Yok	115	69,3	17	81,0	
Bronşiektazi	Var	20	12,0	3	14,3	0,494
	Yok	146	88,0	18	85,7	
Fibrozis	Var	6	3,6	1	4,8	0,572
	Yok	160	96,4	20	95,2	
Plevral Düzensizlik	Var	18	10,8	3	14,3	0,429
	Yok	148	89,2	18	85,7	
Lenfadenopati	Var	71	42,8	8	38,1	0,435
	Yok	95	57,2	13	61,9	
Amfizem	Var	37	22,3	10	47,6	0,015
	Yok	129	77,7	11	52,4	
Buzlu Cam	Var	17	10,2	3	14,3	0,395
	Yok	149	89,8	18	85,7	
Plevral Sıvı	Var	31	18,7	1	4,8	0,090
	Yok	135	81,3	20	95,2	
Atelektazi	Var	28	16,9	8	38,1	0,027
	Yok	138	83,1	13	61,9	
Milier Nodül	Var	9	5,4	0	,0	0,334
	Yok	157	94,6	21	100,0	
Kistik Yapı Varlığı	Var	5	3,0	1	4,8	0,516
	Yok	161	97,0	20	95,2	
Pulmoner Emboli	Var	3	1,8	0	,0	0,698
	Yok	163	98,2	21	100,0	
Perikardiyal Mayi	Var	2	1,2	0	,0	0,787
	Yok	164	98,8	21	100,0	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 01/01/2015 – 31/12/2019 tarihleri arasındaki 5 yıllık süreçte Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına TB ve NTM enfeksiyonları için yönlendirilmiş materyallerden retrospektif olarak direkt yayma, moleküler test ve kültür pozitifliğini karşılayan tüm olguların kültür sonuçlarının klinik, radyolojik ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır.

Mikrobiyoloji laboratuvarına yönlendirilen 417 olgunun 206 (% 49,4) tanesinde *Mycobacterium tuberculosis* üremesi, 166 (% 39,8) tanesinde NTM üremesi saptandı. 2 (% 0,4) olguda ise *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM üreme birlikteliği görüldü. 2 (% 0,4) olguda ise direkt mikroskopik boyama pozitifliği mevcutken kültür çalışılmamıştı. 41 (% 9,8) tanesinde direkt mikroskopik boyaması ve/veya PCR incelemesi pozitif olmasına rağmen üreme görülmedi. Bu nedenle hastalık yönetiminde, hastanın klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerinin mutlaka göz önünde bulundurulması, gereken olgularda yanlış pozitiflik olabileceği gözönüne alınarak tekrarlayan örnek incelemelerinin yapılması uygun olacaktır.

Yıllara kıyasla *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM üremeleri incelendiğinde en fazla *Mycobacterium tuberculosis* üremesinin 2018 yılında olduğu NTM üremesinin ise 2015 yılından sonra her yıl artış gösterdiği fark edildi. Birçok çalışmada da yıllara kıyaslandığında NTM üremesinde artış olduğu gösterilmiştir(11, 86, 170-173). Bizim çalışmamızda da NTM tespitinin arttığı gösterilmiştir ancak alt tiplendirmesi yapılamadığı için en yaygın görülen NTM tespit edilememiştir. Yıllara kıyasla NTM üremelerindeki artış 2015-2018 yılları arasında benzer iken 2019 yılında ciddi bir artış göstermiştir. Nedeni araştırıldığında ise bronkoskopi yıkama suyunda NTM bulaşı olduğu saptandı. Daha önce de bronkoskopi yıkama suyunun birçok yalancı salgınlara neden olduğu gösterilmişti(77, 174, 175). ATS/IDSA radyolojik ve klinik kriterler varlığında mikrobiyolojik tanı kriterlerinde bronş yıkama veya bronkoalveoler lavajda bir kültür pozitifliği mevcut olan olgularda hastalık için tedavi başlanması önerildiği için gereksiz yere tedavi verilebilir. Bu nedenle NTM sonuçlarının ayrıntılı tetkik edilmesi gerekmektedir. Hastaların tedavisiz bırakılmaması gerektiği gibi gereksiz yere tedavi edilmemeleri de önemlidir. Bu nedenle endoskopi üniteleri gibi ünitelerde yıkama sularında musluk suyu kullanılmamalıdır. Belli aralıklarla yıkama sularından kültür çalışılması gereksiz tanı ve tedaviden kaçınılmasında etkili olabilir.

Mikrobiyoloji laboratuvarına iletilen örneklerin en fazla (%80,8) Göğüs Hastalıkları ABD'nden gönderilmişti. Diğer anabilim dallarının da *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM farkındalığının artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Van'da yapılan bir çalışmada 1999-2003 yılları arasında saptanan tüberküloz olguları değerlendirilmiş, 688 tüberküloz olgusu saptanmış. 308 (% 47,7) akciğer TB, 311 (% 47,7) AD-TB, 26 (% 4,1) akciğer ve AD-TB saptanmış(176). Tekirdağ'da yapılmış bir çalışmada % 74,5 akciğer TB ve % 25,5 AD-TB olgusu saptanmış(177). Bizim çalışmamız da 157 (% 76,2) olguda akciğer TB, 40 (% 19,4) olguda AD-TB, 9 (% 4,4) olguda akciğer ve AD-TB saptanmıştır. Van'a kıyaslandığında bizim merkezimizde akciğer TB daha fazla olduğu görülmüştür.

NTM etkenlerine bağlı en sık görülen hastalık tablosu akciğerlerle ilgilidir. Ayrıca lenfatik, deri veya yumuşak doku hastalığı ve yaygın hastalık yaptığı da gösterilmiştir(65). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1981 – 1983 yılları arasında NTB vakalarının %94'ü akciğer, %3'ü lenf nodu ve %3'ü deri veya yumuşak doku hastalığı olarak görülmüştür (8). Bizim çalışmamızda da NTM olgularının 164 (% 98,8)'ü akciğer, 2 (% 1,2)'si akciğer dışı olduğu görüldü.

TB – NTM tutulan organlara göre karşılaştırmasını yaptığımız çalışmamız da akciğer tutulumu anlamlı olarak NTM grubunda yüksekti($p=0,000$). Bu sonuca göre *Mycobacterium tuberculosis* ile oluşan hastalık tablosu, NTM'lere kıyasla daha sistemik, başka organlarda da hastalık tablosu oluşturan bir etken patojen olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda her iki grupta da yönlendirilen en sık örnekler balgam (114 (% 55,3) - 64 (% 40,4) ve 49 (% 23,8) – 97 (% 58,4)) ve lavajdı. Lavaj NTM tespitinde daha duyarlıydı. AD - NTM olgularında ise asitte üreme anlamlıydı. Bu nedenle vücut sıvılarında da NTM enfeksiyonu varlığının unutulmaması gerektiği düşünülmektedir.

2016 yılında açıklanan Dünya Sağlık Örgütü'nün TB insidansı ülkemizde yüz binde 18'dir. AD-TB olguları ise % 36'sını oluşturmuştur(178). Türkiye'de yapılan çalışmalarda, AD-TB görülme sıklığı % 3.2 - % 25.9 arasında değişmiştir(179-182). Bizim çalışmamızda da AD- TB %19,4 oranında görülmüş olup diğer yapılan çalışmalarla benzer orandadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılında yayınladığı rapora göre AD-TB en sık sırasıyla lenf

nodu, plevra, genitoüriner sistem ve kemik eklem sistemde görülmüştür(183). Malatya ilinde AD-TB vakalarının incelendiği bir çalışmada en sık sırasıyla genitoüriner sistem, santral sinir sistemi, plevra, kemik eklem tüberkülozu görülmüştür(181). İzmir ilimizde yapılan bir çalışmada ise en sık sırasıyla lenf nodu, kemik ve genitoüriner sistem TB görülmüştür(182). Mersin ilinde AD-TB vakalarının incelendiği bir çalışmada AD- TB vakalarında en sık sırasıyla lenf nodu, genitoüriner sistem, plevra, kemik ve eklem dokusu, santral sinir sisteminde görülmüştür(184). Bizim çalışmamızda ise AD- TB vakaları en sık sırasıyla akciğer dışı apse sıvısında, plevra ve lenf nodunda görülmüştür.

PCR çalışılmış 128 olgunun 82'si *Mycobacterium tuberculosis*, 26'sı NTM grubuna aitti. *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 50 (% 24,3) olguda pozitif NTM grubunda ise 2 (% 1,2) olguda pozitif sonuçlandı. Bizim çalışmamızda PCR'ın *Mycobacterium tuberculosis* için daha spesifik bir test olduğu doğrulandı.

Adana'da akciğer TB olgularının incelendiği bir çalışmada yayma pozitifliği (% 63,8) olarak bulunmuştur (185). Trakya Üniversitesinde yapılan bir çalışmada ise yayma pozitifliği % 58,2 saptanmıştır (186). Bizim çalışmamızda ise yayma pozitifliği *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 83 (% 40,3), NTM grubunda 13 (% 7,8)'dü. Yayma ile *Mycobacterium tuberculosis* saptanma olasılığının NTM saptanma olasılığından fazla olduğu görülmüştür.

Adana'da yapılan bir çalışmada ilaç direnç oranı % 35,1 saptanmış ve en sık ilaç direnci %13,1 INH ve % 1,8 çoklu ilaç direnci saptanmıştır (185). Yine Adana Başkent Üniversitesi Hastanesinde yapılan bir çalışmada da çoklu ilaç direnci % 2,1 saptanmıştır (187). Trakya üniversitesinde yapılan çalışmada % 10,4 ile en sık ilaç direnci INH ve % 2, 2 çoklu ilaç direnci saptanmıştır (186). Ankara'da yapılan sürveyans çalışmasında ise çoklu ilaç direnci % 3,5 saptanmıştır (188). Konya ilinde yapılan bir çalışmada da en sık ilaç direnci % 11,7 INH ve % 4 çoklu ilaç direnci saptanmıştır (189). Sivas ilinde yapılan bir çalışmada en sık % 3, 7 INH ve % 3,7 streptomisin direnci ve % 1,1 çoklu ilaç direnci saptanmıştır (190). Tekirdağ'da yapılan çalışmada ise % 21,6 ile en sık ilaç direnci INH, % 6,4 oranında da çoklu ilaç direnci saptanmıştır(177). Bizim çalışmamızda ise % 9,6 ilaç direnci ile karşılaşıldı ve en sık ilaç direncinin(% 2,4) INH olduğu görüldü. Sadece 1 (% 0,4) olguda çoklu ilaç direnci saptandı. Adana iline kıyaslandığında ilaç direnci daha düşük olması tüberküloz hastalığının farklı bölgelerde tedaviye uyum ve dirençli olgu sıklığının farklılıklar

gösterebileceğini, toplumlarda ilaç direncinin ortaya çıkmaması için hastalık yönetiminin ve hasta uyumunun önemli olduğunu düşündürmektedir.

Karabük ilinde yapılan bir çalışmada TB olgularının erkek cinsiyette (% 61) daha fazla olduğu gösterilmiştir(191). Adana'da yapılan 232 TB olgusunun incelendiği bir çalışmada da erkek cinsiyette (% 68,1) daha fazla olduğu gösterilmiştir(185). Ankara'da yapılan süveyans çalışmasında olguların % 67,5'i erkek saptanmış(188). Tekirdağ'da yapılan çalışmada % 68 erkek cinsiyette daha fazla olduğu saptanmış(177). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde % 67 erkek cinsiyet ağırlıklı olduğu görüldü. ABD'de yapılan NTM çalışmasında kadın cinsiyette daha fazla saptandığı gösterilmiş(86). Winthrop ve ark. yaptığı çalışmada da kadın cinsiyette NTM izolasyonunun daha sık olduğu gösterilmiş(192).Adjemian ve ark. yaptığı çalışmada da NTM izolasyonu kadınlarda daha sık saptanmış ve TB saptanan grupta ise erkek cinsiyet daha ağırlıklı saptanmış(193). Yine aynı çalışmada Vietnamlı hastalar arasında NTM izolasyonu erkekler arasında kadınlardan daha yaygın (568'e karşı 105 vaka / 100.000 kişi), Japon hastalar arasında NTM izolasyonu kadınlarda erkeklerden daha yaygın (378'e karşı 287 vaka / 100.000 kişi) saptanmış(193). Kore'de yapılan NTM olgularının değerlendirildiği bir çalışmada % 61,1 oranında kadın cinsiyette daha fazla saptanmış(172).Olguların cinsiyetleri değerlendirildiğinde de bizim çalışmamızda da her iki grupta da erkek cinsiyet ağırlıktaydı. Diğer çalışmaların çoğundan farklı olarak bizim çalışmamızda NTM grubunda da erkek cinsiyet daha ağırlıklı saptandı. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlandığı şekliyle sağlığın sosyal belirleyicileri insanların yaşadıkları, eğitim aldıkları, çalıştıkları, sosyalleştikleri alanlarda var olan koşullar, kişinin karşı karşıya kaldığı sağlık risklerini ve sağlık sonuçlarını olumsuz şekilde etkilemektedir. Cinsiyet farklılığının bu koşullarla da ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM grupları arasında karşılaştırma yapıldığında erkek ve kadın cinsiyet arasında istatistiki bir farklılık saptanmadı (p=0,805).

Adana'da yapılan çalışmada TB olgularının yaş ortalaması 42.72 ± 18.32 saptanmış(185). Ankara'da yapılan çalışmada ise yaş ortalaması $43,4 \pm 20$ saptanmış(188). Tekirdağ'da yapılan çalışmada ise TB olgularının yaş ortalaması $41,3 \pm 17,6$ saptanmış(177). Kore'de yapılan bir NTM çalışmasında yaş ortalaması 55,8'di(172). Adjemian ve ark. yaptığı çalışmada TB üremesi saptanan olguların yaş ortalaması (55 ± 16) daha genç saptanmış(193). Olguların yaşlarının incelenmesinde *Mycobacterium tuberculosis* grubunda ortalama yaş 58

$\pm 18,27$, NTM grubunda ortalama yaş $62,21 \pm 13,43$ olarak tespit edildi. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre yaş ortalaması daha büyüktü. NTM ve *Mycobacterium tuberculosis* grubunda yaş ortalamaları benzer saptandı.

Gülbay ve ark. yaptığı bir çalışmada TB olgularının en sık başvuru semptomları öksürük % 86.3, balgam % 77.1, gece terlemesi % 45, halsizlik % 40.5, kilo kaybı % 40.5, ateş % 35.9, hemoptizi % 22.1 olarak gösterilmiştir (194). Caner ve ark. yaptığı bir çalışmada en sık başvuru semptomları sırasıyla öksürük (%100), balgam (%88.3), kilo kaybı (%88.3), gece terlemesi (%78.3) ve halsizlik (%78.3) idi (195). Bizim çalışmamızda TB grubunda en sık semptomlar öksürük (% 15,04), ateş (% 13,1), kilo kaybı (% 10,67), dispne (% 9,7), halsizlik (% 8,25)'di. Gülbay ve ark. yaptığı çalışmaya benzerlik göstermektedir. NTM grubunda ise en sık semptomlar öksürük (% 27,7), hemoptizi (% 15,7), dispne (%8,4), ateş (% 7,2)'ti. Semptomlar akciğer ve sistemik olarak gruplandırılıp TB ve NTM gruplarıyla karşılaştırıldığında NTM grubu olguların daha çok akciğer semptomları ile başvurduğu, *Mycobacterium tuberculosis* grubu olgularının ise daha çok sistemik semptomlar ile başvurduğu görüldü. Semptomların başlama süreleri değerlendirildiğinde ise NTM grubunda anlamlı olarak daha kısa zamanda başvuru olduğu görüldü. Bu durum sistemik semptomların hastalar tarafından çok dikkate alınmadığını düşündürmektedir.

Olguların epikriz bilgilerindeki eksiklikler nedeniyle mesleksi karşılaştırma istatistiği yapılamadı. Ancak boyacılık, maden çalışanı, marangozluk gibi organik ve inorganik madde inhalasyonu mevcut olan olgularda TB ve NTM saptanmasını arttırdığını düşündürmüştür.

Ankara'da yapılan surveyans çalışmasında TB olgularının % 11,3'ünde KOAH, % 42,7'sinde de sigara kullanımı gösterilmiştir (188). Van'da yapılan TB olgularının sosyokültürel yapılarının araştırıldığı bir çalışmada sigara kullanma oranı % 54 bulunmuştur (196). Akciğer tüberkülozlu olguların risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada % 46,6 oranında ağır sigara içiciliği saptanmıştır (197). Bizim çalışmamızda da Ankara'da yapılan surveyans çalışmasına benzer şekilde % 16 oranında KOAH varlığı ve % 45,6 oranında sigara kullanma oranı görülmüştür. Immünsüpresyonu olan hastalarda da TB riskinin fazla olduğu çalışmamızda da gösterildi.

NTM enfeksiyonu olan hastalar arasında en sık bildirilen durumlar KOAH (% 41) ve bronşiektazi (% 37)'ydi(193). Yeh ve ark. yaptığı bir çalışmada NTM kohortunda KOAH insidansı, NTM olmayan kohorta göre 3,08 kat daha yüksekti(198). Almanya'da yapılan bir çalışmada hastaların % 62-79'unda KOAH veya amfizem görülmüş(171). Brezilya'da yapılan NTM enfeksiyonlarının klinik ve terapötik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada % 21,8 bronşiektazi, % 20,7 KOAH, % 4,6 astım sıklığı görülmüş(199). Winthrop ve ark. yaptığı çalışmada da NTM enfeksiyonlarında KOAH (% 28), immünsüpresif tedavi (% 25,5) yaygındı(192). NTM grubunda ise yine çalışmalara benzer oranda KOAH (% 29,5) ve immünsüpresyon varlığı (% 39,2) gösterildi. Geçirilmiş TB enfeksiyonu varlığında ise NTM enfeksiyonu gelişiminde artış olabileceği gösterildi. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak TB – NTM enfeksiyonlarının karşılaştırılması yapıldı ve KOAH varlığı, immünsüpresyon varlığı, geçirilmiş tüberküloz varlığı ve sigara kullanma oranı NTM enfeksiyonları için daha anlamlı bulundu.

Kore'de yapılan NTM çalışmasında 5 yıllık ölüm oranı %17,8, genel popülasyona göre standartlaştırılmış ölüm oranı 2,16 saptanmış(172). *Mycobacterium tuberculosis*'in 10 (% 4,9) olguda NTM grubunda ise 5 (% 3) olguda mortal seyrettiği görüldü.

Caner ve ark. TB olguları ile normal popülasyon arasında yapmış olduğu bir çalışmada CRP düzeyi tüberkülozlu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$)(195). Birçok çalışmada da aktif akciğer tüberkülozlu hastaların büyük çoğunluğunda CRP düzeyleri yüksek saptanmıştır(200-204). Bizim çalışmamızda CRP *Mycobacterium tuberculosis* grubunda NTM grubuna kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$). CRP değeri özellikle *Mycobacterium tuberculosis* grubunda 100 üzerinde olması anlamlıydı ($p=0,002$). Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı olarak normal popülasyonla değil NTM grubuyla karşılaştırılmasıydı.

Caner ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada CRP düzeyi ile sedimantasyon düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). TB olgularında sedimantasyon düzeyi yüksekliği görülmüştür.(195). Yaranal ve ark. yaptığı bir çalışmada olguların % 99'unda sedimantasyon yüksekliği saptanmıştır(205). TB olgularının değerlendirildiği çalışmalarda sedimantasyon değeri tedavi başında yüksek saptanmış(203, 206, 207). Sedimantasyon ortalama değerleri hesaplandığında her iki grup arasında istatistiki bir farklılık saptanmadı ancak normal, yüksek, 100 üzerinde şeklinde gruplandırma yapılarak

incelendiğinde *Mycobacterium tuberculosis* grubunda yüksekliği anlamlı olarak bulundu ($p=0,029$). Sedimentasyonu yükselten hastalıklardan biri olan TB, bizim çalışmamızda da NTM grubuyla kıyaslandığında yüksekliği anlamlı bulundu.

Yaranal ve ark. yaptığı bir çalışmada olguların % 74'ünde anemi saptanmıştır. Olguların ortalama hemoglobin değerleri 11,1 g/dl, hematokrit değerleri % 33 saptanmış. % 26 olguda lökositoz, % 3 olguda lökopeni, % 76,92 olguda nötrofili, % 11,53 lenfositoz, % 24 trombositoz, % 9 olguda trombositopeni saptanmıştır(205). Lee ve ark. yaptığı çalışmada ise % 31,9 oranında anemi saptanmıştır (208). Sonti ve ark. yaptığı çalışmada % 77,3 oranında anemi, % 45,3 oranında lökositoz, % 60 oranında nötrofili, % 71,3 oranında lenfopeni, % 3,3 oranında trombositopeni, % 33,3 oranında trombositoz saptanmıştır (209). Bizim çalışmamızda ortalama hemoglobin değeri 11,7 g/dl, hemotokrit % 36,7 saptandı. % 56,6 oranında anemi, % 5,3 oranında lökopeni, % 28,2 oranında lökositoz, % 2,4 oranında nötropeni, % 30 oranında nötrofili, % 16,5 oranında lenfopeni, % 1,5 oranında lenfositoz, % 3,9 oranında trombositopeni, % 12,1 oranında trombositoz görüldü. Bizim çalışmamızda da Yaranal ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde ortalama hemoglobin değeri, hemotokrit, lökopeni ve lökositoz değerleri izlendi. Bizim çalışmamızda Yaranal ve ark. yaptığı çalışmaya göre daha az oranda anemi saptandı. Trombositopeni değerleri ise Sonti ve ark. çalışmasına benzer izlendi. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak *Mycobacterium tuberculosis* grubu NTM grubuna kıyaslanmıştır ve anemi varlığı *Mycobacterium tuberculosis* grubunda istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0,006$). NTM grubunda hemoglobin değerinin normal olduğu görüldü. Ortalama nötrofil ve lökosit değerleri incelendiğinde sayısal olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Lenfosit değerlerinde ise lenfopeni varlığı *Mycobacterium tuberculosis* grubunda anlamlı olduğu görüldü ($p=0,026$). Nötrofil ve lökosit yüzdesi incelendiğinde ise *Mycobacterium tuberculosis* grubunda nötrofil yüzdesinin yüksekliği, NTM grubunda ise lenfosit yüzdesinin yüksekliği istatistiki olarak anlamlı saptandı ($p=0,010$, $p=0,006$).

Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri incelendiğinde ise TB VE NTM grubunda anlamlı farklılık saptanmadı.

Winthrop ve ark. yaptığı çalışmada NTM olgularında % 24,5 kavitasyon ve % 16 bronşektazi saptanmıştır (192). Yuan ve ark. yaptığı çalışmada TB olgularında plevral efüzyon varlığı, 10 mm'den küçük nodül varlığı, tomurcuklanmış ağaç paterni ve kavite varlığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ($p=0,047$, $p < 0,001$, $p=0,021$, $p=0,018$). NTM

akciğer hastalığında ise bronşektazi ve kistik değişiklikleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,034$)(210). MAC ile ilişkilendirilmiş hipersensitivite pnömonisinde diffüz buzlu cam infiltrasyonları ve sentrilobüler nodüller izlenmiştir(211). Nadir olmakla birlikte NTM enfeksiyonlarında soliter pulmoner nodül, kitle tanımlanmıştır(212). Çalışmamızda NTM klinik olarak anlamlı kabul edilen olguların radyolojisinde en sık nodül özellikle de retikülonodül varlığı, konsolidasyon, kavitasyon, amfizem, lenfadenopati ve atelektazi varlığı dikkat çekmiştir. Aktif TB olgularında sıklıkla izlenen parankimal bulgular sentrilobüler nodüller, tomucuklanan ağaç manzarası, bronş duvarı kalınlaşması, konsolidasyon, kavitasyon, asiner nodül ve makronodüller görülmüştür(213-216).Bizim çalışmamızda TB grubunda en sık radyolojik bulgular nodül özellikle retikülonodüler infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon, lenfadenopati ve tomurcuklanan ağaç manzarasıydı. TB ve NTM grupları radyolojik bulgularıyla karşılaştırıldığında atelektazi ve amfizem saptanması NTM grubunda anlamlıydı. Yapısal değişikliklerin mevcut olduğu durumlarda NTM etkenlerinin hastalık oluşturma riskinin arttığını düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 01/01/2015 – 31/12/2019 tarihleri arasındaki 5 yıllık süreçte Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına TB ve NTM enfeksiyonları için yönlendirilmiş materyallerden retrospektif olarak direkt yayma, moleküler test ve kültür pozitifliklerinden en az birini karşılayan 417 olgu değerlendirildi.

Çalışmamızda retrospektif olarak 01/01/2015 -31/12/2019 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına TB ve NTM enfeksiyonları için yönlendirilmiş direkt yayma, moleküler test ve kültür pozitifliklerinden en az birini karşılayan 417 olgu değerlendirildi. 206 (% 49,4) olguda TB, 166 (% 39,8) olguda NTM, 2 olguda NTM ve TB üremesi birlikte saptandı. 41 (% 9,8) olguda direkt yayma veya PCR pozitifliği olmasına rağmen kültürde üreme saptanmamıştı. 41 olgunun 25 (% 60,97)'inde direkt yayma, 16 (% 39,02)'sında PCR pozitifliği mevcuttu. Yanlış pozitiflik direkt yaymada daha fazla görüldü.

Yıllara göre üreme sonuçları incelendiğinde ise NTM enfeksiyonlarının yıllara göre artış gösterdiği izlendi. Özellikle 2019 yılında belirgin bir artış olması nedeniyle özel bir araştırma yapıldı ve bronkoskopi yıkama suyuna NTM bulaşı olduğu saptandı. Özellikle NTM enfeksiyonu düşünülen olgularda bulaş olabileceği nedeniyle klinik ile uyumunun incelenmesi önem arz etmektedir. Mikrobiyoloji laboratuvarına örnekler en sık Göğüs Hastalıkları ABD'ından yönlendirilmişti. Bu durum diğer branşların da TB ve NTM enfeksiyonları için farkındalığın artırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Olguların tutulum yeri incelendiğinde TB grubunda 157 (% 76,2) olguda akciğer, 40 (% 19,4) olguda akciğer dışı, NTM grubunda ise 164 (% 98,8) olguda akciğer, 2 (% 1,2) olguda akciğer dışı tutulum mevcuttu. Akciğer tutulumu NTM grubunda akciğer dışı tutulum ise TB grubunda istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). Olguların direkt yayma ve PCR sonuçları incelendiğinde ise yayma ve PCR, TB grubunda pozitifliği anlamlı görüldü ($p=0,000$, $p=0,000$).

Mikrobiyoloji laboratuvarına çalışılması için en sık gönderilen örnekler balgam (% 48) ve lavaj (% 39,6)'dı. TB ve NTM gruplarında incelendiğinde ise lavaj (% 58,4) ve asit (% 1,2) üremesi NTM grubunda diğer örnekler ise TB grubunda daha anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Olguların sosyodemografik bulguları incelendi. TB grubunda da NTM grubunda da erkek olgu (% 67,5 - % 68,7) sayısı daha fazla izlendi. İstatistiki farklılık saptanmadı. TB grubunda yaş ortalaması $58,47 \pm 18,27$, NTM grubunda $62,21 \pm 13,43$ saptandı. İstatistiki farklılık saptanmadı. Olguların semptomlarının değerlendirilmesinde ise TB grubunun daha fazla sistemik semptom ile NTM grubunun ise akciğer semptomları ile başvurduğu görüldü ($p=0,000$). Semptomların başlama süresinin değerlendirilmesinde ise NTM grubunda başlangıç süresinin daha kısa zamanlı (76 ± 144) olduğu görüldü ($p=0,029$). Olguların meslekleri incelendiğinde epikrizlerdeki eksiklik nedeniyle ayrıntılı inceleme yapılamadı. Yapılan değerlendirmede ise marangozluk ile uğraşanlarda NTM üremesi saptanması çevresel maruziyetin etkili olduğunu düşündürmektedir. Olguların mevcut hastalık durumları incelendiğinde KOAH varlığı, immünsupresyon varlığı ve geçirilmiş tüberküloz varlığı önemli risk faktörleri arasında izlendi. NTM grubunda ise TB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$). Sigara kullanımı da iki grupta da risk faktörü olduğu görüldü. NTM grubunda ise sigara kullanım oranı TB grubundan daha fazlaydı ($p=0,001$). Olguların mortalite durumları her iki grupta da benzer izlendi (% 4,9 - % 3).

Olguların CRP, sedimentasyon, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri incelendi. CRP değeri TB grubunda $71,51 \pm 72,76$, NTM grubunda $52,80 \pm 75,73$ saptandı. TB grubunda CRP değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,001$). CRP değerleri normal, 5-100 ve 100 üzerinde olmak üzere gruplandırıldığında ise NTM grubunda normal olarak seyrettiği ve TB grubunda 100 üzerinde seyretmesi istatistiki olarak anlamlı saptandı ($p=0,002$). Sedimentasyon değerlerinin ortalaması hesaplandığında iki grup arasında istatistiki farklılık saptanmadı ($p=0,997$). Sedimentasyon değerleri normal, yüksek ve 100 üzerinde olarak gruplandırıldığında TB grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,029$). Hemoglobin değerlerinin incelenmesinde TB grubunda $11,78 \pm 2,04$, NTM grubunda $12,38 \pm 2,15$ saptandı. TB grubunda anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p=0,010$). Olguların anemi durumu incelendiğinde ise TB grubunda anemi NTM grubunda normal hemoglobin değerleri daha fazla saptandı (% 56,6 - % 44,6) ($p=0,006$). Hematolojik profilleri incelendiğinde nötrofil yüzdesi ($70,91 \pm 12,42$) TB grubunda daha yüksek, lenfosit sayısı ($1,61 \pm 0,90$) ve lenfosit yüzdesi (% 19,82 $\pm$ 17,50) TB grubunda daha düşük izlendi ($p=0,024$, $p=0,006$). Lenfopeni varlığı TB grubunda anlamlı bulundu ($p=0,026$). Trombosit sayısı incelendiğinde ise TB grubunda daha yüksek izlendi ($p=0,002$). Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri arasında

anlamli farklılık bulunmadı. Plevral sıvı ADA değeri incelenğinde NTM grubunda tek örnekte çalışıldığı için istatistiki hesaplama yapılamadı. TB grubunda ise ortalama $80,06 \pm 58,80$ saptandı ve normal değeri aralığının üzerinde saptandı.

Radyolojik bulgulara TB grubunda en sık nodül (% 73,5), konsolidasyon (% 54,2), kaviteasyon (% 46,4), lenfadenopati (% 42,8), tomurcuklanan ağaç manzarası (% 30,7) saptandı. Klinik olarak anlamlı olan NTM grubunda ise nodül (% 57,1), konsolidasyon (% 57,1), kaviteasyon (% 47,6), amfizem (% 47,6) saptandı. İstatistiki olarak değerlendirildiğinde ise NTM grubunda amfizem ve ateletazi varlığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuç parankimal hasara neden olan durumlarda NTM enfeksiyonlarında artışa neden olabileceğini düşündürdü.

Tüberküloz ve NTM enfeksiyonları için ayrıntılı anamnez alınması ve bulguların laboratuvar ve radyolojik bulgularla desteklenmesi önemlidir. Halk sağlığı açısından önemli olan bu iki hastalıkta da mevcut bilgilerin elektronik bildirim sistemine entegre edilmesi mevcut çalışmaların çeşitlendirilmesinde yararlı olabilir.

ÖZET

MİKROBİYOLOJİK OLARAK TÜBERKÜLOZ (TB) VE TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ (NTM) TANIMLANMIŞ OLGULARDA KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR

Tüberküloz, mortalitesi yüksek bulaşıcı sosyoekonomik olarak önemli enfeksiyon hastalıkları grubundadır. Zamanında uygun ve etkili tedavi ile prevelansı azaltılabilir bir hastalıktır. Tüberküloz; akciğer, kemik, lenf nodu, plevra gibi birçok organ ve doku tutulumu ile seyredebilir(2).

Tüberküloz dışı mikobakteriler (NTM) doğada su ve toprakta bulunan *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinin bir üyesi olmayan ve *M.leprae*'nin hariç tutulduğu mikobakteri türlerini ifade eder(49). Basillerin inhasyonu sonucunda akciğer, lenf nodu, deri ve yumuşak doku hastalığı olarak seyredebilir(8).

Tüberküloz ve NTM enfeksiyonları ciddi sağlık sorunlarına neden olabilecek bir halk sağlığı problemleridir. Her iki enfektif tabloda da olguların sosyodemografik özellikleri, ek hastalık varlığı, hematolojik ve biyokimyasal değerlendirilmesi ve radyolojik özellikleri hastalıkların erken tanı ve tedavisinde önemlidir. Biz de çalışmamızda her iki enfeksiyon tablosunun sosyodemografik özellikleri, komorbiditeleri, hematolojik, biyokimyasal değerleri ve radyolojik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda retrospektif olarak 01/01/2015 - 31/12/2019 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına TB ve NTM enfeksiyonları için yönlendirilmiş direkt yayma, moleküler test ve kültür pozitifliklerinden en az birini karşılayan 417 olgu değerlendirildi. Olguların yayma pozitifliği, PCR pozitifliği, sosyodemografik bilgileri, ek hastalıkları, sigara kullanma durumu, hematolojik ve biyokimyasal değerleri, radyolojik özellikleri, mortalite durumlarını inceledik.

Çalışmamızın sonucunda NTM insidansının yıllara kıyasla arttığı dikkat çekti. NTM grubunda 2019 yılında ciddi artış görüldü. Etiyolojik araştırmada bronkoskopik yıkama suyunda NTM üremesi tespit edildi. Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örnekler en fazla Göğüs Hastalıkları ABD'a aitti. NTM enfeksiyonları TB enfeksiyonlarıyla

kıyaslandığında akciğer tutulumu daha sıktı. Kültür sonuçlarında lavaj ve asit incelemesi NTM grubunda TB grubuna kıyasla daha anlamlıydı. PCR ve direkt yayma pozitifliği TB grubunda anlamlıydı. Her iki grupta da erkek cinsiyet ağırlığı mevcuttu ve yaş ortalaması benzerdi. TB grubu sistemik semptomlar ile NTM grubu ise akciğer semptomları ile başvurduğu görüldü. KOAH varlığı, immünsupresyon varlığı, geçirilmiş tüberküloz öyküsü NTM grubunda TB grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptandı. Semptomların başvuru süresi değerlendirildiğinde NTM grubunun daha kısa sürede başvurduğu görüldü. Olguların meslek öyküleri epikriz eksikliği nedeniyle net değerlendirilemedi. Mortalite durumları her iki grupta da benzerdi. CRP yüksekliği özellikle 100 üzerinde tespit edilmesi, sedimantasyon yüksek olması, anemi durumu ve lenfopeni varlığı TB grubunda anlamlıydı. Trombosit sayısı ortalama değeri NTM grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı ancak her iki grupta da bu değer normal trombosit sayısı değerlerindeydi. Radyolojik olarak değerlendirildiğinde her iki grupta da en sık nodül varlığı, konsolidasyon, kavitasyon, lenfadenopati saptandı. TB grubunda tomurcuklanan ağaç manzası görünümü de sık görülen radyoloji bulgularındı. İki grup arasında da karşılaştırıldığında ise amfizem varlığı ve atelektazi varlığı NTM grubunda anlamlı saptandı.

TB ve NTM enfeksiyonları ciddi sağlık problemlerine yol açabilir. Bu nedenle detaylı inceleme gerektirmektedir. NTM suda, toprakta bulunabilir. Bu nedenle özellikle endoskopi ünitelerinde musluk suyu kullanılmamalıdır ve aralıklı olarak yıkama sularının kültür incelenmesi yapılması gerekmektedir. NTM üremesinin arttığı durumlarda mevcut hastane şartlarında kontaminasyon düşünülerek etiyoloji araştırılmalıdır. TB ve NTM enfeksiyonları akciğer dışı birçok organ tutulumu ile seyredebilir. Bu nedenle akciğer dışı enfeksiyon varlığında da TB ve NTM enfeksiyonları göz önünde bulundurulmalı ve araştırılmalıdır. Her ABD'nin TB ve NTM enfeksiyonları için farkındalığının artırılması gerekmektedir. TB düşünülen olgularda PCR çalışılması tanıya daha hızlı varılmasında yardımcı olmaktadır. Bu nedenle hastane şartları uygun ise TB düşünülen her olguda PCR çalışılmasını önermekteyiz. Olguların semptomları, komorbiditeleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları detaylı incelenmelidir. Çalışmamızda epikriz bilgilerindeki eksiklik nedeniyle komorbiditeleri, meslek öyküsü, sigara kullanım durumu, semptomlarının değerlendirilmesinde kısıtlılık yaşadık. Elde edilen veriler ile KOAH, immünsupresyon ve geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu NTM kolonizasyonu ve enfeksiyonuna zemin hazırlayabileceği düşünüldü. Laboratuvar incelemesinde ise klinik uyumla birlikte CRP yüksekliği, sedimantasyon

yüksekliği, anemi ve lenfopeni varlığında TB enfeksiyonunun varlığını desteklemektedir. Radyolojik olarak değerlendirildiğinde ise amfizem ve atelektazi varlığı NTM grubunda anlamlı bulunması ölü boşluk oranını arttıran durumlarda kolonizasyon oluşuma neden olduğunu düşündürmektedir.

TB ve NTM, hem klinik hem laboratuvar hem de radyolojik olarak ayrıntılı araştırılması gereken enfeksiyon hastalıklarıdır. Tedavi edilmesi uzun ve ciddi ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Bu nedenle olgularda ayrıntılı anamnez alınması ve laboratuvar – radyolojik olarak detaylı incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis*, Tüberküloz dışı mikobakteriler (NTM)

SUMMARY

CLINICAL AND RADIOLOGICAL FINDINGS IN MICROBIOLOGICALLY DEFINED CASES OF TÜBERCÜLOSIS(TB) AND NON-TÜMERCÜLOSIS MYCOBACTERIA(NTM).

Tuberculosis belongs to the group of socioeconomically important infectious diseases with high mortality. It is a disease whose prevalence can be reduced with timely and appropriate effective treatment. Tuberculosis can progress and affect many organs and tissues, such as the lungs, bones, lymph nodes, and pleura (2).

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) are mycobacterial species that do not belong to the *Mycobacterium tuberculosis* complex and *M. leprae*. They occur naturally, in water, and in soil (49). As a result of inhalation of the bacilli, diseases of the lungs, lymph nodes, skin, and soft tissues may occur (8).

Tuberculosis and NTM infections are a public health concern that can lead to serious health problems. The sociodemographic characteristics, presence of concomitant diseases, hematological and biochemical evaluation, and radiological features of cases with both forms of infection are important for early diagnosis and treatment.

In our study, we investigated the socio-demographic characteristics, concomitant diseases, hematological and biochemical scores and radiological features in both infections. We retrospectively evaluated 417 cases who had at least one of the positivity of direct smear, molecular test and culture directed to the microbiology laboratory for TB and NTM infections between 01/01/2015 and 12/31/2019. We studied the smear positivity, PCR positivity, sociodemographic information, comorbidities, smoking status, hematological and biochemical values, radiological features and mortality status of the cases.

The results of our study show that the incidence of NTM has increased compared to previous years. In 2019, there was a significant increase in the NTM group. In the etiological study, it was found that NTM growth was detected in bronchoscopic lavage water. The samples sent to the microbiology laboratory were mostly from the pulmonology department. Pulmonary involvement was more common in NTM infections than in TB related infections. Culture, lavage and acid test results were more significant in the NTM group than in the TB

group. PCR and direct smear were significantly positive in TB group. Both groups were predominantly male and had similar mean age.

It was found that TB group had predominantly systemic symptoms while NTM group had pulmonary symptoms. The presence of COPD, immunosuppression and history of tuberculosis was significantly higher in the NTM group than in the TB group.

Evaluation of the time in which symptoms occurred showed that the NTM group presented to the hospital in a shorter time.

The occupational history of the cases could not be clearly evaluated due to the lack of medical history. Mortality conditions were similar in both groups. Elevated CRP, especially above 100, high erythrocyte sedimentation rate, anemia, and lymphopenia were noted in the TB group.

The mean platelet count was significantly lower in the NTM group, but was within the range of normal platelet count in both groups. On radiological assessment, nodules, consolidation, cavitation and lymphadenopathy were most common in both groups. The appearance of a "tree-in-bud" was also a common radiological finding in the TB group. When comparing the two groups, it was found that the presence of emphysema and atelectasis was significant in the NTM group.

Tuberculosis and NTM infections can cause serious health problems. Therefore, they need to be thoroughly investigated. NTM can be found in water and soil. For this reason, tap water should not be used, especially in endoscopy units, and wash water should be culturally tested regularly.

In cases where NTM growth is increasing, the etiology should be investigated by testing for contamination under current hospital conditions. TB and NTM infections can progress to affect many organs other than the lungs. Therefore, TB and NTM infections should be considered and investigated when extrapulmonary infections occur. Every hospital department needs to raise awareness about TB and NTM infections. In cases where TB is suspected, PCR test helps to make the diagnosis faster.

For this reason, we recommend that PCR testing be performed whenever TB is suspected, if hospital conditions permit. Symptoms, comorbidities, laboratory and radiological findings of the cases should be studied in detail.

In our study, there were limitations in evaluation of comorbidities, occupational history, smoking status and symptoms due to lack of history. The data obtained suggest that COPD, immunosuppression and previous tuberculosis infection predispose to NTM colonization and infection. Laboratory examination, on the other hand, clinically supported the presence of TB infection by the presence of high CRP, high erythrocyte sedimentation rate, anemia and lymphopenia. Radiological examination revealed the presence of emphysema and atelectasis was significant in the NTM group, suggesting that colonization occurs in cases that increase the dead space rate.

TB and NTM are infectious diseases that require detailed clinical, laboratory and radiological investigation. Treatment can result in long-term economic losses. For this reason, a complete history should be taken along with detailed laboratory and radiographic examination when cases are presented.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Non-tuberculous mycobacteria (NTM)

KAYNAKLAR

1. Riley R, Mills C, O'grady F, Sultan L, Wittstadt F, Shivpuri D. Infectiousness of air from a tuberculosis ward: ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *American Review of Respiratory Disease*. 1962;85(4):511-25.
2. Cegielski JP, Chin DP, Espinal MA, Frieden TR, Cruz RR, Talbot EA, et al. The global tuberculosis situation: progress and problems in the 20th century, prospects for the 21st century. *Infectious Disease Clinics*. 2002;16(1):1-58.
3. Oğuz YDDVA. Tüberküloz Basilinin Bulaş Yolları ve Konaktaki Seyri.
4. Bakanlığı TS. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. Ankara, Başak Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri Ltd Şti. 2011;1.
5. Sokolovo PE, Mackey D, Wiles J, Lewis RJ. Exposure of emergency department personnel to tuberculosis: PPD testing during an epidemic in the community. *Annals of emergency medicine*. 1994;24(3):418-21.
6. Jochem K, Tannenbaum TN, Menzies D. Prevalence of tuberculin skin test reactions among prison workers. *Canadian journal of public health*. 1997;88(3):202-6.
7. Frieden T. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring-questions and answers: World Health Organization; 2004.
8. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider Jr DE. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States: results from a national survey. *American Review of Respiratory Disease*. 1987;135(5):1007-14.
9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(4):367-416.
10. Stout JE, Koh W-J, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;45:123-34.
11. Shah NM, Davidson JA, Anderson LF, Lalor MK, Kim J, Thomas HL, et al. Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* is the main driver of the rise in non-tuberculous

- mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):195.
12. Prevots DR, Loddenkemper R, Sotgiu G, Migliori GB. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an increasing burden with substantial costs. *Eur Respiratory Soc*; 2017.
 13. de Castro DB, de Seixas Maciel EMG, Sadahiro M, Pinto RC, de Albuquerque BC, Braga JU. Tuberculosis incidence inequalities and its social determinants in Manaus from 2007 to 2016. *International journal for equity in health*. 2018;17(1):187.
 14. Organization WH. Global tuberculosis report 2019. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2019. 2019.
 15. Godfrey-Faussett P, Ayles H. Can we control tuberculosis in high HIV prevalence settings? *Tuberculosis*. 2003;83(1-3):68-76.
 16. Rosenman KD, Hall N. Occupational risk factors for developing tuberculosis. *American journal of industrial medicine*. 1996;30(2):148-54.
 17. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Pneumonia. Infectious disease clinics of North America*. 1995;9(1):65-96.
 18. Mitwalli A. Tuberculosis in patients on maintenance dialysis. *American journal of kidney diseases*. 1991;18(5):579-82.
 19. Couser Jr J, Glassroth J. Tuberculosis. An epidemic in older adults. *Clinics in chest medicine*. 1993;14(3):491-9.
 20. Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey. *American Review of Respiratory Disease*. 1978;117(4):621-4.
 21. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC, Hill AV. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(10):640-4.
 22. Dubaniewicz A, Moszkowska G, Szczerkowska Z, Hoppe A. Analysis of DQB1 allele frequencies in pulmonary tuberculosis: preliminary report. *Thorax*. 2003;58(10):890-1.
 23. Dannenberg Jr AM. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1982;125(3P2):25-30.

24. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins temel patoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
25. Fraser RS, Paré JP. Synopsis of diseases of the chest: WB Saunders company; 1994.
26. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2010.
27. Converse PJ, Dannenberg AM, Estep JE, Sugisaki K, Abe Y, Schofield BH, et al. Cavitory tuberculosis produced in rabbits by aerosolized virulent tubercle bacilli. Infection and immunity. 1996;64(11):4776-87.
28. Leung A, Müller N, Pineda P, FitzGerald J. Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations. Radiology. 1992;182(1):87-91.
29. Lee KS, Song KS, Lim TH, Kim PN, Kim I, Lee BH. Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans. AJR American journal of roentgenology. 1993;160(4):753-8.
30. Im J-G, Itoh H, Shim Y-S, Lee JH, Ahn J, Han MC, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings--early active disease and sequential change with antituberculous therapy. Radiology. 1993;186(3):653-60.
31. Woodring JH, Vandiviere H, Fried A, Dillon M, Williams T, Melvin I. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. American journal of roentgenology. 1986;146(3):497-506.
32. Zwirewich C, Vedal S, Miller R, Müller N. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. Radiology. 1991;179(2):469-76.
33. Lee KS, Im J. CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management. AJR American journal of roentgenology. 1995;164(6):1361-7.
34. Hong SH, Im J-G, Lee JS, Song J-W, Lee HJ, Yeon KM. High resolution CT findings of miliary tuberculosis. Journal of computer assisted tomography. 1998;22(2):220-4.
35. Primack SL, Logan PM, Hartman TE, Lee KS, Müller N. Pulmonary tuberculosis and Mycobacterium avium-intracellulare: a comparison of CT findings. Radiology. 1995;194(2):413-7.

36. Breen R, Smith C, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson M, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. 2004;59(8):704-7.
37. Sbarbaro JA. Skin test antigens: an evaluation whose time has come. American Lung Association; 1978.
38. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 1971;285(27):1506-9.
39. Society AT. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161:S221-S47.
40. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(10):664-74.
41. Organization WH. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. World Health Organization, 2015 9241509635.
42. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CF. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(6):981.
43. Jindani A, Aber V, Edwards E, Mitchison D. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1980;121(6):939-49.
44. Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, Eum S, Sarathy J, O'brien P, et al. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nature medicine*. 2015;21(10):1223.
45. Zhang Y, Yew W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(11):1276-89.
46. Harries A. 31. What are the most common adverse drug events to first-line tuberculosis drugs, and what is the procedure for reintroduction of drugs? *TOMAN'S TUBERCULOSIS*. 2004:152.

47. Bloom BR, Fine PE. The BCG experience: implications for future vaccines against tuberculosis. *Tuberculosis: American Society of Microbiology*; 1994. p. 531-57.
48. mondiale de la Santé O, Organization WH. BCG vaccines: WHO position paper–February 2018–Vaccins BCG: Note de synthèse de l’OMS–Février 2018. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2018;93(08):73-96.
49. OFFICIAL T. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:940-53.
50. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clinical microbiology reviews*. 2003;16(2):319-54.
51. Falkinham III JO, editor *Ecology of nontuberculous mycobacteria—where do human infections come from? Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2013: Thieme Medical Publishers.
52. van Ingen J, editor *Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2013: Thieme Medical Publishers.
53. Von Reyn C, Arbeit R, Horsburgh C, Ristola M, Waddell R, Tvaroha S, et al. Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *Journal of Infection*. 2002;44(3):166-70.
54. Tanaka E, Kimoto T, Matsumoto H, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Nagai S, et al. Familial pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(5):1643-7.
55. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, Whimbey E, Goss CH, Tonelli MR, et al. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(2):231-2.
56. Horsburgh C. Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex. *Lung Biology in Health and Disease*. 1996;87:1-22.
57. Horsburgh Jr CR, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(1):4-7.

58. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(1):13-34.
59. Khan K, Wang J, Marras TK. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(3):306-13.
60. Winthrop KL. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: an epidemiologist's view. *Future microbiology*. 2010;5(3):343-5.
61. Zweijpfenning SM, van Ingen J, Hoefsloot W, editors. Geographic distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2018: Thieme Medical Publishers.
62. Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, Vittinghoff E, Horsburgh Jr CR, Hadley WK, et al. *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of *M. avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases*. 1994;169(2):289-95.
63. Horsburgh Jr CR, Gettings J, Alexander LN, Lennox JL. Disseminated *Mycobacterium avium* complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985–2000. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(11):1938-43.
64. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *Journal of infectious diseases*. 1992;165(6):1082-5.
65. Good RC, Snider DE. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1980. *The Journal of infectious diseases*. 1982;146(6):829-33.
66. Lipner EM, Knox D, French J, Rudman J, Strong M, Crooks JL. A geospatial epidemiologic analysis of nontuberculous mycobacterial infection: an ecological study in Colorado. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(10):1523-32.
67. De Groote MA, Pace NR, Fulton K, Falkinham JO. Relationships between *Mycobacterium* isolates from patients with pulmonary mycobacterial infection and potting soils. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(12):7602-6.

68. Thomson R, Tolson C, Carter R, Coulter C, Huygens F, Hargreaves M. Isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from household water and shower aerosols in patients with pulmonary disease caused by NTM. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(9):3006-11.
69. Carson LA, Bland L, Cusick L, Favero M, Bolan G, Reingold A, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in water supplies of hemodialysis centers. *Appl Environ Microbiol*. 1988;54(12):3122-5.
70. Pelletier P, Stottmeier K. Mycobacteria in public water supplies: comparative resistance to chlorine. *Microbiological sciences*. 1988;5(5):147-8.
71. Bernstein DI, Lummus ZL, Santilli G, Siskosky J, Bernstein IL. Machine operator's lung: a hypersensitivity pneumonitis disorder associated with exposure to metalworking fluid aerosols. *Chest*. 1995;108(3):636-41.
72. Gira AK, Reisenauer AH, Hammock L, Nadiminti U, Macy JT, Reeves A, et al. Furunculosis due to *Mycobacterium mageritense* associated with footbaths at a nail salon. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(4):1813-7.
73. Winthrop KL, Abrams M, Yakrus M, Schwartz I, Ely J, Gillies D, et al. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail salon. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(18):1366-71.
74. Snizek PJ, Graham BS, Busch HB, Lederman ER, Lim ML, Poggemyer K, et al. Rapidly growing mycobacterial infections after pedicures. *Archives of dermatology*. 2003;139(5):629-34.
75. Winthrop KL, Albridge K, South D, Albrecht P, Abrams M, Samuel MC, et al. The clinical management and outcome of nail salon—acquired *Mycobacterium fortuitum* skin infection. *Clinical infectious diseases*. 2004;38(1):38-44.
76. Wallace Jr RJ, Brown BA, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudo outbreaks caused by nontuberculous mycobacteria. *Annual review of microbiology*. 1998;52(1):453-90.
77. Wilson RW, Steingrube VA, Böttger EC, Springer B, Brown-Elliott BA, Vincent V, et al. *Mycobacterium immunogenum* sp. nov., a novel species related to *Mycobacterium abscessus* and associated with clinical disease, pseudo-outbreaks and contaminated

- metalworking fluids: an international cooperative study on mycobacterial taxonomy. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2001;51(5):1751-64.
78. Wickremasinghe M, Ozerovitch L, Davies G, Wodehouse T, Chadwick M, Abdallah S, et al. Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2005;60(12):1045-51.
 79. Huang C, Tsai Y, Wu H, Wang J, Yu C, Lee L, et al. Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *The International journal of tuberculosis and lung disease*. 2012;16(4):539-45.
 80. Griffith DE, Girard WM, Wallace Jr RJ. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1271-8.
 81. Olivier KN, Weber DJ, Wallace Jr RJ, Faiz AR, Lee J-H, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria: I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(6):828-34.
 82. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(4):459-67.
 83. Ehrmantraut M. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections are highly associated with mutations in CFTR. *Am J Respir Critic Care Med*. 2003;167:A708.
 84. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere syndrome. *Chest*. 1992;101(6):1605-9.
 85. Sexton P, Harrison A. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2008;31(6):1322-33.
 86. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in US Medicare beneficiaries. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(8):881-6.
 87. Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, Okumura M, Yoshiyama T, Yoshimori K, et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(1):1-8.

88. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, Iademarco MF, LoBue PA. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(10):1556.
89. Liao T-L, Lin C-F, Chen Y-M, Liu H-J, Chen D-Y. Risk factors and outcomes of nontuberculous mycobacterial disease among rheumatoid arthritis patients: a case-control study in a TB endemic area. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-11.
90. Liu VX, Winthrop KL, Lu Y, Sharifi H, Nasiri HU, Ruoss SJ. Association between inhaled corticosteroid use and pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(10):1169-76.
91. Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, Marchand-Austin A, Gershon AS, et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700037.
92. Havlik Jr JA, Horsburgh Jr CR, Metchock B, Williams PP, Fann SA, Thompson III SE. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *Journal of Infectious Diseases*. 1992;165(3):577-80.
93. Rosain J, Kong XF, Martinez-Barricarte R, Oleaga-Quintas C, Ramirez-Alejo N, Markle J, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014–2018 update. *Immunology and cell biology*. 2019;97(4):360-7.
94. Kim K, Waterer G, Thomson R, Yang IA, Nashi N, Tan DB, et al. Levels of anti-cytokine antibodies may be elevated in patients with pulmonary disease associated with non-tuberculous mycobacteria. *Cytokine*. 2014;66(2):160-3.
95. Jacobs M, Togbe D, Fremont C, Samarina A, Allie N, Botha T, et al. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection. *Microbes and infection*. 2007;9(5):623-8.
96. Lutzky VP, Ratnatunga CN, Smith DJ, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, et al. Anomalies in T cell function are associated with individuals at risk of *Mycobacterium abscessus* complex infection. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1319.
97. Becker KL, van Ingen J, ten Oever J, Merkus PJ, Ferwerda G, Netea MG, et al. Deficient interleukin-17 production in response to *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2016;47(3):990-3.

98. Ryu Y, Kim E, Lee S, Kim S, Suh G, Chung M, et al. Impaired expression of Toll-like receptor 2 in nontuberculous mycobacterial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2007;30(4):736-42.
99. TAKAHASHI M, ISHIZAKA A, NAKAMURA H, KOBAYASHI K, NAKAMURA M, NAMIKI M, et al. Specific HLA in pulmonary MAC infection in a Japanese population. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(1):316-8.
100. Kubo K, Yamazaki Y, Hanaoka M, Nomura H, Fujimoto K, Honda T, et al. Analysis of HLA antigens in *Mycobacterium avium*-intracellulare pulmonary infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(4):1368-71.
101. Koh W-J, Kwon OJ, Kim EJ, Lee KS, Ki C-S, Kim JW. NRAMP1 gene polymorphism and susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung diseases. *Chest*. 2005;128(1):94-101.
102. Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, Nagai H, Kurashima A, Nakata K, et al. Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection: association with NRAMP1 polymorphisms. *European Respiratory Journal*. 2007;30(1):90-6.
103. Yim J-J, Kim HJ, Kwon OJ, Koh W-J. Association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and nontuberculous mycobacterial lung disease in a Korean population. *Human immunology*. 2008;69(9):572-6.
104. Jang M-A, Kim S-Y, Jeong B-H, Park HY, Jeon K, Kim J-W, et al. Association of CFTR gene variants with nontuberculous mycobacterial lung disease in a Korean population with a low prevalence of cystic fibrosis. *Journal of human genetics*. 2013;58(5):298-303.
105. Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, Hartman TE, Tazelaar HD, Ryu JH. Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respiratory medicine*. 2006;100(4):610-5.
106. Aksamit TR, editor *Hot tub lung: infection, inflammation, or both? Seminars in respiratory infections*; 2003.

107. Marras TK, Wallace Jr RJ, Koth LL, Stulbarg MS, Cowl CT, Daley CL. Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest*. 2005;127(2):664-71.
108. Lincoln EM, Gilbert LA. Disease in children due to mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*. *American Review of Respiratory Disease*. 1972;105(5):683-714.
109. Romanus V, Hallander H, Wåhlén P, Olinder-Nielsen A, Magnusson P, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tubercle and Lung Disease*. 1995;76(4):300-10.
110. Wallace Jr RJ, Swenson JM, Silcox VA, Good RC, Tschen JA, Stone MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. *Reviews of infectious diseases*. 1983;5(4):657-79.
111. Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM. Pectus excavatum and scoliosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(914-916):11.
112. Jeong YJ, Lee KS, Koh W-J, Han J, Kim TS, Kwon OJ. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology*. 2004;231(3):880-6.
113. Chung MJ, Lee KS, Koh W-J, Lee JH, Kim TS, Kwon OJ, et al. Thin-section CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: comparison between *Mycobacterium avium-intracellulare* complex and *Mycobacterium abscessus* infection. *Journal of Korean medical science*. 2005;20(5):777-83.
114. Lee A-R, Lee J, Choi S-M, Seong M-W, Kim SA, Kim M, et al. Phenotypic, immunologic, and clinical characteristics of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in Korea. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):558.
115. Park Y, Koh W, Kim S, Shin S, Kim B, Cho S, et al. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Susceptibility testing of mycobacteria, *norcardiae* and other aerobic actinomycetes Approved Standards NCCLS document M24-A. 2003;2023(2018):2001.

116. Whittier S, Hopfer R, Knowles M, Gilligan P. Improved recovery of mycobacteria from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *Journal of clinical microbiology*. 1993;31(4):861-4.
117. Cowman S, van Ingen J, Griffith DE, Loebinger MR. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2019;54(1):1900250.
118. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.
119. Society RCotBT. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium*-intracellulare in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardised treatment. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(7):628-34.
120. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(13):863-8.
121. Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, Oka M. Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. *Journal of infection and chemotherapy*. 2006;12(4):195-202.
122. RJ Jr W. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: the first 50 patients. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996;153:1766-72.
123. Springer B, Stockman L, Teschner K, Roberts GD, Böttger E. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic methods. *Journal of Clinical Microbiology*. 1996;34(2):296-303.
124. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(8):928-34.
125. Lam PK, Griffith DE, Aksomit TR, Ruoss SJ, Garay SM, Daley CL, et al. Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(11):1283-9.

126. Dautzenberg B, Castellani P, Pellegrin J-L, Vittecoq D, Truffot-Pernot C, Pirodda N, et al. Early bactericidal activity of rifabutin versus that of placebo in treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(7):1722-5.
127. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Phillips P, Salit I, Walmsley SL, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(6):377-84.
128. Zhang Y, Mann LB, Wilson RW, Brown-Elliott BA, Vincent V, Iinuma Y, et al. Molecular analysis of *Mycobacterium kansasii* isolates from the United States. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(1):119-25.
129. Bittner MJ, Horowitz EA, Safranek TJ, Preheim LC. Emergence of *Mycobacterium kansasii* as the leading mycobacterial pathogen isolated over a 20-year period at a midwestern Veterans Affairs hospital. *Clinical infectious diseases*. 1996;22(6):1109-10.
130. Ahn CH, Lowell JR, Onstad GD, Shuford EH, Hurst GA. A demographic study of disease due to *Mycobacterium kansasii* or *M. intracellulare-avium* in Texas. *Chest*. 1979;75(2):120-5.
131. Pezzia W, Raleigh JW, Bailey MC, Toth EA, Silverblatt J. Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: recent experience with rifampin. *Reviews of infectious diseases*. 1981;3(5):1035-9.
132. Butler W, Crawford J, Shutt K. Nontuberculous mycobacteria reported to the Public Health Laboratory Information System by state public health laboratories, United States, 1993–1996. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. 1999.
133. Brown B, Wallace R, Onyi G, De Rosas V. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *M. chelonae*-like organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1992;36(1):180-4.
134. Stone M, Wallace R, Swenson J, Thornsberry C, Christensen L. Agar disk elution method for susceptibility testing of *Mycobacterium marinum* and *Mycobacterium*

- fortuitum complex to sulfonamides and antibiotics. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1983;24(4):486-93.
135. Swenson JM, Wallace R, Silcox V, Thornsberry C. Antimicrobial susceptibility of five subgroups of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1985;28(6):807-11.
 136. Fournier S, Pialoux G, Vincent V. *Mycobacterium genavense* and cutaneous disease in AIDS. *Annals of internal medicine*. 1998;128(5):409-.
 137. Winthrop KL, Steinberg EB, Holmes G, Kainer MA, Werner S, Winquist A, et al. Epidemic and sporadic cases of nontuberculous mycobacterial keratitis associated with laser in situ keratomileusis. *American journal of ophthalmology*. 2003;135(2):223-4.
 138. Wallace RJ, Tanner D, Brennan PJ, Brown BA. Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae*. *Annals of internal medicine*. 1993;119(6):482-6.
 139. Wallace R, Brown B, Onyi G. Susceptibilities of *Mycobacterium fortuitum* biovar. *fortuitum* and the two subgroups of *Mycobacterium chelonae* to imipenem, cefmetazole, cefoxitin, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991;35(4):773-5.
 140. Turenne CY, Tschetter L, Wolfe J, Kabani A. Necessity of quality-controlled 16S rRNA gene sequence databases: identifying nontuberculous *Mycobacterium* species. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001;39(10):3637-48.
 141. Kiehn TE, Hofer H, Bottger EC, Ross R, Wong M, Edwards F, et al. *Mycobacterium genavense* infections in pet animals. *Journal of Clinical Microbiology*. 1996;34(7):1840-2.
 142. Thomsen VØ, Dragsted UB, Bauer J, Fuursted K, Lundgren J. Disseminated infection with *Mycobacterium genavense*: a challenge to physicians and mycobacteriologists. *Journal of clinical microbiology*. 1999;37(12):3901-5.
 143. Aguado JM, Gomez-Garcés J, Manrique A, Soriano F. Pulmonary infection by *Mycobacterium gordonae* in an immunocompromised patient. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1987;7(4):261-3.

144. Harro C, Braden GL, Morris AB, Lipkowitz GS, Madden RL. Failure to cure *Mycobacterium gordonae* peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical infectious diseases*. 1997;24(5):955-7.
145. Rastogi N, Goh KS, Guillou N, Labrousse V. Spectrum of drugs against atypical mycobacteria: how valid is the current practice of drug susceptibility testing and the choice of drugs? *Zentralblatt für Bakteriologie*. 1992;277(4):474-84.
146. Dobos KM, Quinn FD, Ashford DA, Horsburgh CR, King CH. Emergence of a unique group of necrotizing mycobacterial diseases. *Emerging infectious diseases*. 1999;5(3):367.
147. Straus WL, Ostroff SM, Jernigan DB, Kiehn TE, Sordillo EM, Armstrong D, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of *Mycobacterium haemophilum*, an emerging pathogen in immunocompromised patients. *Annals of internal medicine*. 1994;120(2):118-25.
148. Atkinson B, Bocanegra R, Graybill J. Treatment of *Mycobacterium haemophilum* infection in a murine model with clarithromycin, rifabutin, and ciprofloxacin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(10):2316-9.
149. McBride M, Rudolph A, Tschien J, Cernoch P, Davis J, Brown B, et al. Diagnostic and therapeutic considerations for cutaneous *Mycobacterium haemophilum* infections. *Archives of dermatology*. 1991;127(2):276-7.
150. Moore JS, Christensen M, Wilson RW, Wallace RJ, Zhang Y, Nash DR, et al. Mycobacterial contamination of metalworking fluids: involvement of a possible new taxon of rapidly growing mycobacteria. *AIHAJ-American Industrial Hygiene Association*. 2000;61(2):205-13.
151. Gannon M, Otridge B, Hone R, Dervan P, O'Loughlin S. Cutaneous *Mycobacterium malmoense* infection in an immunocompromised patient. *International journal of dermatology*. 1990;29(2):149-50.
152. Henriques B, Hoffner SE, Petrini B, Juhlin I, Wåhlén P, Källénus G. Infection with *Mycobacterium malmoense* in Sweden: report of 221 cases. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;18(4):596-600.
153. Schröder K, Juhlin I. *Mycobacterium malmoense* sp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1977;27(3):241-6.

154. Lewis FM, Marsh BJ, von Reyn CF. Fish tank exposure and cutaneous infections due to *Mycobacterium marinum*: tuberculin skin testing, treatment, and prevention. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(3):390-7.
155. Aubry A, Chosidow O, Caumes E, Robert J, Cambau E. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection: clinical features, treatment, and antibiotic susceptibility of causative isolates. *Archives of internal medicine*. 2002;162(15):1746-52.
156. Wallace R, Silcox V, Tsukamura M, Brown B, Kilburn J, Butler W, et al. Clinical significance, biochemical features, and susceptibility patterns of sporadic isolates of the *Mycobacterium chelonae*-like organism. *Journal of Clinical Microbiology*. 1993;31(12):3231-9.
157. Swanson DS, Pan X, Musser JM. Identification and subspecific differentiation of *Mycobacterium scrofulaceum* by automated sequencing of a region of the gene (hsp65) encoding a 65-kilodalton heat shock protein. *Journal of clinical microbiology*. 1996;34(12):3151-9.
158. Lavy A, Yoshpe-Purer Y. Isolation of mycobacterium simiae from clinical specimens in israel. *Tubercle*. 1982;63(4):279-85.
159. Valero G, Peters J, Jorgensen JH, Graybill JR. Clinical isolates of *Mycobacterium simiae* in San Antonio, Texas. An 11-yr review. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(5):1555-7.
160. Wallace Jr RJ, Nash DR, Tsukamura M, Blacklock ZM, Silcox VA. Human disease due to *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Infectious Diseases*. 1988;158(1):52-9.
161. Sánchez-Alarcos JM, de Miguel-Díez J, Bonilla I, Sicilia JJ, Álvarez-Sala JL. Pulmonary infection due to *Mycobacterium szulgai*. *Respiration*. 2003;70(5):533-6.
162. Smith DS, Lindholm-Levy P, Huitt GA, Heifets LB, Cook JL. *Mycobacterium terrae*: case reports, literature review, and in vitro antibiotic susceptibility testing. *Clinical infectious diseases*. 2000;30(3):444-53.
163. Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ. In vitro activity of linezolid against slowly growing nontuberculous mycobacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(5):1736-8.

164. van der Werf TS, Stienstra Y, Johnson RC, Phillips R, Adjei O, Fleischer B, et al. Mycobacterium ulcerans disease. Bulletin of the World Health Organization. 2005;83:785-91.
165. Marston BJ, Diallo MO, Horsburgh Jr CR, Diomande I, Saki MZ, Kanga J-M, et al. Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Cote d'Ivoire. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1995;52(3):219-24.
166. Gross W, Hawkins J, Murphy D. Origin and significance of mycobacterium xenopi in clinical specimens. I. Water as a source of contamination. Bulletin of the International Union against Tuberculosis. 1976;51(1):267.
167. Bennett SN, Peterson DE, Johnson DR, Hall WN, Robinson-Dunn B, Dietrich S. Bronchoscopy-associated Mycobacterium xenopi pseudoinfections. American journal of respiratory and critical care medicine. 1994;150(1):245-50.
168. Costrini AM, Mahler DA, Gross WM, Hawkins JE, Yesner R, D'Esopo ND. Clinical and roentgenographic features of nosocomial pulmonary disease due to Mycobacterium xenopi. American review of respiratory disease. 1981;123(1):104-9.
169. Jenkins P, Campbell I. Pulmonary disease caused by Mycobacterium xenopi in HIV-negative patients: five year follow-up of patients receiving standardised treatment. Respiratory medicine. 2003;97(4):439-44.
170. Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, Jackson LA, Raebel MA, Blosky MA, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(7):970-6.
171. Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Hickstein L, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, Germany, 2009–2014. Emerging infectious diseases. 2016;22(6):1102.
172. Park SC, Kang MJ, Han CH, Lee SM, Kim CJ, Lee JM, et al. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study. BMC pulmonary medicine. 2019;19(1):140.

173. Brode S, Daley C, Marras T. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *The International journal of tuberculosis and lung disease*. 2014;18(11):1370-7.
174. Gubler JG, Salfinger M, von Graevenitz A. Pseudoepidemic of nontuberculous mycobacteria due to a contaminated bronchoscope cleaning machine: report of an outbreak and review of the literature. *Chest*. 1992;101(5):1245-9.
175. Chroneou A, Zimmerman SK, Cook S, Willey S, Eyre-Kelly J, Zias N, et al. Molecular typing of *Mycobacterium chelonae* isolates from a pseudo-outbreak involving an automated bronchoscope washer. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):1088-90.
176. Özbay B, Sezgi C, Altınöz O, Sertoğullarından B, Tokgöz Nİ. İlimizde 1999-2003 yılları arasında saptanan tüberküloz olgularının değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2008;56(4):396-404.
177. Güneş H, Altın R, Mutlu LC, Doğan M, Oran M, Işık S, et al. Tekirdağ'da Tüberkülozun Yıllar İçindeki Değişimi. *Int J Basic Clin Med*. 2014;3(1):20-5.
178. Organization WH. World malaria report 2015: World Health Organization; 2016.
179. Demiralay R. Isparta ili verem savaş dispanserlerinde kayıtlı akciğer dışı organ tüberkülozunun bazı epidemiyolojik özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2003;51(1):33-9.
180. Kalaç N, Başay N, Mutluay N, Bayız H, Özkul M. Ekstrapulmoner tutulum gösteren tüberküloz olguları. *Tüberküloz ve Toraks*. 1999;47:213-5.
181. Gunal S, Yang Z, Agarwal M, Koroglu M, Arıcı ZK, Durmaz R. Demographic and microbial characteristics of extrapulmonary tuberculosis cases diagnosed in Malatya, Turkey, 2001-2007. *BMC public health*. 2011;11(1):154.
182. Tavusbay N, Aksel N, Çakan A, Gülerçe G, Dereli Ş, Özsöz A. Ekstrapulmoner tüberkülozlu olgularımız. *Solunum Hastalıkları*. 2000;11:294-8.
183. Organization WH. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2005: World Health Organization; 2005.

184. ASLAN G, ÜLGER M, DELİALİOĞLU N, OTAĞ ZF, DÜŞMEZ D, ÖZCAN C, et al. Mersin İlindeki Akciğer Dışı Tüberküloz Olgularının Mikrobiyolojik ve Demografik Olarak Değerlendirilmesi.
185. Etiz P, ALTINSU AT. Akciğer Tüberkülozu Olan 232 Yeni Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. 2018.
186. Perincek G, Tabakoglu E, Otkun M, Özdemir L, Özdemir B. Mycobacterium Tuberculosis Üremesi Saptanan Akciğer Tüberkülozlu Hastaların Antitüberküloz İlaçlara Direnç Oranları/Resistance Rates of Antituberculosis Drugs in Pulmonary Tuberculosis Patients Producing Mycobacterium Tuberculosis. Turk Toraks Dergisi. 2011;12(3):111.
187. Aliskan HE, Bostanoglu E, Turunç T, Çolakoglu S, Demiroglu YZ, Kursun E, et al. Retrospektif Olarak Tüberküloz Laboratuvarının Altı Yıllık Sonuçları ve Antimikobakteriyel İlaçlara Direnç Oranları/The Six-Year Retrospective Results of Tuberculosis Laboratory and Anti-mycobacterial Drug-Resistance Rates. Turk Toraks Dergisi. 2013;14(2):53.
188. Sezen F, Albayrak N, Özkara Ş, Karagöz A, Alp A, AĞCA FD, et al. Ulusal Tüberküloz Laboratuvar Sürveyansına İlk Adım; Ankara, 2011. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):143-55.
189. Tuncer İ, Türk Dağı H, Solgun G, Şerife Yüksekaya Ş, Akaya O, Arslan U, et al. Konya Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'nda 2001-2008 yılları arasında soyutlanan mikobakteri suşlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara direnci. Turk Mikrobiol Cem Derg. 2012;42:27-31.
190. Çelik C, Dayı F, Kaygusuz R, Bakıcı Z. Sivas İlinde klinik örneklerden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cem Der. 2011;41(1):37-41.
191. Yiğit GK, Turgut T. Sağlık Coğrafyası Açısından Karabük İli'nde Tüberküloz. Journal of International Social Research. 2016;9(43).
192. Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, Marshall-Olson A, Morris C, Cassidy M, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(7):977-82.

193. Adjemian J, Frankland TB, Daida YG, Honda JR, Olivier KN, Zelazny A, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease and tuberculosis, Hawaii, USA. *Emerging infectious diseases*. 2017;23(3):439.
194. Gülbay BE, Erkeköl FÖ, Önen ZP, Tarakçı N, Gürkan ÖU, Acican T. Aktif Akciger Tüberküloz Tanisinda; Semptomlar, Semptom Süresi ve Akciger Grafisinin Yeri/The Importance of Symptoms, Symptom Duration and Chest X-Ray in the Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis. *Turk Toraks Dergisi*. 2011;12(2):57.
195. Caner SS, Köksal D, ÖZKARA Ş, BERKOĞLU M, Aksaray S, Tarhan D. Akciğer tüberkülozlu hastalarda serum interlökin-2 ve C-reaktif protein düzeylerinin klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisi. *Tuberk Toraks*. 2007:238-45.
196. Özbay B, Gencer M, Gülsün A, Ceylan E, Şenel M. Tüberkülozlu olgularda sosyokültürel yapı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2001;49(2):246-51.
197. KIRKIL G, ÖZEL E, TURGUT T, DEVECİ F, MUZ MH. Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Mevcut Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Akciğer Arşivi*. 2006;7(1):30-3.
198. Yeh J-J, Wang Y-C, Lin C-L, Chou CY-T, Yeh T-C, Wu B-T, et al. Nontuberculous mycobacterial infection is associated with increased respiratory failure: a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2014;9(6):e99260.
199. de Mello KGC, Mello FCQ, Borga L, Rolla V, Duarte RS, Sampaio EP, et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(3):393.
200. Hosp M, Elliott A, Raynes J, Mwinga A, Luo N, Zangerle R, et al. Neopterin, β 2-microglobulin, and acute phase proteins in HIV-1-seropositive and-seronegative Zambian patients with tuberculosis. *Lung*. 1997;175(4):265-75.
201. Caplin M, Grange J, Morley S, Brown R, Kemp M, Gibson J, et al. Relationship between radiological classification and the serological and haematological features of untreated pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Tubercle*. 1989;70(2):103-13.
202. Harries A. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet (London, England)*. 1990;335(Feb. 17):387-90.

203. Immanuel C, Acharyulu G, Kannapiran M, Segaran R, Raghupati Sarma G. Acute phase proteins in tuberculous patients. *Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*. 1990;32(1):15-23.
204. Brown J, Clark K, Smith C, Hopwood J, Lynard O, Toolan M, et al. Variation in C-reactive protein response according to host and mycobacterial characteristics in active tuberculosis. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):265.
205. Yaranal PJ, Umashankar T, Harish SG. Hematological profile in pulmonary tuberculosis. *Int J Health Rehabil Sci*. 2013;2(1):50-5.
206. Suzuki K, Takashima Y, Yamada T, Akiyama J, Yagi K, Kawashima M, et al. The sequential changes of serum acute phase reactants in response to antituberculous chemotherapy. *Kekkaku (Tuberculosis)*. 1992;67(4):303-11.
207. Wong C, Saha N. Changes in serum proteins (albumin, immunoglobulins and acute phase proteins) in pulmonary tuberculosis during therapy. *Tubercle*. 1990;71(3):193-7.
208. Lee SW, Kang Y, Yoon YS, Um S-W, Lee SM, Yoo C-G, et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *Journal of Korean medical science*. 2006;21(6):1028-32.
209. Sonti S, Subhashini V, Chitra S. Pulmonary Tuberculosis - A Prospective ANALYSIS Of Hematological Changes. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(4).
210. Yuan M-K, Chang C-Y, Tsai P-H, Lee Y-M, Huang J-W, Chang S-C. Comparative chest computed tomography findings of non-tuberculous mycobacterial lung diseases and pulmonary tuberculosis in patients with acid fast bacilli smear-positive sputum. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14(1):65.
211. Obayashi Y, Fujita J, Suemitsu I, Kamei T, Nii M, Takahara J. Successive follow-up of chest computed tomography in patients with *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Respiratory medicine*. 1999;93(1):11-5.
212. Kwon YS, Koh W, Kwon OJ, Lee NY, Han J, Lee KS, et al. *Mycobacterium abscessus* pulmonary infection presenting as a solitary pulmonary nodule. *Internal Medicine*. 2006;45(3):169-71.

213. Raniga S, Parikh N, Arora A, Vaghani M, Vora P, Vaidya V. Is HRCT reliable in determining disease activity in pulmonary tuberculosis? Indian Journal of Radiology and Imaging. 2006;16(2):221.
214. Im J-G, Itoh H, Han MC, editors. CT of pulmonary tuberculosis. Seminars in Ultrasound, CT and MRI; 1995: Elsevier.
215. Lee KS, Hwang JW, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Utility of CT in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. Chest. 1996;110(4):977-84.
216. Naseem A, Saeed W, Khan S. High resolution computed tomographic patterns in adults with pulmonary tuberculosis. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2008;18(11):703-7.