MİKOBAKTERİLER:
Tanıdan Tedaviye Multidisipliner Yaklaşım

EDİTÖRLER

Gönül ASLAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Taylan BOZOK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Nuri ÖZKÜTÜK

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-625-362-339-5

Kitap Adı
Mikobakteriler: Tanıdan Tedaviye Multidisipliner Yaklaşım

Editörler
Gönül ASLAN
ORCID iD: 0000-0002-1221-7907
Taylan BOZOK
ORCID iD: 0000-0002-7094-4838
Nuri ÖZKÜTÜK
ORCID iD: 0000-0002-2848-5914

Yayın Koordinatörü
Yasin DİLMEN

Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No
47518

Baskı ve Cilt
Vadi Matbaacılık

Bisac Code
MED052000

DOI
10.37609/akya.4452

Kütüphane Kimlik Kartı
Mikobakteriler: Tanıdan Tedaviye Multidisipliner Yaklaşım / ed. Gönül Aslan, Taylan Bozok, Nuri Özkütük.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
680 s. : şekil, tablo. ; 195x275 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253623395

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan kitaba dair değişikliklerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen YAYINEVİ A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Mikobakteriler, insanlık tarihi boyunca yalnızca enfeksiyon hastalıklarının değil, aynı zamanda toplumsal, ekonomik ve bilimsel gelişmelerin de önemli bir parçası olmuştur. Özellikle tüberküloz, yüzyıllardır insan sağlığını tehdit eden, tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen günümüzde de küresel halk sağlığı açısından önemini koruyan bir enfeksiyon hastalığıdır. Bununla birlikte, tüberküloz dışı mikobakterilerin giderek artan klinik önemi, lepra ve zoonotik mikobakteriyel enfeksiyonların varlığı, bu mikroorganizma grubunun ne denli geniş ve çok yönlü bir yaklaşımla ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Mikobakteriyoloji, temel mikrobiyolojik özelliklerden immünopatogeneze, epidemiyolojiden moleküler tanı yöntemlerine, klinik yaklaşımlardan antimikrobiyal dirence ve enfeksiyon kontrolüne kadar uzanan geniş bir bilgi birikimini kapsamaktadır. Özellikle son yıllarda moleküler tanı teknolojilerinde, genomik analizlerde, ilaç duyarlılık testlerinde ve tedavi stratejilerinde yaşanan gelişmeler, mikobakteriyel enfeksiyonlara bakış açımızı önemli ölçüde değiştirmiştir. Bu hızlı bilimsel ilerleme, güncel bilgilerin bir araya getirildiği, farklı disiplinlerin deneyimlerini buluşturan ve hem temel hem de klinik uygulamalara ışık tutan kapsamlı kaynaklara duyulan gereksinimi daha da artırmıştır.

Bu düşünceden hareketle hazırladığımız **"MİKOBAKTERİLER: Tanıdan Tedaviye Multidisipliner Yaklaşım"** adlı kitabımızda, mikobakterilerin tarihsel yolculuğunu, biyolojik özelliklerini ve neden oldukları enfeksiyonları tüm yönleriyle ele almayı amaçladık. Temel bilimsel bilgilerden başlayarak mikobakteriyel enfeksiyonların epidemiyolojisi, immünopatogenezi, klinik özellikleri, güncel tanı yöntemleri, ilaç duyarlılık testleri, tedavi seçenekleri, korunma ve kontrol stratejilerine kadar uzanan geniş bir içeriği okuyucularımızla buluşturmayı hedefledik.

Kitabımızın en önemli özelliklerinden biri, **multidisipliner bir anlayış ve güçlü bir bilimsel iş birliğiyle hazırlanmış olmasıdır.** Başta Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Mikobakteri Çalışma Grubu üyeleri olmak üzere farklı tıp disiplinlerinde ve veteriner hekimlik alanında uzmanlaşmış değerli bilim insanlarının bilgi birikimleri ve deneyimleri bu eserde bir araya gelmiştir. Böylece mikobakteriyel enfeksiyonların yalnızca laboratuvar veya klinik boyutuyla değil; insan, hayvan ve çevre sağlığı arasındaki ilişkileri de gözeten "Tek Sağlık" yaklaşımı çerçevesinde değerlendirilmesine önem verilmiştir.

Bu eserle temel amacımız, mikobakterileri daha yakından tanıtmak, mikobakteriyel enfeksiyonların anlaşılmasına katkı sağlamak ve alandaki güncel bilimsel bilgileri sistematik, anlaşılır ve bütüncül bir yaklaşımla sunmaktır. Kitabımızın tıp, veteriner hekimlik ve sağlık bilimleri öğrencilerinden uzmanlık öğrencilerine; klinisyenlerden laboratuvar uzmanlarına, akademisyenlerden araştırmacılara kadar geniş bir okuyucu kitlesine hitap etmesini arzuluyoruz. Aynı zamanda Türkçe bilimsel literatüre kalıcı bir katkı sunarken, içerdiği bilimsel birikim ve farklı disiplinlerden gelen yaklaşımlarla ulusal ve uluslararası düzeyde yararlanılabilecek nitelikli bir başvuru kaynağı oluşturmayı hedefliyoruz.

Bilimsel bilgi, bireysel çabaların ötesinde ortak aklın, deneyim paylaşımının ve iş birliğinin ürünü olarak gelişir. Bu kitabın hazırlanma sürecinde de farklı kurumlarda ve disiplinlerde görev yapan bilim insanlarının ortak bir amaç etrafında buluşması bizler için ayrıca anlamlı olmuştur. Her biri kendi alanındaki bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşan yazarlarımızın katkıları, bu eserin bilimsel zenginliğini ve değerini oluşturmuştur.

Bu vesileyle, kitabımızın hazırlanmasına katkı sunan tüm bölüm yazarlarımıza, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne, Mikobakteri Çalışma Grubu'nun değerli üyelerine ve eserin okuyucularla buluşmasını sağlayan herkese içtenlikle teşekkür ederiz.

Mikobakteriyel enfeksiyonların anlaşılması, doğru tanınması, etkili şekilde tedavi edilmesi ve önlenmesine yönelik bilimsel çabalara katkı sağlamasını umduğumuz bu eserin; öğrenciler için öğretici, klinisyenler için yol gösterici, araştırmacılar için ise yeni sorulara ve bilimsel çalışmalara ilham veren bir kaynak olmasını diliyoruz.

Bilginin paylaşıldıkça çoğaldığı ve bilimsel iş birliğinin yeni ufuklar açtığı inancıyla, bu eseri mikobakteriyoloji alanına ilgi duyan tüm bilim insanlarına ve geleceğin araştırmacılarına sunmaktan mutluluk duyuyoruz.

Saygılarımızla,

Editörler

Prof. Dr. Gönül ASLAN

Doç. Dr. Taylan BOZOK

Prof. Dr. Nuri ÖZKÜTÜK

İÇİNDEKİLER

1. KISIM GİRİŞ, GENEL BİLGİLER VE EPİDEMİYOLOJİ

BÖLÜM 1 Tarihte Mikobakterilerin Ayak İzleri 3
Barış OTLU

BÖLÜM 2 Tüberkülozun Tarihsel, Toplumsal ve Kültürel Yansımaları 19
Jülide Sedef GÖÇMEN

BÖLÜM 3 Mikobakteri Türlerinin Evrimi ve Taksonomisi 27
Cengiz ÇAVUŞOĞLU
Melike YAŞAR DUMAN

BÖLÜM 4 Mikobakterilerin Hücre Yapısı 45
Tanıl KOCAGÖZ
Eylül Ece İŞLEK CAMADAN

BÖLÜM 5 Tüberküloz Epidemiyolojisi 53
Figen SEZEN

BÖLÜM 6 Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Epidemiyolojisi 67
Nazlı ARSLAN
Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK

2. KISIM MİKOBAKTERİLERDE İMMÜNOPATOGENEZ

BÖLÜM 7 Tüberküloz İmmünopatogenezi 95
Haluk Barbaros ORAL

BÖLÜM 8 Lepra İmmünopatogenezi 109
Gönül ASLAN

BÖLÜM 9 Tüberküloz Dışı Mikobakterilerde İmmünopatogenez 123
Görkem YAMAN

BÖLÜM 10 Mikobakteriyel Enfeksiyonlarda Konağa Ait Faktörler 133
Deniz GAZEL

BÖLÜM 11 Latent Tüberküloz: Bağışıklık Yanıtı ve Reaktivasyon Mekanizmaları..... 143
Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI

3. KISIM TÜBERKÜLOZUN KLİNİK YÖNETİMİ

BÖLÜM 12 Akciğer Tüberkülozu..... 155
Nergiz AYAN
Mukadder ÇALIKOĞLU

BÖLÜM 13 Plevra Tüberkülozu 165
Mehmet Oğuz KÖKSEL
Erhan AYAN

BÖLÜM 14 Lenf Nodu Tüberkülozu 173
Semanur KUZİ
Emin Ediz TÜTÜNCÜ

BÖLÜM 15 Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu 181
Vildan AVKAN OĞUZ

BÖLÜM 16 Ürogenital Tüberküloz 195
Ebru ORUÇ

BÖLÜM 17 Kemik ve Eklem Tüberkülozu 201
Bahadır ASLAN

BÖLÜM 18 Miliyer Tüberküloz 229
Vildan AVKAN OĞUZ

BÖLÜM 19 Çocukluk Çağı Tüberkülozu..... 241
Bilge ALDEMİR KOCABAŞ
Ergin ÇİFTÇİ

BÖLÜM 20 Bağışıklığı Baskılanmış Bireylerde Tüberküloz..... 255
Tuğçe ŞİMŞEK BOZOK

4. KISIM LEPRA VE TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

BÖLÜM 21 Lepra: Klinik, Tanı ve Tedavi 271
Ahmet Taha AYDEMİR
Nihal KUNDAKCI

BÖLÜM 22 Tüberküloz Dışı Mikobakteri Enfeksiyonları 287
Demet POLAT YULUĞ
Eylem Sercan ÖZGÜR

5. KISIM MİKOBAKTERİLERİN MİKROBİYOLOJİK TANISI

BÖLÜM 23 Klinik Örneklerin Yönetimi 295
Gönül ASLAN

BÖLÜM 24 Mikroskopi 307
Nuran ESEN

BÖLÜM 25 Kültür Yöntemleri 315
Ferdi ÇETİN
Nuri ÖZKÜTÜK

BÖLÜM 26 Moleküler Tanı Yöntemleri 327
Taylan BOZOK
Fatih KÖKSAL

BÖLÜM 27 Klasik Yöntemler İle Tür Tanımlama 339
Gülnur TARHAN

BÖLÜM 28 Tür Tanımlamada Yeni Yöntemler 359
Taylan BOZOK

BÖLÜM 29 Deri Testleri ve İnterferon Gama Salınım Testleri 371
Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
Nalan SÜRÜCÜOĞLU

BÖLÜM 30 Serolojik Tanı Yöntemleri 385
Zeynep SARIBAŞ

6. KISIM MİKOBAKTERİLERDE İLAÇ DUYARLILIK TESTLERİ

BÖLÜM 31 Antitüberküloz İlaçlara Karşı Konvansiyonel Duyarlılık Testleri 393
Nuri ÖZKÜTÜK

BÖLÜM 32 Tüberküloz Dışı Mikobakterilerde Antibakteriyal İlaç Duyarlılık Testleri 403
Ahmet ARSLANTÜRK

BÖLÜM 33 Mikobakterilerde İlaç Direncinin Belirlenmesinde Kullanılan Moleküler Testler 411
Ekin KIRBAŞ
Banu SANCAK

7. KISIM DİĞER TANI YÖNTEMLERİ

BÖLÜM 34 Mikobakteriyel Enfeksiyonlarda Histo-Patolojik Tanı 431
İclal GÜRSES

BÖLÜM 35 Mikobakteriyel Enfeksiyonlarda Radyolojik Tanı 439
Hasan Hüsnü YÜKSEK
Feramuz Demir APAYDIN

BÖLÜM 36 Mikobakteriyel Enfeksiyonların Tanısında Biyokimyasal, İmmünometabolik ve Moleküler Belirteçler 463
İhsan DÖNMEZ
M. Burak Y. ÇİMEN

8. KISIM ANTİMİKOBAKTERİYEL İLAÇLAR

BÖLÜM 37 Tedavi Yöntemlerindeki Gelişmeler 477
Suha ÖZKAN

BÖLÜM 38 Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları 489
Can BİÇMEN

BÖLÜM 39 Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Karşı Direnç Mekanizmaları 523
Ali ALBAY

BÖLÜM 40 Çok İlaca Dirençli ve Yaygın İlaç Dirençli Tüberküloz Tedavisi 533
Serir ÖZKAN

BÖLÜM 41 Tüberküloz Dışı Mikobakteri Enfeksiyonlarında Kullanılan İlaçlar: Etki ve Direnç Mekanizmaları 541
Esra Gül TURSUN

BÖLÜM 42 Mikobakteriyel Enfeksiyonlarda Yeni İlaç Adayları 555
Mediha Begüm KAYAR

9. KISIM ZOONOTİK TÜBERKÜLOZ

BÖLÜM 43 Zoonotik Tüberkülozun Önemi 573
Halil PİR

BÖLÜM 44 Sığır Tüberkülozunun Bulaş Yolları ve Epidemiyolojisi 581
Fatih BÜYÜK
Yaren ERSOY

BÖLÜM 45 Zoonotik Tüberkülozda Etkenler, Kontrol Yaklaşımları ve Tanı 595
Zafer SAYIN
Efsun Melike SAYIN

10. KISIM KONTROL ÖNLEMLERİ, SÜRVEYANS VE AŞILAR

BÖLÜM 46 Ulusal Sürveyans ve Uluslararası Tüberküloz Kontrol Programları 611
S. Nilay UÇARMAN

BÖLÜM 47 Geçmişten Günümüze BCG Aşısı 623
Pınar SAĞIROĞLU

BÖLÜM 48 Yeni Tüberküloz Aşıları 631
Orhan BAYLAN

YAZARLAR

Prof. Dr. Ali ALBAY
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Doç. Dr. Bilge ALDEMİR KOCABAŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Feramuz Demir APAYDIN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.

Arş. Gör. Dr. Nazlı ARSLAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Mik. Uzm. Ahmet ARSLANTÜRK
SB Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı

Uzm. Dr. Bahadır ASLAN
Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Prof. Dr. Gönül ASLAN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Vildan AVKAN OĞUZ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Erhan AYAN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Göğüs Cerrahisi AD.

Uzm. Dr. Nergiz AYAN
Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Ahmet Taha AYDEMİR
Yozgat Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Orhan BAYLAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Doç. Dr. Can BİÇMEN
SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Tıbbi Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Taylan BOZOK
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Fatih BÜYÜK
Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Mukadder ÇALIKOĞLU
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Cengiz ÇAVUŞOĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Uzm. Dr. Ferdi ÇETİN
Gaziantep Halk Sağlığı Laboratuvarı

Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD.

Prof. Dr. M. Burak Y. ÇİMEN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.

Uzm. Dr. İhsan DÖNMEZ
Bitlis Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

Arş. Gör. Yaren ERSOY
Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Nuran ESEN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Doç. Dr. Deniz GAZEL
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Jülide Sedef GÖÇMEN
TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. İclal GÜRSES
İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.

Arş. Gör. Dr. Eylül Ece İŞLEK CAMADAN
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Enstitüsü Medikal Biyoteknoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Mediha Begüm KAYAR
GİBTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Ekin KIRBAŞ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Tanıl KOCAGÖZ
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Mikrobiyoloji AD., Acıbadem Üniversitesi
Biyoteknoloji AD.

Prof. Dr. Fatih KÖKSAL
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Mehmet Oğuz KÖKSEL
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi
Tıp Bilimleri Bölümü Göğüs Cerrahisi AD.

Prof. Dr. Nihal KUNDAKCI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Semanur KUZİ
SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Haluk Barbaros ORAL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji
AD.

Prof. Dr. Ebru ORUÇ
SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Barış OTLU
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji
AD.

Prof. Dr. Eylem Sercan ÖZGÜR
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları
AD.

Prof. Dr. Serir ÖZKAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD., İzmir Dr. Suat Seren Göğüs
Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Dr. Suha ÖZKAN
Ankara Yenimahalle Yeni Batı Aile Sağlığı Merkezi

Prof. Dr. Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Nuri ÖZKÜTÜK
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Mikrobiyoloji AD.

Dr. Veteriner Hekim Halil PİR
Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü

Dr. Öğr. Üyesi Demet POLAT YULUĞ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları
AD.

Doç. Dr. Pınar SAĞIROĞLU
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji
AD.

Prof. Dr. Banu SANCAK
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Zeynep SARIBAŞ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Dr. Efsun Melike SAYIN
Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Zafer SAYIN
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji AD.

Uzm. Dr. Figen SEZEN
T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı

Uzm. Dr. Nalan SÜRÜCÜOĞLU
Manisa Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe ŞİMŞEK BOZOK
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Uzm. Dr. Esra Gül TURSUN
Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Emin Ediz TÜTÜNCÜ
SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. S. Nilay UÇARMAN
Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı

Prof. Dr. Görkem YAMAN
İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Melike YAŞAR DUMAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüsnü YÜKSEK
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.

BÖLÜM 1

TARİHTE MİKOBAKTERİLERİN AYAK İZLERİ

Barış OTLU [1]

1. GİRİŞ

Mikobakteriler insanlık tarihine hastalık, ölüm ve toplumsal korkunun yanında hastalığın nedenini arayan hekimlerin, mikroskobun sınırlarını zorlayan araştırmacıların ve modern laboratuvarları kuran kurumların bıraktığı izlerle de eşlik etmiştir. Tüberküloz (TB) ve lepra, yıllar boyu süren kronik seyirleri ve farklı toplumlarda kazandıkları anlamlarla tıp tarihinin en görünür hastalıkları arasında yer almıştır. Buna karşılık bu hastalıkların etkenlerinin gösterilmesi, sınıflandırılması ve laboratuvarda incelenebilir hale gelmesi ancak on dokuzuncu yüzyılın sonlarında mümkün olmuştur. Bu nedenle mikobakterilerin tarihi, yalnızca geçmişte görülen hastalıkların değil modern bakteriyolojinin kuruluşunun tarihi ile birlikte seyreder (1-2).

Geçmişte kullanılan hastalık adlarını bugünün mikrobiyolojik tanılarıyla doğrudan eşleştirmek önemli bir yanılgıya yol açabilir. Antik metinlerdeki "*phthisis*", erken modern dönemdeki "*consumption*", "skrofula", lepra veya benzeri adlandırmalar tek bir biyolojik hastalığı göstermeyebilir. Aynı terim farklı dönemlerde farklı klinik tabloları kapsayabildiği gibi bugün aynı etkenle ilişkilendirdiğimiz hastalıklar da geçmişte ayrı adlarla tanımlanmış olabilir. Tarihsel bir metindeki hastalık adı o toplumun yaptığı "sosyal tanıyı", modern mikrobiyolojik tanı ise belirli bir etkeni ve onun oluşturduğu bir biyolojik süreci ifade eder. Bu iki düzey arasındaki fark korunmadan yapılan geriye dönük tanılar, geçmişi açıklamak yerine günümüz bilgisini geçmişe taşımakla sonuçlanabilir (3). Bu nedenle, bölüm yazılırken, geçmiş isimlendirmeler dikkatli bir şekilde yorumlanmıştır.

Paleopatoloji ve paleomikrobiyoloji söz konusu bu güçlüğü azaltan, ancak bütünüyle ortadan kaldırmayan araçlar sağlamıştır. İskelet ve mumyalardaki morfolojik değişiklikler, arkeolojik ilişki, *Mycobacterium tuberculosis* kompleksine veya lepra etkenlerine ait antik DNA, hücre duvarı lipidleri ve son yıllarda elde edilen antik genomlar birlikte değerlendirildiğinde daha güçlü bir kanıt zinciri kurulabilmektedir. Böylece mikobakteriyel hastalıkların varlığı, geçmişteki dağılımı ve bazı bulaş yolları da yeniden tartışılabilmektedir. Ancak eski örneklerdeki DNA'nın parçalanması, çevresel mikroorganizmalarla kontaminasyon ve özgül olmayan iskelet bulguları nedeniyle sonuçların her zaman yöntem ve bağlamla birlikte yorumlanması gerekir (4).

Bu bölüm, mikobakterilerin tarih sahnesindeki ayak izlerini kadim hastalık bulgularından modern mikobakteriyolojinin doğuşuna, tüberküloz basili dışındaki türlerin fark edilmesinden Osmanlı ve Cumhuriyet döneminde laboratuvarların ve bilim kurumlarının gelişimine uzanan bir çizgide ele almaktadır. Amaç, sonraki bölümlerde ayrıntılandırılacak güncel biyoloji, tanı, tedavi ve epidemiyoloji bilgisini tekrar etmek değil, bu bilginin hangi gözlemler, tartışmalar, başarısız girişimler ve kurumsal çabalar sonucunda oluştuğunu göstermektir.

[1] Prof. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., botlu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6220-0521
DOI: 10.37609/akya.4452.c22982

yüzden fazla hekim katılmış ve 66 bildiri sunulmuştur (69).

Merkezin önemi, yabancı uzmanların ülkeden ayrılmasıyla çalışmaların sona ermemesidir. DSÖ raporu, yürütülen faaliyetlerin Türk kurumları tarafından devam ettirildiğini ve yoğunlaştırıldığını özellikle vurgulamaktadır (69). Bu durum Osmanlı dönemindeki bilgi ve teknik transferinden farklı bir aşamayı temsil eder. Artık amaç ulusal eğitim programı oluşturmak, laboratuvar hizmetini yaygınlaştırmak ve çevre ülkelerden gelecek kursiyerlere de eğitim verebilecek bir merkez meydana getirmekti.

5.5. Mesleki Örgütlenmeden Mikobakteri Çalışma Grubuna

Laboratuvar ve eğitim kurumlarının yanında mesleki örgütlenme de mikobakteriyolojinin gelişimini destekledi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 22 Temmuz 1931 tarihinde İhsan Sami Garan, Osman Şerafettin Çelik, Osman Nurettin Onur ve Ragıp Refik Güran'ın girişimiyle kuruldu. Server Kâmil Tokgöz ilk başkan, dönemin Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekili Refik Saydam ise "Hami Reis" olarak görev aldı. Cemiyetin kuruluş amacı mikrobiyoloji, parazitoloji, patoloji ve enfeksiyon hastalıklarıyla ilgilenen hekim ve veterinerlerin gözlem ve çalışmalarını paylaşmalarını, yayımlamalarını ve uluslararası bilim kuruluşlarıyla ilişki kurmalarını sağlamaktı (70).

Bu birikim, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti bünyesinde 12 Temmuz 2010 tarihinde Mikobakteri Çalışma Grubunun kurulmasıyla daha belirgin bir kurumsal kimlik kazandı. Çalışma grubunun amaçları arasında mikobakteriyoloji alanında çalışanlar arasındaki iletişimi ve bilgi paylaşımını artırmak, ulusal tüberküloz kontrol programına katkıda bulunmak ve TDM enfeksiyonu ile kontaminasyonun doğru biçimde ayrılmasına yardımcı olmak yer almaktadır (71). Böylece TB basiliyle başlayan laboratuvar geleneği, TDM'leri de kapsayan daha geniş bir mesleki iş birliğine dönüştü.

6. SONUÇ

Mikobakterilerin tarihsel yolculuğu, insanlığın sadece iki eski hastalığı tanıma çabasının öyküsü değildir. TB ve lepra uzun yıllar boyunca lezyonlar, toplumsal korkular ve farklı açıklama modelleri üzerinden yorumlandı. Hastalıkların canlı etkenlerle ilişkisini kurmak, basili mikroskopta görmek, onu boyamak, kültürde üretmek ve klinik bulguyla ilişkilendirmek ise birbirinden farklı bilimsel süreçler gerektirdi. Bu nedenle mikobakteriyolojinin doğuşu, tek bir kişinin çalışmasına veya tek bir tarihe indirgenemez.

Türkiye'deki gelişim de aynı biçimde birikimli olmuştur. Uluslararası temaslar, tercümeler, erken dönem kitapları, Bakteriyolojihâneler, Hıfzıssıhha Enstitüsü, üniversite laboratuvarları ve mesleki örgütlenmeler birbirini tamamladı. Bu kurumların bir kısmı TB'ye özgü değildi. Ancak mikobakteriyolojinin gerektirdiği yöntemsel disiplin, insan gücü ve kurumsal devamlılık bu yapılarda oluştu.

Bugün mikobakteriler genomik yöntemlerle sınıflandırılmakta, direnç mekanizmaları moleküler düzeyde araştırılmakta ve TB dışı türlerin klinik önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Bu çağdaş gelişmeler kitabın ilgili bölümlerinde ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Tarihsel bakışın sağladığı temel katkı ise bugünkü bilginin bir anda ortaya çıkmadığını göstermesidir. Her yeni yöntem, önceki kuşakların gözlemleri, başarısızlıkları, tartışmaları ve kurduğu kurumlar üzerinde yükselmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine*. 2006;100(11):1862–1870. doi:10.1016/j.rmed.2006.08.006
2. Bynum H. *Spitting Blood: The History of Tuberculosis*. Oxford: Oxford University Press; 2012.
3. Mitchell PD. Retrospective diagnosis and the use of historical texts for investigating disease in the past. *International Journal of Paleopathology*. 2011;1(2):81–88. doi:10.1016/j.ijpp.2011.04.002
4. Donoghue HD. Insights gained from palaeomicrobiology into ancient and modern tuberculosis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(6):821–829. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03554.x
5. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, et al. Detection and molecular characterization of 9000-year-old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoS ONE*. 2008;3(10):e3426. doi:10.1371/journal.pone.0003426
6. Donoghue HD, Lee OY-C, Minnikin DE, et al. Tuberculosis in Dr Granville's mummy: a molecular re-examination of the earliest known Egyptian mummy to be scientifically examined and given a medical

diagnosis. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2010;277(1678):51–56. doi:10.1098/rspb.2009.1484
7. Bos KI, Harkins KM, Herbig A, et al. Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. *Nature*. 2014;514(7523):494–497. doi:10.1038/nature13591
8. Vågene ÅJ, Honap TP, Harkins KM, et al. Geographically dispersed zoonotic tuberculosis in pre-contact South American human populations. *Nature Communications*. 2022;13:1195. doi:10.1038/s41467-022-28562-8
9. Robbins G, Tripathy VM, Misra VN, et al. Ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.). *PLoS ONE*. 2009;4(5):e5669. doi:10.1371/journal.pone.0005669
10. Ramirez DA, Sitter TL, Översti S, et al. 4,000-year-old *Mycobacterium lepromatosis* genomes from Chile reveal long establishment of Hansen's disease in the Americas. *Nature Ecology & Evolution*. 2025;9(9):1685–1693. doi:10.1038/s41559-025-02771-y
11. Schuenemann VJ, Avanzi C, Krause-Kyora B, et al. Ancient genomes reveal a high diversity of *Mycobacterium leprae* in medieval Europe. *PLoS Pathogens*. 2018;14(5):e1006997. doi:10.1371/journal.ppat.1006997
12. Müller R, Roberts CA, Brown TA. Complications in the study of ancient tuberculosis: presence of environmental bacteria in human archaeological remains. *Journal of Archaeological Science*. 2016;68:5–11. doi:10.1016/j.jas.2016.03.002
13. Arning N, Wilson DJ. The past, present and future of ancient bacterial DNA. *Microbial Genomics*. 2020;6(7):mgen000384. doi:10.1099/mgen.0.000384
14. Hippocrates. Aphorisms V.9-12. In: Jones WHS (trans.). *Hippocrates. Volume IV*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1931.
15. Nutton V. The seeds of disease: an explanation of contagion and infection from the Greeks to the Renaissance. *Medical History*. 1983;27(1):1–34. doi:10.1017/S0025727300042241
16. Hajar R. The air of history (Part V): Ibn Sina (Avicenna): the great physician and philosopher. *Heart Views*. 2013;14(4):196–201. doi:10.4103/1995-705X.126893
17. Kaplan DL. Biblical leprosy: an anachronism whose time has come. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;28(3):507–510. doi:10.1016/0190-9622(93)70071-Z
18. Graunt J. *Natural and Political Observations Mentioned in a Following Index, and Made upon the Bills of Mortality*. London: John Martyn; 1662.
19. Connor H. John Graunt F.R.S. (1620-74): the founding father of human demography, epidemiology and vital statistics. *Journal of Medical Biography*. 2024;32(1):57–69. doi:10.1177/09677720221079826
20. The Royal Society. *New exhibition reveals rarely seen account of life and death in 17th-century London*. (Online) https://royalsociety.org/news/2011/new-exhibition-reveals-rarely-seen-account-of-life-and-death-in-17th-century-london/ (Erişim tarihi: 26 Temmuz 2026).
21. Leeuwenhoek A. An abstract of a letter from Mr. Anthony Leewenhoeck at Delft, dated Sep. 17. 1683. Containing some microscopical observations, about animals in the scurf of the teeth, the substance call'd worms in the nose, the cuticula consisting of scales. Philosophical Transactions. 1684;14(159):568–574. doi:10.1098/rstl.1684.0030
22. Lane N. The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning little animals'. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015;370(1666):20140344. doi:10.1098/rstb.2014.0344
23. The Royal Society. *Letter, from Antoni van Leeuwenhoek to the Royal Society, dated at Delft, 14 February 1702*. (Online) https://catalogues.royalsociety.org/calmview/Record.aspx?id=EL%2FL3%2F42&src=CalmView.Catalog (Erişim tarihi: 26 Temmuz 2026).
24. Marten B. *A New Theory of Consumptions: More Especially of a Phthisis, or Consumption of the Lungs*. London: R. Knaplock et al.; 1720.
25. Doetsch RN. Benjamin Marten and his 'New Theory of Consumptions'. *Microbiological Reviews*. 1978;42(3):521–528. doi:10.1128/mr.42.3.521-528.1978
26. Daniel TM. Jean-Antoine Villemin and the infectious nature of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(3):267–268. doi:10.5588/ijtld.06.0636
27. Villemin JA. Cause et nature de la tuberculose. *Bulletin de l'Académie Impériale de Médecine*. 1865;31:211–216.
28. Villemin JA. *Études sur la tuberculose: preuves rationnelles et expérimentales de sa spécificité et de son inoculabilité*. Paris: J.-B. Baillière et fils; 1868.
29. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose. *Berliner Klinische Wochenschrift*. 1882;19(15):221–230.
30. Hansen GHA. *Indberetning til Det norske medicinske Selskab i Christiania om en med understøttelse af Selskabet foretagen reise for at anstille undersøgelser angående spedalskhedens årsager, tildels udførte sammen med forstander Hartwig*. Christiania: Det Steenske Bogtrykkeri; 1874.
31. Hansen GA. On the etiology of leprosy. *The British and Foreign Medico-Chirurgical Review*. 1875;55(110):459–489.
32. Vollset M, Aavitsland P. 150-year anniversary of leprosy bacillus. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2023;143(5). doi:10.4045/tidsskr.23.0129
33. Pohl M. The making of a controversy: the Hansen-Neisser debate revisited. *Medical History*. 2026;70(3):367–383. doi:10.1017/mdh.2026.10063
34. Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of *Mycobacterium tuberculosis* by Robert Koch, 1882. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(3):196–201. doi:10.1111/1469-0691.12555
35. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax*. 1982;37(4):246–251. doi:10.1136/thx.37.4.246
36. Ehrlich P. Zur Färbung der Tuberkelbakterien. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1882;8(19):269–270. doi:10.1055/s-0029-1196556

37. Bishop PJ, Neumann G. The history of the Ziehl-Neelsen stain. *Tubercle*. 1970;51(2):196–206. doi:10.1016/0041-3879(70)90073-5
38. Ziehl F. Zur Färbung des Tuberkelbacillus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1882;8(33):451. doi:10.1055/s-0029-1196721
39. Neelsen F. Ein casuistischer Beitrag zur Lehre von der Tuberkulose. *Centralblatt für die Medicinischen Wissenschaften*. 1883;21(28):497–501.
40. Özkütük N. Erlich-Ziehl-Neelsen Boyama Yönteminin Tarihçesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*. 2023;13(Özel Sayı):44–50. doi:10.31020/mutftd.1402031
41. Barksdale L, Kim KS. Mycobacterium. *Bacteriological Reviews*. 1977;41(1):217–372. doi:10.1128/br.41.1.217-372.1977
42. Gordon RE, Smith MM. Rapidly growing, acid fast bacteria. I. Species' descriptions of *Mycobacterium phlei* Lehmann and Neumann and *Mycobacterium smegmatis* (Trevisan) Lehmann and Neumann. *Journal of Bacteriology*. 1953;66(1):41–48. doi:10.1128/jb.66.1.41-48.1953
43. Aronson JD. Spontaneous tuberculosis in salt water fish. *Journal of Infectious Diseases*. 1926;39(4):315–320. doi:10.1093/infdis/39.4.315
44. Norden A, Linell F. A new type of pathogenic Mycobacterium. *Nature*. 1951;168(4280):826. doi:10.1038/168826a0
45. MacCallum P, Tolhurst JC, Buckle G, et al. A new mycobacterial infection in man. *Journal of Pathology and Bacteriology*. 1948;60(1):93–122. doi:10.1002/path.1700600111
46. Da Costa Cruz JC. *Mycobacterium fortuitum* um novo bacillo acidoresistance pathogenico para o homen. *Acta Medica (Rio de Janeiro)*. 1938;1:297–301.
47. Gordon RE, Smith MM. Rapidly growing, acid fast bacteria. II. Species' description of *Mycobacterium fortuitum* Cruz. *Journal of Bacteriology*. 1955;69(5):502–507. doi:10.1128/jb.69.5.502-507.1955
48. Moore M, Frerichs JB. An unusual acid-fast infection of the knee with subcutaneous, abscess-like lesions of the gluteal region: report of a case with a study of the organism, *Mycobacterium abscessus*, n. sp. *Journal of Investigative Dermatology*. 1953;20(2):133–169. doi:10.1038/jid.1953.18
49. Branch A. A study of acid-fast organisms other than mammalian tubercle bacilli isolated from disease in man: the occurrence of avian tubercle bacillus infection of men and the diagnosis of avirulent avian tubercle bacilli. *Tubercle*. 1933;14(8):337–353. doi:10.1016/S0041-3879(33)80110-3
50. Pinner M. Atypical acid-fast microorganisms. III. Chromogenic acid-fast bacilli from human beings. *American Review of Tuberculosis*. 1935;32(4):424–439. doi:10.1164/art.1935.32.4.424
51. Buhler VB, Pollak A. Human infection with atypical acid-fast organisms: report of two cases with pathologic findings. *American Journal of Clinical Pathology*. 1953;23(4):363–374. doi:10.1093/ajcp/23.4.363
52. Timpe A, Runyon EH. The relationship of 'atypical' acid-fast bacteria to human disease: a preliminary report. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1954;44(2):202–209.
53. Runyon EH. Veterans Administration-National Tuberculosis Association cooperative study of mycobacteria. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*. 1955;72:866–870.
54. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Medical Clinics of North America*. 1959;43(1):273–290. doi:10.1016/S0025-7125(16)34193-1
55. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *American Review of Respiratory Disease*. 1979;119(1):107–159. doi:10.1164/arrd.1979.119.1.107
56. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *American Review of Respiratory Disease*. 1990;142(4):940–953. doi:10.1164/ajrccm/142.4.940
57. Greene JB, Sidhu GS, Lewin S, et al. *Mycobacterium avium-intracellulare*: a cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers. *Annals of Internal Medicine*. 1982;97(4):539–546. doi:10.7326/0003-4819-97-4-539
58. Turenne CY. Nontuberculous mycobacteria: insights on taxonomy and evolution. *Infection, Genetics and Evolution*. 2019;72:159–168. doi:10.1016/j.meegid.2019.01.017
59. Nizamoğlu A, Köken AH, İlter H. II. Abdülhamid'in Pasteur ve Pasteur Enstitüsü ile Olan Münasebetlerinin Osmanlı Tıbbına Etkileri. *Osmanlı Bilimi Araştırmaları*. 2025;26(2):333–362. doi:10.26650/oba.1602650
60. Karacaoğlu E. Hüseyin Remzi Bey ve Hüseyin Hüsnü Bey'in "Mikrob" adlı eseri ve tıp tarihimiz açısından önemi. *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi Dergisi*. 2014;22(2):48–59.
61. Hüseyin Hulki. *Berlin Hâtırâtı*. İstanbul: Karabet Matbaası; 1308 (Rumî)/1892.
62. Dinç G, Arıkan A. The interview with Robert Koch held by Huseyin Hulki and the Ottoman delegation on tuberculin therapy. *Vaccine*. 2019;37(17):2422–2425. doi:10.1016/j.vaccine.2019.03.038
63. Karacaoğlu E. Bakteriyolojihâne-i Şâhâne'nin ilk müdürü Dr. Maurice Nicolle'e (1862–1932) dair bazı arşiv belgeleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi Dergisi*. 2015;23(2):41–53. doi:10.5336/mdethic.2015-44411
64. Etker Ş. Paul-Louis Simond ve Bakteriyolojihane-i Osmani'nin Çemberlitaş'ta açılışı (21 Eylül 1911). *Osmanlı Bilimi Araştırmaları*. 2009;10(2):13–33.
65. Demirden SF, Alptekin K, Kımız Geboloğlu I, et al. Dünden bugüne Türkiye'de aşılama ve aşı üretiminin tarihçesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2022;52(4):247–264. doi:10.54453/TMCD.2022.52244
66. T.C. Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâleti Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü. *Aşılar, Serumlar, Antijenler-Allergenler ve Serolojik Teammüller*. 3. baskı. Ankara: Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü; 1958.
67. Öktem Z, Unat EK. *Mikrobiyoloji Pratiği*. İstanbul:

İstanbul Üniversitesi Yayınları; 1951.
68. Otlu B, Yakupoğulları Y. Türkiye'de Verem Savaşı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*. 2023;13 (Özel Sayı):29–38. doi:10.31020/mutftd.1403320
69. World Health Organization. Turkey reinforces its tuberculosis-control services. *Chronicle of the World Health Organization*. 1953;7:343–346.
70. Başustaoğlu AC, der. *80. Yılında Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Tarihi*. Ankara: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No. 58, Sim Matbaacılık; 2011.
71. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. *Mikobakteri Çalışma Grubu*. (Online) https://www.tmc-online.org/index.php?ID=20&func=Content (Erişim tarihi: 26 Temmuz 2026).

BÖLÜM 2

TÜBERKÜLOZUN TARİHSEL, TOPLUMSAL VE KÜLTÜREL YANSIMALARI

Jülide Sedef GÖÇMEN [1]

1. TÜBERKÜLOZ: BİR ENFEKSİYON HASTALIĞINDAN DAHA FAZLASI

Tüberküloz (TB), geçmişi insanlık tarihinin erken dönemlerine uzanan, yalnızca klinik ve mikrobiyolojik özellikleriyle değil, toplumların yaşam biçimini, sağlık kurumlarını ve kültürel üretimini şekillendirmesiyle de öne çıkan bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın bulaşıcı doğasının deneysel olarak gösterilmesi ve Robert Koch'un 1882'de etkeni tanımlaması modern tüberküloz araştırmalarında dönüm noktaları oluşturmuştur. Sanatoryum hareketi, tüberkülin testleri, BCG aşısı ve etkili antitüberküloz ilaçlar hastalığın kontrolünde farklı dönemleri temsil eder. Öte yandan verem, Türk ve dünya edebiyatında aşk, kayıp, yoksulluk ve yalnızlıkla; resim, opera ve sinemada kırılganlık ve ölümle ilişkilendirilmiştir.

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* kompleksine bağlı gelişen, başlıca akciğerleri etkileyen ancak birçok organ ve sistemi tutabilen bulaşıcı bir hastalıktır. "İnce hastalık", "verem", "beyaz veba" ve "consumption" gibi tarihsel adlandırmalar, hastalığın kilo kaybı ve uzun süreli seyri kadar yarattığı korku ve belirsizliği de yansıtır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da 18. ve 19. yüzyıllarda yüksek ölüm yüküyle seyreden TB, sanayileşme ve kentleşmenin toplumsal koşullarıyla yakından ilişkilidir (1, 2).

Hastalığın geçmişini anlamak için paleopatolojik bulgular, yazılı tıp kaynakları ve epidemiyolojik belgeler önemlidir; edebiyat ve sanat ürünleri ise toplumların hastalığa yüklediği anlamı ortaya koyar (2, 3).

Orta Çağ Avrupa'sında, özellikle İngiltere ve Fransa'da, boyun lenf bezlerinde şişliklerle kendini gösteren ve scrofula (sıraca) olarak bilinen tüberkülozun, kralların dokunuşuyla iyileşebileceğine inanılıyordu. Halk arasında "Kral Hastalığı" (*King's Evil*) olarak adlandırılan bu hastalıktan kurtulmak isteyen insanlar, uzak bölgelerden kraliyet saraylarına gelir ve hükümdarın huzuruna çıkabilmek için beklerdi. Kralın hastaların şişmiş lenf bezlerine elleriyle dokunmasının, Tanrı tarafından kendisine bahşedilen iyileştirici gücü hastalara aktaracağı düşünülürdü. Özellikle 11. yüzyıldan itibaren İngiltere ve Fransa'da yaygınlaşan ve "Kraliyet Dokunuşu" (Royal Touch) olarak bilinen bu törenler, kimi zaman dualar ve dinî ritüeller eşliğinde gerçekleştirilirdi. Hastaların iyileşme umuduyla katıldığı bu törenler, yalnızca dönemin hastalık ve tedavi anlayışını değil, aynı zamanda kralların otoritesinin ilahi bir kaynağa dayandığı inancını da yansıtıyordu. Yüzyıllar boyunca varlığını sürdüren bu gelenek, tüberkülozun bilimsel nedenlerinin henüz bilinmediği bir dönemde, hastalık karşısındaki çaresizliğin, inancın ve iktidarın iç içe geçtiği çarpıcı tarihsel örneklerden biri olarak kabul edilmektedir (4).

2. SANAYİ DEVRİMİ'NDE TÜBERKÜLOZUN TOPLUMSAL HAYATA YANSIMALARI

Sanayi Devrimi (18. yüzyılın ikinci yarısından itibaren), tüberkülozun yalnızca bireysel bir hastalık değil, aynı zamanda önemli bir toplumsal sorun olarak görünür hâle geldiği tarihsel dönemlerden biridir. Özellikle Avrupa'da hızla gelişen sanayi kentleri, kırsal kesimlerden iş bulmak amacıyla göç eden binlerce insanla dolarken, işçi aileleri çoğu zaman dar, kalaba-

[1] Prof. Dr., TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., jsedef@yahoo.com, ORCiD iD: 0000-0001-8207-8749
DOI: 10.37609/akya.4452.c22983

özellikle Buddenbrooklar romanı öne çıkmış olsa da "Büyülü Dağ", tüberkülozun edebiyattaki en kapsamlı ve derinlikli anlatılarından biri olarak önemini korumaktadır. Böylece Fantine'in yoksullukla örülü yaşamından Hans Castorp'un sanatoryumdaki düşünsel yolculuğuna uzanan edebî anlatılar, tüberkülozun farklı dönemlerde yalnızca bir hastalık değil, insan yaşamını ve toplumu anlamanın da bir yolu olduğunu göstermektedir (14, 22, 24, 27, 28).

Tüberkülozun aşk, ayrılık ve ölümle iç içe geçtiği hikâyeler, edebiyatın sınırlarını aşarak opera sahnelerinde ve sinema perdelerinde de izleyicilerin karşısına çıkmıştır. Alexandre Dumas fils'in "Kamelyalı Kadın" romanında, Paris'in göz alıcı eğlence dünyasında yaşayan Marguerite Gautier, genç Armand'a âşık olduğunda hayatında yeni bir sayfa açılacağını umut eder. Ancak yaşadığı toplumun önyargıları, aşkının önüne çıkan engeller ve giderek ilerleyen verem hastalığı, bu mutluluğun uzun sürmesine izin vermez. Marguerite, sevdiği insandan uzakta, hastalığının pençesinde yaşamını kaybeder. Bu hüzünlü aşk hikâyesi, Giuseppe Verdi'nin "La Traviata" operasında yeniden hayat bulur. Marguerite bu kez Violetta Valéry adıyla sahnededir; aşkı ve fedakârlığı uğruna verdiği mücadele, operanın sonunda ölüm döşeğinde Alfredo'ya kavuşmasıyla izleyicinin hafızasına kazınır. Giacomo Puccini'nin La Bohème operasında ise Paris'in soğuk çatı katlarında yaşayan genç terzi Mimì, şair Rodolfo'ya duyduğu aşkla hayata tutunmaya çalışır. Ancak yoksulluk ve ilerleyen verem hastalığı, bu iki gencin birlikte kurduğu hayalleri yarım bırakır. Mimì'nin arkadaşlarının arasında, küçük bir odada hayata veda ettiği son sahne, operanın en dokunaklı anlarından biridir. Yıllar sonra benzer bir hikâye, 2001 yapımı "Moulin Rouge" filminde bu kez Satine karakteriyle sinema perdesine taşınır. Paris'in ünlü gece kulübünün yıldızı olan Satine, genç bir yazara âşık olur; ancak gösterişli sahne kostümlerinin, müziğin ve dansın ardında ilerleyen tüberkülozunu gizlemektedir. Filmin sonunda, büyük bir gösterinin ardından sevdiği adamın kollarında yaşamını kaybetmesi, izleyiciye geçmiş yüzyılların veremli aşk kahramanlarını yeniden hatırlatır. Marguerite'den Violetta'ya, Mimì'den Satine'e uzanan bu hikâyelerde verem, yarım kalan aşkların ve erken gelen ölümün simgesine dönüşür. Ne var ki sahnede ve perdede hüzünlü bir güzellikle anlatılan bu hastalık, gerçek yaşamda binlerce insanın acı çekmesine, sevdiklerinden ayrılmasına ve yaşamını kaybetmesine neden olan ağır bir enfeksiyondur. Bu yönüyle söz konusu eserler, tüberkülozun sanat dünyasında nasıl romantikleştirildiğini ve hastalığın gerçek yüzüyle sanatsal temsili arasındaki belirgin karşıtlığı gözler önüne serer (22, 24, 29).

9. SONUÇ

Tüberkülozun tarihi, yalnızca bir enfeksiyon etkeninin keşfinin ve tedavi yöntemlerinin gelişiminin değil, aynı zamanda insanlığın hastalık karşısındaki korkularının, umutlarının ve mücadelesinin de tarihidir. Orta Çağ'da kralların iyileştirici dokunuşunda aranan şifa, 19. yüzyılda Robert Koch'un mikroskobunda bilimsel bir açıklamaya kavuşmuş; BCG aşısının geliştirilmesi ve streptomisinle başlayan etkili antitüberküloz tedaviler, hastalıkla mücadelede yeni bir dönemin kapısını açmıştır. Ancak bilimsel ilerlemeler tüberkülozun toplumların belleğinde bıraktığı izleri silememiştir. Verem, edebiyatta yarım kalan aşkların, operada trajik ölümlerin, sanatta kırılganlığın; gerçek yaşamda ise yoksulluğun, eşitsizliğin ve toplumsal dışlanmanın simgesi olmaya devam etmiştir. Bugün tüberkülozu önleyebiliyor ve etkili tedavilerle iyileştirebiliyor olsak da hastalık, özellikle kırılgan topluluklarda önemli bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Bu nedenle tüberkülozla mücadele, yalnızca basili saptamak ve hastayı tedavi etmekten ibaret değildir; hastalığın ardındaki toplumsal koşulları anlamayı, damgalanmayı ortadan kaldırmayı ve herkesin tanı ile tedaviye eşit biçimde ulaşmasını sağlamayı da gerektirir. Çünkü tüberkülozun tarihi bize, bir hastalığı yenmenin yalnızca bilimsel bir başarı değil, aynı zamanda toplumsal bir sorumluluk olduğunu hatırlatmaktadır.

10. KAYNAKLAR

1. Daniel TM, Bates JH, Downes KA. History of tuberculosis. Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control. 1994:13-24.
2. Varotto E, Martini M, Vaccarezza M, Vittori V, Mietlińska-Sauter J, Gelsi R, et al. Historical and Social Considerations upon Tuberculosis. Journal of Preventive Medicine and Hygiene. 2025;66(1):E145.
3. WHO. Tuberculosis. Fact sheet. 24 March 2026. World Health Organization. 2026.

4. Murray JF, Rieder HL, Finley-Croswhite A. The King's Evil and the Royal Touch: the medical history of scrofula. 2016.
5. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. Journal of preventive medicine and hygiene. 2017;58(1):E9.
6. Kherabi Y, Charlier P. Portraying Tuberculosis Through Western Art, 1000–2000 CE. Emerging Infectious Diseases. 2025;31(3):607.
7. Hakosalo H. Lust for life: coping with tuberculosis in late nineteenth-century Europe. Medical History. 2020;64(4):516-32.
8. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. Thorax. 1982;37(4):246-51.
9. Robert Koch Institute. Robert Koch: Der Mitbegründer der Mikrobiologie. https://www.rki.de/EN/Institute/The-RKI/History/Robert-Koch/robert-koch-node.html.
10. https://www.pbs.org/newshour/health/march-24-1882-robert-koch-announces-his-discovery-of-the-cause-of-tuberculosis.
11. https://www.dhm.de/lemo/bestand/objekt/robert-koch-die-aetiologie-der-tuberculose-1882.
12. Koch DR, Pinner B, Pinner M, Krause AK. The Aetiology of Tuberculosis. American Review of Tuberculosis. 1932;25(3):285-323. https://doi.org/10.1164/art.1932.25.3.285
13. Centers for Disease Control and Prevention. History of World TB Day. https://www.cdc.gov/world-tb-day/history/index.html.
14. Mann T. The Magic Mountain. 1924.
15. Liefooghe R, Michiels N, Habib S, Moran M, De Muynck A. Perception and social consequences of tuberculosis: a focus group study of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. Social science & medicine. 1995;41(12):1685-92.
16. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. Maedica. 2013;8(1):53-8.
17. https://www.pasteur.fr/en/whats-new/latest-news/news/bcg-vaccine-first-tuberculosis-vaccination-took-place-century-ago.
18. Ritz N, Hanekom WA, Robins-Browne R, Britton WJ, Curtis N. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis. FEMS microbiology reviews. 2008;32(5):821-41.
19. Yoshioka A. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. BMJ. 1998;317(7167):1220-3.
20. Schatz A, Bugle E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria.∗. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1944;55(1):66-9.
21. https://sebs.rutgers.edu/waksman-museum/streptomycin.
22. Sontag S, Broun HH. Illness as metaphor: Farrar, Straus and Giroux New York; 1978.
23. Uğurlu YS. Türk Romanında Verem Üzerine Bir İnceleme. Siirt Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2020;8(15):57-69.
24. Göçmen JS. Edebi metinlerde tüberküloz. Mikobakteri Gazetesi. Aralık 2023;Sayı 1: (PDF, s.1–6). Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Mikobakteri Çalışma Grubu.
25. https://publishing.cdlib.org/ucpressebooks/public/book/the-making-of-a-social-disease-tuberculosis-in-nineteenth-century-france.html
26. https://victorhugoressources.paris.fr/mourir-dans-les-miserables.
27. https://www.nobelprize.org/prizes/about/the-nobel-prize-in-literature/.
28. Morens DM. At the deathbed of consumptive art. Emerging infectious diseases. 2002;8(11):1353.
29. Özgür C. Kamelyalı Kadın Romanının ve La Traviata Operasının Olay Örgüsü Bağlamında Kadın Karakterlerinin Yazgılarının Karşılaştırılması. Journal of Academic Social Science Studies. 2020;13(80):341.

BÖLÜM 3

MİKOBAKTERİ TÜRLERİNİN EVRİMİ VE TAKSONOMİSİ

Cengiz ÇAVUŞOĞLU [1]
Melike YAŞAR DUMAN [2]

1. MİKOBAKTERİ TÜRLERİNİN EVRİMİ

Bakterilerin evrimi yaklaşık 3,2-3,5 milyar yıl önce, Prekambriyen dönemde arkelerden koptukları ilk büyük ayrılmadan bu yana milyarlarca yıldır süregelmektedir (1). İlk aerobik bakteriler yaklaşık 2,4-2,5 milyar yıl önce atmosferin oksijenle dolmaya başladığı "Büyük Oksidasyon Olayı"ndan sonra, özellikle siyanobakterilerin fotosentez yoluyla ürettiği oksijeni kullanmaya uyum sağlayarak evrimleşmiştir (2). *Mycobacterium* cinsinin yaklaşık 150 milyon yıl önce dünyada var olduğuna ve *M. tuberculosis*'in erken bir varyantının Doğu Afrika'da ortaya çıktığına inanılmaktadır. Giderek artan kanıtlar, *M. tuberculosis*'in mevcut suşlarının yaklaşık 6.000-70.000 yıl önce ortak bir atadan kaynaklandığını göstermektedir (3, 4). Bu başlık altında güncel bilgiler ışığında *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) üyelerinin çevresel bir organizmadan profesyonel bir patojene nasıl evrildiği ve dünyaya yayıldığı ve *Mycobacterium abscessus* örneği üzerinden çevresel mikobakterilerin olası patojenik evrimi özetlenmiştir.

1.1. Çevresel mikobakteriden *M. tuberculosis*'e uzanan yol: Topraktan canlı hücreye geçiş

Mycobacterium cinsi, çoğu çevresel organizmalardan oluşan çok sayıda türü içermektedir. Güncel görüş, MTBC'nin çevresel bir mikobakteriden adım adım adaptasyon yoluyla hücre içi bir ortama, dolayısıyla profesyonel bir patojene doğru evrildiği yönündedir (5). Bu süreçteki önemli bir adımın, çevresel bakterilerle beslenen amip gibi serbest yaşayan protozoaların içinde hayatta kalma yeteneği olduğu varsayılmıştır. Bu yeteneğin daha sonra MTBC'nin atasının memeli makrofajlarını enfekte etme ve çoğalma özelliğini kazanmasına yardımcı olmuş olabileceği ileri sürülmektedir (6).

Mycobacterium tuberculosis kompleks'in konak adaptasyonunun evrimsel tarihini anlamak için yapılan ilk çalışmalarda *M. tuberculosis* ile en yakın ilişkili mikobakterilerin *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium marinum* olduğu bildirilmiştir (5, 7). Çevresel mikobakteriler olan *M. marinum* (6,6 Mb) ve *M. kansasii* (6,4 Mb), *M. tuberculosis* (4,4 Mb) veya *Mycobacterium canettii*'den (4,5 Mb) önemli ölçüde daha büyük genomlara sahiptir. Bu durum, *M. tuberculosis* ile bu bakteriler arasında hala büyük bir boşluk olduğu anlamına gelmekte; bu formları, profesyonel, yüksek virülanslı patojen *M. tuberculosis* ile çok daha az virülan çevresel mikobakteriler olan *M. marinum* veya *M. kansasii* arasında geçiş formları, "kayıp halka", olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu form, bazı konağa ataptasyon özelliklerini edinmiş, ancak aynı zamanda klasik çevresel yaşam tarzıyla ilişkili çeşitli özellikleri de korumuş olmalıdır (4). Yakın zamanda yapılan filogenomik çalışmalarda *Mycobacterium decipiens, Mycobacterium lacus, Mycobacterium riyadhense* ve *Mycobacterium shinjukuense* gibi bazı fırsatçı mikobakteriyel patojenlerin *M. tuberculosis* ile ilişkili filotip (MTBİF) olarak adlandırılan *M. tuberculosis* ile ortak bir klad (soy) oluşturduğunu ortaya koymuştur. Yapılan analizler, MTBİF soyunun temel yaşam fonksiyonları için gerekli olan çekirdek genlerin kaybı, dN/dS oranlarındaki değişim ve toksin-antitoksin sistemlerinin büyük ölçüde genişlemesi gibi

[1] Prof. Dr, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., cengiz.cavusoglu@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-7152-5216
[2] Dr. Öğr. Üyesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., melike.yasar@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8913-2314
DOI: 10.37609/akya.4452.c22984

cins olan *Mycobacterium* içinde dahil etmeyi tercih etmektedir (36). Şu anda genom verilerine dayalı bir cins tanımı konusunda bir fikir birliği yoktur. Farklı ölçütler ve kriterler kullanılmakta olup, cinslerin aşırı bölünmesine ve taksonomik atomizasyona doğru artan bir eğilim vardır. Cins, taksonomik hiyerarşide merkezi bir konuma sahiptir ve aileden şubeye kadar daha üst sıraların isimlendirmesini kritik bir şekilde etkilemektedir. Ne yazık ki, bir türü belirlemenin yolu oldukça açık ve standartlaştırılmış olsa da şu anda genomik verilere dayalı nesnel prokaryotik cins tanımı için oybirliğiyle kabul edilmiş bir kriter bulunmamaktadır. Bu nedenle konu büyük ölçüde taksonomik yorumlamanın takdirine bırakılmış ve devam eden bir tartışma kaynağıdır (37).

Sonuç olarak prokaryotik isimlendirmede taksonomik özgürlüğün yanı sıra, isimlendirmenin istikrarı da hedeflenmektir. İstikrarlı isimlendirme mikrobiyolojik bilginin iletilmesi ve literatürde mikrobiyal türlerin izlenebilirliği için olmazsa olmazdır. Bu kavram, özellikle klinik mikrobiyoloji ve halk sağlığı alanlarında daha önemlidir; burada mikrobiyal isim değişiklikleri, kafa karışıklığına yol açmanın yanı sıra tanımlama hatalarına, yanlış tanılara ve hatalı risk değerlendirmelerine de yol açabilmektedir. Ancak, mevcut cinslerin birden fazla yeni cinse bölünmesi eğiliminin artmasıyla, taksonomik ve isimlendirme istikrarı giderek daha fazla tehlikeye girmektedir. Açık ve sağlam bir pratik gerekçeden yoksun, taksonomik ve isimlendirme istikrarını potansiyel olarak bozan, monofiletik cinslerin herhangi bir alt bölümü olarak tanımlanan ve "aşırı cins bölünmesi" olarak adlandırılan bu uygulama, "isimlerin yararsız yaratılmasına" karşı çıkan prokaryotik isimlendirme ilkesi ile de çelişmektedir (36).

4. KAYNAKLAR

1. Battistuzzi FU, Feijao A, Hedges SB. A genomic timescale of prokaryote evolution: insights into the origin of methanogenesis, phototrophy, and the colonization of land. BMC Evolutionary Biology. 2004;4:44. doi:10.1186/1471-2148-4-44
2. Astrobiology Magazine. The Rise of Oxygen. Astrobiology Magazine. 2003. Available from: https://web.archive.org/web/20150906133248/http://www.astrobio.net/news-exclusive/the-rise-of-oxygen/ (Accessed: 04 May 2026).
3. Dutta SS. History of Tuberculosis. News-Medical. Available from: https://www.news-medical.net/health/History-of-Tuberculosis.aspx (Accessed: 04 May 2026).
4. Sapriel G, Brosch R. Shared pathogenomic patterns characterize a new phylotype, revealing transition toward host-adaptation long before speciation of *Mycobacterium tuberculosis*. Genome Biol Evol. 2019 Aug 1;11(8):2420-2438. doi:10.1093/gbe/evz162.
5. Gagneux S. Ecology and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. Nature Reviews Microbiology. 2018;16(4):202–213. doi:10.1038/nrmicro.2018.8
6. VanderVen BC, Huang L, Rohde KH, et al. The minimal unit of infection: *Mycobacterium tuberculosis* in the macrophage. Microbiology Spectrum. 2016;4(6):TBTB2-0025-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TBTB2-0025-2016
7. Veyrier FJ, Dufort A, Behr MA. The rise and fall of the *Mycobacterium tuberculosis* genome. Trends in Microbiology. 2011;19(4):156–161. doi:10.1016/j.tim.2010.12.008
8. Orgeur M, Sous C, Madacki J, Brosch R. Evolution and emergence of *Mycobacterium tuberculosis*. FEMS Microbiol Rev. 2024 Mar 1;48(2):fuae006. doi:10.1093/femsre/fuae006.
9. Saelens JW, Viswanathan G, Tobin DM. Mycobacterial evolution intersects with host tolerance. Frontiers in Immunology. 2019;10:528. doi:10.3389/fimmu.2019.00528
10. Bottai D, Stinear TP, Supply P, et al. Mycobacterial pathogenomics and evolution. Microbiology Spectrum. 2014;2(1):MGM2-0025-2013. doi:10.1128/microbiolspec.MGM2-0025-2013
11. Bryant JM, Brown KP, Burbaud S, et al. Stepwise pathogenic evolution of *Mycobacterium abscessus*. Science. 2021;372(6541):eabb8699. doi:10.1126/science.abb8699
12. Chevillon C, de Thoisy B, Rakestraw AW, Fast KM, Pechal JL, Picq S, Epelboin L, Le Turnier P, Dogbe M, Jordan HR, Sandel MW, Benbow ME, Guégan JF. Ecological and evolutionary perspectives advance understanding of mycobacterial diseases. Lancet Microbe. 2024 Nov;5(11):100906. doi:10.1016/S2666-5247(24)00138-1. Epub 2024 Aug 5.
13. Coll P, García de Viedma D. Molecular epidemiology of tuberculosis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2018;36(4):233–240. doi:10.1016/j.eimc.2018.01.001
14. Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, et al. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global dissemination. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1997;94(18):9869–9874. doi:10.1073/pnas.94.18.9869
15. Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002;99(6):3684–3689. doi:10.1073/pnas.052548299
16. Gagneux S, DeRiemer K, Van T, et al. Variable host–pathogen compatibility in Mycobacterium tuberculosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of

the United States of America. 2006;103(8):2869–2873. doi:10.1073/pnas.0511240103
17. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. Lancet Infect Dis. 2007 May;7(5):328-337. doi:10.1016/S1473-3099(07)70108-1.
18. Brudey K, Driscoll JR, Rigouts L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database SpolDB4 for classification, population genetics and epidemiology. BMC Microbiology. 2006;6:23. doi:10.1186/1471-2180-6-23
19. Firdessa R, Berg S, Hailu E, et al. Mycobacterial lineages causing pulmonary and extrapulmonary tuberculosis, Ethiopia. Emerging Infectious Diseases. 2013;19(3):460–463. doi:10.3201/eid1903.120256
20. Coll F, McNerney R, Guerra-Assunção JA, et al. A robust SNP barcode for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. Nature Communications. 2014;5:4812. doi:10.1038/ncomms5812
21. Napier G, Campino S, Merid Y, et al. Robust barcoding and identification of *Mycobacterium tuberculosis* lineages for epidemiological and clinical studies. Genome Medicine. 2020;12:114. doi:10.1186/s13073-020-00817-3
22. Coscolla M, Gagneux S, Menardo F, et al. Phylogenomics of Mycobacterium africanum reveals a new lineage and a complex evolutionary history. Microbial Genomics. 2021;7(2):000477. doi:10.1099/mgen.0.000477
23. Stucki D, Brites D, Jeljeli L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* lineage 4 comprises globally distributed and geographically restricted sublineages. Nature Genetics. 2016;48(12):1535–1543. doi:10.1038/ng.3704
24. Zwyer M, Çavuşoğlu C, Ghielmetti G, et al. A new nomenclature for the livestock-associated *Mycobacterium tuberculosis* complex based on phylogenomics. Open Research Europe. 2021;1:100. doi:10.12688/openreseurope.14029.2
25. Tessema B, Beer J, Merker M, et al. Molecular epidemiology and transmission dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* in Northwest Ethiopia: new phylogenetic lineages found in Northwest Ethiopia. BMC Infect Dis. 2013 Mar 11;13:131. doi:10.1186/1471-2334-13-131.
26. Ngabonziza JCS, Loiseau C, Marceau M, et al. A sister lineage of the *Mycobacterium tuberculosis* complex discovered in the African Great Lakes region. Nat Commun. 2020;11:2917. doi:10.1038/s41467-020-16626-6.
27. Goig GA, Windels EM, Loiseau C, et al. Ecology, global diversity and evolutionary mechanisms in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Nature Reviews Microbiology. 2025;23(9):602–614. doi:10.1038/s41579-025-01159-w
28. Chisholm RH, Trauer JM, Curnoe D, et al. Controlled fire use in early humans might have triggered the evolutionary emergence of tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(32):9051-9056. doi:10.1073/pnas.1603224113.
29. National Center for Biotechnology Information. Taxonomy Browser: Mycobacterium (Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; (cited 2026 May 5). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?command=show&mode=tree&id=1763&lvl=
30. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis. 1979 Jan;119(1):107-59. doi: 10.1164/arrd.1979.119.1.107.
31. Falkinham JO 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 1996 Apr;9(2):177-215. doi:10.1128/CMR.9.2.177.
32. Simner PJ, Woods GL, Wengenack NL. Mycobacteria. Microbiol Spectr. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0016-2015.
33. Koh WJ. Nontuberculous mycobacteria-overview. Microbiol Spectr. 2017 Jan;5(1):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016.
34. Armstrong DT, Eisemann E, Parrish N. A brief update on mycobacterial taxonomy, 2020 to 2022. J Clin Microbiol. 2023 Apr 20;61(4):e0033122. doi:10.1128/jcm.00331-22. Epub 2023 Mar 23.
35. Gupta RS, Lo B, Son J. Phylogenomics and comparative genomic studies robustly support division of the genus *Mycobacterium* into an emended genus *Mycobacterium* and four novel genera. Front Microbiol. 2018;9:67. doi:10.3389/fmicb.2018.00067.
36. Val-Calvo J, Scortti M, Göker M, et al. Leveraging the subgenus category to address monophyletic genus over-splitting: illustration with recently proposed Mycobacteriales genera. Int J Syst Evol Microbiol. 2025 Sep;75(9):006917. doi:10.1099/ijsem.0.006917.
37. Val-Calvo J, Vázquez-Boland JA. Mycobacteriales taxonomy using network analysis-aided, context-uniform phylogenomic approach for non-subjective genus demarcation. mBio. 2023 Oct 31;14(5):e0220723. doi:10.1128/mbio.02207-23. Epub 2023 Oct 5.

BÖLÜM 4

MİKOBAKTERİLERİN HÜCRE YAPISI

Tanıl KOCAGÖZ [1]
Eylül Ece İŞLEK CAMADAN [2]

1. GİRİŞ

Mikobakteriler denince akla ilk olarak tüberküloz etkeni *Mycobacterium tuberculosis* ile lepra etkeni *Mycobacterium leprae* gelir. Bu mikroorganizmalar, Actinobacteria dalı (filumu) içinde yer alan ve Corynebacterineae alt-takımına (mikolata taksonu) ait, çubuk biçimli bakterilerdir. *M. tuberculosis*, taksonomik olarak *M. tuberculosis* kompleksi (MTBC) içinde bulunur ve çevrede yaygın olan tüberküloz dışı mikobakterilerden (TDM) ayrılır (1, 2).

Mikobakteriler, çok uzun yağ asitlerinden zengin, ileri derecede hidrofobik hücre duvarlarıyla tanınan, tüberküloz ve lepra gibi tarihin en kalıcı hastalıklarının etkenlerini barındıran, aynı zamanda çevrede yaygın çok sayıda TDM içeren bir bakteri grubudur. Bu bölüm önce *Mycobacterium* cinsini genel özellikleri, başlıca türleri ve klinik açıdan önemli TDM'lerle tanıtmakta; yavaş ve hızlı üreme ayrımının moleküler nedenlerini ve TDM enfeksiyonlarında tedavi ile ilaç duyarlılık testlerini (İDT) ele almaktadır. Ardından mikolil-arabinogalaktan-peptidoglikan (mAGP) çekirdeği, mikolik asit temelli mikomembran ve serbest yüzey lipitlerinden oluşan katmanlı hücre duvarı mimarisi ayrıntılandırılmakta; bu yapının doğurduğu ayırt edici nitelikler (aside dirençli boyanma, yavaş üreme, geçirimsizlik), *M. tuberculosis*'i diğer mikobakterilerden ayıran genetik/metabolik özellikler (ESX-1, tanısal testler) ve latansın moleküler denetleyicisi olan DosR regülonu tartışılmaktadır.

Mikobakterileri diğer tüm bakteri gruplarından ayıran; laboratuvar tanısından tedaviye, çevrede canlı kalma yeteneğinden konak bağışıklığıyla etkileşimine kadar hemen her özelliğini belirleyen tek bir ortak payda vardır: büyük ölçüde yağlar açısından zengin, kalın ve çok kısıtlı geçirimli hücre duvarı (3, 4). Bu hücre duvarı bakteriye adeta bir "zırh" kazandırır.

2. HÜCRE DUVARININ KATMANLI MİMARİSİ

Mikobakterileri sıradan bir Gram-pozitif veya Gram-negatif bakteriden ayıran en temel fark, hücre duvarının aşırı derecede zengin bir yağ tabakasına sahip olmasıdır. Yağlar, hücre duvarının kütlece yaklaşık %60'ını (bütün hücrenin kuru ağırlığının ise yaklaşık %40'ını) oluşturur; bu oran, yağ açısından zengin sayılan Gram-negatif bakterilerin hücre duvarındaki (~%20) değerin belirgin biçimde üzerindedir (4).

Hücre duvarının çekirdeği, birbirine kovalent bağlarla bağlı üç ana bileşenden oluşan ve mikolil-arabinogalaktan-peptidoglikan (mAGP) kompleksi adıyla anılan bir bütündür. Bu üç katmanlı yapı hücrenin canlılığı, büyümesi ve virülansı için yaşamsal önemdedir ve antibiyotiklere karşı güçlü bir bariyer oluşturur (3, 5). Şekil 1, en içteki plazma zarından en dıştaki yüzey lipitlerine kadar uzanan katmanları şematik olarak göstermektedir.

2.1. Plazma Zarı ve Peptidoglikan

En içte, tüm bakterilerde bulunan standart fosfolipit çift tabakası yer alır; madde geçişini ve hücre içi dengeyi düzenler. Onun hemen dışındaki peptidoglikan

[1] Prof. Dr., Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Acıbadem Üniversitesi Biyoteknoloji AD., tanilkocagoz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7211-2026
[2] Arş. Gör. Dr., Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Biyoteknoloji AD., eceislek@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6722-2623
DOI: 10.37609/akya.4452.c22985

7.1. Sistemin Bileşenleri

Sistem, klasik bir iki bileşenli sinyal yolağının üç proteininden oluşur. DosS ve DosT, prostetik grup olarak hem taşıyan sensör kinazlardır; hem-demirinin durumu etkinliklerini belirler ve O_2, NO ile CO bunların bağlaçlarıdır (ligandlarıdır). DosT esas olarak bir hipoksi (oksijen) sensörü, DosS ise bir redoks sensörü gibi davranır (22). Yanıt düzenleyici DosR (DevR), sinyali alıp DNA'ya bağlanarak dormansi genlerini eşzamanlı açan bir transkripsiyon faktörüdür; işlevi için 54. konumdaki aspartatın fosforillenmesi şarttır (21).

7.2. Aktivasyon ve Reaktivasyon

Granülom içinde oksijenin tükenmesi (hipoksi) ile makrofajların ürettiği NO ve CO, sensörler aracılığıyla DosR'yi etkinleştirir (Tablo 4); bakteri replikasyonu ve hücre duvarı sentezini durdurur, solunumu yavaşlatır ve enerji deposu olarak trigliseritleri biriktirerek üremeyen ama canlı, latent hâle geçer (19, 23). Reaktivasyon için genellikle granülomun bozulması ve programın kapanması gerekir: reoksijenasyonla sensörler DosR'yi uyarmayı bırakır (20). Granülomu ayakta tutan güçlü bağışıklık yanıtı -özellikle TNF-α etkinliği- HIV/AIDS, kemoterapi veya TNF-α baskılayıcı ilaçlar (ör. infliximab) ile çökerse latent enfeksiyon reaktive olur (24).

Tablo 4. DosR regülonunun durumu ve bakterinin hâli

Koşul	DosR durumu	Bakterinin hâli
Normal oksijen (aktif/ reoksijenasyon)	Kapalı	Üreyen, aktif
Hipoksi (granülom içi düşük O_2)	Açık	Uyku (latent)
Nitrik oksit (NO) / karbon monoksit (CO)	Açık	Uyku (latent)
Bağışıklığın zayıflaması (O_2 döner)	Kapalı	Reaktivasyon

7.3. Tıbbi Önemi ve Yeni Hedefler

DosR devredeyken standart ilaçların çoğu etkisizdir; çünkü bunlar (ör. izoniyazid) aktif bölünen bakterileri öldürür ve sentez yapmayan uykudaki basil bu ilaçlara toleranslıdır (20). Bu nedenle güncel araştırmalar DosRST sinyalini bloke eden moleküllere yönelmiştir; artemisinin ile HC102A/HC103A gibi bileşiklerin sinyali inhibe ederek regülonu, trigliserit sentezini ve izoniyazid toleransını baskıladığı gösterilmiştir (25).

8. SONUÇ

Mycobacterium cinsini tanımlayan tek bir ortak eksen vardır: mikolik asit temelli, lipit açısından zengin ve geçirimsiz hücre duvarı. Aside dirençli boyanmadan yavaş üremeye, antibiyotik direncinden çevresel dayanıklılığa kadar tüm ayırt edici nitelikler bu yapıdan doğar. Aynı yapı, tüberküloz dışı mikobakterilerin klasik antitüberküloz ilaçlara doğal direncini ve yavaş üreyen türlerin uzun kültür sürelerini de büyük ölçüde açıklar. *M. tuberculosis* özelinde ise bu duvara eşlik eden türe görece özgü yağlar, ESX-1 salgı sistemi ve DosR ile mümkün olan hipoksik dormansi, konağa eşsiz biçimde uyum sağlayan, hem akut hastalık yapabilen hem de yıllarca sessiz kalabilen bir patojen ortaya çıkarır. Aynı yapıların - özellikle mikolik asit biyosentezi ve DosR sinyalinin - hedeflenmesi, hem aktif hem de latent tüberkülozla savaşta en umut verici stratejiler arasında yer almayı sürdürmektedir (5, 25).

9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.
2. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2023. Weekly Epidemiological Record. 2024;99(37):501-21.
3. Alderwick LJ, Harrison J, Lloyd GS, Birch HL. The mycobacterial cell wall—peptidoglycan and arabinogalactan. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2015;5(8):a021113.
4. Daffé M, Marrakchi H. Unraveling the structure of the mycobacterial envelope. Microbiology spectrum. 2019;7(4):10.1128/microbiolspec. gpp3-0027-2018.
5. Abrahams KA, Besra GS. Mycobacterial cell wall biosynthesis: a multifaceted antibiotic target. Parasitology. 2018;145(2):116-33.
6. Marrakchi H, Lanéelle M-A, Daffé M. Mycolic acids: structures, biosynthesis, and beyond. Chemistry & biology. 2014;21(1):67-85.
7. Jackson M. The mycobacterial cell envelope—lipids. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2014;4(10):a021105.

8. Ishikawa E, Ishikawa T, Morita YS, Toyonaga K, Yamada H, Takeuchi O, et al. Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose dimycolate, by C-type lectin Mincle. Journal of experimental medicine. 2009;206(13):2879-88.
9. Augenstreich J, Haanappel E, Ferré G, Czaplicki G, Jolibois F, Destainville N, et al. The conical shape of DIM lipids promotes Mycobacterium tuberculosis infection of macrophages. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019;116(51):25649-58.
10. Cambier C, Takaki KK, Larson RP, Hernandez RE, Tobin DM, Urdahl KB, et al. Mycobacteria manipulate macrophage recruitment through coordinated use of membrane lipids. Nature. 2014;505(7482):218-22.
11. Vilchèze C, Kremer L. Acid-fast positive and acid-fast negative Mycobacterium tuberculosis: the Koch paradox. Microbiology spectrum. 2017;5(2):10.1128/microbiolspec. tbtb2-0003-2015.
12. Takayama K, Wang C, Besra GS. Pathway to synthesis and processing of mycolic acids in Mycobacterium tuberculosis. Clinical microbiology reviews. 2005;18(1):81-101.
13. Vilchèze C, Jacobs WR Jr. The mechanism of isoniazid killing: clarity through the scope of genetics. Annu Rev Microbiol. 2007;61(1):35-50.
14. Brown-Elliott BA, Wallace Jr RJ. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clinical microbiology reviews. 2002;15(4):716-46.
15. Bercovier H, Kafri O, Sela S. Mycobacteria possess a surprisingly small number of ribosomal RNA genes in relation to the size of their genome. Biochemical and biophysical research communications. 1986;136(3):1136-41.
16. Gröschel MI, Sayes F, Simeone R, Majlessi L, Brosch R. ESX secretion systems: mycobacterial evolution to counter host immunity. Nature Reviews Microbiology. 2016;14(11):677-91.
17. Procop GW. Laboratory diagnosis and susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. 2017:45-58.
18. Scollard DM, Adams L, Gillis T, Krahenbuhl J, Truman R, Williams D. The continuing challenges of leprosy. Clinical microbiology reviews. 2006;19(2):338-81.
19. Voskuil MI, Schnappinger D, Visconti KC, Harrell MI, Dolganov GM, Sherman DR, et al. Inhibition of respiration by nitric oxide induces a Mycobacterium tuberculosis dormancy program. The Journal of experimental medicine. 2003;198(5):705-13.
20. Rustad TR, Sherrid AM, Minch KJ, Sherman DR. Hypoxia: a window into Mycobacterium tuberculosis latency. Cellular microbiology. 2009;11(8):1151-9.
21. Park HD, Guinn KM, Harrell MI, Liao R, Voskuil MI, Tompa M, et al. Rv3133c/dosR is a transcription factor that mediates the hypoxic response of Mycobacterium tuberculosis. Molecular microbiology. 2003;48(3):833-43.
22. Kumar A, Toledo JC, Patel RP, Lancaster Jr JR, Steyn AJ. Mycobacterium tuberculosis DosS is a redox sensor and DosT is a hypoxia sensor. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104(28):11568-73.
23. Leistikow RL, Morton RA, Bartek IL, Frimpong I, Wagner K, Voskuil MI. The Mycobacterium tuberculosis DosR regulon assists in metabolic homeostasis and enables rapid recovery from nonrespiring dormancy. Journal of bacteriology. 2010;192(6):1662-70.
24. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α–neutralizing agent. New England Journal of Medicine. 2001;345(15):1098-104.
25. Zheng H, Colvin CJ, Johnson BK, Kirchhoff PD, Wilson M, Jorgensen-Muga K, et al. Inhibitors of Mycobacterium tuberculosis DosRST signaling and persistence. Nature chemical biology. 2017;13(2):218-25

BÖLÜM 5

TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Figen SEZEN [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleksine ait mikroorganizmaların neden olduğu, başlıca akciğerleri tutmakla birlikte hemen her organ ve sistemi etkileyebilen kronik seyirli bulaşıcı bir hastalıktır (1).

Etkili tanı yöntemleri, standart tedavi rejimleri ve koruyucu halk sağlığı uygulamalarındaki önemli gelişmelere rağmen TB, küresel ölçekte hastalık ve ölüm nedenleri arasında önemini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, TB günümüzde bulaşıcı hastalıklar arasında en önemli ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (2).

Hastalığın küresel dağılımı homojen değildir. TB yükü özellikle Güneydoğu Asya, Afrika ve Batı Pasifik bölgelerinde yoğunlaşmakta; yoksulluk, yetersiz beslenme, HIV enfeksiyonu, diyabet, sigara kullanımı ve sağlık hizmetlerine erişimdeki eşitsizlikler epidemiyolojik farklılıkların başlıca belirleyicileri arasında yer almaktadır (2-7).

Son yıllarda COVID-19 pandemisi, TB tanı, tedavi ve sürveyans hizmetlerinde önemli aksamalara yol açmış; bunun sonucunda bildirilen olgu sayılarında geçici azalma ve TB'ye bağlı ölümlerde artış gözlenmiştir. Pandemi sonrasında sağlık hizmetlerinin yeniden güçlenmesiyle birlikte olgu bildirimlerinde toparlanma eğilimi başlamıştır (2, 8).

DSÖ tarafından geliştirilen TB Sonlandırma Stratejisi, TB insidansının ve mortalitesinin belirgin ölçüde azaltılmasını, hastalığın neden olduğu ekonomik yükün ortadan kaldırılmasını ve uzun vadede eliminasyonu hedeflemektedir (9,10). Bununla birlikte, mevcut düşüş hızı bu hedeflere ulaşabilmek için yeterli değildir ve özellikle yüksek riskli gruplara yönelik yenilikçi yaklaşımlara gereksinim devam etmektedir (2, 9).

Tüberküloz epidemiyolojisinin günümüzdeki görünümü, yalnızca aktif hastalık olgularının değerlendirilmesiyle açıklanamaz. Latent TB enfeksiyonu (LTBE), demografik yaşlanma, göç hareketleri, kronik hastalıkların artışı, ilaç direnci ve moleküler epidemiyoloji alanındaki gelişmeler hastalığın gelecekteki seyrini belirleyen temel unsurlar arasında yer almaktadır (11-13).

Bu kitap bölümünde, TB'nin küresel ve ulusal epidemiyolojik özellikleri güncel bilimsel kanıtlar ışığında ele alınacak; hastalık yükü, epidemiyolojik geçiş, risk faktörleri, latent enfeksiyon, ilaç direnci ve Türkiye'nin mevcut epidemiyolojik görünümü birlikte değerlendirilerek geleceğe yönelik çıkarımlar tartışılacaktır.

2. KÜRESEL TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Tüberküloz epidemiyolojisi, yalnızca yıllık olgu ve ölüm sayılarının değerlendirilmesiyle açıklanabilecek statik bir kavram değildir. Hastalığın küresel dağılımı; sosyoekonomik koşullar, demografik değişimler, göç hareketleri, latent enfeksiyon rezervuarı, HIV enfeksiyonu, diyabet, ilaç direnci ve sağlık sistemlerinin performansı gibi çok sayıda belirleyicinin etkileşimi sonucunda şekillenmektedir. Son yıllarda COVID-19 pandemisinin oluşturduğu kesinti, tanı ve tedavi hizmetlerinin sürekliliğinin TB kontrolü açısından ne

[1] Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı, sezenfigen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9282-1070

DOI: 10.37609/akya.4452.c22986

Ayrıca, TB tedavisini başarıyla tamamlayan bireylerde gelişebilecek post-TB akciğer hastalığının erken tanısı, düzenli olarak izlenmesi ve gerektiğinde pulmoner rehabilitasyon programlarına yönlendirilmesi, uzun dönem sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından ulusal TB kontrol programlarının önemli bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmelidir (48).

Bunun yanında, sağlığın sosyal belirleyicilerine yönelik çok sektörlü politikaların güçlendirilmesi, yoksulluk, yetersiz beslenme, sigara kullanımı ve diğer sosyal risk faktörlerinin TB epidemiyolojisi üzerindeki etkisinin azaltılmasına katkı sağlayacaktır (3, 6, 7, 9, 15, 20-23). Bu durum sadece TB insidansının azaltılmasını değil, aynı zamanda sağlık sisteminin sürdürülebilirliğinin ve epidemiyolojik dayanıklılığının güçlendirilmesini olumlu yönde etkileyecektir. (9, 10).

5. SONUÇ

Tüberküloz, modern tıbbın tanı, tedavi ve korunma alanlarında sağladığı önemli ilerlemelere rağmen, küresel halk sağlığı açısından önemini koruyan başlıca enfeksiyon hastalıklarından biri olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde son yıllarda insidans ve mortalite hızlarında belirgin azalmalar sağlanmış olmakla birlikte, TB Sonlandırma Stratejisi hedeflerine ulaşabilmek için mevcut düşüş hızının yeterli olmadığı görülmektedir (2, 9, 10).

Günümüzde TB epidemiyolojisi, klasik bulaş modellerinin ötesine geçmiş; LTBE rezervuarı, demografik yaşlanma, kronik hastalıkların artışı, ilaç direnci ve sağlığın sosyal belirleyicileri gibi faktörlerin giderek daha belirleyici hâle geldiği yeni bir epidemiyolojik döneme girmiştir (3, 4, 11, 12, 15, 19, 42, 43). Bu değişim, TB kontrol programlarının yalnızca aktif olguların tanı ve tedavisine odaklanmasının yeterli olmadığını; koruyucu yaklaşımlar, risk temelli müdahaleler ve çok sektörlü halk sağlığı politikalarının birlikte uygulanmasını gerekli kılmaktadır (9, 10, 17).

Küresel ve ulusal epidemiyolojik veriler birlikte değerlendirildiğinde, günümüz TB epidemiyolojisinin üç temel özellik taşıdığı görülmektedir (1, 3, 14). Birincisi, aktif bulaş birçok ülkede önemli ölçüde azalmış olmakla birlikte, geniş latent enfeksiyon rezervuarı nedeniyle hastalık yükü devam etmektedir (2, 11, 29). İkincisi, nüfusun yaşlanması ve kronik hastalık prevalansındaki artış, yeni olguların epidemiyolojik profilini değiştirmektedir (18, 19, 42, 43). Üçüncüsü ise ilaç direnci ve küresel nüfus hareketleri, klasik kontrol programlarının ötesinde yeni stratejilere gereksinim doğurmaktadır (9, 12, 25, 26, 31).

Bu kitap bölümünde küresel ve ulusal epidemiyolojik veriler birlikte değerlendirilmiş; tüberkülozun yalnızca insidans ve mortalite göstergeleriyle açıklanamayacağı, latent enfeksiyon dinamikleri, demografik değişim, moleküler epidemiyoloji, sağlık sistemi kapasitesi ve sosyal belirleyicilerin hastalık yükünün şekillenmesinde birlikte rol oynadığı ortaya konulmuştur (2, 3, 11, 13-15, 41).

Türkiye, son otuz yılda TB kontrolünde önemli başarılar elde etmiş ve yüksek transmisyon döneminden düşük insidanslı ülke profiline doğru belirgin bir epidemiyolojik geçiş sürecine girmiştir (2, 41) . Bununla birlikte yaşlanan nüfus, diyabet prevalansındaki artış, latent enfeksiyon rezervuarı ve uluslararası nüfus hareketleri, gelecekte ulusal TB kontrol programlarının önceliklerini yeniden şekillendirecek başlıca faktörler olarak öne çıkmaktadır (4, 11, 18, 19, 25, 42, 43).

Bu nedenle geleceğin TB kontrol programlarının; risk temelli LTBE yönetimi, moleküler epidemiyoloji ve genomik sürveyansın yaygınlaştırılması, dijital sürveyans sistemlerinin güçlendirilmesi ve sağlığın sosyal belirleyicilerine yönelik çok sektörlü politikalar üzerine yapılandırılması gerekmektedir (9, 10, 13, 15, 34, 36, 40). Bu bütüncül yaklaşımın, TB Sonlandırma Stratejisi hedeflerine ulaşılmasını desteklemesi ve Türkiye'de TB kontrol programlarının sürdürülebilirliğini güçlendirmesi beklenmektedir (9, 10).

6. KAYNAKLAR

1. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16076.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva; 2025.
3. Lonnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. Soc Sci Med. 2009;68(12):2240-6.
4. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med. 2008;5(7):e152.

5. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. Microbiol Spectr. 2017;5(1).
6. Lonnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. Int J Epidemiol. 2010;39(1):149-55.
7. Franco JV, Bongaerts B, Metzendorf MI, Risso A, Guo Y, Pena Silva L, et al. Undernutrition as a risk factor for tuberculosis disease. Cochrane Database Syst Rev. 2024;6(6):CD015890.
8. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, Dowdy D, Pretorius C, Ahmedov S, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. EClinicalMedicine. 2020;28:100603.
9. Organization WH. The end TB strategy. 2015. Contract No.: WHO/HTM/TB/2015.19.
10. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. Lancet. 2015;385(9979):1799-801.
11. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152.
12. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. Lancet Respir Med. 2017.
13. Meehan CJ, Goig GA, Kohl TA, Verboven L, Dippenaar A, Ezewudo M, et al. Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis: current standards and open issues. Nat Rev Microbiol. 2019;17(9):533-45.
14. Collaborators GBDT. Global, regional, and national age-specific progress towards the 2020 milestones of the WHO End TB Strategy: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Infect Dis. 2024;24(7):698-725.
15. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JD. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. Am J Public Health. 2011;101(4):654-62.
16. Richterman A, Steer-Massaro J, Jarolimova J, Luong Nguyen LB, Werdenberg J, Ivers LC. Cash interventions to improve clinical outcomes for pulmonary tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2018;96(7):471-83.
17. Organization WH. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva; 2024.
18. Federation ID. IDF Diabetes Atlas 11th Edition. 11th edition ed2025.
19. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(11):e0187967.
20. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2007;167(4):335-42.
21. Wang EY, Arrazola RA, Mathema B, Ahluwalia IB, Mase SR. The impact of smoking on tuberculosis treatment outcomes: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(2):170-5.
22. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov AV, Lonnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. Eur Respir J. 2017;50(1).
23. Ragan EJ, Kleinman MB, Sweigart B, Gnatienko N, Parry CD, Horsburgh CR, et al. The impact of alcohol use on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(1):73-82.
24. Europe ECfDPaCWROf. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2025 – 2023 data. Stockholm; 2025.
25. Lonnroth K, Mor Z, Erkens C, Bruchfeld J, Nathavitharana RR, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries: epidemiology and intervention entry points. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(6):624-37.
26. Dara M, Solovic I, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tran R, et al. Tuberculosis care among refugees arriving in Europe: a ERS/WHO Europe Region survey of current practices. Eur Respir J. 2016;48(3):808-17.
27. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020;69(1):1-11.
28. Dye C, Williams BG. The population dynamics and control of tuberculosis. Science. 2010;328(5980):856-61.
29. Organization WH. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Organization WH, editor. Geneva2025. 377 p.
30. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012;12(1):45-55.
31. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, Murray M, Furin J, et al. The Lancet Respiratory Medicine Commission: 2019 update: epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and incurable tuberculosis. Lancet Respir Med. 2019;7(9):820-6.
32. Organization WH. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis. Organization WH, editor2025. 165 p.
33. Organization WH. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis. Organization WH, editor2025. 182 p.
34. Cabibbe AM, Walker TM, Niemann S, Cirillo DM. Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis. Eur Respir J. 2018;52(5).
35. Walker TM, Kohl TA, Omar SV, Hedge J, Del Ojo Elias C, Bradley P, et al. Whole-genome sequencing for prediction of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2015;15(10):1193-202.

36. Walker TM, Ip CL, Harrell RH, Evans JT, Kapatai G, Dedicoat MJ, et al. Whole-genome sequencing to delineate Mycobacterium tuberculosis outbreaks: a retrospective observational study. Lancet Infect Dis. 2013;13(2):137-46.
37. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. N Engl J Med. 2020;382(10):893-902.
38. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med. 2022;387(9):810-23.
39. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Respir Med. 2024;12(2):117-28.
40. Society. WHOER. Digital health for the end TB strategy: an agenda for action. Geneva, Global Programme on Tuberculosis and Lung Health (GTB) RfHR; 2015. Report No.: WHO/HTM/TB/2015.21.
41. 2023. TCSBHSGMATCSB. Türkiye'de Verem Savaşı 2023 Raporu.2025.
42. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Yaşlılar 2024. Ankara; 2025.
43. Nations U. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2024: Summary of Results. New York; 2024.
44. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2013;41(1):140-56.
45. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):392-402.
46. Bakanlığı TCS. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara; 2026.
47. Falzon D, Timimi H, Kurosinski P, Migliori GB, Van Gemert W, Denkinger C, et al. Digital health for the End TB Strategy: developing priority products and making them work. Eur Respir J. 2016;48(1):29-45.
48. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25(10):797-813.

BÖLÜM 6

TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Nazlı ARSLAN [1]
Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK [2]

1. GİRİŞ

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM), *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) ve *Mycobacterium leprae* haricinde diğer mikobakteri türlerini kapsayan, atipik mikobakteriler olarak da isimlendirilen mikobakteri türleridir (1–4). TDM'ler çoğunlukla doğal ortamlarının su ve toprak olmasıyla kontaminant ve düşük virulanslı patojenler olarak kabul edilmektedirler. Bununla birlikte özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde akciğer ve akciğer dışı enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı patojenler olarak da sınıflandırılmaktadırlar (5-7).

TDM enfeksiyon insidansında, özellikle TDM-akciğer hastalığında (TDM-AH), dünya genelinde son dört yılda bir artış olduğu bildirilmektedir (1-4, 8, 9). TDM sıklığındaki bu artış sıklıkla yaşam süresinin uzaması, iklim değişikliği ve hava kirliliği, kronik hastalık yükünün artması, immünsüpresif tedavilerin yoğunlaşması, mikobakteriyolojik tanı yöntemlerinin yaygınlaşması ve geliştirilmesi ile bu mikroorganizmalara yönelik farkındalığın artması ile ilişkilendirilmektedir (8,10). Ayrıca bu bakterilerin klinik önemine yönelik ilgi, 1980'lerde Human Immunodeficiency Virus (HIV)/Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) pandemisinin başlamasından bu yana giderek artmıştır (10).

TDM enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, klasik tüberküloz (TB) epidemiyolojisinden çeşitli yönleriyle ayrılmaktadır. Klasik TB dünya genelinde yaygın olarak görülürken, TDM enfeksiyonları daha çok belirli bölgelerde sınırlı ve endemik bir dağılım göstermektedir. TB'de insanlara bulaşın temel kaynağı hasta bireyler veya enfekte hayvanlar iken, TDM'lerin başlıca rezervuarları çevresel kaynaklardır. Ayrıca TB'nin bulaş yolu çoğunlukla enfeksiyon kaynağından doğrudan olup nadiren kontamine gıdalar aracılığıyla dolaylı bulaş söz konusudur ve bulaş mekanizması iyi tanımlanmıştır. Buna karşılık, TDM enfeksiyonlarında bulaş yolları ve aktarım mekanizmaları büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Diğer bir taraftan, TDM enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, TB epidemiyolojisi kadar iyi anlaşılamamaktadır (10-12). Bunun başlıca nedenlerinden biri, çoğu ülkede TDM enfeksiyonları bildiriminin zorunlu hastalıklar arasında yer almamasıdır, bu nedenle hastalığın gerçek yaygınlığını ve ilişkili risk faktörlerini doğru biçimde tanımlamak güç olmaktadır (12). TDM enfeksiyonu insidansı ve prevalansı heterojen bir dağılım göstermektedir, ülkeler arasında ve hatta aynı ülke içinde belirgin coğrafi farklılıklar görülmektedir (12, 13). Özellikle altta yatan akciğer hastalığı bulunan bireylerde TDM'lerin solunum yollarında klinik belirti olmaksızın kolonizasyon gösterebilmesi önemli bir epidemiyolojik zorluk oluşturmaktadır. Mikrobiyolojik izolasyona dayalı veriler enfeksiyon ve kolonizasyon ayrımında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, epidemiyolojik değerlendirmelerde mikrobiyolojik bulguların klinik ve radyolojik verilerle birlikte ele alınması gerekmekte, bu gereklilik de TDM enfeksiyonlarının epidemiyolojik analizini TB'ye kıyasla daha karmaşık hale getirmektedir (10, 12, 14). Bu bağlamda, dünya genelinde TDM enfeksiyonlarına ait epidemiyolojik verilerin heterojen olduğu ve büyük ölçüde yerel çevresel koşullar, sağlık altyapısı ve tanısal yaklaşımlarla ilişkili olduğu görülmektedir (1, 2, 13). Bu durum, TDM'le-

[1] Arş. Gör. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., nazli.arslan@deu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5782-9288
[2] Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., aydan.ozkutuk@deu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1710-2287
DOI: 10.37609/akya.4452.c22987

Bunun yanı sıra, TDM'lerin geniş tür çeşitliliğine sahip olması ve birçok türde yüksek düzeyde antimikrobiyal direnç gözlenmesi, tedavi süreçlerini önemli ölçüde zorlaştırmaktadır. Tür düzeyinde doğru tanımlama gereksinimi, ileri düzey moleküler ve dizileme temelli yöntemlerin kullanımını zorunlu kılmakta; bu durum hem tanısal süreci karmaşıklaştırmakta hem de maliyetleri artırmaktadır. Klinik açıdan bakıldığında, TDM'lere bağlı hastalıklar uzun süreli ve çoklu ilaç rejimleri gerektirebilmekte, sık hastane yatışları ile sonuçlanabilmekte ve bu yönüyle hem hasta hem de sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Tüm bu nedenlerle, TDM hastalık yükünün daha doğru bir şekilde ortaya konabilmesi için, enfeksiyon tanımının netleştirildiği, standardize edilmiş insidans ve prevalans verilerinin elde edilmesine yönelik kapsamlı ve sistematik çalışmalara acil ihtiyaç bulunmaktadır.

Klinik örneklerden elde edilen mevcut veriler, TDM enfeksiyonlarının coğrafi olarak heterojen bir dağılım sergilediğini, ancak birçok bölgede hastalık sıklığında genel bir artış eğilimi bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, kronik akciğer hastalıklarının prevalansı, geçirilmiş TB öyküsü, çevresel kirlilik, iklim özellikleri, yaş dağılımı, örneklem büyüklüğü ve kullanılan tanı yöntemleri gibi çok sayıda değişken, ülkeler arası doğrudan karşılaştırmaları güçleştirmektedir. Bu değişkenler aynı zamanda TDM enfeksiyonlarının küresel ölçekte gözlenen belirgin coğrafi farklılıklarını da açıklayabilir (10).

TDM yönetiminde, TDM'lerin hızlı tanısı ve uygun antimikrobiyal tedavinin yanı sıra altta yatan risk faktörlerinin belirlenmesi ve mümkün olduğunca ortadan kaldırılması büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, TDM'lere bağlı akciğer hastalıklarının oluşturduğu küresel yük ile etkin şekilde başa çıkabilmek için yalnızca epidemiyolojik verilerin izlenmesi yeterli değildir; tanı, prognoz ve tedaviye yönelik yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesini içeren çok yönlü bir yaklaşım gereklidir. Bu kapsamda, klinik ve laboratuvar verilerinin birlikte, ileri analitik yöntemler ve makine öğrenimi uygulamaları kullanılarak değerlendirilmesi, hastalık dinamiklerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bu yaklaşımların geliştirilmesi, TDM enfeksiyonlarının çevresel koşullarla yakından ilişkili olması ve iklim değişikliğinin gelecekte hastalık yükünü artırma potansiyeli göz önüne alındığında büyük önem taşımaktadır (124).

8. KAYNAKLAR

1. Xu N, Li L, Wu S. Epidemiology and laboratory detection of non-tuberculous mycobacteria. Heliyon.2024;10(15):e35311. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e35311
2. Rocha D, Felgueiras Ó, Duarte R. Can environmental determinants explain Nontuberculous Mycobacteria geographic incidence? Pulmonology. 2020;26(3):145-150. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.12.003
3. Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. Indian Journal of Medical Research. 2020 Sep;152(3):185-226. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_902_20
4. Nguyen MVH, Haas MK, Kasperbauer SH, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: patients, principles, and prospects. Clinical Infectious Diseases. 2024;79(4):e27–47. doi: 10.1093/cid/ciae421
5. World Health Organization. Non-tuberculous Mycobacterium: background document for the WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. 2025. https://doi.org/10.2471/B09259. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
6. Lipman M, Kunst H, Loebinger MR, et al. Non tuberculous mycobacteria pulmonary disease: patients and clinicians working together to improve the evidence base for care. International Journal of Infectious Diseases. 2021;113:73–77. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.064
7. Carneiro S, Gomes P, Macedo R. Nontuberculous mycobacteria: A review. clinical infection diseases. 2023; 7(3):1-9. doi:10.37421/2684-4559.2023.7.206
8. Li NN, Gao LL, Liu M, et al. Analysis of non-tuberculous mycobacteria types in high tuberculosis endemic areas. Journal of health, population, and nutrition. 44(1):54. doi:10.1186/s41043-025-00765-x
9. Zhou Y, Mu W, Zhang J, et al. Global prevalence of non-tuberculous mycobacteria in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis 2006-2021: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022;12(8):1–10. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055672
10. Dahl VN, Mølhave M, Fløe A, et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases. 2022;125:120–31. doi:10.1016/j.ijid.2022.10.013
11. Porvaznik, I., Solovič, I., Mokrý, J. Non-Tuberculous mycobacteria: Classification, diagnostics, and therapy. In: Pokorski, M. (Ed.) Respiratory Treatment and Prevention. Advances in Experimental Medicine and Biology.İsviçre: vol 944. pringer International Publishing .2017.p.19-27. doi:10.1007/5584_2016_45
12. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. Clinics in chest medicine 2015;36(1):13-34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
13. Gopalaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, et al. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - A comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. Journal of Biomedical

Science. 2020;27(74):1–17. doi: 10.1186/s12929-020-00667-6
14. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ats/ers/escmid/idsa clinical practice guideline. Clinical Infectious Diseases. 2020; 71(4):905-913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125
15. Maleki MR, Moaddab SR. The growing impact of nontuberculous mycobacteria: A multidisciplinary review of ecology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Infectious Medicine. 2025; 4(3):100203. doi: 10.1016/j.imj.2025.100203.
16. Guglielmetti L, Mougari F, Lopes A,et al. Human infections due to nontuberculous mycobacteria: The infectious diseases and clinical microbiology specialists' point of view. Future Microbiology. 2015;10(9):1467–83. doi 10.2217/fmb.15.64
17. Johansen MD, Herrmann JL, Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of Mycobacterium abscessus. Nature reviews. Microbiology. 2020;18(7):392-407.doi: 10.1038/s41579-020-0331-1
18. Kibar Akıllı I. Tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonların epidemiyolojisi. Gönenç Or- taköylü M, editör. Tüberküloz Dışı Mikobakteri Enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Kli- nikleri; 2025. p.1-16.
19. Varma-basil M, Bose M. Chapter 8 - Mapping the footprints of nontuberculous mycobacteria: A diagnostic dilemma, Editor(s): Ali Akbar Velayati, Parissa Farnia, Nontuberculous Mycobacteria (NTM). İngiltere:Eslsevier:Academic Press; 2019.p.155-175. doi: 10.1016/B978-0-12-814692-7.00011-5
20. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, 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. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST
21. Abbas M, Khan MT, Iqbal Z, et al. Sources, transmission and hospital-associated outbreaks of nontuberculous mycobacteria: a review. Future Microbiology. 2024;19(8):715–40. doi: 10.2217/fmb-2023-0279.
22. Falkinham JO. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. Clinics in Chest Medicine. 2015;36(1):35-41. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.003
23. Hutchison JM, Zhang Y, Waller S. Nontuberculous mycobacteria infection: source and treatment. Current Pulmonology Reports. 2019;8(4):151–159. doi: 10.1007/s13665-019-00237-8
24. Weeks JW, Segars K, Guha S. The Research gap in non-tuberculous mycobacterium (NTM) and reusable medical devices. Frontiers in Public Health2020;8(399):1–5.doi: 10.3389/fpubh.2020.00399.
25. Winburn B, Sharman T. Atypical mycobacterial disease. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. PMID: 32310577. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556117/
26. Meoli A, Deolmi M, Iannarella R, Esposito S. Non-tuberculous mycobacterial diseases in children. Pathogens. 2020;9(7):1–12. doi: 10.3390/pathogens9070553.
27. Epola Dibamba Ndanga M, Achimi Agbo Abdul JBP, Edoa JR, et al. Non-tuberculous mycobacteria isolation from presumptive tuberculosis patients in Lambaréné, Gabon. Tropical Medicine & International Health. 2022;27(4):438–44. doi: 10.1111/tmi.13736
28. Tarashi S, Sakhaee F, Masoumi M et al. Molecular epidemiology of nontuberculous mycobacteria isolated from tuberculosis-suspected patients. AMB Express. 2023;13(1). doi: 10.1186/s13568-023-01557-4.
29. Gharbi R, Mhenni B, Ben Fraj S,et al. Nontuberculous mycobacteria isolated from specimens of pulmonary tuberculosis suspects, Northern Tunisia: 2002-2016. BMC Infectious Diseases 2019;19(1):1–11. doi: 10.1186/s12879-019-4441-1.
30. Grigg C, Jackson KA, Barter D, et al. Epidemiology of pulmonary and extrapulmonary nontuberculous mycobacteria infections at 4 US emerging infections program sites: A 6-month pilot. Clinal Infectious Diseases.2023;77(4):629–37. doi:10.1093/cid/ciad214
31. Mourad A, Baker AW, Stout JE. Reduction in expected survival associated with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Clinical Infectious Diseases. 2021;72(10):e552–557.doi: 10.1093/cid/ciaa1267
32. Mejia-Chew C, Chavez MA, Lian M, et al. Spatial epidemiologic analysis and risk factors for nontuberculous mycobacteria İnfections, Missouri, USA, 2008–2019. Emerging Infectious Diseases. 2023;29(8):1540–1546. doi: 10.3201/eid2908.230378
33. Corbett C, Finger P, Heiß-Neumann M, et al. Development of prevalence and incidence of non-tuberculous mycobacteria in German laboratories from 2016 to 2020. Emerging Microbes and Infections. 12(2):2276342. doi: 10.1080/22221751.2023.227634
34. Wetzstein N, Hügel C, Wichelhaus TA, et al. S Species distribution and clinical features of infection and colonisation with non-tuberculous mycobacteria in a tertiary care centre, central Germany, 2006-2016. Infection. 2019; 47(5):817-825. doi: 10.1007/s15010-019-01317-2
35. Thomson RM, Furuya-Kanamori L, Coffey C, et al. Influence of climate variables on the rising incidence of nontuberculous mycobacterial (NTM) infections in Queensland, Australia 2001-2016. The Science of The Total Environment. 2020;740:13979 6.doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139796.
36. Vande Weygaerde Y, Cardinaels N, Bomans P, et al. Clinical relevance of pulmonary non-tuberculous mycobacterial isolates in three reference centres in Belgium: A multicentre retrospective analysis. BMC Infectiouss Diseases. 2019;19(1):1–10. doi: 10.1186/s12879-019-4683-y
37. Carneiro M dos S, Nunes L de S, De David SMM, et al.Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. Jornal Brasileiro DePpneumologia. 2018;44(2):106–111. doi: 10.1590/s1806-37562017000000213
38. Coelho AGV, Chiou AC, Pedro H da SP,et al. Epidemiological profile and follow-up of patients with

pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria in Baixada Santista area, São Paulo. Einstein (Sao Paulo). 2022;20(4):eAO5510. doi: 10.31744/einstein_journal/2022AO5510.
39. Lou H, Zou A, Shen X, et al. Clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in the Yangtze River Delta of China: A Single-center, retrospective, observational study. Tropical Medicine and Infectious Disease. 2023;8(1):50.doi: 10.3390/tropicalmed8010050
40. Wang DM, Liu H, Zheng YL, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria in tuberculosis suspects, Southwest of China, 2017-2022. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2023; 13:1282902 doi: 10.3389/fcimb.2023.1282902.
41. Lin S, Wei S, Zhao Y,et al. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria in southeast China: A prospective surveillance study. Infection and Drug Resistance. 2019;12:3515–3521. doi: 10.2147/IDR.S223828
42. Pan XL, Zhou YX, Li ZX, et al. Investigation of non-tuberculous mycobacteria in a primary hospital from southeastern China. Journal of Infection in Developing Countries 2019;13(12):1095–100. doi: 10.3855/jidc.11772
43. Huang M, Tan Y, Zhang X, et al. Effect of mixed infections with mycobacterium tuberculosis and nontuberculous mycobacteria on diagnosis of multidrug-tesistant tuberculosis: A retrospective multicentre study in China. Infection and Drug Resistance.2022;15:157–66. doi: 10.2147/IDR.S341817
44. Huang M, Lin Y, Chen X, et al. The value of gene chip detection of bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of nontuberculous mycobacterial lung disease. Annals of Palliative Medicine. 2021;10(6):6438–6445. doi: 10.21037/apm-21-1205
45. Huang JJ, Li YX, Zhao Y, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in a tertiary hospital in Beijing, China, January 2013 to December 2018. BMC Microbiology. 2020;20(1): 20(1):158. doi: 10.1186/s12866-020-01840-5
46. Zhu Y, Hua W, Liu Z, et al. Identification and characterization of nontuberculous mycobacteria isolated from suspected pulmonary tuberculosis patients in eastern china from 2009 to 2019 using an identification array system. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2022;26(2):102346. doi: 10.1016/j.bjid.2022.102346
47. Sun Q, Yan J, Liao X, et al. Trends and Species Diversity of Non-tuberculous Mycobacteria Isolated From Respiratory Samples in Northern China, 2014–2021. Frontiers in Public Health. 2022;10: 10:923968. doi: 10.3389/fpubh.2022.923968
48. Liu Q, Du J, An H, et al. Clinical characteristics of patients with non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease: a seven-year follow-up study conducted in a certain tertiary hospital in Beijing. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2023;13:1205225. doi: 10.3389/fcimb.2023.1205225.
49. Saptawati L, Primaningtyas W, Dirgahayu P, et al. Characteristics of clinical isolates of nontuberculous mycobacteria in Java-Indonesia: A multicenter study. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2022;16(12):1–17. doi: 10.1371/journal.pntd.0011007
50. Daniau C, Lecorche E, Mougari F, et al. Association of Healthcare and Aesthetic Procedures with Infections Caused by Nontuberculous Mycobacteria, France, 2012-2020. Emerging Infectious Diseases. 2022;28(3):518–26. doi: 10.3201/eid2803.211791
51. Chaptalid M, Andrejak C, Bonifay T, et al. Epidemiology of infection by pulmonary non-tuberculous mycobacteria in French Guiana 2008–2018. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2022;16(9):1–13. doi: 10.1371/journal.pntd.0010693
52. Okoi C, Anderson ST, Mulwa S, et al. Pulmonary non-tuberculous mycobacteria in colonisation and disease in The Gambia. Scientific Reports. 2022;12(1):1–11. doi: 10.1038/s41598-022-22777-x
53. Thangavelu K, Krishnakumariamma K, Pallam G, et al. Prevalence and speciation of non-tuberculous mycobacteria among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis suspects in South India. Journal of Infection and Public Health. 2021;14(3):320–323. doi:10.1016/j.jiph.2020.12.027
54. Singh K, Kumari R, Tripathi R,et al. Detection of clinically important non tuberculous mycobacteria (NTM) from pulmonary samples through one-step multiplex PCR assay. BMC Microbiology. 2020; 20(1):267. doi: 10.1186/s12866-020-01952-y
55. Sharma M, Malhotra B, Tiwari J,et al. Profile of nontuberculous mycobacteria in patients suspected of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. Journal of laboratory Physicians. 2020;12(03):203–211. doi: 10.1055/s-0040-1721160
56. Sharma SK, Sharma R, Singh BK, et al. A prospective study of non-tuberculous mycobacterial disease among tuberculosis suspects at a tertiary care centre in north India. The Indian Journal of Medical Research. 2019;150(5):458-467. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_194_19.
57. Verma AK, Sarin R, Arora VK, et al. Amplification of Hsp 65 gene and usage of restriction endonuclease for identification of non tuberculous rapid grower mycobacterium. The Indian Journal of Tuberculosis. 2018;65(1):57–62. doi:10.1016/j.ijtb.2017.08.030
58. Sam AS, Ninan MM, Ranjani R, et al. Nontuberculous mycobacteria - clinical and laboratory diagnosis: experiences from a TB endemic country. Future Science OA. 2020;6(9):FSO612. doi: 10.2144/fsoa-2020-0023
59. Suresh P, Kumar A, Biswas R, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infection in tuberculosis suspects. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2021;105(5):1335–1338. doi: 10.4269/ajtmh.21-0095
60. Schiff HF, Jones S, Achaiah A,et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens: seven year experience in a UK hospital. Scientific Reports 2019; 9(1):1730. doi: 10.1038/s41598-018-37350-8
61. Abidin NZ, Gardner AI, Robinson HL,et al. Trends in nontuberculous mycobacteria infection in children

and young people with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2021;20(5):737–741. doi: 10.1016/j.jcf.2020.09.007
62. Pedrero S, Tabernero E, Arana-Arri E,et al. Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease over the last two decades in a region of the Basque Country. ERJ Open Research. 2019; 5(4):00110-2018. doi: 10.1183/23120541.00110-2018
63. López-Roa P, Aznar E, Cacho J, et al. Epidemiology of Non-Tuberculous Mycobacteria isolated from clinical specimens in Madrid, Spain, from 2013 to 2017. European Journal Of Clinical Microbiology and İnfectious Diseases. 2020;39(6):1089–94. doi: 10.1007/s10096-020-03826-7
64. Matesanz López C, Loras Gallego C, Cacho Calvo J,et al. Patients with non-tuberculous mycobacteria in respiratory samples: a 5-year epidemiological study. Revista Españo̧la De Quimioterapia. 2021;34(2):120–125. doi: 10.37201/req/121.2020
65. Martínez-Planas A, Baquero-Artigao F, Méndez-Echevarría A, et al. A 28-Year multicenter cohort study of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children, Spain. Emerging Infectious Diseases .2025; 31(3):536-546. doi: 10.3201/eid3103.241254
66. Karami-Zarandi M, Bahador A, Gizaw Feysia S, et al. Identification of non-tuberculosis mycobacteria by line probe assay and determination of drug resistance patterns of ısolates in ıranian patients. Archives of Razi Institute. 2019;74(4)375-384. doi: 10.22092/ari.2019.127144.1372
67. Kitazawa T, Yoshino Y, Asako K, et al. Recent increase in non-tuberculous mycobacterial infection in patients with connective tissue diseases in Japan. Journal of Infection and Chemotherapy. 2020;26(9):941–945. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.013
68. Asaoka M, Hagiwara E, Etori S, et al. Identification and Characteristics of Co-isolation of Multiple Nontuberculous Mycobacteria. Internal Medicine. 2021;60(20):3213–3219. doi: 10.2169/internalmedicine
69. Furuuchi K, Morimoto K, Yoshiyama T, et al. Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan. Respiratory Medicine. 2019;152:74–80. doi: 10.1016/j.rmed.2019.05.001
70. Donkeng Donfack VF, Fokou TAZ, Wadje LEN, et al. Profile of non-tuberculous mycobacteria amongst tuberculosis presumptive people in Cameroon. BMC Microbiology. 2024;24(1):1–8. doi: 10.1186/s12866-024-03256-x.
71. Kim KJ, Oh SH, Jeon D,et al. Isolation and antimicrobial susceptibility of nontuberculous mycobacteria in a tertiary hospital in Korea, 2016 to 2020. Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2023;86(1):47–56. doi: 10.4046/trd.2022.0115
72. Lee YM, Kim MJ, Kim YJ. Increasing trend of nontuberculous mycobacteria isolation in a referral clinical laboratory in South Korea. Medicina. 2021; 57(7):720. doi: 10.3390/medicina57070720
73. Kim MJ, Kim KM, Shin JI, et al. Identification of nontuberculous mycobacteria in patients with pulmonary diseases in gyeongnam, korea, using multiplex pcr and multigene sequence-based analysis. The Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology 2021; 2021:8844306. doi: 10.1155/2021/8844306
74. Song J, Yoon S, In Y, et al. Substantial ımprovement in nontuberculous mycobacterial ıdentification using ASTA MicroIDSys matrix-assisted laser desorption/ıonization time-of-flight mass spectrometry with an upgraded database. Annals of Laboratory Medicine. 2022;42(3):358–362. doi: 10.3343/alm.2022.42.3.358
75. Cisse AB, Dean AS, Van Deun A, et al. Prevalence of non-tuberculous mycobacteria among people with acid-fast positive presumptive tuberculosis in Mali. PLoS One 2024;19(12):1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0301731
76. Karamat A, Ambreen A, Ishtiaq A, et al.Isolation of non-tuberculous mycobacteria among tuberculosis patients, a study from a tertiary care hospital in Lahore, Pakistan. BMC Infectious Diseases. 2021;21(1):1–9. doi: 10.1186/s12879-021-06086-8.
77. Przybylski G, Bukowski J, Kowalska W, et al. Trends from the last decade with nontuberculous Mycobacteria lung disease (NTM-LD): Clinicians' Perspectives in Regional Center of Pulmonology in Bydgoszcz, Poland. Pathogens. 2023;12(8). doi: 10.3390/pathogens12080988
78. Lopes M, Batista M, Garcia T, et al. Non-tuberculous mycobacteria: clinical and laboratory characterisation (2009 and 2019). Epidemiology and Infection. 2023; 151:e8. doi: 10.1017/S0950268822000899
79. Smirnova T, Ustinova V, Andreevskaya S, et al. Evaluation of a new assay for nontuberculous mycobacteria species identification in diagnostic material and cultures. Tuberculosis. 2021;130:102124. doi: 10.1016/j.tube.2021.102124
80. Zhang ZX, Cherng BPZ, Sng LH, et al. Clinical and microbiological characteristics of non-tuberculous mycobacteria diseases in Singapore with a focus on pulmonary disease, 2012-2016. BMC Infectious Diseases. 2019; 19(1):436. doi: 10.1186/s12879-019-3909-3
81. Lim AYH, Chotirmall SH, Fok ETK, et al. Profiling non-tuberculous mycobacteria in an Asian setting: Characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore. BMC Pulmonary Medicine 2018; 18(1):85. doi: 10.1186/s12890-018-0637-1
82. Dohál M, Porvazník I, Krivošová M,et al. Epidemiology of non-tuberculous mycobacterial diseases in Slovakia during the years 2016-2021. Respiratory Physiology and Neurobiology 2023; 314:104090. doi: 10.1016/j.resp.2023.104090
83. Dakić I, Arandjelović I, Savić B, et al. Pulmonary isolation and clinical relevance of nontuberculous mycobacteria during nationwide survey in Serbia, 2010-2015. PLoS One. 2018;13(11):2010–2015. doi: 10.1371/journal.pone.0207751
84. Almutairi T, Almohaya AM, Alqahtani A, et al. Clinical characteristics and imaging features of patients

with nontuberculous mycobacteria in a tertiary care center. Journal of Clinical Tuberculosis And Other Mycobacterial Diseases. 2022;26:100294. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100294

85. Greif G, Coitinho C, van Ingen J,et al. Species distribution and isolation frequency of nontuberculous mycobacteria, Uruguay. Emerging Infectious Diseases. 2020;26(5):1014–1018. doi: 10.3201/eid2605.191631
86. González P, Domínguez J, Del Cid P, et al. Non-Tuberculous Mycobacterial isolates from Panama: A retrospective 5-year analysis (2017-2021). Journal of Infection and Public Health. 2024;17(5):780–788.doi: 10.1016/j.jiph.2024.03.004
87. Jiang X, Xue Y, Men P, et al. Nontuberculous mycobacterial disease in children: A systematic review and meta-analysis. Heliyon. 2024;10(11):e31757. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e31757
88. Yu X, Liu P, Liu G, et al. The prevalence of non-tuberculous mycobacterial infections in mainland China: Systematic review and meta-analysis. The Journal of Infection. 2016;73(6):558–67. doi: 10.1016/j.jinf.2016.08.020
89. Dhasmana DJ, Whitaker P, van der Laan R, et al. A practical guide to the diagnosis and management of suspected Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD) in the United Kingdom. NPJ Primary Care Respiratory Medicine. 2024; 34(1):45. doi: 10.1038/s41533-024-00403-9
90. Prevots DR, Marshall JE, Wagner D, et al. Global Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Review. Clinics in Chest Medicine. 2023;44(4):675–721. doi: 10.1016/j.ccm.2023.08.012
91. Prieto MD, Alam ME, Franciosi AN,et al. Global burden of nontuberculous mycobacteria in the cystic fibrosis population: a systematic review and meta-analysis. ERJ Open Research. 2023; 9(1):00336-2022. doi: 10.1183/23120541.00336-2022
92. Örlős Z, Lőrinczi LK, Antus B, et al. Epidemiology, microbiology and clinical impacts of non-tuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. Heliyon. 2025; 11(1):e41324. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e41324
93. Sotiropoulou A, Loukou I, Vliora C, et al. The Epidemiology of nontuberculous Mycobacteria in cystic fibrosis. Children. 2025;12(9):1270. doi: 10.3390/children12091270
94. Martiniano SL, Nick JA, Daley CL. Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis. Clinics in Chest Medicine. 2022;43(4):697–716. doi:10.1016/j.ccm.2022.06.010
95. Varghese B. A global update on rare non-tuberculous mycobacteria in humans : epidemiology and emergence. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2020;24:214–23. doi: 10.5588/ijtld.19.0194
96. Kilbaş İ, Uzun M. Latest status of non-tuberculous mycobacteria prevalence in Türkiye and the world: Systematic review. Tuberkuloz ve Toraks. 2023;71(4):408–419. doi: 10.5578/tt.20239609
97. Appak Ö, Türkel S, Esen N, et al. Comparison of polymerase chain reaction-restriction enzyme analysis method and DNA sequence analysis results in the identification of non-tuberculous mycobacteria. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica. 2018;65(4):515–527. doi: 10.1556/030.65.2018.027
98. Özkarataş MH, Esen N, Özkütük AA. Four years period follow-up of non-tuberculous mycobacteria in a university hospital. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2018;48(3):205–210. DOI: 10.5222/TMCD.2018.205
99. Biçmen C, Coşkun M, Gündüz AT, et al. Identification of atypical mycobacteria isolated from clinical specimens by line probe assay (LIPA). Mikrobiyol Bulteni. 2007;41(4):503–10.
100. Bicmen C, Coskun M, Gunduz AT, et al. Nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary specimens between 2004 and 2009: Causative agent or not? New Microbiol. 2010;33(4):399- 403.
101. Sumbul B, Doymaz MZ. A current microbiological micture of Mycobacterium isolates from Istanbul, Turkey. Polish journal of Microbiology. 2020; 69(2):1-7. doi: 10.33073/pjm-2020-021
102. Balikçi A, Erbakan M, Babalik A. Evaluation of mycobacterial microscopy and culture results from clinical samples: A five-year analysis. Tuberküloz ve Toraks. 2024;72(3):185–190. doi: 10.5578/tt.202403955
103. Albayrak N, Simşek H, Sezen F.,et al. Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarında 2009-2010 yıllarında tesbit edilen tüberküloz dışı mikobakterilerin dağılımlarının irdelenmesi. Mikrobiyoloji Bulteni.2012;46(4), 560-567.
104. Ceyhan İ, Vezir S. Epidemiology of Opportunistic Pathogen Nontuberculous Mycobacteria in a Referral Hospital in Ankara. Flora.2021;26(4):670-678. doi: 10.5578/flora.20219612
105. Ersoy L, Elçi K, Bozok T,et al. Bölgemizdeki tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları: Buzdağının sadece görünen yüzü. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2023; 16(3), 406-419. doi:10.26559/mersinsbd.1198963
106. Özen N, Kula Atik T, Çetin Duran A. Evaluation of mycobacterium tuberculosis culture and drug susceptibility test results and the distribution of nontuberculosis mycobacteria from the clinical specimens. Mikrobiyoloji Bulteni. 2021;54(4):559–574. doi: 10.5578/mb.70088
107. Bilik Ö. A, Özcan N, Şen H. S, et al. Species diversity and clinical relevance of nontuberculous mycobacterium isolated from pulmonary and extrapulmonary samples in southeastern Turkey, 2014 to 2023: A retrospective cross-sectional study. *Medicine*. 2025;*04*(29), e43415. doi: 10.1097/MD.0000000000043415
108. Akbaş E, Keskin BH, Çalişkan E,et al. Mycobacteria Presence and Anti-Tuberculosis Drug Resistance Profile in Düzce Region: 18 Years of Experience. Duzce Medical Journal. 2025; 27(1), 29-34. doi:10.18678/dtfd.1564849
109. Kiliçaslan Z, Kuyucu T, Babalik A, et al. Non-tuberculous mycobacterial lung diseases: Retrospective

analysis of 42 cases. European Respiratory Journal. 2014;42 (57): P4419. doi:10.1183/13993003/erj.42.Suppl_57.P4419
110. Genc GE, Demir M, Yaman G, et al. Evaluation of MALDI-TOF MS for identification of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens in mycobacteria growth indicator tube medium. New Microbiologica. 2018;*41*(3), 214-219
111. Gunaydin M, Yanik K, Eroglu C, et al. Distribution of Nontuberculous Mycobacteria strains. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2013;12(1): 33. doi.org/10.1186/1476-0711-12-33
112. Satana D, Erkose-Genc G, Tamay Z, et al. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2014; *13*(1):28. doi: 10.1186/1476-0711-13-28
113. Şamli A, İlki A. Comparison of MALDI-TOF MS, nucleic acid hybridization and the MPT64 immunochromatographic test for the identification of M. tuberculosis and non-tuberculosis Mycobacterium species. The New Microbiologica. 2016; 39(4), 259-263.
114. Ceyhan I, Özkara Ş, Güler MZ, et al. Frequently isolated slow growing nontuberculous mycobacteria from pulmonary samples and evaluation of drug susceptibility testing results in a referral hospital in Turkey. Mikrobiyoloji Bulteni. 2019;53(3):330–335. doi: 10.5578/mb.68091
115. Albay A, Hoşbul T, Uçarman SN, et al. Investigation of The Efficacy of Three Different Protein Extraction Protocols and Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for the Identification of Nontuberculous Mycobacteria. Mikrobiyoloji Bulteni. 2022;56(2):206–17. doi: 10.5578/mb.20229802
116. Cerit S. K. E, Tarhan G, Ceyhan I. Investigation of species distribution of nontuberculosis mycobacteria isolated from sputum samples in patients with suspected pulmonary tuberculosis. The International Journal of Mycobacteriology. 2022; 11(2), 145-149. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_51_22
117. Dilektaşlı AG, Demirdöğen E, Ursavaş A, et al. Remarkable diversity in geographic distribution of NTM species in Bursa, Turkey: Analysis of nontuberculous mycobacteial pulmonary disease in a two years retrospective cohort. Thoracic Research and Practice. 2019;20(1):132-132. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2019.132.
118. Özçolpan O. O, Sürücüoğlu S, Özkütük N, et al. Klinik Örneklerden Soyutlanan ve DNA Dizi Analizi ile Tanımlanan Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Dağılımı. Mikrobiyoloji Bulteni.2015; 49(4), 484-493.
119. İbrahimova, N. Bursa, Uludağ Üniversitesi Suam bünyesinde takip edilen tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) olgularının klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi.Tıpta uzmanlık tezi, BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ. 20205;Tez No. 940986. Ulusal Tez Merkezi.
120. Babalik A, Kuyucu T, Ordu EN, et al. Non-tuberculous mycobacteria infection: 75 cases. Tuberküloz ve Toraks. 2012;60(1):20–31.
121. Velayati AA, Rahideh S, Derakhshani Nezhad Z, et al. Nontuberculous mycobacteria in Middle East: Current situation and future challenges. International Journal of Mycobacteriology. 2015; 4(1), 7-17. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.12.005
122. Honda JR, Virdi R, Chan ED. Global environmental nontuberculous mycobacteria and their contemporaneous man-made and natural niches. Frontier of Microbiology. 2018;9:2029. doi:10.3389/fmicb.2018.02029
123. Adjemian J, Daniel-Wayman S, Ricotta E, et al. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;39(3):325–35. doi: 10.1055/s-0038-1651491
124. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, et al. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. Frontiers in Immunology. 2020; 11:303. doi: 10.3389/fimmu.2020.00303. eCollection 2020.
125. Shu CC, Wu MF, Pan SW, et al. Host immune response against environmental nontuberculous mycobacteria and the risk populations of nontuberculous mycobacterial lung disease. Journal of the Formosan Medical Association. 2020; 119(1):S13-S22. doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.001
126. Kumar K, Ponnuswamy A, Capstick TG, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): Epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management. Clinical Medicine. 2024;24(1):100017. doi:10.1016/j.clinme.2024.100017
127. Pereira AC, Ramos B, Reis AC, et al. Non-tuberculous mycobacteria: Molecular and physiological bases of virulence and adaptation to ecological niches. Microorganisms.2020; 8(9):1380. doi: 10.3390/microorganisms8091380
128. Nqwata L, Ouédrago AR. Non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease: A review of trends, risk factors, diagnosis and management. African Journal of Thoracic and Critical Care Medicine 2022;28(2):82–86. doi: 10.7196/AJTCCM.2022.v28i2.157
129. Qiu D, Xue Y, Zou C, et al. Risk Factors Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection in Hospitalized Patients in Yulin, China. International Journal of Mycobacteriology. 2017; 14(3):261-267. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_106_25.
130. Hamed KA, Tillotson G. A narrative review of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: microbiology, epidemiology, diagnosis, and management challenges. Expert Review of Respiratory Medicine. 2023;17(11):973–988. doi: 10.1080/17476348.2023.2283135
131. Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. The Lancet. Infectious diseases. 2015;15(8):968–980. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00089-4
132. Moon P, Guillaumin E, Chan ED. Non-tuberculous mycobacterial lung disease due to multiple "minor" risk factors: An illustrative case and a review of these "lesser elements." Journal of Thoracic Disease.

2020;12(9):4960–4972. doi: 10.21037/jtd-20-986
133. Namkoong H, Holland SM. Host Susceptibility to Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. Clinics in Chest Medicine. 2023;44(4):723–30. doi: 10.1016/j.ccm.2023.07.002
134. Parikh A, Vinnard C, Fahrenfeld N, et al. Revisiting john snow to meet the challenge of nontuberculous mycobacterial lung disease. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16(21). doi: 10.3390/ijerph16214250
135. Honda JR, Alper S, Bai X, et al. Acquired and genetic host susceptibility factors and microbial pathogenic factors that predispose to nontuberculous mycobacterial infections. Current Opinion in Immunology. 2018;54:66–73. doi: 10.1016/j.coi.2018.06.001
136. Dirac MA, Horan KL, Doody DR, et al. Environment or host? A case-control study of risk factors for Mycobacterium avium complex lung disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012;186(7):684–691. doi: 10.1164/rccm.201205-0825OC
137. Park Y, Kwak SH, Yong SH, et al. The association between behavioral risk factors and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Yonsei Medical Journal. 2021;62(8):702–707. doi: 10.3349/ymj.2021.62.8.702.
138. Prevots DR, Adjemian J, Fernandez AG,et al. Environmental risks for nontuberculous mycobacteria: Individual exposures and climatic factors in the cystic fibrosis population. Annals of the American Thoracic Society. 2014;11(7):1032–1038. doi: 10.1513/AnnalsATS.201404-184OC.
139. Maekawa K, Ito Y, Hirai T, et al. Environmental risk factors for pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. Chest. 2011;140(3):723–729. doi:10.1378/chest.10-2315
140. Gebert MJ, Delgado-Baquerizo M, Oliverio AM, et al. Ecological analyses of mycobacteria in showerhead biofilms and their relevance to human health. MBio. 2018; 9(5):e01614-18. doi: 10.1128/mBio.01614-18
141. DeFlorio-Barker S, Egorov A, Smith GS, et al. Environmental risk factors associated with pulmonary isolation of nontuberculous mycobacteria, a population-based study in the southeastern United States. The Science of The Total Environment. 2021;763:144552. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144552
142. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE,et al. Spatial clusters of nontuberculous mycobacterial lung disease in the United States. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012;186(6):553–558. doi: 10.1164/rccm.201205-0913OC
143. Lipner EM, Knox D, French J, et al. A geospatial epidemiologic analysis of nontuberculous mycobacterial infection: An ecological study in Colorado. Annals of the American Thoracic Society. 2017;14(10):1523–1532. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-081OC
144. Chou MP, Clements ACA, Thomson RM. A spatial epidemiological analysis of nontuberculous mycobacterial infections in Queensland, Australia. BMC Infectious Diseases. 2014; 14:279. doi: 10.1186/1471-2334-14-279.
145. Morimoto K, Iwai K, Uchimura 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. doi: 10.1513/AnnalsATS.201303-067OC

BÖLÜM 7

TÜBERKÜLOZ İMMÜNOPATOGENEZİ

Haluk Barbaros ORAL [1]

1. GİRİŞ

Robert Koch'un mikroskop altında *Mycobacterium tuberculosis*'i (MTB) tanımlamasından bu yana tüberküloz konusunda büyük ilerlemeler olmasına karşın hala tüberküloz (TB) patogenezi ve immünitesi ile ilgili birçok soruya yanıt aranmaya devam edilmektedir. TB, insan ölümlerine yol açan en önemli bulaşıcı hastalıklar arasında yer almaya devam etmektedir. Mevcut TB aşısı olan BCG neredeyse bir asırdır kullanıyor olmasına rağmen erişkin tip akciğer TB'den korumada yetersiz kalmaktadır. TB immünolojisi ve immünopatogenezi ile ilgili her geçen gün artan bilgilerimizin ışığında yeni geliştirilmekte olan ve kısa zamanda kullanıma geçilmesi umut edilen daha etkin aşılar ve anti-mikobakteriyel ajanlar mevcut TB epidemisinin çehresini değiştirecektir.

TB sadece bulaşıcı bir hastalık değil, aynı zamanda immün aracılı bir hastalıktır. MTB ile enfekte olan bireylerin %90'ından fazlasının latent enfeksiyon halinde seyretmesi ve sadece yaklaşık %10'unun aktif TB'ye ilerlemesi; Ayrıca, yeni teşhis edilen aktif TB vakalarının %85–95'inin, daha önce latent enfeksiyonu olan bağışıklık sistemi zayıflamış kişiler olması bunun en önemli kanıtlarıdır (1).

2. MİKOBAKTERİLERİN KONAK HÜCREYE GİRİŞİ VE İLK BAĞIŞIKLIK YANITLARI

MTB'nin damlacıklar halinde inhale edilerek distal alveollere ulaştıktan sonra ilk olarak alveolar makrofajlarla karşılaşıp onlar tarafından fagosite edilmesi en çok kabul edilen görüş olmakla birlikte nötrofillerin, Dendritik Hücrelerin (DH) ve pulmoner epitel hücrelerinin de enfeksiyon bölgesinde bulunduğu ve enfeksiyonun seyrinde rol oynadıkları ortaya konmuştur (2). Alveolar makrofajlar ve DH varlığına rağmen, MTB, konağın doğal bağışıklık yanıtlarından kaçmak için çeşitli stratejiler geliştirmiş ve bu sayede başarılı bir patojen haline gelmiştir. Bu mekanizmalardan biri, pulmoner epitel hücrelerini enfekte ederek bu hücreleri çoğaltma ve potansiyel olarak aktif bir hastalığa ilerleyebilecek lokalize bir enfeksiyon oluşturmak için güvenli bir barınak olarak kullanma yeteneğidir (3). Başlangıçta, pulmoner epitel hücrelerinin alveollerin pasif bariyerleri olduğu düşünülmekteydi; ancak, son çalışmalar, MTB enfeksiyonu bölgesinde inflamatuvar yanıtın şekillenmesinde epitel hücrelerinin rolünü ortaya koymuştur (4-7).

Alveolar makrofajlar, dendritik hücreler ve pulmoner epitel hücreleri, ifade ettikleri bazı TLR'ler, NOD benzeri reseptörler (NOD-like receptors, NLR'ler), çöpçü reseptörler gibi patern tanıyan reseptörlerle (Pattern Recognition Receptors, PRR'ler) ile lipoarabinomannan (LAM), lipoproteinler, ısı şok proteinleri, CpG DNA, hücre içi RNA, peptidoglikan kaynaklı muramil dipeptit ve M. tuberculosis yüzeyindeki erken sekrete edilen antijenik hedef-6 (Early Secreted Antigenic Target-6, ESAT-6) ile etkileşime girmektedirler (8). Ayrıca, LAM, mikolik asit, fosfatidil inositol mannozidler, mannoz kaplı LAM (Mannose-capped lipoarabinomannan, ManLAM), trehaloz-6,6′-dimykolat, Glikolipidler ve antikorla opsonize edilmiş M. tuberculosis, alveolar makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilen C-tipi lektin reseptörleri (CLR'ler), kompleman

[1] Prof. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji AD., oralb@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0463-6818
DOI: 10.37609/akya.4452.c22988

ken, çoğalabilen MTB'lerin balgam ve BAL'da nötrofiller içerisinde bulunduğunu ortaya koymuştur (92, 94). Bu veriler, MTB replikasyonunun likeifiye olmuş kavitede gerçekleşemezken, basillerin kaviteden balgama çıkması ile başladığını düşündürmektedir.

4. SONUÇ

TB'nin kontrol altına alınmasında iki ana mekanizma rol alır: 1) Enfeksiyonu durdurmanın en ideal yolu olan MTB'yi öldürme; 2) MTB yayılımını önleyen granülomların oluşturulması. Her iki mekanizma da immün hücre aktivasyonunu, göçünü ve efektör aktivitelerini sağlayan yüzey reseptörleri ve çözünür faktörlerin uygun ve koordineli olarak işlev görmesine bağlıdır. Bununla beraber, TB biyolojisinin anlaşılması konusunda çok büyük gelişmeler olmasına rağmen hala açıklanmayı bekleyen birçok konu bulunmaktadır. Örneğin, MTB enfeksiyonuna karşı koruyucu immünite veya aktif TB için karakteristik olan faktörler veya mekanizmalar tam net olarak ortaya konamamıştır. Bu durum yeni etkin aşıların geliştirilmesini zorlaştıran en önemli konulardan biridir. Ayrıca, MTB'deki virülansı belirleyici faktörlerin ve konakla ilişkilerinin de daha iyi anlaşılması yeni tedavi edici yaklaşımların veya protokollerin geliştirilmesi açısından önemlidir. Bakteriye ve konağa ait genetik varyasyonların açıklığa kavuşturulması ile de etkene ve/veya kişiye özgün tedavi ve bağışıklama stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

5. KAYNAKLAR

1. Gong W, Wu X. Differential Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Active Tuberculosis: A Key to a Successful Tuberculosis Control Strategy. Frontiers in Microbiology. 2021 Oct 22;12. doi:10.3389/fmicb.2021.745592
2. Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity. Annual Reviews of Pathology. 2012;7:353–84. doi:10.1146/annurev-pathol-011811-132458 PubMed PMID: 22054143.
3. Ryndak MB, Laal S. Mycobacterium tuberculosis Primary Infection and Dissemination: A Critical Role for Alveolar Epithelial Cells. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2019 Aug 21;9. doi:10.3389/fcimb.2019.00299
4. Ryndak MB, Singh KK, Peng Z, Laal S. Transcriptional profiling of Mycobacterium tuberculosis replicating in the human type II alveolar epithelial cell line, A549. Genom Data. 2015 Sep;5:112–4. doi:10.1016/j.gdata.2015.05.026
5. Mvubu NE, Pillay B, Gamieldien J, Bishai W, Pillay M. Canonical pathways, networks and transcriptional factor regulation by clinical strains of Mycobacterium tuberculosis in pulmonary alveolar epithelial cells. Tuberculosis. 2016 Mar;97:73–85. doi:10.1016/j.tube.2015.12.002
6. Mvubu NE, Pillay B, McKinnon LR, Pillay M. Mycobacterium tuberculosis strains induce strain-specific cytokine and chemokine response in pulmonary epithelial cells. Cytokine. 2018 Apr;104:53–64. doi:10.1016/j.cyto.2017.09.027
7. de Waal AM, Hiemstra PS, Ottenhoff TH, Joosten SA, van der Does AM. Lung epithelial cells interact with immune cells and bacteria to shape the microenvironment in tuberculosis. Thorax. 2022 Apr;77(4):408–16. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217997
8. Mvubu NE. Innate immune recognition of Mycobacterium tuberculosis: receptor engagement and inflammatory outcomes at the site of infection. The Cell Surface. 2025 Dec;14:100150. doi:10.1016/j.tcsw.2025.100150
9. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LAB, Netea MG, Van Crevel R. Innate Immune Recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. Clinical and Developmental Immunology. 2011;2011:1–12. doi:10.1155/2011/405310
10. Zihad SMNK, Sifat N, Islam MA, Monjur-Al-Hossain ASM, Sikdar KMYK, Sarker MMR, et al. Role of pattern recognition receptors in sensing Mycobacterium tuberculosis. Heliyon. 2023 Oct;9(10):e20636. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e20636
11. Briken V, Porcelli SA, Besra GS, Kremer L. Mycobacterial lipoarabinomannan and related lipoglycans: from biogenesis to modulation of the immune response. Molecular Microbiology. 2004 Jul 16;53(2):391–403. doi:10.1111/j.1365-2958.2004.04183.x
12. Ishikawa E, Ishikawa T, Morita YS, Toyonaga K, Yamada H, Takeuchi O, et al. Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose dimycolate, by C-type lectin Mincle. Journal of Experimental Medicine. 2009 Dec 21;206(13):2879–88. doi:10.1084/jem.20091750
13. Schoenen H, Bodendorfer B, Hitchens K, Manzanero S, Werninghaus K, Nimmerjahn F, et al. Cutting Edge: Mincle Is Essential for Recognition and Adjuvanticity of the Mycobacterial Cord Factor and its Synthetic Analog Trehalose-Dibehenate. The Journal of Immunology. 2010 Mar 15;184(6):2756–60. doi:10.4049/jimmunol.0904013
14. Torigoe S, Salie S, Keeton R, Aylan B, Appelmelk BJ, Williams DL, et al. Mycobacterial α-glucans hijack dectin-1 to facilitate intracellular bacterial survival. Science Immunology. 2026 Jan 9;11(115). doi:10.1126/sciimmunol.adw0732
15. Kang PB, Azad AK, Torrelles JB, Kaufman TM, Beharka A, Tibesar E, et al. The human macrophage mannose receptor directs *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan-mediated phagosome biogenesis.

Journal of Experimental Medicine. 2005 Oct 3;202(7):987–99. doi:10.1084/jem.20051239
16. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. Cellular and Molecular Immunology. 2017 Dec 11;14(12):963–75. doi:10.1038/cmi.2017.88
17. Kolonko M, Geffken AC, Blumer T, Hagens K, Schaible UE, Hagedorn M. WASH-driven actin polymerization is required for efficient mycobacterial phagosome maturation arrest. Cellular Microbiology. 2014 Feb;16(2):232–46. doi:10.1111/cmi.12217
18. Bussi C, Gutierrez MG. *Mycobacterium tuberculosis* infection of host cells in space and time. FEMS Microbiology Reviews. 2019 Jul 1;43(4):341–61. doi:10.1093/femsre/fuz006
19. Weiss G, Schaible UE. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. Immunological Reviews. 2015 Mar 20;264(1):182–203. doi:10.1111/imr.12266
20. Schneider BE, Behrends J, Hagens K, Harmel N, Shayman JA, Schaible UE. Lysosomal phospholipase A_2: A novel player in host immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. European Journal of Immunology. 2014 Aug 11;44(8):2394–404. doi:10.1002/eji.201344383
21. Zhuang L, Yang L, Li L, Ye Z, Gong W. *Mycobacterium tuberculosis*: immune response, biomarkers, and therapeutic intervention. MedComm (Beijing). 2024 Jan 6;5(1). doi:10.1002/mco2.419
22. Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor Necrosis Factor Signaling Mediates Resistance to Mycobacteria by Inhibiting Bacterial Growth and Macrophage Death. Immunity. 2008 Aug;29(2):283–94. doi:10.1016/j.immuni.2008.06.011
23. Roca FJ, Whitworth LJ, Redmond S, Jones AA, Ramakrishnan L. TNF Induces Pathogenic Programmed Macrophage Necrosis in Tuberculosis through a Mitochondrial-Lysosomal-Endoplasmic Reticulum Circuit. Cell. 2019 Sep;178(6):1344-1361.e11. doi:10.1016/j.cell.2019.08.004
24. Bekker LG, Moreira AL, Bergtold A, Freeman S, Ryffel B, Kaplan G. Immunopathologic effects of tumor necrosis factor alpha in murine mycobacterial infection are dose dependent. Infection and Immunity. 2000;68(12):6954–61. PubMed PMID: 11083819.
25. Bourigault M, Segueni N, Rose S, Court N, Vacher R, Vasseur V, et al. Relative contribution of IL-1α, IL-1β and TNF to the host response to *Mycobacterium tuberculosis* and attenuated *M. bovis BCG*. Immunity, Inflammation and Disease. 2013 Oct 30;1(1):47–62. doi:10.1002/iid3.9
26. van der Wel N, Hava D, Houben D, Fluitsma D, van Zon M, Pierson J, et al. M. tuberculosis and M. leprae Translocate from the Phagolysosome to the Cytosol in Myeloid Cells. Cell. 2007 Jun;129(7):1287–98. doi:10.1016/j.cell.2007.05.059
27. Oral B. Tüberküloz İmmünopatogenezi. In: Yüce A, Özyurt M, Sürücüoğlu S, Uzun M, Sarıgüzel N, editors. Mycobacterium tuberkulosis ve Tüberküloz. İstanbul: ANKA Matbaacılık; 2016. p. 112–27.
28. Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by Mycobacterium tuberculosis. Nature Reviews Microbiology. 2022 Dec 25;20(12):750–66. doi:10.1038/s41579-022-00763-4
29. Chan J, Xing Y, Magliozzo RS, Bloom BR. Killing of virulent Mycobacterium tuberculosis by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. Journal of Experimental Medicine. 1992 Apr 1;175(4):1111–22. doi:10.1084/jem.175.4.1111
30. MacMicking JD, Taylor GA, McKinney JD. Immune Control of Tuberculosis by IFN-γ-Inducible LRG-47. Science (1979). 2003 Oct 24;302(5645):654–9. doi:10.1126/science.1088063
31. Singh SB, Davis AS, Taylor GA, Deretic V. Human IRGM Induces Autophagy to Eliminate Intracellular Mycobacteria. Science (1979). 2006 Sep 8;313(5792):1438–41. doi:10.1126/science.1129577
32. Schnappinger D, Ehrt S, Voskuil MI, Liu Y, Mangan JA, Monahan IM, et al. Transcriptional Adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* within Macrophages. Journal of Experimental Medicine. 2003 Sep 1;198(5):693–704. doi:10.1084/jem.20030846
33. DHEDA K, SCHWANDER SK, ZHU B, Van ZYL-SMIT RN, ZHANG Y. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. Respirology. 2010 Apr 29;15(3):433–50. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01739.x
34. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. Science (1979). 2006 Mar 24;311(5768):1770–3. doi:10.1126/science.1123933
35. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, et al. IFN-γ- and TNF-Independent Vitamin D-Inducible Human Suppression of Mycobacteria: The Role of Cathelicidin LL-37. The Journal of Immunology. 2007 Jun 1;178(11):7190–8. doi:10.4049/jimmunol.178.11.7190
36. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting Edge: Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Activity against *Mycobacterium tuberculosis* Is Dependent on the Induction of Cathelicidin. The Journal of Immunology. 2007 Aug 15;179(4):2060–3. doi:10.4049/jimmunol.179.4.2060
37. Kim JH, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Song JH, Lee CT, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level: An independent risk factor for tuberculosis? Clinical Nutrition. 2014 Dec;33(6):1081–6. doi:10.1016/j.clnu.2013.11.014
38. Cong J, Wei H. Natural Killer Cells in the Lungs. Frontiers in Immunology. 2019 Jun 25;10. doi:10.3389/fimmu.2019.01416
39. Abebe F. Immunological basis of early clearance of *Mycobacterium tuberculosis* infection: the role of natural killer cells. Clincal and Experimental Immunology. 2021 Mar 10;204(1):32–40. doi:10.1111/cei.13565
40. Chu J, Gao F, Yan M, Zhao S, Yan Z, Shi B, et al. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. Jornal of Translational Medicine. 2022 May 23;20(1):240. doi:10.1186/s12967-022-03437-0
41. Esin S, Counoupas C, Aulicino A, Brancatisano FL, Maisetta G, Bottai D, et al. Interaction of *Mycobacterium*

tuberculosis Cell Wall Components with the Human Natural Killer Cell Receptors <scp>NK</scp> p44 and Toll- Like Receptor 2. Scandanivian Jornal of Immunology. 2013 Jun 22;77(6):460–9. doi:10.1111/sji.12052
42. Vankayalapati R, Garg A, Porgador A, Griffith DE, Klucar P, Safi H, et al. Role of NK Cell-Activating Receptors and Their Ligands in the Lysis of Mononuclear Phagocytes Infected with an Intracellular Bacterium. The Journal of Immunology. 2005 Oct 1;175(7):4611–7. doi:10.4049/jimmunol.175.7.4611
43. Dhiman R, Indramohan M, Barnes PF, Nayak RC, Paidipally P, Rao LVM, et al. IL-22 Produced by Human NK Cells Inhibits Growth of *Mycobacterium tuberculosis* by Enhancing Phagolysosomal Fusion. The Journal of Immunology. 2009 Nov 15;183(10):6639–45. doi:10.4049/jimmunol.0902587
44. Schierloh P, Alemán M, Yokobori N, Alves L, Roldán N, Abbate E, et al. NK cell activity in tuberculosis is associated with impaired CD11a and ICAM-1 expression: a regulatory role of monocytes in NK activation. Immunology. 2005 Dec 7;116(4):541–52. doi:10.1111/j.1365-2567.2005.02259.x
45. Paidipally P, Tripathi D, Van A, Radhakrishnan RK, Dhiman R, Venkatasubramanian S, et al. Interleukin-21 Regulates Natural Killer Cell Responses During Mycobacterium tuberculosis Infection. Journal of Infectious Diseases. 2018 Mar 28;217(8):1323–33. doi:10.1093/infdis/jiy034
46. Choreño Parra JA, Martínez Zúñiga N, Jiménez Zamudio LA, Jiménez Álvarez LA, Salinas Lara C, Zúñiga J. Memory of Natural Killer Cells: A New Chance against Mycobacterium tuberculosis? Frontiers in Immunology. 2017 Aug 14;8. doi:10.3389/fimmu.2017.00967
47. Sankar P, Mishra BB. Early innate cell interactions with Mycobacterium tuberculosis in protection and pathology of tuberculosis. Frontiers in Immunology. 2023 Oct 27;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1260859
48. Feng CG, Kaviratne M, Rothfuchs AG, Cheever A, Hieny S, Young HA, et al. NK Cell-Derived IFN-γ Differentially Regulates Innate Resistance and Neutrophil Response in T Cell-Deficient Hosts Infected with *Mycobacterium tuberculosis*. The Journal of Immunology. 2006 Nov 15;177(10):7086–93. doi:10.4049/jimmunol.177.10.7086
49. Su R, Peng Y ping, Deng Z, Deng Y ting, Ye J qing, Guo Y, et al. Mycobacterium tuberculosis Infection Induces Low-Density Granulocyte Generation by Promoting Neutrophil Extracellular Trap Formation via ROS Pathway. Frontiers in Microbiology. 2019 Jul 11;10. doi:10.3389/fmicb.2019.01468
50. Butov DO, Kuzhko MM, Kalmykova IM, Kuznetsova IM, Butova TS, Grinishina OO, et al. Changes in nitric oxide synthase and nitrite and nitrate serum levels in patients with or without MDR-TB undergoing the intensive phase of anti-tuberculosis therapy. The International Journal of Mycobacteriology. 2014 Jun;3(2):139–43. doi:10.1016/j.ijmyco.2014.02.003
51. Jones GS, Amirault HJ, Andersen BR. Killing of Mycobacterium tuberculosis by Neutrophils: A Nonoxidative Process. Journal of Infectious Diseases. 1990 Sep;162(3):700–4. doi:10.1093/infdis/162.3.700
52. Alcantara CA, Glassman I, Nguyen KH, Parthasarathy A, Venketaraman V. Neutrophils in Mycobacterium tuberculosis. Vaccines (Basel). 2023 Mar 12;11(3):631. doi:10.3390/vaccines11030631
53. Warren E, Teskey G, Venketaraman V. Effector Mechanisms of Neutrophils within the Innate Immune System in Response to Mycobacterium tuberculosis Infection. Journal of Clinical Medicine. 2017 Feb 7;6(2):15. doi:10.3390/jcm6020015
54. Flynn JL, Chan J. Immune cell interactions in tuberculosis. Cell. 2022 Dec;185(25):4682–702. doi:10.1016/j.cell.2022.10.025
55. Blomgran R, Ernst JD. Lung neutrophils facilitate activation of naive antigen-specific CD4+ T cells during Mycobacterium tuberculosis infection. The Journal of Immunology. 2011;186(12):7110–9. doi:10.4049/jimmunol.1100001 PubMed PMID: 21555529.
56. Eruslanov EB, Lyadova I V., Kondratieva TK, Majorov KB, Scheglov I V., Orlova MO, et al. Neutrophil Responses to *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Genetically Susceptible and Resistant Mice. Infection and Immunity. 2005 Mar;73(3):1744–53. doi:10.1128/IAI.73.3.1744-1753.2005
57. Keller C, Hoffmann R, Lang R, Brandau S, Hermann C, Ehlers S. Genetically Determined Susceptibility to Tuberculosis in Mice Causally Involves Accelerated and Enhanced Recruitment of Granulocytes. Infection and Immunity. 2006 Jul;74(7):4295–309. doi:10.1128/IAI.00057-06
58. Kimmey JM, Huynh JP, Weiss LA, Park S, Kambal A, Debnath J, et al. Unique role for ATG5 in neutrophil-mediated immunopathology during M. tuberculosis infection. Nature. 2015 Dec 9;528(7583):565–9. doi:10.1038/nature16451
59. Stutz MD, Allison CC, Ojaimi S, Preston SP, Doerflinger M, Arandjelovic P, et al. Macrophage and neutrophil death programs differentially confer resistance to tuberculosis. Immunity. 2021 Aug;54(8):1758-1771.e7. doi:10.1016/j.immuni.2021.06.009
60. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. Immunology. 2018 May 27;154(1):3–20. doi:10.1111/imm.12888
61. Xin H ming, Peng Y zhi, Yuan Z qiang, Guo H. In vitro maturation and migration of immature dendritic cells after chemokine receptor 7 transfection. Canadian Journal Microbiology. 2009 Jul;55(7):859–66. doi:10.1139/W09-041
62. Ehlers S. DC-SIGN and mannosylated surface structures of Mycobacterium tuberculosis: a deceptive liaison. European Journal of Cell Biology. 2010 Jan;89(1):95–101. doi:10.1016/j.ejcb.2009.10.004
63. Liu J, Zhang X, Chen K, Cheng Y, Liu S, Xia M, et al. CCR7 Chemokine Receptor-Inducible lnc-Dpf3 Restrains Dendritic Cell Migration by Inhibiting HIF-1α-Mediated Glycolysis. Immunity. 2019 Mar;50(3):600-615.e15. doi:10.1016/j.immuni.2019.01.021
64. Fucikova J, Palova-Jelinkova L, Bartunkova J, Spisek

R. Induction of Tolerance and Immunity by Dendritic Cells: Mechanisms and Clinical Applications. Frontiers in Immunology. 2019 Oct 29;10. doi:10.3389/fimmu.2019.02393

65. Ye Z, Chen Z, Sami A, El-Gayed A, Xiang J. Human Dendritic Cells Engineered to Express Alpha Tumor Necrosis Factor Maintain Cellular Maturation and T-Cell Stimulation Capacity. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. 2006 Dec;21(6):613–22. doi:10.1089/cbr.2006.21.613
66. Dustin ML. T-cell activation through immunological synapses and kinapses. Immunological Reviews. 2008 Feb 7;221(1):77–89. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00589.x
67. Allison JP. CD28-B7 interactions in T-cell activation. Current Opinion in Immunology. 1994 Jun;6(3):414–9. doi:10.1016/0952-7915(94)90120-1
68. Kapina MA, Shepelkova GS, Mischenko V V, Sayles P, Bogacheva P, Winslow G, et al. CD27low CD4 T Lymphocytes That Accumulate in the Mouse Lungs during Mycobacterial Infection Differentiate from CD27high Precursors In Situ, Produce IFN-γ, and Protect the Host against Tuberculosis Infection. The Journal of Immunology. 2007 Jan 15;178(2):976–85. doi:10.4049/jimmunol.178.2.976
69. Schluger NW. Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis. Respiratory Research. 2001 Mar 29;2(3):157. doi:10.1186/rr53
70. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The Biological Functions of T Helper 17 Cell Effector Cytokines in Inflammation. Immunity. 2008 Apr;28(4):454–67. doi:10.1016/j.immuni.2008.03.004
71. Cooper AM. T cells in mycobacterial infection and disease. Current Opinion in Immunology. 2009 Aug;21(4):378–84. doi:10.1016/j.coi.2009.06.004
72. Jenkins MR, Griffiths GM. The synapse and cytolytic machinery of cytotoxic T cells. Current Opinion in Immunology. 2010 Jun;22(3):308–13. doi:10.1016/j.coi.2010.02.008
73. Lord SJ, Rajotte R V., Korbutt GS, Bleackley RC. Granzyme B: a natural born killer. Immunological Reviews. 2003 Jun 12;193(1):31–8. doi:10.1034/j.1600-065X.2003.00044.x
74. Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. Journal of Experimental Medicine. 1983 Sep 1;158(3):670–89. doi:10.1084/jem.158.3.670
75. Abebe F, Belay M, Legesse M, K. L. M. C. F, Ottenhoff THM. IgA and IgG against Mycobacterium tuberculosis Rv2031 discriminate between pulmonary tuberculosis patients, Mycobacterium tuberculosis-infected and non-infected individuals. PLoS One. 2018 Jan 26;13(1):e0190989. doi:10.1371/journal.pone.0190989
76. Krause R, Ogongo P, Tezera L, Ahmed M, Mbano I, Chambers M, et al. B cell heterogeneity in human tuberculosis highlights compartment-specific phenotype and functional roles. Communications Biology. 2024 May 16;7(1):584. doi:10.1038/s42003-024-06282-7
77. Bénard A, Sakwa I, Schierloh P, Colom A, Mercier I, Tailleux L, et al. B Cells Producing Type I IFN Modulate Macrophage Polarization in Tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018 Mar 15;197(6):801–13. doi:10.1164/rccm.201707-1475OC
78. Lu LL, Chung AW, Rosebrock TR, Ghebremichael M, Yu WH, Grace PS, et al. A Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. Cell. 2016 Oct;167(2):433-443.e14. doi:10.1016/j.cell.2016.08.072
79. Grace PS, Peters JM, Sixsmith J, Lu R, Irvine EB, Luedeman C, et al. Antibody-Fab and -Fc features promote Mycobacterium tuberculosis restriction. Immunity. 2025 Jun;58(6):1586-1597.e5. doi:10.1016/j.immuni.2025.05.004
80. Irvine EB, Nikolov A, Khan MZ, Peters JM, Lu R, Sixsmith J, et al. Fc-engineered antibodies promote neutrophil-dependent control of Mycobacterium tuberculosis. Nature Microbiology. 2024 Aug 22;9(9):2369–82. doi:10.1038/s41564-024-01777-9
81. Peyron P, Vaubourgeix J, Poquet Y, Levillain F, Botanch C, Bardou F, et al. Foamy Macrophages from Tuberculous Patients' Granulomas Constitute a Nutrient-Rich Reservoir for M. tuberculosis Persistence. PLoS Pathogens. 2008 Nov 11;4(11):e1000204. doi:10.1371/journal.ppat.1000204
82. Chang JC, Miner MD, Pandey AK, Gill WP, Harik NS, Sassetti CM, et al. *igr* Genes and *Mycobacterium tuberculosis* Cholesterol Metabolism. Journal of Bacteriology. 2009 Aug 15;191(16):5232–9. doi:10.1128/JB.00452-09
83. Griffin JE, Pandey AK, Gilmore SA, Mizrahi V, Mckinney JD, Bertozzi CR, et al. Cholesterol Catabolism by Mycobacterium tuberculosis Requires Transcriptional and Metabolic Adaptations. Cell Chemical Biology. 2012 Feb;19(2):218–27. doi:10.1016/j.chembiol.2011.12.016
84. Puissegur MP, Lay G, Gilleron M, Botella L, Nigou J, Marrakchi H, et al. Mycobacterial Lipomannan Induces Granuloma Macrophage Fusion via a TLR2-Dependent, ADAM9- and β1 Integrin-Mediated Pathway. The Journal of Immunology. 2007 Mar 1;178(5):3161–9. doi:10.4049/jimmunol.178.5.3161
85. Lay G, Poquet Y, Salek-Peyron P, Puissegur M, Botanch C, Bon H, et al. Langhans giant cells from *M. tuberculosis* induced human granulomas cannot mediate mycobacterial uptake. Journal of Pathology. 2007 Jan 17;211(1):76–85. doi:10.1002/path.2092
86. Wolf AJ, Desvignes L, Linas B, Banaiee N, Tamura T, Takatsu K, et al. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. Journal of Experimental Medicine. 2008 Jan 21;205(1):105–15. doi:10.1084/jem.20071367
87. Randhawa PS. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: An in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. Pathology. 1990;22(3):153–5. doi:10.3109/00313029009063555
88. Egen JG, Rothfuchs AG, Feng CG, Winter N, Sher A,

Germain RN. Macrophage and T Cell Dynamics during the Development and Disintegration of Mycobacterial Granulomas. Immunity. 2008 Feb;28(2):271–84. doi:10.1016/j.immuni.2007.12.010

89. Maglione PJ, Xu J, Chan J. B Cells Moderate Inflammatory Progression and Enhance Bacterial Containment upon Pulmonary Challenge with *Mycobacterium tuberculosis*. The Journal of Immunology. 2007 Jun 1;178(11):7222–34. doi:10.4049/jimmunol.178.11.7222
90. Flynn JL, Chan J, Lin PL. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. Mucosal Immunology. 2011;4(3):271–8. doi:10.1038/mi.2011.14 PubMed PMID: 21430653.
91. Lin PL, Rodgers M, Smith L, Bigbee M, Myers A, Bigbee C, et al. Quantitative Comparison of Active and Latent Tuberculosis in the Cynomolgus Macaque Model. Infection and Immunity. 2009 Oct;77(10):4631–42. doi:10.1128/IAI.00592-09
92. Ulrichs T, Kaufmann SH. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. Journal of Pathology. 2006 Jan 17;208(2):261–9. doi:10.1002/path.1906
93. Russell DG, Cardona PJ, Kim MJ, Allain S, Altare F. Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. Nature Immunology. 2009 Sep 19;10(9):943–8. doi:10.1038/ni.1781
94. Eum SY, Kong JH, Hong MS, Lee YJ, Kim JH, Hwang SH, et al. Neutrophils Are the Predominant Infected Phagocytic Cells in the Airways of Patients With Active Pulmonary TB. Chest. 2010 Jan;137(1):122–8. doi:10.1378/chest.09-0903

BÖLÜM 8

LEPRA İMMÜNOPATOGENEZİ

Gönül ASLAN [1]

1. GİRİŞ

Mycobacterium leprae veya *Mycobacterium lepromatosis*'in etken olduğu lepra, cüzzam veya Hansen hastalığı, başlıca cilt ve periferik sinirleri etkileyen kronik, bulaşıcı bir hastalıktır. *M. leprae*, makrofajlar ve Schwann hücrelerine tropizm gösteren esas olarak deriyi ve periferik sinirleri etkileyen, ileri evrelerde deformitelere ve sakatlıklara yol açan bir bakteridir ve lepra, insanlığın bilinen en eski hastalıklarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) otuz yıl önce çoklu ilaç tedavisini uygulamaya koymasından bu yana lepra tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen, her yıl dünya genelinde 140'tan fazla ülkede 200.000'den fazla yeni lepra vakası bildirilmeye devam etmektedir. Lepra, özellikle birçok az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1, 2). Lepra, *M. leprae* ile konak immün sistemi arasındaki etkileşimin olağanüstü geniş bir immünolojik spektrum oluşturması nedeniyle, konak bağışıklık yanıtı ile enfeksiyon arasındaki etkileşimi incelemek için ideal bir model olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, enfeksiyondaki basil yükü ile konağın farklı bağışıklık tepkileri arasındaki karşılıklı ilişkinin araştırılmasında immünologlar tarafından ideal bir hastalık modeli olarak değerlendirilmektedir. Ancak, bu hastalık için ideal bir hayvan modelinin bulunmaması nedeniyle lepranın immünopatogenezi, belirsizliğini korumaktadır (3).

Hastalığın klinik ve histopatolojik çeşitliliği, yalnızca patojenin biyolojik özelliklerinin değil, konağın doğuştan gelen ve kazanılmış immün yanıtlarının niteliği, sürekliliği ve birbirleriyle etkileşiminin hastalık fenotipini nasıl şekillendirdiğini çarpıcı biçimde ortaya koymaktadır. Bu yönüyle lepra immünopatogenezi; patojenin tanınması, hücresel immünitenin farklılaşması, sitokin ağlarının düzenlenmesi, immün tolerans ve immünopatolojik doku hasarı arasındaki hassas dengeyi aynı hastalık spektrumu içerisinde inceleme olanağı sağlayarak, konak savunmasının yalnızca enfeksiyöz ajanın ortadan kaldırılmasından ibaret olmadığını, koruyucu immünite ile immünopatoloji arasındaki dengenin hastalığın seyrini belirlediğini gösteren paradigmatik bir model niteliğindedir. Bu bölümde, söz konusu konak–patojen etkileşimleri ve bunların klinik yansımaları güncel immünolojik bilgiler ışığında değerlendirilecektir.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Lepra, DSÖ tarafından gelişmekte olan ülkelerde büyük bir tehdit olarak kabul edilen altı hastalıktan biri olarak ilan edilmiştir. Lepra günümüzde 140'tan fazla ülkede görülmeye devam etmekte ve yılda yaklaşık 200.000 yeni olgu bildirilmektedir. 2024 yılındabildirilen 172.717 yeni olgunun (veri bildiren 188 ülke/bölge) bölgesel dağılımına baktığımızda, olguların 109.597'sinin (%63,5) Güneydoğu Asya Bölgesi'nde, 23.593'ünün (%13,7) Amerika'da, 19.171'inin (%11,1) Afrika'da, 17.822'sinin (%10,3), Batı Pasifik Bölgesi'nde, 2.409'unun (%1,4) Doğu Akdeniz bölgesi'nde ve 79'unun (%0,05) Avrupa'da olduğu görülmektedir (Şekil 1).

Lepranın halen aktif bulaş zincirini sürdürdüğünün üç kritik epidemiyolojik göstergesi; (1) çocuk olgularının varlığı (%5,4) toplumda yakın zamanda bu-

[1] Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., drgaslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1221-7907
DOI: 10.37609/akya.4452.c22989

yanıtın yetersiz veya düzenleyici bir profile kayması basilin persistansını ve yayılımını kolaylaştırmakta; buna karşılık, aşırı veya düzensiz inflamatuvar yanıt özellikle periferik sinirlerde kalıcı hasarın gelişimine katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla leprada temel biyolojik sorun yalnızca *M. leprae*'nin ortadan kaldırılması değil, koruyucu immünite ile immünopatolojik hasar arasındaki dengenin anlaşılması ve yönetilmesidir. Gelecekte genomik, transkriptomik, tek hücreli analizler ve immün fenotipleme gibi yüksek çözünürlüklü yaklaşımların birlikte kullanılması, hastalık spektrumunun ve reaksiyonların altında yatan hücresel ve moleküler ağların daha ayrıntılı tanımlanmasına, hastalık progresyonu ve sinir hasarı açısından öngördürücü biyobelirteçlerin geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Özellikle bireysel immün yanıt profiline dayalı biyobelirteçlerin tanımlanması, yalnızca tanısal doğruluğun artırılması açısından değil, reaksiyon ve nörolojik komplikasyon riski yüksek hastaların erken belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş izlem stratejilerinin geliştirilmesi açısından da önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra, konak immün yanıtının belirli basamaklarını hedefleyen immünomodülatör yaklaşımların antimikrobiyal tedaviyle birlikte değerlendirilmesi, basil yükünü azaltmanın ötesinde sinir hasarını ve kalıcı engelliliği önlemeye yönelik yeni tedavi paradigmalarının geliştirilmesi açısından umut vadetmektedir. Bu nedenle lepranın gelecekteki araştırma gündemi, patojenin eliminasyonundan konak yanıtının hassas biçimde yönlendirilmesine doğru genişlemeli; immünolojik heterojenliğin daha iyi anlaşılması, erken risk öngörüsü ve hedefe yönelik müdahalelerin geliştirilmesi, hastalığın neden olduğu kalıcı nörolojik sekellerin ve engelliliğin azaltılmasında temel araştırma alanları olarak önceliklendirilmelidir.

10. KAYNAKLAR

1. Mi, Z., Liu, H., Zhang, F. (2024). Advances in the pathogenic, genetic and immunological studies of leprosy. *hLife*, *2*(1), 6-17. doi.org/10.1016/j.hlife.2023.10.003.
2. Cabral, N., de Figueiredo, V., Gandini, M., de Souza, C. F., Medeiros, R. A., Lery, L. M. S., Lara FA, de Macedo CS., Pessolani MCV., Pereira, G. M. B. (2022). Modulation of the response to Mycobacterium leprae and pathogenesis of leprosy. *Frontiers in microbiology*, 2;*13*: 918009. doi: 10.3389/fmicb.2022.918009.
3. Mi, Z., Liu, H., Zhang, F. (2020). Advances in the immunology and genetics of leprosy. *Frontiers in immunology*, 16:*11*:567. doi: 10.3389/fimmu.2020.00567
4. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2024: Beyond zero cases—what elimination of leprosy really means. Wkly Epidemiol Rec. 2025;100(37):365-384. https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/b4ad088c-c66a-46b9-ac80-30576097b57b/content (Erişim tarihi: 02.07.2026).
5. Grijsen, M. L., Nguyen, T. H., Pinheiro, R. O., Singh, P., Lambert, S. M., Walker, S. L., Geluk, A. (2024). The Leprosy. *Nature Reviews Disease Primers*, 28:*10*(1):90. doi: 10.1038/s41572-024-00575-1.
6. Hasker, E., Cambau, E., Geluk, A., de Jong, B. C., Barreto, J., van Brakel, W., ... & Vollset, M. (2025). Interrupting transmission of Mycobacterium leprae: synthesis of new evidence and research recommendations. *Leprosy Review*, *96*(2), e2025034.
7. World Health Organization. Target product profile for a diagnostic test to detect Mycobacterium leprae infection among asymptomatic household and familial contacts of leprosy patients. 2023. https://www.who.int/publications/i/item/9789240074231 (Erişim tarihi: 02.07.2026).
8. Ansari A, Kumar R, Ray SK, Patel A, Dwivedi P, Ghosh A, Machado E, Suffys PN, Singh P. (2025) Genetic variability, genotyping, and genomics of Mycobacterium leprae. FEMS Microbiol Rev. Jan 14;49:fuaf012. doi: 10.1093/femsre/fuaf012.
9. Aslan, G. (2023). Lepra: İhmal Edilmiş Eski Bir Hastalık. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, *53*(4).
10. Han, X. Y., Seo, Y. H., Sizer, K. C., Schoberle, T., May, G. S., Spencer, J. S., Nair, R. G. (2008). A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. *American journal of clinical pathology*, *130*(6), 856-864. doi: 10.1309/AJCPP72FJZZRRVMM.
11. Spencer JS, Brennan PJ. (2011). The role of Mycobacterium leprae phenolic glycolipid I (PGL-I) in serodiagnosis and in the pathogenesis of leprosy. Lepr Rev. Dec;82(4):344-57.
12. Froes LAR Junior ., Sotto, M. N.,Trindade, M. A. B. (2022). Leprosy: clinical and immunopathological characteristics. *Anais brasileiros de dermatologia*, *97*(3), 338-347. doi: 10.1016/j.abd.2021.08.006
13. Ridley DS, Jopling WH. (1966). Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 34(3):255-73.
14. Modlin, R. L. (1994). Th1-Th2 paradigm: insights from leprosy. *Journal of Investigative Dermatology*, *102*(6), 828-832. doi: 10.1111/1523-1747.ep12381958.
15. Froes, L. A. R., Sotto, M. N., Trindade, M. A. B. (2025). Leprosy in the 21st century: a comprehensive review of immunological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, *67*, e74. doi: 10.1590/S1678-9946202567074.
16. Doz-Deblauwe, É., Carreras, F., Arbues, A., Remot, A., Epardaud, M., Malaga, W., ... & Winter, N. (2019). CR3 engaged by PGL-I triggers syk-calcineurin-NFATc to rewire the innate immune response in leprosy. *Frontiers in Immunology*, *10*, 2913. doi: 10.3389/

fimmu.2019.02913. PMID: 31921172.

17. Silva, M. J. A., Silva, C. S., Brasil, T. P., Alves, A. K., Dos Santos, E. C., Frota, C. C., ... & Lima, L. N. G. C. (2024). An update on leprosy immunopathogenesis: systematic review. *Frontiers in Immunology*, 6:*15*: 1416177. doi: 10.3389/fimmu.2024.1416177.
18. de Sousa, J. R., Lucena Neto, F. D., Sotto, M. N., Quaresma, J. A. S. (2018). Immunohistochemical characterization of the M4 macrophage population in leprosy skin lesions. *BMC infectious diseases*, 15;*18*(1): 576. doi: 10.1186/s12879-018-3478-x.
19. Montoya, D., Cruz, D., Teles, R. M., Lee, D. J., Ochoa, M. T., Krutzik, S. R., ... & Modlin, R. L. (2009). Divergence of macrophage phagocytic and antimicrobial programs in leprosy. *Cell host & microbe*, 22;6(4):343-353. doi: 10.1016/j.chom.2009.09.002.
20. Alrehaili, J. (2023). Leprosy classification, clinical features, epidemiology, and host immunological responses: failure of eradication in 2023. *Cureus*, 6;*15*(9). doi: 10.7759/cureus.44767.
21. Souza Jd, Sousa JR, Hirai KE, Silva LM, Fuzii HT, Dias LB Jr, Carneiro FR, Aarão TL, Quaresma JA. E-selectin and P-selectin expression in endothelium of leprosy skin lesions. Acta Trop. 2015 Sep;149:227-31. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.06.002. Epub 2015 Jun 5. PMID: 26051909.
22. de Sousa J, Sousa Aarão TL, Rodrigues de Sousa J, Hirai KE, Silva LM, Dias LB Jr, Oliveira Carneiro FR, Fuzii HT, Quaresma JA. Endothelium adhesion molecules ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 and VLA-4 expression in leprosy. Microb Pathog. 2017 Mar;104:116-124. doi: 10.1016/j.micpath.2017.01.021. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28088473.
23. Dewi, D. A. R., Djatmiko, C. B. P., Rachmawati, I., Arkania, N., Wiliantari, N. M., Nadhira, F., (2023). Immunopathogenesis of Type 1 and Type 2 Leprosy Reaction: An Update Review. Cureus. 21;15(11):e49155. doi: 10.7759/cureus.49155.
24. Serrano-Coll, H., Wan, E. L., Restrepo-Rivera, L., Cardona-Castro, N. (2024). Leprosy reactions: unraveling immunological mechanisms underlying tissue damage in leprosy patients. *Pathogens and Disease,7*; *82:* ftae013. doi: 10.1093/femspd/ftae013.

BÖLÜM 9

TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİLERDE İMMÜNOPATOGENEZ

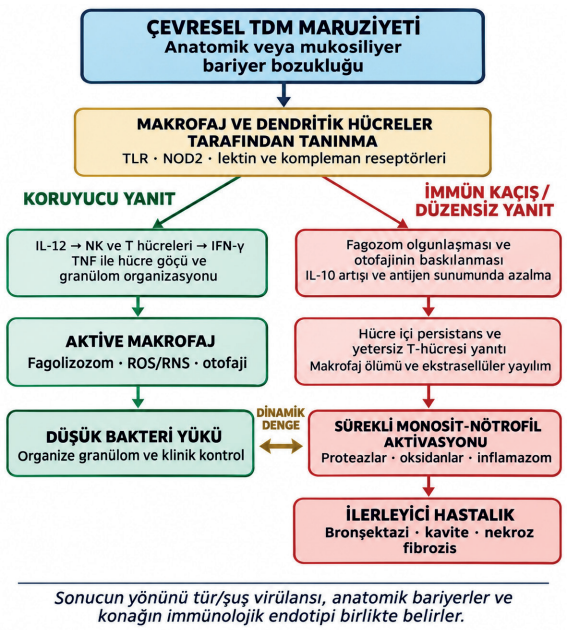
Görkem YAMAN [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM), *Mycobacterium tuberculosis* kompleks ve *Mycobacterium leprae* dışındaki mikobakterileri tanımlayan, taksonomik ve biyolojik olarak oldukça heterojen bir gruptur. Toprakta, doğal ve şebeke sularında, biyofilmlerde ve aerosollerde bulunurlar. İnsanların TDM'lerle karşılaşması yaygın olmasına karşın klinik hastalık seyrektir. Bu gözlem, patogenezin yalnız mikroorganizmanın varlığıyla değil; maruziyet dozu ve yolu, tür ve suşun virülansı, anatomik bariyerler ve konağın bağışıklık yanıtıyla belirlendiğini gösterir (1,2).

TDM hastalığı en sık akciğerleri etkiler; ayrıca servikal lenfadenit, deri-yumuşak doku enfeksiyonu, kemik-eklem enfeksiyonu ve özellikle hücresel bağışıklığı bozulmuş kişilerde dissemine hastalık gelişebilir. Solunum örneğinde TDM saptanması tek başına hastalık anlamına gelmez; çevresel kontaminasyon, geçici taşınma ve kalıcı kolonizasyon ile ilerleyici hastalık arasında bir süreklilik vardır. Klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik ölçütlerin birlikte değerlendirilmesi bu nedenle zorunludur (2,3).

TDM immünopatogenezi çoğu zaman "fırsatçı mikroorganizma–zayıf konak" modeliyle açıklansa da bu yaklaşım eksiktir. Bir uçta IL-12–IFN-γ ekseninin ağır kusurları veya ileri $CD4^+$ T-hücresi kaybı nedeniyle mikobakterinin kontrol edilemediği dissemine hastalık; diğer uçta ise kısmen korunmuş fakat etkisiz, sürekli ve dokuya zarar veren inflamasyonun eşlik ettiği kronik akciğer hastalığı bulunur. Dolayısıyla klinik tablo, antimikrobiyal etkinlik ile inflamatuvar hasar arasındaki dengenin sonucudur. Koruyucu yanıt ile ilerleyici hastalık arasındaki dinamik denge Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. TDM'ye karşı koruyucu bağışıklık ile ilerleyici hastalık arasındaki denge

2. İLK TEMAS: ANATOMİK BARİYERLER VE ENFEKSİYONUN BAŞLAMASI

Akciğer TDM hastalığında ilk savunma; burun ve bronş ağacının fiziksel filtrasyonu, mukosiliyer temizlenme, öksürük refleksi, hava yolu yüzey sıvısı, mü-

[1] Prof. Dr., İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., gorkem.yaman@bakircay.edu.tr, ORCID iD: 0009-0004-5777-8240

DOI: 10.37609/akya.4452.c22990

bilir (16, 17). Bu nedenle gelecekteki biyobelirteçler; mikrobiyal yük, T-hücresi işlevi, miyeloid aktivasyon, doku hasarı ve anatomik hastalık şiddetini birlikte değerlendiren bileşik paneller şeklinde tasarlanmalıdır.

Konak yönelimli tedavilerin amacı yalnız bağışıklığı "artırmak" değil, etkili mikrobisidal yanıtı güçlendirirken patolojik inflamasyonu azaltmaktır. IFN-γ, belirli IFN-γ üretim kusurlarında yararlı olabilse de IFN-γ reseptör veya STAT1 yanıt kusurlarında etkisiz kalabilir. Anti-IFN-γ otoantikorlarında B-hücresi hedefli tedaviler ve diğer immünmodülatörler dirençli olgularda kullanılmış olmakla birlikte kanıtlar kontrollü çalışmalardan çok olgu serilerine dayanmaktadır. Otofaji, immünometabolizma, inflamazom ve nötrofil proteazlarını hedefleyen yaklaşımlar deneysel açıdan umut vericidir; fakat mikobakteri kontrolünü zayıflatmadan doku hasarını azaltabilecek terapötik pencerenin tanımlanması gerekir (8, 9, 32).

Klinik pratikte immünopatogenez bilgisinin bugün için en güçlü karşılığı risk fenotiplemesidir. Genç yaşta, tekrarlayan veya dissemine TDM; alışılmadık tür; aile öyküsü; BCG komplikasyonu; Salmonella veya invaziv fungal enfeksiyon birlikteliği; monositopeni, NK/B-hücresi düşüklüğü ya da miyelodisplazi, hedefli immünolojik ve genetik değerlendirme gerektirir. İzole kronik akciğer hastalığında ise mukosiliyer işlev, bronşektazi etiyolojisi, CFTR ilişkili hastalık, aspirasyon ve eşlik eden immünsüpresyon ön planda değerlendirilmelidir.

13. SONUÇ

TDM hastalığı, çevresel karşılaşmanın ötesinde çok katmanlı bir konak–patojen etkileşiminin sonucudur. Epitel ve mukosiliyer bariyerler ilk eşiği; makrofaj fagolizozomal işlevi ve otofaji hücre içi kontrolü; IL-12–IFN-γ–TNF ekseni ile T hücreleri ise organize ve sürdürülebilir bağışıklığı belirler. TDM'ler bu savunmaları fagozom olgunlaşmasını geciktirerek, hücre duvarı lipidleriyle sinyali değiştirerek, otofaji ve hücre ölümünü yönlendirerek aşabilir. Koruyucu yanıtın yetersizliği persistans ve yayılmaya, kontrolsüz miyeloid ve nötrofilik yanıt ise bronş hasarı, nekroz ve fibrozise yol açar.

TDM'lerin tür ve suş düzeyindeki heterojenliği, tek bir immünopatogenez modelinin tüm enfeksiyonlara uygulanmasını engeller. MAC'ta sessiz hücre içi kalıcılık ve düzenleyici sitokinler; *M. abscessus*'ta düz–pürtüklü morfotip dönüşümü, kordon oluşumu ve nötrofilik hasar farklı ağırlıklar kazanır. Doğuştan veya edinilmiş IFN-γ bağışıklığı bozuklukları ise dissemine hastalığın merkezindedir. Gelecekte etkili tedavi, antimikrobiyal rejimlerin konağın immünolojik endotipiyle birlikte değerlendirilmesini ve mikrobiyal kontrol ile doku korunması arasındaki dengenin hedeflenmesini gerektirecektir.

14. KAYNAKLAR

1. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, et al. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:303. doi:10.3389/fimmu.2020.00303.
2. Cowman S, van Ingen J, Griffith DE, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2019;54(1):1900250. doi:10.1183/13993003.00250-2019.
3. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(4):e1-e36. doi:10.1093/cid/ciaa241.
4. Shamaei M, Mirsaeidi M. Nontuberculous mycobacteria, macrophages, and host innate immune response. *Infection and Immunity*. 2021;89(8):e00812-20. doi:10.1128/IAI.00812-20.
5. Prasla Z, Sutliff RL, Sadikot RT. Macrophage signaling pathways in pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2020;63(2):144-151. doi:10.1165/rcmb.2019-0241TR.
6. Wang Z, Sun X, Lin Y, et al. Stealth in non-tuberculous mycobacteria: clever challengers to the immune system. *Microbiological Research*. 2025;292:128039. doi:10.1016/j.micres.2024.128039.
7. Lee JY, Lee MS, Kim DJ, et al. Nucleotide-binding oligomerization domain 2 contributes to limiting growth of *Mycobacterium abscessus* in the lung of mice by regulating cytokines and nitric oxide production. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1477. doi:10.3389/fimmu.2017.01477.
8. Park HE, Lee W, Choi S, et al. Modulating macrophage function to reinforce host innate resistance against *Mycobacterium avium* complex infection. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:931876. doi:10.3389/fimmu.2022.931876.
9. Silwal P, Kim IS, Jo EK. Autophagy and host defense in nontuberculous mycobacterial infection. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:728742. doi:10.3389/fimmu.2021.728742.
10. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Human*

Genetics. 2020;139(6-7):993-1000. doi:10.1007/s00439-020-02120-y.
11. Rottman M, Catherinot E, Hochedez P, et al. Importance of T cells, gamma interferon, and tumor necrosis factor in immune control of the rapid grower *Mycobacterium abscessus* in C57BL/6 mice. *Infection and Immunity*. 2007;75(12):5898-5907. doi:10.1128/IAI.00014-07.
12. Bernut A, Nguyen-Chi M, Halloum I, et al. *Mycobacterium abscessus-induced* granuloma formation is strictly dependent on TNF signaling and neutrophil trafficking. *PLOS Pathogens*. 2016;12(11):e1005986. doi:10.1371/journal.ppat.1005986.
13. Lim A, Allison C, Price P, et al. Susceptibility to pulmonary disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare* complex may reflect low IL-17 and high IL-10 responses rather than Th1 deficiency. *Clinical Immunology*. 2010;137(2):296-302. doi:10.1016/j.clim.2010.07.011.
14. Gramegna A, Lombardi A, Lorè NI, et al. Innate and adaptive lymphocytes in non-tuberculous mycobacteria lung disease: a review. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:927049. doi:10.3389/fimmu.2022.927049.
15. Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clinics in Chest Medicine*. 2015;36(1):91-99. doi:10.1016/j.ccm.2014.11.002.
16. Lindestam Arlehamn CS, Benson B, Kuan R, et al. T-cell deficiency and hyperinflammatory monocyte responses associate with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1016038. doi:10.3389/fimmu.2022.1016038.
17. Koh J, Kim S, Kim JY, et al. Immunologic features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease based on spatially resolved whole transcriptomics. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024;24(1):392. doi:10.1186/s12890-024-03207-2.
18. Alkarni M, Lipman M, Lowe DM. The roles of neutrophils in non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2023;22(1):14. doi:10.1186/s12941-023-00562-6.
19. Inomata T, Konno S, Nagai K, et al. Neutrophil predominance in bronchoalveolar lavage fluid is associated with disease severity and progression of HRCT findings in pulmonary *Mycobacterium avium* infection. *PLOS ONE*. 2018;13(2):e0190189. doi:10.1371/journal.pone.0190189.
20. Sweet L, Schorey JS. Glycopeptidolipids from *Mycobacterium avium* promote macrophage activation in a TLR2- and MyD88-dependent manner. *Journal of Leukocyte Biology*. 2006;80(2):415-423. doi:10.1189/jlb.1205702.
21. Cebula BR, Rocco JM, Maslow JN, et al. *Mycobacterium avium* serovars 2 and 8 infections elicit unique activation of the host macrophage immune responses. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012;31(12):3407-3412. doi:10.1007/s10096-012-1709-4.
22. Johansen MD, Herrmann JL, Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;18(7):392-407. doi:10.1038/s41579-020-0331-1.
23. Roux AL, Viljoen A, Bah A, et al. The distinct fate of smooth and rough *Mycobacterium abscessus* variants inside macrophages. *Open Biology*. 2016;6(11):160185. doi:10.1098/rsob.160185.
24. Kam JY, Hortle E, Krogman E, et al. Rough and smooth variants of *Mycobacterium abscessus* are differentially controlled by host immunity during chronic infection of adult zebrafish. *Nature Communications*. 2022;13(1):952. doi:10.1038/s41467-022-28638-5.
25. Szymanski EP, Leung JM, Fowler CJ, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: a multisystem, multigenic disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(5):618-628. doi:10.1164/rccm.201502-0387OC.
26. Namkoong H, Holland SM. Host susceptibility to nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2023;44(4):723-730. doi:10.1016/j.ccm.2023.07.002.
27. Noma K, Mizoguchi Y, Tsumura M, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: state of the art. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(11):1429-1434. doi:10.1016/j.cmi.2022.03.004.
28. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood*. 2011;118(10):2653-2655. doi:10.1182/blood-2011-05-356352.
29. Calvo KR, Hickstein DD. The spectrum of GATA2 deficiency syndrome. *Blood*. 2023;141(13):1524-1532. doi:10.1182/blood.2022017764.
30. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(8):725-734. doi:10.1056/NEJMoa1111160.
31. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerging Infectious Diseases*. 2009;15(10):1556-1561. doi:10.3201/eid1510.090310.
32. Honda JR, Alper S, Bai X, et al. Acquired and genetic host susceptibility factors and microbial pathogenic factors that predispose to nontuberculous mycobacterial infections. *Current Opinion in Immunology*. 2018;54:66-73. doi:10.1016/j.coi.2018.06.001.

BÖLÜM 10

MİKOBAKTERİYEL ENFEKSİYONLARDA KONAĞA AİT FAKTÖRLER

Deniz GAZEL [1]

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin latent tüberküloz enfeksiyonu taşıdığı tahmin edilmektedir (1, 2). Ancak çoğu kişide immün sistem enfeksiyonu kontrol altına almakta veya latent enfeksiyon şeklinde sınırlamaktadır (3). Aktif tüberküloz hastalığı gelişme riski özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde artmaktadır (4). Tüberküloz (TB) hastalarının büyük kısmını erişkinler oluşturmakta olup erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha yüksektir. TB hastalığı Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile yaşayan bireylerde en önemli ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). Mikobakteriyel enfeksiyonların gelişiminde çevresel maruziyet yaygın olmasına rağmen, hastalık oluşumu büyük ölçüde konak bağışıklık yanıtı ve predispozan faktörlere bağlıdır (4).

2. DEMOGRAFİK FAKTÖRLER

2.1. Yaş

Çocukluk çağı TB'sinde yaş, hastalık progresyonunu belirleyen önemli bir faktördür. Özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda erken yaş döneminde hücresel immünitenin tam olgunlaşmamış olması, Th1/IFN-γ yanıtının ve etkin granülom oluşumunun yetersizliği nedeniyle *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) enfeksiyonunun aktif hastalığa progresyon riski artmaktadır. Bu nedenle küçük çocuklarda miliyer TB ve TB menenjiti gibi dissemine formlar daha sık görülmektedir. Çocuklar, TB enfeksiyonu ve hastalığı açısından yüksek risk altındadır (5, 6). Özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda ev içi temas en önemli bulaş kaynağıdır. Hastalık çoğunlukla primer enfeksiyondan sonraki ilk yıl içinde gelişir ve TB'ye bağlı mortalite en yüksek bebeklik döneminde görülür. Bu nedenle küçük çocuklar, temaslı taramalarında öncelikli risk grubunu oluşturmaktadır (7). İleri yaş grubunda (65 yaş ve üstü) ise immünosenesans olarak tanımlanan yaşa bağlı immün sistem zayıflaması nedeniyle TB gelişme riski yeniden artmaktadır. Yaşlı bireylerde hücresel immünitenin azalması, komorbid hastalıkların sık görülmesi, malnütrisyon, kronik inflamasyon ve latent enfeksiyonların reaktivasyonu bu artışın temel nedenleri arasında sayılmaktadır (8).

2.2. Cinsiyet

Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle TB gelişiminde erkek cinsiyetin belirgin bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. 2025 yılında yayımlanan geniş kapsamlı bir meta-analizde erişkin erkeklerde TB enfeksiyonu gelişme riskinin kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmada bu farklılığın özellikle ergenlik sonrası dönemde ortaya çıktığı ve yaş ilerledikçe daha belirgin hale geldiği bildirilmiştir. Yaklaşık 30 yaş civarında erkeklerde enfeksiyon dönüşüm oranının kadınlara göre yaklaşık 1,4 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (9). Ayrıca erkeklerde sigara kullanımı, alkol tüketimi gibi çevresel ve sosyodemografik faktörlerin de TB sıklığını artırdığı bildirilmektedir (10). Erişkin çağda görülen TB olgularının dünya genelinde yaklaşık üçte ikisinin erkeklerde ortaya çıktığı bildirilmektedir (9, 11). Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) enfeksiyonlarında ise farklı epidemiyolojik özellikler dikkat çekmek-

[1] Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., denizgazel@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-2764-3113
DOI: 10.37609/akya.4452.c22991

siyonu, intravenöz madde kullanımı ve yoğun yaşam koşulları nedeniyle TB riski daha da artmaktadır (75). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde hızlı kentleşme ve sosyoekonomik eşitsizlikler, hastalık yükünün düşük gelirli toplumlarda yoğunlaşmasına katkı sağlamaktadır (7). Sağlık çalışanlarında da TB riski yüksek bulunmuştur. Bir meta-analizde latent TB riski yaklaşık 2,3 kat, aktif TB gelişme riski ise yaklaşık 3 kat daha yüksek saptanmıştır (76).

8. SONUÇ

Mikobakteriyel enfeksiyonların gelişiminde konağa ait demografik, immünolojik, genetik, sosyal ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Bu risk faktörlerinin bilinmesi, erken tanı, korunma ve uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025 (Internet). Geneva: World Health Organization; 2025. (02/05/2026 tarihinde who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025 adresinden ulaşılmıştır).
2. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS medicine*. 2016;13(10):e1002152.
3. Emery JC, Richards AS, Dale KD, et al. Self-clearance of Mycobacterium tuberculosis infection: implications for lifetime risk and population at-risk of tuberculosis disease. *Proceedings of the Royal Society B*. 2021;288(1943):20201635.
4. Asgharzadeh V, Seyyed Rezaei SA, Asgharzadeh M, et al. Host risk factors for tuberculosis. *Infectious Disorders Drug Targets*. 2025;25(4):e18715265304343. doi:10.2174/0118715265304343240722190414
5. Brailey M. A study of tuberculous infection and mortality in the children of tuberculous households. *American Journal of Epidemiology*. 1940;31(1):1–43.
6. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(4):348–361. doi:10.1056/NEJMra1008049
7. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, et al. Risk factors for tuberculosis. *Pulmonary Medicine*. 2013;2013:828939. doi:10.1155/2013/828939
8. Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(7):1034-1039.
9. Rickman HM, Phiri MD, Feasey HRA, et al. Sex differences in the risk of Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis of population-based immunoreactivity surveys. *The Lancet Public Health*. 2025;10:e588-e598.
10. Chiang CY, Slama K, Enarson DA. Associations between tobacco and tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11:258–262.
11. Gupta M, Srikrishna G, Klein SL, et al. Genetic and hormonal mechanisms underlying sex-specific immune responses in tuberculosis. *Trends in Immunology*. 2022;43(8):640-656.
12. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, 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.
13. The Research Committee of the British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by Mycobacterium avium-intracellulare in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardized treatment. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(7):628–634.
14. Reich JM, Johnson RE. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere Syndrome. *Chest*. 1992;101:1605-1609.
15. Wang L, Noertjojo K, Elwood RK, et al. Tuberculosis among aboriginal and nonaboriginal persons in British Columbia. *Canadian Respiratory Journal*. 2000;7(2):151–157. doi:10.1155/2000/764721
16. Plant AJ, Krause VL, Condon JR, et al. Aborigines and tuberculosis: why they are at risk. *Australian Journal of Public Health*. 1995;19(5):487–491.
17. Clark M, Vynnycky E. The use of maximum likelihood methods to estimate the risk of tuberculous infection and disease in a Canadian First Nations population. *International Journal of Epidemiology*. 2004;33(3):477–484. doi:10.1093/ije/dyh001.
18. Greenwood CMT, Fujiwara TM, Boothroyd LJ, et al. Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. *American Journal of Human Genetics*. 2000;67(2):405–416. doi:10.1086/303012.
19. World Health Organization (2011). Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/44472
20. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV coinfection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015;5(7):a017871. doi: 10.1101/cshperspect.a017871
21. National Institutes of Health Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Disseminated Mycobacterium avium complex disease (Internet). Bethesda: National Institutes of Health; 2024. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/disseminated.

Erişim tarihi: 01.04.2026.
22. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Mycobacteria. In: Medical microbiology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
23. Kaufmann SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nature Reviews Immunology.* 2001;1(1):20-30. doi: 10.1038/35095558.
24. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication: role of immune activation. *Journal of Immunology*. 1996;157(3):1271–1278.
25. Gardam MA. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infectious Diseases*. 2003;3(3):148–155. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00545-0
26. Cisneros JR, Murray KM. Corticosteroids in tuberculosis. *Annals of Pharmacotherapy.* 1996;30(11):1298–1303. doi: 10.1177/106002809603001115
27. Shu CC, Tsai MK, Lin SW, et al. Latent tuberculosis infection increases in kidney transplantation recipients compared with transplantation candidates: a neglected perspective in tuberculosis control. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:914–923.
28. Prasad P, Sharma S, Mohanasundaram S, et al. Tuberculosis in kidney transplant candidates and recipients. *World Journal of Transplantation*. 2024;14(3):96225. doi:10.5500/wjt.v14.i3.96225
29. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;27:1266–1277. doi:10.1086/514993.
30. Jonsson J, Kühlmann-Berenzon S, Berggren I, et al. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. *European Respiratory Journal*. 2020;55:1901886. doi: 10.1183/13993003.01886-2019
31. Nepesov S, Camcıoğlu Y. Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyen duyarlılık. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2020;12(3):147–153
32. Rosain J, Kong XF, Martinez-Barricarte R, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014–2018 update. *Immunology and Cell Biology.* 2019;97:360–367. doi: 10.1111/imcb.12210
33. Casanova JL, Abel L. Lethal infectious diseases as inborn errors of immunity: toward a synthesis of the germ and genetic theories. *Annual Review of Pathology*. 2021;16:23–50. doi:10.1146/annurev-pathol-031920-101429.
34. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Human Genetics*. 2020;139(6–7):993–1000. doi:10.1007/s00439-020-02120-y
35. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(4):1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028.
36. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014;123(6):809-821.
37. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas-Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(1):241–248. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.041
38. McNicholl JM, Downer MV, Lidhayakumar V, et al. Host-pathogen interactions in emerging and reemerging infectious diseases: a genomic perspective of tuberculosis, malaria, human immunodeficiency virus infection, hepatitis B and cholera. *Annual Review of Public Health*. 2000;21:15–46. doi: 10.1146/annurev.publhealth.21.1.15.
39. Karahan ZC, Akar N. Tüberküloza genetik yatkınlık. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2002;55(2):151–162.
40. Schurz H, Naranbhai V, Yates TA, et al. Multi-ancestry meta-analysis of host genetic susceptibility to tuberculosis identifies shared genetic architecture. *eLife*. 2024;13:e84394. doi:10.7554/eLife.84394.
41. Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis. *Infection and Immunity*. 2012;80(10):3343–3359. doi:10.1128/IAI.00443-12.
42. Hu B, Wang Y, Wang Z, et al. Association of SLC11A1 polymorphisms with tuberculosis susceptibility in the Chinese Han population. *Frontiers in Genetics.* 2022;13:899124. doi:10.3389/fgene.2022.899124.
43. Li XW, Yang Y, Zhou F, et al. SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms and tuberculosis susceptibility: updated systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2011;6(1):e15831. doi:10.1371/journal.pone.0015831.
44. Gao L, Tao Y, Zhang L, et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(1):15–23.
45. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Medicine.* 2008;5(7):e152. doi:10.1371/journal.pmed.0050152
46. Barry SE, Sawka A, Maldari A, et al. Macrophage dysfunction in tuberculosis-diabetes mellitus comorbidity: a scoping review of immune dysregulation and disease progression. *Diabetology*. 2025;6(5):35.
47. Hauser AB, Stinghen AEM, Kato S, et al. Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. *Peritoneal Dialysis International.* 2008;28(Suppl 3):S183–S187
48. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Seminars in Dialysis*. 2003;16(1):38–44. doi:10.1046/j.1525-139X.2003.03010.x.
49. Alemu A, Bitew ZW, Diriba G, et al. Tuberculosis incidence in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;122:188–201.
50. Sturman J, Baharani J, Ashman J, et al. Screening for latent tuberculosis infection in patients with chronic kidney disease: a review of evidence and

current practice in the UK. *Clinical Kidney Journal*. 2025;18(7):sfaf197. doi:10.1093/ckj/sfaf197

51. Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(5):635–644.
52. Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clinics in Chest Medicine*. 2015;36(1):91–99. doi:10.1016/j.ccm.2014.11.002
53. Hamada Y, Fong CJ, Copas A, et al. Risk for development of active tuberculosis in patients with chronic airway disease: a systematic review of evidence. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2022;116(5):390–398. doi:10.1093/trstmh/trab122.
54. Ruzangi J, Iwagami M, Smeeth L, et al. The association between chronic kidney disease and tuberculosis: a comparative cohort study in England. *BMC Nephrology*. 2020;21:420.
55. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;150(5 Pt 1):1460–1462.
56. Farazi A, Jabbariasl M. Silico-tuberculosis and associated risk factors in central province of Iran. *Pan African Medical Journal*. 2015;20:333.
57. Sarkar B, Sarkar K. End tuberculosis strategy also requires initiation and integration of a national silicosis control program with the ongoing tuberculosis elimination activities: a review of the silicotuberculosis situation in India. *Journal of Biological Methods*. 2024;11(4):e99010035. doi:10.14440/jbm.2024.0053.
58. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71(Suppl 1):i1–i22.
59. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(3):378–384. doi:10.3201/eid1403.061405
60. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(4):335–342.
61. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2007;4(1):e20. doi:10.1371/journal.pmed.0040020
62. Fok A, Numata Y, Schulzer M, FitzGerald MJ. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008;12(5):480-492.
63. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:289. doi: 10.1186/1471-2458-8-289.
64. Szabo G. Alcohol's contribution to compromised immunity. *Alcohol Research and Health*. 1997;21(1):30-38.
65. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44(2):145–152. doi:10.1590/S1806-37562017000000443
66. Mishra VK, Retherford RD, Smith KR. Biomass cooking fuels and prevalence of tuberculosis in India. *International Journal of Infectious Diseases*. 1999;3(3):119-129.
67. Perez-Padilla R, Perez-Guzman C, Baez-Saldana R, et al. Cooking with biomass stoves and tuberculosis: a case control study. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(5):441–447.
68. Kolappan C, Subramani R. Association between biomass fuel and pulmonary tuberculosis: a nested case-control study. *Thorax*. 2009;64(8):705-708. doi: 10.1136/thx.2008.109405
69. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(3):286–298.
70. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *American Review of Respiratory Disease*. 1966;93(2):171–183. doi: 10.1164/arrd.1966.93.2.171.
71. Cegielski JP, Kohlmeier L, Cornoni-Huntley J. Malnutrition and tuberculosis in a nationally representative cohort of adults in the United States, 1971–1987. In: Proceedings of the 44th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene;* 1995. p.152.
72. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, et al. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *International Journal of Epidemiology*. 2010;39:149–155. doi:10.1093/ije/dyp308.
73. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, et al. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Social Science and Medicine*. 2009;68(12):2240–2246. doi: 10.1016/j.socscimed.2009.03.041.
74. Muniyandi M, Ramachandran R, Gopi PG, et al. The prevalence of tuberculosis in different economic strata: a community survey from South India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11(9):1042–1045.
75. O'Grady J, Maeurer M, Atun R, et al. Tuberculosis in prisons: anatomy of global neglect. *European Respiratory Journal*. 2011;38(4):752–754. doi: 10.1183/09031936.00041211.
76. Uden L, Barber E, Ford N, et al. Risk of tuberculosis infection and disease for health care workers: an updated meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(3):ofx137. doi:10.1093/ofid/ofx137.

BÖLÜM 11

LATENT TÜBERKÜLOZ: BAĞIŞIKLIK YANITI VE REAKTİVASYON MEKANİZMALARI

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), her yıl yaklaşık 1,5 milyon kişinin ölümüne neden olan ve vakaların çoğunluğunun gelişmekte olan ülkelerde görüldüğü, dünyanın en önemli bulaşıcı hastalık tehditlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). Hastalığın etkeni *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), esas olarak solunum yoluyla bulaşır ve insan konakçısı içinde varlığını sürdürmek için gelişmiş mekanizmalar geliştirmiştir (1). MTB'nin en önemli özelliklerinden biri de konak dokularında tipik olarak granülomatöz yapılar içinde uyku duruma geçip latent enfeksiyon oluşturmasıdır (2, 3).

Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE), dünya nüfusunun tahmini olarak dörtte birinden üçte birine kadarını etkilemekte olup, potansiyel hastalık bulaşması için geniş bir rezervuar oluşturmaktadır (3,4). LTBE'ye sahip bireylerin yaklaşık %90-95'i yaşamları boyunca asemptomatik kalırken, %5-10'u, özellikle konakçı bağışıklığı zayıfladığında, aktif tüberküloza ilerlemektedir (3, 5). Latent aşamadan aktif hastalığa bu ilerleme, konakçı bağışıklık tepkileri ile bakteriyel adaptasyon mekanizmaları arasındaki karmaşık etkileşimlerin etkilediği kritik bir geçiş noktasını temsil etmektedir (6, 7).

TB enfeksiyonunun en belirgin patolojik yapısı olan granülom, hem bakteriyel çoğalmayı sınırlayan koruyucu bir bariyer hem de basillerin varlığını sürdürmesi için potansiyel bir ortam oluşturur (4, 8). Bu organize koruyucu bariyer yapı içinde MTB metabolik olarak dormansi durumda hayatta kalabilir. Böylece immün sistemden kaçarken, aynı zamanda uygun koşullar altında yeniden aktif hale gelmeye hazır bir durumda kalır (9, 10). Bakterilerin kontrol altında tutulması ile potansiyel olarak yeniden aktif hale gelmesi arasındaki bu hassas dengeyi sağlayan immünolojik mekanizmaları anlamak, etkili müdahaleler geliştirmek için esastır (11).

LTBE'den aktif hastalığa geçiş, sadece bağışıklık kontrolünün başarısızlığı değil, bağışıklık dengesinin bozulması, granülomların parçalanması ve bakterilerin dormansi formundan aktif forma dönüşmesini içeren karmaşık bir süreçtir (3, 12). HIV koenfeksiyonu, immünosupresif tedaviler (özellikle Tümör Nekroz Faktör (TNF)-α inhibitörleri), diabetes mellitus, yetersiz beslenme ve yaşlanma dahil olmak üzere birçok risk faktörü bu geçişi tetikleyebilir (13, 14, 15). Reaktivasyonun altında yatan moleküler ve hücresel mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır ve bu durum, hastalığın ilerlemesini anlamamızda ve önleyici stratejiler oluşturmamızda önemli bir boşluk oluşturmaktadır (3, 16). Bu bölümde, LTBE'yi kontrol eden bağışıklık yanıtı mekanizmaları, enfeksiyonun yeniden aktifleşmesine yol açan yolaklar ve tetikleyiciler ile tanı, risk sınıflandırması ve tedavi müdahaleleri açısından klinik sonuçlar kapsamlı bir şekilde incelenecektir. İmmünolojik, mikrobiyolojik ve klinik bakış açılarından mevcut bilgileri bir araya getirerek, LTBE'nin patogenezini anlamak ve hastalık yönetimini iyileştirme fırsatlarını belirlemek için bir çerçeve sunulması amaçlanmaktadır.

[1] Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., yeliztanriverdi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9251-1953

DOI: 10.37609/akya.4452.c22992

tepkilerin düzenlenmesi ve metabolik yolakların hedeflenmesi yer almaktadır (11, 17). Antimikrobiyal bağışıklık tepkilerini güçlendirebilecek vitamin D takviyesi gibi yardımcı tedaviler, klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir (11, 15). LTBE'li bireylerde bağışıklık tepkilerini güçlendirmek için tasarlanmış terapötik aşılar, bir başka potansiyel yaklaşımı temsil etmektedir (3, 11). Bu stratejilerin etkinliğini kanıtlamak ve uygun hedef popülasyonları belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (11).

6. SONUÇ

Latent TB enfeksiyonu, konakçı bağışıklık kontrolü ile bakteriyel kalıcılık arasındaki hassas bir dengeyle karakterize edilen karmaşık ve dinamik bir durumdur. MTB'ye karşı bağışıklık tepkisi, doğuştan gelen ve edinsel bağışıklığın koordineli eylemlerini içerir; bu süreçte $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücreleri, sitokin ağları (özellikle IFN-γ ve TNF-α) ve granülom oluşumu, bakterinin kontrol altında tutulmasında kritik bileşenler olarak işlev görür. Latensin sürdürülmesi, sürekli bağışıklık gözetimi ve bozulmamış granülom yapısı gerektirirken; reaktivasyon ise immünosupresyon, granülom yıkımı veya diğer bozulmalar yoluyla bu denge bozulduğunda meydana gelir (1-4).

Bakteriyel dormansi ve reaktivasyon mekanizmalarını anlamak, yeniden aktivasyonu önlemeye yönelik stratejiler geliştirmek açısından hayati önem taşır. DosR regülonu ve buna bağlı metabolik adaptasyonlar, MTB'nin granülomlar içindeki elverişsiz ortamlarda varlığını sürdürmesini sağlarken, reaktivasyon mekanizmaları ise koşullar elverişli hale geldiğinde basillerin çoğalmaya yeniden başlamasına imkân tanır (9, 10, 21, 23). Latent enfeksiyon içindeki basil popülasyonlarının ve granülom yapılarının heterojenliği, reaktivasyon yolaklarını anlamamızı zorlaştırır ve terapötik yaklaşımlar açısından önemli sonuçlar doğurur (7, 17, 25).

LTBE'nin klinik yönetimi, dikkatli bir risk değerlendirmesi, uygun tanı testleri ve yüksek riskli gruplar için hedefe yönelik önleyici tedavi gerektirir. HIV enfeksiyonu, immünosupresif tedaviler (özellikle TNF-α inhibitörleri), diyabet ve diğer komorbiditeler reaktivasyon riskini önemli ölçüde artırır ve tarama ile tedaviyi gerektirir (6, 12, 13, 14, 15, 16, 28). LTBE için daha kısa tedavi rejimleri, uygulanabilirliği ve tedavi tamamlanma oranlarını iyileştirmiştir, ancak uygulamada ve tedaviye uyumda zorluklar devam etmektedir (11, 14, 22).

Gelecekteki araştırma yönelimleri birkaç kilit alana odaklanmalıdır. İlk olarak, latent dönemdeki bağışıklık homeostazını yöneten moleküler mekanizmaların ve reaktivasyonun tetikleyicilerinin daha iyi anlaşılması, öngörücü biyobelirteçlerin ve hedefe yönelik müdahalelerin geliştirilmesini mümkün kılabilir (3, 11, 26). İkinci olarak, dorman formda olan bakteri popülasyonlarını etkili bir şekilde hedef alabilen ve reaktivasyonu önleyebilen tedavilerin geliştirilmesi, TB'nin ortadan kaldırılmasına yönelik çabalar için hayati önem taşımaktadır (9, 11, 21). Üçüncü olarak, latent enfeksiyonun yerleşmesini önleyebilen veya LTBE'li bireylerde bağışıklık kontrolünü güçlendirebilen aşılar, uzun vadeli hastalık kontrolü için kritik araçlar teşkil etmektedir (3, 11, 24). Son olarak, bilimsel ilerlemeleri halk sağlığına yansıtmak için çeşitli popülasyonlarda ve sağlık hizmetleri ortamlarında tarama, tanı ve tedavi stratejilerini optimize etmeye yönelik uygulama araştırmalarına ihtiyaç vardır (11, 14, 24).

İnsanlığın yaklaşık dörtte birini etkileyen LTBE'nin küresel yükü, TB'yle mücadele açısından hem önemli bir zorluk hem de bir fırsat teşkil etmektedir. Geliştirilmiş tanı yöntemleri, önleyici tedaviler ve aşılar yoluyla bu geniş latent enfeksiyon rezervuarını hedef alarak, TB'nin ortadan kaldırılması yönünde önemli ilerlemeler sağlanabilir. Başarı için temel ve uygulamalı araştırmalara sürekli yatırım yapılması, yeni tedavi ve önleyici stratejiler geliştirilmesi ve en yüksek risk altındaki nüfuslara özel, kanıta dayalı halk sağlığı müdahalelerinin uygulanması gerekecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Flynn JL, Chan J. Tuberculosis: latency and reactivation. Infect Immun. 2001;69(7):4195-201. doi: 10.1128/IAI.69.7.4195-4201.2001.
2. Gupta A, Kaul A, Tsolaki AG, Kishore U, Bhakta S. Mycobacterium tuberculosis: immune evasion, latency and reactivation. Immunobiology. 2012;217(3):363-74. doi: 10.1016/j.imbio.2011.07.008.
3. Niu H, Advances in understanding immune homeostasis in latent tuberculosis infection. Wiley Interdiscip Rev Mech Dis. 2024;16(3):e1643. doi: 10.1002/wsbm.1643.

4. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. Lancet Infect Dis. 2003;3(9):578-90. doi: 10.1016/S1473-3099(03)00741-2.
5. Bozzano F, Marras A, De Maria A. Immunology of tuberculosis. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1):e2014027. doi: 10.4084/MJHID.2014.027.
6. Foreman TW, Mehra S, LoBato DN, Malek A, Alvarez X, Golden NA, et al. $CD4^+$ T-cell–independent mechanisms suppress reactivation of latent tuberculosis in a macaque model of HIV coinfection. Proc Natl Acad Sci USA. 2016;113(38):E5636-44. doi: 10.1073/pnas.1611987113.
7. Dutta NK, Karakousis PC. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. Microbiol Mol Biol Rev. 2014;78(3):343-71. doi: 10.1128/MMBR.00010-14.
8. Kumar M, Henderson A, et al. $CD8^+$ T cells mediate vaccination-induced lymphatic containment of latent Mycobacterium tuberculosis infection following immunosuppression, while B cells are dispensable. Nat Commun. 2026;17(1):4476. doi:10.1038/s41467-026-70911-4.
9. Druszczyńska M, Kowalewicz-Kulbat M, Fol M, Rudnicka W. Latent M. tuberculosis infection--pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention strategies. Pol J Microbiol. 2012;61(1):3-10. doi: 10.33073/pjm-2012-001.
10. Magombedze G, Dowdy S, Mulder NH. Latent tuberculosis: models, computational efforts and the pathogen's regulatory mechanisms during dormancy. Front Bioeng Biotechnol. 2013;1:4. doi: 10.3389/fbioe.2013.00004.
11. Kiazyk S, Ball TB. Latent tuberculosis infection: An overview. Can Commun Dis Rep. 2017;43(3-4):62-6. doi: 10.14745/ccdr.v43i34a01.
12. Sharan R, et al. Antiretroviral therapy timing impacts latent tuberculosis infection reactivation in a Mycobacterium tuberculosis/SIV coinfection model. J Clin Invest. 2022;132(11):e153090. doi: 10.1172/JCI153090.
13. Kudryavtsev IV, et al. The role of the immune response in developing tuberculosis infection: from latent infection to active tuberculosis. Front Tuberc. 2024;2:1438406. doi: 10.3389/ftubr.2024.1438406.
14. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Dev Immunol. 2011;2011:814943. doi: 10.1155/2011/814943.
15. Chan J, Flynn J. The immunological aspects of latency in tuberculosis. Clin Immunol. 2004;110(1):2-12. doi: 10.1016/S1521-6616(03)00210-9.
16. Robert J, et al. Reactivation of latent tuberculosis with TNF inhibitors: critical role of the beta 2 chain of the IL-12 receptor. Cell Mol Immunol. 2021;18(7):1644-7. doi: 10.1038/s41423-021-00694-9.
17. Rao M, Ippolito TJ, Mfinanga S, et al. Latent TB Infection (LTBI)–Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and the dynamics of the granuloma battleground. Int J Infect Dis. 2019;80S:S58-61. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.035.
18. Salgame P, Geadas GS, Collins L, Jones-López V, Ellner CD. Latent tuberculosis infection–revisiting and revising concepts. Tuberculosis (Edinb). 2015;95(4):373-84. doi: 10.1016/j.tube.2015.04.003.
19. Cardona PJ. Revisiting the natural history of tuberculosis, the inclusion of constant reinfection, host tolerance, and damage-response frameworks leads to a better understanding of latent infection and its evolution towards active disease. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2010;58(1):7-14. doi: 10.1007/s00005-009-0062-5.
20. Delogu G, Goletti D. The spectrum of tuberculosis infection: new perspectives in the era of biologics. J Rheumatol Suppl. 2014;91:11-6. doi: 10.3899/jrheum.140097.
21. Zhang Y. Persistent and dormant tubercle bacilli and latent tuberculosis. Front Biosci. 2004;9:1136-56. doi: 10.2741/1291.
22. Khabibullina NR, Kutuzova AA, Burmistrova AA. The Biological and Clinical Aspects of a Latent Tuberculosis Infection. Trop Med Infect Dis. 2022;7(3):48. doi: 10.3390/tropicalmed7030048.
23. Chaves AS, Rodrigues MM, D'Império Lima MR. Challenging Mycobacterium tuberculosis dormancy mechanisms and their immunodiagnostic potential. Braz J Infect Dis. 2015;19(6):636-42. doi: 10.1016/j.bjid.2015.08.004.
24. Kaufmann SHE, McMichael AJ, Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. Nat Med. 2005;11(4 Suppl):S33-44. doi: 10.1038/nm1221.
25. Boom WH, Schaible UE, Achkar JM. The knowns and unknowns of latent Mycobacterium tuberculosis infection. J Clin Invest. 2021;131(3):e136222. doi:10.1172/JCI136222
26. Cadena AM, Fortune SM, Flynn JL. Heterogeneity in tuberculosis. Nat Rev Immunol. 2017;17(11):691-702. doi:10.1038/nri.2017.69
27. Subbian S, Tsenova L, O'Brien P, Yang G, Koo MS, Peixoto B, et al. Spontaneous latency in a rabbit model of pulmonary tuberculosis. Am J Pathol. 2012;181(5):1711-24. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.07.019.
28. Yu Y, et al. Noncanonical differentiation of memory B cells drives latent tuberculosis infection reactivation upon tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy: an integrative transcriptomic study. Int J Rheum Dis. 2025;38(3):e70311. doi: 10.1111/1756-185X.70311.

BÖLÜM 12

AKCİĞER TÜBERKÜLOZU

Nergiz AYAN [1]
Mukadder ÇALIKOĞLU [2]

1. GİRİŞ

Tüberküloz, başta *Mycobacterium tuberculosis* olmak üzere *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) olarak tanımlanan mikobakterilerin oluşturduğu granülomatöz bir hastalıktır.

Dünyada ölüme en çok yol açan enfeksiyon hastalıklarının başında tüberküloz gelmektedir. Güncel Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre 2024 yılında tahmini 10,7 milyon kişinin tüberküloz (TB) hastalığına yakalandığı; 5,8 milyon vakanın erkek, 3,7 milyon vakanın kadın olduğu ve 1,23 milyon kişinin ise TB nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (1). Olguların bölgelere göre dağılımları incelendiğinde ilk sıralarda Güney Doğu Asya (%34), Batı Pasifik (%27) ve Afrika'nın (%25) yer aldığı görülmektedir (1). Türkiye verilerine baktığımızda; 2022 yılında 9.851 hasta TB tanısı ile kayıt altına alınmıştır (2). Bu hastaların %57'sinde akciğer tutulumu, %5,8'inde akciğer ve akciğer dışı tutulum birlikte gözlenmiştir (2).

Tüberküloz solunum yoluyla bulaşan bir hastalıktır. En sık tutulan organ akciğerlerdir. Akciğer dışında santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, lenf nodları, plevra, kalp, kemik gibi vücudun diğer bölümlerinde de görülebilmektedir (3, 4).

Akciğer TB bir halk sağlığı problemidir. Hastanın tanı, takip ve tedavi sürecinde yaşanacak aksamalar hem birey hem toplum sağlığını riske atmaktadır. Bu nedenle bildirimi zorunludur.

2. BULAŞTIRICILIK

Tüberkülozda solunum yoluyla bulaş, kaynak olgudan basillerin ortama aerosol şeklinde yayılması ve sonrasında oluşan 1-5 µm çapındaki "damlacık çekirdeği" adı verilen partiküllerin alveollere ulaşması ile gerçekleşmektedir (5, 6). Damlacık çekirdekleri havada saatlerce asılı kalabilen yapılardır.

Bulaştırıcılıkta kaynak hasta ve çevre ile ilişkili birçok faktör rol oynamaktadır (3).

Kaynak hasta ilişkili faktörlere baktığımızda:

1. Akciğer ya da larinks tüberkülozu varlığı
2. Akciğerde kavite bulunması
3. Öksürüğün fazla olması ya da balgam indüksiyonu, bronkoskopi gibi öksürük arttıran işlemlerin yapılması
4. Tedavi almama ya da etkin tedavi sağlanamaması
5. Basilin virülansı
6. Yaymada aside rezistan basil (ARB) pozitif olması bulaştırıcılığın önemli unsurları arasında yer almaktadır. Yayma negatif olgularda da bulaştırıcılık söz konusudur (7).
7. Hasta bireylerin maske takmamaları, öksürürken ağızlarını kapatmamaları da bulaşa sebep olmaktadır.

Çevre ilişkili faktörler arasında:

1. Kalabalık ve kapalı ortam (basil yoğunluğu fazla)
2. Kaynak olgu ile yakın temas (özellikle ev içi temas)
3. Havalandırmanın yeterli olmaması sayılabilir.

Ortamdaki havanın ultraviyole ışına maruz bırakılmasının, bulaştırıcılığı azalttığı gösterilmiştir (8).

[1] Uzm. Dr., Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, nergizayan_01@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7202-8841
[2] Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., mycalikoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6645-4652
DOI: 10.37609/akya.4452.c22993

7.6. Oral Kontraseptif Kullanımı

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda RIF'in oral kontraseptif etkisini azaltabileceğinden, diğer aile planlaması yöntemleri gözden geçirilip önerilmelidir (19).

7.7. Tüberküloz Tedavisinde Kortikosteroidlerin Yeri

Akciğer dışı TB olgularının yönetiminde sistemik kortikosteroidler kullanılabilinir.

Tüberküloz menenjitin tedavisinde 6-8 haftalık süre içerisinde doz azaltımı yapılarak deksametazon ya da prednizolon kullanımı, mortaliteyi azaltmadaki faydası nedeniyle DSÖ önerileri arasında yer almaktadır (28).

Perikard TB'sinde ise kortikosteroid kullanımı daha kısıtlıdır. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde belirli şartlarda; perikard sıvı miktarının fazla olması, erken konstriksiyon bulguları olması, tamponad varlığı durumlarında kortikosteroidlerin kullanılabileceği önerilmektedir (3).

Majör yan etkilerden olan hipersensitivite reaksiyonu varlığında da kortikosteroidlerden yararlanılabilinir.

8. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE İLAÇ DİRENCİ

Dünyada ve ülkemizde TB hastalığı yönetimindeki en önemli sorunların başında ilaç direnci gelmektedir. Yetersiz doz, eksik ilaç, uygun olmayan tedavi rejimleri, hastaların tedavi uyumsuzluğu ilaç direncinin başlıca sebepleri arasında yer almaktadır. İlaca dirençli tüberkülozun tedavisi daha pahalı, süresi uzun ve ilaç yan etkileri fazladır. İlaç direncinden şüphe edilecek durumlar Tablo 5'te verilmiştir (3).

Tablo 5. İlaca dirençli tüberkülozdan şüphe edilmesi gereken durumlar

Önceden tedavi görmüş hasta
Daha önce tedavi almış hasta ile temaslı olan hasta
Düzensiz tedavi almış hasta
İlaç direnci yüksek olan ülkede bulunma öyküsü olan hasta
Dirençli TB hastası ile temas eden hasta
Tüberküloz tedavisinin 3. ay sonunda yayma pozitifliği devam eden hasta
Verilen tedavi ile iyileşme sağlanamayan hasta

Birinci seçenek TB ilaçlarından olan rifampisine direnç gelişmesi, tedavide zorluklara neden olmaktadır. Erken tanı açısından hızlı moleküler testlerin varlığı, tedavi için önemli gelişmelerden biri olmuştur. İlaca dirençli TB tedavi rejiminde yer alan ilaçlar DSÖ tarafından gruplandırılmıştır (28):

A grubu ilaçlar: levofloksasin/ moksifloksasin, bedakuilin, linezolid

B grubu ilaçlar: klofazimin, sikloserin/ terizidon

C grubu ilaçlar: etambutol, delamanid, pirazinamid, imipenem-silastatin/ meropenem, amikasin / streptomisin, p-aminosalisilik asit, etiyonamid/ protiyonamid

İlaç direncinden şüphe etmek erken tanı tedavi ve bulaştırıcılığın önüne geçilmesi açısından son derece önemlidir. İlaç direnci olan olguların, dirençli tedavi merkezlerinde takip ve tedavileri sürdürülmelidir. Ülkemizdeki bu 4 merkez; İstanbul Yedikule ve Süreyyapaşa, Ankara Atatürk, İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleridir (3). Dirençli TB şüphesi olan olgular zaman kaybetmeden bu merkezlere sevk edilmelidir.

9. KAYNAKLAR

1. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Türkiye'de Verem Savaşı 2023 Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Yayın No 1375, Ankara, 2025.
3. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. (2. Baskı). Sağlık Bakanlığı Yayın No 1129, Ankara, Mayıs 2019.
4. Trajman A, Campbell JR, Kunor T, et al. Tuberculosis. *Lancet.* 2025;405(10481):850-866. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02479-6.
5. Lee SH. Tuberculosis Infection and Latent Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016;79(4):201-206. doi: 10.4046/trd.2016.79.4.201.
6. Pozniak A. *Pulmonary tuberculosis disease in adults: Clinical manifestations and complications.* Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-tuberculosis-disease-in-adults-clinical-manifestations-and-complications (Erişim tarihi: 21.01.2026).
7. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet.* 1999;353(9151):444-449. doi: 10.1016/s0140-6736(98)03406-0. Erratum in: Lancet 1999 May 15;353(9165):1714.

8. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis.* 1962;85:511-525. doi: 10.1164/arrd.1962.85.4.511.
9. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. Loddenkemper R, Lipman M, Zumla A. Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;6(1):a017848. doi:10.1101/cshperspect.a017848.
11. Poulsen A. Some clinical features of tuberculosis. *Acta Tuberc Scand*. 1957;33(1-2):37-92; concl.
12. Bomanji JB, Gupta N, Gulati P, Das CJ. Imaging in tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6):a017814. doi:10.1101/cshperspect.a017814.
13. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1376-1395. doi:10.1164/ajrccm.161.4.16141.
14. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. Bernardo J. *Diagnosis of pulmonary tuberculosis disease in adults.* Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-pulmonary-tuberculosis-disease-in-adults? (Erişim tarihi: 06.02.2026).
17. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603-662. doi:10.1164/rccm.167.4.603.
18. World Health Organization (2013). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. World Health Organization. Erişim adresi: https://iris.who.int/handle/10665/79199 (Erişim tarihi: 06.02.2026).
19. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e195. doi:10.1093/cid/ciw376.
20. World Health Organization (2022). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience: screening, diagnosis and treatment of tuberculosis disease in pregnant women: evidence-to-action brief: highlights and key messages from the World Health Organization's 2016 global recommendations. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/365953. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
21. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, et al. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1580-1584. doi:10.1164/ajrccm.159.5.9810034.
22. Zanatta A, Zampieri F, Magno G, et al. When did we start calling it silicosis? A historical perspective on the naming of an occupational disease. *J Occup Med Toxicol*. 2026;21(1):3. Published 2026 Jan 24. doi:10.1186/s12995-025-00494-1.
23. Jamshidi P, Danaei B, Arbabi M, et al. Silicosis and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2025;31(1):2416791. doi:10.1016/j.pulmoe.2023.05.001.
24. A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):262-267. doi:10.1164/ajrccm/143.2.262.
25. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, et al; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:89-101. doi:10.1111/1469-0691.12641.
26. Lange B, Brehm TT, Arend SM, et al. Tuberculosis incidence in solid organ transplant recipients in Europe: A multicenter TBnet cohort study. *J Infect*. 2026;92(1):106668. doi:10.1016/j.jinf.2025.106668.
27. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1657-1665. doi:10.1086/599035.
28. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

BÖLÜM 13

PLEVRA TÜBERKÜLOZU

Mehmet Oğuz KÖKSEL [1]
Erhan AYAN [2]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), insanlık tarihinin en eski ve en öldürücü bulaşıcı hastalıklarından birisidir. Gelişmiş ülkelerdeki görülme sıklığı azalmış olmakla birlikte özellikle üçüncü dünya ülkeleri ve gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı günümüzde de yüksek olarak seyretmektedir. Bu durum sıklıkla HIV enfeksiyonu ile de ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl milyonlarca insan bu hastalığa yakalanmakta ve önemli bir kısmı hayatını kaybetmektedir. Plevra Tüberkülozu (PTB), *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu, plevral boşlukta TB'ye bağlı olan ve sıklıkla sıvı birikimiyle birlikte seyreden, akciğer dışı tüberkülozun en sık görülen formlarından biridir (1, 2). Akciğer TB'li hastaların yaklaşık %5'inde plevral efüzyon (plörezi) gelişebileceği de akılda tutulmalıdır. Bu durumda sıvı genellikle serofibrinözdür ve tüberküloz plörit olarak adlandırılır (3, 4).

Plevra tüberkülozu akciğer dışı TB'nin bir türü olarak kabul edilir ve çoğunlukla primer enfeksiyonun sekonder bir sonucu olarak ortaya çıkar. Plevra boşluğu, akciğer dışı tüberkülozun en sık görüldüğü ikinci yerdir; birincisi ise lenfatik sistemdir. Plevral enfeksiyonun sıklıkla subplevral akciğer lezyonlarından kaynaklandığı ve bu subplevral kazeöz odakların akciğer visseral plevrasında oluşan yırtılmalardan plevral boşluğa yayıldığı varsayılmaktadır. Klinik tabloda genel belirtiler arasında hafif ateş, halsizlik, kilo kaybı ve gece terlemeleri bulunur. Solunum semptomları arasında balgamsız öksürük, plöritik göğüs ağrısı ve plevral efüzyonun derecesiyle ilişkili nefes darlığı yer alır. Bu durum, artmış kapiller geçirgenlik ve plevral boşluktan proteinlerin ve sıvının lenfatik temizlenmesinin bozulmasından kaynaklanır. TB plöriti genellikle akut başlangıçlı ağrı ve balgamsız öksürükle kendini gösterir.

Plevra tüberkülozu patolojik olarak çeşitli şekillerde kendini gösterebilir. Bu durum, asit dirençli basillerin zorlukla veya hiç bulunamadığı ince bir efüzyondan, doğrudan yaymalarda pozitif sonuç veren kalın, pürülan bir eksüdaya kadar değişebilmektedir. Pürülan plevral enfeksiyon şekline dönüşen TB ampiyem yeterli tıbbi tedavi görmüş hastalarda nadiren görülür. TB ampiyem geliştiği durumlarda mikroorganizmalar saf veya mikst olabilir. Özellikle bronkoplevral fistül geliştiği durumlarda *M. tuberculosis* ile birlikte diğer mikroorganizmalar da plevrayı enfekte edebilir (5, 6).

2. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

Plevra tüberkülozu görülme sıklığı, genel tüberküloz prevalansı ile doğrudan ilişkilidir. Güney Afrika gibi gelişmekte olan bölgelerde tüberküloz vakalarının %20'sini PTB oluştururken, gelişmiş ülkelerde bu oran %4-10 civarındadır (7). Kore'de yapılan bir çalışma tüm ekstrapulmoner TB vakalarının yaklaşık %34'ünün plevrada görüldüğünü göstermiştir. TB geleneksel olarak bir genç hastalığı olarak bilinse de, düşük prevalanslı ülkelerde yaşlı popülasyonda reaktivasyona bağlı olarak daha sık görülmeye başlanmıştır.

[1] Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Göğüs Cerrahisi AD., oguzkoksel@mersin.edu.tr oguzkoksel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4340-9725
[2] Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Göğüs Cerrahisi AD., erhanayan10@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1889-4404
DOI: 10.37609/akya.4452.c22994

9. SONUÇ

PTB karmaşık bir enfeksiyon ve bağışıklık yanıtının sonucudur. Tanıda klinik şüphe ve ADA gibi biyobelirteçler hayati önem taşır. Yeni nesil moleküler testler ve gelişmiş radyolojik teknikler tanıyı kolaylaştırsa da, hekimin multidisipliner yaklaşımı ve hastanın tedaviye uyumu başarının temel anahtarıdır. Tanıda örnekleme amacı ile VATS çok değerlidir. Komplike vakalarda ise uygun zamanda cerrahi planlanmalıdır.

10. KAYNAKLAR

1. McNally E, Ross C, Gleeson LE. The tuberculous pleural effusion. Breathe (Sheff). 2023 Dec;19(4):230143. doi: 10.1183/20734735.0143-2023. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38125799; PMCID: PMC10729824.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022.
3. Valdés L, Pose A, San José E, et al. Tuberculous pleural effusions. Eur J Intern Med. 2003 Mar;14(2):77-88. doi: 10.1016/S0953-6205(03)00018-9. PMID: 12719023.
4. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. Lung 2009; 187: 263–270.
5. Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. Chest 2006; 129: 1253–1258.
6. Ko JM, Park HJ, Kim CH. Pulmonary changes of pleural TB: up-to-date CT imaging. Chest 2014; 146: 1604–1611.
7. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, et al. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. Chest 2007; 131: 1125–1132.
8. Zhai K, Lu Y, Shi HZ. Tuberculous pleural effusion. J Thorac Dis 2016; 8: E486–E494.
9. Petruccioli E, Scriba T, Petrone L, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. Eur Respir J 2016; 48: 1751–1763.
10. Hansen M, Faurschou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients: a retrospective study. Respir Med 1998; 92: 228–232.
11. Ruan SY, Chuang YC, Wang JY, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. Thorax 2012; 67: 822–827.
12. Losi M, Bossink A, Codecasa L, et al. Use of a T-cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy. Eur Respir J 2007; 30: 1173–1179.
13. Porcel JM. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Ann Transl Med 2016; 4: 282.
14. Shimoda M, Tanaka Y, Ohe T, et al. Validation of a diagnostic flowchart for tuberculous pleurisy in pleural fluid with high levels of adenosine deaminase. Respir Investig. 2024 Nov;62(6):963-969. doi: 10.1016/j.resinv.2024.08.010. Epub 2024 Aug 25. PMID: 39186880.
15. Lai YF, Chao TY, Wang YH, et al. Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: a randomised study. Thorax 2003; 58: 149–152.
16. AH Diacon, Van de Wal BW, Wyser C, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. Eur Respir J 2003; 22: 589–591.
17. Massard G, Oland A, Santelmo N, et al. Tuberculous and Fungal Infections of the Pleura. Shields' General Thoracic Surgery 8th Edition. Edited By Joseph LoCicero III, J., Feins RH., Colson, YL., Rocco G. 2019 Wolters Kluwer. P: 1552-1570.

BÖLÜM 14

LENF NODU TÜBERKÜLOZU

Semanur KUZİ [1]
Emin Ediz TÜTÜNCÜ [2]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleksin neden olduğu ve dünya genelinde önemli morbidite ve mortaliteye neden olan enfeksiyon hastalıklarından biridir (1, 2). Hastalık klinik olarak akciğer ve akciğer dışı TB olmak üzere iki ana formda görülmektedir. Akciğer dışı TB, lenf nodları, kemikler, genitoüriner sistem, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistem gibi birçok organı etkileyebilmektedir (3). Akciğer dışı TB formları arasında en sık görülen klinik prezentasyonlardan biri lenf nodu TB'dir (4, 5).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2025 yılı Global Tüberküloz Raporu'na göre dünya genelinde 2024 yılında 8,3 milyon insan TB tanısı almıştır ve bu yeni tanı TB olgularının %16'sı akciğer dışı TB olarak rapor edilmiştir (1, 6). Akciğer dışı TB görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre belirgin farklılık göstermektedir. DSÖ verilerine göre akciğer dışı TB'nin toplam TB olguları içindeki oranı Batı Pasifik Bölgesi'nde yaklaşık %8 düzeyinde iken, Doğu Akdeniz Bölgesi'nde %23 ve Güneydoğu Asya Bölgesi'nde %25'e ulaşmaktadır (6). Bu farklılıkların insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu prevalansı, sosyoekonomik koşullar, göç hareketleri gibi epidemiyolojik farklar ve tanısal olanaklardaki değişkenlik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7). Lenf nodu TB, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2024 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre, akciğer dışı TB olgularının %28'ini oluşturmaktadır (8).

DSÖ Küresel Tüberküloz 2023 Raporu'nda Türkiye'nin 2022 yılı tahmini TB insidans hızı 100.000'de 14'tür ve ülkemizde 2022 yılı itibari ile TB hastalarının %37,2'si akciğer dışı TB tanısı almıştır (9, 10). Akciğer dışı TB olgularında en sık ekstratorasik lenf bezleri (%37) tutulumunun olduğu tespit edilmiştir (9). Lenf nodu TB, kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmektedir (4). Lenf nodu TB tutulumu, önceki dönemlerde çocukluk çağında daha sık görülmekte iken; son yıllarda başlangıç yaşı 20–40 yaş aralığına kaymıştır (5). Ülkemizde de lenf nodu TB olgularında medyan yaş benzer olarak bildirilmiştir (11).

Lenf nodu TB için evsiz olmak, alkolizm, düşük sosyoekonomik koşullar risk faktörü olarak tanımlanmıştır (12, 13). HIV enfeksiyonu, toplam TB insidansındaki artış ile birlikte miliyer, dissemine ve lenfadeniti de içeren akciğer dışı TB olgularının oranında artış ile ilişkilidir (5).

3. PATOGENEZ

Lenf nodu TB'nin patogenezi, *Mycobacterium tuberculosis* ile konak immün sistemi arasındaki kompleks etkileşim sonucunda gelişmektedir. Primer TB enfeksiyonu sırasında inhalasyon yoluyla alınan basiller alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilmekte ve bölgesel lenfatik sistem aracılığıyla lenf nodlarına taşınmaktadır (14, 15). Primer TB enfeksiyonu sıra-

[1] Uzm. Dr., SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, skaragulle@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6496-1773
[2] Prof. Dr., SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ediztutuncu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7583-8081

DOI: 10.37609/akya.4452.c22995

Standart anti-TB tedavi rejimleri ile hastaların büyük çoğunluğunda başarılı klinik sonuçlar elde edilmektedir. Ancak tedavi sürecinde görülebilen paradoksal reaksiyonların tedavi başarısızlığı ile karıştırılmaması klinik yönetim açısından kritik öneme sahiptir. Uygun tedavi ve düzenli izlem ile prognoz genellikle iyi olup relaps oranları düşüktür.

11. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025. Erişim adresi: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/e97dd6f4-b567-4396-8680-717bac6869a9/content (Erişim tarihi: 22 Nisan 2026).
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2026. Erişim adresi:https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2026.pdf (Erişim tarihi: 26 Nisan 2026).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis (TB): Clinical Overview of Tuberculosis. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/tb/hcp/clinical-overview/index.html (Erişim tarihi: 26 Nisan 2026).
4. Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. Clinical Infectious Diseases. 2011;53(6):555–562. doi:10.1093/cid/cir454.
5. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. American Family Physician. 2005;72(9):1761–1768.
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025: Case notifications. Erişim adresi: https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025/tb-diagnosis-and-treatment/2-1-case-notifications (Erişim tarihi: 26 Nisan 2026).
7. Sharma SK, Mohan A, Kohli M, et al. Extrapulmonary tuberculosis. Expert Review of Respiratory Medicine. 2021;15(7):931–948. doi:10.1080/17476348.2021.1927718.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis in the United States, 2024: TB by Site of Disease. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/tb-surveillance-report-2024/data/site-of-disease.html (Erişim tarihi: 26 Nisan 2026).
9. Baykal F. Türkiye'de Verem Savaşı 2023 Raporu. Ankara; 2023.
10. World Health Organization. Türkiye verileri. Erişim adresi: https://data.who.int/countries/792 (Erişim tarihi: 26 Nisan 2026).
11. Mert A, Tabak F, Ozaras R, et al. Tuberculous lymphadenopathy in adults: a review of 35 cases. Acta Chirurgica Belgica. 2002;102(2):118–121. doi: 10.1080/00015458.2002.11679277.
12. Mathiasen VD, Eiset AH, Andersen PH, et al. Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Denmark: a nationwide register-based study. PLoS ONE. 2019;14(8):e0221232. doi:10.1371/journal.pone.0221232.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Risk Factors. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/tb/risk-factors/index.html (Erişim tarihi: 1 Mayıs 2026).
14. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. Annual Review of Immunology. 2001;19:93–129. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.93.
15. Hoda SA, Hoda RS. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. American Journal of Clinical Pathology. 2020;154(6):869. doi:10.1093/ajcp/aqaa163.
16. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al. The immune response in tuberculosis. Annual Review of Immunology. 2013;31:475–527. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-095939.
17. Kiazyk S, Ball T. Latent tuberculosis infection: an overview. Canada Communicable Disease Report. 2017;43(3-4):62–66. doi:10.14745/ccdr.v43i34a01.
18. Krishnan N, Robertson BD, Thwaites G. The mechanisms and consequences of the extra-pulmonary dissemination of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis. 2010;90(6):361–366. doi: 10.1016/j.tube.2010.08.005.
19. Castro DJ, Hoover L, Castro DJ, et al. Cervical mycobacterial lymphadenitis: medical vs surgical management. Archives of Otolaryngology. 1985;111(12):816–819. doi:10.1001/archotol.1985.00800140060011.
20. Agarwal AK, Sethi A, Sethi D, et al. Tubercular cervical adenitis: clinicopathologic analysis of 180 cases. Journal of Otolaryngology Head & Neck Surgery. 2009;38(5):521–525.
21. Mekonnen D, Derbie A, Abeje A, et al. Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Africa: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2019;14(4):e0215647. doi:10.1371/journal.pone.0215647.
22. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among HIV-infected and seronegative patients. Clinical Infectious Diseases. 1992;15(4):601–605. doi:10.1093/clind/15.4.601.
23. Özdemir Kumbasar Ö. Lenf bezi tüberkülozu. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z (ed.). Tüberküloz. İstanbul: Toraks Kitapları; 2010. p.291–297.
24. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. The Lancet. 2011;378(9785):57–72. doi:10.1016/S0140-6736(10)62173-3.
25. Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2015;78(2):47–55. doi:10.4046/trd.2015.78.2.47.
26. Freixinet J, Varela A, Lopez Rivero L, et al. Surgical treatment of childhood mediastinal tuberculous lymphadenitis. Annals of Thoracic Surgery. 1995;59(3):644–646. doi:10.1016/0003-4975(94)00993-7.
27. Pasternack MS, Karan A. Lymphadenitis and lymphangitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and

Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Elsevier; 2026.
28. Asano S. Granulomatous lymphadenitis. Journal of Clinical and Experimental Hematopathology. 2012;52(1):1–16.
29. Kamath MP, Bhojwani K, Naik R, et al. Tuberculosis mimicking Kikuchi's disease. Ear Nose & Throat Journal. 2006;85(2):126–128.
30. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official ATS/CDC/IDSA guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(7):e147–e195. doi:10.1093/cid/ciw376.
31. Gouda K, Das U, Dhangadamajhi G. Utility of FNAC in tuberculous lymphadenitis diagnosis. Indian Journal of Tuberculosis. 2021;68(4):437–444. doi:10.1016/j.ijtb.2021.01.005.
32. Knox J, Lane G, Wong JSJ, et al. Diagnosis of tuberculous lymphadenitis using FNAB. Internal Medicine Journal. 2012;42(9):1029–1036. doi:10.1111/j.1445-5994.2012.02748.x.
33. Chen ZK, Wu Z, Ye T, et al. Accuracy of Xpert MTB/RIF assay in lymph node TB. PLoS ONE. 2025;20(5):e0321507. doi:10.1371/journal.pone.0321507.
34. Kumbi H, Ali MM, Abate A. FNAC and Ziehl-Neelsen staining performance in TB lymphadenitis. BMC Infectious Diseases. 2024;24:633. doi:10.1186/s12879-024-09554-z.
35. Lee KC, Tami TA, Lalwani AK, et al. Contemporary management of cervical tuberculosis. Laryngoscope. 1992;102(1):60–64. doi:10.1288/00005537-199201000-00012.
36. Maynard-Smith L, Larke N, Peters JA, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF. BMC Infectious Diseases. 2014;14:709. doi:10.1186/s12879-014-0709-7.
37. Yu X, Zhang T, Kong Y, et al. Xpert MTB/RIF Ultra in lymph node TB. International Journal of Infectious Diseases. 2022;122:741–746. doi:10.1016/j.ijid.2022.07.039.
38. Chen J, Zhang R, Wang J, et al. IGRA for TB diagnosis in HIV patients. PLoS ONE. 2011;6(11):e26827. doi:10.1371/journal.pone.0026827.
39. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. American Journal of Roentgenology. 2005;184(5):1691–1699. doi:10.2214/ajr.184.5.01841691.
40. Burrill J, Williams CJ, Bain G, et al. Tuberculosis: a radiologic review. Radiographics. 2007;27(5):1255–1273. doi:10.1148/rg.275065176.
41. King AD, Ahuja AT, Metreweli C. MRI of tuberculous cervical lymphadenopathy. Journal of Computer Assisted Tomography. 1999;23(2):244–247. doi:10.1097/00004728-199903000-00013.
42. Vorster M, Sathekge MM, Bomanji J. Advances in TB imaging. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2014;20(3):287–293. doi:10.1097/MCP.0000000000000043.
43. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4. Erişim adresi: https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243 (Erişim tarihi: 1 Mayıs 2026).
44. Campbell IA. Treatment of superficial tuberculous lymphadenitis. Tubercle. 1990;71(1):1–3. doi:10.1016/0041-3879(90)90052-a.
45. Azoulay LD, Houist AL, Feredj E, et al. Paradoxical tuberculosis reaction. Revue de Médecine Interne. 2024;45(5):279–288. doi:10.1016/j.revmed.2024.01.008.
46. Lanzafame M, Vento S. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. 2016;3:6–9. doi:10.1016/j.jctube.2016.03.002.

BÖLÜM 15

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜBERKÜLOZU

Vildan AVKAN OĞUZ [1]

1. GİRİŞ

Santral sinir sistemi tüberkülozu (SSS-TB), özellikle tüberküloz menenjit (TBM), küresel ölçekte acil bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2024 yılı Küresel Tüberküloz (TB) Raporu'nda, dünya genelindeki 8,3 milyon yeni TB vakasının %14'ünün akciğer dışı tüberküloz (ADTB) olduğu bildirilirken bu oranın ülkeler arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. ADTB, Güneydoğu Asya bölgesinde %25 ile en yüksek ve Batı Pasifik bölgesinde %8 ile en düşük oranlarda olduğu belirtilmektedir (1). ADTB vakalarının %5-10'unu ve toplam TB vakalarının %1'ini ise SSS-TB'sinin oluşturduğu bildirilmektedir (2, 3). Ülkemizde de TB hastalarının %35'i ADTB olup, TBM ve menenjit dışı SSS-TB az görülmekle birlikte ciddi klinik seyir ile mortalitesi en yüksek formlardandır (4). Ancak tanısal sorunlar ve izlenen TBM olgularının sınırlı raporlanması nedeniyle, TBM'nin görülme sıklığı ve ölüm oranları halen tam olarak bilinmemektedir (3, 5, 6). TBM'nin küresel görülme sıklığını ve ölüm oranlarını tahmin etmeyi hedefleyen bir çalışmada; Brezilya, Güney Afrika, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri ve Vietnam'dan elde edilen ulusal gözlem verileri kullanılarak 15 yaş ve üzerindeki bireylerde TBM'nin görülme oranı ve tedavi edilen TBM olgularındaki vaka ölüm oranları belirlenmiştir. Elde edilen bu veriler DSÖ'nün TB bildirimleri ve tahminleriyle birlikte kullanılarak küresel TBM insidansı ve mortalitesi modellenmiştir. Modele göre, dünya genelinde TBM insidansının 129.000-199.000 arasında olduğunu ve bu olguların 70.000'inde (%35-%54) insan immün yetmezlik virüsü (HIV) koenfeksiyonu bulunduğu tahmin edilmiştir. Tedavi edilen TBM olgularındaki tahmini vaka ölüm oranı ise %27 olarak bildirilmiştir (3). Kitabın bu bölümünde Birleşik Krallık İngiliz Enfeksiyon Derneği tarafından 2009 yılında yayınlanan, yetişkinlerde ve çocuklarda SSS-TB tanı ve tedavi kılavuzu ile 2025 yılında Donovan ve ark. (8) tarafından hazırlanan klinik pratik kılavuz ve güncel verilerle riskli gruplar, patogenez, klinik bulgular, tanı ve tedavi yaklaşımı gözden geçirilecektir (7).

2. RİSKLİ GRUPLAR

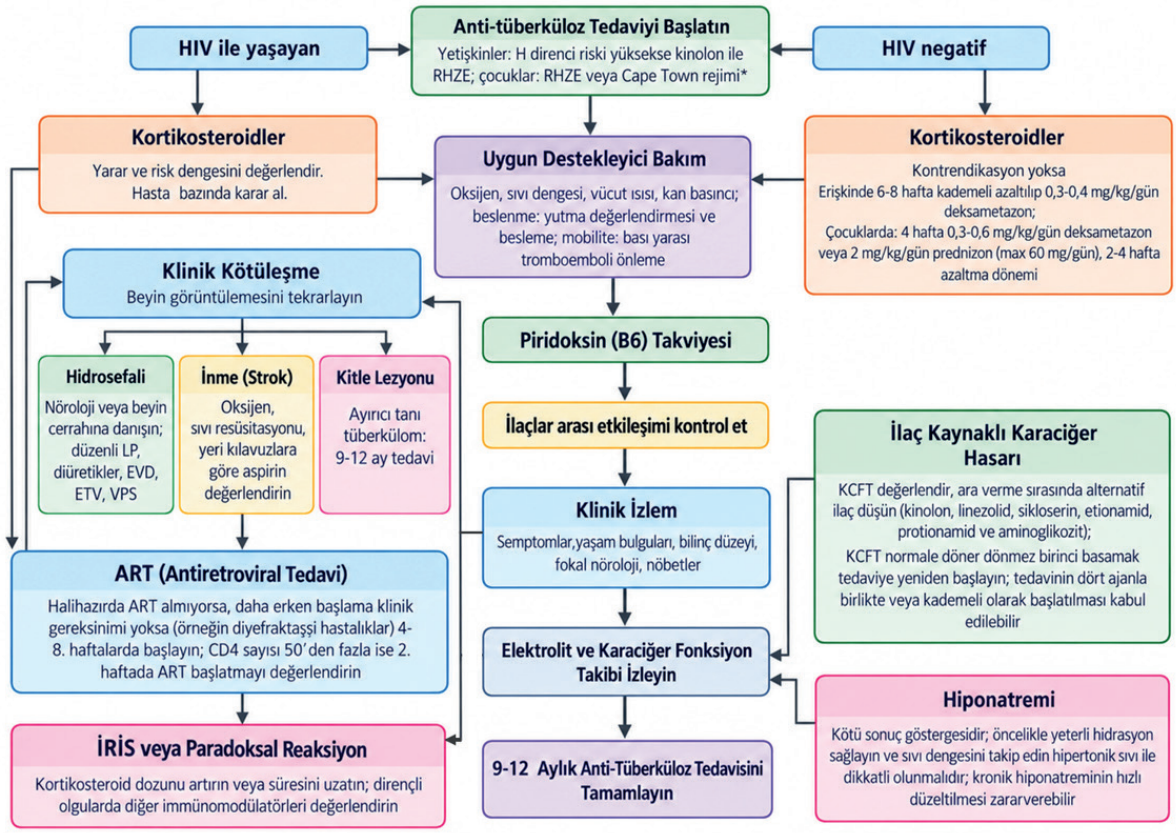
Özellikle yenidoğanlar, beş yaş altı çocuklar, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve HIV ile yaşayan bireylerde hastalık riski ve mortalite daha yüksektir (4). Diğer risk faktörleri arasında alkolizm, diyabetes mellitus, kortikosteroid kullanımı, malnütrisyon, malignite ve tümör nekrozis faktör etkisini bloklayan ilaç kullanımı sayılabilir (7). TB basiline maruz kalma düzeyi dikkate alındığında akciğer TB gelişme riskini arttıran her durum TBM için de risk oluşturmaktadır. HIV ile yaşayan kişilerde menenjitin ikinci en sık nedeni TB'dir (9).

3. PATOGENEZ

Hastalık patogenezi hava yolu ile *Mycobacterium tuberculosis*'in alınması ile başlar. *M. tuberculosis*, aerosol halindeki damlacıkların solunmasının ardından genellikle akciğerlerde sınırlı kalır; özellikle konakçı bağışıklık yanıtının yetersiz olduğu durumlarda daha belirgin olarak 2-4 hafta içinde hematojen yolla akciğer dışı organlara dağılır. TBM patogenezini araş-

[1] Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., vildan.oguz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7648-7730

DOI: 10.37609/akya.4452.c22996



Şekil 2. Tüberküloz Menenjit Tedavi ve Yönetim Özeti (19)
* Cape Town rejimi: Çocuklarda tüberküloz menenjit tedavisi için kısa süreli, yüksek dozlu rejim. RHZE: Rifampisin, İzoniazid, Pirazinamid, Etambutol; EVD: Eksternal Ventriküler Drenaj; ETV: Endoskopik Üçüncü Ventrikülostomi; VPS: Ventrikülperitoneal Şant; CSW: Serebral Tuz Kaybettirici Sendrom (Cerebral Salt Wasting); SIADH: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu, KCFT: Karaciğer fonksiyon Testleri, İRİS: İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuar Sendromu

6. KAYNAKLAR

1. Global tuberculosis report 2025. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2025. https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025 (Ulaşım tarihi 5 Ağustos 2026)
2. Thakur K, Das M, Dooley KE, Gupta A. The Global Neurological Burden of Tuberculosis. Semin Neurol. 2018 Apr;38(2):226-237. doi: 10.1055/s-0038-1651500. Epub 2018 May 23. PMID: 29791949.
3. Dodd PJ, Osman M, Cresswell FV, et al. The global burden of tuberculous meningitis in adults: a modelling study. PLoS Glob Public Health 2021; 1: e0000069.
4. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi; Avilable from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkulozdb/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf (Ulaşım tarihi 2 Ağustos 2026)
5. Navarro-Flores A, Fernandez-Chinguel JE, Pacheco-Barrios N, Soriano-Moreno DR, Pacheco-Barrios K. Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2022 Jul;269(7):3482-3494. doi: 10.1007/s00415-022-11052-8. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35288778; PMCID: PMC8920747.
6. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system: current concepts in diagnosis and treatment. Curr Opin Neurol. 2025;38(4):406-413. doi: 10.1097/WCO.0000000000001358. Epub 2025 Mar 6. PMID: 40047235.
7. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J; British Infection Society. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect. 2009; 59(3): 167-87. doi: 10.1016/j.jinf.2009.06.011. Epub 2009 Jul 4. PMID: 19643501.
8. Donovan J, Cresswell F, Tucker E et al. A clinical practice guideline for tuberculous meningitis. The Lancet Infectious Diseases, 2025; 26, e96-e111
9. Muzanyi G, Bark CM. Severe tuberculosis. Med Clin N Am 109 (2025) 641–650 https://doi.org/10.1016/j.mcna.2024.12.001.

10. Lourens R, Singh G, Arendse T, Thwaites G, Rohlwink U. Tuberculous Meningitis Across the Lifespan. J Infect Dis. 2025 Jun 2;231(5):1101-1111. doi: 10.1093/infdis/jiaf181. PMID: 40197992; PMCID: PMC12128070.
11. Nguyen L, Pieters J. The Trojan horse: survival tactics of pathogenic mycobacteria in macrophages. Trends Cell Biol 2005; 15:269–76.
12. Davis AG, Rohlwink UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. J Leukoc Biol 2019; 105:267–80. DOI: 10.1002/JLB.MR0318-102R
13. Spatola M, Nziza N, Irvine EB, et al. Distinctive antibody responses to Mycobacterium tuberculosis in pulmonary and brain infection. Brain. 2024;147(9):3247-3260. doi: 10.1093/brain/awae066.
14. Thwaites G, Caws M, D'Sa A, et al. Relationship between Mycobacterium tuberculosis genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2008; *46*(4), 1363-1368. https://doi.org/10.1128/JCM.02180-07
15. Donovan, J., Duc Bang, N., Dong, H.K.T. *et al.* Genotype-stratified adjunctive dexamethasone for tuberculous meningitis in HIV-negative adults: a randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2026; **32**, 849–858. https://doi.org/10.1038/s41591-025-04138-z
16. Park M, Gupta RK. Central Nervous System Mycobacterium Infection: Tuberculosis and Beyond. Neuroimaging Clin N Am. 2023 Feb;33(1):105-124. doi: 10.1016/j.nic.2022.07.006. PMID: 36404038.
17. Marais S, Thwaites G, Schoeman J et al.Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. The Lancet Infectious Diseases, 2010; 10, 803-812
18. Kalita J, Misra UK, Singh VK,et al. Inclusion of Mechanical Ventilation in Severity Staging of Tuberculous Meningitis Improves Outcome Prediction. Am J Trop Med Hyg. 2020 Aug;103(2):689-695. doi: 10.4269/ajtmh.20-0077. Epub 2020 May 21. PMID: 32458779; PMCID: PMC7410456.
19. Donovan J, Cresswell FV, Tucker EW, A clinical practice guideline for tuberculous meningitis. Lancet Infect Dis. 2026;26(2):e96-e111. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00364-0.
20. Qui Y, Tang Y, Yu S, et al. Miliary Tuberculosis: A Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Complications. Infect Drug Resist 2026; 19:616761. https://doi.org/10.2147/IDR.S616761
21. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 2016; 63: e147–95. https://doi.org/10.1093/cid/ciw376
22. Upton CM, Steele CI, Maartens G,et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid (CSF) in patients with pulmonary tuberculosis (TB). J Antimicrob Chemother. 2022 May 29;77(6):1720-1724. doi: 10.1093/jac/dkac067. PMID: 35257182; PMCID: PMC9633714.
23. Davis AG, Wasserman S, Stek C, et al. A phase 2A trial of the safety and tolerability of increased dose rifampicin and adjunctive linezolid, with or without aspirin, for human immunodeficiency virus-associated tuberculous meningitis: the LASER-TBM trial. Clin Infect Dis 2023; 76: 1412 22.
24. Cresswell FV, Meya DB, Kagimu E, et al. High-dose oral and intravenous rifampicin for the treatment of tuberculous meningitis in predominantly human immunodeficiency virus (HIV) positive Ugandan adults: a phase II open-label randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2021; 73: 876–84.
25. Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013 Jan;13(1):27-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70264-5.
26. Butov D, Feshchenko Y, Kuzhko M, et al. Effectiveness of Intravenous Isoniazid and Ethambutol Administration in Patients with Tuberculosis Meningoencephalitis and HIV Infection. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2020 Jan;83(1):96-103. doi: 10.4046/trd.2019.0021.
27. Ding J, Thuy Thuong Thuong N, Pham TV, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intensive Antituberculosis Treatment of Tuberculous Meningitis. Clin Pharmacol Ther. 2020;107(4):1023-1033. doi: 10.1002/cpt.1783.
28. Qui Y, Tang Y, Yu S, et al. Miliary Tuberculosis: A Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Complications. Infect Drug Resist 2026; 19:616761. https://doi.org/10.2147/IDR.S616761
29. Donovan J, Phu NH, Thao LTP, et al. Adjunctive dexamethasone for the treatment of HIV-uninfected adults with tuberculous meningitis stratified by Leukotriene A4 hydrolase genotype (LAST ACT): Study protocol for a randomised double blind placebo controlled non-inferiority trial. Wellcome Open Res. 2018 Mar 20; 3:32. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14007.1.
30. Sharma SK, Singla R, Sarda P, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. Clin Infect Dis. 2010 Mar 15;50(6):833-9. doi: 10.1086/650576.

BÖLÜM 16

ÜROGENİTAL TÜBERKÜLOZ

Ebru ORUÇ [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, her yıl 10 milyondan fazla kişi TB'ye yakalanmakta ve 1 milyondan fazla kişi bu hastalık nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1). T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı'nın Türkiye'de Verem Savaşı 2023 raporuna göre; 2022 yılında, yeni TB olgu sayısı 9.851 hasta olarak bulunmuştur ve hastaların %57'si akciğer tutulumu, %37,2'si akciğer dışı organ tutulumu, %5,8'i hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum göstermiştir. Akciğer dışı organ TB olgularında en sık ekstratorasik lenf bezleri (%37), plevra (%16,4), genitoüriner sistem (%5,1) ve diğer organ (deri, meme, göz vb.) (%9,9) tutulumu olduğu tespit edilmiştir (2).

Ürogenital tüberküloz (ÜGTB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinin (MBTC) genellikle akciğer dışı bir yayılımı olup, genitoüriner organların tümünü etkileyebilen ve latent infeksiyonun hematojen yolla yayılması sonucu gelişen bir hastalıktır (3). ÜGTB tüm TB olgularının %1,1-1,5' ini, akciğer dışı TB olgularının ise %5–6'sını oluşturmaktadır (4).

2. ÜROGENİTAL TÜBERKÜLOZ

Üriner TB dört yol ile gelişmektedir. Başlıca gelişim yolu MTBC'nin hematojen yol ile yayılımıdır. Ürogenital sisteme basiller ulaştıktan kısa bir süre sonra klinik hastalık ortaya çıkabilir veya latent döneme girebilir (5). Latent dönem yaşlılık, böbrek yetmezliği, diyabet mellitus, yetersiz beslenme, HIV infeksiyonu gibi bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda aktif infeksiyona dönüşebilir. Hematojen yolla tipik olarak böbrekler ve epididimis tutulur. Diğer ürogenital organlar, ilk bulaşma yerlerinden komşuluk yoluyla enfekte olur (6).

Daha az olarak idrar yolu yoluyla yukarı doğru veya geriye doğru yayılan infeksiyon, mesane kanseri tedavisi için kullanılan Bacille Calmette-Guérin (BCG) ile mesane irrigasyonundan sonra ortaya çıkmaktadır. BCG, *Mycobacterium bovis'ten* elde edilen canlı, zayıflatılmış bir aşıdır. İrrigasyon yapılan hastaların %0,9'unda komplikasyon olarak ortaya çıkar (7).

Direkt inokulasyon oldukça nadirdir. Literatürde enfekte idrardan dış genital organlara otoinokülasyon vakaları bildirilmiştir (8).

2.1. Böbrek Tüberkülozu

M. tuberculosis hematojen yol ile böbreklere ulaştığında, zamanla skar dokusu ile sonuçlanan renal kortikal lezyonları oluşturur. Latent bir dönemin ardından infeksiyon yeniden aktive olur ve genellikle tek bir odaktan ilerlemeye başlar. Böbrek TB'si çoğu zaman asemptomatik seyretmesine rağmen, böbrekte ciddi düzeyde hasara yol açabilir. Papiller nekroz, kalsifikasyonlar, kazeöz lezyonlar ve renal parankim destrüksiyonu görülebilmektedir. Her iki böbreğin etkilenmesi durumunda böbrek yetmezliği gelişebilir (9). Hastalığın ilerlemesiyle böbrek işlevsiz hale gelir; bu sürece otonefrektomi denilmektedir. ÜGTB'li hastaların %33ü kadarında otonefrektomi mevcuttur ve iki tipi vardır. Birincisi, canlı dokunun granülomlar ve eksüda ile dolu boşluklarla değiştirildiği kazeo-kavernöz tiptir. Bu tip kalsifikasyonlu veya kalsifikasyonsuz olarak ortaya çıkmaktadır. İkinci tip ise fibrotiktir;

[1] Prof. Dr., SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ebru.oruc@sbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-7956-7306

DOI: 10.37609/akya.4452.c22997

6. KAYNAKLAR

1. Sustainable Development Goals [website]. United Nations; 2024 https://sdgs.un.org/
2. Türkiye'de Verem Savaşı 2023 Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 1375, Ankara 2025 https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2023_Raporu.pdf.
3. Kranz J, Cai T, Geerlings S, Köves B, Lambregts MMC, Mantica G, Pilatz A, Medina-Polo J, Schneidewind L, Schubert S, Vallée M, Veeratterapillay R, Wagenlehner F, Bausch K, Devlies W, Leitner L, Stangl F, Ali H, Smith EJ, Bonkat G. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2026 Guidelines. Eur Urol. 2026: S0302-2838(26)02113-5. doi: 10.1016/.
4. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis - epidemiology, pathogenesis and clinical features. Nat Rev Urol. 2019;16:573–598. doi: 10.1038/s41585-019-0228-9.
5. Patterson IY, Robertus LM, Gwynne RA, Gardiner RA: Genitourinary tuberculosis in Australia and New Zealand. BJU Int. 2012;109 (Suppl 3): 27-30.
6. Kothari PR, Kumar T, Jiwane A, Paul S, Kulkarni B, Kalgutkar A: Renal tuberculosis: an early presentation. J Indian Assoc Pediatr Surg; 2001;6 (3):103-106.
7. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al.: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol. 1992;147 (3):596-600.
8. Angus BJ, Yates M, Conlon C, Byren I: Cutaneous tuberculosis of the penis and sexual transmission of tuberculosis confirmed by molecular typing. Clin Infect Dis; 2001;33 (11): E132-E13.
9. De Figueiredo, A.A.; Lucon, A.M.; Srougi, M. Bladder augmentation for the treatment of chronic tuberculous cystitis. Clinical and urodynamic evaluation of 25 patients after long term follow-up. Neurourol. Urodyn. 2006;25:433–440.
10. Teo EY, Wee TC: Images in clinical medicine: renal tuberculosis. N Engl J Med 2011; 365 (12):e26.
11. Mantica G, Ambrosini F, Riccardi N, Vecchio E, Rigatti L, De Rose AF, Van der Merwe A, Terrone C, Bartoletti R, Bonkat G. Genitourinary Tuberculosis: A Comprehensive Review of a Neglected Manifestation in Low-Endemic Countries. Antibiotics (Basel). 2021;10(11):1399. doi: 10.3390/antibiotics10111399.
12. Wong N, Hoag NA, Jones EC, Rowley A, McLoughlin MG: Paterson: Genitourinary tuberculosis masquerading as a ureteral calculus. Can Urol Assoc J 2013;7 (5-6):E363-366.
13. Figueiredo AÉÉ, Lucon AÉÉ: Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. Rev Urol 2008;10 (3):207-217.
14. Frank H. Netter, MD. Seminal vesicles and prostate. Philadelphia, Pennsylvania: The Netter Collection of Medıcal Illustrations: Reproductive System, Volume 1, Third Edition Isbn: 978-0-323-88083-1; 2025.
15. Oruç E, Turunc T, Demiroglu YZ. Evaluation of 31 Cases with Urogenital Tuberculosis Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials (MJIMA). 2014;3:22.
16. Grace GA, Devaleenal DB, Natrajan M. Genital tuberculosis in females. Indian J Med Res. 2017;145(4):425-436.
17. Alvarez-Ossorio JL, Alvarez-Maestro M, Cozar-Olmo JM, et al. Recommendations for the prevention and treatment of adverse effects of intravesical BCG. Actas Urol Esp (Engl Ed). 2026;50(8):502005.
18. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2021. Geneva, Switzerland: WHO; 2021.
19. Tzelios C et al: Female genital tuberculosis. Open Forum Infect Dis. 2022;9(11):ofac543.
20. Zeng H, Zhang Q. An Evidence Atlas of Diagnostic Tests for Genitourinary Tuberculosis: A Laboratory-Centered Framework. Int J Gen Med. 2026;28:19:605072.
21. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment: Drug-susceptible tuberculosis treatment 2022. ISBN 978-92-4-004812-6.

BÖLÜM 17

KEMİK VE EKLEM TÜBERKÜLOZU

Bahadır ASLAN [1]

1. GİRİŞ VE TARİHÇE

Kemik ve eklem tüberkülozu (KETB), insanlık tarihinin en eski enfeksiyon hastalıklarından biri olup tüberkülozun (TB'nin) iskelet sistemindeki tutulumunu temsil eder. Paleopatolojik çalışmalar, omurga TB'sine ait karakteristik deformitelerin yaklaşık 5000 yıl öncesine ait Mısır mumyalarında dahi görülebildiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinin (MTBC) insanlarla binlerce yıldır birlikte evrimleştiğini göstermektedir (1-3).

Antik çağlardan itibaren kamburluk, "*gibbus*" deformitesi ve kronik parapleji ile seyreden olgular tanımlanmış olmakla birlikte, hastalığın enfeksiyöz doğası uzun yıllar boyunca anlaşılamamıştır. Hipokrat, omurga deformiteleri ve bunlara eşlik eden nörolojik bozuklukları tanımlamış, ancak bu bulguların etiyolojisini açıklayamamıştır. Hastalığın etiyolojisi uzun süre belirsiz kalmış; spinal deformiteler farklı mekanik, dejeneratif ve sistemik süreçlerle açıklanmaya çalışılmıştır. TB'nin enfeksiyöz etiyolojisinin ortaya konması ise 19. yüzyılda gerçekleşmiştir (1, 3–5). KETB tarihindeki en önemli dönüm noktalarından biri, İngiliz cerrah Percivall Pott'un 1779 yılında yayımladığı çalışmadır. Pott, vertebral deformite ile alt ekstremite paralizisi arasındaki ilişkiyi ayrıntılı biçimde tanımlamış ve spinal TB'nin karakteristik klinik tablosunun tanımlanmasında öncü bir rol oynamıştır. Pott'un tanımladığı kifotik deformite ve nörolojik bulgular, daha sonraki dönemlerde "Pott hastalığı" veya "Pott spondiliti" olarak adlandırılan spinal TB tablosunun temelini oluşturmuştur (3, 6).

Robert Koch tarafından 1882 yılında TB'nin etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*'in gösterilmesi, hastalığın enfeksiyöz etiyolojisinin kesin olarak ortaya konmasını sağlamış ve modern TB araştırmalarının temelini oluşturmuştur. Bu gelişme, yalnızca akciğer TB'sinin değil, daha sonra Pott hastalığı olarak tanımlanan osteoartiküler tutulumun da *M. tuberculosis* enfeksiyonunun bir sonucu olarak anlaşılmasının önünü açmıştır. Koch'un geliştirdiği mikroskobik boyama ve kültür yöntemleri ise TB'nin laboratuvar tanısının gelişmesinde önemli bir dönüm noktası olmuştur (7).

Yirminci yüzyılın ilk yarısında, etkili antitüberküloz ilaçların henüz mevcut olmadığı dönemde tedavi seçenekleri oldukça sınırlıydı. Uzun süreli yatak istirahati, alçı veya korse ile immobilizasyon ve sanatoryum tedavisi temel konservatif yaklaşımları oluşturuyordu. Bu dönemde Hibbs ve Albee tarafından geliştirilen posterior spinal füzyon girişimleri, spinal TB'nin cerrahi tedavisinde önemli bir dönüm noktası oluşturdu (3). Daha sonra, kemoterapinin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte hastalıklı vertebral segmente doğrudan müdahale etmek mümkün hale geldi. Hodgson ve Stock tarafından 1956 yılında tanımlanan anterior radikal debridman ve strut greftleme tekniği, spinal TB cerrahisinde yeni bir dönem başlattı. Hong Kong ekibinin geliştirdiği bu yaklaşım, "Hong Kong operation" olarak tanındı ve uzun yıllar spinal TB'nin cerrahi tedavisinde standart yaklaşımlardan biri olarak kabul edildi (8).

1940'lı yılların ortalarından itibaren streptomisinin, bunu izleyen dönemde para-aminosalisilik asit ve izoniazidin (INH'nin), daha sonraki yıllarda ise rifampisinin (RIF'in) kullanıma girmesi, KETB'nin, özellikle spinal TB'nin, doğal seyrini köklü biçimde değiştirmiştir. Antitüberküloz kemoterapinin kulla-

[1] Uzm. Dr., Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, bahaslantr@yahoo.com, ORCID iD: 0009-0006-7692-0817

DOI: 10.37609/akya.4452.c22998

11. SONUÇ

Kemik ve eklem TB'si, insanlık tarihinin en eski enfeksiyon hastalıklarından biri olmasına rağmen, tanı ve tedavisinde hâlâ önemli güçlükler yaşanan bir klinik tablodur. Günümüzde hastaların karşılaştığı temel sorun, etkili antitüberküloz ilaçların eksikliğinden çok; tanının gecikmesi, düşük basil yükü nedeniyle mikrobiyolojik doğrulamanın güçleşmesi ve geri dönüşü olmayan doku hasarının tedavi başlamadan önce gelişebilmesidir. Önümüzdeki yıllarda temel hedef, KETB tanısının deformite ve nörolojik defisit gibi geri dönüşümsüz komplikasyonlar gelişmeden konulmasını ve uygun tedavinin erken dönemde başlatılmasını sağlamaktır.

Yeni nesil moleküler yöntemler, yapay zeka destekli görüntüleme analizlerinin birlikte kullanılması, gelecekte tanısal doğruluğun artırılmasına katkı sağlayabilir. Yapay zeka tabanlı sistemlerin, manyetik rezonans görüntülerinde insan gözünün fark edemeyeceği erken kemik iliği değişikliklerinin saptanmasına ve radyolojik bulguların laboratuvar ve klinik verileriyle birlikte değerlendirilmesine yardımcı olması beklenmektedir. Bununla birlikte, yapay zekânın temel rolü hekimin yerini almak değil, deneyimini güçlendirmek ve tanı gecikmesini azaltmaya katkı sağlamaktır.

Bu bölüm hazırlanırken amacımız, KETB ile ilgili güncel bilgileri bütüncül bir yaklaşımla bir araya getirerek hekimlerin hastalığı erken dönemde düşünmelerine, doğru tanı koymalarına ve hastalarını etkin biçimde yönetmeleri yardımcı olacak, kanıta dayalı ve klinik pratiğe doğrudan katkı sağlayan bir başvuru kaynağı oluşturmaktır.

12. KAYNAKLAR

1. Nerlich AG, Lösch S. Paleopathology of Human Tuberculosis and the Potential Role of Climate. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 2009;2009:1-9. doi:10.1155/2009/437187
2. Brites D, Gagneux S. Co-evolution of *M ycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. Immunological Reviews. Mart 2015;264(1):6-24. doi:10.1111/imr.12264
3. Tuli SM. Historical aspects of Pott's disease (spinal tuberculosis) management. Eur Spine J. Haziran 2013;22(S4):529-38. doi:10.1007/s00586-012-2388-7
4. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. J Prev Med Hyg. 2017;58(1):E9-E12.
5. Vasiliadis ES, Grivas TB, Kaspiris A. Historical overview of spinal deformities in ancient Greece. Scoliosis. Aralık 2009;4(1):6. doi:10.1186/1748-7161-4-6
6. Percivall Pott. Remarks on that Kind of Palsy of the Lower Limbs: Which is Frequently Found to Accompany A Curvature of the Spine, and is Supposed to be Caused by It. Together with Its Method of Cure. To which are Added, Observations on the Necessity and Propriety of Amputation, in Certain Cases, And Under Certain Circumstances. London; 1779. 87 s.
7. Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. Clinical Microbiology and Infection. Mart 2014;20(3):196-201. doi:10.1111/1469-0691.12555
8. Mak KC, Cheung KMC. Surgical treatment of acute TB spondylitis: indications and outcomes. Eur Spine J. Haziran 2013;22(S4):603-11. doi:10.1007/s00586-012-2455-0
9. Rajasekaran S, Khandelwal G. Drug therapy in spinal tuberculosis. Eur Spine J. Haziran 2013;22(S4):587-93. doi:10.1007/s00586-012-2337-5
10. Darbyshire J. Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. International Orthopaedics. 24 Haziran 1999;23(2):73-81. doi:10.1007/s002640050311
11. Brehm TT, Reimann M, Köhler N, Lange C. (Re-) introduction of TNF antagonists and JAK inhibitors in patients with previous tuberculosis: a systematic review. Clinical Microbiology and Infection. Ağustos 2024;30(8):989-98. doi:10.1016/j.cmi.2024.04.011
12. Agashe VM, Johari AN, Shah M, Anjum R, Romano C, Drago L, vd. Diagnosis of Osteoarticular Tuberculosis: Perceptions, Protocols, Practices, and Priorities in the Endemic and Non-Endemic Areas of the World—A WAIOT View. Microorganisms. 28 Ağustos 2020;8(9):1312. doi:10.3390/microorganisms8091312
13. Marais LC, Nieuwoudt L, Nansook A, Menon A, Benito N. Tuberculous arthritis of native joints – a systematic review and European Bone and Joint Infection Society workgroup report. J Bone Joint Infect. 28 Ağustos 2023;8(4):189-207. doi:10.5194/jbji-8-189-2023
14. Leonard MK, Blumberg HM. Musculoskeletal Tuberculosis. Schlossberg D, editör. Microbiol Spectr. 10 Mart 2017;5(2):5.2.28. doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0046-2017
15. Global tuberculosis report 2025 [İnternet]. World Health Organization; [Erişim tarihi: 21 Eylül 2026]. Erişim adresi: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/e97dd6f4-b567-4396-8680-717bac6869a9/content
16. Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. Eur Spine J. Haziran 2013;22(S4):556-66. doi:10.1007/s00586-012-2331-y
17. Ozdemir M, Ozdemir HG. Evaluation of patients

admitted with musculoskeletal tuberculosis: sixteen years' experience from a single center in Turkey. BMC Musculoskelet Disord. Aralık 2021;22(1):542. doi:10.1186/s12891-021-04426-y
18. TÜBERKÜLOZ (VEREM) BİLGİLENDİRME [İnternet]. 2025 [Erişim tarihi: 21 Eylül 2026]. Erişim adresi: https://turkelidh.saglik.gov.tr/TR-1227606/tuberkuloz-verem-bilgilendirme.html?utm#
19. Subramanian R, Prasad S, Mamadapur M. Musculoskeletal manifestations in Tuberculosis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. Mayıs 2025;39(2):102057. doi:10.1016/j.berh.2025.102057
20. Garg RK, Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: A review. The Journal of Spinal Cord Medicine. Eylül 2011;34(5):440-54. doi:10.1179/2045772311Y.0000000023
21. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 6 tuberculosis and comorbidities, second edition [İnternet]. World Health Organization; [Erişim tarihi: 21 Eylül 2026]. Erişim adresi: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/02c11c16-b9e1-459c-a61b-6b134f9c4ddf/content
22. Agrawal V, Patgaonkar P, Nagariya S. Tuberculosis of spine. J Craniovert Jun Spine. 2010;1(2):74. doi:10.4103/0974-8237.77671
23. Bansal A, Sharma S, Dhillon MS. Bone and Joint Tuberculosis. Içinde: Kumar P, Sharma S, Aggarwal S, editörler. Textbook of Orthopedic Infections [Internet]. Singapore: Springer Nature Singapore; 2026 [Erişim tarihi: 21 Eylül 2026]. s. 235-55. Erişim adresi: https://link.springer.com/10.1007/978-981-95-5029-6_17 doi:10.1007/978-981-95-5029-6_17
24. Pattamapaspong N, Kanthawang T, Bouaziz MC, Ladeb MF, Hammami N, Peh WCG. Imaging of musculoskeletal tuberculosis. British Journal of Radiology. 23 Ocak 2024;97(1153):1-12. doi:10.1093/bjr/tqad019
25. Lyu J, Narum DE, Baldwin SL, Larsen SE, Bai X, Griffith DE, vd. Understanding the development of tuberculous granulomas: insights into host protection and pathogenesis, a review in humans and animals. Front Immunol. 09 Aralık 2024;15:1427559. doi:10.3389/fimmu.2024.1427559
26. Butler DSC. Re-defining granulomas: bacterial effectors, host circuits, and spatially resolved immunity. J Leukoc Biol. 2026;118(4):qiag045. doi:10.1093/jleuko/qiag045.
27. Yavropoulou MP, Sfikakis PP, Chrousos GP. Immune System Effects on the Endocrine System. 2023. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF,et. al. editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-Updated 2023 Nov 8.
28. Vanhoenacker FM, Sanghvi D, De Backer A. Imaging features of extraaxial musculoskeletal tuberculosis. Indian Journal of Radiology and Imaging. Temmuz 2009;19(03):176-86. doi:10.4103/0971-3026.54873
29. Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management [İnternet]. World Health Organization; [Erişim tarihi: 21 Eylül 2026]. Erişim adresi: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/d68456c8-2a25-419b-83eb-1dc9df1b838f/content
30. Shanmuganathan R, Ramachandran K, Shetty AP, Kanna RM. Active tuberculosis of spine: Current updates. North American Spine Society Journal (NASSJ). Aralık 2023;16:100267. doi:10.1016/j.xnsj.2023.100267
31. Dirim Mete B. Tuberculosis Infection in the Musculoskeletal System. trs. 21 Temmuz 2023;11(2):131-8. doi:10.4274/trs.2023.211099
32. Agarwal A. Paediatric osteoarticular tuberculosis: A review. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma. Mart 2020;11(2):202-7. doi:10.1016/j.jcot.2020.01.005
33. González Saldaña N, Macías Parra M, Xochihua Díaz L, Palavicini Rueda M, Carmona Vargas AJ, Castillo Bejarano JI, vd. A 20-year retrospective study of osteoarticular tuberculosis in a pediatric third level referral center. BMC Pulm Med. Aralık 2021;21(1):265. doi:10.1186/s12890-021-01631-2
34. Pattamapaspong N, Muttarak M, Sivasomboon C. Tuberculosis Arthritis and Tenosynovitis. Semin Musculoskelet Radiol. Kasım 2011;15(05):459-69. doi:10.1055/s-0031-1293492
35. Orazulike N, Sharma JB, Sharma S, Umeora OUJ. Tuberculosis (TB) in pregnancy – A review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. Nisan 2021;259:167-77. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.02.016
36. Vishnu Sharma M, Arora VK, Anupama N. Challenges in diagnosis and treatment of tuberculosis in elderly. Indian Journal of Tuberculosis. 2022;69:S205-8. doi:10.1016/j.ijtb.2022.10.001
37. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 6 tuberculosis and comorbidities, third edition [İnternet]. World Health [Erişim tarihi: 21 Eylül 2026] https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/ee05ee42-19c4-4211-9d05-133c6e287d0d/content
38. Suárez-García I, Noguerado A. Drug treatment of multidrug-resistant osteoarticular tuberculosis: a systematic literature review. International Journal of Infectious Diseases. Kasım 2012;16(11):e774-8. doi:10.1016/j.ijid.2012.07.011
39. Jain AK, Jain P, Jaggi K, Suresh A, Yadav M, Gain A, vd. Drug-Resistant Bone, Joint and Spine Tuberculosis: Evolution of Diagnosis and Treatment. JOIO. Haziran 2024;58(6):661-8. doi:10.1007/s43465-024-01138-y
40. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition [İnternet]. World Health Organization; [Erişim tarihi: 21 Eylül 2026]. Erişim adresi: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/314ddea2-6fc2-4ff0-9357-a038feca1d31/content
41. Aboltins C, Daffy J, Choong P, Stanley P. Current concepts in the management of prosthetic joint infection. Internal Medicine Journal. Eylül 2014;44(9):834-40. doi:10.1111/imj.12510
42. Ahuja K, Ifthekar S, Mittal S, Yadav G, Sarkar B, Kandwal P. Defining mechanical instability in tuberculosis of the spine: a systematic review. EFORT Open Reviews. 01 Mart 2021;6(3):202-10.

doi:10.1302/2058-5241.6.200113
43. Abid W, Ladeb MF, Chidambaranathan N, Peh WCG, Vanhoenacker FM. Imaging of musculoskeletal tuberculosis. Skeletal Radiol. Ekim 2024;53(10):2081-97. doi:10.1007/s00256-023-04556-5
44. Kubihal V, Sharma R, Krishna Kumar RG, Chandrashekhara SH, Garg R. Imaging update in spinal tuberculosis. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma. Şubat 2022;25:101742. doi:10.1016/j.jcot.2021.101742
45. Rajasekaran S, Soundararajan DCR, Shetty AP, Kanna RM. Spinal Tuberculosis: Current Concepts. Global Spine Journal. Aralık 2018;8(4_suppl):96S-108S. doi:10.1177/2192568218769053
46. Griffith JF, Kumta SM, Leung PC, Cheng JCY, Chow LTC, Metreweli C. Imaging of Musculoskeletal Tuberculosis: A New Look at an Old Disease: Clinical Orthopaedics and Related Research. Mayıs 2002;398:32-9. doi:10.1097/00003086-200205000-00006
47. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, vd. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clinical Infectious Diseases. 15 Ocak 2017;64(2):111-5. doi:10.1093/cid/ciw778
48. Aslan G. Diagnosing Tuberculosis: Traditional and New Methods Against an Old Enemy. J Clin Pract Res. 2024;46(5):431-43. doi:10.14744/cpr.2024.95839
49. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. Mayıs 2017;7:1-12. doi:10.1016/j.jctube.2017.02.001
50. Soundararajan DCR, Rajasekaran RB, Rajasekaran S, Shetty AP, Kanna RM. Drug-resistant spinal tuberculosis – Current concepts, challenges, and controversies. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma. Eylül 2020;11(5):863-70. doi:10.1016/j.jcot.2020.07.028
51. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis [İnternet]. World Health Organization; [Erişim tarihi: 21 Eylül 2026]. Erişim adresi: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/ae20e43e-17fd-4951-b475-3e36e166e7ae/content
52. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care [İnternet]. World Health Organization; 2025 [Erişim tarihi: 21 Eylül 2026]. Erişim adresi: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/f663f086-5d97-4355-beea-0635d47f1227/content
53. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, vd. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases. 01 Ekim 2016;63(7):e147-95. doi:10.1093/cid/ciw376
54. Gan J, Zhang C, Tang D, Du X. Surgical treatment of spinal tuberculosis: an updated review. Eur J Med Res. 18 Aralık 2024;29(1):588. doi:10.1186/s40001-024-02198-4
55. Ruparel S, Tanaka M, Mehta R, Yamauchi T, Oda Y, Sonawane S, vd. Surgical Management of Spinal Tuberculosis—The Past, Present, and Future. Diagnostics. 24 Mayıs 2022;12(6):1307. doi:10.3390/diagnostics12061307
56. Zheng, S., Song, Y., & Wang, L. Current status of surgical treatment for angular kyphosis in spinal tuberculosis. [Internet]. C. 38. 2024;38(4):487-492 doi:10.7507/1002-1892.202311059
57. Y H Tsai, S W Ueng, C H Shih. Tuberculosis of the ankle: Report of four cases. C. 21. Aralık 1998;21(4):481-6.
58. Tang X, Zhu J, Li Q, Chen G, Fu W, Li J. Knee arthrodesis using a unilateral external fixator combined with crossed cannulated screws for the treatment of end-stage tuberculosis of the knee. BMC Musculoskelet Disord. Aralık 2015;16(1):197. doi:10.1186/s12891-015-0667-2
59. Kumar V, Barik S, Prajapati S, Das LS, Raj V. Single stage total hip replacement in active tuberculosis of hip: A systematic review and meta-analysis. Indian Journal of Tuberculosis. Temmuz 2025;72(3):409-17. doi:10.1016/j.ijtb.2024.10.004
60. Raja BS, Ansari S, Yadav R, Regmi A, Kurmi AC, Kalia RB. Total Hip Replacement in Active and Inactive Tuberculosis Hip: A Systematic Review. JOIO. 11 Ocak 2023. doi:10.1007/s43465-023-00817-6
61. Vega V, Cabrera-Sanchez J, Rodríguez S, Verdonck K, Seas C, Otero L, vd. Risk factors for pulmonary tuberculosis recurrence, relapse and reinfection: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Resp Res. Mart 2024;11(1):e002281. doi:10.1136/bmjresp-2023-002281
62. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. [İnternet]. World Health Organization; [Erişim tarihi: 21 Eylül 2026]. Erişim adresi: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/dd6466cc-3f69-470a-94b3-23b6bb6f56e7/content

BÖLÜM 18

MİLİYER TÜBERKÜLOZ

Vildan AVKAN OĞUZ [1]

1. GİRİŞ

Miliyer tüberküloz (Miliyer TB), akciğerlerden *Mycobacterium tuberculosis*'in lenfohematojen yayılımı sonucu ortaya çıkan ve darı tohumlarını andıran klasik radyografik veya patolojik nodüler görünümle kendini gösteren mortalitesi yüksek bir tüberküloz (TB) türüdür. "Miliyer" terimi Latince 'miliarius' kelimesinden türetilmiştir ve darı tohumuyla ilgili anlamına gelir. 1700 yılında John Jacob Manget tarafından, kaba patolojik bulguların boyut ve görünüm bakımından darı tohumuna benzerliğini tanımlamak için kullanılmıştır. Geleneksel olarak, miliyer patern akciğer grafisinde, "genellikle boyut olarak homojen ve yaygın dağılımlı, her biri iki mm veya daha küçük çapta ayrı akciğer opasitelerinin bir koleksiyonu" olarak tanımlanmıştır (1, 2). Vakaların %10'unda nodüller 3 mm'den daha büyük çapta olabilir (3). Bazıları "miliyer" terimini, hastalığın klasik radyografik veya patolojik nodüler görünümle ortaya çıkıp çıkmadığına bakılmaksızın, ilerleyici, yaygın TB'nin tüm formlarını belirtmek için daha geniş anlamda kullanır. Bu nedenle Miliyer TB terimi sıklıkla "dissemine" TB'yi tanımlamak için de kullanılabilir (2). Ancak dissemine (yaygın) TB ile Miliyer TB tamamen aynı kavramlar değildir (1, 4). Akciğer ve akciğer dışı diğer organlarda yaygın, 1–3 mm civarında, düzgün dağılımlı miliyer nodüller varsa Miliyer TB tanımı uygundur. Oysa akciğerde tipik miliyer tutulum olmaksızın karaciğer, dalak, kemik iliği ve böbreklerde hematojen TB odakları bulunuyorsa "dissemine TB" tanımı daha uygundur; bu durum mutlaka Miliyer TB anlamına gelmez. Miliyer TB'yi dissemine TB'nin bir alt grubu olarak değerlendirmek daha doğrudur. Miliyer TB, dissemine tüberkülozun ağır bir formudur (1, 4). Bu bölümde Miliyer TB epidemiyolojisi, risk faktörleri, patogenez, klinik bulgular, tanı ve tedavi yaklaşımı tartışılacaktır.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Miliyer tüberkülozun yaygınlığına ilişkin toplum tabanlı veriler eksiktir. Klinik serilerden elde edilen veriler, tanı için altın standart olmaması ve tanıyı doğrulamak için doku elde etmek amacıyla kullanılan invaziv yöntemlerin farklılıkları gibi faktörlerden etkilenmektedir. Otopsi çalışmaları, çocuklarda Miliyer TB hakkında az veri içermekte ve sıklıkla ileri evre hastalığı olan veya tanısı atlanmış hastaları kapsamaktadır. Küresel TB sürveyansında da standart epidemiyolojik bir kategori olarak düzenli bir şekilde raporlanmadığından gerçek insidans ve prevansı vermek mümkün değildir. Bu sorunlar verilerin anlamlı bir şekilde karşılaştırılmasını zorlaştırır ve epidemiyolojik verileri yorumlarken akılda tutulmalıdır.

Bağışıklık sistemi sağlam yetişkinlerde, Miliyer TB, çeşitli klinik çalışmalarda tüm TB vakalarının %2'sinden azını ve tüm akciğer dışı tüberküloz (ADTB), vakalarının %20'sini oluşturmaktadır (1). Otopsi çalışmalarında oran daha yüksektir; tüm otopsilerin %0,3-13,3'ünde ve tüm TB vakalarının %11,9-40,5'inde Miliyer TB saptandığı bildirilmektedir (5). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)]'nin 2012-2014 verilerine göre, Miliyer TB, bildirilen tüm TB vakalarının %3,5-3,8'ini ve bildirilen tüm ADTB vakalarının %11,2-12,2'sini oluşturduğu belirtilmektedir (5). Ül-

[1] Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., vildan.oguz@gmail.com, ORCID iD:0000-0001-7648-7730

DOI: 10.37609/akya.4452.c22999

Tablo 6. Miliyer Tüberküloz Komplikasyonlarında Kortikosteroid Rejimleri (5, 23-26)

Endikasyon	İlaç	Doz	Süre	Kanıt
TBM (yetişkin)	Deksametazon	0,4 mg/kg/gün İV, 6–8 haftada azaltılarak	6–8 hafta	RÇÇ
TBM (çocuk)	Prednizolon Deksametazon	2–4 mg/kg/gün, 6–8 haftada azaltılarak 0,6 mg/kg	6–8 hafta 6–8 hafta	Uzman görüşü, Kılavuz (Derleme)
TB perikardit	Prednizolon	60 mg/gün, 11 haftada azaltılarak	11 hafta	RÇÇ'ler
TB-İRİS	Prednizolon	0,5–1,5 mg/kg/gün, 4–12 haftada azaltılarak	4–12 hafta	Olgu serisi
ARDS	Metilprednizolon	1 mg/kg/gün veya 500–1000 mg/gün puls tedavi	Değişken 3 gün	Uzman görüşü, Küçük retrospektif çalışma

ARDS: akut solunum sıkıntısı sendromu, TB: tüberküloz, TB-İRİS: tüberküloz-immün rekonstitüsyon inflamatuar sendromu, TBM: tüberküloz menenjit, RÇÇ: randomize kontrollü çalışma.

Tablo 7. Miliyer Tüberkülozda Kötü Prognoz Göstergeleri (5)

Kategori	Faktörler
Demografik	İleri yaş, erkek / kadın cinsiyet (değişken)
Klinik	Zihinsel durum değişikliği, meningismus, dispne, ateş >39,3°C, koma, nöbetler
Laboratuvar	Hiponatremi, hipoalbüminemi, yüksek transaminazlar, yüksek alkalen fosfataz, yüksek nötrofil-lenfosit oranı, lökopeni, lökositoz, lenfopeni, trombositopeni, pansitopeni
Radyolojik	Atipik akciğer grafisi paterni, yaygın bilateral tutulum
Tedaviyle İlişkili	Tedavide gecikme, tedavi başarısızlığı
Komplikasyonlar	ARDS, hidrosefali, stroke, İRİS
Eşlik Eden Hastalıklar (Komorbiditeler)	Herhangi bir altta yatan komorbid hastalık, siroz, HIV enfeksiyonu

vermektedir. Ancak Miliyer TB gelişmesini önlemenin, Miliyer TB'yi tedavi etmekten her zaman daha ucuz olacağı unutulmamalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Sharma SK, Mohan A. Miliary Tuberculosis. Microbiol Spectr. 2017; 5(2): 10.1128/microbiolspec.tnmi7-0013-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0013-2016.
2. Muzanyi G, Bark CM. Severe tuberculosis. Med Clin N Am 2025; 109: 641–650 https://doi.org/10.1016/j.mcna.2024.12.001
3. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Müller NL, FitzGerald JM. 1996. Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography. Chest 110:339–342.
4. Khan FY. Review of literature on disseminated tuberculosis with emphasis on the focused diagnostic workup. J Family Community Med. 2019 ;26(2): 83-91. doi: 10.4103/jfcm.JFCM_106_18.
5. Qui Y, Tang Y, Yu S, et al. Miliary Tuberculosis: A Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Complications. Infect Drug Resist 2026; 19:616761. https://doi.org/10.2147/IDR.S616761
6. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi; Avilable from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkulozdb/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf (Ulaşım tarihi 2 Ağustos 2026)
7. Oztop A, Unsal I,Ozgu A, et al. Doksanbeş Erişkin Akciğer Dışı Tüberküloz Olgusu.Solunum Hast. 2004;15:34-42
8. Aysert Yıldız P, Karamanlioglu D, Ozger HS, et al.

Extrapulmonary Tuberculosis: Clinical and Diagnostic Features and Risk Factors for Early Mortality. Acta Medica 2022; 53(4): 367-374. DOI: 10.32552/2022.ActaMedica.844
9. Mert A, Derin O, Zerdali E, et al. Epidemiological and clinical analysis, and outcomes of tuberculosis co-infection among people living with HIV in Türkiye (2014-2024) ClinSurv HIV cohort: A large case series. PLoS One. 2025 ;20(8):e0329267. doi: 10.1371/journal.pone.0329267.
10. Sharma SK,Mohan A, Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. Indian J Med 2012; 135,:703-730
11. van Arkel C, Storms I, Kurver L, Smeenk F, et al. Elderly patients with tuberculosis in a low-incidence country – Clinical characteristics, inflammation and outcome. J Infect. Author manuscript. 2024 ;89(2):106200. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106200.
12. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2016; 3:13-27. doi: 10.1016/j.jctube.2016.03.003.
13. Lima LM, Aurilio RB, Fonseca AR, et al. Tuberculosis in children and adolescents with rheumatic diseases using biologic agents: an integrative review. Rev Paul Pediatr. 2023;42: e2022084. doi: 10.1590/1984-0462/2024/42/2022084.
14. DixonWG, HyrichKL, WatsonKD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Reg ister (BSRBR). Ann Rheum Dis. 2010; 69:522–528
15. Argüder E, Yanık Üstüner G, Ekici R,et al. Tuberculosis risk in patients with rheumatologic disease treated with biologic drugs. Tuberk Toraks 2020;68(3):236-244.
16. Cunha BA, Krakakis J, McDermott BP. Fever of unknown origin (FUO) caused by miliary tuberculosis: diagnostic significance of morning temperature spikes. Heart Lung 2009;38:77–82.
17. Flores-Franco RA, Ríos-Ortiz LA. The "damp shadow" sign: another clinical indicator of miliary tuberculosis. Heart Lung 2010; 39:87 88.
18. Mert A, Arslan F, Kuyucu T, et al. Miliary tuberculosis: Epidemiologicaland clinical analysis of large-case series from moderate to low tuberculosis endemic Country. Medicine (Baltimore). 2017;96(5): e5875. doi: 10.1097/MD.0000000000005875.
19. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet. 2006;367(9517):1173-80. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68507-3.
20. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
21. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
22. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147–e95. doi:10.1093/cid/ciw376
23. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD,et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med. 2004 Oct 21;351(17):1741-51. doi: 10.1056/NEJMoa040573.
24. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. N Engl J Med. 2014;371 (12):1121–1130. doi:10.1056/NEJMoa1407380
25. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. Aids. 2010;24(15):2381–2390. doi:10.1097/QAD.0b013e32833dfc68
26. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr HIV/AIDS Rep. 2012;9(3):238–250. doi:10.1007/s11904-012-0129-5.
27. Taniguchi J, Aso S, Jo T, et al. Factors affecting in-hospital mortality in patients with miliary tuberculosis: A retrospective cohort study. Respir Investig. 2024;62(4):520-525. doi: 10.1016/j.resinv.2024.04.004
28. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worlwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet 2006; 367:1173-80.

BÖLÜM 19

ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZU

Bilge ALDEMİR KOCABAŞ [1]
Ergin ÇİFTÇİ [2]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB) hastalığı "*Mycobacterium tuberculosis* kompleksi" (MTBC) adı verilen birtakım organizmaların yol açtığı, akciğerler başta olmak üzere hemen her organı/dokuyu tutabilen, dokuda kazeifikasyon nekrozu içeren tipik granülomlar oluşturmasıyla karakterize, kronik bir enfeksiyon hastalığıdır. Tedavi ile önlenebilir hastalıklar arasında dünya çapında önemli bir hastalık olan TB; özellikle 5 yaş altı çocuklarda daha yaygın seyretmesi ve ağır formlara ilerleme olasılığının oldukça yüksek olması nedeniyle önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Çocuklarda, TB belirti ve bulgularının diğer enfeksiyonlardan ayırt edici olmaması ve tanısal testlerin güçlüğü nedeniyle hastalık bulgularının iyi bilinmesi, yüksek klinik şüphe ve ayrıntılı fizik muayene hastalığın teşhisinde önemli ilk basamağı oluşturur.

Basil ile karşılaşma durumunda enfeksiyondan hastalık gelişimine ilerleme yaş ile ters orantılıdır (1, 2). TB ile enfekte olmuş 1 yaş altı bebeklerde TB hastalığı gelişme oranı %43 iken, 1-5 yaş arasında %24, adolesanlarda %15, erişkinlerde ise %5-10 kadardır (3). TB basilinin vücuda alınmasından sonraki evrelerin bilinmesi hastalık prognozu ve komplikasyonların tahmini açısından önemlidir. Çocuklarda indeks olgu ile temas sonrası olguların yaklaşık %45'inde ilk yıl içerisinde, %62'sinde 2 yıl içerisinde, %83'ünde ise 5 yıl içerisinde hastalık ortaya çıkmaktadır (1-4). İlk 5 yıl komplikasyonların da en sık görüldüğü dönemdir. Çocuklarda lezyonlar erişkinlere göre genellikle daha az basil içerir (pauci-bacillary) (1-3, 5-7). Erişkinlerde hastalık sıklıkla akciğerlere sınırlı iken, çocuklarda lenfohematojen yayılım nedeniyle akciğer dışı diğer organların (lenf nodu, santral sinir sistemi, miliyer, kemik-eklem vb.) tutulumu erişkinlerden daha sıktır. Çocuk TB olgularının %75'i akciğer, %25'ini ise akciğer dışı TB olguları oluşturur (1-8). Çocuklarda akciğer dışı TB hastalığının en sık tutulum bölgesi %70 lenf bezleri iken erişkinde %25, çocuklarda TB menenjit oranı %13 iken erişkinde %4 olarak bildirilmektedir (1, 3, 7). Genitoüriner tutulum erişkinde %16 iken çocuklarda oldukça nadir görülür (3). Bir yaş altındaki bebeklerde özellikle de perinatal dönemde TB ile temas öyküsü varlığı tıbbi bir acildir. Bu dönemde immün sistemin yardımcı T hücre 2 (Th2) eğilimi ve yetersiz makrofaj yanıtı nedeniyle santral sinir sistemi yayılımı haftalar içinde gerçekleşebilir. Yaş dışında TB hastalığı için diğer önemli risk faktörleri; TB oranı yüksek bir ülkede doğmak ya da bu ülkelerden göç etmiş olmak, edinsel immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, düşük sosyoekonomik durum, ilaç kullanımı, evsizlik, yüksek prevalanslı bölgelere seyahat, malnütrisyon, diabetes mellitus ve kötü glisemik kontrol, kortikosteroid ya da tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) antagonistleri gibi bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanımı gibi durumlardır (1-10).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre; 2023 yılında dünya genelinde yaklaşık 10,8 milyon kişinin TB hastalığına yakalandığı, bu vakaların yaklaşık

[1] Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, drbaldemir@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6369-5243
[2] Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD., erginciftci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4955-160X
DOI: 10.37609/akya.4452.c23000

Bulaştırıcılığı olan TB hastası ile teması olan 18 yaş altı çocuklar hastalık bulguları açısından değerlendirilir. Hastalık bulguları yok ise 6 ay (bağışıklığı baskılanmış kişilerde 9-12 ay) süre ile INH koruma tedavisi verilir (1, 3, 5, 7). Tedavi süresince 2-3 ay aralar ile hasta değerlendirilir, hastalık şüphesi olur ise tekrar değerlendirilir. (TB enfeksiyonu ve hastalığının türüne göre önerilen tedavi kombinasyonları ve süreleri Şekil 2'de özetlenmiştir). Kaynak olgu INH dirençli ise RIF 4 ay süreyle, INH ve RIF direnci var ise pirazinamid (PZA) ve EMB ile, EMB direnci de var ise PZA ve kinolon ile 6-9 ay süreli koruma tedavisi verilir (1-9).

TB'li anneden doğan bebek konjenital TB açısından değerlendirilir. Fizik muayene, akciğer grafisi, abdomen ultrasonografide periportal ekojenite (Gohn kompleksi) araştırılması, AMS alınması, lomber ponksiyon ve TDT yapılır (1, 3, 5, 7). Hastalık bulguları saptanırsa antitüberküloz tedavi başlanır. Bebekte aktif hastalık bulgusu yok ise INH profilaksisi başlanır. Üçüncü ayda TDT tekrarlanır. Hastalık bulgusu yok ise TDT sonucuna bakılmaksızın profilaksi 6 aya tamamlanır. Profilaksi sonrası TDT tekrarlanır ve negatif ise bebeğe BCG aşısı uygulanır (TB'li anne bebeklerinde tanı, tarama, tedavi ve izlem algoritması Şekil 3'de özetlenmiştir). Anne balgamda basil negatif bulununcaya kadar en az 2 hafta süre ile bebekten ayrılır, bu sürede anne sütü sağılarak bebeğe verilebilir. Sosyal koşulları uygun olmayan anneler bebekten ayrılamıyor ise (anne tedavi altında ve bebek koruma tedavisini düzenli kullanması koşulu ile) cerrahi maske ile bebeğini emzirir (1-9, 12, 13).

8. KORUNMA

Tüberküloz bildirimi zorunlu bir hastalıktır ve saptanması durumunda bildirimi yapılmalıdır. Toplumda olguların tespiti, izolasyonu ve tedavisi, TB'den korunmada temel yaklaşımdır. Diğer bir korunma yöntemi BCG aşılamasıdır. Tüm Dünya'da yaklaşık 100 milyon bebek BCG ile aşılanmaktadır (1-3). TB'nin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde doğumda, ülkemizde ise 2. ayda intradermal olarak rutin aşılamada, uygulanır. TB menenjit ve miliyer TB'ye karşı koruyucu iken akciğer TB'ye karşı koruyucu etkisi ve süresi değişkenlik gösterir. İki farklı meta-analiz çalışmada menenjit ve miliyer TB'ye karşı koruyuculuk %80 olarak saptanmıştır (1). Bir farklı meta-analiz çalışmada da akciğer TB'ye karşı koruyuculuk %50 olarak bulunmuştur (1). Hücresel immün yetmezlik durumunda aşıya bağlı dissemine hastalık riski nedeniyle böyle kişilere aşı yapılmamalıdır (1-11).

9. SONUÇ

Pediatrik TB olgularında klinik bulgular hem tanıda hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinisyene yol gösterir. Bu nedenle çocukta akciğer ve akciğer dışı TB semptom ve bulgularının iyi bilinmesi önemlidir. Çocukluk çağında TB saptanması hemen daima erişkin TB vakasıyla teması düşündürür, bu nedenle indeks vakanın tespiti için aile taraması önerilir. Ayrıca ev halkında bulaşıcı TB saptanması durumunda temaslı tarama ve profilaksisi ile çocuklarda LTBE'nin hastalık formuna dönüşmesi %98'lere varan oranlarda önlenebilir. Zamanında tanı ve kesintisiz DGT ile çocuklarda %90'ların üzerinde tedavi başarısı mümkündür.

10. KAYNAKLAR

1. Tuberculosis. In; Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), *Red Book*: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. Itasca, IL: *American Academy of Pediatrics*; 2024. p. 888-920.
1. Chiang SS, Starke JR. Mycobacterium tuberculosis. In: Long SS, Prober CG, Kimberlin DW (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023. p.806-823.
2. Aldemir-Kocabaş B, Çiftçi E. Tüberküloz. Erkan T, Kutlu T, Satar M, Ünüvar E (ed.), *Pediatrinin Esasları* içinde, 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2017. p.491-505.
3. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2023*. Available from: https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023 (Accessed 20th June 2026).
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi* içinde. 3. Baskı, Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2026. p. 165-178.
5. Schildknecht KR, Pratt RH, Feng PJI, Price SF, Self JL, Tuberculosis-United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023; 72(12): 297-303.
6. Adams LV, Chiang SS. Tuberculosis disease in children: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: *UpToDate*, Starke JR, Baron EL (Eds), UpToDate, Armsbye C. (Accessed on June

20, 2024). https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-disease-active-tuberculosis-in-children-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Tuberculosis%20disease%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1&searchCorrelationId=5c6d04ab-fda6-4db2-9355-68871b5e7b92& search Correlation Term = Tuberculosis % 20 disease % 20 in % 20 children

7. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(2): 111-115.
8. Cruz AT, Starke JR, Tuberculosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier. 2019: p.957-88.
9. Li C, Chen X, Zeng P. Rheumatic diseases and latent tuberculosis infection in children: diagnostic and therapeutic challenges. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025: 15: 1659211.doi: 10.3389/fcimb.2025.1659211.
10. Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, Colasanti JA, Jain MK, Short WR, et al. Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2021; 73(11): e3572-e3605. doi: 10.1093/cid/ciaa1391.
11. Loveday M, Hlangu S, Furin J. Breastfeeding in women living with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020; 24(9): 880-891. doi: 10.5588/ijtld.20.0122.
12. Huang HC, Huang LM, Lu CY, Lee PI, Chang LY. Perinatal tuberculosis in a 73-day-old infant. J Clin Microbiol. 2009; 47: 3785-3786.
13. Aslan G, Yapıcı G, Tuberculosis Immunology; the Ambivalence of the Ancient Disease Continues to Amaze. *Turk J Immunol* 2022; 10(3): 121-33.
14. Mahdaviani SA, Fallahi M, Jamee M, Marjani M, Tabarsi P, Moniri A, et al. Effective anti-mycobacterial treatment for BCG disease in patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD): a case series. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022; 21(1): 8.
15. Kritsaneepaiboon S, Andres MM, Tatco VR, et al. Extrapulmonary involvement in pediatric tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2017; 47(10): 1249-1259. doi: 10.1007/s00247-017-3867-0.
16. Cataño JC, Robledo J. Tuberculous Lymphadenitis and Parotitis. Microbiol Spectr. 2016; 4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0008-2016.
17. Lin F. Tuberculous meningitis diagnosis and treatment: classic approaches and high-throughput pathways. *Front Immunol*. 2025;15:1543009. doi: 10.3389/fimmu.2024.1543009.
18. Ortiz GJ, Delgado J, Ramírez T, et al. Osteoarticular tuberculosis: imaging findings in pediatric patients. *Pediatr Radiol*. 2025; 55(1): 104-114. doi: 10.1007/s00247-024-06092-3.
19. Chatterjee S, Banta A. The spectrum of tuberculosis of the spine in pediatric age group: a review. *Childs Nerv Syst*. 2018; 34(10): 1937-1945. doi: 10.1007/s00381-018-3891-x.
20. Raj V, Sharma S. Abdominal tuberculosis in children: a systematic review on current advances. *Pediatr Surg Int*. 2025; 41(1): 175. doi: 10.1007/s00383-025-06080-0.
21. Shekar P A, Patel H, Dumra A, et al. Presentation, management and outcomes of pediatric urogenital tuberculosis: 20 years' experience from a tertiary center. J Pediatr Urol. 2021; 17(4): 546.e1-546.e8. doi: 10.1016/j.jpurol.2021.04.002.
22. Schaaf HS, Bekker A, Rabie H. Perinatal tuberculosis-An approach to an under-recognized diagnosis. Front Public Health. 2023; 11: 1239734. doi: 10.3389/fpubh.2023.1239734.
23. Nolt D, Starke JR. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. *Pediatrics*. 2021;148(6): e2021054663. doi: 10.1542/peds.2021-054663.
24. Robsky KO, Chaisson LH, Naufal F, Delgado-Barroso P, Alvarez-Manzo HS, Golub JE, et al. Number Needed to Screen for Tuberculosis Disease Among Children: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2023; 151(4): e2022059189. doi: 10.1542/peds.2022-059189.
25. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(4): 1134-41.
26. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. Department of Health and Human Services*. 2026. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/pediatric-oi-2026-01-28.pdf
27. Cai S, Xia Y, Zhou Y, et al. Multidimensional determinants of BCG-induced false-positivity in tuberculin skin testing: a global meta-analysis of 242 studies. *Eur Respir Rev*. 2026; 35(180): 250204. doi: 10.1183/16000617.0204-2025.
28. Ayers T, Hill AN, Raykin J, et al. Comparison of Tuberculin Skin Testing and Interferon-γ Release Assays in Predicting Tuberculosis Disease. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(4): e244769. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.4769.
29. Volkman T, Muruganandah V, Graham H, et al. QuantiFERON Gold-In-Tube for the diagnosis of mycobacterial tuberculosis infection in children under 5 years of age: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024; 19(1): e0295913. doi: 10.1371/journal.pone.0295913. eCollection 2024.
30. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, et al. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis*. 2022:124 (1):

S12-S19. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.047.
31. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *Radiographics*. 2017; 37(1): 52-72. doi: 10.1148/rg.2017160032.
32. Bartolomeu-Gonçalves G, Marinho de Souza J, Fernandes BT, et al. Tuberculosis Diagnosis: Current, Ongoing, and Future Approaches. *Diseases*. 2024;12(9): 202. doi: 10.3390/diseases12090202.
33. Miranda-Schaeubinger M, Venkatakrishna SSB, Otero HJ, et al. Evolving role of chest radiographs for diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2023; 53(9): 1753-1764. doi: 10.1007/s00247-023-05652-3.
34. Kay AW, Ness T, Verkuijl SE, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 9(9): CD013359. doi: 10.1002/14651858.CD013359.pub3.
35. Venturini E, Bortone B, Cini G, et al. Does multiple gastric aspirate collection increase sensitivity of M. tuberculosis detection in children with pulmonary tuberculosis?. *Eur J Pediatr*. 2024; 183(1): 425-434.
36. Ioos V, Cordel H, Bonnet M. Alternative sputum collection methods for diagnosis of childhood intrathoracic tuberculosis: a systematic literature review. *Arch Dis Child*. 2019; 104(7): 629-635. doi: 10.1136/archdischild-2018-315453.
37. Song R, Click ES, McCarthy CD, et al. Sensitive and Feasible Specimen Collection and Testing Strategies for Diagnosing Tuberculosis in Young Children. JAMA Pediatr. 2021; 175(5): e206069. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6069.
38. Goussard P, Croucamp R, Bosch C, et al. Diagnostic utility of bronchoalveolar lavage in children with complicated intrathoracic tuberculosis. Pediatr Pulmonol, 2021; 56(7): 2186-2194.
39. Muzumdar D, Vedantam R, Chandrashekhar D. Tuberculosis of the central nervous system in children. *Childs Nerv Syst*. 2018; 34(10): 1925-1935.
40. Yao CW, Wu BR, Huang KY, et al. Adenosine deaminase activity in pleural effusions of lymphoma patients. QJM. 2014; 107(11): 887-93. doi: 10.1093/qjmed/hcu106.
41. Sumalani KK, Akhter N, Chawla D, et al. Visual Diagnosis of Pleural Tuberculosis and its Association with Tissue Biopsy, Culture and Xpert Assay. Pneumologie. 2022; 76(2): 92-97. doi: 10.1055/a-1666-5851.
42. Devrim İ, Devrim F, Bayram N, et al. Isoniazid-induced hepatotoxicity in children with latent tuberculosis infection. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2021; 73(2): 184-187.
43. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4(4): CD002244. doi: 10.1002/14651858.CD002244.pub4.
44. van Toorn R, Solomons R. Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis in Children- an Update. *Semin Pediatr Neurol*. 2023: 47: 101071. doi: 10.1016/j.spen.2023.101071.
45. Mishra NR, Panigrahi MK, Bhatt GC, et al. Corticosteroid as an Adjunct in the Treatment of Endobronchial Tuberculosis: A Systematic Review & Meta-analysis. *Curr Pediatr Rev*. 2020; 16(1): 53-60. doi: 10.2174/1573396315666191016100615.
46. Liang Q, Pu Y, Wang Q, et al. The outcome of intervertebral surgery in the treatment of lumbar tuberculosis in children: A case series and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(10): e14815. doi: 10.1097/MD.0000000000014815.
47. Shah I, Dani S, Shetty NS, et al. Profile of osteoarticular tuberculosis in children. *Indian J Tuberc*. 2020; 67(1): 43-45. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.08.014.
48. Mo Q, Wei X, Xia X, et al. Ulnar bone tuberculosis in children: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103(25): e38611. doi: 10.1097/MD.0000000000038611.
49. Savardekar A, Chatterji D, Singhi S, et al. The role of ventriculoperitoneal shunt placement in patients of tubercular meningitis with hydrocephalus in poor neurological grade: a prospective study in the pediatric population and review of literature. *Childs Nerv Syst*. 2013; 29(5): 719-25. doi: 10.1007/s00381-013-2048-1.
50. Rajshekhar V. Surgery for brain tuberculosis: a review. *Acta Neurochir* (Wien). 2015; 157(10): 1665-78. doi: 10.1007/s00701-015-2501-x.

BÖLÜM 20

BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ BİREYLERDE TÜBERKÜLOZ

Tuğçe ŞİMŞEK BOZOK [1]

1. GİRİŞ

Dünya genelinde 2024 yılında tahmini 10,7 milyon kişi tüberküloz (TB) hastalığına yakalanmıştır. 2024'te TB nedeniyle tahmini 1,23 milyon kişi ölmüştür. HIV (Human Immunodeficiency Virus, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) enfeksiyonu, TB gelişimi için çok güçlü bir risk faktörüdür. HIV ile yaşayan bireylerde TB hastalığının gelişme olasılığı, bağışıklık sisteminin durumuna bağlı olarak genel popülasyona göre çok daha yüksektir (1).

Tüberküloz, konağın hücresel immün yanıtına doğrudan bağımlı bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun gelişimi, TB enfeksiyonundan (geleneksel adıyla latent TB enfeksiyonu) TB hastalığına (eski adıyla aktif TB) progresyon ve klinik yayılımın derecesi büyük ölçüde konak immün durumuyla belirlenir. HIV enfeksiyonu, transplantasyon, anti-TNF (tümör nekroz faktörü inhibitörleri) tedavisi, gebelik, yaşlılık, son dönem böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı TB gelişimi açısından risk faktörleridir (2).

Bağışıklığı baskılanmış bireylerde TB'nin erken tanınması, uygun tarama ve profilaksi stratejilerinin uygulanması ve tedavinin bireyselleştirilmesi, hem hasta prognozu hem de toplum sağlığı açısından kritik öneme sahiptir.

2. TÜBERKÜLOZDA KONAK BAĞIŞIKLIĞI VE İMMÜNSUPRESYONUN ETKİLERİ

Mycobacterium tuberculosis alveole ulaştığında ilk hedef alveoler makrofajdır. Enfekte makrofajlar antijen sunar ve Th1 tipi T hücrelerini aktive eder. Bu hücrelerin salgıladığı IFN-γ, makrofajların bakteriyi öldürme kapasitesini artırır. Böylece makrofajlar basili daha etkin şekilde kontrol altına alır. Enfekte makrofajlar, T hücreleri ve diğer bağışıklık hücreleri bir araya gelerek granülom adı verilen organize bir yapı oluşturur. Bu yapı basili çevreleyerek yayılımını sınırlar ve enfeksiyonu kontrol altında tutar. Granülomun bütünlüğünün korunmasında TNF-α önemli bir rol oynar (2).

İmmünsupresyonda TB'ye karşı en önemli savunma mekanizması olan Th1 tipi hücresel bağışıklık bozulursa, özellikle $CD4^+$ T hücrelerinin azalması veya işlevinin baskılanması, makrofajların bakteriyi öldürme kapasitesini düşürür. Bu durum basilin çoğalmasını ve hastalığın gelişmesini kolaylaştırır. TNF-α sinyalinin baskılandığı durumlarda, granülom yapısı bozulur ve basiller yeniden çoğalır ve enfeksiyon dokulara yayılabilir. Ayrıca immünsupresyonda, antijen sunumu ve sitokin üretimi azaldığı için etkili bir immün yanıt oluşamaz. Bu da enfeksiyonun kontrolünü zorlaştırır. Hastalık çoğu zaman klasik akciğer TB şeklinde değil, akciğer dışı, dissemine, atipik seyirli formlarda ortaya çıkar (3, 4).

3. BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ HASTA GRUPLARI VE TÜBERKÜLOZ RİSKİ

Tüberküloz gelişme riski; HIV enfeksiyonu, solid organ nakli, biyolojik ajan kullanımı, malignite ve kemoterapi, kortikosteroidler ve diğer immünmodülatör tedaviler, primer immün yetmezlikler ile diyabet,

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., tugce_0103@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6611-978X

DOI: 10.37609/akya.4452.c23001

nedeniyle özel yaklaşım gerektiren önemli bir enfeksiyondur. HIV enfeksiyonu, transplantasyon, biyolojik ajan kullanımı, malignite/kemoterapi, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, primer immün yetmezlikler ve diyabet/kronik böbrek yetmezliği gibi immün disfonksiyon durumları TB riskini artıran başlıca klinik zeminlerdir.

Bu hasta grubunda erken klinik şüphe, uygun mikrobiyolojik tanı, aktif tüberküloz dışlandıktan sonra TB enfeksiyonu taraması ve koruyucu tedavi, prognozu iyileştiren temel basamaklardır. Tedavi standart anti-TB prensiplerine dayansa da; ilaç etkileşimleri, organ fonksiyonları, immünsupresyonun derecesi ve altta yatan hastalığın kontrolü dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Tanı gecikmesi, dissemine hastalık, ilaç direnci ve ileri immünsupresyon mortaliteyi artırabileceğinden, yönetim multidisipliner olarak planlanmalıdır.

11. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2025*. (16/04/2026 tarihinde https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025 adresinden ulaşılmıştır).
2. Santín Cerezales M, Navas Elorza E. Tuberculosis in special populations. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica.* 2011;29 Suppl 1: 20-5. doi:10.1016/s0213-005x(11)70014-3
3. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annual review of immunology.* 2001;19: 93-129. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.93
4. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al. The immune response in tuberculosis. *Annual review of immunology.* 2013;31: 475-527. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-095939
5. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nature reviews. Microbiology.* 2018;16(2): 80-90. doi:10.1038/nrmicro.2017.128
6. Lin PL, Plessner HL, Voitenok NN, et al. Tumor necrosis factor and tuberculosis. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings.* 2007;12(1): 22-5. doi:10.1038/sj.jidsymp.5650027
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 3. Baskı, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1387, Ankara, Nisan 2026. ISBN: 978-625-93191-3-1.
8. Sharma SK, Mohan A, Tamilarasu K. HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis & management. *The Indian journal of medical research.* 2005;121(4): 550-67.
9. Lange B, Brehm TT, Arend SM, et al. Tuberculosis incidence in solid organ transplant recipients in Europe: A multicenter TBnet cohort study. *The Journal of infection.* 2026;92(1): 106668. doi:10.1016/j.jinf.2025.106668
10. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *The European respiratory journal.* 2012;40(4): 990-1013. doi:10.1183/09031936.00000712
11. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, et al. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clinical microbiology and infection.* 2014;20 Suppl 7: 89-101. doi:10.1111/1469-0691.12641
12. Imbert de Trémiolles G, Nguyen S, Lebeaux D, et al. Tuberculosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a decade nationwide case-control retrospective study in low-incidence country. *Bone marrow transplantation.* 2026;61(4): 469-76. doi:10.1038/s41409-026-02800-9
13. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Alsaleh K. Infections Caused by Mycobacterium tuberculosis in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in oncology.* 2014;4: 231. doi:10.3389/fonc.2014.00231
14. Bergeron A, Mikulska M, De Greef J, et al. Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia. *The Lancet. Infectious diseases.* 2022;22(12): e359-e69. doi:10.1016/s1473-3099(22)00227-4
15. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmunity reviews.* 2015;14(6): 503-9. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.011
16. Shofa NM, Setiyari Mudjari N, Ekawati R, et al. Adalimumab Therapy for Crohn's Disease and Axial Spondyloarthritis in Latent Tuberculosis: A bibliometric-systematic literature review. *Sultan Qaboos University medical journal.* 2026;26(1): 171-83. doi:10.18295/2075-0528.2971
17. Jha DK, Kakadiya R, Sharma A, et al. Assessment and management for latent tuberculosis before advanced therapies for immune-mediated inflammatory diseases: A comprehensive review. *Autoimmunity reviews.* 2025;24(3): 103758. doi:https://doi.org/10.1016/j.autrev.2025.103758
18. Picchianti-Diamanti A, Aiello A, De Lorenzo C, et al. Management of tuberculosis risk, screening and preventive therapy in patients with chronic autoimmune arthritis undergoing biotechnological and targeted immunosuppressive agents. *Frontiers in immunology.* 2025;Volume 16 - 2025. doi:10.3389/fimmu.2025.1494283
19. Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al. Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical infectious diseases.* 2017;64(5): 635-44. doi:10.1093/cid/ciw838
20. Anibarro L, Pena A. Tuberculosis in patients with

haematological malignancies. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases.* 2014;6(1): e2014026. doi:10.4084/mjhid.2014.026
21. Ganzel C, Silverman B, Chemtob D, et al. The risk of tuberculosis in cancer patients is greatest in lymphoma and myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm: a large population-based cohort study. *Leukemia & lymphoma.* 2019;60(3): 720-5. doi:10.1080/10428194.2018.1499904
22. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2000;161(4 Pt 2): S221-47. doi:10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600
23. Vozoris NT, Seemangal J, Batt J. Prevalence, screening and treatment of latent tuberculosis among oral corticosteroid recipients. *The European respiratory journal.* 2014;44(5): 1373-5. doi:10.1183/09031936.00076714
24. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Human genetics.* 2020;139(6-7): 993-1000. doi:10.1007/s00439-020-02120-y
25. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2016;138(1): 241-8.e3. doi:10.1016/j.jaci.2015.11.041
26. World Health Organization. *Operational handbook on tuberculosis: module 6: tuberculosis and comorbidities, 3rd ed.* (17/04/2026 tarihinde https://www.who.int/publications/i/item/9789240103276 adresinden ulaşılmıştır)
27. Luczynski P, Holmes T, Romanowski K, et al. Risk of Tuberculosis Disease in People With Chronic Kidney Disease Without Kidney Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases.* 2023;77(8): 1194-200. doi:10.1093/cid/ciad364
28. Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical overview of tuberculosis disease.* (20/04/2026 tarihinde https://www.cdc.gov/tb/hcp/clinical-overview/tuberculosis-disease.html. adresinden ulaşılmıştır).
29. Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical care for people with TB and HIV.* (20/04/2026 tarihinde https://www.cdc.gov/tb/hcp/clinical-care/hiv.html. adresinden ulaşılmıştır).
30. Developed by the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association,
and the Infectious Diseases Society of America Panel 2024. *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV*. (21/04/2026 tarihinde https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/mycobacterium adresinden ulaşılmıştır).
31. Aceves-Sánchez B, Rajme-López S, Martínez-Guerra BA, et al. Distinct Clinical Features of Extrapulmonary and Disseminated Tuberculosis in HIV- and Non-HIV-Associated Immunosuppression: A Retrospective Cohort Study. *Open forum infectious diseases.* 2025;12(5). doi:10.1093/ofid/ofaf239
32. Chiang C-Y, Chen C-H, Feng J-Y, et al. Prevention and management of tuberculosis in solid organ transplantation: A consensus statement of the transplantation society of Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2023;122(10): 976-85. doi:https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.04.025
33. Chen C-Y, Sheng W-H, Cheng A, et al. Clinical characteristics and outcomes of Mycobacterium tuberculosis disease in adult patients with hematological malignancies. *BMC infectious diseases.* 2011;11(1): 324. doi:10.1186/1471-2334-11-324
34. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *European Journal of Radiology.* 2004;51(2): 139-49. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.03.009
35. Kim JY, Jeong YJ, Kim KI, et al. Miliary tuberculosis: a comparison of CT findings in HIV-seropositive and HIV-seronegative patients. *The British journal of radiology.* 2010;83(987): 206-11. doi:10.1259/bjr/95169618
36. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases.* 2017;64(2): e1-e33. doi:10.1093/cid/ciw694
37. Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical and laboratory diagnosis for tuberculosis*. 2025. (21/04/2026 tarihinde https://www.cdc.gov/tb/hcp/testing-diagnosis/clinical-and-laboratory-diagnosis.html adresinden ulaşılmıştır).
38. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis*. (21/04/2026 tarihinde https://www.who.int/publications/i/item/9789240107984 adresinden ulaşılmıştır).
39. European Centre for Disease Prevention and Control. *Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2026*. Stockholm: ECDC; 2026. ISBN 978-92-9498-870-6.
40. Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical testing guidance for tuberculosis: tuberculin skin test*. (22/04/2026 tarihinde https://www.cdc.gov/tb/hcp/testing-diagnosis/tuberculin-skin-test.html. adresinden ulaşılmıştır).
41. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases.* 2023;82(6): 742-53. doi:10.1136/ard-2022-223335

42. UpToDate. Menzies D. *Tuberculosis infection (latent tuberculosis) in adults: Approach to diagnosis (screening).* (03/05/2026 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-infection-latent-tuberculosis-in-adults-approach-to-diagnosis-screening? adresinden ulaşılmıştır).
43. Gopalaswamy R, Dusthackeer VNA, Kannayan S, et al. Extrapulmonary Tuberculosis—An Update on the Diagnosis, Treatment and Drug Resistance. *Journal of Respiration.* 2021;1(2): 141-64.
44. European Centre for Disease Prevention and Control. *Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2025.* Stockholm: ECDC; 2025. ISBN 978-92-9498-853-9.
45. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment, second edition.* (03/05/2026 tarihinde https://www.who.int/publications/i/item/9789240097773 adresinden ulaşılmıştır).
46. Centers for Disease Control and Prevention. *Treatment for latent tuberculosis infection.* (03/05/2026 tarihinde https://www.cdc.gov/tb/hcp/treatment/latent-tuberculosis-infection.html. adresinden ulaşılmıştır).
47. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical infectious diseases.* 2016;63(7): e147-e95. doi:10.1093/cid/ciw376
48. Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS, et al. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2025;211(1): 15-33. doi:10.1164/rccm.202410-2096ST
49. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment — drug-susceptible tuberculosis treatment.* (03/05/2026 tarihinde https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126 adresinden ulaşılmıştır).
50. World Health Organization. *WHO consolidated operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment and care.* (04/05/2026 tarihinde https://www.who.int/publications/i/item/9789240108141 adresinden ulaşılmıştır).

BÖLÜM 21

LEPRA: KLİNİK, TANI VE TEDAVİ

Ahmet Taha AYDEMİR [1]
Nihal KUNDAKCI [2]

1. GİRİŞ

Lepra, *Mycobacterium leprae* ve *Mycobacterium lepromatosis*'in neden olduğu kronik granülomatöz bir enfeksiyon hastalığıdır. Konakçının immünolojik durumuna göre kendini sınırlayabilen veya progresif olabilen bir tablo ortaya çıkabilir. Hastalık temel olarak yüzeyel periferik sinirleri ve deriyi tutar. Fakat üst solunum yolu mukozası, gözün ön kamerası, kemikler ve testisler gibi farklı organlar da tutulabilir (1, 2).

2. LEPRANIN SINIFLANDIRILMASI

20. yüzyılın başından itibaren, Manila'da (1931), Kahire'de (1938), Rio de Janeiro'da (1946), Havana'da (1948) ve Madrid'de (1953) düzenlenen toplantılarda lepra için farklı sınıflandırmalar önerilmiştir. En çok kabul edilen sınıflandırmalardan biri Ridley–Jopling sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırmada klinik, bakteriyolojik, immünolojik ve histopatolojik kriterler dikkate alınmaktadır. Bu sınıflandırmada tüberküloid ve lepromatöz formlar ve bu formların arasında borderlayn grup bulunmaktadır. Hastalar, tüberküloid lepra (TT), borderlayn grup (BT, BB, BL) ve lepromatöz lepra (LL) olmak üzere beş gruba ayrılır. İndetermine lepra, klinik ve histopatolojik özellikler arasındaki uyumsuzluktan dolayı bu spektruma dahil değildir. Günümüzde hâlâ kullanılsa da Ridley-Jopling sınıflandırması çoğunlukla klinik araştırma amacıyla kullanılmaktadır (1, 3).

1982'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), çoklu ilaç tedavisini (multidrug therapy, MDT) uygulamaya koydu. Bu yaklaşım deri yayma incelemesinin sonuçlarına dayanan iki farklı tedavi rejimini içermekteydi. Deri yayma sonucuna göre hastalık az basilli (PB - paucibacillary) ve çok basilli (MB - multibacillary) olarak sınıflandırılmıştı. Sonrasında DSÖ tedavi seçimini kolaylaştırmak için yeni bir sınıflandırma önerdi. Deri yayma incelemesi mevcut ve pozitif ise hasta çok basilli olarak sınıflandırıldı. Ancak deri yayma incelemesi mevcut değilse sınıflandırma deri lezyonlarının sayısına göre belirlendi. Beş veya daha az deri lezyonu olan hastalar az basilli olarak sınıflandırılırken, altı veya daha fazla deri lezyonu olan ya da sinir tutulumu olan hastalar çok basilli olarak sınıflandırıldı (1, 2, 4).

3. LEPRANIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Leprada klinik belirtiler; hipopigmente bir makülden, periferik sinir sistemi, göz, kemik ve diğer dokuların tutulduğu, şekil bozukluklarının ve sakatlıkların geliştiği bir tabloya kadar değişebilir. Klinik bulguların farklılığı konakçının verdiği cevaba bağlıdır. TT'de hücresel immün yanıt diğer lepra tiplerine göre yüksektir. LL'de ise konakçı lepra basiline karşı anerjiktir. Bu iki grup arasında yer alan borderlayn grup ise immünolojik açıdan kararsızdır (1).

Leprada ortalama inkübasyon periyodu beş yıldır. Çok nadir olmakla birlikte birkaç haftalık kısa veya 30 yıl gibi uzun inkübasyon periyodları da bildirilmiştir. İnkübasyon periyodunu takiben indetermine lepra adı verilen başlangıç lezyonu ortaya çıkar. Hastaların %20-80'inde indetermine lepra ilk belirti olarak görü-

[1] Uzm. Dr., Yozgat Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, tahaaydemir96@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4061-8094
[2] Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD., nihalkundakci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2586-1136

DOI: 10.37609/akya.4452.c23002

11. KAYNAKLAR

1. Kundakci N, Erdem C. Leprosy: A great imitator.*Clinics in dermatology*. 2019;37(3):200-212. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.01.002
2. Randhawa A, Kapila R, Schwartz RA. Leprosy: what is new. *International journal of dermatology*. 2022;61(6):733-738. doi:10.1111/ijd.15998
3. Virmond M, Grzybowski A, Virmond L. Leprosy: a glossary. *Clinics in dermatology*. 2015;33(1):8-18. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.006
4. World Health Organization. *Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy*. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia, 2018.
5. Ramos-e-Silva M, Ribeiro de Castro MC, Ochoa MT. Mycobacterial infections. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 5th ed. London: Elsevier; 2024. p. 1310–1333.
6. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(1):1-14. doi:10.1016/j.jaad.2019.12.080
7. Cruz RCDS, Bührer-Sékula S, Penna MLF, et al. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92(6):761-773. doi:10.1590/abd1806-4841.20176724
8. Bala Murugan S, Mahendradas P, Dutta Majumder P, et al. Ocular leprosy: from bench to bedside. *Current opinion in ophthalmology*. 2020;31(6):514-520. doi:10.1097/ICU.0000000000000715
9. Lockwood DNJ. Chronic aspects of leprosy-neglected but important. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;113(12):813-817. doi:10.1093/trstmh/try131
10. Tomaselli PJ, Dos Santos DF, Dos Santos ACJ, et al. Primary neural leprosy: clinical, neurophysiological and pathological presentation and progression. *Brain*. 2022;145(4):1499-1506. doi:10.1093/brain/awab396
11. Gupta SK. Histoid leprosy: review of the literature. *International journal of dermatology*. 2015;54(11):1283-1288. doi:10.1111/ijd.12799
12. Khadilkar SV, Patil SB, Shetty VP. Neuropathies of leprosy. *Journal of the neurological sciences*. 2021;420:117288. doi:10.1016/j.jns.2020.117288
13. Ebenezer GJ, Scollard DM. Treatment and Evaluation Advances in Leprosy Neuropathy. *Neurotherapeutics*. 2021;18(4):2337-2350. doi:10.1007/s13311-021-01153-z
14. Sugawara-Mikami M, Tanigawa K, Kawashima A, et al. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium leprae*. *Virulence*. 2022;13(1):1985-2011. doi:10.1080/21505594.2022.2141987
15. Bhat RM, Prakash C. Leprosy: an overview of pathophysiology. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2012;2012:181089. doi:10.1155/2012/181089
16. Alemu Belachew W, Naafs B. Position statement: LEPROSY: Diagnosis, treatment and follow-up. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(7):1205-1213. doi:10.1111/jdv.15569
17. Turner D, McGuinness SL, Leder K. Leprosy: diagnosis and management in a developed setting. *Internal medicine journal*. 2015;45(1):109-112. doi:10.1111/imj.12638
18. Mahajan VK. Slit-skin smear in leprosy: lest we forget it! *Indian journal of leprosy*. 2013;85(4):177-83.
19. Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. Mycobacterium leprae: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Microbial pathogenesis*. 2020;149:104475. doi:10.1016/j.micpath.2020.104475
20. Malhotra KP, Husain N. Laboratory perspectives for Leprosy: Diagnostic, prognostic and predictive tools. *Indian journal of pathology & microbiology*. 2022;65(Supplement):S300-S309. doi:10.4103/ijpm.ijpm_1083_21
21. Maymone MBC, Venkatesh S, Laughter M, et al. Leprosy: Treatment and management of complications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(1):17-30. doi:10.1016/j.jaad.2019.10.138
22. Smith CS, Aerts A, Saunderson P, et al. Multidrug therapy for leprosy: a game changer on the path to elimination. *The Lancet. Infectious diseases*. 2017;17(9):e293-e297. doi:10.1016/S1473-3099(17)30418-8
23. Aubry A, Sammarco Rosa P, Chauffour A, et al. Drug resistance in leprosy: An update following 70years of chemotherapy. *Infectious diseases now*. 2022;52(5):243-251. doi:10.1016/j.idnow.2022.04.001
24. Kar HK, Gupta R. Treatment of leprosy. *Clinics in dermatology*. 2015;33(1):55-65. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.007
25. Cogen AL, Lebas E, De Barros B, et al. Biologics in Leprosy: A Systematic Review and Case Report. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2020;102(5):1131-1136. doi:10.4269/ajtmh.19-0616
26. Suresh B, Reshmi PR, Jaipal J, et al. Tofacitinib in Leprosy: A Novel Therapeutic Approach in Chronic Recalcitrant Type II Reactions. *Cureus*. 2024;16(11):e74694. Published 2024 Nov 28. doi:10.7759/cureus.74694
27. Rocha RH, Emerich PS, Diniz LM, et al. Lucio's phenomenon: exuberant case report and review of Brazilian cases. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2016;91(5 suppl 1):60-63. doi:10.1590/abd1806-4841.20164370
28. Richardus JH, Oskam L. Protecting people against leprosy: chemoprophylaxis and immunoprophylaxis. *Clinics in dermatology*. 2015;33(1):19-25. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.009
29. Schoenmakers A, Mieras L, Budiawan T, et al. The State of Affairs in Post-Exposure Leprosy Prevention: A Descriptive Meta-Analysis on Immuno- and Chemo-Prophylaxis. *Research and reports in tropical medicine*. 2020;11:97-117. Published 2020 Oct 15. doi:10.2147/RRTM.S190300

30. Steinmann P, Reed SG, Mirza F, et al. Innovative tools and approaches to end the transmission of Mycobacterium leprae. *The Lancet. Infectious diseases.* 2017;17(9):e298-e305. doi:10.1016/S1473-3099(17)30314-6
31. Wang L, Wang H, Yan L, et al. Single-Dose Rifapentine in Household Contacts of Patients with Leprosy. *The New England journal of medicine.* 2023;388(20):1843-1852. doi:10.1056/NEJMoa2205487

BÖLÜM 22

TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ ENFEKSİYONLARI

Demet POLAT YULUĞ [1]
Eylem Sercan ÖZGÜR [2]

1. GİRİŞ

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM), çevrede yaygın olarak bulunan ve özellikle kronik akciğer hastalığı olan bireylerde akciğer enfeksiyonlarına yol açabilen fırsatçı patojenlerdir. TDM'ye bağlı akciğer enfeksiyonları genellikle sinsi başlangıçlı olup kronik öksürük, balgam, kilo kaybı, halsizlik ve bazen hemoptizi gibi özgül olmayan semptomlarla seyreder. Bronşektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve geçirilmiş tüberküloza bağlı sekeller, hastalık gelişimi için önemli predispozan faktörlerdir. TDM'ye bağlı akciğer enfeksiyonlarının tanısında yalnızca mikrobiyolojik izolasyon yeterli değildir; klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekir. Solunum örneklerinde TDM saptanması her zaman aktif hastalık anlamına gelmediğinden, kolonizasyon ile gerçek enfeksiyonun ayırt edilmesi klinik yaklaşım açısından önem taşır. TDM'ye bağlı akciğer enfeksiyonları klinik olarak heterojen bir spektrum gösterir ve en sık nodüler-bronşektatik ve fibrokaviter formlarla karşımıza çıkar. Nodüler-bronşektatik form genellikle daha yavaş progresyon gösterirken, fibrokaviter form daha agresif seyredebilir (1-3).

Hastalığın klinik seyri ve progresyon riski bireyler arasında farklılık gösterdiğinden, tedavi kararı; semptom yükü, radyolojik bulgular, hastalık fenotipi ve hastaya ait risk faktörleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. TDM'ye bağlı akciğer enfeksiyonlarında tedavinin uzun süreli olması ve çoklu antibiyotik kombinasyonlarını gerektirmesi nedeniyle uygun hasta seçimi, gereksiz tedavilerden kaçınılması ve yakın klinik izlem büyük önem taşımaktadır (1-3).

2. KLİNİK FENOTİPLER VE HASTALIK SPEKTRUMU

Tüberküloz dışı mikobakterilere (TDM'lere) bağlı akciğer enfeksiyonları çoğunlukla kronik, sinsi başlangıçlı ve non-spesifik semptomlarla seyreden bir klinik tablo oluşturur. Uzamış öksürük, balgam üretimi, halsizlik, kilo kaybı ve zaman zaman hemoptizi en sık başvuru yakınmalarıdır. Bu semptom profili, özellikle altta yatan yapısal hava yolu hastalığı bulunan bireylerde aktif TDM hastalığı açısından dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirir. Bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi kronik hava yolu hastalıkları ile geçirilmiş tüberküloz sekelleri, TDM'ye bağlı akciğer enfeksiyonları için en önemli predispozan durumlar arasında yer alır. Bunun yanı sıra ileri yaş ve eşlik eden komorbiditeler de hastalık riskini artırır (1-3). Bu hasta gruplarında klinik şüphenin yüksek tutulması önemlidir.

Klinik uygulama kılavuzları (ATS/ERS/ESCMID/IDSA-2020), TDM'ye bağlı akciğer enfeksiyonlarının tanısında mikrobiyolojik izolasyonun yanı sıra; klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik verilerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini açıkça vurgulamaktadır (1, 2). Bu nedenle solunum örneklerinde TDM izolasyonu saptanması tek başına aktif hastalık anlamına gelmez. Semptomların hafif olduğu, sistemik bulguların eşlik etmediği ve radyolojik progresyonun bulunmadığı olgularda kolonizasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (1-3).

TDM'ye bağlı akciğer enfeksiyonları klinik açıdan heterojen bir spektrum göstermektedir ve hastalığın seyri büyük ölçüde klinik fenotipe göre şekillenir. Gö-

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., drdemetyulug@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8122-4457
[2] Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., eylemozgur@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-4459-232X
DOI: 10.37609/akya.4452.c23003

4.4. Tedavi başarısızlığı ve nüks

Persistan kültür pozitifliği, tedavi başarısızlığını düşündürür (1). Bu durumda, ilaç direnci, tedavi uyumu, ilaç düzeyleri, farmakokinetik faktörler değerlendirilmelidir (1, 6). Relaps ile reenfeksiyon ayrımı klinik açıdan önemlidir. Relaps aynı suşla enfeksiyonun tekrarını, reenfeksiyon ise farklı bir suşla yeni enfeksiyonu ifade eder (1, 4). Griffith ve Aksamit, tedavi başarısızlığı durumunda multidisipliner değerlendirme ve deneyimli merkezlere yönlendirmenin önemini vurgulamaktadır (5). Hamed ve Tillotson da gerçek yaşam pratiğinde tedavi başarısızlığının önemli bir yönetim sorunu olduğunu belirtmektedir (6).

5. SONUÇ

Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer enfeksiyonunda tedavi ve takip, sabit bir algoritmadan ziyade dinamik ve bireyselleştirilmiş bir klinik karar sürecidir. Tanı kriterlerinin karşılandığı her durumda tedavi gereksinimi söz konusu olmayabilir; progresyon riski, klinik fenotip, semptom yükü, komorbiditeler ve ilaç toksisite potansiyeli birlikte değerlendirilmelidir (1, 5). Bu yaklaşım, özellikle kronik ve heterojen seyir gösteren nodüler–bronşektatik fenotipte gereksiz tedavilerin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (4, 7).

Uzun süreli, çoklu ilaç rejimleri ve potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda, dikkatli hasta seçimi başarılı yönetimin temelini oluşturur (1, 6). Nguyen ve arkadaşları, TDM'ye bağlı akciğer enfeksiyonunda "doğru hastaya, doğru zamanda tedavi" prensibinin merkezi bir kavram olduğunu vurgulamakta; tedavi kararının yalnızca mikrobiyolojik kriterlere değil, hastalığın biyolojik davranışına ve hasta odaklı çıktılara dayanması gerektiğini belirtmektedir (8). Bu perspektif, klinik progresyon potansiyeli düşük hastalarda izlem yaklaşımını desteklerken, yüksek riskli fenotiplerde erken müdahalenin önemini ortaya koymaktadır.

Ayrıca Nguyen ve ark., TDM yönetiminde gelecekte daha hedefe yönelik ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin ön plana çıkacağını; farmakokinetik optimizasyon, direnç belirteçlerinin daha hassas tanımlanması ve yeni ajanların geliştirilmesinin tedavi başarısını artırabileceğini ifade etmektedir (8). Bu bağlamda TDM'ye bağlı akciğer enfeksiyonlarının yönetimi, yalnızca mevcut kılavuz önerilerinin uygulanması değil; aynı zamanda hızla gelişen bilimsel verilerin klinik pratiğe entegrasyonunu da gerektirmektedir.

Sonuç olarak TDM'ye bağlı akciğer enfeksiyonunda tedavi ve takip süreci; klinik fenotip, progresyon hızı ve hasta merkezli değerlendirme temelinde yapılandırılmalıdır. Tanı ile tedavi kararı arasındaki bilinçli ayrım, uzun süreli tedavi gerekliliği ve potansiyel toksisite dikkate alındığında, yönetimin en kritik aşamasını oluşturmaktadır (1-8). Bu nedenle deneyimli merkezlerde multidisipliner yaklaşım ve düzenli, uzunlamasına izlem, optimal sonuçların elde edilmesinde anahtar rol oynar.

6. KAYNAKLAR

1. Daley, C. L., Iaccarino, J. M., Lange, C., et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *The European respiratory journal*, 2020;*56*(1), 2000535. https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020
2. Kurz, S. G., Zha, B. S., Herman, D. D., et al. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 2020;*17*(9), 1033–1039. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202003-222CME
3. Dhasmana, D. J., Whitaker, P., van der Laan, R., et al. A practical guide to the diagnosis and management of suspected Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD) in the United Kingdom. *NPJ primary care respiratory medicine*, 2024;*34*(1), 45. https://doi.org/10.1038/s41533-024-00403-9
4. Varley CD, Winthrop KL. Nontuberculous Mycobacteria: Diagnosis and Therapy. *Clin Chest Med*. 2022;43(1):89-98. doi:10.1016/j.ccm.2021.11.007
5. Griffith DE, Aksamit TR. Diagnostic Criteria and the Decision to Treat Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2023;44(4):757-769. doi:10.1016/j.ccm.2023.07.003
6. Hamed KA, Tillotson G. A narrative review of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: microbiology, epidemiology, diagnosis, and management challenges. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(11):973-988. doi:10.1080/17476348.2023.2283135
7. Kumar K, Loebinger MR. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Clinical Epidemiologic Features, Risk Factors, and Diagnosis: The Nontuberculous Mycobacterial Series. *Chest*. 2022;161(3):637-646. doi:10.1016/j.chest.2021.10.003
8. Nguyen MH, Haas MK, Kasperbauer SH, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: patients, principles, and prospects. *Clin Infect Dis*. 2024;79(4):e27-e47. doi:10.1093/cid/ciae421

BÖLÜM 23

KLİNİK ÖRNEKLERİN YÖNETİMİ

Gönül ASLAN [1]

1. GİRİŞ

Mycobacteriaceae ailesinin tek cinsi olan *Mycobacterium* türleri; patojenite, rezervuar özellikleri ve kültürde büyüme dinamikleri açısından belirgin farklılıklar gösteren heterojen bir bakteri grubudur (1). Mycobacterium cinsi, kesin patojen, potansiyel veya fırsatçı patojen ile patojenik olmayan saprofit özellik gösteren 250'den fazla tanımlanmış türü kapsamaktadır. Geçmişte fenotipik özelliklere göre tanımlanan bu türlerin taksonomisi, günümüzde fenotipik karakterizasyon ve moleküler genetik verilere dayanmaktadır. Kesin patojen türler arasında, insanlarda tüberküloza (TB) neden olan *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) ile cüzzam (lepra) etkeni olan *Mycobacterium leprae* yer almaktadır (1, 2). MTBC ve *M. leprae* dışındaki mikobakteriler, tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) olarak isimlendirilir (3). TDM'ler, çevresel kaynaklarda yaygın olarak bulunan fırsatçı patojenlerdir. İmmün sistemi sağlam bireylerde nadiren hastalık oluşturan TDM'ler, özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde ve altta yatan akciğer hastalığı bulunan kişilerde önemli enfeksiyon etkenleri arasında yer alırlar (4).

Mikobakteriler aerobik, hareketsiz, spor oluşturmayan, ince çomak şeklinde bakterilerdir (1). Mikobakterilerin hücre duvarı, yüksek lipid içeriği ve uzun zincirli mikolik asitlerden zengin yapısıyla karakterizedir. Bu özgün yapı mikobakterilere karakteristik aside dirençli (asit-fast) boyanma özelliği kazandırır. Bu özellik sayesinde bakteriler asit-alkol ile yapılan dekolorizasyon işlemine rağmen boyayı tutmaya devam eder ve böylece diğer bakterilerden ayırt edilebilir (5). Mikobakteriler, hidrofobik hücre duvarlarının etkisiyle birçok bakteriye kıyasla yavaş büyüme özelliği gösterir ve yaklaşık 18–24 saatlik jenerasyon süresine sahiptir. Bu nedenle kültürde görünür koloni oluşumu hızlı üreyen türlerde 5–7 gün içinde gerçekleşirken, yavaş üreyen türlerde ise 6 haftaya kadar uzayabilmektedir. Optimum üreme 35–37°C, pH 5–6 ve %5–10 CO_2 içeren koşullarda gerçekleşmektedir (5, 6).

Mikobakteriyel enfeksiyonların laboratuvar tanısında doğru ve güvenilir sonuç elde edilebilmesi, uygun klinik örnek yönetimine bağlıdır. Bu nedenle klinik örneğin seçimi, alınması, taşınması, saklanması ve laboratuvara kabulünü kapsayan preanalitik aşama, tanısal başarının temel unsurlarından biridir (7). Bu bölümde, tanısal sürecin preanalitik basamağını oluşturan klinik örnek yönetimi ele alınacaktır.

2. MİKOBAKTERİYEL TANIDA PREANALİTİK SÜRECİN ÖNEMİ

Mikrobiyolojik tanının başarısı, yalnızca tanı yöntemlerinin performansına değil, aynı zamanda tanı sürecinin ilk basamağını oluşturan preanalitik sürecin doğru yönetilmesine de bağlıdır. Preanalitik evre, laboratuvar tanı sürecinde test sonuçlarının doğruluğunu ve güvenilirliğini en fazla etkileyen, aynı zamanda laboratuvar hatalarının en sık meydana geldiği aşamadır (7, 8). Klinik örneğin uygun şekilde seçilmesi, yeterli miktarda ve doğru teknikle alınması, uygun koşullarda taşınması, gerektiğinde saklanması ve laboratuvarda zamanında işlenmesi bu evrenin temel bileşenlerini oluşturmaktadır (8).

[1] Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., drgaslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1221-7907
DOI: 10.37609/akya.4452.c23004

örneğin doğru seçilmesi, yeterli miktarda ve uygun teknikle alınması, zamanında ve uygun koşullarda laboratuvara ulaştırılması, mikobakterilerin canlılığının korunması ve kontaminasyonun önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle düşük basil yükü ve mikobakterilerin kendine özgü biyolojik özellikleri nedeniyle preanalitik süreçte ortaya çıkabilecek hatalar, tanısal duyarlılığın azalmasına ve sonuçların yanlış yorumlanmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle örnek türüne uygun işleme yöntemlerinin uygulanması, biyogüvenlik önlemlerine uyulması ve preanalitik ile analitik süreçlerin kalite göstergeleriyle düzenli olarak izlenmesi gereklidir. Sonuç olarak, mikobakteriyolojik tanıda standardize edilmiş klinik örnek yönetimi ve klinik birimlerle laboratuvar arasındaki etkin iletişim, doğru ve zamanında tanının temelini oluşturmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2018;2018;31(2):e00038-17. doi:10.1128/cmr.00038-17
2. Tille PM. Mycobacteria. In: PM T, editor. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 15 ed. St. Louis (MO): Elsevier; 2022. p. 530–59.
3. Tarashi S, Siadat SD, Fateh A. Nontuberculous Mycobacterial Resistance to Antibiotics and Disinfectants: Challenges Still Ahead. *Biomed Res Int*. 2022;2022: 8168750. doi:10.1155/2022/8168750
4. Tursun EG, Bozok T, Biçmen C, Aslan G. Evaluation of the interaction and synergy potential of bedaquiline and clarithromycin in combination with efflux pump inhibitors in clinical isolates of Mycobacterium abscessus complex. *Folia Microbiol (Praha)*. 2025. doi:10.1007/s12223-025-01357-2
5. Gunasingam N. Morphology and pathological characteristics of mycobacteria. *Mycobact Dis*. 2022;12(S4):005. doi:10.35248/2161-1068.22.S4.005.
6. Procop GW, Church DL, Hall GS, et al. Mycobacteria. In: Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL, editors. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 7 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2017. p. 1219-68.
7. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi (UTTR). Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2014. Report No.: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 935.
8. Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *2nd ed CLSI guideline M48 (ISBN 978-1-68440-019-5)*. 2018.
9. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology - E-BOOK: Elsevier; 2025.
10. Miller JM, Miller SA. A guide to specimen management in clinical microbiology. ASM Press; 2017. doi:10.1128/9781555819620.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union: Updated 2026. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control 2026.
12. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2026 Nisan 2026. Report No.: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1387.
14. Carroll KC, Pfaller MA, Karlowsky JA, et al., editors. Manual of Clinical Microbiology. 13 ed. Washington (DC): ASM Press; 2023.
15. World Health Organization. Tuberculosis laboratory biosafety manual. Geneva: World Health Organization; 2012. Report No.: WHO/HTM/TB/2012.11.
16. World Health Organization. Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.

BÖLÜM 24

MİKROSKOPİ

Nuran ESEN [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı 2025 yılı raporuna göre yılda yaklaşık 10.7 milyon yeni hasta ve 1.23 milyon ölüme yol açmaktadır (1). Etken patojen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC), yavaş üreyen, kalın peptidoglikan tabakası ve antibiyotiklere karşı doğal bariyer oluşturan, mikolik asit, yağ asitleri, glikolipitler ve mumsu esterlerden oluşan çok karmaşık ve düşük geçirgenliğe sahip hücre duvarına sahiptir. Bakterinin hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık %60'ını oluşturan lipitler, hidrofobisiteye neden olmakta ve Gram gibi bazik anilin boyalarla boyanmasını engellemektedir. Bu benzersiz lipit bariyeri asit-alkol karışımları ile renk gidermeye (dekolorizasyona) karşı direnç göstermekte ve laboratuvar tanısının bel kemiği olan "aside dirençli" boyanma özelliğini kazandırmaktadır. Bir mikrobiyoloji laboratuvarının kalbi olan mikroskobik inceleme, yüz yılı aşkın süredir TB hastasının klinik tanısını doğrulamada ve bulaştırıcılık düzeyini belirlemede ilk kanıtı sağlayan vazgeçilmez bir araç olmaya devam etmektedir (1, 2).

2. MİKROSKOP

Mikroskop, çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük nesneleri veya ayrıntıları büyüterek incelemeyi sağlayan bir cihazdır. Rutin mikrobiyoloji laboratuvarları yanısıra tıp, biyoloji, malzeme bilimi gibi birçok araştırma alanında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikobakteriyoloji laboratuvarlarında mikroskobik tanıda en yaygın ışık mikroskobu tercih edilse de, florokrom boyamaların incelendiği floresan mikroskop / LED mikroskop / LED ataçman da kullanılmaktadır (3, 4).

2.1. Optik Prensipler ve Köhler Aydınlatması

Mikroskobun çalışma prensibi, görünür ışığın örnek ile etkileşimi ve mercek sistemleri tarafından kırılarak büyütülmüş bir görüntü oluşturulmasına dayanır. Işık mikroskobunda görüntü kalitesini belirleyen temel optik parametreler; büyütme, çözünürlük, kontrast ve alan derinliğidir. Bu parametrelerin doğru şekilde optimize edilmesi, özellikle mikrobiyolojik incelemelerde güvenilir sonuçlar açısından büyük önem taşır.

Mikroskobun büyütme gücü, objektif ve oküler merceklerin büyütmelerinin çarpımı ile hesaplanır. Ancak yüksek büyütme tek başına daha fazla ayrıntı anlamına gelmez. Görüntünün ayırt edilebilirliğini belirleyen en önemli özellik çözünürlüktür. Çözünürlük, birbirine çok yakın iki noktanın ayrı olarak görülebilme yeteneğini ifade eder, büyük ölçüde objektifin sayısal açıklığı ile kullanılan ışığın dalga boyuna bağlıdır. Kısa dalga boyları ve yüksek sayısal açıklığa sahip objektifler daha yüksek çözünürlük sağlar.

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında sıklıkla kullanılan 100x objektifinde, immersiyon yağı cam ile objektif arasındaki kırılmayı azaltarak ışık kaybını önler ve objektife ulaşan ışık miktarını artırır. Böylece hem çözünürlük hem de görüntü parlaklığı belirgin şekilde iyileşir.

[1] Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., nuran.esen@deu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9796-3003
DOI: 10.37609/akya.4452.c23005

yapay zeka tanı araçlarından biridir. Son yıllarda ResNet50'nin kurduğu bu güçlü temel üzerinden geliştirilen EfficientNetB0 ise ağın boyutlarını aynı anda dengeleyerek işlem sürelerini daha da kısaltmakta ve maksimum doğruluk sağlamaktadır. Yapılan klinik doğrulamalarda EfficientNetB0 modeli; analiz süresini sadece 6 saniyeye indirirken, %92 doğruluk, %89.1 duyarlılık, %90.5 kesinlik ve %94.5 AUC-ROC değerlerine ulaşmaktadır. Sonuç olarak bu teknoloji, insan gücü yükünü hafifletmeyi, hızlı ve tutarlı tanıyı hedefleyen düşük maliyetli bir çözüm sunmaktadır (11, 12).

5.3. Anlamsal Bölütleme ve Yanlış Pozitifliklerin Filtrelenmesi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından onaylanan yayma mikroskobisi derecelendirme ölçeğine göre geliştirilen bu yöntem, anlamsal bölütleme (*semantic segmentation*) ve ardından yalancı pozitifliklerin filtrelenmesi ile TB'nin otomatik tanısını sağlamaktadır (13). Derin öğrenme temelli anlamsal bölütleme teknikleri kullanılarak etken olan basillerin tespit edilmesi sağlanmış, hatalı sonuçların en aza indirilmesi için geliştirilmiş renk ve şekil filtreleme mekanizmaları uygulanmıştır. Tam otonom mikroskobik analizde karşılaşılan en büyük algoritmik engel, boyamadaki artefaktların, hücre artıklarının veya üst üste binmiş yapıların yanlış pozitiflikle ARB olarak sınıflandırılmasıdır. Bu sorunu gidermek için anlamsal bölütleme (U-Net veya derinlik bazlı ayrılabilir evrişim - *depth-wise separable convolution* içeren *encoder-decoder* yapıları) ve kanal dikkat mekanizmaları - *channel attention mechanisms* (SENet) kullanılmaktadır. Bölütlemeden sonra saptanan objeler çok katmanlı filtrelerden geçirilmektedir. Şekil filtrelerinin yanında uygulanan renk filtreleri ile sistemin klinik özgüllüğü %99'a kadar yükselmekte ve ARB derecelendirme hataları belirgin biçimde azaltılabilmektedir. Böylece iş gücü azaltılırken teşhisin doğruluğu ve hızının artırıldığı güvenilir bir sınıflandırma sisteminin oluşturulduğu bildirilmektedir (13).

6. SONUÇ

Mikobakteriyoloji laboratuvarında tanı stratejileri hiçbir zaman tek bir yöntemle sınırlandırılamaz. Testlerin belirlenen süreler içinde tamamlanarak sonuçların ivedilikle raporlanması, gerektiğinde hastanın izolasyonunu ve tedavisine erken başlanmasını sağlayacaktır. *M. tuberculosis*'in rutin laboratuvar tanısında yapay zeka ile entegre edilmiş mikroskop tarayıcılarının kullanımı giderek artmaktadır. Modernleşme; mikroskobinin duyarlılığını artırmakta, analiz süresini kısaltmakta ve laboratuvar uzmanlarının mikroskop kullanımına bağlı göz yorgunluğu ve mesleki travmalarını en aza indirilebilme olanağını sağlamaktadır. Yeni nesil mikobakteriyoloji laboratuvarları, yüzyıllık EZN mirasını yapay zeka gücüyle birleştirerek TB'nin küresel eliminasyon sürecine ivme kazandıracaktır.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. *Global Tuberculosis Report 2025* (https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025)
2. Jarlier V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett*. 1994;15;123(1-2):11-8. doi:10.1111/j.1574-6968.1994.tb07194.x.
3. Aslan G. Diagnosing tuberculosis: Traditional and new methods against an old enemy. *J Clin Pract Res*. 2024;25;46(5):431-443. doi: 10.14744/cpr.2024.95839.
4. Azadi, D. Motallebirad, T. Ghaffari, K. Shojaei, H. Mycobacteriosis and tuberculosis: Laboratory diagnosis. Open Microbiol. J. 2018,12, 41–58. doi:10.2174/18742858018120100 41.
5. Sanderson J. Fundamentals of Microscopy. Curr Protoc Mouse Biol. 2020 Jun;10(2):e76. doi: 10.1002/cpmo.76.
6. Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüberküloz Referans Laboratuvarı. *Ulusal Tüberküloz Laboratuvar Rehberi* (basım aşamasında)
7. Zadbuke SS, Set R, Khan N, Shastri J. Concurrent evaluation of microscopic observation of drug susceptibility assay for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. J Lab Physicians. 2017 Apr-Jun;9(2):89-94. doi: 10.4103/0974-2727.199626.
8. Arslan N, Demiray Gürbüz E, Özkütük AA, Esen N. A new method for determination of rifampicin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis complex isolates: Capillary tube method. Mikrobiyol Bul. 2024;58(3):259-269. doi: 10.5578/mb. 2024.9764.
9. Mota Carvalho TF, Aguar Santos VL, Ferreira Silva JCF, Figueredo LJA, de Miranda SS, Duarte RO, Guimarães FG. A systematic review and repeatability study on the use of deep learning for classifying and detecting tuberculosis bacilli in microscopic images. Prog Biophys Mol Biol. 2023. Jul-Aug;180-181:1-18. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2023.03. 002.
10. Kotei E, Thirunavukarasu R. Computational techniques for the automated detection of mycobacterium

tuberculosis from digitized sputum smear microscopic images. Prog Biophys Mol Biol. 2022 Jul;171:4-16. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2022.03.004

11. Kokane C, Deshpande NA, Bhute HA, Sarode HJ, Kodmelwar MK, Chavan S. Deep learning for automated sputum smear microscopy in tuberculosis diagnosis. Indian J Tuberc. 2025 Dec;72 Suppl 3:S24-S30. doi: 10.1016/j.ijtb.2025.11.004.
12. Kokane C, Deshpande NA, Dhawas N, Deore SP, Kodmelwar MK, Bhandari MA. CNN-based image recognition of Acid-Fast Bacilli in sputum smears for enhanced tuberculosis diagnosis. Indian J Tuberc. 2025 Dec; 72 Suppl 3:S31-S38. doi: 10.1016/j.ijtb.2025.10.012.
13. Serrão MKM, Costa MGF, Fujimoto LBM, Ogusku MM, Costa Filho CFF. Automatic bright-field smear microscopy for diagnosis of pulmonary tuberculosis. Comput Biol Med. 2024 Apr;172:108167.doi:10.1016/j.compbiomed.2024.108167.

BÖLÜM 25

KÜLTÜR YÖNTEMLERİ

Ferdi ÇETİN [1]
Nuri ÖZKÜTÜK [2]

1. GİRİŞ

Mikobakteriler; birçok türü de içerisinde barındıran *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC), cüzzam (Hansen hastalığı) hastalığının etkeni *M. leprae* ve bunların dışında kalan diğer mikobakteri türlerini kapsayan Tüberküloz Dışı Mikobakteriler (TDM) olmak üzere kabaca üç farklı grupta sınıflandırılmaktadır. Ayrıca TDM'ler de üreme hızları ile pigmentasyon özelliklerine göre kendi aralarında birtakım sınıflara (Runyon sınıflaması) ayrılmaktadır (1, 2)

Hem MTBC hem de birçok TDM türleri insanlarda ciddi hastalıklara neden olabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2025 Global Tüberküloz Raporu'na göre 2024 yılında tahmini olarak 10.7 milyon insanın tüberküloza yakalandığı, 1.2 milyon insanın ise tüberküloz nedeniyle hayatını kaybettiği raporlanmıştır. Aynı raporda küresel tüberküloz insidansının 100.000 kişide 131 olduğu belirtilmiştir. Artan tüberküloz hastalarının yanı sıra, günümüzde TDM'lerin de yol açtığı enfeksiyonların görülme sıklığı da giderek artmaktadır (3, 4). Mikobakterilerin yol açtığı birçok hastalık küresel çapta etkisini göstermektedir. Bu mikroorganizmalarla savaşta mikobakterilerin yol açtığı hastalıklara hızlı ve doğru şekilde tanı konulması ve etkili antimikrobiyallerle zamanında müdahale edilmesi son derece kritiktir. Mikobakterilerin tanısında radyolojik tetkikler, histopatolojik inceleme, mikroskobik inceleme, kültür yöntemleri, moleküler testler gibi çok çeşitli tanı araçları kullanılabilmektedir. Ülkemizde mikobakterilerin laboratuvar tanısında Ulusal ve Uluslararası rehberler doğrultusunda kültür yöntemi altın standart olarak kabul edilmektedir (5-8).

Mikobakterilerin tanısında altın standart kabul edilen kültürün diğer yöntemlere kıyasla birçok avantajı bulunmaktadır. Kültür sayesinde tüberküloz şüpheli örneklerdeki az sayıdaki basil (10-100 canlı basil/mL) saptanarak tanı konulabilen vaka sayısında önemli artışlar elde edilmiştir. Kültür sayesinde elde edilen yüksek duyarlılık basil sayısı az hasta grubunda (HIV pozitif hastalar, akciğer dışı tüberküloz hastaları, çocuk hastalar gibi) daha fazla tüberküloz vakasının yakalanmasını sağlayabilir. Bu yöntemle mikobakterilerin üreme süreleri, koloni morfolojileri ve pigmentasyon özelliklerine göre ön tanımlamalar yapılabilir ve kültürde üremiş mikobakteriler klasik biyokimyasal tanımlama testlerinde kullanılabilir. Üremiş kültürlerden mikobakteriler tür düzeyinde tanımlanabilir, canlı- ölü basil ayrımı yapılabilir ve ilaç duyarlılık testlerinin de yapılmasına imkân sağlayarak doğru tedavi ile toplumdaki bulaş zinciri kırılabilir. Yine mikobakteriler stoklanarak daha sonraki araştırmalar için veri kaynağı oluşturabilir. Günümüzde önemi giderek artan TDM'lerin tanısında da kültür önemli bir yere sahiptir. TDM'lere bağlı enfeksiyonların tanısı için geliştirilmiş mikrobiyolojik kriterlerde en az iki ayrı balgam örneğinin kültüründe TDM üremesinin olması tanı koyma kriteri olarak belirlenmiş olup, bu durum kültürün TDM enfeksiyonlarının tanısı için de son derece önemli olduğunu göstermektedir (5, 6, 9).

[1] Uzm. Dr., Gaziantep Halk Sağlığı Laboratuvarı, ferdicetin95@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5015-169X
[2] Prof. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., nuri.ozkutuk@cbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2848-5914
DOI: 10.37609/akya.4452.c23006

mikobakterilerin kültürde üretilmesi altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla tanıda manuel olarak değerlendirilen katı kültür besiyerleri ile kullanıcının müdahalesine ihtiyaç göstermeyen sıvı besiyeri temelli tam otomatize kültür cihazları gibi çok çeşitli yöntemler kullanılabilmektedir. Katı ve sıvı besiyerlerinin birbirlerine göre birtakım avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle mikobakterilerin tanısında ulusal ve uluslararası rehberler katı ve sıvı besiyerinin eş zamanlı olarak kullanılmasını önermektedir. Kültür besiyerlerine mikobakteriler diğer kontaminant mikroorganizmalara kıyasla çok daha yavaş üredikleri için mikobakterilerin üremesini arttırıcı birtakım maddeler ile kontaminantların üremesini engelleyen inhibitörler eklenmiştir. Ayrıca mikobakterilerin bu besiyerlerinde üremeyebilmesi için optimum inkübasyon koşullarının da sağlanması gerekmektedir. İnkübe edilen mevcut kültürler rehberler doğrultusunda düzenli aralıklarla kontrol edilerek etken-kontaminasyon ayrımı yapılır, süresi dolmuş kültürlerin inkübasyonu sonlandırılır. Tüm bu süreçte kültürde kalite kontrol parametrelerinin düzenli aralıklarla takip edilmesi ve sürece entegre edilmesi de yaşanabilecek aksaklıkları erken dönemde tespit edilmesi açısından son derece önemlidir.

11. KAYNAKLAR

1. Koh, W.-J. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. Microbiology Spectrum. 2017, 5(1), 1-7. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016.
2. Forbes, B. A., Hall, G. S., Miller, M. B., Novak, S. M., Rowlinson, M.-C., Salfinger, M. et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. Clinical Microbiology Reviews. 2018, 31(2), e00038-17. doi: 10.1128/CMR.00038-17.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. WHO, Geneva, 2025, 58 s.
4. Sharma, S.K., Upadhyay, V., Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. Indian J Med Res. 2020;152(3):185-226. doi:10.4103/ijmr.IJMR_902_20
5. Pfyffer, G. E. Mycobacterium: General Characteristics, Laboratory Detection, and Staining Procedures. in: Jorgensen, J. H., Carroll, K. C., Funke, G., Pfaller, M. A., Landry, M. L., Richter, S.S. (Eds.), Manual of Clinical Microbiology. ASM Press, Washington, USA, 2015, pp. 536-612.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi (UTTR). Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara, 2014, 197 s.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Technıcal Report, Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union. ECDC, Stockholm, 2023, 121 s.
8. CLSI. Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria 2nd ed. CLSI guideline M48. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2018, 90 s.
9. Daley, C. L., Iaccarino, J. M., Lange, C., Cambau, E., Wallace, R. J., Andrejak, C., et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. The European respiratory journal. 2020, 56(1), 2000535. doi: 10.1093/cid/ciaa241.
10. Procop, G. V., Church, D. L., Hall, G. S., Janda, W. M., Koneman, E. W., Schreckenberger, P. C. Ve ark. Koneman's Color Atlas And Textbook of Diagnostic Microbiology Türkçe Baskı (A. Başustaoğlu ve A. Dürdal Us, Çev.). Ankara, Hipokrat Yayınevi, 2017, 1968 s.
11. Becton, Dickinson and Company. BACTEC™ MGIT™ Mycobacteria Growth Indicator Tubes with BD BACTEC™ MGIT™ 960 Supplement Kit Türkçe Kullanım Kılavuzu. USA, 2023
12. Julián, E., Roldán, M., Sánchez-Chardi, A., Astola, O., Agustí, G., Luquin, M. et al. Microscopic Cords, a Virulence-Related Characteristic of Mycobacterium tuberculosis, Are Also Present in Nonpathogenic Mycobacteria. Journal of Bacteriology. 2010;192(7):1751-1760. doi:10.1128/jb.01485-09
13. Aboubaker, Osman, D., Bouzid, F., Canaan, S., Drancourt, M. et al. Smooth Tubercle Bacilli: Neglected Opportunistic Tropical Pathogens. Front Public Health. 2015;3:283. doi:10.3389/fpubh.2015.00283
14. Narvaız De Kantor, I., Kım, S. J., Frıeden, T., Laszlo, A., Luelmo, F., Norval, P.-Y. et al. Laboratory Servıces ın Tuberculosıs Control, Part III: Culture. World Health Organization. Switzerland, 1998, 95 s.
15. Aubry, A., Mougari, F., Reibel, F., Cambau, E. et al. Mycobacterium marinum. Microbiol Spectr. 2017;5(2). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0038-2016
16. Della-Latta, P. (Ed.), Mycobacteriology and Antimycobacterial Susceptibility Testing. in: Leber, A. L. (Ed.), Clinical microbiology procedures handbook. ASM Press, Washington, 2016, 7.1.-7.9.
17. Kent, P. T., Kubica, G. P. Public Health Mycobacteriology: a Guide for the level III laboratory. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, Atlanta, 1985, 207 s.
18. Mycobacterium szulgai - -an overview | ScienceDirect Topics. Accessed December 28, 2025. https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/mycobacterium-szulgai
19. Klimik Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu. VIII. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Uygulamalı Kurs Kitabı. Erzurum, 2009, 112 s.
20. Bıo-Rad. Coletsos, Coletsos osseın, Mycobacterium isolation medium, Ref 53154-53164 kullanım kılavuzu. France, 2011
21. Battaglioli, T., Rintiswati, N., Martin, A. et al. Comparative performance of Thin Layer Agar and Löwenstein–Jensen culture for diagnosis of

tuberculosis. Clinical Microbiology and Infection. 2013;19(11):E502-E508. doi:10.1111/1469-0691.12265
22. Abdel-Rahman, S. M., El-Asady, R., Fouad., M. Evaluation of the Colour Test for Detection of Multidrug-resistant Mycobacterium Tuberculosis. Egyptian Journal of Medical Microbiology. 2017;26(2): 1-7 s.
23. Martiniano, SL., Nick, JA. Nontuberculous mycobacterial infections in cystic fibrosis. Clin Chest Med. 2015;36(1):101-115. doi:10.1016/j.ccm.2014.11.003
24. Preece, CL., Perry, A., Gray, B., et al. A novel culture medium for isolation of rapidly-growing mycobacteria from the sputum of patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2016;15(2):186-191. doi:10.1016/j.jcf.2015.05.002
25. Eltringham, I., Pickering, J., Gough, H., Preece, CL., Perry, JD. et al. Comparison of Mycobacterial Growth Indicator Tube with Culture on RGM Selective Agar for Detection of Mycobacteria in Sputum Samples from Patients with Cystic Fibrosis. J Clin Microbiol. 2016;54(8):2047-2050. doi:10.1128/JCM.00630-16
26. Coban, AY., Akgüneş, A., Durupınar, B., Mikobakterilerin Üretilmesinde Kanlı Agar Besiyerinin Değerlendirilmesi. Mikrobiyoloji Bülteni. 2011;45(4):617-622.
27. Becton, Dickinson and Company. BD BBL MGIT Türkçe Kullanım Kılavuzu. USA, 2016
28. Caulfield, AJ., Wengenack, NL. Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. 2016;4:33-43. doi:10.1016/j.jctube.2016.05.005
29. Mycobacteria. Chapter 43. February 8, 2015. Accessed January 25, 2026. https://clinicalgate.com/mycobacteria/
30. Baylan, O., Tüberkülozun Kültüre Dayalı Tanı Yöntemleri. Mikrobiyoloji Bülteni. 2005;39: 107-124 s.
31. Ängeby, K, a, K., Werngren, J., Toro, JC., Hedström, G., Petrini, B., Hoffner, SE. et al. Evaluation of the BacT/ALERT 3D system for recovery and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. Clinical Microbiology and Infection. 2003;9(11):1148-1152. doi:10.1046/j.1469-0691.2003.00783.x
32. TİBO İnovatif Biyoteknoloji Organizasyonu Tic. Ltd. Şti TK SLC Hızlı, Seçici Ve Ayırt Edici Mikobakteri Kültür Besiyeri Kullanım Yönergesi. Türkiye, 2024
33. Çiftci IH, Karakeçe E. Comparative evaluation of TK SLC-L, a rapid liquid mycobacterial culture medium, with the MGIT system. BMC Infect Dis. 2014;14:130. doi:10.1186/1471-2334-14-130.
34. Nontuberculous Mycobacterial Infections. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. W.B. Saunders; 2016:629-645.e6. doi:10.1016/B978-1-4557-3383-5.00036-1

BÖLÜM 26

MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ

Taylan BOZOK [1]
Fatih KÖKSAL [2]

1. GİRİŞ

Mikobakteriyel enfeksiyonların laboratuvar tanısı, etkenlerin biyolojik özellikleri ve klinik örneklerde sıklıkla düşük mikroorganizma yükü bulunması nedeniyle klinik mikrobiyolojinin güç alanlarından biridir. Geleneksel tanıda aside rezistan boyama (ARB) ile mikroskobik değerlendirme ve kültür temel yöntemleri oluşturmakla birlikte, bu yöntemlerin önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Mikroskopi hızlı ve görece düşük maliyetli olmakla birlikte duyarlılığı özellikle düşük basil yüküne sahip örneklerde sınırlıdır ve morfolojik olarak *Mycobacterium tuberculosis* kompleksini (MTBC) tüberküloz dışı mikobakterilerden (TDM) ayıramaz. Altın standart yöntem olan kültür ise; canlı mikroorganizmanın gösterilmesine olanak sağlaması ve ileri tanımlama ile fenotipik ilaç duyarlılık testleri için izolat elde edilmesini mümkün kılması nedeniyle önemini korumaktadır. Ancak mikobakterilerin yavaş üremesi sonuçlanma süresinin uzamasına ve tanıda gecikmelere neden olabilmektedir (1-3). Bunun yanı sıra MTBC enfeksiyonlarında fenotipik yöntemlerle reenfeksiyon ve/veya reaktivasyonların tespiti ile enfeksiyon kontrolünde hayati önem taşıyan mikroorganizmanın toplumdaki hareketlerinin tespiti için önemli olan yüksek duyarlılıkta sonuç üretmek mümkün olamamaktadır. Tanıdaki bu yetersizlikler, etkili antitüberküloz tedavinin başlanmasını aksatmakta, toplum içinde tüberküloz (TB) bulaşını artırmakta ve ilaca dirençli suşların yayılmasına zemin hazırlamaktadır (4). Bu nedenle tanıda mikroskopi, nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT), kültür ve ilaç duyarlılık testlerinin birbirini tamamlayan bileşenler olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (5, 6).

Moleküler tanı yöntemlerinin mikobakteriyoloji laboratuvarlarına girmesi, özellikle klinik örnekte bulunan mikroorganizmaya ait özgül nükleik asit dizilerinin kültür sonucunun beklenmesine gerek kalmadan gösterilebilmesine olanak sağlamıştır. Bu yöntemlerin önemli bir bölümünü oluşturan NAAT'lar, hedeflenen DNA veya RNA bölgelerinin enzimatik olarak çoğaltılması ve oluşan amplifikasyon ürünlerinin farklı teknolojilerle tespit edilmesi prensibine dayanır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve gerçek zamanlı PCR bu grubun en yaygın örnekleri olmakla birlikte, izotermal amplifikasyon, ters hibridizasyon ve farklı otomasyon düzeylerine sahip kartuş veya platform temelli sistemler de günümüzde mikobakteriyel tanıda kullanılmaktadır (3, 7, 8). NAAT'ların MTBC'ye özgü hedef gen bölgelerinin amplifikasyonuna dayanarak konvansiyonel ve kültür temelli yöntemlere göre daha hızlı sonuç sağlandığı ve son yıllarda TB'nin laboratuvar tanısında merkezi bir konuma ulaştığı belirtilmektedir (9).

Moleküler yöntemlerin klinik kullanımdaki en önemli üstünlüğü tanı süresini haftalardan saatlere indirebilmeleridir. Ayrıca belirli testlerde kapalı ve otomatize sistemlerin kullanılması, işlem basamaklarının ve kullanıcı bağımlılığının azaltılmasına, kontaminasyon riskinin sınırlandırılmasına ve moleküler tanının referans laboratuvarlarının dışındaki sağlık hizmeti basamaklarına taşınmasına olanak sağlamıştır. Bununla birlikte moleküler tanının klinik değeri yalnızca hızla sınırlı değildir. Hedeflenen nükleik asit

[1] Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., taylanbozok@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7094-4838
[2] Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., fkoksal@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0790-1525
DOI: 10.37609/akya.4452.c23007

dayandığıPCR'ın ise destekleyici bilgi sağladığı belirtilmektedir (10).

Özellikle paucibasiller veya belirsiz olgularda pozitif moleküler sonuç tanıyı güçlendirebilir. Buna karşılık asemptomatik temaslılarda veya tedavi sonrası dönemde *M. leprae* DNA'sının tespit edilebilmesi, moleküler pozitifliğin tek başına aktif klinik hastalık anlamına gelmediğini göstermektedir. Çalışmalarda *M. leprae* DNA'sının tedavi alan ve tedavisi tamamlanmış bireylerde de tespit edildiği gösterilmiştir (24).

5. SONUÇ

Moleküler tanı yöntemleri, mikobakteriyel enfeksiyonların laboratuvar tanısında önemli bir dönüşüm sağlamış; özellikle kültür sonucu beklenmeden etkenin doğrudan klinik örnekten tespiti sayesinde tanı süresini belirgin biçimde kısaltmıştır. Günümüzde MTBC tanısında DSÖ tarafından önerilen hızlı moleküler testler birçok klinik durumda başlangıç tanı testi konumuna ulaşmış; TDM'lerde MTBC-TDM ayrımının hızlandırılması ve *M. leprae* enfeksiyonunda kültürün mümkün olmaması nedeniyle moleküler yöntemlerin tanısal değeri daha da belirgin hale gelmiştir. Bununla birlikte mikobakterilerin moleküler tanısında tek bir yöntem veya platform tüm klinik durumlar için yeterli değildir. Test seçimi; hedef mikroorganizma, örnek türü, hastalığın basil yükü, laboratuvar altyapısı ve klinik gereksinime göre yapılmalıdır. MTBC'de moleküler testler mikroskopi ve kültürü tamamlayan hızlı tanı araçları olarak kullanılmaya devam ederken, TDM'lerde moleküler pozitifliğin klinik hastalıkla eş anlamlı olmadığı ve sonuçların klinik-radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. *M. leprae* enfeksiyonunda ise moleküler yöntemler özellikle paucibasiller ve tanısal olarak belirsiz olgularda klinik ve histopatolojik değerlendirmeyi destekleyen önemli araçlardır.

Yeni nesil dizileme, hedefli dizileme ve doğrudan klinik örnekten genomik analiz gibi yeni teknolojiler, gelecekte mikobakterilerin daha hızlı ve daha kapsamlı biçimde tespiti, karma enfeksiyonların gösterilmesi ve ayrıntılı genetik karakterizasyon açısından önemli olanaklar sunmaktadır. Bununla birlikte bu yöntemlerin rutin kullanıma daha geniş ölçekte girebilmesi için maliyet, standardizasyon, biyoinformatik altyapı ve kalite güvencesine ilişkin sorunların çözülmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak moleküler yöntemler, mikobakteriyel enfeksiyonların tanısında geleneksel mikrobiyolojik yöntemlerin yerini tamamen alan değil, onların tanısal gücünü ve hızını artıran tamamlayıcı araçlar olarak değerlendirilmelidir. Uygun örnek seçimi, doğru testin kullanılması ve moleküler bulguların klinik, mikroskobik, kültürel ve histopatolojik verilerle birlikte yorumlanması, güvenilir tanının temelini oluşturmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Tiwari P, Yadav A, Dwivedi R, et al. Pathology-based diagnosis of tuberculosis. In: Singh A, Sharma D (eds.). *Diagnosis of Mycobacterium. Singapore*: Springer; 2023. p. 25–38. doi:10.1007/978-981-99-5624-1_3
2. Saminathan G, Kumar V, Shanmugam S, et al. Revolutionizing non-tuberculous mycobacteria research: Advances in molecular diagnostics, phylogenetics, and clinical management. *Journal of Microbiological Methods*. 2025;237:107226. doi:10.1016/j.mimet.2025.107226
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Ulusal Tüberküloz Laboratuvar Rehberi*. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1413. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2026.
4. Maciejak-Jastrzębska A, Sygitowicz G, Brzezińska S, et al. Tuberculosis today: Microbial insights, epidemiological trends, and the role of molecular diagnostics. *Pathogens*. 2025;14(10):965. doi:10.3390/pathogens14100965
5. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis*. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 978-92-4-010798-4. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240107984 (Accessed: 17th February 2026).
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical and laboratory diagnosis for tuberculosis*. 2025. Available from: https://www.cdc.gov/tb/hcp/testing-diagnosis/clinical-and-laboratory-diagnosis.html (Accessed: 20th February 2026).
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi*. 3. Baskı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2026. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1387. ISBN: 978-625-93191-3-1.
8. Mousavi-Sagharchi SMA, Afrazeh E, Seyyedian-Nikjeh SF, et al. New insight in molecular detection of Mycobacterium tuberculosis. *AMB Express*. 2024;14(1):74. doi:10.1186/s13568-024-01730-3
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union: Updated 2026*. Stockholm: ECDC; 2026. doi:10.2900/8334202

10. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical testing and diagnosis for leprosy (Hansen's disease). 2025. Available from: https://www.cdc.gov/leprosy/hcp/diagnosis-testing/index.html (Accessed: 20th June 2026).
11. Negi SS, Singh P, Sharma K. Molecular diagnosis of tuberculosis. In: Singh A, Sharma D (eds.). *Diagnosis of Mycobacterium*. Singapore: Springer; 2023. p. 65–85. doi:10.1007/978-981-99-5624-1_6
12. Huh HJ, Kim SY, Jhun BW, et al. Recent advances in molecular diagnostics and understanding mechanisms of drug resistance in nontuberculous mycobacterial diseases. *Infection, Genetics and Evolution*. 2019;72:169-182.
13. World Health Organization. *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay. Policy update.* Geneva: World Health Organization; 2013. ISBN: 978-92-4-150633-5. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241506335 (Accessed: 20th February 2026).
14. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis.* Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 978-92-4-011099-1.
15. Gebre M, Cameron LH, Tadesse G, et al. Variable diagnostic performance of stool Xpert in pediatric tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(8):ofaa627. doi:10.1093/ofid/ofaa627
16. World Health Organization. *WHO recommends near point-of-care tests, tongue swabs, and sputum pooling for TB diagnosis.* 9 March 2026. Available from: https://www.who.int/news/item/09-03-2026-who-recommends-near-point-of-care-tests--tongue-swabs--and-sputum-pooling-for-tb-diagnosis (Accessed: 17th July 2026)
17. World Health Organization. *WHO Tuberculosis - Technical work. Low-complexity automated nucleic acid amplification tests (LC-aNAATs) on tongue swabs*. 2026. Available from: https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/diagnosis-treatment/npoc-tongue-swabs-and-sputum-pooling-for-tb/tongue-swabs-on-low-complexity-automated-tests (Accessed: 17th July 2026)
18. Zhang H, Tang M, Li D, et al. Applications and advances in molecular diagnostics: Revolutionizing non-tuberculous mycobacteria species and subspecies identification. *Frontiers in Public Health*. 2024;12. doi:10.3389/fpubh.2024.1410672
19. Dohál M, Wetzstein N, Hromádková M, et al. Diagnostics, resistance and clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria unidentified at the species level by line probe assays: A bi-national study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2025;24(1):14
20. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(4):e1-e36. doi:10.1093/cid/ciaa1125
21. Jung YJ, Kim JY, Song DJ, et al. Evaluation of three real-time PCR assays for differential identification of Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous mycobacteria species in liquid culture media. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2016;85(2):186-191.
22. Nurwidya F, Handayani D, Burhan E, et al. Molecular diagnosis of tuberculosis. *Chonnam Medical Journal*. 2018;54(1):1-9. doi:10.4068/cmj.2018.54.1.1
23. Health Resources and Services Administration (HRSA), National Hansen's Disease Program (NHDP). NHDP Guide to the Management of Hansen's Disease. U.S. Department of Health and Human Services; 2025. Available from: https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/hansens-disease/hansens-disease-guide-management.pdf (Accessed: 20th July 2026)
24. Tahir H, Hatta M, Madjid B, et al. Molecular detection of Mycobacterium leprae in household contacts of leprosy patients in Barru Regency. *International Journal of Mycobacteriology*. 2026;15(1):26–30. doi:10.4103/ijmy.ijmy_5_26
25. World Health Organization. *WHO's first global meeting on skin NTDs calls for greater efforts to address their burdenFirst WHO Global Meeting on Skin NTDs*. 2023. Available from: https://www.who.int/news/item/31-03-2023-who-first-global-meeting-on-skin-ntds-calls-for-greater-efforts-to-address-their-burden (Accessed: 20th July 2026)

BÖLÜM 27

KLASİK YÖNTEMLER İLE TÜR TANIMLAMA

Gülnur TARHAN [1]

1. GİRİŞ

Kültür yöntemleri ile izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi (MTBC) ve tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) türlerinin hızlı ve doğru bir şeklide tanımlanması hasta yönetimi ve halk sağlığı önlemleri bakımından kritik öneme sahiptir. Mikobakterilerin tür tanımlanması için kullanılan klasik yöntemler fenotipik testler, biyokimyasal yöntemler ve HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemlerinden oluşmaktadır. Fenotipik testler, mikobakteri türünün üreme hızı, üreme ısısı, koloni morfolojisi ve pigment üretiminin değerlendirilmesi kısmından oluşmaktadır. Biyokimyasal testler bakterinin enzimleri veya kültür ortamından üremesi sırasında ortaya çıkan çeşitli maddelerin değerlendirilmesi esasına dayanır. Klasik HPLC yöntemleri ileri tecrübe gerektiren ve maliyetli testler olduğu için rutin tür tanımlamasında kullanılmamaktadır (1-3). Bu iki grubun birbirinden ayrımında ve tür tanımlanmasında önceden fenotipik yöntemler ve biyokimyasal testler kullanılırken, bu yöntemlerin zaman alıcı ve değerlendirme sürecinin karmaşık olması nedeni kullanımı kısıtlıdır. Günümüzde daha kısa sürede ve güvenilir bir şekilde sonuç veren immunkromotografik yöntemler veya tür düzeyinde tanımlamaya olanak sağlayan nükleik asit amplifikasyonu (NAAT) tabanlı yöntemler tercih edilmektedir. Etkenin tür düzeyinde ayırt edilmesi her olguda ve her laboratuvar için gerekli olmayabilir. Ancak kültür izolatlarında MTBC ve TDM ayrımının yapılması mutlaka gereklidir (3).

Mikobakteri laboratuvarlarında tür tanımlamasında kullanılan ve aerosol oluşumuna neden olabilecek bütün testler Biyogüvenlik Seviye 3 alt yapısına uygun laboratuvarlarda yapılmalıdır. Bu uygulamalar sırasında maske, koruyucu kıyafet ve koruyucu ekipman (Sınıf 2 Biyogüvenlik Kabini, emniyet kilitli santrijüj, otomotatik pipetör ve vidalı kapaklı tüp vb) kullanılmalıdır. Bütün işlemler aerosol oluşumu minimize edilerek gerçekleştirilmelidir (4).

2. FENOTİPİK YÖNTEMLER

Günümüze kadar *Mycobacterium* cinsi içerisinde 200'ün üzerinde tür tanımlanmıştır (5). Bu türlerin üreme hızı, üreme ısısı, pigment oluşturma özellikleri birbirinden farklıdır. Bilinmeyen bir mikobakteri türünün kesin tanımlanmasında fenotipik yöntemler yeterli değildir. Mutlaka biyokimyasal testler ile desteklenmesi gereklidir (1, 2).

2.1. Üreme Hızı ve Isısı

Üreme hızı, katı besiyerinde görünür kolonilerin oluşmasına kadar geçen gün sayısıdır. Klinik materyalden yapılan primer kültürden etkenin üreme hızına ilişkin bir tahmin yapılabilir. Ancak primer kültürdeki üreme, uygun inkübasyon sıcaklığına ve orijinal klinik materyalde bulunan mikroorganizma sayısına bağlı olarak değişebilir. Üreme hızını belirlemek için primer kültürden hazırlanan bakteri süspansiyonu katı besiyerine inoküle edilir, optimal koşullarda inkübe edilir ve üreme 5–7. günlerde ve ardından haftalık olarak değerlendirilir. Yedi gün içinde gözle görülebilir koloni oluşturan mikobakteriler "hızlı üreyen mikobakteriler" ve daha uzun sürede gözle görülebilir koloni oluşturanlar ise "yavaş üreyen mikobakteriler" olarak adlandırılır (1, 2).

[1] Prof. Dr., Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., gulnur.tarhan@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-1019-0798
DOI: 10.37609/akya.4452.c23008

3. SONUÇ

Günümüzde 200'ün üzerinde mikobakteri türü taksonomik olarak tanımlanmıştır. Bunlardan 140 tanesinin insan veya hayvan hastalıkları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (10-11). Bu testler belirli türler ile MTBC ve TDM ayrımını yapılmasında ucuz bir yöntem olarak tercih edilebilir. Ancak testlerin zaman alması, tekrarlanabilirliğinin düşük olması, değerlendirme aşamalarının karmaşık olması ve bazen kesin sonuç alınamaması gibi. dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle gelişmiş ülkeler daha kısa sürede güvenilir sonuç veren ve tekrarlanabilirliği yüksek olan moleküler yöntemler tercih edilmektedir.

4. KAYNAKLAR

1. Bhalla GS, Sarao MS, Kalra D, Bandyopadhyay K, John AR. Methods of phenotypic identification of non-tuberculous mycobacteria. Practical laboratory medicine. 2018;12:e00107. https://doi.org/10.1016/j.plabm.
2. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology: Jones & Bartlett Learning; 2020.
3. Sürücüoğlu S. Non-tüberküloz mikobakteri infeksiyonlarında laboratuvar tanı ve duyarlılık testleri s: 389-96. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı. 2003;300-310.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları. Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi (UTTR). Aydoğdu Ofset Matbaacılık. Ankara.
5. Armstrong DT, Eisemann E, Parrish N. A Brief Update on Mycobacterial Taxonomy, 2020 to 2022, Journal of Clinical Microbiology, Minireview, 2023;61:4: https://doi.org/10.1128/jcm.00331-22
6. Jong Kim C, Hyun Kim N, Ho Song Kyoung, Gyun Choe P, Suk Kim E, Park S W, Bin Kim H, Joong Kim N, Chong Kim, Park WB, Myoung don Oh . Differentiating rapid- and slow-growing mycobacteria by difference in time to growth detection in liquid media, Mycobacteriology. 2013; 75(1): 73-77. https://doi.org/ 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.019
7. Fregnan GB, Smith DW. Description of various colony forms of Mycobacteria. J Bacteriol. 1962; 83(4):819–827.
8. Runyon EH. Identification pathogens using colony characteristics.Am.J.Clin Pathol. 1970; 54:578-586.
9. Markov Nadya : Cell Wall Deficiency in Mycobacteria: Latency and Persistence,, DOI: 10.5772/30919, InTech, In book: Understanding Tuberculosis - Deciphering the Secret Life of the Bacilli, 2012. DOI: 10.5772/30919
10. Moore JE, Millar BC. Helping map the taxonomical position of the Nontuberculous Mycobacteria (NTM) in cystic fibrosis. The International Journal of Mycobacteriology. 2022; 11(3): 303-308.
11. Matsumoto Y., et al. Comprehensive subspecies identification of 175 nontuberculous mycobacteria species based on 7547 genomic profiles. Emerging microbes & infections. 2019. 8(1): 1043-1053.

BÖLÜM 28

TÜR TANIMLAMADA YENİ YÖNTEMLER

Taylan BOZOK [1]

1. GİRİŞ

Mikobakterilerin tür düzeyinde doğru tanımlanması, yalnızca taksonomik bir gereklilik değil; aynı zamanda klinik anlamlılığın değerlendirilmesi, uygun tedavi yaklaşımının seçilmesi ve epidemiyolojik yorum açısından temel bir laboratuvar basamağıdır. Bu önem özellikle tüberküloz dışı mikobakterilerde (TDM) belirgindir; çünkü farklı TDM türleri patojenite, hastalık oluşturma potansiyeli ve tedaviye yanıt açısından önemli farklılıklar gösterebilir. Günümüzde tanımlanan TDM türlerinin sayısının artması ve yakın ilişkili tür ve alt tür komplekslerinin daha iyi ortaya konması, klasik fenotipik yöntemlerin ayırım gücünü sınırlı hale getirmiş ve daha yüksek çözünürlüklü tanımlama yöntemlerine gereksinimi artırmıştır (1, 2).

Modern tür tanımlama yöntemlerinin temel amacı, kültürde elde edilen bir mikobakteri izolatının daha kısa sürede ve daha yüksek doğrulukla tür veya gerektiğinde alt tür düzeyinde tanımlanmasıdır. Bu amaçla günümüzde başlıca matriks destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS), hibridizasyon temelli ticari testler, *16S rRNA*, *hsp65*, *rpoB* ve *16S-23S ITS* gibi hedef bölgelerin dizilenmesine dayalı yöntemler ile yeni nesil dizileme teknolojileri kullanılmaktadır. Özellikle TDM tanımlamasında MALDI-TOF MS rutin laboratuvar pratiğinde giderek daha yaygın kullanılmakta; moleküler ve genomik yöntemler ise yakın ilişkili, nadir veya konvansiyonel yöntemlerle yeterince ayrılamayan türlerin tanımlanmasında önem kazanmaktadır (3).

Güncel laboratuvar yaklaşımında bu yöntemler birbirinin alternatifi olmaktan çok, basamaklı bir tanımlama stratejisinin tamamlayıcı bileşenleri olarak değerlendirilmelidir. Rutin izolatların önemli bir bölümü MALDI-TOF MS veya ticari moleküler sistemlerle hızlı biçimde tanımlanabilirken; düşük güven skoruna sahip, uyumsuz, yakın ilişkili veya nadir izolatlarda hedef gen dizilemesi ve gerektiğinde yeni nesil dizileme yöntemlerine başvurulabilir (4, 5). Güncel meta-analizlerde farklı moleküler tanımlama yöntemlerinin yüksek performans gösterdiği, ancak yöntemin başarısının kullanılan platform, örnek türü ve hedeflenen mikobakteri türüne göre değişebildiği bildirilmektedir (5).

Bu bölümde mikobakterilerin tür ve alt tür düzeyinde tanımlanmasında kullanılan güncel yöntemler; MALDI-TOF MS, hedefli moleküler ve dizileme temelli yaklaşımlar ile yeni nesil genomik teknolojiler açısından ele alınacak ve rutin laboratuvar pratiğindeki kullanımları değerlendirilecektir.

2. NÜKLEİK ASİT AMPLİFİKASYON VE HİBRİDİZASYON TEMELLİ MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Kültür bağımlı veya kültür sonrası hızlı tanımlama stratejilerinde nükleik asit temelli moleküler yöntemler, fenotipik testlerin getirdiği zaman kayıplarını ve belirsizlikleri ortadan kaldırmak amacıyla rutin laboratuvar pratiğinin merkezine yerleşmiştir. Bu yöntemler; spesifik DNA/RNA dizilerinin çoğaltılması (amplifikasyon), türe özgü problarla hibridizasyonu veya amplikonların fiziko-kimyasal özelliklerinin analiz edilmesi prensiplerine dayanmaktadır.

[1] Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., taylanbozok@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7094-4838
DOI: 10.37609/akya.4452.c23009

Tablo 3. Dizileme ve genomik yöntemlerin mikobakteri tanımlamasındaki kapsam ve ayırım gücü

Yöntem	İncelenen genomik kapsam	Başlıca kullanım	Taksonomik çözünürlük	Başlıca sınırlılık
Tek gen Sanger dizilemesi	16S rRNA, hsp65, rpoB, ITS vb.	Rutin yöntemlerle tanımlanamayan izolatların doğrulanması	Cins–tür; hedefe göre bazı yakın türler	Tek gen yakın ilişkili türleri ayıramayabilir
MLSA	Birden fazla korunmuş housekeeping geni	Yakın ilişkili tür ve alt türlerin ayrımı	Tür–alt tür düzeyinde yüksek çözünürlük	Çoklu PCR/dizileme, iş yükü ve biyoinformatik analiz
mNGS	Klinik örnekteki tüm nükleik asitler	Nadir/beklenmeyen türler, karma enfeksiyonlar	Tür; uygun veri ve kapsamada alt tür düzeyi mümkün olabilir	Konak DNA arka planı, kontaminasyon, maliyet ve yorumlama güçlüğü
tNGS	Önceden belirlenmiş çok sayıda gen/lokus	Eş zamanlı tür tanımlama ve hedef mutasyon analizi	Tür–alt tür + hedef genetik varyantlar	Önceden belirlenmiş hedeflere bağımlı
WGS	Tüm mikobakteriyel genom	Tür/alt tür, suş ayrımı, filogenetik ve moleküler epidemiyoloji	En yüksek genomik çözünürlük	Kültür gereksinimi, maliyet, biyoinformatik altyapı ve standardizasyon

müştür. MALDI-TOF MS, kültür izolatlarının hızlı ve maliyet etkin tanımlanmasında rutin laboratuvarların temel araçlarından biri haline gelirken; hibridizasyon ve hedefli moleküler yöntemler sık karşılaşılan türlerin standardize biçimde ayrılmasını sağlamaktadır. Tek gen dizilemesinin yetersiz kaldığı yakın ilişkili veya nadir mikobakterilerde çoklu lokus analizi, hedeflenmiş yeni nesil dizileme ve tüm genom dizileme daha yüksek taksonomik çözünürlük sunmaktadır. CRISPR-Cas tabanlı sistemler, izotermal amplifikasyon yöntemleri, nükleotid MALDI-TOF MS ve yeni kütle spektrometrik yaklaşımlar ise gelecekte hızlı tür tanımlamasının farklı laboratuvar düzeylerine taşınmasına katkı sağlayabilecek teknolojilerdir. Bununla birlikte hiçbir yöntem tüm mikobakteriler için tek başına yeterli değildir; güvenilir tanımlama, yöntemin ayırım gücü, veri tabanının kapsamı, örnek ve izolat özellikleri ile klinik gereksinimin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Bu nedenle modern mikobakteriyoloji laboratuvarlarında en uygun yaklaşım, hızlı rutin yöntemlerle başlayan ve belirsiz ya da klinik açıdan önemli izolatlarda daha yüksek çözünürlüklü genomik yöntemlere ilerleyen basamaklı bir tür tanımlama stratejisidir.

6. KAYNAKLAR

1. Guiraud J, Piau C, Enault C, et al. Comparison of the molecular FluoroType Mycobacteria VER 1.0 and the Maldi BioTyper Mycobacteria assays for the identification of non-tuberculous mycobacteria. *Journal of Clinical Microbiology*. 2025;63(1):e01206-24. doi:10.1128/jcm.01206-24
2. Wengenack NL, Brown-Elliott BA, Parrish NM, et al. This is giving me a complex: A practical attempt to streamline nontuberculous mycobacteria nomenclature for clinical purposes. *Journal of Clinical Microbiology*. 2024;62(3):e01531-23. doi:10.1128/jcm.01531-23
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Handbook on Tuberculosis Laboratory Diagnostic Methods in the European Union: Updated 2026*. Stockholm: ECDC; 2026. doi:10.2900/8334202
4. Wang X, Zhao L, Zhao H, et al. Diagnostic performance of MALDI-TOF MS for non-tuberculous mycobacteria: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2026;45(2):315–329. doi:10.1007/s10096-025-05308-0
5. Chen X, Sun J, Chen X, et al. Comparative evaluation of molecular technologies for the identification of prevalent non-tuberculous mycobacteria in pulmonary infections: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2026;58(1):2626123. doi:10.1080/07853890.2026.2626123
6. Richter E, Rüsch-Gerdes S, Hillemann D. Evaluation of the GenoType Mycobacterium Assay for identification

of mycobacterial species from cultures. *Journal of Clinical Microbiology.* 2006;44(5):1769–1775. doi:10.1128/JCM.44.5.1769-1775.2006
7. Mougari F, Loiseau J, Veziris N, et al. Evaluation of the new GenoType NTM-DR kit for the molecular detection of antimicrobial resistance in non-tuberculous mycobacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(6):1669–1677.
8. Tortoli E, Mariottini A, Mazzarelli G. Evaluation of INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2: Improved reverse hybridization multiple DNA probe assay for mycobacterial identification. *Journal of Clinical Microbiology.* 2003;41(9):4418–4420.
9. Compiro P, Chomta N, Nimnual J, et al. CRISPR-Cas12a-based detection and differentiation of Mycobacterium spp. *Clinica Chimica Acta.* 2025;567:120101.
10. Zou Y, Wang Z, Wei Z, et al. Rapid identification of major Mycobacterium species by loop-mediated isothermal amplification assay using novel species-specific genomic targets. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2025;15:1653602.
11. Issa R, Abdul H, Hashim SH, et al. High resolution melting analysis for the differentiation of Mycobacterium species. *Journal of Medical Microbiology.* 2014;63(10):1284–1287
12. Khosravi AD, Meghdadi H, Hashemzadeh M, et al. Application of a new designed high resolution melting analysis for mycobacterial species identification. *BMC Microbiology*. 2024;24(1):205.
13. Chen JH, Cheng VC, She KK, et al. Application of a dual target PCR-high resolution melting (HRM) method for rapid nontuberculous mycobacteria identification. *Journal of Microbiological Methods*. 2017;132:1–3.
14. Yadav RN, Chowdary YY, Bhalla M, et al. Identification of nontuberculous Mycobacterium species by polymerase chain reaction-restriction enzyme analysis (PCR-REA) of rpoB gene in clinical isolates. *International Journal of Mycobacteriology*. 2024;13(3):307–313.
15. Kim BJ, Lee KH, Park BN, et al. Differentiation of mycobacterial species by PCR-restriction analysis of DNA (342 base pairs) of the RNA polymerase gene (rpoB). *Journal of Clinical Microbiology*. 2001;39(6):2102–2109.
16. Yu Q, Wang Y, Gao Z, et al. DNA microarray chip assay in new use: Early diagnostic value in cutaneous mycobacterial infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13:1183078.
17. Xiang B, Zeng W, Wu M, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of DNA microarray chip in pulmonary mycobacterial infections: A retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2026;26(1):205. doi:10.1186/s12879-025-12402-3
18. Fang H, Shangguan Y, Wang H, et al. Multicenter evaluation of the biochip assay for rapid detection of mycobacterial isolates in smear-positive specimens. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;81:46–51.
19. Zhu Y, Liu Z, Peng L, et al. Evaluation of nucleotide MALDI-TOF-MS for the identification of Mycobacterium species. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2024;14:1335104. doi:10.3389/fcimb.2024.1335104
20. Yao L, Gui X, Wu X, et al. Rapid identification of nontuberculous mycobacterium species from respiratory specimens using nucleotide MALDI-TOF MS. *Microorganisms*. 2023;11(8):1975.
21. Maciejak-Jastrzębska A, Sygitowicz G, Brzezińska S, et al. Tuberculosis today: Microbial insights, epidemiological trends, and the role of molecular diagnostics. *Pathogens*. 2025;14(10):965. doi:10.3390/pathogens14100965
22. Zhang H, Tang M, Li D, et al. Applications and advances in molecular diagnostics: Revolutionizing non-tuberculous mycobacteria species and subspecies identification. *Frontiers in Public Health.* 2024;12:1410672. doi:10.3389/fpubh.2024.1410672
23. Szewczyk R, Druszczynska M, Majewski K, et al. Detection and accurate identification of Mycobacterium species by flow injection tandem mass spectrometry (FIA-MS/MS) analysis of mycolic acids. *Scientific Reports*. 2025;15(1):13118. doi:10.1038/s41598-025-96867-x
24. Trinh MP, Shin MK. Challenges and advances in mycobacterial molecular typing. *Annals of Clinical Microbiology*. 2025;28(3):18.
25. Byrne AS, Goudreau A, Bissonnette N, et al. Methods for detecting mycobacterial mixed strain infections: A systematic review. *Frontiers in Genetics*. 2020;11:600692. doi:10.3389/fgene.2020.600692
26. Meghdadi H, Khosravi AD, Hashemzadeh M, et al. New design of multilocus sequence analysis of rpoB, ssrA, tuf, atpE, ku, and dnaK for identification of Mycobacterium species. *Molecular Biology Reports*. 2022;49(8):7967–7977. doi:10.1007/s11033-022-07638-0
27. Wang S, Xing L. Metagenomic next-generation sequencing assistance in identifying non-tuberculous mycobacterial infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2023;13:1253020.
28. Dohál M, Wetzstein N, Hromádková M, et al. Diagnostics, resistance and clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria unidentified at the species level by line probe assays: A bi-national study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2025;24(1):14.
29. Notarte KI, Allen K, Armstrong DT, et al. Evaluation of the Deeplex Myc-TB-targeted next-generation sequencing assay for mycobacterial identification and drug resistance detection. *Journal of Clinical Microbiology.* 2026;64(7):e00082-26. doi:10.1128/jcm.00082-26
30. Jouet A, Gaudin C, Badalato N, et al. Deep amplicon sequencing for culture-free prediction of susceptibility or resistance to 13 anti-tuberculous drugs. *European Respiratory Journal.* 2021;57(3):2002338. doi:10.1183/13993003.02338-2020
31. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic

fibrosis: A retrospective cohort study. *The Lancet*. 2013;381(9877):1551–1560.
32. van Ingen J, Kohl TA, Kranzer K, et al. Global outbreak of severe Mycobacterium chimaera disease after cardiac surgery: A molecular epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(10):1033–1041.
33. Ghayas H, Ashraf J, Saeed N, et al. Identification and drug resistance profiling of Mycobacterium orygis from an African elephant using whole-genome sequencing. *Microbiology Spectrum*. 2026;14(6):e03586-25.
34. Walker TM, Ip CL, Harrell RH, et al. Whole-genome sequencing to delineate Mycobacterium tuberculosis outbreaks: A retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(2):137–146.
35. Roetzer A, Diel R, Kohl TA, et al. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a Mycobacterium tuberculosis outbreak: A longitudinal molecular epidemiological study. *PLoS Medicine*. 2013;10(2):e1001387.

BÖLÜM 29

DERİ TESTLERİ VE İNTERFERON GAMA SALINIM TESTLERİ

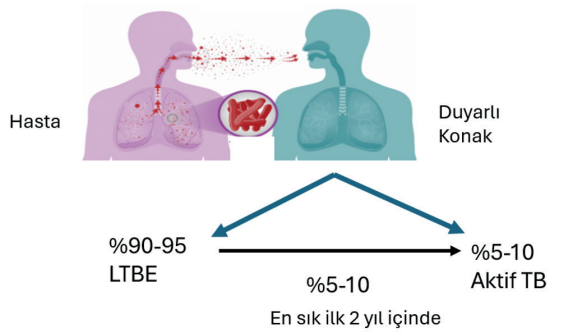
Süheyla SÜRÜCÜOĞLU [1]
Nalan SÜRÜCÜOĞLU [2]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB) küresel bir epidemi olmaya devam etmektedir. Dünyanın birçok yerinde hastalık yükünü azaltma çabaları, 2030 hedeflerinin oldukça gerisindedir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ'nün) TB epidemisini sonlandırmak için iki stratejisi vardır;

1. Aktif hastalara tanı koyup tedavi etmek; bu strateji özellikle olgu yükü yüksek, gelişmekte olan ülkeler için önemlidir.
2. Tüberküloz enfeksiyonu olup hastalanma riski yüksek olan kişilere tanı koyup koruyucu tedavi vererek aktif TB gelişimini önlemek.

Latent TB enfeksiyonu (LTBE), *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ile karşılaşan kişilerde MTB antijenlerine karşı sürekli bir bağışık yanıtın olması, ancak klinik bir hastalık kanıtı bulunmaması olarak tanımlanır (2). Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin MTB ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1). Aslında bu tahmin tüberkülin deri testi (TDT) sonuçlarına dayalıdır. Tüberküloz enfeksiyonunun tanısında altın standart bir yöntem bulunmadığından, gerçekte canlı basil taşıyan popülasyon oranı tam olarak bilinmemektedir. Enfekte olduğu kabul edilen iki milyar kişi arasında; basili doğal veya kazanılmış bağışıklık mekanizmalarıyla tamamen elimine etmiş bireyler bulunabileceği gibi, hücre içinde veya dokudaki granülomlarda kontrol altında tutan konaklar da vardır (3). Epidemiyolojik çalışmalarda basili kontrol altında tutanların yaşamları boyunca hastalanma riskinin %5-10 oranında olduğu gösterilmiştir (Şekil 1). Bu risk en fazla temastan sonraki ilk iki yıl (sıklıkla 3-9 ay) içindedir (4).



Şekil 1. Tüberküloz basili alındıktan sonra latent enfeksiyon ve hastalık gelişme riski (www.cdc.gov/tb/webcourses/tb101/page1699.html)

2. TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU LATENT MİDİR?

Latent sözcüğü "koşullar uygun olana kadar gizli kalan, dinlenme aşamasında olan" demektir (4). Tüberküloz patogenezine ilişkin çalışmalar arttıkça TB patolojisinin yalnızca latent ve aktif formlardan oluşan iki klasik modelle sınırlı olmadığı; etken-konak etkileşimlerinin karmaşıklığı nedeniyle geniş bir spektrumda yer aldığı görüşü giderek daha fazla kabul görmektedir (3, 5). Latent enfeksiyon olarak kabul edilen tabloda hastalığa ilerleyen, gerileyen veya dönüşen ek dönemlerin olduğu öne sürülmektedir. Bu dönemler başlangıç aşamasındaki (incipient) TB ve subklinik TB olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflama TB patogenezinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacağı gibi MTB bulaşını önlemede yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesine de yardımcı olabilir.

[1] Prof. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., suheyla.surucuoglu@cbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8545-3364
[2] Uzm. Dr., Manisa Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, nalanyildiz93@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4064-8437
DOI: 10.37609/akya.4452.c23010

miR-23'ün enfeksiyon ile aktif TB'nin ayrımında kullanılabilecek belirteçler olduğu gösterilmiştir. Özellikle miR-889'un TB reaktivasyonu ile ilişkili olduğu ve koruyucu tedavi sonrasında düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (9).

Tüm bu belirteçlerin rutin klinik kullanıma girebilmesi için farklı popülasyonlarda gerçekleştirilecek geniş ölçekli doğrulama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. SONUÇ

"TB'yi Sonlandırma Stratejisi" hedeflerine ulaşabilmek için TB enfeksiyonun tanısı ve koruyucu tedavisinin yaygınlaştırılması büyük önem taşımaktadır. Ancak günümüzde kullanılan testler önemli sınırlılıklara sahiptir. Bu testler, basil varlığını doğrudan değil, konağın immün yanıtını değerlendirdiğinden; aktif hastalık, enfeksiyon ve geçirilmiş enfeksiyon ayrımını yapamamaktadır. Ayrıca aktif hastalığa ilerlemeyi öngörme kapasiteleri düşüktür ve bu durum gereksiz koruyucu tedavilere yol açabilmektedir. Bu nedenle, başlangıç aşamasındaki TB'yi saptayabilen, prognozu daha iyi öngören ve tedavi yanıtını izleyebilen yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak, TB'nin küresel bir halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarılabilmesi için daha hızlı, öngörü gücü yüksek ve saha koşullarına uygun tanı testlerinin geliştirilmesine yönelik araştırma ve yatırımların artırılması gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Accessed May 31, 2026. https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/e97dd6f4-b567-4396-8680-717bac6869a9/content
2. World Health Organization, ed. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Tuberculosis Preventive Treatment; Module 1: Prevention. Second edition. World Health Organization; 2024.
3. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. Lancet. 2019;393(10181):1642-1656. doi:10.1016/S0140-6736(19)30308-3
4. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. BMJ. 2018;362:k2738. doi:10.1136/bmj.k2738
5. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. Clin Microbiol Rev. 2018;31(4):e00021-18. doi:10.1128/CMR.00021-18
6. Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2026.pdf. Accessed May 31, 2026. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2026.pdf
7. Horsburgh CR, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med. 2011;364(15):1441-1448. doi:10.1056/NEJMcp1005750
8. Pai M, Behr M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection and Interferon-Gamma Release Assays. Microbiol Spectr. 2016;4(5):10.1128/microbiolspec.tbtb2-0023-2016. doi:10.1128/microbiolspec.tbtb2-0023-2016
9. Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, Torres M. Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives. Front Immunol. 2020;11:2006. doi:10.3389/fimmu.2020.02006
10. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):3-20. doi:10.1128/CMR.00034-13
11. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-011099-1. Accessed May 31, 2026. https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/c50271a9-05ab-4fe5-be18-a11f3d866369/content
12. Haas MK, Belknap RW. Diagnostic Tests for Latent Tuberculosis Infection. Clin Chest Med. 2019;40(4):829-837. doi:10.1016/j.ccm.2019.07.007
13. Weyer K, Gilpin C, Mirzayev F, Gemert W van. Use of Tuberculosis Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) in Low- and Middle-Income Countries: Policy Statement. World Health Organization; 2011.
14. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'Ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. Breathe (Sheff). 2021;17(3):210079. doi:10.1183/20734735.0079-2021
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-010798-4.
16. Hamada Y, Cirillo DM, Matteelli A, Penn-Nicholson A, Rangaka MX, Ruhwald M. Tests for tuberculosis infection: landscape analysis. Eur Respir J. 2021;58(5):2100167. doi:10.1183/13993003.00167-2021
17. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(11):1192-1204.
18. Krutikov M, Faust L, Nikolayevskyy V, et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon-γ release assays: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2022;22(2):250-

264. doi:10.1016/S1473-3099(21)00261-9
19. Nolt D, Starke JR. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. Pediatrics. 2021;148(6):e2021054663. doi:10.1542/peds.2021-054663
20. Bergstedt W, Tingskov PN, Thierry-Carstensen B, et al. First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rdESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent. PLOS ONE. 2010;5(6):e11277. doi:10.1371/journal.pone.0011277
21. Gong W, Wu X. Differential Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Active Tuberculosis: A Key to a Successful Tuberculosis Control Strategy. Front Microbiol. 2021;12:745592. doi:10.3389/fmicb.2021.745592
22. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):e1-e33. doi:10.1093/cid/ciw694
23. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. Int J Infect Dis. 2022;124 Suppl 1:S12-S19. doi:10.1016/j.ijid.2022.02.047
24. Utegenova A, Kassayeva L, Turdalina B, et al. Early Mycobacterial Antigens in the Immunodiagnosis of Latent Tuberculosis Infection. Pathogens. 2026;15(2):181. doi:10.3390/pathogens15020181
25. Won D, Park JY, Kim HS, Park Y. Comparative Results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus Assays for Detection of Tuberculosis Infection in Clinical Samples. J Clin Microbiol. 2020;58(4):e01854-19. doi:10.1128/JCM.01854-19
26. Buonsenso D, Delogu G, Del Carmen Pereyra Boza M, et al. Commercially available CD4 + and CD8 + IFN-γ release assays combined with an HBHA-induced IGRA improve the characterization of the tuberculosis spectrum and monitoring of treatment in children. Eur J Pediatr. 2023;182(5):2155-2167. doi:10.1007/s00431-023-04844-1
27. Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, Pai M, Banaei N. Fourth-Generation QuantiFERON-TB Gold Plus: What Is the Evidence? J Clin Microbiol. 2020;58(9):e01950-19. doi:10.1128/JCM.01950-19
28. Lee JK, Lee HW, Heo EY, Yim JJ, Kim DK. Comparison of QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube tests for patients with active and latent tuberculosis: A prospective cohort study. J Infect Chemother. 2021;27(12):1694-1699. doi:10.1016/j.jiac.2021.08.003
29. Mahmoudi S, Hamidi M, Drain PK. Present outlooks on the prevalence of minimal and subclinical tuberculosis and current diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. J Infect Public Health. 2024;17(9):102517. doi:10.1016/j.jiph.2024.102517
30. Shah M, Dorman SE. Latent Tuberculosis Infection. N Engl J Med. 2021;385(24):2271-2280. doi:10.1056/NEJMcp2108501
31. Wang MS, Li-Hunnam J, Chen YL, et al. Conversion or Reversion of Interferon γ Release Assays for Mycobacterium tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2025;80(1):168-179. doi:10.1093/cid/ciae357
32. Guo X, Dong Y, Cai S, et al. Repeat testing or additional tuberculin skin tests for management of indeterminate results of interferon-gamma release assays: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2025;25(1):1486. doi:10.1186/s12879-025-11834-1
33. Yamasue M, Komiya K, Usagawa Y, et al. Factors associated with false negative interferon-γ release assay results in patients with tuberculosis: A systematic review with meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1):1607. doi:10.1038/s41598-020-58459-9
34. Araújo-Pereira M, Andrade BB. Toward tuberculosis elimination strategy: the role of IGRA on immunocompetent individuals. Int J Infect Dis. Published online March 2026:108518. doi:10.1016/j.ijid.2026.108518
35. Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States NSTC/NTCA Clinical Guide for health care providers and public health programs. Third edition, Updated February 2025. https://tbcontrollers.org/docs/NSTC/LTBI_Clinical_Guide_Feb2025_FINAL.pdf.
36. Sriram S, Abualfaraj T, Alsharif MA, et al. Comparative Diagnostic Performance of TST and IGRAs in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. Diagnostics. 2026;16(6):951. doi:10.3390/diagnostics16060951
37. Kestler B, Tyler SK. Latent tuberculosis testing through the ages: the search for a sleeping killer. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2022;322(3):L412-L419. doi:10.1152/ajplung.00217.2021
38. Chen H, Nakagawa A, Takamori M, et al. Diagnostic accuracy of the interferon-gamma release assay in acquired immunodeficiency syndrome patients with suspected tuberculosis infection: a meta-analysis. Infection. 2022;50(3):597-606. doi:10.1007/s15010-022-01789-9
39. Debulpaep S, Overschelde H, Pieters L, et al. The diagnostic accuracy of interferon-gamma release assay for TB infection in children under 5 years: a systematic review with meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2026;30:147-155. doi:10.5588/ijtld.25.0341
40. Zhou G, Luo S, He J, et al. Risk of progression to active tuberculosis for indeterminate interferon-gamma release assay in immunocompromised individuals: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2023;29(11):1375-1384. doi:10.1016/j.cmi.2023.07.003
41. Ma Y, Xu Y, Cao X, Chen X, Zhong Y. Diagnostic value of interferon-γ release assay in HIV-infected individuals complicated with active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect. 2021;149:e204. doi:10.1017/S0950268821001953
42. Zhou G, Luo Q, Luo S, et al. Positive rates of interferon-γ release assay and tuberculin skin test in detection of

latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis of 200,000 head-to-head comparative tests. Clin Immunol. 2022;245:109132. doi:10.1016/j.clim.2022.109132

43. Sharma GK, Haq F, Totten AH, Marcos LA, Vorkas CK. Demographic and clinical correlates of discordant QuantiFERON TB Gold tuberculosis screening results in a low-incidence setting. Microbiol Spectr. 14(3):e02822-25. doi:10.1128/spectrum.02822-25
44. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, et al. Interferon-γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(1):77-87. doi:10.1164/rccm.201302-0365OC
45. Lalvani A, Fraser C, Pareek M. Diagnosis of latent tuberculosis infection. In: Freidman LN, Dedicoat M, Davies PDO (eds), Clinical Tuberculosis. 6th ed. Taylor and Francis Group, Florida; 2020, p. 153-171.

BÖLÜM 30

SEROLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Zeynep SARIBAŞ [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB) günümüzde önemini koruyan sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. TB'un doğru ve hızlı tanısı, uygun tedavinin kısa sürede başlanması açısından büyük önem taşımaktadır. TB tanısında ilk basamak mikroskobik incelemedir. Halen yaygın olarak kullanılan bu yöntem, kolay, hızlı, özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Tanıda altın standart olarak kültür yer almaktadır. Kültür yönteminin en büyük dezavantajı uzun sürede sonuç alınmasıdır. Ayrıca biyogüvenlik 3 laboratuvar olanaklarına gereksinim vardır. Moleküler testler TB tanısında çok geniş yer bulmuştur. Moleküler testlerin dezavantajı, akciğer TB'unda, balgamda basil sayısının az olduğu örneklerde duyarlılığın düşmesidir. Benzer şekilde akciğer dışı örneklerde de düşük duyarlılık bildirilmektedir. Balgam çıkaramayan çocuklar veya HIV pozitif kişilerde de TB tanısı zorlaşmaktadır. Bu nedenlerden dolayı yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir (1-5).

DSÖ 2014 yılında yayınladığı raporda yeni geliştirilecek testin önceliklerini sıralamıştır (6). Bunlar arasında, özellikle balgam dışı örneklerle çalışan, akciğer ve akciğer dışı TB tanısında kullanılabilecek, hemen veya aynı gün içinde sonuç alınabilecek testlerin geliştirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır. Akciğer dışı TB olgularının, %15-25 oranında görüldüğü göz önüne alındığında, balgam dışı örneklerin kullanıldığı ve tanıyı yüksek duyarlılıkla koyabilen testlerin geliştirilmesi değerli olacaktır. İdrar, kan, oral mukozal transuda, tükrük, nefes örneği gibi örneklerle çalışabilen testler hedeflenmektedir (6).

Serolojik testler TB tanısında geniş yer bulmamıştır. Bunun nedeni, *Mycobacterium tuberculosis*'e (MTB) karşı gelişen başlıca immün yanıtın hücresel immün yanıt olmasıdır. Kitabın immünoloji bölümünde de anlatıldığı üzere, MTB' e karşı gelişen immün yanıtta başlıca $CD4^+$ T lenfositler etkin olarak görev yapar. $CD4^+$ T lenfositten salınan interferon-gama (IFN-γ) ile makrofaj içine alınan TB basili öldürülmeye çalışılır. Humoral immün yanıtın önemi TB'a karşı gelişen immün yanıtta çok daha azdır. Antikorların, MTB enfeksiyonunda nötralizasyon, opsonizasyonda, buna bağlı olarak disseminasyonun engellenmesinde görevli olabileceği bildirilmektedir. Ancak bu fonksiyonların etkinliği hücresel immün yanıta göre çok azdır. Bununla birlikte MTB antjenlerinin kullanıldığı, kanda bu antijenlere karşı gelişen antikorları saptamaya çalışan yeni testler geliştirilmektedir. Böylece, balgam çıkaramayan hastalar, akciğer dışı TB olguları, HIV pozitif kişiler hedeflenmektedir (1-6).

2. *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ANTİJENLERİ

TB tanısında kullanılan antijenler gözönüne alındığında, *Mycobacterium tuberculosis* protein 64 (MPT64), "*early secretory antigenic target*" (ESAT-6), "*culture filtrate protein*" 10 (CFP-10), *Mycobacterium antigen* 85 (Ag85), lipoarabinomannan (LAM), prolin-glutamik asit (PE), prolin-prolin-glutamik asit (PPE) antijenlerinin önem kazandığı, çalışmalarda kullanıldığı görülmektedir.

[1] Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., zsaribas@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2467-9914
DOI: 10.37609/akya.4452.c23011

4. SONUÇ

MTBC'ye karşı gelişen başlıca immün yanıt hücresel immün yanıt olduğu için serolojik testler tanıda çok etkin kullanılamamaktadır. Ancak yeni çalışmalarda birden fazla antijenin kullanılması veya birden fazla antikorun test edilmesi duyarlılığı artırmaktadır. Yeterli duyarlılığa ulaşıldığında testler tarama testi olarak kullanılabilir. Bir başka yaklaşım da serolojik testin yanında direkt mikroskobi veya PCR gibi ikinci bir tanı yönteminin eklenmesidir. Böylece duyarlılığın artması açısından yararlı olacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Wang Q, Nag D, Baldwin SL, Coler RN, McNamara Ryan P. Antibodies as key mediators of protection against *Mycobacterium tuberculosis.* Front. Immunol. 2024; 15:1430955. doi: 10.3389/fimmu.2024.1430955.
2. McIntyre S, Warner J, Rush C, Vanderven HA. Antibodies as clinical tools for tuberculosis. Front. Immunol.2023; 14:1278947. doi: 10.3389/fimmu.2023.1278947.
3. Bekmurzayeva A, Sypabekova M, Kanayeva,D. Tuberculosis diagnosis using immunodominant, secreted antigens of *Mycobacterium tuberculosis.* Tuberculosis 2013; 93(4) p:381-388.
4. Melkie ST, Arias L, Farroni C, Makek MJ, Goletti D, Vilaplana C. The role of antibodies in tuberculosis diagnosis, prophylaxis and therapy: a review from the ESGMYC study group. Eur Respir Rev 2022; 31:210218. doi.org/10.1183/16000617.0218-2021.
5. Yue C, Geng X, Sun X, Liu J, Zhang D, Li L. Emerging blood-based diagnostic strategies for tuberculosis. Clin Chem Lab Med 2026; doi: 10.1515/cclm-2026-0123.
6. WHO/HTM/TB/2014.18. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics report of a consensus meeting.2014
7. Ou X, Liu G, Peng B, Li Y, Yan H, Chu N, Zhao B, Zhao Y, Du J. Safety,tolerability, and concordance with interferon-γ release assays of recombinant ESAT6–MPT64 skin test: a phase 1 randomized clinical trial. Front. Immunol.2026; 17:1780294.doi:10.3389/fimmu.2026.1780294
8. Yin X, Zheng L, Lin L, Hu Y, Zheng F, Hu Y, Wang Q. Commercial MPT64-based tests for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex: A meta-analysis. Journal of Infection, 2013; 67: 369-377.
9. Chew KL, Lin RTP, T JWP. MPT64 gene mutations leading to non-reactivity on a rapid immunochromatographic assay. J Infect Dev Ctries 2017; 11(4): 371-373.doi:10.3855/jidc.8768
10. Sanoussi CN, Jong BC, Odoun M, Arekpa K, Ligali MA, Bodi O, Harris S, Ofori-Anyinam B, Yeboah-Manu D, Otchere ID, Asante-Poku A, Anagonou S, Gagneux S, Coscolla M, Rigouts L, Affolabi D. Low sensitivity of the MPT64 identification test to detect lineage 5 of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. J Med Microbiol 2018; 67:1718–1727 DOI 10.1099/jmm.0.000846.
11. Song Z, He W, Pei,S, Zhao B, Cao,X, Wang Y, He P, Liu D, Ma A, Ou X, Xia H, Wang S, Liu C, Zhao Y. Association of lineage 4.2.2 of *Mycobacterium tuberculosis* with the 63-bp deletion variant of the *mpt64* gene. Microbiol Spectr. 2023; 12;11(6): e0184223. doi: 10.1128/spectrum.01842-23.
12. Babaki MKZ, Soleimanpour S, Rezaee SA. Antigen 85 complex as a powerful *Mycobacterium tuberculosis* immunogene: Biology, immune-pathogenicity, applications indiagnosis, and vaccine design. Microb Pathog. 2017; 112:20-29. doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.040.
13. Kashyap RS, Rajan AN, Ramteke SS, Agrawal VS, Kelkar SS, Purohit HJ, Taori GM, Daginawala HF. Diagnosis of tuberculosis in an Indian population by an indirect ELISA protocol based on detection of Antigen 85 complex: a prospective cohort study. BMC Infect Dis. 2007; 10:7:74doi: 10.1186/1471-2334-7-74.
14. Kumar G, Dagur P, Singh M, Yadav VS, Dayal R. Singh HB, Katoch VM Sengupta U, Joshi B. Diagnostic potential of Ag85C in comparison to various secretory antigens for childhood tuberculosis. Scand J Immunol. 2008; 68(2):177-83.
15. Nagdev KJ, Kashyap RS, Deshpande PS, Purohit HJ, Taori GM, Daginawala HF. Comparative evaluation of a PCR assay with an in-house ELISA method for diagnosis of tuberculous meningitis. Med Sci Monit 2010; 16(6): CR289-295.
16. Briken V, Porcelli SA, Besra GS, Kremer L. Mycobacterial lipoarabinomannan and related lipoglycans: from biogenesis to modulation of the immune response. Mol Microbiol. 2004 ;53(2):391-403 doi: 10.1111/j.1365-2958.2004.04183.
17. Flores J, Cancino JC, Chavez-Galan L. Lipoarabinomannan as a Point-of-Care Assay for Diagnosis of Tuberculosis: How Far Are We to Use It? Front Microbiol. 2021:15:12:638047. doi: 10.3389/fmicb.2021.638047.
18. Sarkar P, Biswas D, Sindhwani G, Rawat J, Kotwal A, Kakati B. Lipoarabinomannan as a Point-of-Care Assay for Diagnosis of Tuberculosis: How Far Are We to Use It? Postgrad Med J. 2014; 90(1061):155-63. doi: 10.1136/postgradmedj-2013-132053.
19. Lawn SD. Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: a state of the art review. BMC Infect Dis. 2012; 26:12:103. doi: 10.1186/1471-2334-12-103.
20. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2012; 12(3):201–209. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70251-1.
21. Zhang Z, Dong L, Li X, Deng T, Wang Q. The PE/PPE family proteins of *Mycobacterium tuberculosis*: evolution, function, and prospects for tuberculosis

control. Front Immunol. 2025 17:16:1606311. doi: 10.3389/fimmu.2025.1606311.
22. D'Souza C, Kishore U, Tsolaki AG. The PE-PPE Family of Mycobacterium tuberculosis: Proteins in Disguise. Immunobiology 2023; 228(2):152321. doi: 10.1016/j.imbio.2022.152321.
23. Abraham PR, Devalraju KP, Jha V, Valluri VL, Mukhopadhyay S. PPE17 (Rv1168c) protein of *Mycobacteriumn tuberculosis* detects individuals with latent TB infection. PLoS One 2018; 26;13(11): e0207787. doi: 10.1371/journal.pone.0207787. eCollection 2018.
24. Shete PB, Ravindran R, Chang E, Worodria W, Chaisson LH, Andama A, Davis JL, Luciw PA, Huang L. Khan HI, Cattamanchi A. Evaluation of antibody responses to panels of *M. tuberculosis* antigens as a screening tool for active tuberculosis in Uganda.. PLoS One 2017 Aug 2;12(8):e0180122. doi: 10.1371/journal.pone.0180122. eCollection 2017.
25. Baumann R, Kaempfer S, Chegou NN, Oehlmann W, Loxton AG, Kaufmann SHE, van Helden PD, Black GF, Singh M, Walzl G. Serologic diagnosis of tuberculosis by combining Ig classes against selected mycobacterial targets. J Infect. 2014; 69(6):581-9. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.014.
26. Awoniyi DO, Baumann R, Chegou NN, Kriel B, Jacobs R, Kidd M, Loxton AG, Kaempfer S, Singh M, Walzl G. Detection of a combination of serum IgG and IgA antibodies against selected mycobacterial targets provides promising diagnostic signatures for active TB. Oncotarget 2017; Jun 6;8(23):37525-37537. doi: 10.18632/oncotarget.16401.

BÖLÜM 31

ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA KARŞI KONVANSİYONEL DUYARLILIK TESTLERİ

Nuri ÖZKÜTÜK [1]

1. GİRİŞ

İlaca dirençli TB halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tüberkülozu Sona Erdirme Stratejisi (The End TB Strategy)'nin temel bileşenlerinden biri evrensel ilaç duyarlılık testleri (İDT) yoluyla ilaca dirençli tüberkülozun (DR-TB) erken tanısı ve etkin tedavisidir (1). Tüberkülozun ve DR-TB'nin erken ve doğru teşhisi, hastalık bulaşmasını önlemek ve uygun tedavi ile hasta yönetimini hızlandırmak için kritik öneme sahiptir (2). DSÖ 2025 Küresel Tüberküloz Raporuna göre 2024 yılında rifampisin dirençli tüberküloz (RR-TB) hastalarının sadece %42'sinin tanı ve tedavisi gördüğü tahmin edilmektedir. DR-TB geliştirdiği tahmin edilen kişi sayısı ile tedaviye başlanan kişi sayısı arasındaki farkın azaltılması bakteriyolojik olarak doğrulanmış TB'si olanlarda İDT testlerinin kapsamında daha fazla iyileştirme yapılmasını gerektirir (1, 3). DSÖ Küresel Tüberküloz Programı, DR-TB tespitini güçlendirme çabalarında ülkeleri desteklemek için test stratejileri ve teknolojileri hakkında kanıta dayalı politika kılavuzu yayınlamakta ve sürekli güncellemektedir (1, 4).

Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTBC) kapsamında İDT'nin başlıca hedefleri; (i) bireysel olarak TB vakasının etkili şekilde tedavisini ve yönetimini sağlamak; (ii) hastane, şehir, bölge veya ülke düzeyinde anti-tüberküloz ilaç direnci sürveyansı yapmak; (iii) hastaların izolasyon ihtiyacını belirlemek; ve (iv) gerektiğinde kurumsal ve toplumsal salgın araştırmalarının kapsamını belirlemektir (5). DSÖ "Tüberkülozu Sona Erdirme Stratejisi'nin" uygulanması, tüm TB hastalarında birinci seçenek TB ilaçları için duyarlılık verilerinin sağlanmasını gerektirir (5, 6).

Mycobacterium tuberculosis kompleks'in ilaç duyarlılığını belirlemek için katı veya sıvı besiyerini kullanan konvansiyonel kültür temelli yöntemler (fenotipik İDT) ve ilaç direnci ile ilişkili mutasyonları tespit eden moleküler yöntemler mevcuttur (6, 7). Bu bölümde, MTBC üyeleri için kullanılan antitüberküloz ilaçlara karşı fenotipik ilaç duyarlılık testleri ele alınmıştır.

2. TEMEL KAVRAMLAR VE GENEL İLKELER

Mycobacterium tuberculosis kompleksde ilaç direnci çoğunlukla spontan mutasyonlar sonucunda gelişir; dirençli mutantların ortaya çıkma sıklığı ilaca göre değişir. Bu nedenle hastalığı oluşturan mikobakteri topluluğu içinde çok düşük bir oranda dirençli mutantlar bulunabilir (8, 9).

Tüberkülozda iki tür ilaç direnci görülür: Yeni olgularda ilaç direnci (primer direnç) ve Tedavi almış olgularda ilaç direnci (sekonder direnç). Yeni olgularda ilaç direnci, antitüberküloz tedavi almamış ya da bir aydan kısa süre tedavi almış olgularda görülen direnç olarak tanımlanır. Bu direnç türünde hasta dirençli bir suşla enfekte olmuştur. Tedavi almış olgularda ilaç direnci ise bir aydan uzun süre tedavi almış olgularda görülen dirençtir. Bu direnç, basilin dirençli alt popülasyonunun tedavi sırasında yetersiz veya uygunsuz tedavi sonucunda seçilmesiyle antimikrobiyal ajanlardan herhangi birine karşı ortaya çıkabilir. Tedavi almış olgularda ilaç direnci oranı genel olarak yeni olgularda ilaç direncinden daha yüksektir ve fark ülkeye veya epidemiyolojik duruma göre değişir (5, 8, 10).

[1] Prof. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., nuri.ozkutuk@cbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2848-5914
DOI: 10.37609/akya.4452.c23012

3.6.2. Sıvı mikrodilüsyon temelli ticari testler

Son dönemde sıvı mikrodilüsyon yönteminin kullanımı, MTBC için özel olarak tasarlanmış, ticari olarak temin edilebilen bir mikrotitre plakasının piyasaya sürülmesiyle klinik ve araştırma laboratuvarlarında artmıştır. Anti-TB ilaçların MİK değerlerinin kantitatif olarak saptanması için sıvı besiyeri alternatifi olarak standardize edilmiş olan ticari sıvı mikrodilüsyon plak panelleri (örn. Sensititre MYCOTB MİK plate, ThermoFisher Scientific) DSÖ tarafından onaylanmıştır. Bu testte, 96 kuyucuklu bir plakada çeşitli konsantrasyonlarda, 12 adet birinci ve ikinci basamak liyofilize ilaç bulunur. Sonuçlar 10-21 gün içinde plakanın gözle incelenmesiyle veya otomatik plaka okuyucuyla değerlendirilir (6, 11).

3.6.3. EUCAST referans yöntemi

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST), son zamanlarda fenotipik İDT için kullanılan ticari ve manuel yöntemlerin karşılaştırılması ve standardizasyonu için kullanılmak üzere standart bir protokol önermiştir. Bu yöntem, yeni tüberküloz ilaçları için ECOFF değerlerinin ve klinik kırılma noktalarının belirlenmesinde bir referans olarak önerilmektedir. Önerilen protokol, Middlebrook 7H9 besiyeri kullanılan bir mikrodilüsyon yöntemidir. Yöntemin öncelikli olarak klinik laboratuvarlar tarafından rutin testler için benimsenmesi amaçlanmamaktadır; bunun yerine, klinik uygulamada kullanılan farklı mevcut yöntemleri karşılaştırmak için bir referans olarak kullanılması amaçlanmaktadır (5, 8, 28).

3.6.4. Kolorimetrik redoks indikatör yöntemleri (CRI)

Yukarıda test prensibinden bahsedilen bu yöntemler mikrotitre plaklarında, birinci ve ikinci seçenek antitüberküloz ilaçlarının minimal inhibitör konsantrasyonlarını (MİK) belirlemek için de ucuz bir yöntem olarak kullanılmaktadır. CRI yöntemini kullanan testler kullanılan indikatöre göre resazurin mikrotiter testi (REMA), tetrazolyum mikroplak testi (TEMA) gibi farklı isimler almaktadır (5, 16, 24, 29).

3.6.5. E-test

Çeşitli antibiyotiklere direnci belirlemede kullanılabilen hızlı ticari bir sistemdir. Artan konsantrasyonda antibiyotik emdirilmiş plastik şerit agar plağı yüzeyine yerleştirilir, üreme inhibisyon elipsinin şeritle kesiştiği noktadan MİK değeri okunur. MTBC tanımlandıktan sonra sonuçlar 5–10 gün içinde elde edilebilmektedir. Bununla birlikte, çok yüksek bir inokulum konsantrasyonunun (McFarland 3.0) gerekliliği testin en önemli dezavantajıdır ve biyogüvenlik endişeleri nedeni ile test yaygınlaşamamıştır (16, 30).

4. SONUÇ

Mycobacterium tuberculosis kompleks'in ilaç duyarlılığını belirlemek için yıllardır yaygın kullanılan konvansiyonel fenotipik İDT'ler iyi standardize edilmiş testlerdir. Ancak son zamanlarda MTBC'de ilaç direncinin moleküler nedenleri anlaşıldıkça, özellikle pirazinamid ve etambutol olmak üzere birinci seçenek ve ayrıca ikinci seçenek ilaçlar için fenotipik yöntemlerin güvenilirliği sorgulanmaya başlamıştır. Ayrıca DSÖ son rehberlerinde mevcut kritik konsantrasyonlarda (örn. rifampisin için) revizyonlar yapmıştır. Dirençle ilişkili mutasyonların saptanmasına yönelik moleküler yöntemlerin hızla gelişmesi ve yaygınlaşmasıyla kültürde üremenin beklenmeden direkt test olarak hasta örneğinde moleküler test ile hızlı direnç tespiti ve ayrıca fenotipik testlerle elde edilen direnç sonuçlarının moleküler yöntemlerle doğrulanması gibi öneriler rehberlerde yer almıştır (Bkz. Bölüm 33. Mikobakterilerde İlaç Direncinin Belirlenmesinde Kullanılan Moleküler Testler) (5, 6, 11).

5. KAYNAKLAR

1. *Implementing the End TB Strategy: the essentials*. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. Della-Latta P (Ed.). Mycobacteriology and Antimycobacterial Susceptibility Testing. In: Leber AL (Ed.). *Clinical microbiology procedures handbook*. 4th ed. Washington: ASM Press; 2016. p. 7.1-7.9.
3. *Global tuberculosis report 2025*. Geneva: World Health Organization; 2025.
4. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis*. Geneva: World Health Organization; 2025.
5. *European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union. Updated 2026*. Stockholm: ECDC; 2026. doi:10.2900/8334202
6. CLSI. *Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes*. 3rd ed. CLSI standard M24. Wayne, PA; Clinical and Laboratory

Standards Institute; 2018.
7. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, Novak SM, Rowlinson MC, Salfinger M, et al. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: *Mycobacteria*. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Apr 1;31(2).
8. Brown-Elliott BA, Cirillo DM, Musser KA, Rowlinson MC. Susceptibility Test Methods: Mycobacteria, Nocardia, and Other Actinomycetes. In: Carroll KC, et al., (eds.). *Manual of clinical microbiology*. 13th ed. Washington, USA: ASM Press; 2023. p. 1548–79.
9. *Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Ulusal Tüberküloz Laboratuvar Rehberi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1413; 2026.
10. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi.* 3. baskı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1387; 2026.
11. Web Annex C. Technical manual for culture-based drug susceptibility testing of anti-tuberculosis drugs used in the treatment of tuberculosis. In: *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition*. Geneva: World Health Organization; 2024.
12. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3*: Diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025.
13. Kent PT, Kubica GP. *Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory*. Georgia: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control; 1985.
14. *Guidance for the surveillance of drug resistance in tuberculosis. 6th ed.* Geneva: World Health Organization; 2020.
15. O'Grady J, Maeurer M, Mwaba P, Kapata N, Bates M, Hoelscher M, et al. New and improved diagnostics for detection of drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(3):134–41.
16. Palomino JC, Martin A, Von Groll A, Portaels F. Rapid culture-based methods for drug-resistance detection in Mycobacterium tuberculosis. *J Microbiol Methods*. 2008 Oct 1;75(2):161–6. doi:10.1016/J.MIMET.2008.06.015
17. Yıldırım D, Aldemir Ö, Yanık-Yalçın T, Parlak M. Isolation and Antibiotic Resistance Rates of Mycobacterium tuberculosis complex in Mycolor TK® System. *Infectious Diseases & Clinical Microbiology*. 2024 Dec 1;6(4):320. doi:10.36519/IDCM.2024.435
18. TİBO İnovatif Biyoteknoloji Organizasyonu Tic. Ltd. Şti. TK ANTI TB & PNB KIT Kullanım Yönergesi. [cited 2026 Oct 18]. Available from: https://tibobio.org/product/tk-anti-tb-pnb-kit/?lang=tr
19. Drobniewski F, Rüsch-Gerdes S, Hoffner S. Antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis (EUCAST document E.DEF 8.1) – Report of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). *Clinical Microbiology & Infection*. 2007;13(12):1144–56.
20. *World Health Organization. Noncommercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis Policy statement*. Geneva: WHO; 2011.
21. Kontsevaya I, Werngren J, Holicka Y, Klaos K, Tran A, Nikolayevskyy V. Non-commercial phenotypic assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis drug resistance: a systematic review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39:415–26. doi:10.1007/s10096-019-03723-8
22. Coban AY, Deveci A, Sunter AT, Martin A. Nitrate Reductase Assay for Rapid Detection of Isoniazid, Rifampin, Ethambutol, and Streptomycin Resistance in Mycobacterium tuberculosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):15–9. doi:10.1128/JCM.01990-13
23. Kwak M, Lee WK, Lim YJ, Lee SH, Ryoo S. Systematic review and meta-analysis of the nitrate reductase assay for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis and the detection limits in liquid medium. *J Microbiol Methods*. 2017;141:1–9. doi:10.1016/J.MIMET.2017.07.001
24. Coban AY, Deveci A, Sunter AT, Palomino JC, Martin A. Resazurin microtiter assay for isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin resistance detection in Mycobacterium tuberculosis: Updated meta-analysis. *Int J Mycobacteriol.* 2014;3(4):230–41. doi:10.1016/J.IJMYCO.2014.09.002
25. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al. Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay for the Diagnosis of TB. *New England Journal of Medicine.* 2006;355(15):1539–50. doi:10.1056/NEJMoa055524
26. Toit K, Mitchell S, Balabanova Y, Evans CA, Kummik T, Nikolayevskyy V, et al. The Colour Test for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains. *Int J Tuberc Lung Dıs*. 2012;16(8):1113–8. doi:10.5588/ijtld.11.0609
27. CLSI. *Performance Standards for Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes.* 2nd edition. CLSI supplement M24S. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.
28. EUCAST reference protocol for MİK determination of anti-tuberculous agents against isolates of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. (Version 8.2). 2025. [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.eucast.org/mycobacteria/methodology-and-instructions/reference-method/
29. Wan Nor Amilah WAW, Mohammad Lukman Y, Siti Suraiya MN, Noor Izani NJ. Direct tetrazolium microplate assay (TEMA) for rapid drug susceptibility test screening of *Mycobacterium tuberculosis*. *Trop Biomed*. 2016;33(4):814–23.
30. Verma JS, Rawat D, Hasan A, Capoor MR, Gupta K, Deb M, et al. The use of E-test for the drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* – A solution or an illusion? *Indian J Med Microbiol.* 2010;28(1):30–3. doi:10.4103/0255-0857.5872

BÖLÜM 32

TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİLERDE ANTİBAKTERİYAL İLAÇ DUYARLILIK TESTLERİ

Ahmet ARSLANTÜRK [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM), *Mycobacterium tuberculosis* kompleksin (MTBC'nin) yanı sıra *Mycobacterium leprae* ve *M. lepromatosis* dışında kalan mikobakterileri tanımlamak için kullanılan geniş bir gruptur. Günümüzde çok sayıda tür ve alt türü içeren bu grup içerisinde insanlarda hastalık oluşturma potansiyeline sahip, doğal antimikrobiyal duyarlılıkları ve tedavi yanıtları birbirinden önemli ölçüde farklı mikroorganizmalar bulunmaktadır. Klinik açıdan özellikle *Mycobacterium avium* kompleks (MAC), *M. kansasii*, *M. xenopi* ve hızlı üreyen mikobakteriler içerisinde yer alan *M. abscessus* kompleks, *M. fortuitum* kompleks ve *M. chelonae* önem taşımaktadır. TDM enfeksiyonlarının tanısında tür düzeyinde doğru tanımlama kritik öneme sahiptir. Çünkü tür ve bazı durumlarda alt tür düzeyindeki farklılıklar hem doğal ilaç duyarlılığını hem de tedavi yaklaşımını belirgin biçimde etkileyebilmektedir. Bunun yanında TDM enfeksiyonlarında tür düzeyinde tanımlamanın klinik ve epidemiyolojik açıdan önemi bulunmaktadır (1-5).

TDM enfeksiyonlarında antimikrobiyal ilaç duyarlılık testlerinin (İDT) yorumlanması, MTBC'den farklı özellikler göstermektedir. Bunun temel nedeni, in vitro minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ile klinik tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin tüm türler ve tüm antimikrobiyaller için gösterilememiş olmasıdır. Bu nedenle TDM'de İDT'nin amacı yalnızca laboratuvar koşullarında "duyarlı" veya "dirençli" bir sonuç üretmek değil, klinik olarak anlamlı bir izolatta, klinik sonuçlarla ilişkisi gösterilmiş antimikrobiyaller açısından tedavinin yönlendirilmesine katkı sağlamaktır. Güncel ATS/ERS/ESCMID/IDSA kılavuzu da duyarlılık temelli tedavinin özellikle MAC için makrolidler ve amikasin, *M. kansasii* için rifampisin ve *M. abscessus* kompleksi için makrolidler ve amikasin açısından önem taşıdığını belirtmektedir (6-8).

İDT uygulanmasına karar verilmeden önce izolatın gerçekten klinik olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Çevresel kaynaklardan veya kolonizasyondan elde edilen, hastalıkla ilişkisi gösterilmemiş TDM izolatlarının rutin olarak İDT'ye alınması uygun değildir. Özellikle solunum örneklerinden izole edilen TDM'lerde klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. TDM akciğer hastalığının tanısında klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlerin birlikte karşılanması gerektiğini, mikrobiyolojik değerlendirmede tekrarlayan balgam kültürleri veya uygun bronkoskopik örneklerin olması önemlidir (1, 6, 9).

2. FENOTİPİK İLAÇ DUYARLILIK TESTLERİ

TDM için standardize edilmiş fenotipik İDT yöntemi sıvı besiyerinde mikrodilüsyon yöntemidir. CLSI M24 standardı, yavaş üreyen ve hızlı üreyen TDM'lerin İDT'sinde temel yöntem olarak sıvı mikrodilüsyonu tanımlamakta ve test prosedürleri, ilaç seçimi, sonuçların raporlanması ve kalite kontrol ile ilgili öneriler sunmaktadır (8, 10, 11).

Sıvı mikrodilüsyon yönteminde antimikrobiyallerin seri konsantrasyonları hazırlanarak mikrodi-

[1] SB Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı, ahmetehec@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-5738-1439

DOI: 10.37609/akya.4452.c23013

anlamlı izolatın belirlenmesi ve uygun antimikrobiyal panelin seçilmesi İDT'nin temel aşamalarını oluşturur (6-8, 10).

Günümüzde TDM için standardize edilmiş temel fenotipik yöntem sıvı mikrodilüsyondur. Bununla birlikte test sonucunun klinik değerini belirleyen temel unsur yalnızca MİK değerinin elde edilmesi değil, bu değerin ilgili tür ve ilaç için geçerli sınır değerler ve mevcut klinik kanıtlar çerçevesinde yorumlanmasıdır. *M. abscessus* kompleks ve MAC'ta makrolidler ve amikasin, *M. kansasii*'de rifampisin, duyarlılık sonuçlarının tedavi yaklaşımına en fazla katkı sağladığı başlıca ilaçlardır (6-8, 10).

Özellikle *M. abscessus* kompleksinde makrolid direncinin indüklenebilir ve konstitütif mekanizmalarının bulunması, fenotipik testin uzatılmış inkübasyon ile değerlendirilmesini ve gerekli durumlarda *erm(41)* ve *rrl* genlerinin moleküler analizini önemli hale getirmektedir. Buna karşılık diğer birçok ilaç için in vitro MİK ile klinik yanıt arasındaki ilişkinin sınırlı olması, laboratuvar sonuçlarının tedavi kararından bağımsız ve tek başına yorumlanmaması gerektiğini göstermektedir (7, 8, 10).

Sonuç olarak, TDM'de İDT, tür düzeyinde tanımlama, standardize sıvı mikrodilüsyon yöntemi, uygun kalite kontrol, güncel sınır değerlerin kullanılması ve gerektiğinde moleküler direnç analizlerinin bir arada değerlendirildiği bütüncül bir laboratuvar yaklaşımı içerisinde ele alınmalıdır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı ile tedaviyi yöneten klinisyen arasındaki iletişim, özellikle dirençli veya tedaviye yanıtsız TDM enfeksiyonlarında, test sonuçlarının doğru yorumlanması ve hastaya özgü tedavi stratejisinin oluşturulması açısından temel öneme sahiptir (6-8, 10).

9. KAYNAKLAR

1. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007;175:367-416.
1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union - Updated 2025. Chapter 11: The diagnosis of nontuberculous mycobacteria. Stockholm: ECDC; 2025.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Overview of Nontuberculous Mycobacteria (NTM). Atlanta: CDC.
3. Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, Lange C. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. Deutsches Ärzteblatt International. 2016;113:809-815.
4. Nie W, Duan H, Huang H, et al. Clinical features of pulmonary infection caused by Mycobacterium abscessus complex and Mycobacterium avium complex. BMC Infectious Diseases.
5. Daley CL, Iaccarino JM Jr, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clinical Infectious Diseases. 2020;71(4):e1-e36.
6. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. Clinical Microbiology Reviews. 2012;25(3):545-582.
7. Brown-Elliott BA, Woods GL. Antimycobacterial Susceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria. Journal of Clinical Microbiology. 2019;57(10):e00834-19.
8. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. Thorax. 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M24: Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes. 3rd ed. Wayne, PA: CLSI; 2018.
10. Woods GL, Wengenack NL, Lin G, et al. Antimicrobial Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes. CLSI M24 standard. CLSI; 2018.
11. van Ingen J, Egelund EF, Levin A, et al. The Pharmacological Management of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. Chest. 2020.
12. World Health Organization. Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening. Geneva: World Health Organization; 2022.
13. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: Module 3 - Diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025.

BÖLÜM 33

MİKOBAKTERİLERDE İLAÇ DİRENCİNİN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN MOLEKÜLER TESTLER

Ekin KIRBAŞ [1]
Banu SANCAK [2]

1. GİRİŞ

1.1. *Mycobacterium tuberculosis* ve İlaç Direnci

Tüberküloz (TB), etkili tedavi seçenekleri ve yaygın aşılama programlarına rağmen dünya genelinde önemini koruyan başlıca halk sağlığı sorunlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde TB insidansında belirgin azalma görülürken, düşük ve orta gelirli ülkelerde hastalık yükü halen yüksek düzeyde seyretmektedir. Bu bölgelerde sosyoekonomik eşitsizlikler, sağlık hizmetlerine erişimdeki kısıtlılıklar, tanı ve tedavide yaşanan gecikmeler, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) koenfeksiyonu ve ilaç direnci; TB'ye bağlı morbidite ve mortalitenin yüksek seyretmesine sebep olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı TB, yalnızca bir enfeksiyon hastalığı olmakla kalmayıp, aynı zamanda ekonomik ve toplumsal kalkınmayla yakından ilişkili çok boyutlu bir küresel sağlık sorunu olarak görülmektedir (1-3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), küresel TB yükünü azaltmak amacıyla 2014 yılında Dünya Sağlık Asamblesi tarafından kabul edilen "*End TB Strategy*" kapsamında, 2030 yılına kadar TB insidansında %80, TB'ye bağlı mortalitede ise %90 azalma sağlanmasını hedeflemiştir (4). Bu hedeflere ulaşılması; etkili, güvenli ve erişilebilir tedavi rejimlerinin geliştirilmesinin yanı sıra TB olgularının erken ve doğru tanınmasına, ilaç duyarlılığının zamanında değerlendirilmesine ve antimikrobiyal direnç profilinin güvenilir yöntemlerle belirlenmesine bağlıdır. Erken tanı ve uygun tedaviye hızlı erişim, hem klinik sonuçların iyileştirilmesi hem de dirençli suşların toplumdaki yayılımının sınırlandırılması açısından kritik önem taşımaktadır (4).

Özellikle çok ilaca dirençli/rifampisin dirençli TB'nin (ÇİD/RD-TB) varlığını sürdürmesi, küresel TB kontrol programları açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır. İlaç direncinin zamanında saptanamaması, etkisiz tedavi rejimlerinin uygulanmasına, uygun tedavinin gecikmesine ve dirençli suşların toplumda yayılmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle antimikrobiyal duyarlılık testlerinin tanı sürecinin erken aşamalarında gerçekleştirilmesi hem bireysel hasta yönetimi hem de dirençli TB'nin toplumda yayılımının sınırlandırılması açısından önemlidir (5, 6). Mikrobiyoloji laboratuvarları, TB'nin erken tanısında ve antimikrobiyal duyarlılığın güvenilir biçimde belirlenmesinde merkezi bir role sahiptir.

Mycobacterium tuberculosis komplesine (MTBC) yönelik antimikrobiyal duyarlılık testleri, fenotipik ve moleküler yöntemler olmak üzere iki temel grupta değerlendirilmektedir. Kültür temelli fenotipik duyarlılık testleri (FDT), birçok anti-tüberküloz (anti-TB) ilaç için referans yöntem olmayı sürdürmektedir. Bununla birlikte, sonuçlanmalarının birkaç hafta sürmesi, gelişmiş laboratuvar altyapısı ve yüksek düzeyde biyogüvenlik önlemleri gerektirmesi ve bazı ilaçlar

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., ekin.kirbas@ogu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6574-7995
[2] Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., bsancak@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0098-4674
DOI: 10.37609/akya.4452.c23014

nesil dizileme teknolojisi ve geniş veri tabanlarının kullanılması, erken direnç öngörüsü ve genotip-fenotip uyumsuzluklarının daha iyi anlaşılması açısından umut vadetmektedir. Bununla birlikte, tedavi yanıtı yalnızca bakteriyel faktörlere değil, hastaya özgü özelliklere (farmakogenomik, farmakodinamik, beslenme durumu, komorbiditeler) de bağlıdır. Bu nedenle terapötik ilaç izlemi ve tüm genom verilerinin klinik ve laboratuvar verileriyle entegrasyonu, daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde kritik rol oynayacaktır (65).

7. SONUÇ

Tüberkülozda antimikrobiyal direncin erken ve doğru biçimde saptanması, hem bireysel hasta yönetimi hem de toplum düzeyinde direnç yayılımının kontrolü açısından kritik öneme sahiptir. Kültür temelli fenotipik duyarlılık testleri altın standart olmayı sürdürmekle birlikte, uzun sonuçlanma süreleri ve bazı direnç mekanizmalarını yansıtma konusundaki sınırlılıkları nedeniyle moleküler yöntemler giderek daha merkezi bir konuma yerleşmiştir. Düşük karmaşıklık düzeyli kapalı sistemler perifer laboratuvarlarda hızlı TB tanısını ve rifampisin direnci saptanmasını mümkün kılarken; orta ve yüksek teknik karmaşıklık düzeyli platformlar daha geniş direnç panelleri ve ayrıntılı genetik analiz olanağı sunmaktadır. Özellikle hedefe yönelik ve tüm genom dizileme yaklaşımları, bilinen ve yeni mutasyonların tanımlanması, heterodirençli suşlarda dirençli alt-popülasyonların saptanması ve epidemiyolojik sürveyans açısından önemli avantajlar sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu teknolojilerin klinik uygulamaya entegrasyonu; altyapı gereksinimleri, biyoinformatik kapasite, maliyet ve kanıt düzeyi gibi faktörlere bağlıdır. Gelecekte moleküler tanı yöntemlerinin fenotipik testlerle bütünleşik kullanımı ve küresel veri paylaşım ağlarının güçlendirilmesi, dirençli TB'nin kontrolünde daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2025*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2025.
2. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Global AIDS update 2016* (UNAIDS, 2016).
3. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgilign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e82235. doi:10.1371/journal.pone.0082235
4. World Health Organization. *The End TB Strategy*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
5. Farhat M, Cox H, Ghanem M, et al. Drug-resistant tuberculosis: a persistent global health concern. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(10):617-635. doi:10.1038/s41579-024-01025-1
6. Dheda K, Mirzayev F, Cirillo DM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):22. doi:10.1038/s41572-024-00504-2
7. Domínguez J, Boeree MJ, Cambau E, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for Mycobacterium tuberculosis: a 2023 TBnet/RESIST-TB consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(4):e122-e137. doi:10.1016/S1473-3099(22)00875-1
8. Naidoo K, Perumal R, Ngema SL, Shunmugam L, Somboro AM. Rapid Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis-Opportunities and Challenges. *Pathogens*. 2023;13(1):27. doi:10.3390/pathogens13010027
9. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: Rapid diagnostics for tuberculosis detection*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2025.
10. World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 4: Treatment and Care*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2025. https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243
11. Dookie N, Rambaran S, Padayatchi N, Mahomed S, Naidoo K. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5):1138-1151. doi:10.1093/jac/dkx506
12. Andre E, Goeminne L, Cabibbe A, et al. Consensus numbering system for the rifampicin resistance-associated rpoB gene mutations in pathogenic mycobacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(3):167-172. doi:10.1016/j.cmi.2016.09.006
13. Andre E, Goeminne L, Colmant A, Beckert P, Niemann S, Delmee M. Novel rapid PCR for the detection of Ile491Phe rpoB mutation of Mycobacterium tuberculosis,a rifampicin-resistance-conferring mutation undetected by commercial assays. Clin Microbiol Infect. 2017 Apr;23(4):267.e5-267.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.009.
14. Ei PW, Htwe MM, Nyunt MH, Mon AS, Myint Z, Nyunt WW, Win SM, Aung S, Thwe WM, Aung WW. Detection of I491F and V170F rpoB mutations associated with misdiagnosis of rifampicin resistance among patients with drug-susceptible tuberculosis treatment failure, Myanmar, 2022. J Glob Antimicrob

Resist. 2025 Mar;41:169-172. doi: 10.1016/j.jgar.2024.12.026.
15. Soidah S, Subroto T, Faizal I, Yusuf M. Beyond Hotspot Mutations: Diagnostic Relevance of High Frequency, Low Frequency, and Disputed *rpoB* Variants in Rifampicin-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Pathogens*. 2025;15(1):16. doi:10.3390/pathogens15010016
16. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. World Health Organization; 2020.
17. Musser JM, Kapur V, Williams DL, Kreiswirth BN, van Soolingen D, van Embden JD. Characterization of the catalase-peroxidase gene and locus in isoniazid-resistant and -susceptible strains of Mycobacterium tuberculosis by automated DNA sequencing: restricted array of mutations associated with drug resistance. *J Infect Dis*. 1996;173(1):196-202. doi:10.1093/infdis/173.1.196
18. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(4):496-514. doi:10.1128/CMR.8.4.496
19. Rajendran A, Palaniyandi K. Mutations Associated with Pyrazinamide Resistance in Mycobacterium tuberculosis: A Review and Update. *Curr Microbiol*. 2022;79(11):348. doi:10.1007/s00284-022-03032-y
20. Ramirez-Busby SM, Valafar F. Systematic review of mutations in pyrazinamidase associated with pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5267-5277. doi:10.1128/AAC.00204-15
21. Zhang S, Chen J, Shi W, Liu W, Zhang W, Zhang Y. Mutations in panD encoding aspartate decarboxylase are associated with pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Emerg Microbes Infect*. 2013;2(6):e34. doi:10.1038/emi.2013.38
22. Miotto P, Cabibbe AM, Feuerriegel S, et al. Mycobacterium tuberculosis pyrazinamide resistance determinants: a multicenter study. *mBio*. 2014;5(5):e01819-14. doi:10.1128/mBio.01819-14
23. Palomino JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. Antibiotics (Basel) 2014; 3: 317–40.
24. Lingaraju S, Rigouts L, Gupta A, et al. Geographic Differences in the Contribution of ubiA Mutations to High-Level Ethambutol Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4101-4105. doi:10.1128/AAC.03002-15
25. Liu J, Shi W, Zhang S, Hao X, Maslov DA, Shur KV, Bekker OB, Danilenko VN and Zhang Y (2019) Mutations in Efflux Pump Rv1258c (Tap) Cause Resistance to Pyrazinamide, Isoniazid, and Streptomycin in M. tuberculosis. Front. Microbiol. 10:216. doi: 10.3389/fmicb.2019.00216
26. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1005-1015. doi:10.1056/NEJMoa0907847
27. Yu X, Huang H. Xpert-Ultra for diagnosing asymptomatic tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2026;26(2):120-122. doi:10.1016/S1473-3099(25)00563-8
28. Mishra H, Reeve BWP, Palmer Z, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in an HIV-endemic setting with a high burden of previous tuberculosis: a two-cohort diagnostic accuracy study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):368-382. doi:10.1016/S2213-2600(19)30370-4
29. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):76-84. doi:10.1016/S1473-3099(17)30691-6
30. Theron G, Venter R, Calligaro G, et al. Xpert MTB/RIF Results in Patients With Previous Tuberculosis: Can We Distinguish True From False Positive Results?. *Clin Infect Dis*. 2016;62(8):995-1001. doi:10.1093/cid/civ1223
31. Lin WH, Lee WT, Tsai HY, Jou R. Disputed *rpoB* Mutations in Mycobacterium tuberculosis and Tuberculosis Treatment Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(7):e0157320. doi:10.1128/AAC.01573-20
32. Nikam C, Kazi M, Nair C, et al. Evaluation of the Indian TrueNAT micro RT-PCR device with GeneXpert for case detection of pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2014;3(3):205-210. doi:10.1016/j.ijmyco.2014.04.003
33. Ngangue YR, Mbuli C, Neh A, et al. Diagnostic Accuracy of the Truenat MTB Plus Assay and Comparison with the Xpert MTB/RIF Assay to Detect Tuberculosis among Hospital Outpatients in Cameroon. *J Clin Microbiol*. 2022;60(8):e0015522. doi:10.1128/jcm.00155-22
34. Hofmann-Thiel S, Molodtsov N, Antonenka U, Hoffmann H. Evaluation of the Abbott RealTime MTB and RealTime MTB INH/RIF Assays for Direct Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex and Resistance Markers in Respiratory and Extrapulmonary Specimens. *J Clin Microbiol*. 2016;54(12):3022-3027. doi:10.1128/JCM.01144-16
35. Bogiel T, Dolska E, Zimna M, et al. The Usefulness of the BD MAX MDR-TB Molecular Test in the Rapid Diagnosis of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Pathogens*. 2025;14(6):602. doi:10.3390/pathogens14060602
36. Hsueh SC, Chen CL, Lin CR, et al. Evaluation of the Roche cobas MTB and MTB-RIF/INH for detecting Mycobacterium tuberculosis complex and resistance to isoniazid and rifampicin: A prospective, multicenter diagnostic accuracy study. *Int J Antimicrob Agents*. 2025;66(6):107605. doi:10.1016/j.ijantimicag.2025.107605
37. FluoroType® MTB: the direct detection test for innovative labs [website]. Massachusetts: Bruker- Hain Diagnostics; 2019 (https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/ tuberculosis/fluorotype-mtb.html).
38. Hain Lifescience GmbH. *FluoroType® MTBDR VER*

2.0: Instructions for Use. IFU-628-07. Hain Lifescience GmbH; 2021. Accessed September 3, 2026. https://www.hain-lifescience.de/include_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=3984
39. Sethi S, Sharma S, Aggarwal AN, Dhatwalia SK, Rana R, Yadav R. Xpert MTB/XDR assay: rapid TB drug resistance detection. *Infection*. 2024;52(6):2207-2212. doi:10.1007/s15010-024-02260-7
40. Hain Lifescience GmbH. *GenoType MTBDRplus VER 2.0: Instructions for Use*. IFU-304A-06. Hain Lifescience GmbH; 2015. https://www.hain-lifescience.de/include_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=936
41. World Health Organization. *Line probe assays for detection of drug-resistant tuberculosis: interpretation and reporting manual for laboratory staff and clinicians.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. Accessed February 20, 2026.
42. Driesen M, Kondo Y, de Jong BC, Torrea G, Asnong S, Desmaretz C, Mostofa KSM,Tahseen S, Whitfield MG, Cirillo DM, Miotto P, Cabibbe AM, Rigouts L. Evaluation of a novel line probe assay to detect resistance to pyrazinamide, a key drug used for tuberculosis treatment. Clin Microbiol Infect. 2018 Jan;24(1):60-64.doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.026.
43. Willby MJ, Wijkander M, Havumaki J, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis pncA* Mutations by the Nipro Genoscholar PZA-TB II Assay Compared to Conventional Sequencing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;62(1):e01871-17. doi:10.1128/AAC.01871-17
44. Nipro Corporation. *Genoscholar™ PZA-TB II: TB drug resistance detection diagnostic*. Osaka, Japan: Nipro Corporation.
45. World Health Organization. *Catalogue of Mutations in Mycobacterium tuberculosis Complex and Their Association With Drug Resistance*. 2nd ed. World Health Organization; 2023.
46. Meehan CJ, Goig GA, Kohl TA, et al. Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis: current standards and open issues. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(9):533-545. doi:10.1038/s41579-019-0214-5
47. Ronaghi M. Pyrosequencing sheds light on DNA sequencing. *Genome Res*. 2001;11(1):3-11. doi:10.1101/gr.11.1.3
48. Jureen P, Engstrand L, Eriksson S, Alderborn A, Krabbe M, Hoffner SE. Rapid detection of rifampin resistance in Mycobacterium tuberculosis by Pyrosequencing technology. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):1925-1929. doi:10.1128/JCM.02210-05
49. Schwab TC, Perrig L, Göller PC, et al. Targeted next-generation sequencing to diagnose drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(10):1162-1176. doi:10.1016/S1473-3099(24)00263-9
50. Vīksna A, Sadovska D, Berge I, et al. Genotypic and phenotypic comparison of drug resistance profiles of clinical multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates using whole genome sequencing in Latvia. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):638. doi:10.1186/s12879-023-08629-7
51. Alonso M, Palacios JJ, Herranz M, et al. Isolation of Mycobacterium tuberculosis strains with a silent mutation in rpoB leading to potential misassignment of resistance category. *J Clin Microbiol*. 2011;49(7):2688-2690. doi:10.1128/JCM.00659-11
52. Soidah S, Subroto T, Faizal I, Yusuf M. Beyond Hotspot Mutations: Diagnostic Relevance of High Frequency, Low Frequency, and Disputed *rpoB* Variants in Rifampicin-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Pathogens*. 2025;15(1):16. doi:10.3390/pathogens15010016
53. Abanda NN, Djieugoué JY, Khadka VS, et al. Absence of hybridization with the wild-type and mutant rpoB probes in the Genotype MTBDRplus assay detects 'disputed' rifampicin mutations. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(7):781.e1-781.e3. doi:10.1016/j.cmi.2017.11.021
54. Van Deun A, Aung KJ, Hossain A, et al. Disputed rpoB mutations can frequently cause important rifampicin resistance among new tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(2):185-190. doi:10.5588/ijtld.14.0651
55. Andersson DI, Nicoloff H, Hjort K. Mechanisms and clinical relevance of bacterial heteroresistance. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(8):479-496. doi:10.1038/s41579-019-0218-1
56. Ye M, Yuan W, Molaeipour L, Azizian K, Ahmadi A, Kouhsari E. Antibiotic heteroresistance in Mycobacterium tuberculosis isolates: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):73. doi:10.1186/s12941-021-00478-z
57. World Health Organization. *Line Probe Assays for Detection of Drug-Resistant Tuberculosis: Interpretation and Reporting Manual for Laboratory Staff and Clinicians*. World Health Organization; 2022.
58. Koh WJ. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec.tnmi7-0024-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016
59. Cao Yao JC, Navas Méndez J, Tórtola Fernández MT. Analysis of Phenotypic and Genotypic Susceptibility to Clarithromycin and Amikacin of *Mycobacterium abscessus* Complex Strains Isolated from Cystic Fibrosis Patients. *Microorganisms*. 2023;11(12):2897. doi:10.3390/microorganisms11122897
60. Sirgel FA, Tait M, Warren RM, et al. Mutations in the rrs A1401G gene and phenotypic resistance to amikacin and capreomycin in Mycobacterium tuberculosis. *Microb Drug Resist*. 2012;18(2):193-197. doi:10.1089/mdr.2011.0063
61. Kim SY, Jhun BW, Moon SM, et al. Mutations in *gyrA* and *gyrB* in Moxifloxacin-Resistant Mycobacterium avium Complex and Mycobacterium abscessus Complex Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9):e00527-18. doi:10.1128/AAC.00527-18
62. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary

disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2000535. doi:10.1183/13993003.00535-2020

63. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3):545-582. doi:10.1128/CMR.05030-11
64. Solanki P, Lipman M, McHugh TD, Satta G. Whole genome sequencing and prediction of antimicrobial susceptibilities in non-tuberculous mycobacteria. *Front Microbiol*. 2022;13:1044515. doi:10.3389/fmicb.2022.1044515
65. Walzl G, McNerney R, du Plessis N, et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):e199-e210. doi:10.1016/S1473-3099(18)30111-7

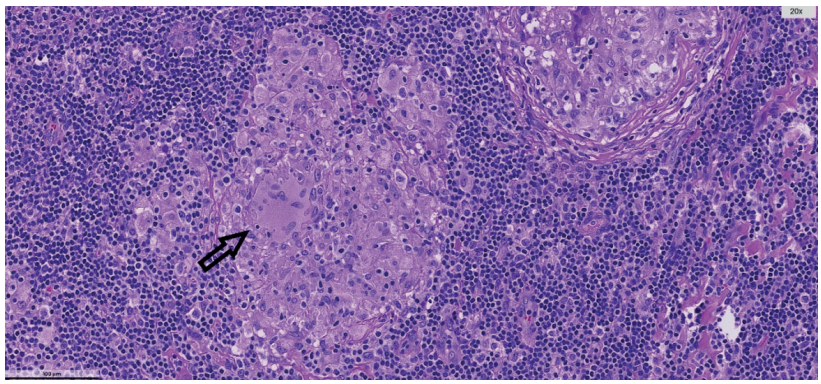
BÖLÜM 34

MİKOBAKTERİYEL ENFEKSİYONLARDA HİSTO-PATOLOJİK TANI

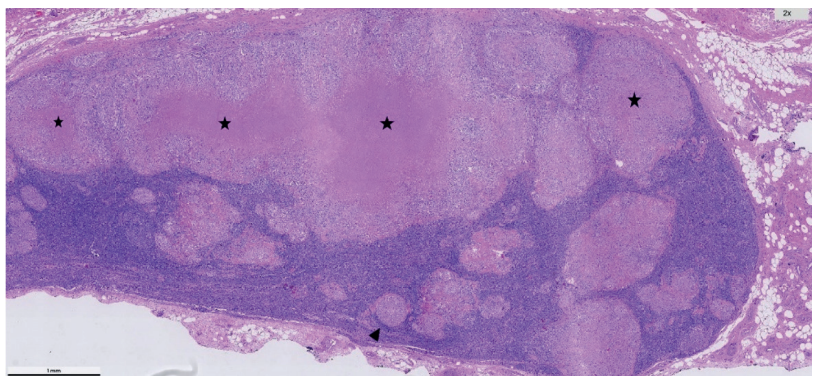
İclal GÜRSES [1]

1. GİRİŞ

Mikobakteriler dokularda granülomatöz iltihap oluşturur. Granülomatöz iltihap kronik bir inflamasyon formudur ve granülom oluşumları ile karakterizedir. Granülom odaksal epiteloid histiyosit agregatlarıdır (Şekil 1). Epiteloid histiyositler T lenfositlerin aktive ettiği makrofajlardır. Epitel hücrelerine benzeyen nispeten geniş, sınırları belirsiz sitoplazmaları ve uzamış nükleusları vardır. Bu agregatlara aktive makrofajların birleşmesiyle oluşan multinükleer dev hücreler, lenfositler, plazma hücreleri ve nekroz eşlik edebilir (Şekil 2). Ancak granülom için varlıkları şart değildir (1).



Şekil 1. Granülom. Lenf nodu içerisinde Langhans tipi dev hücre içeren (ok) epiteloid histiyositlerin oluşturduğu fokal agregatlar.



Şekil 2. Lenf nodunda birbirleri ile birleşerek büyük boyutlara ulaşan, ortalarında nekroz (yıldız) bulunan ve nekroz içermeyen daha küçük boyutlu (üçgen) granülomların varlığı ile karakterize granülomatöz lenfadenit

[1] Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, e-mail: iclalgurses@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0115-2124

DOI: 10.37609/akya.4452.c23015

7. SONUÇ

Tüberküloz ve TDM'ler granülomatöz iltihap oluşturur. Kronik inflamasyonun bir formu olan granülomatöz iltihap dokularda hasara neden olur ve zamanla organ disfonksiyonları gelişir. Granülomatöz iltihap etiyolojisinde enfeksiyonlar, otoimmünite, ilaçlar, maligniteler, toksik nedenler ve yabancı cisim gibi birbirinden farklı çok çeşitli nedenler bulunur. Başta TB olmak üzere tüm mikobakteriler nekrotizan granülomun en sık etiyolojik nedeni olmakla birlikte, non-nekrotizan granülomlar da yapabilirler. İmmün yetmezliği olan kişilerde ise mikobakterileri bulunduran köpüksü histiyosit infiltrasyonları, iyi gelişmemiş granülomlar görülebilir ve belirgin inflamatuvar yanıt izlenmez. Histolojik özellikler herhangi bir hastalık için kesin ayırt ettirici değildir. Tanı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile enfeksiyöz organizmaların araştırılmasına dayanır. Formalin ile tespit edilmiş parafine gömülü dokularda mikobakterileri belirlemeye yönelik bazı histokimyasal ve immünhistokimyasal teknikler kullanılır. Histokimyasal tekniklerden EZN rutinde en sık kullanılan özel boyama yöntemidir. Yaygın kullanımı olmamakla birlikte hem TB (anti-MTP64) hem de TDM'leri (MAS-01) saptamaya yönelik immünhistokimyasal antikorlar geliştirilmiştir. Rutin çalışmalarda daha sık kullanımları yararlı olacaktır. Yine de altın standart tanı yöntemi mikrobiyolojik kültür ve moleküler yöntemlerdir.

8. KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Inflammation and repair. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds.) *Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Elsevier Saunders; 2015. p.97-8.
2. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.* 2017;10(7):1-12.
3. McAdam AJ, Milner DA, Sharpe AH. Infectious Diseases. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds.) *Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Elsevier Saunders; 2015. p.371-378.
4. Rosen Y. Pathology of granulomatous pulmonary diseases. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2022;146:233–251.
5. Amin S, Bonsib S. Nonneoplastic Diseases of the Kidney. In: Cheng L, MacLennan GT, Bostwick DG (eds.) *Urologic Surgical Pathology.* 4th ed. Elsevier; 2020.p.62-63.
6. Swisher B. Microorganisms. In: Bacroft JD, Gamble M (eds.) *Theory and Practice of Histological Techniques*. 5th ed. Elsevier; 2002. p.329
7. Mustafa T, Wiker HG, Mfinanga SGM, et al. Immunohistochemistry using a Mycobacterium tuberculosis complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Modern Pathology.* 2006;19:1606–1614.
8. Mohan MR, Sukumar KNR, Amith A. Relative value of immunohistochemistry in detection of mycobacterial antigen in suspected cases of tuberculosis in tissue section. *Thoracic Research and Practice.* 2024;25(4):158-161. DOI: 10.5152/ThoracResPract.2024.23087
9. 9-Pedersen JS, Clarke I, Mills J. Improved detection of mycobacteria species in formalin-fixed tissue sections. *Histopathology.* 2011;59(5):993-1005.
10. 10-Seo AN, Park HJ, Lee HS, et al. Performance characteristics of nested polymerase chain reaction vs real-time polymerase chain reaction methods for detecting mycobacterium tuberculosis complex in paraffin-embedded human tissues. *American Journal of Clinical Pathology.* 2014;142(3):384–390.
11. Lee HS, Park KU, Park JO, et al. Rapid, sensitive, and specific detection of Mycobacterium tuberculosis complex by real-time PCR on paraffin-embedded human tissues. *The Journal of Molecular Diagnostics.* 2011;13(4):390–394. DOI:10.1016/j.jmoldx.2011.02.004
12. Park JS, Kang YA, Kwon SY, et al. Nested PCR in lung tissue for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal.* 2010;35(4):851–857. doi: 10.1183/09031936.00067209.
13. Jeanes C, O'Grady J. Diagnosing tuberculosis in the 21st century - dawn of a genomics revolution?. *The International Journal of Mycobacteriology.* 2016;5(4):384–391. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2016.11.028
14. Allué-Guardia A, García JI, Torrelles JB. Evolution of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains and their adaptation to the human lung environment. *Frontiers in Microbiology.* 2021;12:1-21. doi: 10.3389/fmicb.2021.612675

BÖLÜM 35

MİKOBAKTERİYEL ENFEKSİYONLARDA RADYOLOJİK TANI

Hasan Hüsnü YÜKSEK [1]
Feramuz Demir APAYDIN [2]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleksine ait basillerin neden olduğu, başta akciğerler olmak üzere tüm organ sistemlerini etkileyebilen ve küresel çapta tek bir enfeksiyöz ajana bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olan kronik granülomatöz bir hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri TB basili ile enfekte olup her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka ortaya çıkmakta ve 1.5 milyon insan bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (2). İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) epidemisi, immünsüpresif tedavilerin artan kullanımı, global göç hareketleri ve çoklu ilaca dirençli (MDR) suşların ortaya çıkması, hem TB hem de tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) enfeksiyonlarının insidansında belirgin bir artışa yol açmıştır (2, 3).

Mycobacterium tuberculosis, enfekte bireylerin öksürmesi, hapşırması veya konuşmasıyla saçılan ve saatlerce havada asılı kalabilen 1-5 µm çapındaki damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu yoluyla bulaşır. Terminal hava boşluklarına ulaşan basiller, ilk olarak alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir (3). Konağın immün yanıtına bağlı olarak enfeksiyon farklı patofizyolojik süreçler sergiler. Konağın bağışıklık sisteminin ilk enfeksiyonu kontrol etmede yetersiz kaldığı ve genellikle ilk 1-2 yıl içinde aktif hastalığın geliştiği durum *primer tüberküloz* olarak adlandırılır. Bağışıklık sisteminin basilleri epiteloid histiositler ve multinükleer dev hücrelerden oluşan granülomlar içerisine hapsederek çoğalmalarını engellediği, ancak basillerin dormant (uykuda) kaldığı klinik tablo ise *latent tüberküloz* enfeksiyonudur. *Post-primer (reaktivasyon) tüberküloz*, bu dormant basillerin aylar veya yıllar sonra immün sistemin zayıflamasıyla yeniden aktive olması (reaktivasyon) veya endemik bölgelerde dışarıdan yeni bir suşla karşılaşılması (reenfeksiyon) sonucu gelişir (1, 3). Post-primer hastalıkta, artmış oksijen basıncı ve nispeten azalmış lenfatik drenaj nedeniyle basiller tipik olarak akciğerlerin apikal ve posterior segmentlerinde çoğalma eğilimindedir. Hem primer hem de post-primer hastalıkta temel patolojik bulgu santralinde kazeifikasyon nekrozu barındıran granülomatöz inflamasyondur (3).

Yavaş seyirli ve spesifik olmayan klinik semptomlarla prezente olabilen mikobakteriyel enfeksiyonların tanı ve yönetiminde radyolojik görüntüleme önemli bir role sahiptir. Görüntüleme yöntemleri; aktif ve inaktif hastalık ayrımında faydalı olabilecek ipuçlarının ortaya konmasında, hastalığın anatomik yaygınlığının saptanmasında ve komplikasyonların izlenmesinde temel araçtır (1). Akciğer grafisi başlangıç değerlendirmesi için standarttır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi kesitsel yöntemler; kavitasyonlar, endobronşiyal yayılım (tomurcuklanmış ağaç görünümü), lenfadenopatiler ve ekstrapulmoner tutulumların tespiti ile granülomatöz sürecin doku düzeyindeki karakterizasyonunda oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir (1, 3).

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD., hhyuksek@mersin.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-4022-0222
[2] Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD., fdapaydin68@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7023-4521
DOI: 10.37609/akya.4452.c23016

ve spazma yol açar ve vaskülit gelişir (5, 19). MRG'de özellikle bazal ganglionlar, talamus ve internal kapsülde difüzyon kısıtlanması gösteren akut iskemik enfarktlar saptanır (5, 19, 20).

Hidrosefali: SSS tüberkülozunun en sık görülen komplikasyonudur (20). Bazal sisternalardaki eksüdanın BOS akımını engellemesine bağlı olarak hidrosefali tablosu izlenir (5, 19).

Tüberküloz Aortit ve Anevrizmalar: Genellikle komşu mediastinal lenfadenopatiler, plevral ampiyem veya paraspinal (Pott) apselerinden komşuluk yoluyla direkt yayılım sonucu aort duvarı tutulur. En sık torasik aortta izlenir ve rüptür riski yüksek olan sakküler psödoanevrizmalara yol açar (27).

8. SONUÇ

Tüberküloz, "büyük taklitçi" doğasıyla akciğerler başta olmak üzere vücuttaki hemen her organ sistemini etkileyebilen ve gecikmiş tanısı ciddi morbiditeyle sonuçlanan küresel bir sağlık sorunudur. Özellikle immünsüpresyon, HIV birlikteliği ve artan göç hareketleri nedeniyle, hastalığın görülme sıklığı ve atipik ekstrapulmoner formları giderek artmaktadır. Kesin tanı her zaman mikrobiyolojik ve histopatolojik doğrulama gerektirse de radyolojik görüntüleme (konvansiyonel radyografi, BT ve MRG) hastalığın erken tespiti, anatomik lokalizasyonun belirlenmesi, komplikasyonların öngörülmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde temel bir role sahiptir.

9. KAYNAKLAR

1. Rocha EL da, Pedrassa BC, Bormann RL, et al. Abdominal tuberculosis: a radiological review with emphasis on computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Radiologia Brasileira*. 2015 June;48(3):181–191. doi:10.1590/0100-3984.2013.1801
2. Ha HK, Jung JI, Lee MS, et al. CT differentiation of tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *American Journal of Roentgenology*. 1996 Sept;167(3):743–748. doi:10.2214/ajr.167.3.8751693
3. Jha DK, Gupta P, Neelam PB, et al. Clinical and Radiological Parameters to Discriminate Tuberculous Peritonitis and Peritoneal Carcinomatosis. *Diagnostics*. 2023 Oct 13;13(20):3206. doi:10.3390/diagnostics13203206
4. Rozenshtein A, Hao F, Starc MT, et al. Radiographic appearance of pulmonary tuberculosis: dogma disproved. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2015 May 1;204(5):974–978. doi:10.2214/AJR.14.13483
5. Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015 Mar;32:87–93. doi:10.1016/j.ijid.2014.12.007
6. Díaz Riverol J. Pulmonary Tuberculosis. Important role of Imaging in Diagnosis and Management. *BJM Belize Journal of Medicine*. 2023 Oct 17;6(1):16-30.
7. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *RadioGraphics*. 2017 Jan;37(1):52–72. 10.1148/rg.2017160032
8. Semionov A, Lebel K, Diouf A, et al. Tuberculosis: A Head to Toe Radiological Review. *Open Journal of Radiology*. 2022;12(04):207–221. 10.4236/ojrad.2022.124021
9. Harisinghani MG, McLoud TC, Shepard JAO, et al. Tuberculosis from Head to Toe. *RadioGraphics*. 2000 Mar;20(2):449–470. doi.org/10.1148/radiographics.20.2.g00mc12449
10. Fujita J, Higa F, Tateyama M. Radiological findings of mycobacterial diseases. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2007;13(1):8–17. doi:10.1007/s10156-006-0485-4
11. Musaddaq B, Cleverley JR. Diagnosis of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (TDM-PD): modern challenges. *The British Journal of Radiology*. 2020 Feb 1;93(1106):20190768. doi: 10.1259/bjr.20190768.
12. Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The Many Faces of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2007 July;189(1):177–186. doi:10.2214/AJR.07.2074
13. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases in Immunocompetent Patients. *Korean Journal of Radiology*. 2002 Sept 30;3(3):145–157. doi:10.3348/kjr.2002.3.3.145
14. Turkar A, Babalik A. Comparison of Computed Tomography Findings of Tuberculosis and Non-Tuberculous Mycobacterial Lung Infections. *Infection and Drug Resistance*. 2025 Nov;Volume 18:5703–5710. doi:10.2147/IDR.S551524
15. Ellis SM. The spectrum of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infection. *European Radiology*. 2004;14 Suppl 3:E34-E42. doi:10.1007/s00330-003-2042-1
16. Núñez SVR, Ochoa HPP, Jácome LAA, et al. Radiological Findings In The Diagnosis Of Pulmonary Tuberculosis. *International Journal of Health Science*. 2023 Nov 20;3(95):2–12.
17. Garg M, Prabhakar N, Gulati A, et al. Spectrum of imaging findings in pulmonary infections. Part 2: Fungal, mycobacterial, and parasitic. *Polish Journal of Radiology*. 2019;84:214–223. doi: 10.5114/pjr.2019.85813
18. Dang MT, Lukas K, Choi DH, et al. Diagnostic Imaging of Extrapulmonary Tuberculosis Across Organ Systems. *Diagnostics*. 2026 Feb 15;16(4):586. doi.org/10.3390/diagnostics16040586

19. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. *RadioGraphics*. 2019 Nov;39(7):2023–2037. doi:10.1148/rg.2019190109
20. Burrill J, Williams CJ, Bain G, et al. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics*. 2007 Sept;27(5):1255–1273. doi:10.1148/rg.275065176
21. MacLean KA, Becker AK, Chang SD, et al. Extrapulmonary Tuberculosis: Imaging Features beyond the Chest. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2013 Nov;64(4):319–324. doi:10.1016/j.carj.2012.07.002
22. Ladumor H, Al-Mohannadi S, Ameerudeen FS, et al. TB or not TB: A comprehensive review of imaging manifestations of abdominal tuberculosis and its mimics. *Clinical Imaging*. 2021 Aug;76:130–143. doi:10.1016/j.clinimag.2021.02.012
23. Aslan B, Tüney D, Almoabid ZAN, et al. Tuberculous peritonitis mimicking carcinomatosis peritonei: CT findings and histopathologic correlation. *Radiology Case Reports*. 2019 Dec 1;14(12):1491–1494. doi:10.1016/j.radcr.2019.09.026
24. Naeem M, Zulfiqar M, Siddiqui MA, et al. Imaging Manifestations of Genitourinary Tuberculosis. *RadioGraphics*. 2021 May 28;200154. doi:10.1148/rg.2021200154
25. Pattamapaspong N, Kanthawang T, Bouaziz MC, et al. Imaging of musculoskeletal tuberculosis. *The British Journal of Radiology*. 2024 Jan 23;97(1153):1-12. doi:10.1093/bjr/tqad019
26. Engin G, Acunaş B, Acunaş G, et al. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. *Radiographics*. 2000 Mar 1;20(2):471-488 doi:10.1148/radiographics.20.2.g00mc07471
27. Dev M, Sharma M. Imaging Findings in Tuberculous Heart Disease. *RadioGraphics*. 2020 Mar;40(2):607. doi:10.1148/rg.2020190216
28. Rana P, Sheth M, Dikshit A, et al. Left Ventricular Tubercular Myocarditis with Unique Imaging Features on Cardiac MRI: A Case Report. *The Journal of Tehran University Heart Center*. 2024;19(Suppl 1):60–62. doi:10.18502/jthc.v19is1.18479
29. Koh DM, Bell JRG, Burkill GJC, et al. Mycobacterial Infections: Still a Millennium Bug – the Imaging Features of Mycobacterial Infections. *Clinical Radiology*. 2001 July;56(7):535–544. doi:10.1053/crad.2001.0755

BÖLÜM 36

MİKOBAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN TANISINDA BİYOKİMYASAL, İMMÜNOMETABOLİK VE MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

İhsan DÖNMEZ [1]
M. Burak Y. ÇİMEN [2]

1. GİRİŞ: TÜBERKÜLOZ TANISINDA BİYOKİMYASAL VE İMMÜN PERSPEKTİF

Mycobacterium tuberculosis kompleksinin neden olduğu tüberküloz (TB), binlerce yıldır insanlık tarihine eşlik eden ve "beyaz veba" olarak adlandırılan en eski patojenlerden biri olmasına rağmen, 21. yüzyılda halen küresel halk sağlığının majör tehditlerinden biri olmayı sürdürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2024 Küresel TB Raporu verilerine göre, her yıl ~10.6 milyon insan aktif tüberküloz hastalığına yakalanmakta ve enfeksiyöz kaynaklı ölümlerde TB halen daha en üst sıralarda yer almaktadır (1). Ülkemiz verileri incelendiğinde, T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi verilerine göre, Türkiye'de TB insidansı düşüş eğiliminde olmakla birlikte, özellikle akciğer dışı TB olgularının oranı %30-35 bandında seyretmekte olup, bu oran küresel ortalamanın üzerinde seyretmektedir (2).

Klinik yönetim sürecinde, akciğer dışı tutulumların (plevra, meninks, periton, perikard) tanısında, mikrobiyolojik yöntemlerin doğal sınırları nedeniyle zorluklar yaşanabilmektedir. Plevral veya perikardiyal efüzyonlarda mikobakteriyel yükün genellikle 103-104 cfu/mL'nin altında olması, konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerin duyarlılığını dramatik biçimde kısıtlamaktadır. *M. tuberculosis*'in mikroskop altında doğrudan gösterilmesini sağlayan hızlı ve düşük maliyetli tanı yöntemlerinden biri Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyamadır. Ancak kültür ile karşılaştırıldığında duyarlılığı sınırlıdır. Bronkoalveolar lavaj örneklerinde yapılan bir çalışmada kültüre göre duyarlılık %39,2, özgüllük ise %98,3 olarak bildirilmiştir (3). Genel olarak EZN boyamanın duyarlılığı %20-80 arasında değişmekte olup pozitif sonuçlar tanıyı güçlü biçimde desteklerken, negatif sonuçlar özellikle düşük basil yükünde TB'yi dışlamak için yeterli değildir ve moleküler ya da kültür yöntemlerle doğrulanmalıdır (3, 4). Bu bağlamda, T.C. Sağlık Bakanlığı da, tanısal gecikmeleri önlemek adına, özellikle plevral ve meninks TB'si şüphesinde biyokimyasal belirteçlerin destekleyici tanı aracı olarak kullanılmasını önermektedir (2).

TB, patofizyolojik doğası gereği, sadece bir enfeksiyon değil, aynı zamanda kompleks bir immünometabolik sendromdur. Mikobakteriyel antijenlerin, özellikle ESAT-6 ve CFP-10 gibi virülans faktörlerinin antijen sunan hücreler tarafından işlenmesi, konakta kemik iliğinden karaciğere, nöroendokrin sistemden vasküler endotele kadar uzanan geniş çaplı bir biyokimyasal kaskadı tetikler (5).

Bu bölümde, proinflamatuar sitokin ağlarının orkestrasyonunda vücut sıvılarına salınan enzimler, akut faz reaktanları, metabolik ürünler ve hücresel farklılaşma antijenleri (CD belirteçleri) bütüncül bir bakış açısıyla detaylandırılacaktır.

[1] Uzm. Dr., Bitlis Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, drihsandonmez@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7083-7194
[2] Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD., mybcimen@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1274-3499
DOI: 10.37609/akya.4452.c23017

jik ve immünolojik bulguların doğru yorumlanması, ampirik tedavinin zamanında başlanması ve morbiditenin önlenmesi açısından klinik karar mekanizmasının merkezinde yer alır.

Entegre tanı algoritmasının ilk basamağını oluşturan sistemik tarama profili, inflamasyonun doğasını anlamada kritik bir filtre görevi görür. TB şüphesi olan bir hastanın periferik kan tablosunda saptanan yüksek NLR ve MLR düzeyleri, kemik iliğindeki miyeloid aktivasyonu ve hücresel immünitedeki polarizasyonu kantitatif olarak yansıtır. Akut faz reaktanları cephesinde ise CRP ve SAA gibi proteinlerin yüksekliğine karşın, PCT düzeyinin baskılanmış olması (<0.5 ng/mL) en dramatik ayırıcı tanı kriterlerinden biridir. IFN-γ aracılı bu transkripsiyonel blokaj, akut bakteriyel sepsisi yüksek bir doğrulukla dışlayarak, klinisyenin şüphesini güçlü bir şekilde granülomatöz ve hücresel immünite ağırlıklı bir enfeksiyona yönlendirir.

Sistemik taramanın ardından, enfeksiyonun lokalize olduğu kompartmanlardaki vücut sıvısı analizleri (plevra, BOS, asit, perikard) tanısal özgüllüğü zirveye taşır. Plevral sıvıda malignite ekarte edildikten sonra saptanan lenfositik eksuda formasyonu ve makrofaj aktivasyonunun doğrudan yansıması olan ADA aktivitesinin 40 U/L'nin üzerinde bulunması, TB plörezisi için güçlü bir kanıttır. Merkezi sinir sistemi tutulumunda ise BOS profili adeta hastalığın biyokimyasal bir fotoğrafını çeker: Kan-beyin bariyerindeki endotelial GLUT-1 taşıyıcılarının sitokinler tarafından down-regüle edilmesine bağlı olarak gelişen derin hipoglikorakya, lenfomonositer pleositoz ve 10 U/L'yi aşan BOS ADA yüksekliği kombinasyonu, TBM tanısını çok daha hızlı ve yüksek bir doğrulukla koydurur.

Son olarak, klinik şüphenin sürdüğü ancak klasik biyokimyasal parametrelerin gri zonda kaldığı kompleks, atipik veya immünsupresif vakalarda, ileri immünolojik ve moleküler analizler devreye girmelidir. Bu aşamada; idrarda gümüş amplifikasyonlu yüksek hassasiyetli FujiLAM testleri, lokal Th1 yanıtını doğrudan ölçen plevral IFN-γ, IL-27 ve IP-10 sitokin/kemokin analizleri tanısal düğümü çözen ileri düzey araçlardır. Hücresel boyutta ise, akım sitometrisi ile gerçekleştirilen immünofenotipleme sayesinde T-lenfositler üzerindeki CD27 kaybının saptanması veya HLA-DR aktivasyonunun ölçülmesi, hastalığın aktif evrede olduğunu hücresel düzeyde kanıtlar. Gelecekte, bu entegre algoritmaya, dolaşan miRNA panelleri ve transkriptomik imzaların da rutin olarak eklenmesiyle, TB tanısı tam anlamıyla "etkeni bulmadan konağı okuyarak" kusursuz bir hassasiyete ulaşabilme potansiyeline sahiptir.

12. KAYNALAR

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2024*. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2019.
3. Sabella-Jiménez V, Restrepo-Espinosa V, Silvera AA, et al. Performance of Xpert MTB/RIF and acid-fast bacilli smear microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis using bronchoalveolar lavage samples in negative or sputum-scarce adults in Colombia: a retrospective diagnostic accuracy study. BMC Infect Dis. 2025;25(1):491. doi:10.1186/s12879-025-10856-z.
4. Umair M, Siddiqui SA, Farooq MA. Diagnostic accuracy of sputum microscopy in comparison with GeneXpert in pulmonary tuberculosis. *Cureus*. 2020;12(11):e11576. doi:10.7759/cureus.11576.
5. Passos BBS, Araújo-Pereira M, Vinhaes CL, et al. The role of ESAT-6 in tuberculosis immunopathology. *Front Immunol*. 2024;15:1383098. doi:10.3389/fimmu.2024.1383098.
6. Zhulai G, Oleinik E, Shibaev M, et al. Adenosine-Metabolizing Enzymes, Adenosine Kinase and Adenosine Deaminase, in Cancer. *Biomolecules*. 2022;12(3):418. doi:10.3390/biom12030418.
7. Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13:65. doi:10.1186/s13023-018-0807-5.
8. Li H, Zhang Y, Wu Z, et al. The value of adenosine deaminase 2 in the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2022;22(1):189. doi:10.1186/s12879-022-07231-7.
9. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2005;9(2):212–217.
10. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2008;102(5):744-754. doi:10.1016/j.rmed.2007.12.007.
11. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *American Family Physician*. 2006;73(7):1211–1220.
12. Janković J, Ilić B, Đurđević N, et al. ADA as main biochemical marker in patients with tuberculous effusion. *Journal of Medical Biochemistry*. 2023;42(4):722-726. doi:10.5937/jomb0-44018.
13. Pormohammad A, Riahi SM, Nasiri MJ, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for

tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*. 2017;10(5):545–554.
14. Ye Q, Yan W. Adenosine deaminase from the cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis: A meta-analysis. *Tropical Medicine & International Health*. 2023;28(3):175–185. doi:10.1111/tmi.13849.
15. Song J, Kim S-H, Jung Y-R, et al. 10-Year Retrospective Review of the Etiologies for Meningitis With Elevated Adenosine Deaminase in Cerebrospinal Fluid: Etiologies Other Than TB. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:858724. doi:10.3389/fcimb.2022.858724.
16. Paris L, Magni R, Zaidi F, et al. Urine lipoarabinomannan glycan in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis correlates with disease severity. *Science Translational Medicine*. 2017;9(420):eaal2807. doi:10.1126/scitranslmed.aal2807.
17. Broger T, Nicol MP, Sigal GB, et al. Diagnostic yield of urine lipoarabinomannan and sputum tuberculosis tests in HIV-positive inpatients. *The Lancet Global Health*. 2019;7(6):e782–e791.
18. Gupta-Wright A, Peters JA, Flach C, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients. *The Lancet*. 2018;392(10148):716–726.
19. Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*. 2010;185(1):23–27.
20. Yoon C, Chaisson LH, Patel SM, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for active pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(3):441–449. doi:10.1093/cid/cix411.
21. Sabiiti W, Azam K, Farmer ECW, et al. Tuberculosis treatment response monitoring using C-reactive protein. *Scientific Reports*. 2020;10:14457. doi:10.1038/s41598-020-71242-3.
22. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(4):291-360. doi:10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
23. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *American Family Physician*. 1999;60(5):1443-1450.
24. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 1997;10(4):942-947. doi:10.1183/09031936.97.10040942.
25. Hiyama J, Marukawa M, Shiota Y, et al. Factors influencing response to treatment of pulmonary tuberculosis. *Acta Medica Okayama*. 2000;54(4):139-145. doi:10.18926/AMO/32276.
26. Kawka M, Brzostek A, Dzitko K, et al. Mycobacterium tuberculosis binds human serum amyloid A, and the interaction modulates the colonization of human macrophages and the transcriptional response of the pathogen. *Cells*. 2021;10(5):1264. doi:10.3390/cells10051264.
27. Kim J, Kim SE, Park BS, et al. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic factor for tuberculosis meningitis. *Journal of Clinical Neurology*. 2016;12(3):332-339. doi:10.3988/jcn.2016.12.3.332.
28. Wei TT, Hu ZD, Qin BD, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3079. doi:10.1097/MD.0000000000003079.
29. Johnson DA, Smith KD. The efficacy of certain anti-tuberculosis drugs is affected by binding to α-1-acid glycoprotein. *Biomedical Chromatography*. 2006;20(6-7):551-560. doi:10.1002/bmc.641.
30. Dasaradhan T, Natarajan M, Kumar S, et al. Tuberculosis-associated anemia: a narrative review of mechanisms and clinical implications. *Journal of Infection and Public Health*. 2022;15(9):1023-1031. doi:10.1016/j.jiph.2022.07.012.
31. Fauchald T, Blomberg B, Reikvam H. Tuberculosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a systematic review of cases and clinical features in the English literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(16):5366. doi:10.3390/jcm12165366.
32. Gopal R, Monin L, Torres D, et al. S100A8/A9 proteins mediate neutrophilic inflammation and lung pathology during tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(9):1137-1146. doi:10.1164/rccm.201304-0803OC.
33. Koochakzai O, Shen Y, Pormohammad A, et al. Elevated neopterin in tuberculosis and co-infection with HIV and the effect of treatment: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *International Immunopharmacology*.2022;111:109147.doi:10.1016/j.intimp.2022.109147.
34. Adekambi T, Ibegbu C, Kalokhe AS, et al. Distinct effector memory CD4+ T cell signatures in latent *Mycobacterium tuberculosis* infection, BCG vaccination and clinically resolved tuberculosis. *PLoS One*. 2012;7(4):e36046. doi:10.1371/journal.pone.0036046.
35. Naranbhai V, Hill PC, Abdool Karim SS, et al. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood identifies adults at risk of incident tuberculosis. *Nature Communications*. 2014;5:4732. doi:10.1038/ncomms5732.
36. Adane T, Melku M, Ayalew G, et al. Accuracy of monocyte to lymphocyte ratio for tuberculosis diagnosis and its role in monitoring anti-tuberculosis treatment: systematic review and meta-analysis. *Medicine(Baltimore)*.2022;101(44):e31539. doi:10.1097/MD.0000000000031539.
37. Chen G, Wu C, Luo Z, et al. Platelet-lymphocyte ratios: a potential marker for pulmonary tuberculosis diagnosis in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11:2737-2740. doi:10.2147/COPD.S111254. PMID:27843310; PMCID:PMC5098523.
38. Gunluoglu G, Yazar EE, Veske NS, et al. Mean platelet volume as an inflammation marker in active pulmonary tuberculosis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2014;9:11. doi:10.1186/2049-6958-9-11.
39. Xu F, Zhang H, Si X, et al. Assessment of CD27

expression on T-cells as a diagnostic and therapeutic tool for patients with smear-negative pulmonary tuberculosis. *BMC Immunology*. 2021;22(1):41. doi:10.1186/s12865-021-00430-y. PMID:34176483; PMCID:PMC8237462.

40. Portevin D, Moukambi F, Clowes P, et al. Assessment of the novel T-cell activation marker–tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: a prospective proof-of-concept study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(10):931-938. doi:10.1016/S1473-3099(14)70884-9.
41. Gatti A, Ceriani C, De Paschale M, et al. Quantification of neutrophil and monocyte CD64 expression: a predictive biomarker for active tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(2):196-201. doi:10.5588/ijtld.19.0147. PMID:32127104.
42. Day CL, Abrahams D, Bunjun R, et al. PD-1 expression on *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T cells is associated with bacterial load in human tuberculosis. *Front Immunol*. 2018;9:1995. doi:10.3389/fimmu.2018.01995. PMID:30233588;PMCID:PMC6127207.
43. Liang QL, Shi HZ, Qin SM, et al. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Chest*. 2007;131(4):1133-1141.doi:10.1378/chest.06-2273. PMID:17426220.
44. Aggarwal AN, Agarwal R, Dhooria S, et al. Unstimulated pleural fluid interferon gamma for diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2021;59(5):e02112-20.doi:10.1128/JCM.02112-20. PMID:33208475; PMCID:PMC8091832.
45. Liu Q, Yu Y-X, Wang X-J, et al. *Diagnostic accuracy of interleukin-27 between tuberculous pleural effusion and malignant pleural effusion: a meta-analysis*. *Respiration*. 2018;95(6):469-477. doi:10.1159/000486963. PMID:29539604.
46. Tong X, Lu H, Yu M, et al. *Diagnostic value of interferon-γ-induced protein of 10kDa for tuberculous pleurisy: a meta-analysis*. *Clin Chim Acta*. 2017;471:143-149. doi:10.1016/j.cca.2017.05.034. PMID:28577960.
47. Mardining Raras TY, Astuti T, Noor Chozin I. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in tuberculosis patients at high risk for multidrug resistance. *Tuberculosis Research and Treatment*. 2012;2012:240132. doi:10.1155/2012/240132.
48. Steingart KR, Dendukuri N, Henry M, et al. Performance of purified antigens for serodiagnosis of pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2009;16(2):260-276. doi:10.1128/CVI.00355-08.
49. Kunnath-Velayudhan S, Salamon H, Wang HY, et al. Dynamic antibody responses to the *Mycobacterium tuberculosis* proteome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(33):14703 14708. doi:10.1073/pnas.1009080107.
50. Warsinske H, Vashisht R, Khatri P. Host-response-based gene signatures for tuberculosis diagnosis: a systematic comparison of 16 signatures. *PLoS Medicine*. 2019;16(4):e1002786. doi:10.1371/journal.pmed.1002786.
51. Ma F, Xu S, Liu X, et al. The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon-γ. *Nature Immunology*. 2011;12(9):861-869. doi:10.1038/ni.2073.
52. Wang L, Xiong Y, Fu B, et al. MicroRNAs as immune regulators and biomarkers in tuberculosis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1027472. doi:10.3389/fimmu.2022.1027472.
53. El-Masry EA, Samir M, Taha AE. Candidate blood microRNAs as potential biomarkers in patients with active and latent pulmonary tuberculosis infection. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2024;18(1):568-583. doi:10.22207/JPAM.18.1.40.
54. Sweeney TE, Braviak L, Tato CM, et al. Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(3):e45-e57. doi:10.1016/S1473-3099(15)00416-2.
55. Warsinske HC, Rao AM, Moreira FMF, et al. Assessment of validity of a blood-based 3-gene signature score for progression and diagnosis of tuberculosis, disease severity, and treatment response. *JAMA Network Open*. 2018;1(6):e183779. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3779.
56. Collins JM, Siddiqa A, Jones DP, et al. Tryptophan catabolism reflects disease activity in human tuberculosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(5): 2471–2484. doi:10.1172/JCI137131.
57. Shukla R, Kalita J, Haldar R, et al. Blood-CSF-barrier permeability in tuberculous meningitis and its association with clinical, MRI and inflammatory cytokines. *Journal of Neuroimmunology*. 2022;372:577954. doi:10.1016/j.jneuroim.2022.577954.
58. Wang JL, Han C, Yang FL, et al. Normal cerebrospinal fluid protein and associated clinical characteristics in children with tuberculous meningitis. *Annals of Medicine*. 2021;53:885–889. doi:10.1080/07853890.2021.1937692.
59. Jacobs L, Delsaut B, Lamartine S, et al. Froin's syndrome: a comprehensive review of the literature and the addition of two new cases. *Neurology International*. 2024;16(5):1112-1121. doi:10.3390/neurolint16050083.
60. Dian S, Ardiansyah E, Chaidir L, et al. Clinical significance of hyponatremia in tuberculous meningitis: a prospective cohort in Indonesia. *Open Forum Infectious Diseases*. 2024;11(12): ofae673. doi:10.1093/ofid/ofae673.

BÖLÜM 37

TEDAVİ YÖNTEMLERİNDEKİ GELİŞMELER

Suha ÖZKAN [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz, insanlık tarihi boyunca süregelen ve arkeolojik kanıtları antik Mısır mumyalarına kadar uzanan kronik bir enfeksiyon hastalığıdır. Klinik olarak ilerleyici kilo kaybı, kronik öksürük ve hemoptizi ile seyreden bu hastalık, tarih boyunca *"phthisis"*, *"consumption"* ve *"white plague"* gibi isimlerle anılmıştır (1). 19. yüzyılda tüberküloz, Avrupa ve Kuzey Amerika'da tüm ölümlerin yaklaşık dörtte birinden sorumluydu. Özellikle genç erişkin popülasyonda yüksek mortaliteye yol açması, hastalığı yalnızca tıbbi değil aynı zamanda sosyoekonomik bir sorun haline getirmiştir (2). Sanayi Devrimi sonrası artan kentleşme, kötü barınma koşulları ve malnütrisyon tüberküloz (TB) insidansını artırmıştır (3).

1882 yılında Robert Koch tarafından hastalığın etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*'in tanımlanması, enfeksiyon hastalıkları tarihinde dönüm noktası olmuştur (4). Ancak etkin bir tedavinin geliştirilmesi bu keşiften uzun yıllar sonra sağlanmıştır. Streptomisinin 1944 yılında klinik kullanıma girmesine kadar geçen sürede TB tedavisi ampirik, destekleyici ve cerrahi girişimlere dayanmaktaydı (5).

Bütün bu çalışmalara rağmen M. D. Iseman'ın da belirttiği üzere, *"phthisis"* veya "tüketimi" tedavi etme çabaları büyük ölçüde trajedi ve hayal kırıklığı hikayeleriydi. Çeşitli bitkisel karışımlar, diyet müdahaleleri ve iklim reçeteleri sunulan daha iyi huylu çözümler arasında yer almakla birlikte ölüm oranlarında artış devam etmişti (6).

Kemoterapi öncesi dönemde TB'ye yönelik tedavi yaklaşımlarını beş ana başlık altında değerlendirebiliriz:

1. Antik ve Orta Çağ dönemi
2. Rönesans ve erken modern dönem (16-18. Yüzyıl)
3. İklim ve beslenme temelli sanatoryum yaklaşımı (19. yüzyıl)
4. Kollaps tedavileri ve torasik cerrahi uygulamalar (1890–1940)
5. Halk sağlığı, dispanser sistemi ve toplumsal temelli yaklaşım (1900-1950)

Antik dönemde Hippocrates, "*phthisis*"in özellikle gençlerde ölümcül olduğunu vurgulamış ve prognozunun kötü olduğunu belirtmiştir (7). Galen ise hümoral denge teorisi çerçevesinde diyet ve yaşam düzenlemelerini önermiştir (8). Bu yaklaşımların, hastalığın enfeksiyöz doğasının bilinmediği bir dönemde geliştirildiği dikkat çekicidir.

Orta Çağ'da özellikle servikal lenf nodu tüberkülozu *"King's Evil"* olarak adlandırılmış ve kraliyet dokunuşunun iyileştirici olduğuna inanılmıştır (3). Bu durum, TB'nin uzun süre doğaüstü ya da mistik bir hastalık olarak algılandığını göstermektedir.

19. yüzyıla gelindiğinde ise hastalığın bulaşıcı olduğu düşüncesi giderek kabul görmeye başlamış ve izolasyon temelli tedavi yaklaşımları gelişmiştir (9). Hermann Brehmer tarafından geliştirilen sanatoryum modeli, temiz hava, yüksek rakım ve yüksek kalorili diyet temelli sistematik bir tedavi yaklaşımı sunmuştur (4). Bu model, Avrupa ve Amerika'da hızla yaygınlaşmıştır. Sanatoryum hareketinin TB mortalitesini ne ölçüde azalttığı tartışmalı olmakla birlikte, bazı epidemiyolojik analizler 19. yüzyıl sonlarında mortalite eğrilerinde belirgin düşüşler göstermektedir (10). Bunun ne ölçüde tıbbi müdahaleye, ne ölçüde sosyoekonomik iyileşmeye bağlı olduğu halen tartışma konusudur (3).

[1] Dr., Ankara Yenimahalle Yeni Batı Aile Sağlığı Merkezi, suozkan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7255-8060
DOI: 10.37609/akya.4452.c23018

6. SONUÇ

TB tedavisinde etkin olan ilaçlar ve kombinasyonların bulunmasından önceki dönem, insanlığın en ölümcül enfeksiyonlarından biriyle bilimsel belirsizlik içinde verdiği uzun mücadelenin tarihidir. Antik çağdan 20. yüzyıl ortasına kadar uzanan süreç, tüberkülozun biyolojik bir enfeksiyondan ziyade sosyal, ekonomik ve kültürel bir fenomen olarak da şekillendiğini göstermektedir Antik çağdaki hümoral yaklaşımlardan sanatoryum modeline, kollaps cerrahisinden dispanser sistemine kadar uzanan uygulamalar, sınırlı etkinliklerine rağmen modern enfeksiyon hastalıkları yönetiminin temellerini atmıştır.

19. yüzyıldaki mortalite azalmasının esas olarak sosyoekonomik iyileşmelere bağlı olduğunu değerlendirebiliriz. Koch'un 1882'de basili tanımlaması TB'nin etiyolojisini netleştirmiş ancak terapötik çözüm üretmemiştir. Bu durum, bilimsel bilginin tedaviye dönüşmesinin her zaman eşzamanlı olmadığını göstermektedir. 20. yüzyıl ortasındaki dramatik düşüş ise kemoterapinin doğrudan sonucudur. Bu iki gerçek, TB kontrolünün hem biyomedikal hem de sosyal bir süreç olduğunu göstermektedir.

Kemoterapi öncesi dönemden çıkarılabilecek temel dersleri sayacak olursak:

- Erken tanı ve izolasyon hayati önemdedir.
- Beslenme ve bağışıklık durumu prognozu etkiler.
- Monoterapi direnç geliştirir.
- Sosyal determinanlar hastalık yükünü belirler.
- Cerrahi, seçilmiş durumlarda tamamlayıcı rol oynayabilir.

Kemoterapi öncesi dönemin incelenmesi, günümüzde artan ilaç direnci ve küresel eşitsizlikler bağlamında önemini korumaktadır. Tarihsel deneyim, TB ile mücadelede çok boyutlu ve entegre stratejilerin gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır. Günümüzde TB insidansının düşük gelirli, kalabalık yaşam koşullarına sahip ülke ve toplumlarda daha yüksek olması bu düşünceyi desteklemektedir.

Mortalite düşüşü açısından bakıldığında, 1900–1940 arasında TB mortalitesinde azalma görülmüş olsa da bu düşüş sanatoryum ve cerrahi müdahalelerden ziyade beslenmenin iyileşmesi, konut reformları ve halk sağlığı önlemleri ile ilişkilendirilmektedir (75).

Sonuç olarak, tüberkülozun kemoterapi öncesi tedavi tarihi yalnızca başarısız girişimlerin öyküsü değil; modern halk sağlığı, klinik araştırma metodolojisi ve kombine tedavi paradigmasının evrim sürecidir. Bu tarihsel birikim, günümüzde TB kontrolünde karşılaşılan zorlukların anlaşılması ve çözümü için değerli bir referans çerçevesi sunmaktadır. Kemoterapi öncesi dönemin en kalıcı mirası, halk sağlığı yaklaşımıdır. 20 yüzyıl ortalarına kadar olan dönemde uygulanan tedaviler günümüz standartlarına göre sınırlı etkinliğe sahip olmakla birlikte, modern halk sağlığı yaklaşımlarının, izolasyon politikalarının ve cerrahi TB yönetiminin temellerini oluşturmuştur. TB tedavisinin tarihsel evrimi, günümüzde ilaç direnci ve cerrahi endikasyonların yeniden gündeme gelmesi açısından da öğretici niteliktedir.

7. KAYNAKLAR

1. Dubos R. and Dubos J. *The White Plague: Tuberculosis, Man, and Society*. 3rd Edition, Boston. Little, Brown and Company; 1952.
2. Bryder L. *Below the Magic Mountain: A Social History of Tuberculosis in Twentieth-Century Britain*. Oxford: Clarendon Press; 1988.
3. Laennec RTH. *A Treatise on the Diseases of the Chest*. London: Underwood; 1821.
4. Daniel TM. The History of Tuberculosis. *Respiratory Medicine* 2006;100:1862-1870. doi:10.1016/j.rmed.2006.08.006
5. McKeown T. *The Modern Rise of Population*. London: Edward Arnold; 1976.
6. Iseman MD. Tuberculosis therapy: Past, present and Future *European Respiratory Journal* 2002; 20: Suppl. 36, 87s–94s. DOI: 10.1183/09031936.02.00309102
7. Hippocrates. Of the Epidemics. *Hippocratic Writings*. London: Penguin Classics; 1983.
8. Galen. *On the Natural Faculties*. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1916.
9. Dormandy T. The White Death: *A History of Tuberculosis*. London: Hambledon Press; 1999.
10. Szreter S. The importance of social intervention in Britain's mortality decline c.1850–1914. *Social History of Medicine*. 1988;1(1):1–38.
11. Dubovsky H. Artificial pneumothorax in the treatment of lung tuberculosis. *South African Medical Journal*. 1992;81(7):372-375.
12. Sakula A. Collapse therapy for pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1983;38(3):241–246.
13. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. *A Historical Perspective* 2015 Dec;12(12):1749-59. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-632PS

14. Armocida E, Martini M. Tuberculosis: a timeless challenge for medicine. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2020 Jul 4;61(2):E143-E147. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.2.1402.
15. Mattern S. Galen and his patients. *Lancet*. 2011 Aug 6;378(9790):478-9. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61240-3.
16. Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Mar;20(3):196-201. doi: 10.1111/1469-0691.12555.
17. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, et al. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2017 Mar;58(1):E9-E12.
18. Davies PDO. Tuberculosis and the decline of mortality in England and Wales. *The Journal of the Royal Society of Medicine*. 1995;88(10):555–559.
19. Sabbatani S. Historical insights into tuberculosis. Girolamo Fracastoro's intuition on the transmission of tuberculosis and his opponents. History of an idea. *Le Infezioni in Medicina*. 2004 Dec;12(4):284-91. Italian.
20. Keers RY. Richard Morton (1637-98) and his Phthisiologia. *Thorax*; 1982;37:26-31.
21. Trudeau EL. *An Autobiography*. New York: Doubleday Page and Company; 1916.
22. McKeown, T, Brown R G. Medical Evidence Related to English Population Changes in the Eighteenth Century. *Population Studies*; 1955, 9, 119. https://doi.org/10.2307/2172162.
23. Booth M. *Opium: A History*. New York: St Martin's Press; 1998.
24. Osler W. *The Principles and Practice of Medicine*. New York: Appleton; 1892.
25. Courtwright DT. *Dark Paradise: Opiate Addiction in America*. Harvard Univ Press; 2001.
26. Lettow MV, Whalen C. Tuberculosis. In: Semba RD, Bloem MW, Piot P. (eds) *Nutrition and Health in Developing Countries. Nutrition and Health Series*. Humana Press; 2008. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-464-3_10.
27. Hardy A. *The epidemic streets: Infectious disease and the rise of preventive medicine 1856–1900*. Clarendon Press Oxford; 1993.
28. Chalke HD. Some historical aspects of tuberculosis. *Public Health*; 1959 Dec;74:83-95. doi: 10.1016/s0033-3506(59)80055-x.
29. Frith, J. History of Tuberculosis. Part 1 – Phthisis, consumption and the White Plague. *Journal of Military and Veterans' Health*, 2014;22(2), 29-35. https://doi-ds.org/doilink/11.2021-59178487/JMVH Vol 22 No 2
30. Barnes DS. *The Making of a Social Disease: Tuberculosis in Nineteenth-Century France*. Berkeley: University of California Press; 1995.
31. Daniel T. M. *Captain of Death: The Story of Tuberculosis*. Rochester, NY: University of Rochester Press; 1997
32. Sakula A. The rise and fall of the tuberculosis sanatorium. *Thorax*. 1983;38(6):481–484.
33. McCarthy OR. The key to the sanatoria. *The Journal of the Royal Society of Medicine*. 2001;94(8):413–417.
34. Szreter S. The importance of social intervention in Britain's mortality decline c. 1850–1914: a reinterpretation of the role of public health. *Social History of Medicine*.1988;1:1–38.
35. Koch R. Die Aetiologie der Tuberkulose. *Berliner Klinische Wochenschrift*. 1882;19:221–230. German.
36. Gandy M, Zumla A. The resurgence of disease: social and historical perspectives on the "new" tuberculosis. *Social Science and Medicine, Elsevier*, August 2002. vol. 55(3):385–396.
37. Mitchison DA. The Diagnosis and Therapy of Tuberculosis During the Past 100 Years *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005. Vol 171.pp 699–706.
38. Bryder L. Tuberculosis and the sanatorium movement in Britain. *Social History of Medicine*. 1991;4(3):415–433.
39. Rosen G. *A History of Public Health*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1993.
40. Rothman SM. *Living in the shadow of death: tuberculosis and the social experience of illness in American history*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1994.
41. Farmer P. *Infections and Inequalities: The Modern Plagues*. Berkeley: University of California Press; 1999.
42. Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. *The Medical Clinics of North America*. 1993 Nov;77(6):1205-17. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30188-2.
43. Cox GL. Sanatorium treatment contrasted with home treatment. After-histories of 4,067 cases. *British Journal of Tuberculosis* 1923; 17:27–30.
44. Alling DW, Bosworth EB. The after-history of pulmonary tuberculosis. VI. The first fifteen years following diagnosis. *The American Review of Respiratory Disease* 1960;81:839–49.
45. Grzybowski S, Enarson DA. The fate of cases of pulmonary tuberculosis under various treatment programmes. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis* 1978;53:70–5.
46. Aydın E. *Osmanlı Sağlık Kurumları Tarihi*. Ankara: Türk Tarih Kurumu; 1998.
47. Yıldırım N. *Osmanlı'dan Cumhuriyet'e Sağlık Tarihi*. İstanbul: Tarih Vakfı; 2010.
48. İlikan Rasimoğlu CG. Verem kabil-i şifa mıdır? *Yeni Tıp Tarihi Araştırmaları*, Yıl 2024, Sayı 29: 119-143.
49. Yıldırım N, Gürgan M, Metintaş M. *Türk Göğüs Hastalıkları Tarihi*, Türk Toraks Derneği. İstanbul: Aves Books; 2012.
50. Yüzer C. "Heybeliada'da Bir Modern Mimarlık Mirası: Heybeliada Sanatoryumu Dr. Tevfik İsmail Gökçe Pavyonu." *Mimarist* 68, no. 2 (2020): 71-78.
51. Türkmen FN. Erken Cumhuriyet Dönemi modernist mimarlardan Arif Hikmet Holtay'ın bilinmeyen bir yapısı; Validebağ Sanatoryumu. https://iupress.istanbul.edu.tr/book/sanat-tarihi-yazilari-cumhuriyetimizin-100-yilina-armagan/chapter/erken-cumhuriyet-donemi-modernist-mimarlardan-arif-hikmet-holtayin-bilinmeyen-bir-yapisi-validebag-sanatoryumu [Erişim: 20.02.2026]
52. Çiftçi F, Çalışkan T, Sezer O ve ark. Türk Göğüs

Hastalıkları ve Verem Savaşı Tarihinde Askeri Sanatoryumların Yeri. *TÜSAD 31. Ulusal Kongresi e-poster oturumu*, 2009. İzmir. https://www.solunum.org.tr/solunum2009/poster/html/EP-108.htm.
53. Tekin AC. 1939-1950 Yılları Arasında Türkiye'de Veremle Mücadele Faaliyetleri. *Journal of Universal History Studies Vol. I* . Issue 1,2018; pp. 1–21.
54. Kolkailah AA, Fugar S, Rey-Mendoza J, et al. *Revisiting the evolution of tuberculosis therapy: historical reflections in the modern era*. Oxford Medical Case Reports; 2018 Aug 9;2018(9):omy055. doi: 10.1093/omcr/omy055.
55. Dubovsky H. Artificial pneumothorax in the treatment of lung tuberculosis. *South African Medical Journal*. 1992;81(7):372-375.
56. Molnar TF. Tuberculosis: mother of thoracic surgery then and now, past and prospectives: a review. *Journal of Thoracic Diseases*. 2018 Aug;10 (Suppl 22):S2628-S2642. doi: 10.21037/jtd.2018.04.131.
57. Tisi GM. History of thoracic surgery for tuberculosis. *Chest*. 1980;78(6):893–900.
58. Chambers JS. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis; a decade of change. *California Medicine*. 1956;84(6):388-393.
59. Calado T, Alvoeiro M, Cabral D, et al. Surgical Treatment of Complications 55 Years After Extraperiosteal Lucite Ball Plombage for Pulmonary Tuberculosis. *Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Toracica e Vascular*. 2017 Jul-Dec;24(3-4):139.
60. Mitchell FS. Phrenic nerve interruption in the treatment of pulmonary tuberculosis; the effect of paralyzed hemidiaphragm of the results of homolateral thoracoplasty. American Review of Tuberculosis. 1949 Aug;60(2):183-8. doi: 10.1164/art.1949.60.2.183
61. Daniels AC, Shipman SJ, Rogers WL. Cavernostomy. *California Medicine*. 1950 Dec;73(6):545-6.
62. Carr D., Harter J.S. Lobectomy and Pneumonectomy in Pulmonary Tuberculosis. *Diseases of the Chest.* 1946; Volume 12, Issue 5, 387 – 393.
63. Hurvitz RJ, Tucker BL. The Eloesser flap: past and present. *The Journal of Thoracic and Cardiovasculer Surgery*. 1986 Nov;92(5):958-61.
64. Comstock GW. Tuberculosis in the past: epidemiology and control. *American Review of Respiratory Diseases.* 1982;125:8-15.
65. Gradmann C. Robert Koch and the white death: from tuberculosis to tuberculin. *Microbes and Infection.* 2006 Jan;8(1):294-301. doi: 10.1016/j.micinf.2005.06.004.
66. Medical Research Council. Treatment of pulmonary tuberculosis with sanocrysin. *Lancet.* 1931;1:123-130.
67. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis before streptomycin. *Tubercle*. 1969;50 Suppl:1-15.
68. Migliori GB. Tuberculosis: an ancient and evergreen disease. *Journal of Epidemiology Global Health.* 2011;1(1):1–5.
69. Arnadottir T, Rieder HL. Tuberculosis and Public Health: Policy and Principles in Tuberculosis Control. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2009.
70. Smith FB. *The Retreat of Tuberculosis 1850–1950*. London: Croom Helm; 1988.
71. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, et al. Drivers of tuberculosis epidemics. *Social Science and Medicine.* 2009;68(12):2240–2246.
72. Setiabudiawan TP, Reurink RK, Hill PC et al. Protection against tuberculosis by Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination: A historical perspective, *Med.* 2022 Jan 14;3(1):6-24. doi: 10.1016/j.medj.2021.11.006
73. Porter R. *The Greatest Benefit to Mankind*. London: HarperCollins; 1997.
74. Bates, B. *Bargaining for Life : A Social History of Tuberculosis, 1876-1938*. University of Pennsylvania Press, 2015, https://doi.org/10.9783/9781512800296.31.
75. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet*. 2006;367(9514):952–955.

BÖLÜM 38

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

Can BİÇMEN [1]

1. GİRİŞ VE KISA TARİHÇE

Tüberküloz (TB) günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte, TB olgularının erken dönemde tanı, tedavi ve izlemi TB kontrolü ve epidemiyolojisi yönünden önem taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre 2024 yılında tahmini 10.7 milyon kişide TB infeksiyonu gelişimi ve 8.3 milyon kişide yeni tanı raporlanmıştır. DSÖ tarafından 2022 yılında göreceli olarak diğer yıllara oranla tanı ve tedavi uygulanabilen olguların sayısının beşte iki gibi düşük bir oranda olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, tahmini 1.1 milyon "izoniyazid (INH) dirençli, rifampisin (RIF) duyarlı TB (Hr-TB)" olgusu tanısı daha zor ve bu nedenle tanısı konulamamış olarak karşımıza çıkmaktadır. 2024'te TB hastalığına yakalanan kişi sayısı ile yeni tanı konulan kişi sayısı arasında hâlâ büyük bir küresel fark bulunmaktadır ve yaklaşık 2.4 milyon kişide hastalık tanısı konulamamıştır (1). Çoğu TB olgusu için kullanılan birincil basamak (seçenek) ilaçlar etkin olmasına karşın, RIF dirençli veya çok ilaca dirençli (ÇİD) TB (RD / ÇİD-TB) olgularına yaklaşım ve bu olguların tedavisi günümüzde önemli bir sorun oluşturmaktadır. RD / ÇİD-TB olgularının kısa sürede belirlenerek uygun ilaçlarla tedavi edilmesi, bulaş zincirinin kırılması ve etkin TB kontrolü yönünden önem taşımaktadır.

TB basili, ilk kez Robert Koch (1843-1910) tarafından tanımlanmış, 1883 yılında resmen *Mycobacterium tuberculosis* olarak adlandırılmıştır (2, 3). Daha sonra yapılan fenotipik ve genotipik çalışmalarda, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) içerisinde ve genetik homojenite olarak benzerlik gösteren alt türler; *M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG, M. africanum, M. caprae, M. microti, M. canettii, M. mungi, M. orygis, M. pinnipedii* ve *M. suricattae* olarak tanımlanmıştır (4). TB basili terimi, kompleksin diğer üyelerinin insanlarda çok daha nadir patojen olmaları nedeniyle, tüm TB olgularının yaklaşık %98'inde etken olan *M. tuberculosis* (MTB) ile çoğu zaman eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. 1940'lar, streptomisin (SM) ve para-aminosalisilik asit (PAS) ile ilaç döneminin başladığı yıllardır. Tekli tedavilerde hızla gelişen direnç, üçlü kombine rejim arayışını doğurmuştur. INH 1952'de bulunmuş; takip eden yıllarda pirazinamid (PZA) (1954), etambutol (EMB) (1962) ve RIF (1966) geliştirilmiştir. Bu gelişmeler sayesinde, TB tedavisi altı ay içinde tamamlanabilen bir hale gelmiş ve bittiği düşünülürken, 1985 sonrası bazı batı ülkelerinde olgularda artış gözlenmiştir (3, 5).

TB tedavisinde kullanılan ilaçların keşfedilmesi ve tarihsel gelişimi, hastalığın küresel olarak yayılmasının önlenmesinde önemli bir rol oynamıştır. Başlangıçta, birincil seçenek ilaçlar spesifik mekanizmalarla bakteriyel üremeyi hedeflemiş ancak tedavinin uzun süre uygulanması ve yan etkilerinin oluşması tedavi uyumsuzluğuna neden olmuş ve tedavi başarısızlıklarına yol açmıştır. Bu da, ÇİD, YİD ve tüm ilaçlara dirençli (TİD) suşların ortaya çıkmasına ve tedavi zorluklarının oluşmasına neden olmuştur. Son yıllar-

[1] Doç.Dr., SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Tıbbi Mikrobiyoloji, cbicmen@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-5392-570X

DOI: 10.37609/akya.4452.c23020

6. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2025*. Geneva: World Health Organization; 2025.
2. Lehmann KB, Neumann R. *Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik*. Munich: JF Lehmann; 1896.
3. Eker E. *Anti-tüberküloz ilaçlar: dün, bugün, yarın: direnç ve etki mekanizmaları*. Ankara: İKSAD Yayınevi; 2025.
4. Tille PM, editor. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*. 16th ed. St. Louis: Elsevier; 2026. p. 553–557.
5. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1999;3(10 Suppl 2):S231–S279.
6. Zhang Y, Wu R, Sun M, Li X, Fang R, Xing J, Li Z, Wen Y, Song N. Progress of anti-tuberculosis drug targets and novel therapeutic strategies. *Frontiers in Microbiology.*2025;16:1637254. doi:10.3389/fmicb.2025.1637254
7. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi*. 3. baskı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2026. ISBN: 978-625-93191-3-1 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1387
8. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis: an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*2019;200(10):e93–e142. doi:10.1164/rccm.201909-1874ST
9. World Health Organization. *Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication*. Geneva: World Health Organization; 2024.
10. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care*. Geneva: World Health Organization; 2025.
11. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2019.
12. US FDA. FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs. Aug 14, 2019. https://www. fda.gov/news-events/press-announcements/ fda-approves-new-drug-treatment-resistant forms-tuberculosis-affects-lungs.
13. Nyang'wa B-T, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine.* 2022; 387: 2331–43.
14. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis.* Module 4: treatment—drug resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Dec 15, 2022. https://www.who.int/ publications/i/item/9789240063129
15. Robitzek I, Selikoff IJ. Hydrazine derivatives of isonicotinic acid: treatment of tuberculosis. *Journal of the American Medical Association.* 1952;150(17):1579–1584. doi:10.1001/Journal of the American Medical Association.1952.02930220007002
16. Sotgiu G, Centis R, D'ambrosio L, et al. Tuberculosis treatment and drug regimens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.*2015;5(5):a017822. doi: 10.1101/cshperspect.a017822
17. Vilchèze C, Jacobs WR Jr. The mechanism of isoniazid killing: clarity through the scope of genetics. *Annual Review of Microbiology.* 2007;61:35–50. doi: 10.1146/annurev.micro.61.111606.122346
18. Lei B, Wei CJ, Tu SC. Action mechanism of antitubercular isoniazid: activation by *Mycobacterium tuberculosis* KatG, isolation, and characterization of InhA inhibitor. *Journal of Biological Chemistry.* 2000;275(4):2520–2526. doi:10.1074/jbc.275.4.2520
19. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 1994;263(5144):227–230. doi:10.1126/science.8284673
20. Rozwarski DA, Grant GA, Barton DHR, et al. Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Structural Biology.* 1998;5(2):113–117. doi: 10.1126/science.279.5347.98.
21. Daffé M, Draper P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Advances in Microbial Physiology.*. 1998;39:131–203. doi: 10.1016/s0065-2911(08)60016-8
22. Minnikin DE, Kremer L, Dover LG, et al. The methyl-branched fortifications of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemistry & Biology.* 2002;9(10):545–553. doi: 10.1016/s1074-5521(02)00142-4
23. Brennan PJ, Nikaido H. The envelope of mycobacteria. *Annual Review of Biochemistry.* 1995;64:29–63. doi:10.1146/annurev.bi.64.070195.000333
24. Jackson M, Crick DC, Brennan PJ. Phosphatidylinositol is a major phospholipid of the *Mycobacterium tuberculosis* cell envelope. *Microbiology*. 1999;145(9):2551–2563. doi:10.1099/00221287-145-9-2551
25. Daffé M. The cell envelope of tubercle bacilli. *Tuberculosis*. 2015;95(Suppl 1):S155–S158. doi:10.1016/j.tube.2015.02.024
26. Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell envelope of mycobacteria. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. 2003;83(1–3):91–97. doi:10.1016/S1472-9792(02)00089-6
27. Jaladanki CK, Shaikh A, Bharatam PV. Biotransformation of Isoniazid by Cytochromes P450: Analyzing the molecular mechanism using density functional theory. *Chemical Research in Toxicology*. 2017;30(11):2060-2073. doi: 10.1021/acs.chemrestox.7b00129
28. Zhang Y, Heym B, Allen B, et al. The catalase–peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*. 1992;358(6387):591–593. doi:10.1038/358591a0
29. Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, et al. Overview on mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection, Genetics and Evolution.* 2016;45:1–11. doi:10.1016/j.meegid.2016.08.004

30. Batool Z, Wu Q, Weng G, Shen B. A Review on Isoniazid and Rifampicin-Associated Hepatotoxicity: From Metabolism to Immunity. *Archiv der Pharmazie.* 2026;359(3):e70204. doi: 10.1002/ardp.70204
31. Baltz RH. Renaissance in antibacterial discovery from actinomycetes. *Current Opinion in Pharmacology.* 2008;8(5):557–563. doi:10.1016/j.coph.2008.04.008
32. Sensi P. History of the development of rifampin. *Reviews of Infectious Diseases.*1983;5 Suppl 3:S402-406. doi: 10.1093/clinids/5.supplement_3.s402
33. Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M, et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014;14(4):327-40. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70328-1
34. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2000 Sep;4(9):796-806. Erratum in: *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(3):304.
35. Jindani A, Doré CJ, Mitchison DA. Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first 14 days. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2003;167(10):1348-54. doi: 10.1164/rccm.200210-1125OC.
36. Grosset J. *Mycobacterium tuberculosis* in the extracellular compartment: an underestimated adversary. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2003;47(3):833-6. doi: 10.1128/AAC.47.3.833-836.2003.
37. Prideaux, B., Via, L., Zimmerman, M. *et al.* The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nature Medicine.* 2015;21:1223-1227. doi: 10.1038/nm.3937
38. Rosenthal IM, Tasneen R, Peloquin CA, et al. Dose-ranging comparison of rifampin and rifapentine in two pathologically distinct murine models of tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2012;56(8):4331-40. doi: 10.1128/AAC.00912-12.
39. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* Complex. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports.* 1993;42(RR-9):14-20.
40. Schmaltz CAS, Demitto FO, Sant'Anna FM, et al. Tuberculosis-HIV treatment with rifampicin or rifabutin: are the outcomes different? *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2019; 11;114:e180420. doi: 10.1590/0074-02760180420.
41. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, et al.. Treatment for Tuberculosis Infection With 3 Months of Isoniazid and Rifapentine in New York City Health Department Clinics. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;62(1):53-59. doi: 10.1093/cid/civ766.
42. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. *Cell.* 2001;104(6):901-12. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00286-0.
43. Jin Y, Gill SK, Kirchhoff PD, Wan B, et al. Synthesis and structure-activity relationships of novel substituted 8-amino, 8-thio, and 1,8-pyrazole congeners of antitubercular rifamycin S and rifampin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2011;21(20):6094-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.08.054.
44. Tanner L, Mashabela GT, Omollo CC, et al. Intracellular Accumulation of Novel and Clinically Used TB Drugs Potentiates Intracellular Synergy. *Microbiology Spectrum.* 2021;9(2):e0043421. doi: 10.1128/Spectrum.00434-21.
45. Lin W, Mandal S, Degen D, et al. Structural Basis of *Mycobacterium tuberculosis* Transcription and Transcription Inhibition. *Molecular Cell.* 2017;66(2):169-179.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2017.03.001.
46. Tupin A, Gualtieri M, Roquet-Banères F, et al. Resistance to rifampicin: at the crossroads between ecological, genomic and medical concerns. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2010;35(6):519-23. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.017
47. Goldstein BP. Resistance to rifampicin: a review. *The Journal of Antibiotics.* 2014;67(9):625–630. doi:10.1038/ja.2014.107
48. Mosaei H, Zenkin N. Inhibition of RNA polymerase by rifampicin and rifamycin-like molecules. *EcoSal Plus.* 2020;9(1):10.1128/ecosalplus.ESP-0017-2019. doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0017-2019.
49. Kolodkin-Gal I, Hazan R, Gaathon A, et al. Rifampicin-induced mazEF-mediated cell death. *Science*. 2007;318(5850):652–655. doi: 10.1126/science.1147248
50. Ramage HR, Connolly LE, Cox JS. Comprehensive functional analysis of *Mycobacterium tuberculosis* toxin-antitoxin systems: implications for pathogenesis, stress responses, and evolution. *PLoS Genetics.* 2009;5(12):e1000767. doi: 10.1371/journal.pgen.1000767
51. Sala A, Bordes P, Genevaux P. Multiple toxin-antitoxin systems in *Mycobacterium tuberculosis*. *Toxins.* 2014;6(3):1002-20. doi: 10.3390/toxins6031002
52. Shi D, Zhou Q, Xu S, et al. Pyrazinamide resistance and pncA mutation profiles in multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis. *Infection and Drug Resistance.* 2022;15:4985–4994. doi: 10.2147/IDR.S368444
53. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis: a historical perspective. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015;12(12):1749–1759. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-632PS
54. Chirehwa MT, McIlleron H, Rustomjee R,et al. Pharmacokinetics of Pyrazinamide and Optimal Dosing Regimens for Drug-Sensitive and -Resistant Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2017 Jul 25;61(8):e00490-17. doi: 10.1128/AAC.00490-17.
55. Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2003;7(1):6-21

56. Dickinson JM, Aber VR, Mitchison DA. Bactericidal activity of streptomycin, isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide alone and in combination against *Mycobacterium tuberculosis*. *American Review of Respiratory Disease.* 1977;116(4):627-35. doi: 10.1164/arrd.1977.116.4.627
57. Zhang Y, Shi W, Zhang W, Mitchison D. Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance. *Microbiology Spectrum.* 2014;2(4):MGM2-0023-2013. doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0023-2013
58. Wade MM, Zhang Y. Effects of weak acids, UV and proton motive force inhibitors on pyrazinamide activity against Mycobacterium tuberculosis in vitro. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2006;58(5):936-41. doi: 10.1093/jac/dkl358
59. Zhang Y, Wade MM, Scorpio A, Zhang H, Sun Z. Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2003;52(5):790-5. doi: 10.1093/jac/dkg446
60. Wayne LG, Hayes LG. An in vitro model for sequential study of shiftdown of *Mycobacterium tuberculosis* through two stages of nonreplicating persistence. Infect Immun. 1996;64(6):2062-9. doi: 10.1128/iai.64.6.2062-2069.1996
61. Zimhony O, Vilchèze C, Arai M, Welch JT, Jacobs WR Jr. Pyrazinoic acid and its n-propyl ester inhibit fatty acid synthase type I in replicating tubercle bacilli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2007;51(2):752-4. doi: 10.1128/AAC.01369-06
62. Corrêa MF, Fernandes JP. Pyrazinamide and Pyrazinoic Acid Derivatives Directed to Mycobacterial Enzymes Against Tuberculosis. *Current Protein & Peptide Science.* 2016;17(3):213-9. doi: 10.2174/1389203716661515002114839.
63. Requena D, Supo-Escalante RR, Sheen P, Zimic M. Studying the dynamics of the drug processing of pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLOS ONE.* 2024;19(8):e0309352. doi: 10.1371/journal.pone.0309352.
64. Shi W, Zhang X, Jiang X, et al. Pyrazinamide inhibits trans-translation in Mycobacterium tuberculosis. *Science*. 2011;333(6049):1630–1632. doi: 10.1126/science.1208813
65. Gopal P, Grüber G, Dartois V, Dick T. Pharmacological and Molecular Mechanisms Behind the Sterilizing Activity of Pyrazinamide. *Trends in Pharmacological Sciences*,Volume 40, Issue 12, 2019, pp 930-940, ISSN 0165-6147. doi:10.1016/j.tips.2019.10.005
66. Zhang N, Savic RM, Boeree MJ, et al. Optimising pyrazinamide for the treatment of tuberculosis. *European Respiratory Journal.* 2021; 58: 2002013 DOI: 10.1183/13993003.02013-2020
67. Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2012 Jun;16(6):724-32. doi: 10.5588/ijtld.12.0083.
68. Muliaditan M, Della Pasqua O. Evaluation of pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships and selection of drug combinations for tuberculosis. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2021;87(1):140-151. doi: 10.1111/bcp.14371.
69. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial resistance in tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease.* 1998;79(1):3–29. doi: 10.1054/tuld.1998.0002
70. Sreevatsan S, Pan X, Zhang Y, et al. Mutations associated with pyrazinamide resistance in pncA of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1997;41(3):636-40. doi: 10.1128/AAC.41.3.636.
71. Juma SP, Maro A, Pholwat S, et al. Underestimated pyrazinamide resistance may compromise outcomes of pyrazinamide containing regimens for treatment of drug susceptible and multi-drug-resistant tuberculosis in Tanzania. *BMC Infectious Diseases.*2019;19(1):129. doi: 10.1186/s12879-019-3757-1.
72. Shi W, Chen J, Feng J, et al. Aspartate decarboxylase (PanD) as a new target of pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. *Emerging Microbes & Infections*. 2014;3(8):e58. doi: 10.1038/emi.2014.61.
73. Yee M, Gopal P, Dick T. ClpC1 mutations and resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2017;61(2):e02342-16. doi: 10.1128/AAC.02342-16
74. Sun, Q., Li, X., Perez, L.M. *et al.* The molecular basis of pyrazinamide activity on *Mycobacterium tuberculosis PanD*. *Nature Communications.* 2020;11,339. doi: 10.1038/s41467-019-14238-3
75. Hameed HA, Tan Y, Islam MM, et al. Novel mutations in MDR-TB isolates. *Infection and Drug Resistance.* 2020;13:217–227. doi: 10.2147/IDR.S232546
76. Whitfield MG, Soeters HM, Warren RM, et al. A Global Perspective on Pyrazinamide Resistance: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2015;10(7):e0133869. doi: 10.1371/journal.pone.0133869
77. Thomas J, Baughn C, Wilkinson R, Shepherd R. A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: Ethambutol. *American Review of Respiratory Disease.* 1961;83:891-893.
78. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*2007;175:367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST
79. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71:905–913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125
80. Heifets LB. Antimycobacterial drugs. Seminars in Respiratory Infections 1994;9(2):84-103. Erratum in: Semin Respir Infect 1995;10(2):121.
81. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle.* 1985;66:219–225. doi: 10.1016/0041-3879(85)90040-6
82. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63:e147–e195. doi: 10.1093/cid/ciw376
83. Gillespie SH. Evolution of drug resistance in

Mycobacterium tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2002;34:658–660. doi: 10.1086/338822
84. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2009;13:1320–1330.
85. Takayama K, Kilburn JO. Inhibition of arabinogalactan synthesis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1989;33:1493–1499. doi: 10.1128/AAC.33.9.1493
86. Jankute M, Grover S, Rana AK, Besra GS. Arabinogalactan and lipoarabinomannan biosynthesis: structure, biogenesis and their potential as drug targets. *Future Microbiology.* 2012;7(1):129-47. doi: 10.2217/fmb.11.123.
87. Lee N, Patel P, Nguyen H. Ethambutol. (Updated 2024 May 2). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559050/
88. Alderwick LJ, Harrison J, Lloyd GS, Birch HL. The Mycobacterial Cell Wall--Peptidoglycan and Arabinogalactan. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.*2015;5(8):a021113. doi: 10.1101/cshperspect.a021113.
89. Marrakchi H, Lanéelle MA, Daffé M. Mycolic acids: structures and biosynthesis. *Chemistry & Biology.* 2014;21:67–85. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.11.011
90. Abrahams KA, Besra GS. Mycobacterial cell wall biosynthesis: a multifaceted antibiotic target. Parasitology. 2018;145(2):116-133. doi: 10.1017/S0031182016002377.
91. Zhao LL, Sun Q, Liu HC, et al. Analysis of embCAB mutations associated with ethambutol resistance in multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis isolates from China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2015;59(4):2045-50. doi: 10.1128/AAC.04933-14.
92. Goude R, Amin AG, Chatterjee D, Parish T. The arabinosyltransferase EmbC is inhibited by ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2009;53(10):4138-46. doi: 10.1128/AAC.00162-09
93. Belanger AE, Besra GS, Ford ME, et al. The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1996;93(21):11919-24. doi: 10.1073/pnas.93.21.11919.
94. Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S, et al. The emb operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nature Medicine.* 1997;3(5):567-70. doi: 10.1038/nm0597-567.
95. Xu Y, Jia H, Huang H, et al. Mutations found in embCAB, embR, and ubiA genes of ethambutol-sensitive and -resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China. *BioMed Research International.*2015;2015:951706. doi: 10.1155/2015/951706.
96. Lingaraju S, Rigouts L, Gupta A, et al. Geographic differences in the contribution of ubiA mutations to high-Level ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2016;60(7):4101-5. doi: 10.1128/AAC.03002-15
97. Safi H, Lingaraju S, Amin A, et al. Evolution of high-level ethambutol-resistant tuberculosis through interacting mutations in decaprenylphosphoryl-β-D-arabinose biosynthetic and utilization pathway genes. *Nature Genetics.*2013;45(10):1190-7. doi: 10.1038/ng.2743
98. Sharma K, Gupta M, Pathak M, et al. Transcriptional control of the mycobacterial embCAB operon by PknH through a regulatory protein, EmbR, in vivo. *Journal of Bacteriology.*2006;188(8):2936-44. doi: 10.1128/JB.188.8.2936-2944.2006
99. Hung TM, Jayanti RP, Lee HY, et al. Recommendation of pharmacokinetics/pharmacodynamics target of ethambutol to suppress tuberculosis resistance: A population pharmacokinetics study on a large prospective cohort. *International Journal of Antimicrobial Agents.*2023;62(2):106840. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106840
100. Labuda SM, Seaworth B, Dasgupta S, et al. Bedaquiline, pretomanid, and linezolid with or without moxifloxacin for tuberculosis. *The Lancet Respiratory Medicine.*2024;12(2):e5-e6. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00426-5
101. Johnson & Johnson Receives Approval from U.S. FDA and European Commission for SIRTURO® (bedaquiline). *Johnson & Johnson.* July 2, 2024. Accessed July 8, 2024. https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-receives-approval-from-u-s-fda-and-european-commission-for-sirturo-bedaquiline
102. Mirzayev F, Viney K, Linh NN, et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *European Respiratory Journal.* 2021;57:2003300. doi:10.1183/13993003.03300-2020
103. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidance for the use of pretomanid as part of a regimen (BPaL), 2024.
104. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports.* 2013;62(RR-09):1-12. Erratum in: *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports.* 2013;62(45):906.
105. Lakshmanan M, Xavier AS. Bedaquiline - The first ATP synthase inhibitor against multi drug resistant tuberculosis. *Journal of Young Pharmacists.*2013;5(4):112-5. doi: 10.1016/j.jyp.2013.12.002
106. Vocat A, Hartkoorn RC, Lechartier B, et al. Bioluminescence for assessing drug potency against nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2015;59:4012–4019. doi:10.1128/AAC.00520-15
107. Singh B, Singh C. Bedaquiline in Drug-Resistant Tuberculosis: A Mini-Review. *Current Molecular*

Pharmacology. 2023;16(3):243-253. doi: 10.2174/1874467216666220421130707. Update in: *Current Molecular Pharmacology.* 2024;17:e110924233920. doi: 10.2174/1874467217012409111104 26.

108. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2005;307:223–227. doi:10.1126/science.1106753
109. Koul A, Dendouga N, Vranckx L, et al. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase. *Nature Chemical Biology.*2007;3:323–324. doi:10.1038/nchembio884
110. Haagsma AC, Podasca I, Koul A, et al. Probing the interaction of TMC207 with mycobacterial ATP synthase. *PLOS ONE.* 2011;6:e23575. doi:10.1371/journal.pone.0023575
111. Koul A, Vranckx L, Dendouga N, et al. Diarylquinolines are bactericidal for dormant mycobacteria as a result of disturbed ATP homeostasis. *Journal of Biological Chemistry.* 2008 Sep 12;283(37):25273-25280. doi: 10.1074/jbc.M803899200
112. Koul A, Vranckx L, Dhar N, et al. Delayed bactericidal response of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline involves remodelling of bacterial metabolism. *Nature Communications.* 2014;5:3369. doi: 10.1038/ncomms4369
113. Sarathy JP, Gruber G, Dick T. Re-Understanding the Mechanisms of Action of the Anti-Mycobacterial Drug Bedaquiline. *Antibiotics.* 2019;8(4):261. doi: 10.3390/antibiotics8040261
114. Perrineau S, Lachâtre M, Lê MP, et al. Long-term plasma pharmacokinetics of bedaquiline for multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2019;23(1):99-104. doi: 10.5588/ijtld.18.0042
115. Zhu H, Xie L, Liu ZQ, et al. Population pharmacokinetics of bedaquiline in patients with drug-resistant TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2021;25(12):1006-1012. doi: 10.5588/ijtld.21.0158
116. Healan AM, Griffiss JM, Proskin HM, et al. Impact of rifabutin or rifampin on bedaquiline safety, tolerability, and pharmacokinetics assessed in a randomized clinical trial with healthy adult volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2017;62(1):e00855-17. doi: 10.1128/AAC.00855-17
117. Ismail N, Omar SV, Ismail NA, Peters RPH. Collated data of mutation frequencies and associated genetic variants of bedaquiline, clofazimine and linezolid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Data in Brief.*2018;20:1975-1983. doi: 10.1016/j.dib.2018.09.057
118. Chakraborty G, Nath I V A, Sharma M, et al. *In silico* structural and mechanical insights into bedaquiline resistance associated with high-grade non-synonymous mutations in *atpE*, *mmpR5*, and *pepQ*. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2024;42(20):10937-10949. doi: 10.1080/07391102.2023.2259486
119. Sonnenkalb L, Carter JJ, Spitaleri A, et al. Bedaquiline and clofazimine resistance in Mycobacterium tuberculosis: an in-vitro and in-silico data analysis. *The Lancet Microbe.* 2023;4(5):e358-e368. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00002-2
120. Omar SV, Ismail F, Ndjeka N, et al. Bedaquiline-resistant tuberculosis associated with Rv0678 mutations. *New England Journal of Medicine.* 2022;386:93–94. doi: 10.1056/NEJMc2103049.
121. Guo Q, Bi J, Lin Q, Ye T, et al. Whole genome sequencing identifies novel mutations associated with bedaquiline resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.*2022;12:807095. doi: 10.3389/fcimb.2022.807095
122. Chesov E, Chesov D, Maurer FP, et al. Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *European Respiratory Journal.* 2022;59(3):2100621. doi: 10.1183/13993003.00621-2021
123. Snobre J, Villellas MC, Coeck N, et al. Bedaquiline- and clofazimine- selected *Mycobacterium tuberculosis* mutants: further insights on resistance driven largely by Rv0678. *Scientific Reports*. 2023;13(1):10444. doi: 10.1038/s41598-023-36955-y
124. Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014;58(5):2979-81. doi: 10.1128/AAC.00037-14
125. Köser CU, Javid B, Liddell K, et al. Drug-resistance mechanisms and tuberculosis drugs. *Lancet.* 2015;385(9965):305-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62450-8
126. Fountain, A. Characterisation of bedaquiline resistance mediated by the *M. tuberculosis* MmpS5L5 efflux pump. PhD Thesis, 2024. (Apollo - University of Cambridge Repository). doi: 10.17863/CAM.114347
127. Mallick JS, Nair P, Abbew ET, Van Deun A, et al. Acquired bedaquiline resistance during the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *JAC-Antimicrobial Resistance.*2022;4(2):dlac029. doi: 10.1093/jacamr/dlac029.
128. Pule CM, Sampson SL, Warren RM, Black PA, van Helden PD, Victor TC, Louw GE. Efflux pump inhibitors: targeting mycobacterial efflux systems to enhance TB therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;71(1):17-26. doi: 10.1093/jac/dkv316
129. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(10):893–902. doi:10.1056/NEJMoa1901814
130. Tweed CD, Dawson R, Burger DA, et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory Medicine.*2019 Dec;7(12):1048-1058. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30366-2
131. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative

with promising action against tuberculosis. *PLOS Medicine.*2006;3(11):e466. doi:10.1371/journal.pmed.0030466

132. Patel MN, Patel AJ, Nandpal MN, et al. Advancing against drug-resistant tuberculosis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.*2025. doi:10.1007/s00210-024-03466-0
133. Blair HA, Scott LJ. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Drugs. 2015;75(1):91-100. doi: 10.1007/s40265-014-0331-4.
134. Stinson K, Kurepina N, Venter A, et al. MIC of Delamanid (OPC-67683) against *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates and a Proposed Critical Concentration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2016;60(6):3316-22. doi: 10.1128/AAC.03014-15
135. Wen S, Jing W, Zhang T, et al. Comparison of in vitro activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2019 Jul;38(7):1293-1296. doi: 10.1007/s10096-019-03551-w
136. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HI, et al. PA-824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release. *Science.* 2008;322(5906):1392–1395. doi:10.1126/science.1164571
137. Dawson R, Diacon AH, Everitt D, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet.* 2015;385(9979):1738-1747. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62002-X
138. Baptista R, Fazakerley DM, Beckmann M, et al. Untargeted metabolomics reveals a new mode of action of pretomanid (PA-824). *Scientific Reports.*2018;8(1):5084. doi: 10.1038/s41598-018-23110-1
139. Nguyen TVA, Nguyen QH, Nguyen TNT, et al. Pretomanid resistance: An update on emergence, mechanisms and relevance for clinical practice. *International Journal of Antimicrobial Agents.*2023;62(4):106953. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106953
140. Hayashi M, Nishiyama A, Kitamoto R, et al. Adduct Formation of Delamanid with NAD in Mycobacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2020;64(5):e01755-19. doi: 10.1128/AAC.01755-19
141. Fujiwara M, Kawasaki M, Hariguchi N, et al. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland).* 2018;108:186-194. doi: 10.1016/j.tube.2017.12.006. Erratum in: *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland).* 2018;110:122. doi: 10.1016/j.tube.2018.03.004
142. Khoshnood S, Taki E, Sadeghifard N, et al. Mechanism of Action, Resistance, Synergism, and Clinical Implications of Delamanid Against Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:717045. doi: 10.3389/fmicb.2021.717045
143. Lee BM, Harold LK, Almeida DV, et al. Predicting nitroimidazole antibiotic resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with protein engineering. *PLOS Pathogens.*2020;16(2):e1008287. doi: 10.1371/journal.ppat.1008287
144. Rupasinghe P, Reenaers R, Vereecken J, et al. Refined understanding of the impact of the *Mycobacterium tuberculosis* complex diversity on the intrinsic susceptibility to pretomanid. *Microbiology Spectrum.* 2024;12(3):e0007024. doi: 10.1128/spectrum.00070-24
145. Mudde SE, Upton AM, Lenaerts A, et al. Delamanid or pretomanid? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;77(4):880–902. doi:10.1093/jac/dkab505
146. Sharma A, Chatterjee P, Shastry S. Delamanid or pretomanid for treatment of multidrug resistant tuberculosis---spoilt for choice? *Indian Journal of Tuberculosis.*2026;73(2):284-285. doi: 10.1016/j.ijtb.2025.09.005
147. Rifat D, Li SY, Ioerger T, et al. Mutations in *fbiD* (*Rv2983*) as a Novel Determinant of Resistance to Pretomanid and Delamanid in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2021;65(1):e01948-20. doi:10.1128/AAC.01948-20
148. Haver HL, Chua A, Ghode P, et al. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous in vitro-selected PA-824-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2015;59(9):5316-23. doi: 10.1128/AAC.00308-15
149. Gupta R, Wells CD, Hittel N, Hafkin J, Geiter LJ. Delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2016;20(12):33-37. doi: 10.5588/ijtld.16.0125
150. Mok S, Roycroft E, Flanagan PR, et al. Investigation of genomic mutations and their association with phenotypic resistance to new and repurposed drugs in *Mycobacterium tuberculosis* complex clinical isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2023;78(11):2637-2644. doi: 10.1093/jac/dkad252
151. Singh B, Cocker D, Ryan H, et al. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*2019;3:CD012836. doi:10.1002/14651858.CD012836.pub2
152. Rendon A, Tiberi S, Scardigli A, et al. Classification of drugs to treat multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): evidence and perspectives. *Journal of Thoracic Disease.* 2016;8(10):2666-2671. doi: 10.21037/jtd.2016.10.14
153. Locke JB, Hilgers M, Shaw KJ. Novel ribosomal mutations in *Staphylococcus aureus* strains identified through selection with the oxazolidinones linezolid and torezolid (TR-700). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2009;53(12):5265-74. doi: 10.1128/AAC.00871-09
154. Jadhavar PS, Vaja MD, Dhameliya TM, et al.

Oxazolidinones as Anti-tubercular Agents: Discovery, Development and Future Perspectives. *Current Medicinal Chemistry.* 2015;22(38):4379-97. doi: 10.2174/0929867323666151106125759

155. Bolhuis MS, Akkerman OW, Sturkenboom MGG, et al. Linezolid-based regimens for multidrug-resistant tuberculosis (TB): a systematic review to establish or revise the current recommended dose for TB treatment. *Clinical Infectious Diseases.* 2018;67(suppl_3):S327-S335. doi: 10.1093/cid/ciy625
156. Bigelow KM, Tasneen R, Chang YS, et al. Preserved Efficacy and Reduced Toxicity with Intermittent Linezolid Dosing in Combination with Bedaquiline and Pretomanid in a Murine Tuberculosis Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2020;64(10):e01178-20. doi: 10.1128/AAC.01178-20
157. Diekema DI, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs*. 2000;59(1):7-16. doi: 10.2165/00003495-200059010-00002
158. Lin DF, Zhang YY, Wu JF, et al. Linezolid for the treatment of infections caused by Gram-positive pathogens in China. *International Journal of Antimicrobial Agents.*2008;32(3):241-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.04.004
159. Gopalaswamy R, Subbian S. The power of resistance: mechanisms of antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and its impact on tuberculosis management. *Clinical Microbiology Reviews.* 2026;39(1):e0019425. doi: 10.1128/cmr.00194-25. Erratum in: *Clinical Microbiology Reviews.* 2026:e0009326. doi: 10.1128/cmr.00093-26
160. Ford CW, Zurenko GE, Barbachyn MR. The discovery of linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Current Drug Targets – Infectious Disorders.*2001;1(2):181-99. doi: 10.2174/1568005014606099
161. Antal EJ, Hendershot PE, Batts DH, et al. Linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic: assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine. *Journal of Clinical Pharmacology.*2001;41(5):552-62. doi: 10.1177/00912700122010294
162. Du J, Gao J, Yu Y, et al. Low rate of acquired linezolid resistance in multidrug-resistant tuberculosis treated with bedaquiline-linezolid combination. *Frontiers in Microbiology.* 2021;12:655653. doi: 10.3389/fmicb.2021.655653
163. Rui Pi, Qingyun Liu, Qi Jiang, et al. Characterization of linezolid-resistance-associated mutations in *Mycobacterium tuberculosis* through WGS, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(7):1795–1798. doi: 10.1093/jac/dkz150
164. Zhou W, Wang Q, Nie W, *et al.* Acquired linezolid resistance in DR-TB: genotype-phenotype discordance and molecular heterogeneity in a retrospective cohort. *BMC Infectious Diseases.* 2016;26, 541. doi: 10.1186/s12879-026-12869-8
165. Gan WC, Ng HF, Ngeow YF. Mechanisms of linezolid resistance in Mycobacteria. *Pharmaceuticals* 2023;*16*(6), 784. doi: 10.3390/ph16060784
166. Peloquin CA. Quinolones and tuberculosis. *The Annals of Pharmacotherapy.*1996;30(9):1034-5. doi: 10.1177/106002809603000922
167. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *The Lancet Infectious Diseases.* 2003;3:432–442. doi:10.1016/S1473-3099(03)00671-6
168. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *European Respiratory Journal.* 2017;49(3):1602308. doi: 10.1183/13993003.02308-2016
169. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2013;188(7):858-64. doi: 10.1164/rccm.201303-0604OC
170. Hu Y, Coates AR, Mitchison DA. Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2003;47(2):653-7. doi: 10.1128/AAC.47.2.653-657.2003
171. Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2003;168(11):1342-5. doi: 10.1164/rccm.200305-682OC
172. Pletz MW, De Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2004;48(3):780-2. doi: 10.1128/AAC.48.3.780-782.2004
173. Takiff HE, Salazar L, Guerrero C, et al. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis* gyrA and gyrB genes and detection of quinolone resistance mutations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1994;38(4):773-80. doi: 10.1128/AAC.38.4.773.
174. Collin F, Karkare S, Maxwell A. Exploiting bacterial DNA gyrase as a drug target: current state and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2011;92(3):479-97. doi: 10.1007/s00253-011-3557-z
175. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 1997;61(3):377-92. doi: 10.1128/mmbr.61.3.377-392.1997.
176. Devasia RA, Blackman A, May C, et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: an assessment of MGIT 960, MODS and nitrate reductase assay and fluoroquinolone cross-resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2009;63(6):1173-8. doi: 10.1093/jac/dkp096
177. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2012;67(4):819-31. doi: 10.1093/jac/dkr566.
178. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, et al.

Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology.* 2014;22(8):438-45. doi: 10.1016/j.tim.2014.04.007.
179. Carr W, Kurbatova E, Starks A, et al. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis - United States, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2022;71(8):285-289. doi: 10.15585/mmwr.mm7108a1
180. Barry VC, Belton JG, Conalty ML, et al. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. *Nature.* 1957;179(4568):1013-5. doi: 10.1038/1791013a0
181. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of clofazimine. A review. *Clinical Pharmacokinetics.*1989;16(2):74-85. doi: 10.2165/00003088-198916020-00002
182. Reddy VM, O'Sullivan JF, Gangadharam PR. Antimycobacterial activities of riminophenazines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;43(5):615-23. doi: 10.1093/jac/43.5.615
183. Abdelwahab MT, Court R, Everitt D, et al. Effect of clofazimine concentration on QT prolongation in patients treated for tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2021;65(7):e0268720. doi: 10.1128/AAC.02687-20
184. Allouchery M, Logerot S, Cottin J, et al. Antituberculosis drug-associated DRESS: A Case Series. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.*2018;6(4):1373-1380. doi: 10.1016/j.jaip.2017.11.021
185. Arbiser JL, Moschella SL. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1995;32(2 Pt 1):241-7. doi: 10.1016/0190-9622(95)90134-5
186. Khatun S, Afrin S, Alam S. Molecular mechanism of clofazimine resistance in tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases and Immunity.* 2023; 15(2): 41-52. doi: 10.5897/JIDI2020.0199
187. Lechartier B, Cole ST. Mode of action of clofazimine and combination therapy with benzothiazinones against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2015;59(8):4457-63. doi: 10.1128/AAC.00395-15
188. Bhanu MLS. Anti-tuberculosis drugs and mechanisms of action. *International Journal of Infectious Diseases.* 2023;4(2):1-7.
189. Stadler JAM, Maartens G, Meintjes G, et al. Clofazimine for the treatment of tuberculosis. *Frontiers in Pharmacology.* 2023;14:1100488. doi: 10.3389/fphar.2023.1100488
190. Iroh Tam P, Arnold SLM, Barrett LK, et al. Clofazimine for Treatment of Cryptosporidiosis in Human Immunodeficiency Virus Infected Adults: An Experimental Medicine, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2a Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2021;73(2):183-191. doi: 10.1093/cid/ciaa421
191. Somoskovi A, Bruderer V, Hömke R, et al. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment. *European Respiratory Journal.* 2015;45(2):554-7. doi: 10.1183/09031936.00142914
192. Zhang L, Zhang Y, Li Y, et al. *Rv1453* is associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology Spectrum.* 2023;11(5):e0000223. doi: 10.1128/spectrum.00002-23
193. Park S, Jung J, Kim J, Han SB, et al. Investigation of clofazimine resistance and genetic mutations in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(7):1927. doi: 10.3390/jcm11071927
194. Peloquin CA, Davies GR. The treatment of tuberculosis. *Clin Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(6):1455-1466. doi: 10.1002/cpt.2261
195. Bruning JB, Murillo AC, Chacon O, et al. Structure of the *Mycobacterium tuberculosis* D-alanine:D-alanine ligase, a target of the antituberculosis drug D-cycloserine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2011;55(1):291-301. doi: 10.1128/AAC.00558-10
196. Batson S, de Chiara C, Majce V, et al. Inhibition of D-Ala:D-Ala ligase through a phosphorylated form of the antibiotic D-cycloserine. *Nature Communications.* 2017;8(1):1939. doi: 10.1038/s41467-017-02118-7
197. Mulubwa M, Mugabo P. Amount of Cycloserine Emanating from terizidone metabolism and relationship with hepatic function in patients with drug-resistant tuberculosis. *Drugs in R&D.* 2019;19(3):289-296. doi: 10.1007/s40268-019-00281-4
198. Alghamdi WA, Alsultan A, Al-Shaer MH, et al. Cycloserine population pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2019;63(5):e00055-19. doi: 10.1128/AAC.00055-19
199. Chen J, Zhang S, Cui P, et al. Identification of novel mutations associated with cycloserine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;72(12):3272-3276. doi: 10.1093/jac/dkx316
200. Chauhan A, Kumar M, Kumar A, Kanchan K. Comprehensive review on mechanism of action, resistance and evolution of antimycobacterial drugs. *Life Sciences.* 2021;274:119301. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119301
201. Evangelopoulos D, Prosser GA, Rodgers A, et al. Comparative fitness analysis of D-cycloserine resistant mutants reveals both fitness-neutral and high-fitness cost genotypes. *Nature Communications.* 2019;10:4177. doi:10.1038/s41467-019-12074-z
202. Desjardins CA, Cohen KA, Munsamy V, et al. Genomic and functional analyses of Mycobacterium tuberculosis strains implicate ald in D-cycloserine resistance. *Nature Genetics.* 2016;48(5):544–551. doi:10.1038/ng.3545
203. Jeong, JA., Oh, JI. Alanine dehydrogenases in mycobacteria. *Journal of Microbiology.*2019;57: 81–92. doi:10.1007/s12275-019-8543-7
204. Nakatani Y, Opel-Reading HK, Merker M, et al. Role of alanine racemase mutations in *Mycobacterium tuberculosis* d-cycloserine resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(12):e01575-17. doi: 10.1128/AAC.01575-17

205. Auclair B, Nix DE, Adam RD, et al. Pharmacokinetics of ethionamide administered under fasting conditions or with orange juice, food, or antacids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2001;45(3):810–814. doi:10.1128/AAC.45.3.810-814.2001
206. Mugabo P, Mulubwa M. Ethionamide population pharmacokinetics/pharmacodynamics and therapeutic implications in South African adult patients with drug-resistant tuberculosis. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2021;87(10):3863-3870. doi: 10.1111/bcp.14795
207. Baulard AR, Betts JC, Engohang-Ndong J, et al. Activation of the pro-drug ethionamide is regulated in mycobacteria. *Journal of Biological Chemistry.* 2000;275(36):28326-31. doi: 10.1074/jbc.M003744200
208. Vale N, Gomes P, Santos HA. Metabolism of the antituberculosis drug ethionamide. *Current Drug Metabolism.*2013;14(1):151-8.
209. Brammachary U, Ramachandra V, Palavesam S, et al. Mechanisms and Action of Drug Resistance on *Mycobacterium tuberculosis* (Internet). New Insights in Antibiotic Resistance and Pneumococcal Vaccines. IntechOpen; 2025. doi: 10.5772/intechopen.108943
210. Ushtanit A, Kulagina E, Mikhailova Y, et al. Molecular determinants of ethionamide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics.* 2022;11(2):133. doi: 10.3390/antibiotics11020133
211. Islam MM, Tan Y, Hameed HMA, et al. Detection of novel mutations associated with independent resistance and cross-resistance to isoniazid and prothionamide in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Clinical Microbiology and Infection.* 2019;25(8):1041.e1-1041.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.12.008
212. Hicks ND, Carey AF, Yang J, et al. Bacterial genome-wide association identifies novel factors that contribute to ethionamide and prothionamide susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio*. 2019;10(2):e00616-19. doi: 10.1128/mBio.00616-19
213. Tan Y, Su B, Zheng H, et al. Molecular Characterization of prothionamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Southern China. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:2358. doi: 10.3389/fmicb.2017.02358
214. Morlock GP, Metchock B, Sikes D, et al. ethA, inhA, and katG loci of ethionamide-resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2003;47(12):3799-805. doi: 10.1128/AAC.47.12.3799-3805.2003
215. Cao B, Mijiti X, Deng LL, et al. Genetic characterization conferred co-resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Southern Xinjiang, China. *Infection and Drug Resistance.* 2023;16:3117-3135. doi: 10.2147/IDR.S407525
216. Sakallioglu IT, Maroli AS, De Lima Leite A, et al. Multi-omics investigation into the mechanism of action of an anti-tubercular fatty Acid analogue. *Journal of the American Chemical Society.* 2022;144(46):21157-21173. doi: 10.1021/jacs.2c08238
217. de Welzen L, Eldholm V, Maharaj K, et al. Whole-Transcriptome and -genome analysis of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates identifies downregulation of *ethA* as a mechanism of ethionamide resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2017;61(12):e01461-17. doi: 10.1128/AAC.01461-17
218. Abulfathi AA, Donald PR, Adams K, et al. The pharmacokinetics of para-aminosalicylic acid and its relationship to efficacy and intolerance. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2020;86:2123-2132. doi: 10.1111/bcp.14395
219. Zhang T, Jiang G, Wen S, et al. Para-aminosalicylic acid increases the susceptibility to isoniazid in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis. Infection and Drug Resistance.* 2019;12:825-829. doi: 10.2147/IDR.S200697
220. Chakraborty S, Gruber T, Barry CE 3rd, Boshoff HI, Rhee KY. Para-aminosalicylic acid acts as an alternative substrate of folate metabolism in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2013;339(6115):88-91. doi: 10.1126/science.1228980
221. Zheng J, Rubin EJ, Bifani P, et al. para-Aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Biological Chemistry.* 2013;288(32):23447-56. doi: 10.1074/jbc.M113.475798 Erratum in: *Journal of Biological Chemistry.* 2013 Oct 4;288(40):28951
222. Mathys V, Wintjens R, Lefevre P, et al. Molecular genetics of para-aminosalicylic acid resistance in clinical isolates and spontaneous mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2009;53(5):2100-9. doi: 10.1128/AAC.01197-08
223. Adilakshmi T, Ayling PD, Ratledge C. Mutational analysis of a role for salicylic acid in iron metabolism of Mycobacterium smegmatis. *Journal of Bacteriology.* 2000;182(2):264-71. doi: 10.1128/JB.182.2.264-271.2000
224. Peloquin CA, Henshaw TL, Huitt GA, et al. Pharmacokinetic evaluation of para-aminosalicylic acid granules. *Pharmacotherapy*. 1994 J;14(1):40-6. doi: 10.1002/j.1875-9114.1994.tb02787.x.
225. Wei W, Yan H, Zhao J, et al. Multi-omics comparisons of p-aminosalicylic acid (PAS) resistance in folC mutated and un-mutated *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Emerging Microbes & Infections.* 2019;8(1):248-261. doi: 10.1080/22221751.2019.1568179
226. Pandey B, Grover S, Kaur J, Grover A. Analysis of mutations leading to para-aminosalicylic acid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Scientific Reports.* 2019;9(1):13617. doi: 10.1038/s41598-019-48940-5
227. Howe MD, Kordus SL, Cole MS, et al. Methionine antagonizes *para*-aminosalicylic acid activity via affecting folate precursor biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2018;8:399. doi: 10.3389/fcimb.2018.00399
228. Ahmad Z, Makaya NH, Grosset J. History of drug discovery: early evaluation studies and lessons learnt from them. In: Antituberculosis chemotherapy, Donald PR, van Helden PD (eds). *Progress in Respiratory*

Research. 2011; 40, 2-9.
229. Schaaf HS, Seddon JA, Caminero JA. Second-line Antituberculosis Drugs: Current Knowledge, Recent Research Findings and Controversies. In: Donald PR, Van Helden PD (eds.). *Antituberculosis Chemotherapy*. Karger Medical and Scientific Publishers. 2011;pp. 81-95. ISBN: 978-3-8055-9627-5
230. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update.
231. Davidson PT, Le HQ. Drug treatment of tuberculosis--1992. *Drugs*. 1992;43(5):651–673. doi:10.2165/00003495-199243050-00003
232. Okwera A, Johnson JL, Vjecha MJ, et al. Risk factors for adverse drug reactions during thiacetazone treatment of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus infected adults. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1997;1(5):441-445.
233. Nunn P, Kibuga D, Gathua S, et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*. 1991;337(8742):627-630. doi:10.1016/0140-6736(91)92447-a
234. Rieder HL, Arnadottir T, Trébucq A, Enarson DA. Tuberculosis treatment: dangerous regimens?. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(1):1-3.
235. Dover LG, Alahari A, Gratraud P, et al. EthA, a common activator of thiocarbamide-containing drugs acting on different mycobacterial targets. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2007;51(3):1055-1063. doi:10.1128/AAC.01063-06
236. Grzegorzewicz AE, Korduláková J, Jones V, et al. A common mechanism of inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis* mycolic acid biosynthetic pathway by isoxyl and thiacetazone. *Journal of Biological Chemistry.* 2012;287(46):38434-41. doi: 10.1074/jbc.M112.400994
237. Coxon GD, Craig D, Corrales RM, et al. Synthesis, antitubercular activity and mechanism of resistance of highly effective thiacetazone analogues. *PLoS ONE* 2013; 8(1): e53162. doi: 10.1371/journal.pone.0053162
238. Belardinelli, J.M. and Morbidoni, H.R. Resistance to thiacetazone in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium kansasii*. *Molecular Microbiology* 2012; 86: 568-579. doi: 10.1111/mmi.12005
239. Glickman MS, Cox JS, Jacobs WR Jr. A novel mycolic acid cyclopropane synthetase is required for cording, persistence and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Cell.* 2000;5(4):717–727. doi:10.1016/S1097-2765(00)80250-6
240. Alahari A, Trivelli X, Guérardel Y, et al. Thiacetazone, an antitubercular drug that inhibits cyclopropanation of cell wall mycolic acids in Mycobacteria. PLoS ONE 2007; 2(12): e1343. doi: 10.1371/journal.pone.0001343
241. Jowsey WJ, Cook GM, McNeil MB. Antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* alters tolerance to cell wall-targeting inhibitors. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 2024;6(3):dlae086. doi: 10.1093/jacamr/dlae086
242. Alahari A, Alibaud L, Trivelli X, et al. Mycolic acid methyltransferase, MmaA4, is necessary for thiacetazone susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Microbiology.*2009;71(5):1263-77. doi: 10.1111/j.1365-2958.2009.06604.x
243. Cantaloube S, Veyron-Churlet R, Haddache N, et al. The *Mycobacterium tuberculosis* FAS-II dehydratases and methyltransferases define the specificity of the mycolic acid elongation complexes. *PLOS ONE.* 2011;6(12):e29564. doi: 10.1371/journal.pone.0029564
244. Sikandar M, Xing L. Advances in the mechanisms of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbial Pathogenesis.*2025:107861. doi: 10.1016/j.micpath.2025.107861
245. Farjallah A, Chiarelli LR, Forbak M, et al. A coumarin-based analogue of thiacetazone as dual covalent inhibitor and potential fluorescent label of HadA in *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Infectious Diseases.* 2021; *7* (3), 552-565. DOI: 10.1021/acsinfecdis.0c00325
246. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2024*. Geneva: WHO; 2024. https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024
247. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2006;10(8):829–837.
248. Ahmad S, Mokaddas E. Current status and future trends in the diagnosis and treatment of drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of Infection and Public Health.* 2014;7(2):75–91. doi:10.1016/j.jiph.2013.09.001
249. Ramirez MS, Tolmasky ME. Amikacin: uses, resistance, and prospects for inhibition. *Molecules*. 2017;22(12):E2267. doi:10.3390/molecules22122267
250. Ying L, Zhu H, Shoji S, et al. Roles of specific aminoglycoside–ribosome interactions in the inhibition of translation. *RNA*. 2019;25(2):247-254. doi:10.1261/rna.068460.118
251. Borovinskaya MA, Pai RD, Zhang W, et al. Structural basis for aminoglycoside inhibition of bacterial ribosome recycling. *Nature Structural & Molecular Biology.* 2007;14(8):727-732. doi:10.1038/nsmb1271
252. Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *The BMJ.* 1948;2(4588):1009–1015. doi:10.1136/bmj.2.4588.1009
253. Moazed D, Noller HF. Interaction of antibiotics with functional sites in 16S ribosomal RNA. *Nature*. 1987;327(6121):389–394. doi:10.1038/327389a0
254. Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, et al. Characterization of rpsL and rrs mutations in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from diverse geographic localities. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1996;40(4):1024-6. doi: 10.1128/AAC.40.4.1024
255. Okamoto S, Tamaru A, Nakajima C, et al. Loss of a conserved 7-methylguanosine modification in 16S rRNA confers low-level streptomycin resistance in bacteria. *Molecular Microbiology.* 2007;63(4):1096-106. doi: 10.1111/j.1365-2958.2006
256. Wong SY, Lee JS, Kwak HK, et al. Mutations in gidB confer low-level streptomycin resistance in

Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2011;55(6):2515-22. doi: 10.1128/AAC.01814-10

257. Rocha DMGC, Magalhães C, Cá B, et al. Heterogeneous streptomycin resistance level among *Mycobacterium tuberculosis* strains from the same transmission cluster. *Frontiers in Microbiology.* 2021;12:659545. doi: 10.3389/fmicb.2021.659545
258. Deventer AT, Stevens CE, Stewart A, et al. Antibiotic tolerance among clinical isolates: mechanisms, detection, prevalence, and significance. *Clinical Microbiology Reviews.* 2024;37(4):e0010624. doi: 10.1128/cmr.00106-24
259. Sirgel FA, Tait M, Warren RM, et al. Mutations in the rrs A1401G gene and phenotypic resistance to amikacin and capreomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbial Drug Resistance.* 2012;18(2):193-7. doi: 10.1089/mdr.2011.0063
260. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2005;49(8):3192-7. doi: 10.1128/AAC.49.8.3192-3197.2005
261. Ye M, Yuan W, Molaeipour L, et al. Antibiotic heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* 2021;20(1):73. doi: 10.1186/s12941-021-00478-z
262. Guo Y, Yang J, Wang H, et al. Key resistance-associated mutations in multidrug-resistant tuberculosis: a genomic study from Shanghai, China, with a focus on aminoglycosides. *BMC Microbiology.* 2025;25(1):702. doi: 10.1186/s12866-025-04446-x
263. Sowajassatakul, A., Prammananan, T., Chaiprasert, A. *et al.* Overexpression of *eis* without a mutation in promoter region of amikacin- and kanamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical strain. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* 2018;17, 33. doi: 10.1186/s12941-018-0285-6
264. Lilic M, Darst SA, Campbell EA. Structural basis of transcriptional activation by the *Mycobacterium tuberculosis* intrinsic antibiotic-resistance transcription factor WhiB7. *Molecular Cell.* 2021;81(14):2875-2886.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2021.05.017
265. Balganesh M, Dinesh N, Sharma S, et al. Efflux pumps of *Mycobacterium tuberculosis* play a significant role in antituberculosis activity of potential drug candidates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2012;56(5):2643-51. doi: 10.1128/AAC.06003-11
266. Böttger EC. Resistance to drugs targeting protein synthesis in mycobacteria. *Trends in Microbiology.*1994;2(10):416-21. doi: 10.1016/0966-842x(94)90622-x
267. Sowajassatakul A, Prammananan T, Chaiprasert A, et al. Molecular characterization of amikacin, kanamycin and capreomycin resistance in M/XDR-TB strains isolated in Thailand. *BMC Microbiology.* 2014;14:165. doi: 10.1186/1471-2180-14-165
268. Johansen SK, Maus CE, Plikaytis BB, et al. Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs. *Molecular Cell.* 2006;23(2):173-82. doi: 10.1016/j.molcel.2006.05.044. PMID: 16857584
269. Li W, Zhang G. Detection and various environmental factors of antibiotic resistance gene horizontal transfer. *Environmental Research.* 2022;212(Pt B):113267. doi: 10.1016/j.envres.2022.113267
270. Hugonnet JE, Tremblay LW, Boshoff HI, et al. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2009;323(5918):1215-8. doi: 10.1126/science.1167498
271. Yan W, Zheng Y, Dou C, et al. The pathogenic mechanism of *Mycobacterium tuberculosis*: implication for new drug development. *Molecular Biomedicine.* 2022;3(1):48. doi: 10.1186/s43556-022-00106-y
272. Chambers HF, Turner J, Schecter GF, et al. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2005;49(7):2816-21. doi: 10.1128/AAC.49.7.2816-2821.2005
273. Hugonnet JE, Blanchard JS. Irreversible inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis* beta-lactamase by clavulanate. *Biochemistry*. 2007;46(43):11998-2004. doi: 10.1021/bi701506h
274. Nadler JP, Berger J, Nord JA, et al. Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest.* 1991;99(4):1025-6. doi: 10.1378/chest.99.4.1025
275. Pandey N, Cascella M. Beta-Lactam Antibiotics. (Updated 2023 Jun 4). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545311/
276. Kumar P, Kaushik A, Lloyd EP, et al. Non-classical transpeptidases yield insight into new antibacterials. *Nature Chemical Biology.* 2017;13(1):54-61. doi: 10.1038/nchembio.2237
277. Mainardi JL, Hugonnet JE, Rusconi F, et al. Unexpected inhibition of peptidoglycan LD-transpeptidase from *Enterococcus faecium* by the beta-lactam imipenem. *Journal of Biological Chemistry.* 2007;282(42):30414-22. doi: 10.1074/jbc.M704286200
278. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *European Respiratory Journal.* 2013;41(6):1386-92. doi: 10.1183/09031936.00124312
279. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *European Respiratory Journal.* 2016;47(6):1758-66. doi: 10.1183/13993003.00214-2016
280. Holzgrabe U. Meropenem-clavulanate: a new strategy for the treatment of tuberculosis? *ChemMedChem*. 2009;4(7):1051-3. doi: 10.1002/cmdc.200900155
281. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Effectiveness and safety of imipenem-clavulanate added to an optimized background regimen (OBR) versus OBR

control regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;62(9):1188-90. doi: 10.1093/cid/ciw088

282. Norrby SR, Björnegård B, Ferber F, et al. Pharmacokinetics of imipenem in healthy volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1983;12 Suppl D:109-24. doi: 10.1093/jac/12.suppl_d.109
283. Hazra S, Xu H, Blanchard JS. Tebipenem, a new carbapenem antibiotic, is a slow substrate that inhibits the β-lactamase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*. 2014;53(22):3671-8. doi: 10.1021/bi500339j
284. Pahuja I, Verma A, Ghoshal A, et al. Biapenem, a carbapenem antibiotic, elicits Mycobacteria specific immune responses and reduces the recurrence of tuberculosis. *Microbiology Spectrum.* 2023;11(4):e0085823. doi: 10.1128/spectrum.00858-23
285. Makarov V, Lechartier B, Zhang M, et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Molecular Medicine.*2014;6(3):372–383. doi:10.1002/emmm.201303575
286. Maranchick NF, Peloquin CA, Haley CA. Linezolid dosing and pharmacokinetics in North American patients with tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2025;81(4):830-837. doi: 10.1093/cid/ciaf027
287. Singh R, Barry CE 3rd, Boshoff HI. The three RelE homologs of *Mycobacterium tuberculosis* have individual, drug-specific effects on bacterial antibiotic tolerance. *Journal of Bacteriology.*2010;192(5):1279-91. doi: 10.1128/JB.01285-09 Erratum in: *Journal of Bacteriology.*2020;202(24):e00554-20. doi: 10.1128/JB.00554-20
288. Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P, et al. Tuberculosis—advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *The Lancet Infectious Diseases.* 2016;16(4):e34–e46. doi:10.1016/S1473-3099(16)00070-0

BÖLÜM 39

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARA KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI

Ali ALBAY [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), önlenebilir ve genellikle tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bununla birlikte, her yıl 10 milyondan fazla kişi TB'ye yakalanmaya devam etmekte ve bir milyondan fazlası bu hastalıktan hayatını kaybetmektedir; bu da TB'yi, tek bir bulaşıcı etken kaynaklı ölümlerin dünyadaki en önemli nedeni (birinci sırada) ve genel olarak dünyanın en önemli 10 ölüm nedeni arasına sokmaktadır. Birleşmiş Milletler (BM) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) üye devletlerinin tamamı tarafından benimsenen bir hedef olan 2030 yılına kadar küresel TB salgınını sona erdirmek için acil eylem gereklidir. Tedavi uygulanmadığında, TB hastalığından kaynaklanan ölüm oranı yüksektir (yaklaşık %50). DSÖ tarafından şu anda önerilen tedavilerle (4–6 aylık bir TB ilacı kürü), TB hastalarının yaklaşık %90'ı iyileştirilebilir. 2024 yılında dünya genelinde tahmini 10,7 milyon kişi TB'ye yakalandmış (yeni vaka) ve 1,23 milyon kişi bu hastalıktan hayatını kaybetmiş. TB insidans oranı (yılda 100.000 nüfus başına yeni vaka sayısı) 131 ve vaka ölüm oranı %11,5 olarak bildirildi. 2024 yılında dünya çapında rifampisine dirençli TB (RR-TB) taraması yapılan kişiler arasında, 147.592 ÇİD/RR-TB hastası ve 25.140 pre-YİD-TB veya YİD-TB hastası tespit edilmiş; bu sayılar toplamda 172.732 kişiye (tarama yapılanların %4,6'sı) ulaşmış. Bu rakam, 2023 yılında tespit edilen toplam 189.631 vakaya göre bir düşüş (–%8,9) göstermiştir (1).

DSÖ, ilaca dirençli tüberküloz vakalarını sınıflandırmak için beş kategori kullanmaktadır:

- İzoniazid dirençli TB;
- Rifampisine dirençli TB (RR-TB);
- Çok İlaca Dirençli TB (ÇİD-TB) yani İzoniazid (INH) ve rifampisinin (RIF) ikisine birden direnç olması durumudur;
- Yaygın İlaca Dirençli TB öncesi TB (pre-YİD-TB), rifampisine ve herhangi bir florokinolona dirençli tüberküloz ve
- Yaygın İlaca Dirençli TB (YİD-TB), rifampisine, herhangi bir florokinolona ve bedakulin ile linezolidden en az birine dirençli TB olarak tanımlanır.

Florokinolonlar arasında levofloksasin ve moksifloksasin yer almaktadır, çünkü bunlar şu anda DSÖ tarafından daha uzun rejimlere dahil edilmesi önerilen florokinolonlardır (1). Bu tanımlar, tedaviye erişimde büyük gecikmeler olmadan daha iyi tedavi sonuçları elde etmek için hızla tespit edilebilecek ve önemli ölçüde farklı bir tedavi yaklaşımına ihtiyaç duyacak TB hastaları grubunu ifade etmektedir. Tanımların ayrıca, hem durumun ciddiyetini göstermek hem de TB'yi bir halk sağlığı sorunu olarak sona erdirmek için ulusal ve küresel epidemiyolojik göstergelere karşı ilerlemenin bir ölçüsü olarak sürveyans ve epidemiyolojik raporlamada kullanılmak üzere benimsenmesi önemlidir (2).

Küresel TB kontrol programları şu anda dirençli-TB'nin (DR-TB) yayılması şeklinde önemli bir küresel sorunla karşı karşıyadır. Anti-TB ilaçlarına karşı

[1] Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., aalbay1961@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2778-8910

DOI: 10.37609/akya.4452.c23021

kullanımına, dirençli suşların yayılmasının önlenmesine, hastalığın genetik yapısını ve patofizyolojisini anlamamıza, TB tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin daha iyi yönetilmesine ve yeni anti-TB ilaçların keşfedilmesine önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

6. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025, World Health Organization, Geneva, 2025.
2. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. World Health Organization, Geneva, 2021.
3. Khosravi NA, Sirous M, Khosravi AD, et al. A narrative review of bedaquiline and delamanid: New arsenals against multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Journal of Clinical Laboratory Analysis; 2024; 38(15-16): p.1-14. doi: 10.1002/jcla.25091.
4. Kherabi Y, Pedersen OS, Lange C, et al. Treatment outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a retrospective cohort study. The Lancet Regional Health – Europe. 2025; (56): 101380 p. 1-15. doi: 10.1016/j.lanepe.2025.101380
5. Naidoo K, Perumal R, Ngama SL, et al. Rapid diagnosis of drug-resistant tuberculosis-opportunities and challenges. Pathogens. 2023; Dec 27;13(1):27. p. 1-23. doi: 10.3390/pathogens13010027.
6. Rossini NO, Dias MVB. Mutations and insights into the molecular mechanisms of resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs. Genetics and Molecular Biology. 2023; 46(1) (Suppl 2) P. 1-17. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2022-026.
7. Goossens SN, Sampson SL, Rie AV. Mechanisms of drug-induced tolerance in *Mycobacterium tuberculosis*. Clinical Microbiology Reviews. 2021; 34(1):e00141-20. p. 1-21. doi: 10.1128/CMR.00141-20.
8. Rukmana A, Gozali C, Erlina L. Mycobacterium tuberculosis Lineage Distribution Using Whole-Genome Sequencing and Bedaquiline, Clofazimine, and Linezolid Phenotypic Profiles among Rifampicin-Resistant Isolates from West Java, Indonesia. International Journal of Microbiology. 2024; 4: 2024: p. 1-9. doi: 10.1155/2024/203796.
9. Yang J, Zhang L, Qiao W, et al. *Mycobacterium tuberculosis*: Pathogenesis and therapeutic targets. MedComm. 2023;4(5)e353. p. 1-39. doi: 10.1002/mco2.353.
10. Alsayed SSR, Gunosewoyo H. Tuberculosis: Pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets. International Jurnal of Molecular Sciences. 2023 Mar 8; 24(6):5202. p. 1-23. doi: 10.3390/ijms24065202.
11. Vilcheze C, Jacobs JR WR. Resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*: genes, mutations, and causalities. Microbiology Spectrum. 2014 Aug; 2(4): p1-37.doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0014-2013.
12. Khawbung JL, Nath D, Chakraborty S. Drug resistant tuberculosis: a review. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. 2021; 74:101574. P. 1-9. doi: 10.1016/j.cimid.2020.101574.
13. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. Archives of Toxicology. 2016 July; 90(7): p.1585–1604. doi:10.1007/s00204-016-1727-6.
14. Palomino JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. Antibiotics. 2014;3(3), p.317-340. doi:10.3390/antibiotics3030317.
15. Zhang X, Zhao R, Qi Y, et al. The progress of *Mycobacterium*
1. *tuberculosis* drug targets. Frontiers in Medicine. 2024 Oct 21;(11) :1455715. p. 1-11. doi: 10.3389/fmed.2024.1455715.
16. Biltekin N, Dülger M. Tüberküloz tedavisinde kullanılan antitüberküloz ilaçlar. Mersin Universitesi Saglık Bilimleri Dergisi. 2023; 16(3): p.525-542 doi: 10.26559/mersinsbd.1213832.
17. Dookie N, Ngema SL, Perumal R, et al. The changing paradigm of drug-resistant tuberculosis treatment: successes, pitfalls, and future perspectives. Clinical Microbiology Reviews. 2022 Dec 21; 35(4):e0018019. doi: 10.1128/cmr.00180-19.
18. Khosravi NA, Sirous M, Khosravi AD, et al. A narrative review of bedaquiline and delamanid: new arsenals against multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2024; 38(15-16):e25091. doi: 10.1002/jcla.25091.
19. Sonnenkalb L, Carter JJ, Spitaleri A, et al. Bedaquiline and clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: an in-vitro and in-silico data analysis. Lancet Microbe. 2023 May; 4(5):e358–e368. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00002-2.
20. Khosravi NA, Khosravi AD, Hashemzadeh M, et al. Investigation of delamanid, bedaquiline,and linezolid resistance rates and related gene mutations in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in regional tuberculosis reference laboratories of Iran. BMC Microbiology. 2025 Aug 15; 25:509. doi: 10.1186/s12866-025-04213-y.
21. Hu X, Wu Z, Lei J, et al. BMC Infectious Diseases. Prevalence of bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. 2025 May 12;25(1):689. doi: 10.1186/s12879-025-11067-2.
22. Nguyen TVA, Nguyen QH, Nguyen TNT, et al. Pretomanid resistance: an update on emergence, mechanisms and relevance for clinical practice. International Journal of Antimicrobial Agents. 2023 Oct;62(4):106953. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106953.

BÖLÜM 40

ÇOK İLACA DİRENÇLİ VE YAYGIN İLAÇ DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Serir ÖZKAN [1]

1. GİRİŞ

Rifampisin-dirençli tüberküloz (RD-TB); Rifampisin (RIF) dirençli *M. tuberculosis* suşunun neden olduğu TB hastalığıdır. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB); izoniazid (INH) ve RIF dirençli *M. tuberculosis*'in neden olduğu hastalıktır. RD/ÇİD-TB Çok ilaca dirençli TB veya RIF dirençli TB'yi tanımlamaktadır. Ön-yaygın ilaç dirençli tüberküloz (ÖnYİD-TB); RIF'e ek olarak (INH'ye de direnç olabilir), bir kinolona direnç olmasıdır. Yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİD-TB); RIF (INH'ye de direnç olabilir), kinolon (levofloksasin veya moksifloksasin), bedakuilin ya da linezolid direnci olmasıdır (1).

Dirençli tüberküloz (TB), hastaları ve sağlık sistemlerini önemli derecede etkileyen bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde 2024 yılında 147.592 kişide ÇİD/RD-TB ve 25.140 kişide Ön-YİD ve YİD-TB saptanmış olup bir önceki yıla göre %8,9 oranında bir azalma anlamına gelmektedir (2). İlaç direncinin saptanması için, TB un bakteriyolojik olarak doğrulanması ve hızlı moleküler tanı testleri, kültür yöntemleri veya dizileme teknolojileri kullanılarak direnç testi yapılması gerekmektedir. İlaç dirençli TB da dahil olmak üzere TB'nin etkili tedavisi, yeterli bir süre boyunca kombinasyon halinde uygulanan çeşitli ilaçların kullanımına dayanır. Son yıllarda, daha etkili, daha güvenli ilaçlar ve daha kısa tedavi rejimleri konusunda önemli çalışmalar ve ilerlemeler gerçekleşmiştir (1, 3, 4).

Uzun yıllar boyunca, RD/ÇİD-TB için standart tedavi, kanamisin, kapreomisin veya amikasin gibi ikinci seçenek enjeksiyon ilaçlarının dahil edildiği uzun süreli, iki aşamalı bir rejimdi. Yoğun faz, genellikle 6 ay süre ile (özellikle kinolon grubu ve injektabl ilaçlar ile) devam ediyor, ardından da 12-18 ay boyunca devam fazı geliyordu. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2016 yılında, Bangladeş, Kamerun ve Nijer'den yapılan çeşitli gözlemsel çalışmalara dayanılarak, daha kısa, 9-12 aylık enjeksiyon içeren bir tedavi rejimi önerdi. Bu rejim, 4-6 aylık yoğun bir fazdan [kanamisin, gatifloksasin, protionamid, klofazimin, yüksek doz INH, pirazinamid (PZA), etambutol (EMB)] ve ardından 5 aylık bir devam fazından (gatifloksasin, klofazimin, PZA, EMB) oluşuyordu. Bununla birlikte, enjeksiyon yoluyla kullanılan ilaçların ciddi yan etki riski taşıdığı, özellikle de ototoksisite riski taşıdığı bilinmekteydi (4).

DSÖ, 2018 yılında, TB tedavi kılavuzlarına acil bir güncelleme yayınlayarak, ÇİD-TB tedavisi için daha uzun süreli, tamamen oral bir tedavi rejiminin uygulanabilirliğini vurguladı. Güncelleme ayrıca, tedavi başarısızlığı/nüks riskini arttırdığı gerekçesi ile, tüm ÇİD-TB tedavi rejimlerinde kanamisin ve kapreomisinin kesilmesini teşvik etti. Eğer tedaviye enjeksiyon yoluyla uygulanacak bir ajanın dahil edilmesi gerekiyorsa, amikasin [veya streptomisin (SM)] önerildi (1, 4).

DSÖ 2019 yılında, ÇİD-TB tedavisi için 12-18 aylık tamamı oral ilaçlardan oluşan bir tedavi rejimi önerdi. Bu rejim, 3 gruptan sırayla seçilen en az 4 ilacın kullanımını içermektedir. Buna göre, A Grubu'ndan (levofloksasin/moksifloksasin, bedakuilin, linezolid) mümkün olduğunca çok ilaç kullanılmalı, ardından en az bir ilaç B Grubu'ndan (clofazimine, cycloserine/terizidon) seçilmeli ve gerektiğinde C

[1] Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi aktogu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-5460-8300

DOI: 10.37609/akya.4452.c23022

4. KAYNAKLAR

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Global tuberculosis report 2025. Geneva; World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 3. Baskı Ankara: Neyir Matbaacılık; 2026
4. Timboe K, Jackson JB, Becker GL. Recent advances in tuberculosis treatment: Towards shorter, safer, and more effective therapies. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases 2026; https://doi.org/10.1016/j.jctube.2026.100582
5. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2022;400:1858–68. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02078-5.
6. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pumonary tuberculosis. N Engl J Med. 2020; 382: 893-902.
7. Lange C, Brehm TT, Chesov D, Kherabi. Y, Guglielmetti L. ERS Monograph. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. In: Garcia-Basteiro AL, Öner Eyüpoğlu F, Rangaka MX (eds.) The Challenge of Tuberculosis in the 21st Century.Norwich, UK: Page Bros Group Ltd; 2023.p. 117-138.
8. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022; 387: 810-23.
9. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin- Resistant Tuberculosis. N Engl J Med 2022; 387: 2331-43.
10. Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS, et al. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2025; 211: pp 15–33.
11. Guglielmetti L, Khan U, E Velasquez G, et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid, and clofazimine for rifampicin-resistant and fluoroquinolone-resistant tuberculosis (endTB-Q): an open-label, multicentre, stratified, non-inferiority, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine 2025; 13: 809-820
12. Grosu-Creanga IA, Trofor AC, Crişan-Dabija RA, et al. Advers effects induced by second-line antituberculosis drugs: an update based on last WHO treatments recommendations for drug-resistant tuberculosis. Pneumologia 2022; 70: 117-126. doi:10.2478/pneum-2022-0029.70.2021.117-126

BÖLÜM 41

TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ ENFEKSİYONLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR: ETKİ VE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Esra Gül TURSUN [1]

1. GİRİŞ

Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTBC) ve *Mycobacterium leprae* dışındaki mikobakteri türleri tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) olarak isimlendirilir. Günümüzde 250'den fazla TDM türü tanımlanmış olup; bunların çoğu toprak, su kaynakları, içme suyu sistemleri, toz ve aerosoller gibi çevresel ortamlarda yaygın olarak bulunan fırsatçı patojenlerdir (1). TDM enfeksiyonlarının en yaygın klinik formu akciğer hastalığıdır. Akciğer tutulumunun yanı sıra cilt, yumuşak doku, lenfatik sistem, immünsüprese konakta dissemine hastalık gibi çeşitli organ sistemlerini etkileyen enfeksiyonlara neden olabilirler (2). Bronşektazi, kistik fibroz gibi yapısal akciğer anormallikleri veya hematolojik malignite, solid organ nakli, HIV/AIDS (insan immün yetmezlik virüsü/edinilmiş immün yetmezlik sendromu) gibi sistemik immünsüpresif durumlar TDM enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır (3). TDM enfeksiyonlarının görülme sıklığı, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) enfeksiyonu oranlarının azaldığı gelişmiş ülkeler başta olmak üzere, küresel olarak artmaktadır (2). Hastalardan sıklıkla izole edilen ve yaygın patojenik TDM'ler arasında *Mycobacterium abscessus* kompleks (MABC), *Mycobacteroides chelonae*, *Mycolicibacterium fortuitum* gibi hızlı büyüyen ve *Mycobacterium avium* kompleks (MAC), *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium xenopi* ve *Mycobacterium malmoense* gibi yavaş büyüyen türler bulunur (4). Akciğer patojeni olarak en sık bildirilen türler ise MAC, MABC ve *M. kansasii*'dir (5). Klinik ve radyolojik bulgular sıklıkla MTB enfeksiyonunu taklit eder ancak; MTB'nin aksine, TDM izolasyonu her zaman aktif hastalığı göstermediğinden klinik önemi ve tedavi kararı tartışmalıdır. Amerikan Toraks Derneği/Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ATS/IDSA) tarafından geliştirilen klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik kılavuzlar, TDM akciğer hastalığı ile kolonizasyon/kontaminasyon ayrımında kullanılmaktadır (6).

TDM türleri arasındaki çeşitlilik, klinik laboratuvarlarda etkenin doğru tanımlanmasını güçleştirmekte; bu durum antimikrobiyal duyarlılığın, tedavi rejimleri ve prognozun değerlendirilmesinde karmaşıklığa yol açmaktadır. Bu nedenle tür tanımlaması, etkili kontrol ve uygun tedavi yaklaşımı için büyük önem taşımaktadır (7). Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından, spesifik organizma grupları için birinci ve ikinci basamak ilaç duyarlılık testleri ile raporlama önerileri tanımlanmış olup, bu yaklaşımlar TDM enfeksiyonunda uygun antimikrobiyal tedavi rejimlerinin belirlenmesine rehberlik etmektedir (8).

TDM'ler, tüberküloz (TB) ilaçlarının çoğu dahil olmak üzere geniş bir antimikrobiyal grubuna doğal olarak dirençlidir (9). TDM'lerde hem intrinsik hem de kazanılmış direnç mekanizmalarının yaygınlığı nedeniyle tedavi yaklaşımları, enfeksiyonun lokalizasyonuna bağlı olarak aylardan yıllara kadar değişebilen uzun süreli kombinasyon rejimlerini içermektedir (9, 10). TDM'lerin etken olduğu sınırlı cilt veya yumuşak doku enfeksiyonlarında en az iki antimikrobiyal ajanla en az 3-4 ay, akciğer tutulumu veya dissemine hastalık varlığında en az üç ajanla 12 ay veya daha uzun süreli tedavi önerilmektedir. TDM akciğer hastalığında te-

[1] Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, esratursun15@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-7232-5111

DOI: 10.37609/akya.4452.c23023

tedavisi için onay almış bir ajandır (50). BDQ, mikobakteriyel ATP sentazına insan mitokondriyal ATP sentazına kıyasla yaklaşık 20.000 kat daha yüksek afiniteyle bağlanarak bakteriyel ATP üretimini inhibe eder. Bu seçicilik, mikobakteriye özgül etkinlik ve minimal konak hücre toksisitesi ile sonuçlanır (51).

BDQ, MAC, MABC ve *M. ulcerans* dahil olmak üzere çeşitli TDM'ler üzerinde inhibitör etki göstermektedir (51). *M. avium* ve *M. abscessus* klinik izolatlarında düşük MİK değerleri saptanmasına karşın, etkinliği bakteriyostatik olup in vivo aktivitesi sınırlıdır (9).

BDQ'ya karşı kazanılmış direnç, *atpE* ve *Rv0678* genlerinde gelişen spontan mutasyonlarla ilişkilidir (7). İlacın hedefi olan mikobakteriyel ATP sentazı kodlayan *atpE* geninde, özellikle 63. ve 66. kodonlardaki değişiklikler, BDQ'nun ATP sentazın c-alt birimine bağlanmasını azaltarak direnç gelişimine yol açar; bu tür varyasyonlar MTB, *M. abscessus ve M. xenopi*'de tanımlanmıştır (50, 51). *Rv0678* ise RND süper ailesine ait *MmpS5–MmpL5* EP ekspresyonunu baskılayan bir transkripsiyonel düzenleyici olup, bu gendeki mutasyonlar EP ekspresyonunu artırarak BDQ'nun dışa atılımına, klofazimin ile çapraz direnç gelişimine ve *M. abscessus* ile *M. intracellulare* dahil çeşitli mikobakterilerde düşük düzey BDQ direncine yol açar. Ayrıca *Rv0678* mutasyonları, MTB'de aynı izolat içinde duyarlı ve dirençli alt popülasyonların birlikte bulunmasıyla karakterize heterorezistans ile ilişkilidir (9, 26, 51).

4. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Mikobakteriler çok çeşitli intrinsik ve edinilmiş ilaç direnç mekanizmalarıyla donatılmıştır (26). Uluslararası kılavuzlara rağmen, TDM enfeksiyonlarının tedavisi çoğunlukla ampiriktir ve tamamen başarılı değildir (12). Özellikle en yaygın klinik form olan TDM akciğer hastalığı, dünya çapında giderek büyüyen bir sağlık tehdididir. Değişken klinik seyri ve sınırlı tedavi başarısı nedeniyle yönetimi güç enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Son yıllarda geliştirilen yeni antimikrobiyal ajanlar ve kombinasyon stratejileri, özellikle *M. abscessus* enfeksiyonlarında umut verici sonuçlar göstermektedir. Omadasiklin gibi yeni aminometilsiklinler, BDQ gibi yeni anti-TB ajanlar, çift β-laktam ve β-laktam/β-laktamaz inhibitör kombinasyonları, mikobakteriyofaj terapileri ve mikobakteriyel demir metabolizmasını hedefleyen ajanlar gelecekteki tedavi yaklaşımlarının önemli bileşenleri arasında yer almaktadır. Buna ek olarak konak yanıtını modüle eden tedaviler, inflamasyon kontrolünü hedefleyen ajanlar ve mikrobiyom temelli yaklaşımlar TDM enfeksiyonlarının yönetiminde tamamlayıcı stratejiler sunmaktadır. Patojen hedefli tedaviler ile konak yanıtını güçlendiren yaklaşımların birlikte kullanımı, gelecekte tedavi başarısını artırma potansiyeli taşımaktadır (18). Sonuç olarak, TDM enfeksiyonlarının yönetimi, antimikrobiyal ajanların etki ve direnç mekanizmaları ile ilaç toleransının moleküler temellerinin daha iyi anlaşılmasına, yeni ve konak hedefli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ve multidisipliner hasta yönetiminin benimsenmesine dayanmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Alkan Bilik Ö, Özcan N, Selimoğlu Şen H, et al. Species diversity and clinical relevance of nontuberculous mycobacterium isolated from pulmonary and extrapulmonary samples in southeastern Turkey, 2014 to 2023: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(29): e43415. doi:10.1097/md.0000000000043415
2. To K, Cao R, Yegiazaryan A, et al. General Overview of Nontuberculous Mycobacteria Opportunistic Pathogens: Mycobacterium avium and Mycobacterium abscessus. *J Clin Med*. 2020;9(8): 2541. doi:10.3390/jcm9082541
3. Saxena S, Spaink HP, Forn-Cuní G. Drug Resistance in Nontuberculous Mycobacteria: Mechanisms and Models. *Biology (Basel)*. 2021;10(2): 96 doi:10.3390/biology10020096
4. Rindi L. Efflux Pump Inhibitors Against Nontuberculous Mycobacteria. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12): 4191 doi:10.3390/ijms21124191
5. Nguyen MH, Haas MK, Kasperbauer SH, et al. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Patients, Principles, and Prospects. *Clin Infect Dis*. 2024;79(4): e27-e47. doi:10.1093/cid/ciae421
6. Pennington KM, Vu A, Challener D, et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2021;24: 100244. doi:10.1016/j.jctube.2021.100244
7. Tarashi S, Siadat SD, Fateh A. Nontuberculous Mycobacterial Resistance to Antibiotics and Disinfectants: Challenges Still Ahead. *Biomed Res Int*. 2022;2022: 8168750. doi:10.1155/2022/8168750
8. Brown-Elliott BA, Woods GL. Antimycobacterial Sus-

ceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 2019;57(10): e00834-19. doi:10.1128/jcm.00834-19
9. Wu ML, Aziz DB, Dartois V, et al. NTM drug discovery: status, gaps and the way forward. *Drug Discov Today*. 2018;23(8): 1502-19. doi:10.1016/j.drudis.2018.04.001
10. Bhanushali J, Jadhav U, Ghewade B, et al. Unveiling the Clinical Diversity in Nontuberculous Mycobacteria (NTM) Infections: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;15(11): e48270. doi:10.7759/cureus.48270
11. Cimino C, Rivera CG, Pearson JC, et al. Pharmacotherapeutic Considerations in the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Infections: A Primer for Clinicians. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(4): ofae128. doi:10.1093/ofid/ofae128
12. Tursun EG, Bozok T, Aslan G. Antimicrobial resistance mechanisms in non-tuberculous mycobacteria. *Folia Microbiol (Praha)*. 2025;70(4): 729-38. doi:10.1007/s12223-025-01287-z
13. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4): 905-13. doi:10.1093/cid/ciaa1125
14. Tunesi S, Zelazny A, Awad Z, et al. Antimicrobial susceptibility of Mycobacterium abscessus and treatment of pulmonary and extra-pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(6): 718-25. doi:10.1016/j.cmi.2023.09.019
15. Fröberg G, Maurer FP, Chryssanthou E, et al. Towards clinical breakpoints for non-tuberculous mycobacteria - Determination of epidemiological cut off values for the Mycobacterium avium complex and Mycobacterium abscessus using broth microdilution. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(6): 758-64. doi:10.1016/j.cmi.2023.02.007
16. Tagliani E, Kohl TA, Ghodousi A, et al. Appeal from the European tuberculosis reference laboratory network (ERLTB-Net) for improving the diagnosis of infections due to nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(1): 4-6. doi:10.1016/j.cmi.2023.06.005
17. Faria S, Joao I, Jordao L. General Overview on Nontuberculous Mycobacteria, Biofilms, and Human Infection. *J Pathog*. 2015;2015: 809014. doi:10.1155/2015/809014
18. Nguyen TQ, Heo BE, Jeon S, et al. Exploring antibiotic resistance mechanisms in Mycobacterium abscessus for enhanced therapeutic approaches. *Front Microbiol*. 2024;15: 1331508. doi:10.3389/fmicb.2024.1331508
19. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4): 367-416. doi:10.1164/rccm.200604-571ST
20. Esteban J, García-Coca M. Mycobacterium Biofilms. *Front Microbiol*. 2017;8: 2651. doi:10.3389/fmicb.2017.02651
21. Wang M, Khan MT, Yang Z, et al. Clinical Characteristics of Nontuberculous Mycobacterial Positivity Occurring During Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment: A Retrospective Study. *Trop Med Infect Dis*. 2025;10(3): 83. doi:10.3390/tropicalmed10030083
22. Koh WJ. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1): 10.1128 doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016
23. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1): e000242. doi:10.1136/bmjresp-2017-000242
24. Kumar K, Ponnuswamy A, Capstick TG, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): Epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management. *Clin Med (Lond)*. 2024;24(1): 100017. doi:10.1016/j.clinme.2024.100017
25. Wamalwa R, Guyah B, Shaviya N. Antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis and non-tuberculous Mycobacteria. *African Journal of Empirical Research*. 2024;5(4): 1001–10. doi:10.51867/ajernet.5.4.83
26. Nasiri MJ, Haeili M, Ghazi M, et al. New Insights in to the Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in Mycobacteria. *Front Microbiol*. 2017;8: 681. doi:10.3389/fmicb.2017.00681
27. Pereira AC, Ramos B, Reis AC, et al. Non-Tuberculous Mycobacteria: Molecular and Physiological Bases of Virulence and Adaptation to Ecological Niches. *Microorganisms*. 2020;8(9): 1380. doi:10.3390/microorganisms8091380
28. Patrick R. Murray KSR, Michael A. Pfaller. Medical Microbiology. Philadelphia: Elsevier; 2020.
29. Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How Macrolide Antibiotics Work. *Trends Biochem Sci*. 2018;43(9): 668-84. doi:10.1016/j.tibs.2018.06.011
30. Huang WC, Yu MC, Huang YW. Identification and drug susceptibility testing for nontuberculous mycobacteria. *J Formos Med Assoc*. 2020;119: 32-41 doi:10.1016/j.jfma.2020.05.002
31. Tursun EG, Bozok T, Biçmen C, et al. Evaluation of the interaction and synergy potential of bedaquiline and clarithromycin in combination with efflux pump inhibitors in clinical isolates of Mycobacterium abscessus complex. *Folia Microbiol (Praha)*. 2025. doi:10.1007/s12223-025-01357-2
32. Luthra S, Rominski A, Sander P. The Role of Antibiotic-Target-Modifying and Antibiotic-Modifying Enzymes in Mycobacterium abscessus Drug Resistance. *Front Microbiol*. 2018;9: 2179. doi:10.3389/fmicb.2018.02179
33. Johansen MD, Herrmann J-L, Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of Mycobacterium abscessus. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;18(7): 392-407. doi:10.1038/s41579-020-0331-1
34. Victoria L, Gupta A, Gómez JL, et al. Mycobacterium abscessus complex: A Review of Recent Developments in an Emerging Pathogen. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11: 659997. doi:10.3389/fcimb.2021.659997
35. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3): 545-82.

doi:10.1128/cmr.05030-11

36. Rizzo AR, Moniri NH. Omadacycline for management of Mycobacterium abscessus infections: a review of its effectiveness, place in therapy, and considerations for use. *BMC Infectious Diseases*. 2022;22(1): 874. doi: 10.1186/s12879-022-07857-7
37. Rudra P, Hurst-Hess K, Lappierre P, et al. High Levels of Intrinsic Tetracycline Resistance in Mycobacterium abscessus Are Conferred by a Tetracycline-Modifying Monooxygenase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6): e00119-18. doi:10.1128/aac.00119-18
38. Terschlüsen E, Aono A, Anastasiou DM, et al. In vitro activity of omadacycline against geographically diverse rapidly growing nontuberculous mycobacteria (NTM) clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2025;111(3): 116663. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2024.116663
39. Schäfle D, Selchow P, Borer B, et al. Rifabutin Is Inactivated by Mycobacterium abscessus Arr. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(3): e02215-20. doi:10.1128/aac.02215-20
40. Xiang X, Gong Z, Deng W, et al. Mycobacterial ethambutol responsive genes and implications in antibiotics resistance. *J Drug Target*. 2021;29(3): 284-93. doi:10.1080/1061186x.2020.1853733
41. Huh HJ, Kim SY, Jhun BW, et al. Recent advances in molecular diagnostics and understanding mechanisms of drug resistance in nontuberculous mycobacterial diseases. *Infect Genet Evol*. 2019;72: 169-82. doi:10.1016/j.meegid.2018.10.003
42. Louw GE, Warren RM, Gey van Pittius NC, et al. A balancing act: efflux/influx in mycobacterial drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(8): 3181-9. doi:10.1128/aac.01577-08
43. Song L, Wu X. Development of efflux pump inhibitors in antituberculosis therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(6): 421-9. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.04.007
44. Laws M, Jin P, Rahman KM. Efflux pumps in Mycobacterium tuberculosis and their inhibition to tackle antimicrobial resistance. *Trends Microbiol*. 2022;30(1): 57-68. doi:10.1016/j.tim.2021.05.001
45. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, et al. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat*. 2012;15(3): 149-61. doi:10.1016/j.drup.2012.04.001
46. Danilchanka O, Pavlenok M, Niederweis M. Role of porins for uptake of antibiotics by Mycobacterium smegmatis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9): 3127-34. doi:10.1128/aac.00239-08
47. Khoshnood S, Taki E, Sadeghifard N, et al. Mechanism of Action, Resistance, Synergism, and Clinical Implications of Delamanid Against Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Front Microbiol*. 2021;12: 717045. doi:10.3389/fmicb.2021.717045
48. Story-Roller E, Maggioncalda EC, Cohen KA, et al. Mycobacterium abscessus and β-Lactams: Emerging Insights and Potential Opportunities. *Front Microbiol*. 2018;9: 2273. doi:10.3389/fmicb.2018.02273
49. Liu Y, Liu T, Xiao K, et al. Effects of Oral Versus Intravenous Linezolid Administration on Treatment Effect and Incidence of Thrombocytopenia in Patients with Severe Infection. *Intensive Care Research*. 2024;4(3): 171-9. doi: 10.1007/s44231-024-00071-w
50. Cocorullo M, Bettoni C, Foiadelli S, et al. Moles of molecules against Mycobacterium abscessus: A review of current research. *Future Pharmacology*. 2023;3(3): 637-63. doi:10.3390/futurepharmacol3030041
51. Deshkar AT, Shirure PA. Bedaquiline: A Novel Diarylquinoline for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Cureus*. 2022;14(8): e28519. doi:10.7759/cureus.28519

BÖLÜM 42

MİKOBAKTERİYEL ENFEKSİYONLARDA YENİ İLAÇ ADAYLARI

Mediha Begüm KAYAR [1]

1. GİRİŞ

Mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisini güçleştiren başlıca etmenler; etkenlerin yavaş çoğalma kinetiği, lipitten zengin ve düşük geçirgenlikli hücre zarfı, konak hücreleri içinde varlığını sürdürebilme yeteneği ve aynı lezyonda farklı metabolik durumlarda bulunan bakteri alt popülasyonlarının eş zamanlı varlığıdır. Kazeöz odaklar ve kaviteler gibi birbirinden farklı mikroçevreler, ilaçların lezyon içindeki dağılımını ve bakterilere ulaşmasını heterojen hâle getirirken, aktif replikasyon göstermeyen veya aralıklı replikasyon gösteren persistan basiller tedavinin sterilizan etkinliğini sınırlandırmaktadır. Bu biyolojik ve mekânsal heterojenite, uzun süreli çoklu ilaç tedavisini gerekli kılan temel etmenlerden biridir.

Antitüberküloz kemoterapinin yaklaşık seksen yıllık geçmişine karşın tüberküloz (TB), yüksek hastalık yükü ve ilaç direnci nedeniyle küresel ölçekte önemini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2024 yılında yaklaşık 10,7 milyon kişi TB hastalığına yakalanmış; çok ilaca dirençli veya rifampisine dirençli TB, yeni tanı alan olguların yaklaşık %3,2'sinde, daha önce tedavi görmüş olguların ise %16'sında saptanmıştır (1). Tedavi sonuçlarında sağlanan ilerlemeye rağmen rejimlerin uzun süreli olması, ilaç toksisiteleri, ilaç–ilaç etkileşimleri ve mevcut ajanlara karşı gelişen direnç, daha kısa, güvenli ve etkili tedavilere duyulan gereksinimi sürdürmektedir.

Antitüberküloz ilaç geliştirme hattı son yıllarda hem aday sayısı hem de moleküler hedef çeşitliliği bakımından belirgin ölçüde genişlemiştir. Ağustos 2025 itibarıyla TB tedavisi amacıyla Faz I–III klinik çalışmalarda değerlendirilen ilaç adayı sayısı 29'a ulaşmıştır (2). Bununla birlikte, bir adayın klinik etkisi yalnızca *in vitro* aktivitesiyle belirlenmez. Farklı metabolik durumdaki bakteri alt popülasyonlarına karşı etkinliği, enfeksiyon bölgesine penetrasyonu, güvenlilik ve tolerans profili, direnç bariyeri ve tedavi rejiminin toplam etkinliğine sağlayacağı katkı da ilaç geliştirme sürecinin temel belirleyicileridir (4).

Yeni ilaçlara duyulan gereksinim TB ile sınırlı değildir. Başta *M. avium* kompleksi ve *M. abscessus* kompleksi olmak üzere tüberküloz dışı mikobakterilerde (TDM), tür ve alt tür düzeyinde farklılık gösteren direnç özellikleri, uzun süreli çoklu ilaç tedavileri ve sınırlı kür oranları önemli sorunlar oluşturmaktadır (3). Bu bölümün odağını, klinik kullanımdaki antitüberküloz ilaçların tek tek incelenmesinden ziyade, klinik ve preklinik geliştirme aşamasındaki yeni antimikobakteriyel adaylar oluşturmaktadır. Bu adaylar; moleküler hedefleri, geliştirme evreleri, mevcut tedavilerin hangi kısıtlılıklarını gidermeyi amaçladıkları ve gelecekteki rejimlerde üstlenebilecekleri roller açısından değerlendirilecektir.

2. ANTİMİKOBAKTERİYEL İLAÇ GELİŞTİRMEDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Güncel antimikobakteriyel ilaç geliştirme çalışmaları, yeni mikobakteriyel hedeflere yönelik bileşiklerin keşfine ve mevcut ilaçların yeniden konumlandırılmasına odaklanmaktadır. Fenotipik taramalar bileşiklerin canlı mikobakteri üzerindeki etkinliğini, hedef temelli taramalar ise belirli protein veya enzimleri inhibe etme gücünü değerlendirir. Genetik ve kimyasal-ge-

[1] Dr. Öğr. Üyesi, GİBTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. begumkayar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9657-5970

DOI: 10.37609/akya.4452.c23024

formülasyonların tek uygulama sonrasında ilaç düzeylerini haftalar veya aylar boyunca sürdürebildiği gösterilmiştir; ancak aktif TB veya TDM enfeksiyonlarındaki klinik yararları henüz netleşmemiştir. Çoklu tedavilerde bileşenlerin etkin düzeylerinin farklı sürelerde korunması direnç seçilimine yol açabilir. İlacın dokuda uzun süre kalması ise toksisite geliştiğinde maruziyetin hızla sonlandırılmasını güçleştirir (39).

Dirençli mikobakteriyel enfeksiyon nedeniyle bakteriyofaj tedavisi uygulanan 20 hastayı içeren bir olgu serisinde, tedaviyle ilişkilendirilen advers reaksiyon bildirilmemiş ve 11 hastada klinik veya mikrobiyolojik yanıt gözlenmiştir. Bununla birlikte hastaların ve kullanılan fajların heterojen olması, eş zamanlı antibiyotik kullanımı ve kontrol grubunun bulunmaması nedeniyle tedavinin etkinliği kesin olarak değerlendirilememektedir. Mevcut veriler, bakteriyofajların özellikle dirençli *M. abscessus* enfeksiyonlarında araştırılmasını desteklemekle birlikte standart tedavinin yerini almasını desteklememektedir (40,41).

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi, deneysel olarak incelenecek hedeflerin, moleküllerin ve kombinasyonların önceliklendirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerle belirlenen bileşiklerin antimikobakteriyel etkinlik, güvenlilik ve farmakokinetik özelliklerinin deneysel çalışmalarla doğrulanması gerekir; klinik yararı gösterilmiş yapay zekâ temelli bir antimikobakteriyel tedavi henüz bulunmamaktadır (42). Tüm genom dizileme ise *M. tuberculosis*'te çok sayıda ilaca ilişkin direnç belirleyicilerinin birlikte incelenmesine olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte nadir mutasyonlara ve yeni ilaçlara ilişkin veriler sınırlı olduğundan genomik sonuçlar, gerektiğinde fenotipik duyarlılık testleri ve klinik yanıtla birlikte değerlendirilmelidir (43).

8. SONUÇ

Antimikobakteriyel ilaç geliştirme alanı; yeni nesil diarilkinolinler, DprE1 ve sitokrom bc_1 kompleksi inhibitörleri, oksazolidinonlar ve yeni hücresel hedeflere yönelen preklinik bileşiklerle önemli ölçüde genişlemiştir. Bununla birlikte mikobakterinin canlılığı için gerekli bir hedefin belirlenmesi veya güçlü *in vitro* etkinlik gösterilmesi, tek başına klinik değeri olan bir ilacın geliştirilmesi için yeterli değildir. Bütün hücre etkinliği, farklı metabolik durumdaki bakteri alt popülasyonlarına ve lezyon kompartımanlarına ulaşma, konak hücrelerine karşı seçicilik, farmakokinetik ve güvenlilik özellikleri, direnç bariyeri ve kombinasyon içindeki katkı birlikte değerlendirilmelidir.

Tüberküloz tedavisindeki kalıcı ilerleme, etkili adayların daha kısa, güvenli ve direnç gelişimini sınırlayan kombinasyonlarda bir araya getirilmesine bağlıdır. TDM enfeksiyonlarında ise türler arasındaki biyolojik ve direnç farklılıkları nedeniyle bir etkende elde edilen sonuçlar diğerlerine doğrudan genellenemez; mevcut kanıtlar özellikle MAC ve *M. abscessus* kompleksi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Konak hedefli ilaçlar, uzun etkili formülasyonlar, bakteriyofajlar ve hesaplamalı yöntemler henüz farklı kanıt düzeylerine sahip araştırma alanlarıdır. Sonuç olarak yeni bir molekülün gerçek değeri, yalnızca etki mekanizmasıyla değil, uygun hasta grubunda doğru kombinasyon ve tedavi süresi içinde güvenli ve kalıcı tedavi başarısına sağladığı katkıyla belirlenmelidir.

9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2025*. Geneva: WHO; 2025.
2. Hoelscher M, Barros-Aguirre D, Dara M, et al. Candidate anti-tuberculosis medicines and regimens under clinical evaluation. *Clinical Microbiology and Infection*. 2024;30:1131–1138. doi:10.1016/j.cmi.2024.06.016.
3. Dartois V, Dick T. Therapeutic developments for tuberculosis and Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2024;23:381–403.
4. Dartois VA, Rubin EJ. Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20:685–701. doi:10.1038/s41579-022-00731-y.
5. Lienhardt C, Brigden G, Castro JL, et al. Target regimen profiles for tuberculosis treatment. *European Respiratory Journal*. 2024;64(1):2302016. doi:10.1183/13993003.02016-2023.
6. Capela R, Moreira R, Lopes F. Target identification in anti-tuberculosis drug discovery. *Molecules*. 2023;28:4653. doi:10.3390/molecules28124653.
7. Li S, Poulton NC, Chang JS, et al. CRISPRi chemical genetics and comparative genomics identify genes mediating drug potency in Mycobacterium tuberculosis. *Nature Microbiology*. 2022;7:766–779. doi:10.1038/s41564-022-01130-y.
8. Sarathy JP, Ragunathan P, Shin J, et al. TBAJ-876 displays bedaquiline-like mycobactericidal potency without retaining the parental drug's uncoupler

activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;64:e01540-19. doi:10.1128/AAC.01540-19.
9. Mudde SE, Ammerman NC, ten Kate MT, et al. Relative contributions of the novel diarylquinoline TBAJ-876 and its active metabolite to the bactericidal activity in a murine model of tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2024;230(6):e1366–e1374. doi:10.1093/infdis/jiae332.
10. Olugbosi M, Beumont M, Lombard L, et al. Protocol for a phase 2, partially blinded, randomized trial assessing the safety and efficacy of sorfequiline or bedaquiline, in combination with pretomanid and linezolid in adult participants with newly diagnosed, drug-sensitive, smear-positive pulmonary tuberculosis (NC-009). *Trials*. 2026;27:102. doi:10.1186/s13063-025-09413-5.
11. Xu J, Converse PJ, Upton AM, et al. Comparative efficacy of the novel diarylquinoline TBAJ-587 and bedaquiline against a resistant Rv0678 mutant in a mouse model of tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021;65:e02418-20. doi:10.1128/AAC.02418-20.
12. Nedelman J, Conradie A, Lombardi A, et al. Pharmacokinetics and safety of TBAJ-587, a novel antimycobacterial diarylquinoline, in healthy participants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2026. doi:10.1128/aac.01930-25.
13. Makarov V, Manina G, Mikusova K, et al. Benzothiazinones kill Mycobacterium tuberculosis by blocking arabinan synthesis. *Science*. 2009;324:801–804. doi:10.1126/science.1171583.
14. Hariguchi N, Chen X, Hayashi Y, et al. OPC-167832, a novel carbostyril derivative with potent antituberculosis activity as a DprE1 inhibitor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;64:e02020-19. doi:10.1128/AAC.02020-19.
15. Dawson R, Diacon AH, Variava E, et al. Efficacy and safety of a 4-month quabodepistat, delamanid, and bedaquiline regimen for drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, randomised, proof-of-concept, non-inferiority, phase 2b/c trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2026. doi:10.1016/S1473-3099(26)00143-X.
16. Heinrich N, de Jager V, Dreisbach J, et al. Safety, bactericidal activity, and pharmacokinetics of the antituberculosis drug candidate BTZ-043 in South Africa (PanACEA-BTZ-043-02): an open-label, dose-expansion, randomised, controlled, phase 1b/2a trial. *The Lancet Microbe*. 2025;6(2):100952. doi:10.1016/j.lanmic.2024.07.015.
17. Chen RH, Burke A, Cho JG, Alffenaar JW, Davies Forsman L. New oxazolidinones for tuberculosis: are novel treatments on the horizon? *Pharmaceutics*. 2024;16(6):818. doi:10.3390/pharmaceutics16060818.
18. Heinrich N, Manyama C, Koele SE, et al. Sutezolid in combination with bedaquiline, delamanid, and moxifloxacin for pulmonary tuberculosis (PanACEA-SUDOCU-01): a prospective, open-label, randomised, phase 2b dose-finding trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025;25(11):1208–1218. doi:10.1016/S1473-3099(25)00213-0.
19. Minja LT, van der Feltz I, Manyama C, et al. Delpazolid in combination with bedaquiline, delamanid, and moxifloxacin for pulmonary tuberculosis (PanACEA-DECODE-01): a prospective, randomised, open-label, phase 2b, dose-finding trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025;25(11):1219–1229. doi:10.1016/S1473-3099(25)00289-0.
20. Lombardi A, Pappas F, Bruinenberg P, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of TBI-223, a novel oxazolidinone, in healthy participants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2025;69:e01542-24. doi:10.1128/aac.01542-24.
21. Janssen S, Upton C, de Jager VR, et al. Telacebec, a potent agent in the fight against tuberculosis: findings from a randomized phase 2 clinical trial and beyond. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2025;211(8):1504–1512. doi:10.1164/rccm.202408-1632OC.
22. Diacon AH, Barry CE, Carlton A, et al. A first-in-class leucyl-tRNA synthetase inhibitor, ganfeborole, for rifampicin-susceptible tuberculosis: a phase 2a open-label, randomised trial. *Nature Medicine*. 2024;30:896–904. doi:10.1038/s41591-024-02829-7.
23. Pieren M, Abáigar Gutiérrez-Solana A, Antonijoan Arbós RM, et al. First-in-human study of alpibectir (BVL-GSK098), a novel potent anti-TB drug. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;79(6):1353–1361. doi:10.1093/jac/dkae107.
24. Zhang B, Li J, Yang X, et al. Crystal structures of membrane transporter MmpL3, an anti-TB drug target. *Cell*. 2019;176:636–648.e13. doi:10.1016/j.cell.2019.01.003.
25. Moreira W, Ngan GJY, Low JL, et al. Target mechanism-based whole-cell screening identifies bortezomib as an inhibitor of caseinolytic protease in mycobacteria. *mBio*. 2015;6:e00253-15. doi:10.1128/mBio.00253-15.
26. Chapman TM, Bouloc N, Buxton RS, et al. Substituted aminopyrimidine protein kinase B (PknB) inhibitors show activity against Mycobacterium tuberculosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012;22(9):3349-3353.
27. Ballinger E, Mosior J, Hartman T, et al. Opposing reactions in coenzyme A metabolism sensitize Mycobacterium tuberculosis to enzyme inhibition. *Science*. 2019;363(6426):eaau8959. doi:10.1126/science.aau8959.
28. Ottavi S, Scarry SM, Mosior J, et al. In vitro and in vivo inhibition of the Mycobacterium tuberculosis phosphopantetheinyl transferase PptT by amidinoureas. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;65(3):1996-2022. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c01565.
29. Wang S, Wang K, Song K, et al. Structures of the Mycobacterium tuberculosis efflux pump EfpA reveal the mechanisms of transport and inhibition. *Nature Communications*. 2024;15:7710. doi:10.1038/s41467-024-51948-9.
30. Dooley KE, Hanna D, Mave V, Eisenach K, Savic RM. Advancing the development of new tuberculosis treatment regimens: the essential role of translational and clinical pharmacology and microbiology. *PLOS*

Medicine. 2019;16(7):e1002842. doi:10.1371/journal.pmed.1002842.
31. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Evaluation of Two to Four Months of Treatment With the Combination Regimens of DBOS and PBOS in Adults With Pulmonary TB. NCT05971602. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05971602. Accessed August 13, 2026.
32. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1):2000535. doi:10.1183/13993003.00535-2020.
33. Ussery XT, Bhatt N, Critchley IA, et al. Randomized study of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of SPR720 for the treatment of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. *Scientific Reports*. 2026;16:10063. doi:10.1038/s41598-026-40505-7.
34. ClinicalTrials.gov. A study of epetraborole in patients with treatment-refractory Mycobacterium avium complex lung disease (EBO-301). Identifier: NCT05327803. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05327803. Accessed August 13, 2026.
35. Phelps GA, Killam BY, Lee RE, et al. Development of second-generation aminomethyl spectinomycins that overcome native efflux in Mycobacterium abscessus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2024;121(2):e2314101120. doi:10.1073/pnas.2314101120.
36. Dartois V, Lan T, Ganapathy US, et al. Next-generation rifamycins for the treatment of mycobacterial infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2025;122(18):e2423842122. doi:10.1073/pnas.2423842122.
37. Zheng L, Qi Q, He Z, et al. Efficacy of PBTZ169 and pretomanid against Mycobacterium avium, Mycobacterium abscessus, Mycobacterium chelonae and Mycobacterium fortuitum in vitro and in vivo. *Infection and Drug Resistance*. 2023;16:1985-1996. doi:10.2147/IDR.S400318.
38. Padmapriyadarsini C, Bhavani PK, Natrajan M, et al. Evaluation of metformin in combination with rifampicin-containing antituberculosis therapy in patients with new, smear-positive pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(3):425-434. doi:10.1093/cid/ciab964.
39. Ammerman NC, Nuermberger EL, Owen A, et al. Potential impact of long-acting products on the control of tuberculosis: preclinical advancements and translational tools in preventive treatment. Clinical Infectious Diseases. 2022;75(Suppl 4):S510–S516. doi:10.1093/cid/ciac672.
40. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. *Nature Medicine*. 2019;25(5):730-733. doi:10.1038/s41591-019-0437-z.
41. Dedrick RM, Smith BE, Cristinziano M, et al. Phage therapy of mycobacterium infections: compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant mycobacterial disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(1):103-112. doi:10.1093/cid/ciac453.
42. Stokes JM, Yang K, Swanson K, et al. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell*. 2020;180(4):688-702.e13. doi:10.1016/j.cell.2020.01.021.
43. The CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project. Prediction of susceptibility to first-line tuberculosis drugs by DNA sequencing. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(15):1403-1415. doi:10.1056/NEJMoa1800474.
44. O'Brien D, Muhi S, Ellis K, et al. An open-label multicenter phase 2 trial of telacebec for adults with Buruli ulcer: the TREAT-BU trial. Open Forum Infectious Diseases. 2026;13(Suppl 1):ofaf695.020. doi:10.1093/ofid/ofaf695.020.
45. TB Alliance. Phase 2 clinical trial results show potential to shorten TB treatment time. November 19, 2025. Available from: https://www.tballiance.org/phase-2-clinical-trial-results-show-potential-to-shorten-tb-treatment-time/. Accessed August 13, 2026.

BÖLÜM 43

ZOONOTİK TÜBERKÜLOZUN ÖNEMİ

Halil PİR [1]

1. GİRİŞ

İnsanlarda Tüberküloz (TB) esas olarak *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium africanum* bakterileri tarafından oluşturulur. Zoonotik Tüberküloz (zTB) ise, genellikle *M. tuberculosis* kompleksi (MTBC) üyesi olan *Mycobacterium bovis* enfeksiyonu ile ilişkilendirilen, insanlarda görülen bir TB türüdür. MTBC'ye ait diğer bakteriler de zTB'ye neden olabilir; bunlar arasında *Mycobacterium caprae* ve *Mycobacterium orygis*'de bulunmaktadır. Farklı MTBC türlerinin zararlı etkisi insan sağlığının ötesine geçmektedir, çünkü bunlar aynı zamanda sığırların ve diğer hayvan türlerinin sağlığını da etkilemekte ve bunun sonucunda geçim kaynakları, hayvan temelli endüstriyel gıda sistemleri ve bizon, gergedan, aslan, hatta yüksek tehdit altındaki Afrika yaban köpekleri gibi birçok ikonik tür dahil olmak üzere yaban hayatı türlerinin korunması üzerinde etkisi olmaktadır (1). *M. bovis'in* neden olduğu Sığır Tüberkülozu (bTB), öncelikle hayvanları etkileyen zoonotik bir hastalıktır. Ana konaklar sığırlar olmakla birlikte, hastalık birçok başka çiftlik ve yabani hayvanlarda da bildirilmiştir (2). MTBC'nin zoonotik potansiyeli, insanlarda *M. bovis* enfeksiyonlarının ve insanlara uyum sağlamış *M. tuberculosis* suşlarının sığır, domuz, deve, koyun ve keçilerde tespit edilmesiyle gösterilmiştir (3). Tüm TB vakalarının yaklaşık %37'sini taşıyan Güney Asya'da, son kanıtlar *M. orygis*'in zTB'nin baskın nedeni olduğunu ve *M. bovis*'in neredeyse hiç bulunmadığını göstermiştir (4, 5). *M. caprae*, enfekte keçilerden ve diğer çiftlik hayvanlarından sıklıkla bulaşmakta ve ağırlıklı olarak Avrupa'da görülmektedir. *M. pinnipedii*, foklar ve deniz aslanlarıyla yakın temas halindeki insanlarda hastalığa neden olmakta ve *M. tuberculosis*'in girişinden önce sömürge öncesi Güney Amerika'da insanlarda TB'ye neden olmuştur. Birçok rapor, TB'nin insanla ilişkili soylarının (*M. tuberculosis sensu stricto*) ülkelerdeki (örneğin Etiyopya) çiftlik hayvanlarında TB'ye neden olabileceğini göstermiştir, öyle ki bu insanla ilişkili soyların hayvanlardan insanlara geri bulaşması, SARS-CoV-2'de çiftlik vison'larından gözlemlendiği gibi meydana gelebilir. Toplu olarak, bu bulgular zTB'nin *M. bovis*'e bağlı insan Tüberkülozu olarak mevcut dar tanımının, hayvanlardan kaynaklanan TB'nin tam spektrumunu yakalayamadığını göstermektedir (6).

Zoonotik TB insidansı bazı bölgelerde ve ülkelerde diğerlerine göre daha yüksektir; özellikle büyükbaş hayvan sayısı (*M. bovis*'in başlıca kaynağı) ile insanlar arasında yakın bir ilişki olduğu ve süt ile süt ürünlerinin sıklıkla pastörize edilmeden tüketildiği yerlerde bu oran daha fazladır (1). Hayvanlardaki TB yükü ülkeler ve kıtalar arasında önemli ölçüde değişiklik göstermektedir; bu durum, yaygın hayvancılık sistemlerindeki farklılıklarla uyumludur. Mevcut zTB durumuna ilişkin veri kalitesi ve temsiliyet konusundaki sınırlamalara rağmen, bazı çalışmalarda bildirilen vaka oranları endişe vericidir. Örneğin, ABD'de *M. bovis* yıllık insan Tüberkülozu vakalarının %1,4'ünü oluşturmaktadır; ancak ABD'de yurtdışı doğumlu nüfusun yoğun olduğu bölgelerde (çoğunlukla Hispanik insanlar ve ABD ile Meksika sınır bölgesi boyunca yaşayan iki uluslu sakinler), insanlarda *M. bovis* prevalansı istikrarlı bir şekilde artmaktadır (7-9). ABD'nin San Diego (Kaliforniya) şehrinde, *M. bovis*'in çocuklardaki TB vakalarının %45'ini ve yetişkin TB vakalarının %6'sını oluşturmuştur (7, 8).

[1] Dr. Veteriner Hekim, Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, halilpir.hp@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9078-3122
DOI: 10.37609/akya.4452.c23025

çeşitliliği ve karmaşıklığı hakkındaki anlayışımız genişledikçe, TB'nin tüm formlarını teşhis etme, tedavi etme ve önleme yaklaşımımız da aynı hızla gelişmeye devam etmelidir (6).

Sığır Tüberkülozu, özellikle hayvancılık sektörünün büyüdüğü gelişmekte olan ülkelerde, hayvan sağlığı ve halk sağlığı açısından önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Daha hassas tanı tekniklerinin uygulanması, kontrol çalışmalarının entansif süt çiftliklerine odaklanması, halk sağlığı önlemlerinin güçlendirilmesi ve hayvan ile insan TB takibi ve kontrol programlarını entegre eden Tek Sağlık yaklaşımının benimsenmesi önerilmektedir. Gelecekteki araştırmalarda, insanlar ve sığırlar arasındaki bulaş dinamikleri incelemeli ve farklı üretim sistemlerine yönelik kontrol stratejileri değerlendirilmelidir. Ayrıca, hem ulusal hem de küresel düzeyde zTB yükünün yıllık insidansını elde etmek için, zTB vaka sayısının tahminini bildirmek amacıyla doğru sürveyans yaklaşımları ve laboratuvar yöntemleri uygulanmalıdır.

Kanıtlar, çalışmalar arasında TB tespit oranlarında önemli bir değişkenlik olduğunu ve bunun coğrafi bölge, tanı yöntemleri ve örnek türü gibi faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Bu bulgular, zTB bulaş dinamiklerinin karmaşıklığını ve önleme stratejilerinin özelleştirilmesinin kritik önemini vurgulamaktadır. Temel önlemler arasında, *M. bovis* gibi patojenleri ortadan kaldırmak için pastörizasyon uygulamalarının yaygın olarak hayata geçirilmesi, rutin test ve aşılama ile hayvanların daha etkin şekilde izlenmesi ve toplumların çiğ süt tüketiminin riskleri konusunda bilinçlendirilmesi için hedefe yönelik kamuoyu bilgilendirme kampanyaları yer almaktadır. Özellikle kayıt dışı süt ürünleri piyasalarında gıda güvenliği mevzuatının güçlendirilmesi de zTB yaygınlığının azaltılmasında önemli rol oynayacaktır (26). Halk arasında süt kaynaklı enfeksiyonlara yönelik farkındalık, birden fazla hedefi vurabilecek bir ok gibidir. Süt üreticilerine, sütle ilgilenenlere ve tüketicilere; yaygın süt kaynaklı hastalıklar, bunların potansiyel tehlikeleri ve önleme stratejileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Sığır Tüberkülozunu kontrol altına almak için önlemler uygulanmalıdır; çünkü bu zoonotik hastalık, önemli sayıda insanın hem sağlığını hem de ekonomisini, ayrıca hayvanların sağlığını ve refahını olumsuz etkilemeye devam etmektedir. TB kontrolünde Tek Sağlık yaklaşımının ve veteriner hizmetlerinin güçlendirilmesi gereklidir. Son olarak, hem bTB'nin hem de zTB'nin tanısı ve önlenmesi için yeni teknolojilere yönelik araştırmalara yapılacak yatırıma öncelik verilmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Kock R, Michel AL, Yeboah-Manu D, et al. Zoonotic tuberculosis – the changing landscape. *Int J Infect Dis*. 2021; (113), S68-S72 doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.091
2. Radostits OM, Done S. *Veterinary Medicine a Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*. 10th Edn. Edinburg: Saunders-Elsevier, 2007:pp.1007–1014.
3. Fromsa A, Conlan, A J, Srinivasan S, et al. Bovine tuberculosis in Central Ethiopian slaughterhouses and the identification of causative mycobacteria by multiplex real-time PCR. *BMC microbiology,* 2024;24(1), 394. doi: 10.1186/s12866-024-03543-7
4. Duffy SC, Srinivasan S, Schilling MA, et al. Reconsidering Mycobacterium bovis as a proxy for zoonotic tuberculosis: a molecular epidemiological surveillance study. *The Lancet Microbe*, 2020;1(2), e66-e73. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30038-0
5. WHO. *Global tuberculosis report 2023.* (10.02.2026 tarihinde https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023 adresinden ulaşılmıştır.)
6. Duffy SC, Marais B, Kapur V, et al. Zoonotic tuberculosis in the 21st century. *The Lancet Infectious Diseases*, 2024;24(4), 339-341. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00059-8
7. Rodwell TC, Moore M, Moser KS, et al. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities,United States. *Emerg Infect Dis*, 2008; 14: 909–16. doi: 10.3201/eid1406.071485
8. Rodwell TC, Kapasi AJ, Moore M, et al. Tracing the origins of *Mycobacterium bovis* tuberculosis in humans in the USA to cattle in Mexico using spoligotyping. *Int J Infect Dis*, 2010; 14: e129–35. doi: 10.1016/j.ijid.2009.11.037
9. Gallivan M, Shah N, Flood J. Epidemiology of human *Mycobacterium bovis* disease, California, USA, 2003–2011. *Emerg Infect Dis*, 2015; 21: 435–43. doi: 10.3201/eid2103.141539
10. WHO. *Global tuberculosis report 2020.* (28.10.2025 tarihinde https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131 adresinden ulaşılmıştır.)
11. Yang H, Ruan X, Li W, et al. Global, regional, and national burden of tuberculosis and attributable risk factors for 204 countries and territories, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Diseases 2021 study. *BMC Public Health*, 2024;24(1), 3111. doi: 10.1186/ s12889-024-20664-w
12. Gagneux S. Ecology and Evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology.* 2018;16(4): 202–213. doi: 10.1038/nrmicro.2018.8.

13. Bernitz N, Kerr TJ, Goosen WJ, et al. Review of Diagnostic Tests for Detection of *Mycobacterium bovis* Infection in South African Wildlife. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021 (8). doi: 10.3389/fvets.2021.588697
14. O'Connor CM, Abid M, Walsh AL, et al. Cat-to-Human Transmission of *Mycobacterium bovis*, *United Kingdom. Emerging Infectious Diseases*. 2019;25(12):2284-2286. doi:10.3201/eid2512.190012.
15. De la Rua-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis,* 2006;86(2), 77-109. doi: 10.1016/j.tube.2005.05.002
16. Caminiti A, Pelone F, Battisti S, et al. Tuberculosis, brucellosis and leucosis in cattle: a cost description of eradication programmes in the region of Lazio, Italy. *Transboundary and emerging diseases*, 2017;64(5), 1493-1504. doi:10.1111/tbed.12540
17. Wilkins MJ, Meyerson J, Bartlett PC, et al. Human *Mycobacterium bovis* infection and bovine tuberculosis outbreak, Michigan, 1994–2007. *Emerging infectious diseases*, 2008;14(4), 657. doi:10.3201/eid1404.070408
18. Godwin E JO, Chandrasekaran V, Smah AC, et al. Emerging infectious food system related zoonotic foodborne disease–a threat to global food safety and nutrition security. *In Foodborne pathogens-recent advances in control and detection*. 2023. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.107299
19. WHO. *Roadmap for zoonotic tuberculosis (2017).* (06.12.2025 tarihinde https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/ roadmap-zoonotic-tb.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
20. Kapoor S, Goel AD, JainV. Milk-borne diseases through the lens of one health. *Frontiers in Microbiology*. 2023; 14, 1041051. doi: 10.3389/fmicb.2023.1041051
21. Collins ÁB, Floyd S, Gordon SV, et al. Prevalence of Mycobacterium bovis in milk on dairy cattle farms: An international systematic literature review and meta-analysis. *Tuberculosis*. 2022;132, 102166. doi: 10.1016/j.tube.2022.102166
22. Moyo M, Lebina L, Milovanovic M, et al. Tuberculosis patients at the human-animal interface: Potential zooanthroponotic and zoonotic transmission. *One Health*, 2021;13, 100319. doi:10.1016/j.onehlt.2021.100319
23. Mekonnen GA, Conlan AJK, Berg S, et al. Dynamics and risk of transmission of bovine tuberculosis in the emerging dairy regions of Ethiopia. *Epidemiology & Infection*, 2021;149, e69, 1–9. doi: 10.1017/S0950268821000480
24. Olea-Popelka F, Muwonge A, Perera A, et al. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*—a call for action. *The Lancet Infectious Diseases*, 2017, 17(1), e21-e25. doi: 10.1016/s1473-3099(16)30139-6
25. Xia Z, Su B, Tu C, et al. Single-tube protocol for culture-independent spoligotyping of *Mycobacterium tuberculosis* based on MeltArray. *Journal of Clinical Microbiology*, 2024;62(1), e01183-23. doi: 10.1128/jcm.01183-23
26. Sabuz SH, Jahan I, Debnath BK, et al. Zoonotic Tuberculosis and Dairy Products: Comprehensive Meta-Analysis of Prevalence and Public Health Implications. *Veterinary Medicine and Science*, 2025;11(5), e70556. doi: 10.1002/vms3.70556
27. Doyle LP, Courcier EA, Gordon AW, et al. Northern Ireland farm-level management factors for recurrent bovine tuberculosis herd breakdowns. *Epidemiology & Infection*, 2022;150, e176. doi: 10.1017/S0950268822001479
28. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *Bmj (Clinical Research Ed.)*. 2014;349. doi: 10.1136/bmj.g4643
29. Costard S, Espejo L, Groenendaal H, et al. Outbreakrelated disease burden associated with consumption of unpasteurized cow's milk and cheese, United States, 2009-2014. *Emerg. Infect. Dis*. 2017;23, 957–996. doi: 10.3201/eid2306.151603
30. Ashford DA, Whitney E, Raghunathan P, et al. Epidemiology of selected mycobacteria that infect humans and other animals. *Rev. Sci. Tech. Int. Off. Epizoot.* 2001;20, 325–337. doi: 10.20506/rst.20.1.1266
31. Macedo Couto R, Ranzani OT, Waldman, EA. Zoonotic tuberculosis in humans: control, surveillance, and the one health approach. *Epidemiologic reviews*, 2019;41(1), 130-144. doi: 10.1093/epirev/mxz002

BÖLÜM 44

SIĞIR TÜBERKÜLOZUNUN BULAŞ YOLLARI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Fatih BÜYÜK [1]
Yaren ERSOY [2]

1. GİRİŞ

Sığır tüberkülozu, başlıca etkeni *Mycobacterium bovis* olan, kronik seyirli ve zoonotik karakterde önemli bir enfeksiyöz hastalıktır. Sığır başta olmak üzere birçok evcil ve yabani memelileri etkileyebilir; enfekte hayvanlarda akciğer, lenf düğümleri ve diğer organlarda tüberkül adı verilen granülomatöz lezyonlar oluşur. Bu lezyonlar, hayvanların sağlık durumunu bozmakla kalmaz, aynı zamanda verim kayıplarına ve ekonomik zararlara yol açar (1).

Hastalığın zoonotik özelliği, insan sağlığı açısından ciddi riskler oluşturur. İnsanlara bulaş çoğunlukla pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile olurken, nadiren solunum yoluyla veya kontamine materyallerle doğrudan temas sonucu da enfeksiyon gelişebilir. Özellikle Veteriner Hekimler, mezbaha çalışanları, çiftlik işçileri ve bağışıklık sistemi zayıf bireyler yüksek risk altındadır. Bu nedenle sığır tüberkülozu hem Veteriner Hekimlik hem de halk sağlığı açısından çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir (2).

Bu bölümde, sığır tüberkülozunun bulaş yolları, enfeksiyonun sürü ve insan popülasyonları üzerindeki yayılım mekanizmaları detaylı olarak ele alınacak, ayrıca hastalığın epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörleri değerlendirilecektir. Böylece, hastalıkla mücadelede uygulanacak kontrol stratejilerinin önemi ve gerekliliği daha iyi anlaşılacaktır.

2. TANIMI

Sığır tüberkülozu, başlıca etkeni *M. bovis* olan, kronik seyirli, bulaşıcı ve zoonotik özellik taşıyan önemli bir hastalıktır. Enfekte hayvanlarda genellikle akciğerler, lenf düğümleri ve diğer organlarda tüberkül adı verilen granülomatöz lezyonlar oluşur. Bu lezyonlar, hastalığın ilerlemesiyle birlikte organ fonksiyonlarını bozabilir ve genel sağlık durumunu olumsuz etkileyebilir (3).

Sığır tüberkülozu sadece sığırlarda değil, çok çeşitli evcil ve yabani memelilerde de enfeksiyona yol açabilir. Özellikle insanlara bulaşma potansiyeli, hastalığı hem halk sağlığı hem de gıda güvenliği açısından kritik hale getirir. İnsanlarda bulaş çoğunlukla pastörize edilmemiş süt ve ürünlerinin tüketimiyle olurken, nadiren solunum yoluyla veya doğrudan temasla da gerçekleşebilir (2).

Hastalığın tanısı canlı hayvanlarda genellikle tüberkülin deri testi ile yapılır; ancak kesin tanı kültür, PCR veya histopatolojik incelemelerle doğrulanır. Klinik belirtiler sinsi ve yavaş geliştiği için çoğu zaman tanı geç konulmakta, bu da enfekte hayvanların uzun süre bulaştırıcı olarak sürü içinde kalmasına ve hastalığın yayılmasına neden olmaktadır (4).

3. TARİHÇESİ

Tüberküloz, insanlık tarihinin en eski ve en yaygın bulaşıcı hastalıklarından biridir. Arkeolojik ve paleopatolojik bulgular, bu hastalığın binlerce yıldır hem insanlarda hem de hayvanlarda var olduğunu göstermektedir (5). Sığır tüberkülozu, özellikle hayvanların evcilleştirilmesi ve sürü hâlinde yetiştirilmesiyle birlikte yaygınlık kazanmıştır ve ekonomik açıdan da önemli kayıplara yol açmıştır (6).

[1] Prof. Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji AD., fatihbyk08@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3278-4834
[2] Arş. Gör., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji AD., yarenbvet@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8004-3398
DOI: 10.37609/akya.4452.c23026

Multidisipliner yaklaşımlar ve süreklilik arz eden programlarla hastalığın kontrol altına alınması mümkündür.

10. KAYNAKLAR

1. Sawyer J, Rhodes S, Jones GJ, et al. *Mycobacterium bovis* and its impact on human and animal tuberculosis. *Journal of Medical Microbiology*. 2023;72(11). doi: 10.1099/jmm.0.001769
2. Devi KR, Lee LJ, Yan LT, et al. Occupational exposure and challenges in tackling *M. bovis* at human-animal interface: A narrative review. *The International Archives of Occupational and Environmental Health.* 2021;94(6):1147-1171. doi: 10.1007/s00420-021-01677-z
3. Borham M, Oreiby A, El-Gedawy A, et al. Review on bovine tuberculosis: An emerging disease associated with multidrug-resistant *Mycobacterium* species. *Pathogens*. 2022;11(7):715. doi: 10.3390/pathogens11070715
4. Borham M, Oreiby A, El-Gedawy A, et al. *Diagnosis of Bovine Tuberculosis. Encyclopedia*. 2025. (12 Aralık 2025 tarihinde https://encyclopedia.pub/entry/38795 adresinden ulaşılmıştır).
5. Buzic I, Giuffra V. The paleopathological evidence on the origins of human tuberculosis: A review. *The Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2020;61(1 Suppl 1):E3-E8. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.1s1.1379
6. The Center for Food Security and Public Health (CFSPH). (Last updated: October 2019). Zoonotic Tuberculosis in Mammals, including Bovine and Caprine Tuberculosis. Retrieved from Center for Food Security and Public Health. (10 Aralık 2025 tarihinde https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/bovine_tuberculosis.pdf adresinden ulaşılmıştır).
7. Schiller I, Waters WR, Vordermeier HM, et al. Bovine tuberculosis in Europe from the perspective of an officially tuberculosis free country: Trade, surveillance and diagnostics. *Veterinary Microbiology*. 2011;151(1-2):153-159. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.02.039. Erratum in: *Veterinary Microbiology.* 2012;155(2-4):448.
8. Yüksel Ö, Özen A. Türkiye'de sığır tüberkülozunun kontrolü ve eradikasyonuna yönelik çalışmaların tarihi. *The Journal of Sivas Cumhuriyet University Institute of Health Sciences.* 2021;6(3):201-214.
9. Caminiti A, Pelone F, LaTorre G, et al. Control and eradication of tuberculosis in cattle: A systematic review of economic evidence. *Veterinary Record.* 2016;179(3):70-75. doi: 10.1136/vr.103616
10. Şentürk B, Akçay A, Sarıözkan S. Estimating the cost of bovine tuberculosis at the public and farm levels: The case of Samsun Province, Turkey. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*. 2020;5(2):64-68.
11. Mia MM, Hasan M, Pory FS. Occupational exposure to livestock and risk of tuberculosis and brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *One Health*. 2022;15:100432. doi: 10.1016/j.onehlt.2022.100432
12. Gallivan M, Shah N, Flood J. Epidemiology of human *Mycobacterium bovis* disease, California, USA, 2003-2011. *Emerging Infectious Diseases.* 2015;21(3):435-443. doi: 10.3201/eid2103.141539
13. Kim NY, Kim DY, Chu J, et al. *pncA* large deletion is the characteristic of pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* belonging to the East Asian lineage. *Infection & Chemotherapy*. 2023;55(2):247-256. doi:10.3947/ic.2023.0037
14. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report (2020). Geneva: World Health Organization; 2020. (10 Aralık 2025 tarihinde https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/b1692b45-a92a-4871-8392-72080827ea6d/content adresinden ulaşılmıştır).
15. World Health Organization (WHO), World Organisation for Animal Health (WOAH), Food and Agricultural Organization (FAO) of the United Nations, The International Union Against TB and Lung Disease (IUATLD). A Roadmap for Zoonotic Tuberculosis (2017). (10 Aralık 2025 tarihinde http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259229/9789241513043-eng.pdf;jsessionid=128997632CBEDCBBD8782EC540C238C8?sequence=1 adresinden ulaşılmıştır).
16. Göker M, Christensen H, Fingerle V, et al. List of recommended names for bacteria of medical importance: report of the Ad Hoc Committee on mitigating changes in prokaryotic nomenclature. *The International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2025;75:6943. doi: 10.1099/ijsem.0.006943
17. Wayne LG, Kubica GP. The Mycobacteria. In: Sneath PHA, Holt JG (eds) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology.* Vol. 2. Baltimore Md: The Williams & Wilkins Co; 1986. p. 1435-1457.
18. Rodriguez-Morales AJ, Castañeda-Hernández DM. Bacteria: *Mycobacterium bovis*. *Encyclopedia of Food Safety.* 2014;1:468-475. doi: 10.1016/B978-0-12-378612-8.00103-7
19. Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, et al. *Veterinary microbiology and microbial disease*, John Wiley & Sons, Oct 2011.
20. Patterson J, Grooms D. Diagnosis of bovine tuberculosis: Gross necropsy, histopathology, and acid-fast staining. *Michigan State University – Extension.* 2000;35:1-2.
21. Niemann S, Richter E, Rüsch-Gerdes S. Differentiation among members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by molecular and biochemical features: evidence for two pyrazinamide-susceptible subtypes of *M. bovis*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38(1):152-157. doi: 10.1128/JCM.38.1.152-157.2000
22. Radostits O, Blood D, Gray C. *Veterinary medicine, a text book of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*. 8th ed, London, Ballier Tindals; 2007. p. 830-838.
23. Palmer MV, Thacker TC, Waters WR, et al.

Mycobacterium bovis: A model pathogen at the interface of livestock, wildlife, and humans. *Veterinary Medicine International.* 2012;2012:236205. doi: 10.1155/2012/236205
24. Palmer MV, Waters WR, Whipple DL. Aerosol delivery of virulent *Mycobacterium bovis* to cattle. *Tuberculosis*. 2002;82(6):275-282. doi: 10.1054/tube.2002.0341
25. Gannon BW, Hayes CM, Roe JM. Survival rate of airborne *Mycobacterium bovis*. *Research in Veterinary Science.* 2007;82(2):169-172. doi: 10.1016/j.rvsc.2006.07.011
26. Serrano M, Sevilla IA, Fuertes M, et al. Different lesion distribution in calves orally or intratracheally challenged with *Mycobacterium bovis*: Implications for diagnosis. *Veterinary Research.* 2018;49(1):74. doi: 10.1186/s13567-018-0566-2
27. Allen AR, Ford T, Skuce RA. Does *Mycobacterium tuberculosis* var. *bovis* survival in the environment confound bovine tuberculosis control and eradication? A literature review. *Veterinary Medicine International.* 2021;2021:8812898. doi: 10.1155/2021/8812898
28. Phillips CJ, Foster CR, Morris PA, et al. The transmission of *Mycobacterium bovis* infection to cattle. *Research in Veterinary Science.* 2003;74(1):1-15. doi: 10.1016/s0034-5288(02)00145-5
29. Fitzgerald SD, Kaneene JB. Wildlife reservoirs of bovine tuberculosis worldwide: Hosts, pathology, surveillance, and control. *Veterinary Pathology.* 2013;50(3):488-499. doi: 10.1177/0300985812467472
30. Sinclair J, New D, Neill M. Bovine TB in New Zealand - journey from epidemic towards eradication. *Irish Veterinary Journal.* 2023;76(Suppl 1):21. doi: 10.1186/s13620-023-00248-7
31. Ní Bhuachalla D, Corner LA, More SJ, et al. The role of badgers in the epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection (tuberculosis) in cattle in the United Kingdom and the Republic of Ireland: Current perspectives on control strategies. *Veterinary Medicine***.** 2014;6:27-38. doi: 10.2147/VMRR.S53643
32. Crispell J, Cassidy S, Kenny K, et al. *Mycobacterium bovis* genomics reveals transmission of infection between cattle and deer in Ireland. *Microbial Genomics.* 2020;6(8):mgen000388. doi: 10.1099/mgen.0.000388
33. Nishi JS, Shury T, Elkin BT. Wildlife reservoirs for bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) in Canada: Strategies for management and research. *Veterinary Microbiology.* 2006;112(2-4):325-338. doi: 10.1016/j.vetmic.2005.11.013
34. Müller B, Dürr S, Alonso S, et al. Zoonotic *Mycobacterium bovis*–induced tuberculosis in humans. *Emerging Infectious Diseases.* 2013;19(6):899-908. doi: 10.3201/eid1906.120543
35. World Organisation for Animal Health - The World Animal Health Information System (WOAH-WAHIS). Bovine Tuberculosis (2025). (15 Aralık 2025 tarihinde https://wahis.woah.org/#/dashboards/qd-dashboard adresinden ulaşılmıştır).
36. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. Sığır Tüberkülozu ile Mücadele Yönetmeliği. 31 Mayıs 2024 Cuma, Sayı: 32562. (10 Aralık 2025 tarihinde https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2024/05/20240531-14.htm adresinden ulaşılmıştır).
37. Broughan JM, Judge J, Ely E, et al. A review of risk factors for bovine tuberculosis infection in cattle in the UK and Ireland. *Epidemiology & Infection.* 2016;144(14):2899-2926. doi: 10.1017/S095026881600131X
38. Dejene SW, Heitkönig IMA, Prins HHT, et al. Correction: Risk factors for bovine tuberculosis (bTB) in cattle in Ethiopia. *PLOS ONE* 2017;12(4): e0176654. doi: 10.1371/journal.pone.0176654
39. Wiseman J, Cassidy JP, Gormley E. The problem that residual *Mycobacterium bovis* infection poses for the eradication of bovine tuberculosis. *The Veterinary Journal.* 2024;308:106266. doi: 10.1016/j.tvjl.2024.106266
40. Ryser-Degiorgis MP, Pewsner M, Angst C. Joining the dots - understanding the complex interplay between the values we place on wildlife, biodiversity conservation, human and animal health: A review. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde.* 2015;157(5):243-253. doi: 10.17236/sat00018
41. Barron MC, Nugent G, Cross ML. Importance and mitigation of the risk of spillback transmission of *Mycobacterium bovis* infection for eradication of bovine tuberculosis from wildlife in New Zealand. *Epidemiology & Infection.* 2013;141(7):1394-406. doi: 10.1017/S0950268812002683
42. Torres-Gonzalez P, Soberanis-Ramos O, Martinez-Gamboa A, et al. Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattle infected by *Mycobacterium bovis*. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2013;7(4):e2177. doi: 10.1371/journal.pntd.0002177
43. Roy Á, Gómez-Barroso D, Cruz-Ferro E, et al. Spatiotemporal distribution and clinical characteristics of zoonotic tuberculosis, Spain, 2018-2022. *Emerging Infectious Diseases.* 2025;31(7):1344-1352. doi:10.3201/eid3107.250031
44. Taye H, Alemu K, Mihret A, et al. Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* lineages and strain clustering within urban and peri-urban settings in Ethiopia. *PLoS One*. 2021;16(7):e0253480. doi: 10.1371/journal.pone.0253480
45. World Organisation for Animal Health (WOAH). Guidelines for the control of *Mycobacterium tuberculosis* complex in livestock. Beyond test and slaughter. Paris, 37 pp, 2024. (15 Aralık 2025 tarihinde https://doi.org/10.20506/woah.3538 adresinden ulaşılmıştır).
46. Voller C, Perrin LD, Gibbens JC, et al. Can biosecurity on farms reduce bovine tuberculosis risks in cattle in England? A review of observational and literature-based evidence. *Veterinary Record*. 2025; e4912. doi: 10.1002/vetr.4912
47. Ribeiro-Lima J, Schwabenlander S, Oakes M, et al. Risk profiling of cattle farms as a potential tool in risk-based surveillance for *Mycobacterium bovis* infection among cattle in tuberculosis-free areas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2016;248:1404-1413. doi: 10.2460/javma.248.12.1404

48. Napp S, Ciaravino G, Pérez de Val B, et al. Evaluation of the effectiveness of the surveillance system for tuberculosis in cattle in Spain. *Preventive Veterinary Medicine.* 2019;173:104805. doi: 10.1016/j.prevetmed.2019.104805
49. Waters WR, Palmer MV, Buddle BM, et al. Bovine tuberculosis vaccine research: Historical perspectives and recent advances. *Vaccine*. 2012;30(16):2611-2622. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.02.018
50. Palmer MV, Hwang S, Kanipe C, et al. Immune responses of cattle vaccinated by various routes with *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG). *BMC Veterinary Research.* 2025;21(1):19. doi: 10.1186/s12917-024-04452-7
51. Whelan A, Jones G, Vordermeier M. DIVA reagents for bovine tuberculosis vaccines in cattle. *Expert Review of Vaccines.* 2011;10(1):1083-1091. doi: 10.1586/erv.11.22
52. Jones GJ, Konold T, Hurley S, et al. Test performance data demonstrates utility of a cattle DIVA skin test reagent (DST-F) compatible with BCG vaccination. *Scientific Reports.* 2022;12:12052 (2022). doi: 10.1038/s41598-022-16092-8
53. Chauhan AS, George MS, Lindahl J, et al. Community, system and policy level drivers of bovine tuberculosis in smallholder periurban dairy farms in India: A qualitative enquiry. *BMC Public Health.* 2019;19(1):301. doi: 10.1186/s12889-019-6634-3
54. Phiri A, Likulunga E, Chauwa A, et al. Knowledge and awareness of bovine tuberculosis associated with raw milk and under-cooked meat contamination among cattle farmers in selected parts of Zambia. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2025;19(4):e0012870. doi: 10.1371/journal.pntd.0012870

BÖLÜM 45

ZOONOTİK TÜBERKÜLOZDA ETKENLER, KONTROL YAKLAŞIMLARI VE TANI

Zafer SAYIN [1]
Efsun Melike SAYIN [2]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), insanlık tarihinin en eski ve en önemli enfeksiyon hastalıklarından biri olup, binlerce yıldır insan toplumlarını etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Arkeolojik bulgular, antik Mısır mumyalarında tüberküloza ait patolojik değişikliklerin bulunduğunu ve hastalığın tarih boyunca yaygın olarak görüldüğünü göstermektedir. *Mycobacterium tuberculosis* ve onun içinde yer aldığı *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) üyeleri, hem insanlarda hem de çeşitli hayvan türlerinde enfeksiyon oluşturabilen patojenlerdir. Tüberkülozun kronik seyirli, granülomatöz karakterde bir enfeksiyon olması ve uzun süre latent kalabilmesi, hastalığın epidemiyolojisini ve kontrolünü oldukça karmaşık hale getirmektedir (1).

Dünya genelinde tüberküloz halen en önemli bulaşıcı hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlara göre her yıl yaklaşık 10 milyondan fazla insan tüberküloza yakalanmakta ve 1 milyondan fazla kişi hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (2). Bu veriler, antibiyotik tedavilerinin ve küresel kontrol programlarının uygulanmasına rağmen tüberkülozun küresel sağlık sistemi üzerindeki yükünün halen oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde sağlık hizmetlerine erişim sorunları, yoğun nüfus hareketleri, HIV enfeksiyonu ve antimikrobiyal direnç gibi faktörler tüberküloz kontrolünü daha da zorlaştırmaktadır (3).

TB'nin 2030'a kadar sona erdirilmesi Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri arasında yer almaktadır (4). DSÖ'nün 2025 raporuna göre, TB dünya genelinde enfeksiyon kaynaklı ölümlerin başlıca nedeni haline gelmiş ve 8,2 milyon yeni vaka bildirilmiştir. COVID-19'un yükselişi, tüberkülozun öngörüsünü daha da artırmış ve önümüzdeki beş yılda beklenen vaka sayısını artırmış, bu da %20'lik ek bir ölüm oranına yol açmıştır (2).

2. ZOONOTİK TÜBERKÜLOZ ETKENLERİ

Tüberkülozun insan sağlığı üzerindeki etkileri çoğunlukla *M. tuberculosis* ile ilişkilendirilse de hayvan kaynaklı enfeksiyonlar da önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Geçmişte zoonotik tüberküloz (zTB), yalnızca *Mycobacterium bovis*'in neden olduğu insan enfeksiyonu olarak tanımlanırken, günümüzde zTB'nin, hayvanlara uyum sağlamış soyların neden olduğu ve enfekte hayvanlardan insanlara bulaşan bir TB formu olduğu kabul edilmektedir. Bu enfeksiyonların etiyolojisinde yer alan mikroorganizmalar, genetik olarak birbirine oldukça yakın türlerden oluşan MTBC içerisinde yer almaktadır. Bu kompleks içerisinde yer alan türler arasında genetik benzerlik oranı %99'dan fazla olup, genomik analizler bu mikroorganizmaların ortak bir evrimsel kökenden türediğini göstermektedir. MTBC üyeleri filogenetik ola-

[1] Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji AD., zafersayin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6096-4440
[2] Dr., Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji AD., ORCID iD: 0000-0002-3237-9073
DOI: 10.37609/akya.4452.c23027

8. KAYNAKLAR

1. Fareed, Zahid, et al. "A one health-focused literature review on bovine and zoonotic tuberculosis in Pakistan from the past two decades: challenges and way forward for control." *One Health* 18 (2024): 100763.
2. World Health Organization. WHO global tuberculosis report. 2025. https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025
3. Pawlowski, Andrzej, et al. "Tuberculosis and HIV co-infection." *PLoS pathogens* 8.2 (2012): e1002464.
4. World Health Organization. Gear up to end TB—introducing the WHO End TB Strategy. 2015. http://www.who.int/tb/EndTBadvocacy_brochure/en/
5. Türkiye'de Zoonotik Tüberküloz Mevcut Durum Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ankara 2022
6. Müller, Borna, et al. "Zoonotic *Mycobacterium bovis*–induced tuberculosis in humans." *Emerging infectious diseases* 19.6 (2013): 899.
7. Pérez-Lago, Laura, Yurena Navarro, and Darío García-de-Viedma. "Current knowledge and pending challenges in zoonosis caused by *Mycobacterium bovis*: a review." *Research in veterinary science* 97 (2014): S94-S100.
8. Olea-Popelka, Francisco, et al. "Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*—a call for action." *The Lancet Infectious Diseases* 17.1 (2017): e21-e25.
9. Kock, Richard, et al. "Zoonotic tuberculosis–the changing landscape." *International Journal of Infectious Diseases* 113 (2021): S68-S72.
10. Anaelom, Nwanta John, et al. "Zoonotic tuberculosis: A review of epidemiology, clinical presentation, prevention and control." *Journal of Public Health and Epidemiology* 2.6 (2010): 118-124.
11. Huang, Fei, and Yanlin Zhao. "Global control of tuberculosis: current status and future prospects." *Zoonoses* 2.1 (2022): 991.
12. Cosivi, Ottorino, et al. "Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries." *Emerging infectious diseases* 4.1 (1998): 59.
13. World Organisation for Animal Health (OIE). Report of the meeting of the OIE Scientific Commission for Animal Diseases. 2014. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Internationa_Standard_Setting/docs/pdf/SCAD/A_SCAD_Sept2014.pdf
14. Naeem, M. I., et al. "Zoonotic Web of Tuberculosis." *Zoonosis, Unique Scientific Publishers, Faisalabad, Pakistan* 4 (2023): 646-657.
15. World Health Organization (WHO). Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use: module 1: tuberculosis surveillance. Geneva, 2024. https://iris.who.int/handle/10665/376612
16. Ayalew, Sosina, et al. "Zoonotic tuberculosis in a high bovine tuberculosis burden area of Ethiopia." *Frontiers in public health* 11 (2023): 1204525.
17. Ağaçayak, Ahmet, Yasemin Bulut, and Adnan Seyrek. "Detection of Mycobacterium species distribution in the sputum samples of tuberculosis patients by PCR-RFLP method in Elazig province." *Mikrobiyoloji Bulteni* 41.2 (2007): 203-209.
18. Bayraktar, Banu, et al. "Species distribution of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical isolates from 2007 to 2010 in Turkey: a prospective study." *Journal of clinical microbiology* 49.11 (2011): 3837-3841.
19. Çavuşoğlu, Cengiz, and F. F. Yılmaz. «Ege Bölgesi'nde insan *Mycobacterium bovis* enfeksiyonlarının moleküler epidemiyolojisi." *Mikrobiyoloji Bülteni* 51.2 (2017): 165-170.
20. Üstünda, G., et al. «An infant with zoonotic pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium bovis*." *Mikrobiyol Bul* 57(2023):473-480.
21. LoBue, P. A., and K. S. Moser. "Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994-2003." *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 9.3 (2005): 333-338.
22. Rani, Indu, et al. "*Mycobacterium orygis* and its unseen impact: re-evaluating zoonotic tuberculosis in animal and human populations." Frontiers in Public Health 13 (2025): 1505967.
23. Swisher, Samantha D. "Outbreak of *Mycobacterium orygis* in a shipment of cynomolgus macaques imported from Southeast Asia—United States, February–May 2023." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 73 (2024).
24. Rahim, Z., et al. "Tuberculosis caused by *Mycobacterium orygis* in dairy cattle and captured monkeys in Bangladesh: a new scenario of tuberculosis in South Asia." *Transboundary and Emerging Diseases* 64.6 (2017): 1965-1969.
25. Duffy, Shannon C., et al. "Reconsidering *Mycobacterium bovis* as a proxy for zoonotic tuberculosis: a molecular epidemiological surveillance study." *The Lancet Microbe* 1.2 (2020): e66-e73.
26. Lavender, C. J., et al. "Epidemiology and control of tuberculosis in Victoria, a low-burden state in south-eastern Australia, 2005-2010." (2013).
27. Marcos, Luis A., et al. "*Mycobacterium orygis* lymphadenitis in New York, USA." *Emerging Infectious Diseases* 23.10 (2017): 1749.
28. Dawson, Kara L., et al. "Transmission of *Mycobacterium orygis* (*M. tuberculosis* complex species) from a tuberculosis patient to a dairy cow in New Zealand." *Journal of Clinical Microbiology* 50.9 (2012): 3136-3138.
29. Lipworth, Samuel, et al. "SNP-IT tool for identifying subspecies and associated lineages of *Mycobacterium tuberculosis* complex." *Emerging infectious diseases* 25.3 (2019): 482.
30. Eldholm, Vegard, et al. "Import and transmission of *Mycobacterium orygis* and *Mycobacterium africanum*, Norway." *BMC Infectious Diseases* 21.1 (2021): 562.
31. Sumanth, Lydia Jennifer, et al. "Clinical features of human tuberculosis due to *Mycobacterium orygis* in

southern India." *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 32 (2023): 100372.
32. Riopel, Nicholas D., et al. "Characterization of *Mycobacterium orygis*, *Mycobacterium bovis*, and *Mycobacterium caprae* infections in humans in Western Canada." *The Journal of infectious diseases* 230.4 (2024): e789-e797.
33. Adesokan, H. K., et al. "*Mycobacterium bovis* infection in livestock workers in Ibadan, Nigeria: evidence of occupational exposure." *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 16.10 (2012): 1388-1392.
34. Anne, N. Sweetline, et al. "Molecular identification of *Mycobacterium tuberculosis* in cattle." *Veterinary microbiology* 198 (2017): 81-87.
35. Sunder, S., et al. "Human-to-human transmission of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in immunocompetent patients." *Journal of Clinical Microbiology* 47.4 (2009): 1249-1251.
36. Buss, Bryan F. "Possible airborne person-to-person transmission of *Mycobacterium bovis*—Nebraska 2014–2015." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 65 (2016).
37. Food and Agriculture Organization (FAO). Zoonotic Tuberculosis Roadmap. 2022. https://openknowledge.fao.org/items/cd307645-871d-430c-ad52-5b700634d573
38. Olea-Popelka, Francisco, Paula I. Fujiwara, and Anna S. Dean. "A One Health Approach to Zoonotic Tuberculosis." *Essential Tuberculosis*. Cham: Springer International Publishing, 2021. 359-365.
39. European Food Safety Authority (EFSA). Zoonoses Report 2023. https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2024.9106
40. Tavusbay, Nilgün, et al. "Ekstrapulmoner Tüberkülozlu Olguların Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri." *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 22.2 (2008): 27-34.
41. Sunnetcioglu, Aysel, et al. "Comparative analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis of 411 cases." *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 14.1 (2015): 34.
42. Topcu, Ertuğrul, et al. "Ekstrapulmoner Tüberküloz Olgularının Retrokpektif Değerlendirilmesi." *Klimik Dergisi* 37.3 (2024): 181-186.
43. Palmer, M. V. "*Mycobacterium bovis*: characteristics of wildlife reservoir hosts." *Transboundary and emerging diseases* 60 (2013): 1-13.
44. Fitzgerald, S. D., and J. B. Kaneene. "Wildlife reservoirs of bovine tuberculosis worldwide: hosts, pathology, surveillance, and control." *Veterinary pathology* 50.3 (2013): 488-499.
45. Resmi Gazete. Sığır Bovine Tüberkülozu Yönetmeliği. 2009. https://www.resmigazete.gov. tr/eskiler/2009/04/20090402-2.htm
46. Yüksel, Özlem, and Abdullah Özen. "Türkiye'de Sığır Tüberkülozunun Kontrolü ve Eradikasyonuna Yönelik Çalışmaların Tarihi." *Institute of Health Sciences Journal* 6.3 (2021): 201-214.
47. Akçay, E. Sığır tüberkülozunun teşhisinde kullanılan gamma interferon testi ile ELISA'nın karşılaştırılmalı değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi. Doktora Tezi. 2000.
48. Sayın, Z ve Erganiş, O. Sığır Tüberkülozunun Farklı Metotlar İle Karşılaştırmalı Teşhisi. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2010
49. Çakır, Şahin, Mustafa Yakar, and İpek Keskin. «Temporal and spatial distribution of bovine tuberculosis outbreaks in Turkey (2005-2020).» *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi* 32.2 (2021): 130-139.
50. Sayin, Zafer, and Osman Erganis. "Identification of Mycobacterium strains by PCR and PCR-REA." Bull Vet Inst Pulawy 55 (2011): 641-4.
51. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, Salamon H, Schoolnik GK, Rane S, Small PM (1999) Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. Science 28; 284(5419):1520-3. doi: 10.1126/science.284.5419.1520
52. Ahmed, A., Rakshit, S., Adiga, V., Dias, M., Dwarkanath, P., D'Souza, G., & Vyakarnam, A. (2021). A century of BCG: Impact on tuberculosis control and beyond. *Immunological reviews*, *301*(1), 98-121.
53. Buddle, Bryce M., et al. "Efficacy and safety of BCG vaccine for control of tuberculosis in domestic livestock and wildlife." *Frontiers in veterinary science* 5 (2018): 259.
54. UK Animal and Plant Health Agency. (APHA). The potential role for BCG vaccination in global efforts to control and eradicate bovine tuberculosis. https://tbhub.co.uk/wp-content/uploads/2022/12/APHA_technical_discussion_paper_WOAH_-BCG_vaccination_cattle.pdf
55. Srinivasan, Sreenidhi, et al. "A meta-analysis of the effect of Bacillus Calmette-Guérin vaccination against bovine tuberculosis: is perfect the enemy of good ? " *Frontiers in Veterinary Science* 8 (2021): 637580.
56. Vordermeier, H. M, et al. "Bovine tuberculosis in cattle: vaccines, DIVA tests, and host biomarker discovery." *Annual review of animal biosciences* 4.1 (2016): 87-109.
57. World Organisation for animal health (OIE). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, thirteenth edition 2024. Chapter 3.1.13. Mammalian Tuberculosis (Infection with *Mycobacterium tuberculosis complex*). https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/A_summry.htm
58. VerCauteren, Kurt, et al. "Oral delivery of bovine tuberculosis vaccine to free-ranging white-tailed deer." *Frontiers in Veterinary Science* 12 (2025): 1548627.
59. Buddle, B. M., et al. "New generation vaccines and delivery systems for control of bovine tuberculosis in cattle and wildlife." *Veterinary immunology and immunopathology* 87.3-4 (2002): 177-185.
60. Niroula, Nirajan, et al. "Orally administered live BCG and heat-inactivated *Mycobacterium bovis* protect bison against experimental bovine tuberculosis." *Scientific Reports* 15.1 (2025): 3764.
61. Vordermeier, H. M., et al. "Development of diagnostic reagents to differentiate between *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and *M. bovis* infection in cattle."

Clinical Diagnostic Laboratory Immunology 6.5 (1999): 675-682.

62. Nguyen, Truc Ly. "Multi-epitope vaccine construct against bovine tuberculosis: insights from immunoinformatics and molecular dynamics simulations." (2025). 1-17.
63. Buddle, Bryce M., et al. "Differentiation between *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated and *M. bovis*-infected cattle by using recombinant mycobacterial antigens." *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology* 6.1 (1999): 1-5.
64. Whelan, Adam O., et al. "Development of a skin test for bovine tuberculosis for differentiating infected from vaccinated animals." *Journal of clinical microbiology* 48.9 (2010): 3176-3181.
65. Srinivasan, Sreenidhi, et al. "A defined antigen skin test for the diagnosis of bovine tuberculosis." *Science advances* 5.7 (2019): eaax4899.
66. UK Animal and Plant Health Agency. (APHA) Farmers invited to take part in field trials of a cattle TB vaccine and a companion skin test. https://www.gov.uk/government/news/farmers-invited-to-take-part-in-field-trials-of-a-cattle-tb-vaccine-and-a-companion-skin-test
67. Khatri, Bhagwati, et al. "BCG Δzmp1 vaccine induces enhanced antigen specific immune responses in cattle." *Vaccine* 32.7 (2014): 779-784.
68. Pérez de Val, Bernat, et al. "Goats primed with *Mycobacterium bovis* BCG and boosted with a recombinant adenovirus expressing Ag85A show enhanced protection against tuberculosis." *Clinical and Vaccine Immunology* 19.9 (2012): 1339-1347.
69. Parlane, Natalie A., et al. "Novel particulate vaccines utilizing polyester nanoparticles (bio-beads) for protection against *Mycobacterium bovis* infection—a review." *Veterinary immunology and immunopathology* 158.1-2 (2014): 8-13.
70. Lai, R., et al. "Key advances in vaccine development for tuberculosis—success and challenges. npj Vaccines 8 (158). (2023): 1-10.

BÖLÜM 46

ULUSAL SÜRVEYANS VE ULUSLARARASI TÜBERKÜLOZ KONTROL PROGRAMLARI

S. Nilay UÇARMAN [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), tanı, tedavi ve korunma alanındaki önemli gelişmelere karşın dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri, hastalığın halen yüksek morbidite ve mortalite yükü oluşturduğunu göstermektedir (1). Bu nedenle etkili TB kontrolü, yalnızca bireysel olguların tanı ve tedavisine odaklanan bir yaklaşımla sınırlı kalamaz. Erken olgu bulma ve ilaç direncinin belirlenmesinden temaslıların değerlendirilmesi ve koruyucu tedaviye, hasta merkezli bakım ve sosyal korumadan güçlü laboratuvar ağları ile sürveyansa kadar uzanan hizmetlerin; yeterli finansman ve araştırma-yenilik desteğiyle bir bütün olarak yürütülmesi gerekir (1-3).

Bu bütüncül yapının temel bilgi altyapısını sürveyans oluşturmaktadır. Sürveyans, hastalık yükü ve epidemiyolojik eğilimlerin belirlenmesinin ötesinde, tanıdan korunmaya ve ilaç direncinin kontrolüne kadar programın farklı alanlarındaki uygulamaların izlenmesini ve değerlendirilmesini mümkün kılar (2, 4). Küresel TB kontrol politikaları da değişen gereksinimlere paralel olarak zaman içinde dönüşmüş; Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisinden (DGTS) Tüberkülozu Durdurma Stratejisine, ardından Tüberkülozu Bitirme Stratejisine (End TB Strategy) evrilmiştir. Günümüzde Tüberkülozu Bitirme Stratejisi temel küresel çerçeveyi belirlerken, Global Plan bu hedeflere ulaşmak için gerekli hizmet ölçeğini, yatırımları ve araştırma gereksinimlerini somutlaştırmaktadır (2, 3, 5).

Bu bölümde ilk olarak TB sürveyansının temel prensipleri ile Türkiye'deki ulusal sürveyans mekanizması incelenmekte; sonrasında ise Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı, küresel TB kontrol programları ve Tüberkülozu Bitirme Stratejisi ele alınmaktadır.

2. TÜBERKÜLOZ SÜRVEYANSININ TEMEL İLKELERİ

TB sürveyansı, hastalık ve programla ilişkili verilerin sistematik ve sürekli biçimde toplanarak analiz edilmesi, yorumlanması ve raporlanması; elde edilen bilginin de halk sağlığı eylemlerine yön vermek üzere kullanılması sürecidir (4). Bu yönüyle sürveyans, bildirilen TB olgularının sayılmasının çok ötesinde bir işlev taşır. Hastalık yükü ve epidemiyolojik eğilimlerin izlenmesini, risk gruplarının belirlenmesini, tanı ve tedavi hizmetlerinin performansının değerlendirilmesini ve ulusal ile küresel hedeflere yönelik ilerlemenin ölçülmesini sağlar (4).

Güvenilir TB sürveyansının temel koşullarından biri olguların eksiksiz ve standart biçimde bildirilmesidir. Ulusal ve uluslararası verilerin karşılaştırılabilirliğinin sağlanması için de standart tanımların ve sınıflandırma ölçütlerinin kullanılması gerekmektedir (4).

DSÖ, ülkelerin mümkün olduğunca olgu bazlı elektronik TB sürveyans sistemlerine geçmesini öner-

[1] Uzm. Dr., Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı, nilayucarman77@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8024-2613

DOI: 10.37609/akya.4452.c23028

10. SONUÇ

Tüberkülozun sona erdirilmesi, tanı, tedavi, korunma, laboratuvar ve sürveyans hizmetlerinin birbirinden bağımsız uygulamalar olarak değil, hastanın tanı öncesinden tedavi sonucuna kadar uzanan sürecini bütüncül biçimde izleyebilen ve elde edilen veriyi halk sağlığı eylemine dönüştürebilen bir program yapısı içinde yürütülmesini gerektirmektedir. Tüberkülozu Bitirme Stratejisi de ülkelerin kendi epidemiyolojik özellikleri ve sağlık sistemi kapasiteleri doğrultusunda bu bütünleşmeyi güçlendirmesini öngörmektedir (2, 3).

Türkiye açısından temel öncelik, mevcut UTKP'nin güçlü yönlerini korurken değişen tanı, tedavi ve sürveyans yaklaşımlarına uyum sağlayabilecek dinamik bir yapının sürdürülmesidir. Hizmetlere zamanında ve eşitlikçi erişim, tanıdan tedaviye bakım sürekliliği, ilaç direncinin güvenilir biçimde belirlenmesi ve program performansının kaliteli verilerle değerlendirilmesi bu sürecin temel unsurlarıdır.

Laboratuvar, klinik hizmetler, verem savaşı dispanserleri ve sürveyans sistemleri arasındaki bağlantının güçlendirilmesi özellikle önemlidir. Laboratuvar sonuçlarının doğru hastayla ilişkilendirilmesi, zamanında klinik kullanıma sunulması ve sürveyans sistemine güvenilir biçimde aktarılması; verinin tamlığı, doğruluğu ve zamanındalığıyla birlikte program kararlarının niteliğini doğrudan etkilemektedir (4, 6).

Yeni moleküler ve dizileme temelli teknolojiler ile dijital sağlık uygulamaları TB kontrolü için önemli fırsatlar sunmakla birlikte, bu araçların ülkenin gereksinimlerine göre doğru basamaklarda konumlandırılması, kalite güvencesi, insan kaynağı ve uygun altyapıyla desteklenmesi ve üretilen verilerin mevcut bilgi sistemleriyle bütünleştirilmesi gerekmektedir (5-7).

Sonuç olarak, TB kontrolünün geleceği daha fazla veri üretmekten çok daha nitelikli ve kullanılabilir veri üretmeye; daha fazla teknoloji kullanmaktan çok doğru teknolojiyi doğru yerde kullanmaya; birbirinden bağımsız hizmetler sunmaktan çok tanı, tedavi, korunma, laboratuvar ve sürveyansı aynı program hedefleri doğrultusunda bütünleştirmeye bağlıdır. Bu bütünleşmenin sürdürülebilir politika, yeterli kaynak, kalite güvencesi ve sürekli değerlendirme ile desteklenmesi, Türkiye'nin Tüberkülozu Bitirme Stratejisi hedeflerine ilerlemesinde belirleyici olacaktır (2-6).

11. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 978-92-4-011692-4.
2. World Health Organization. The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2015. WHO/HTM/TB/2015.19.
3. World Health Organization. Implementing the End TB Strategy: the essentials, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. ISBN: 978-92-4-006509-3.
4. World Health Organization. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use. Module 1: tuberculosis surveillance. Geneva: World Health Organization; 2024. ISBN: 978-92-4-007529-0.
5. Stop TB Partnership. The Global Plan to End TB 2023–2030. Geneva: Stop TB Partnership; 2022.
6. World Health Organization. Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. ISBN: 978-92-4-006150-7.
7. World Health Organization. The use of next-generation sequencing for the surveillance of drug-resistant tuberculosis: an implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2023. ISBN: 978-92-4-007807-9.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Verem Savaşı Dispanserleri Kayıt ve Raporlama Sistemi Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2021.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Kontrol Faaliyetleri Saha Uygulama Kılavuzu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2019.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Tüberküloz Sürveyans Sistemi (UTS)–e-Nabız entegrasyonu. Genel nitelikli yazı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 11 Mart 2025.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2022. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1229. ISBN: 978-975-590-842-7.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2026.
13. Sezen F, Albayrak N, Özkara Ş, et al. Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı (TuLSA) Çalışma Grubu. Ulusal tüberküloz laboratuvar sürveyansına ilk adım; Ankara, 2011. Mikrobiyoloji Bülteni. 2015;49(2):143-155. doi:10.5578/mb.9170.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Laboratuvarlarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Tebliğ. Resmî Gazete. 25 Ekim 2015; Sayı:29513.
15. World Health Organization. Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva: World Health Organization; 2008. WHO/HTM/TB/2008.401. ISBN: 978-92-4-154667-6.
16. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis.

Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 978-92-4-010798-4.
17. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention—tuberculosis preventive treatment. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2024. ISBN: 978-92-4-009619-6.
18. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Hastalarına Yönelik Şartlı ve Düzenli Nakdi Sosyal Yardım Kılavuzu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2023.
19. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening—systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. ISBN: 978-92-4-002267-6.
20. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 978-92-4-011196-7.
21. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 978-92-4-011099-1.
23. World Health Organization. WHO consolidated operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 978-92-4-010814-1.
24. World Health Organization. Guide to develop a national action plan on public-private mix for tuberculosis prevention and care. Geneva: World Health Organization; 2017. ISBN: 978-92-4-151351-7.
25. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: World Health Organization; 2010. WHO/HTM/TB/2010.3. ISBN: 978-92-4-159919-1.

BÖLÜM 47

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE BCG AŞISI

Pınar SAĞIROĞLU [1]

1. TARİHÇE VE GELİŞİM

Tüberküloz etkeninin tanımlanmasının üzerinden 140 yılı aşkın süre geçmiş olmasına rağmen hastalık, günümüzde de önemli bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Bu uzun mücadelenin en kalıcı kazanımlarından biri, Albert Calmette ve Camille Guérin tarafından geliştirilen Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşısıdır. Bir asrı aşan kullanım geçmişi boyunca BCG, özellikle çocukluk çağındaki ağır tüberküloz formlarına karşı koruma sağlayarak halk sağlığına önemli katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte erişkin akciğer tüberkülozuna karşı değişken koruyuculuğu, mevcut aşının sınırlarını ve yeni aşı geliştirme çalışmalarına duyulan gereksinimi ortaya koymaktadır (1-5).

BCG'nin bilimsel önemi, tüberkülozdan korunmadaki rolüyle sınırlı kalmamıştır. Doğal ve edinsel bağışıklığı birlikte uyarması, eğitilmiş bağışıklık ve hedef dışı patojenlere karşı olası heterolog etkiler üzerine yürütülen araştırmalara zemin hazırlamıştır. Ayrıca kasa invaze olmayan mesane kanserinde intravezikal immünoterapi olarak kullanılması, enfeksiyon hastalıklarını önlemek amacıyla geliştirilen bir aşının farklı bir klinik alanda da değer kazanabileceğini göstermiştir. Bu yönleriyle BCG, yalnızca tüberküloz aşılarının tarihindeki önemli bir gelişmeyi değil, bağışıklık sisteminin koruyucu ve tedavi edici özelliklerini anlamaya yönelik araştırmaların da dikkate değer bir örneğini temsil etmektedir (6-10).

BCG'nin gelişim süreci, Robert Koch'un 1882 yılında tüberküloz basilini tanımlamasının ardından hız kazanan aşı arayışlarına uzanır. İlk dönemlerde tüberkülin ve inaktive mikobakteri preparatlarıyla yapılan denemelerden istenen koruyucu sonuç alınamamış, araştırmacılar canlı fakat virülansı azaltılmış bir mikobakterinin aşı olarak kullanılması düşüncesine yönelmiştir. BCG'nin biyolojik kökeni, tüberküloz mastiti bulunan bir inekten izole edilen ve "*lait Nocard*" olarak bilinen virülan *Mycobacterium bovis* suşuna dayanmaktadır (1, 3, 11).

Fransa'daki Pasteur Enstitüsü'nde çalışan Albert Calmette ve Camille Guérin, 1908 yılında bu suşun virülansını azaltmaya yönelik çalışmalarına başlamıştır. *M. bovis*, gliserin ve sığır safrası içeren patates besiyerinde düzenli aralıklarla pasajlanmış; 1921 yılına kadar devam eden süreçte yaklaşık 230-231 seri pasaj gerçekleştirilmiştir. Hayvan deneylerinde virülansın belirgin ölçüde azaldığının gösterilmesiyle insanlarda kullanılabilecek bir aşı elde edilmiştir. Sonraki moleküler araştırmalar, bu zayıflama sürecinde ESAT-6 ve CFP-10 gibi virülansla ilişkili proteinleri kodlayan genleri içeren RD1 bölgesinin kaybolduğunu ortaya koymuştur. Geliştirilen aşı, iki araştırmacının soyadlarından hareketle Bacille Calmette-Guérin olarak adlandırılmıştır (1-4, 11).

BCG'nin insanlarda ilk uygulaması, 18 Temmuz 1921 tarihinde Paris'te, annesini tüberküloz nedeniyle kaybetmiş bir yenidoğanda oral yolla gerçekleştirilmiştir. Bunu izleyen yıllarda aşılama giderek yaygınlaşmış ve BCG, çocukluk çağı tüberkülozunun önlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır (1, 4, 11).

Ancak 1930 yılında Almanya'nın Lübeck kentinde yaşanan olay, aşının yaygınlaşma sürecini önemli ölçüde etkilemiştir. Virülan *M. tuberculosis* ile kontamine olmuş preparatı oral yolla alan 251 yenidoğandan 72'si tüberküloz nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Son-

[1] Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., drpinarsa@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6742-0200
DOI: 10.37609/akya.4452.c23029

muştur. Bu özelliği, aşının hedef dışı patojenlere karşı oluşturabileceği heterolog etkilerin araştırılmasına da zemin hazırlamıştır. Ancak söz konusu immünolojik yanıtların bütün enfeksiyonlarda klinik korumayla sonuçlanmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Öte yandan BCG'nin kasa invaze olmayan mesane kanserinde uzun yıllardır intravezikal immünoterapi olarak kullanılması, başlangıçta yalnızca tüberküloza karşı geliştirilen bir aşının farklı klinik alanlarda da değerlendirilebilen bir immünomodülatör olduğunu göstermektedir (6-10, 14).

Gelecekteki araştırmaların odağında, BCG'nin oluşturduğu bağışıklık yanıtının daha iyi anlaşılması ve mevcut koruyuculuk ile güvenlilik sınırlamalarının aşılması yer almalıdır. Özellikle ergen ve erişkinlerde daha uzun süreli koruma sağlayacak aşıların geliştirilmesi, farklı BCG suşlarının immünolojik özelliklerinin açıklığa kavuşturulması ve koruyuculuğu öngörebilecek bağışıklık göstergelerinin belirlenmesi öncelikli konular arasındadır. VPM1002 gibi rekombinant BCG suşları, *M. tuberculosis* kökenli MTBVAC ve diğer yeni nesil aşı adayları bu arayışın önemli örnekleridir. Nano-BCG sistemleri ve farklı mikroorganizmalara ait antijenleri taşıyan canlı BCG vektörleri ise söz konusu biyolojik platformun onkoloji ve aşı geliştirme alanlarındaki kullanım olanaklarını genişletmektedir (19-21).

Tüberküloza karşı geliştirilen BCG, bugün koruyucu bir aşının sınırlarını aşarak eğitilmiş bağışıklık, yeni nesil aşı teknolojileri ve kanser immünoterapisine uzanan araştırmalara yön veren çok yönlü bir biyolojik platforma dönüşmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Lange C, Aaby P, Behr MA, ve ark. 100 years of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin. The Lancet Infectious Diseases. 2022;22(1):e2-e12.
2. Ahmed A, Rakshit S, Adiga V, ve ark. A century of BCG: Impact on tuberculosis control and beyond. Immunological Reviews. 2021;301(1):98-121.
3. Fatima S, Kumari A, Das G, ve ark. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. Life Sciences. 2020;252:117594.
4. Starshinova A, Kudryavtsev I, Rubinstein A, ve ark. BCG vaccination: historical role, modern applications, and future perspectives in tuberculosis and beyond. Frontiers in Pediatrics. 2025;13:1603732.
5. Martinez L, Cords O, Liu Q, ve ark. Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis. The Lancet Global Health. 2022;10(9):e1307-e1316.
6. Chen J, Gao L, Wu X, ve ark. BCG-induced trained immunity: history, mechanisms and potential applications. Journal of Translational Medicine. 2023;21(1):106.
7. Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, ve ark. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. Clinical Microbiology and Infection. 2019;25(12):1473-1478.
8. Mukherjee N, Julián E, Torrelles JB, ve ark. Effects of Mycobacterium bovis Calmette et Guérin (BCG) in oncotherapy: Bladder cancer and beyond. Vaccine. 2021;39(50):7332-7340.
9. Lobo N, Brooks NA, Zlotta AR, ve ark. 100 years of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy: from cattle to COVID-19. Nature Reviews Urology. 2021;18(10):611-622.
10. Pettenati C, Ingersoll MA. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. Nature Reviews Urology. 2018;15(10):615-625.
11. Aslan G, Alkaya D. Yüz Yıllık Tüberküloz Aşısı: Bacille Calmette-Guérin Tarihçesi - BCG Aşısı Koruyucu Eğitilmiş Bağışıklığı Başlatabilir Mi? Turk J Immunol. 2022;10(1):12-21.
12. Tagliabue A, Boraschi D, Leite LCC, ve ark. 100 Years of BCG Immunization: Past, Present, and Future. Vaccines. 2022;10(10):1743.
13. Bukula L, Chengalroyen MD, Omollo C, ve ark. Factors influencing the efficacy of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine. The Microbe. 2025;6:100230.
14. Brandau S, Suttmann H. Thirty years of BCG immunotherapy for non-muscle invasive bladder cancer: A success story with room for improvement. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2007;61(6):299-305.
15. Cardillo F, Bonfim M, Sousa PSV, ve ark. Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy for Cancer. Vaccines. 2021;9(5):439.
16. Grier AL, Zhong JY, Basourakos S, ve ark. Recent Advances in Immunotherapy for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cancers. 2026;18(4):623.
17. Unsworth-White S, Kitchen M, Bryan R. Immunotherapy for non-muscle invasive bladder cancer: from the origins of BCG to novel therapies. Future Oncology. 2022;18(1):105-115.
18. Greenblatt CL, Lathe R. Vaccines and Dementia: Part I. Non-Specific Immune Boosting with BCG: History, Ligands, and Receptors. Journal of Alzheimer's Disease. 2024;98(2):343-360.
19. Zhuang L, Ye Z, Li L, ve ark. Next-Generation TB Vaccines: Progress, Challenges, and Prospects. Vaccines. 2023;11(8):1304.
20. Zeng S, Xing S, Zhang Y, ve ark. Nano-Bacillus Calmette-Guérin immunotherapies for improved bladder cancer treatment. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B. 2024;25(7):557-567.
21. Mouhoub E, Domenech P, Ndao M, ve ark. The Diverse Applications of Recombinant BCG-Based Vaccines to Target Infectious Diseases Other Than Tuberculosis: An Overview. Frontiers in Microbiology. 2021;12:757858.

BÖLÜM 48

YENİ TÜBERKÜLOZ AŞILARI

Orhan BAYLAN [1]

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen halen dünyada enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1, 2). TB, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ko-enfeksiyonlu olguların ve ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının artması ile birlikte önlenmesi ve kontrolü oldukça zor olan en ölümcül enfeksiyon hastalıklardan birisi olmuştur (3).

Birleşmiş Milletler (BM) ve Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) üye devletlerin tamamı, 2030 yılına kadar küresel TB salgınını sona erdirmeyi hedeflediklerini açıklamışlardır. Aynı zamanda DSÖ, TB'yi Sonlandırma (End-TB) stratejisi kapsamında küresel TB insidansını ve TB'den kaynaklanan ölümleri, 2015 yılı ile kıyaslandığında, sırasıyla 2030 yılına kadar %80 ve %90, 2035 yılına kadar ise %90 ve %95 azaltmayı, 2050 yılına kadar ise TB'yi tamamen ortadan kaldırılmayı amaçlamıştır. Ancak 2015-2023 yılları arasında saptanan sırasıyla %8,3 ve %23'lük TB insidansı ve TB'den kaynaklanan ölüm oranlarındaki azalma, ne yazık ki bu hedeflerin çok uzağındadır (2). DSÖ'nün 2050 yılına kadar TB'nin eliminasyonu hedefine ulaşabilmesi için, insidansın yılda <1/1.000.000 olgu olması gerekmektedir. Yakın zamana kadar bu hedefin gerçekleşmesi için erken tanı almış ve aktif TB hastalığı olan kişilerin etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerektiğine inanılmışken artık bu inancın hedefe ulaşmada ne yazık ki yeterli olmadığı anlaşılmıştır. DSÖ'nün de belirttiği gibi, mevcut Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısından daha iyi özelliklere sahip etkili ve güvenilir yeni bir TB aşısı olmadan hastalığın yayılmasının durdurulması ve küresel acil TB sorununa çare bulunması mümkün gözükmemektedir (1, 2, 4).

Dünya Liderleri, BM'nin 2018 yılında yaptığı "TB Üst Düzey Toplantısı"nda, yeni, etkili, güvenli, herkesin erişebileceği ve uygun fiyatlı TB aşılarının mümkün olan en kısa sürede geliştirilmesi taahhütünde bulunmuşlardır. G7 Ülke Liderleri, Haziran 2021'de, aynı şekilde gelecekte ortaya çıkabilecek her türlü pandemi tehdidine karşı 100 günden kısa sürede yeni tanı ve tedavi seçenekleri ile birlikte etkili ve güvenilir aşı geliştireceklerine dair söz vermişlerdir. Bu hedeflerin gerçekleştirilmesi ve bu amaçla yapılacak olan faaliyetlerin yakından takip edilebilmesi amacıyla Londra'da "Uluslararası Pandemiye Hazırlık Sekreteryası (IPPS)" kurulmuştur (5).

Dünya çapında Küresel Aşı İttifakı, Bill & Melinda Gates Vakfı gibi 2.000'den fazla kamu-özel sektör ortaklığının yetkilileri ile birlikte TB'nin sonlandırılmasına kendini adamış bilim insanlarının, 2001 yılında İsviçre'nin Cenevre kentinde BM Proje Hizmetleri Ofisi (UNOPS) yönetiminde bir araya gelerek oluşturdukları TB'yi Durdurma Ortaklığı (Stop-TB Partnership), 15 Temmuz 2021 tarihinde, yani şu anda kullanımda olan dünyanın tek onaylı TB aşısı olan BCG aşısının bulunuşunun 100. yıldönümünde yayımladıkları bildiride; dünya liderlerine, yeni TB aşısı araştırmalarına daha fazla yatırım yaparak 2025 yılına kadar etkili, güvenli, herkesin erişebildiği ve uygun fiyatlı yeni TB aşıları sunmaları konusunda çağrıda bulunmuşlardır. Uzmanlar, 2030 yılında TB salgınını sonlandırabilmek ve 2025 yılında yeni TB aşılarını onay alarak rutin uygulamaya sokabilmek için gereken finansman açığına dikkat çekerek, bu dört yıllık süre zarfında yılda en az 550 milyon Ame-

[1] Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., orhan.baylan@sbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6529-7824

DOI: 10.37609/akya.4452.c23030

etkili ve güvenli TB aşılarına acil ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. Yeni TB aşılarının keşfi, TB'yi ortadan kaldırmaya yönelik küresel çabaların başarısı için şarttır. Etkili bir TB aşısının geliştirilme süresi, hala belirsiz olsa da, son yıllarda kaydedilen ilerlemeler, tüm dünyada iyimserlik yaratmaktadır. Yeni antijenlerin, çoklu antijen stratejilerinin, DNA ve mRNA teknolojisi gibi gelişmiş platformların araştırılması yanı sıra aşı adaylarının klinik çalışmalarda cesaret verici sonuçlar göstermesi, gelecek için umut vadeden hususlardır. Sürekli araştırma, artan finansman ve güçlendirilmiş küresel iş birliği ile elde edilecek yeni TB aşıları, TB olgularının görülme sıklığını önemli ölçüde azaltma, ilaç direncini frenleme ve DSÖ'nün iddialı eliminasyon hedeflerine ulaşılmasına yardımcı olma potansiyeline sahiptir. TB'den etkilenen milyonlarca insan ve risk altındaki kişiler için yeni bir aşının vaadi, sadece umut değil, aynı zamanda dünya çapında daha parlak ve sağlıklı bir gelecek için bir umut ışığıdır. Yeni antijenler, yeni adjuvanlar, yeni aşı kombinasyonları, yeni uygulama yolları, yeni teknolojik gelişmeler (nanopartiküller vb.) gibi çeşitli olanakların kullanılması, TB'yi önleyebilecek etkili aşıların üretilerek TB morbidite ve mortalitesini sırasıyla %90 ve %95 azaltma hedefine ulaşmada katkı sağlayacaktır. Bu ortak çabalar, etkili çözümler sunmak için bilimsel, finansal ve lojistik engelleri aşmayı amaçlamaktadır. Şu anda klinik araştırmaların çeşitli aşamalarında olan 20'den fazla yeni TB aşı adayının olması, TB aşısını geliştirmede son yirmi yılda güçlü bir ivmenin yakalandığını açıkça göstermektedir. Aşı geliştirme çalışmalarında biyoinformatiğin ve yapısal biyolojinin büyük etkisi göz önüne alındığında; bu hızlanmanın daha da ilerleyeceğine inanmak için güçlü nedenler bulunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, korunmuş antijenlerin belirlenmesine, yenilikçi adjuvanlar ve dağıtım sistemleri aracılığıyla aşı immünojenitesinin artırılmasına ve farklı popülasyonlarda geniş bir etkinlik sağlamak için kapsamlı klinik araştırmalar yürütülmesine odaklanmalıdır. Hükümetler ve uluslararası kuruluşlar, bu çabada güçlü destek sağlamalı ve uluslararası işbirliğini aktif olarak teşvik etmelidir. TB, yeni etkili ve güvenli TB aşıları keşfedilmeden ne kontrol altına alınabilecek ne de ortadan kaldırılabilecektir.

9. KAYNAKLAR

1. An Y, Ni R, Zhuang L, et al. Tuberculosis vaccines and therapeutic drug: challenges and future directions. Mol Biomed 2025;6(1):4.
2. https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7292c91e-ffb0-4cef-ac39-0200f06961ea/content (erişim tarihi: 16.03.2026)
3. Groschel MI, Sayes F, Shin SJ, et al. Recombinant BCG expressing ESX-1 of *Mycobacterium marinum* combines low virulence with cytosolic immune signaling and improved TB protection. Cell Rep 2017;18(11):2752-65.
4. Maani AA, Petersen E, Memish ZA. The critical role of new tuberculosis vaccines in achieving the WHO 2035 End TB target. IJID Reg 2025;14(Suppl 2):100595.
5. https://www.stoptb.org/sites/default/files/imported/document/BCG_press_release_Final.pdf (erişim tarihi: 16.03.2026)
6. Rota S. BCG'nin saltanatı bitiyor mu? Yeni aşı arayışları. In: Tüberküloz. Eds.: Gönenç Ortaköylü M, Özlü T. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi Kitapları, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD), Dünya Tıp Kitabevi, 63-78, 2021, ISBN: 978-605-9615-71-6.
7. von Reyn CF, Mtei L, Arbeit RD, et al. Prevention of tuberculosis in Bacille Calmette-Guerin-primed, HIV-infected adults boosted with an inactivated whole-cell mycobacterial vaccine. AIDS 2010;24(5):675-85.
8. Vasiliu A, Martinez L, Gupta RK, et al. Tuberculosis prevention: current strategies and future directions. Clin Microbiol Infect 2024;30(9):1123-30.
9. Zhuang L, Ye Z, Li L, et al. Next-generation TB vaccines: progress, challenges, and prospects. Vaccines (Basel) 2023;11(8):1304.
10. Yang Y, Chen YZ, Xia T. Optimizing antigen selection for the development of tuberculosis vaccines. Cell Insight 2024;3(3):100163.
11. Stockdale L, Fletcher H. The future of vaccines for tuberculosis. Clin Chest Med 2019;40(4):849-56.
12. Gong W, Liang Y, Mi J, et al. Peptides-based vaccine MP3RT induced protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis* infection in a humanized mouse model. Front Immunol 2021;12(1393):666290.
13. Sharma SK, Katoch K, Sarin R, et al. Efficacy and safety of *Mycobacterium indicus pranii* as an adjunct therapy in category II pulmonary tuberculosis in a randomized trial. Sci Rep 2017;7(1):3354.
14. Jeyanathan M, Fritz DK, Afkhami S, et al. Aerosol delivery, but not intramuscular injection, of adenovirus vectored tuberculosis vaccine induces respiratory-mucosal immunity in humans. JCI Insight 2022;7(3):e155655.
15. Broset E, Calvet Seral J, et al. Engineering a new vaccine platform for heterologous antigen delivery in live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis*. ComputStruct Biotechnol J 2021;19:4273-83.
16. Singh AK, Netea MG, Bishai WR. BCG turns 100: its nontraditional uses against viruses, cancer, and immunologic diseases. J Clin Invest 2021;131(11):e148291.

17. Gong W, Pan C, Cheng P, et al. Peptide-based vaccines for tuberculosis. Front Immunol 2022;13:830497.
18. Yamaguchi T, Samukawa N, Matsumoto S, et al. BCG-derived acellular membrane vesicles elicit antimycobacterial immunity and innate immune memory. Front Immunol 2025;16:1534615.
19. Bouzeyen R, Chugh S, Gosain TP, et al. Co-administration of anticancer candidate MK-2206 enhances the efficacy of BCG vaccine against *Mycobacterium tuberculosis* in mice and guinea pigs. Front Immunol 2021;12:645962.
20. Gong W, Liang Y, Wu X. The current status, challenges, and future developments of new tuberculosis vaccines. Hum Vacc Immunother 2018;14(7):1697-716.
21. Singh Y, Kohli S, Sowpati DT, et al. Gene cooption in mycobacteria and search for virulence attributes: comparative proteomic analyses of *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium indicus pranii* and other mycobacteria. Int J Med Microbiol 2014;304(5–6):742-8.
22. Sharma A, Saqib M, Sheikh JA, et al. *Mycobacterium indicus pranii* protein MIP05962 induces Th1 cell mediated immune response in mice. Int J Med Microbiol 2018;308(8):1000-8.
23. Kumar P, John V, Marathe S, et al. *Mycobacterium indicus pranii* induces dendritic cell activation, survival, and Th1/Th17 polarization potential in a TLR-dependent manner. J Leukoc Biol 2015;97(3):511-20.
24. Gupta A, Geetha N, Mani J, et al. Immunogenicity and protective efficacy of "*Mycobacterium w*" against *Mycobacterium tuberculosis* in mice immunized with live versus heat-killed M. w by the aerosol or parenteral route. Infect Immunity 2009;77(1):223-31.
25. Saqib M, Khatri R, Singh B, et al. *Mycobacterium indicus pranii* as a booster vaccine enhances BCG induced immunity and confers higher protection in animal models of tuberculosis. Tuberculosis (Edinb) 2016;101:164-73.
26. Gupta A, Ahmad FJ, Ahmad F, et al. Efficacy of *Mycobacterium indicus pranii* immunotherapy as an adjunct to chemotherapy for tuberculosis and underlying immune responses in the lung. PLoS One 2012;7(7):e39215.
27. Katoch K, Singh P, Adhikari T, et al. Potential of Mw as a prophylactic vaccine against pulmonary tuberculosis. Vaccine 2008;26(9):1228-34.
28. Munseri P, Said J, Amour M, et al. DAR-901 vaccine for the prevention of infection with *Mycobacterium tuberculosis* among BCG-immunized adolescents in Tanzania: A randomized controlled, double-blind phase 2b trial. Vaccine 2020;38(46):7239-45.
29. Masonou T, Hokey DA, Lahey T, et al. CD4+ T cell cytokine responses to the DAR-901 booster vaccine in BCG-primed adults: a randomized, placebo-controlled trial. PLoS One 2019;14(5):e0217091.
30. Fatima S, Kumari A, Das G, et al. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. Life Sci 2020;252:117594.
31. Guirado E, Gil O, Caceres N, et al. Induction of a specific strong polyantigenic cellular immune response after short-term chemotherapy controls bacillary reactivation in murine and guinea pig experimental models of tuberculosis. Clin Vaccine Immunol 2008;15(8):1229-37.
32. Lahey T, Laddy D, Hill K, et al. Immunogenicity and protective efficacy of the DAR-901 booster vaccine in a murine model of tuberculosis. PLoS One 2016;11(12):e0168521.
33. von Reyn CF, Lahey T, Arbeit RD, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated whole cell tuberculosis vaccine booster in adults primed with BCG: a randomized, controlled trial of DAR-901. PLoS One 2017;12(5):e0175215.
34. Usman MM, Ismail S, Teoh TC. Vaccine research and development: tuberculosis as a global health threat. Cent Eur J Immunol 2017;42(2):196-204.
35. Whitlow E, Mustafa AS, Hanif SNM. An overview of the development of new vaccines for tuberculosis. Vaccines 2020;8(4):586.
36. Cardona PJ. RUTI: a new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. Tuberculosis (Edinb) 2006;86(3–4):273-89.
37. Vilaplana C, Montane E, Pinto S, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase I clinical trial of the therapeutical antituberculous vaccine RUTI. Vaccine 2010;28(4):1106-16.
38. Nell AS, D'Lom E, Bouic P, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of the novel antituberculous vaccine RUTI: randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in patients with latent tuberculosis infection. PLoS One 2014;9(2):e89612.
39. Gong WP, Liang Y, Ling YB, et al. Effects of *Mycobacterium vaccae* vaccine in a mouse model of tuberculosis: protective action and differentially expressed genes. Mil Med Res 2020;7(1):25.
40. Skinner MA, Yuan S, Prestidge R, et al. Immunization with heat-killed *Mycobacterium vaccae* stimulates CD8+ cytotoxic T cells specific for macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immun 1997;65(11):4525-30.
41. Onyebujoh PC, Abdulmumini T, Robinson S, et al.Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* as an addition to chemotherapy for the treatment of pulmonary tuberculosis under difficult conditions in Africa. Respir Med 1995;89(3):199-207.
42. Corlan E, Marica C, Macavei C, et al. Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in the treatment of tuberculosis in Romania. 2. Chronic or relapsed disease. Respir Med 1997;91(1):21-9.
43. Durban Immunotherapy Trial Group. Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: A randomised controlled trial. Lancet 1999;354(9173):116-9.
44. Mwinga A, Nunn A, Ngwira B, et al. *Mycobacterium vaccae* (SRL172) immunotherapy as an adjunct to standard antituberculosis treatment in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360(9339):1050-5.

45. Huang, CY, Hsieh WY. Efficacy of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy for patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Hum Vaccines Immunother 2017;13(9):1960-71.
46. Vuola JM, Ristola MA, Cole B, et al. Immunogenicity of an inactivated mycobacterial vaccine for the prevention of HIV-associated tuberculosis: a randomized, controlled trial. AIDS 2003;17(16):2351-5.
47. Waddell RD, Chintu C, Lein AD, et al. Safety and immunogenicity of a five-dose series of inactivated *Mycobacterium vaccae* vaccination for the prevention of HIV-associated tuberculosis. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 3):309-15.
48. Lahey T, Arbeit RD, Bakari M, et al. Immunogenicity of a protective whole cell mycobacterial vaccine in HIV-infected adults: a phase III study in Tanzania. Vaccine 2010;28(48):7652-8.
49. Li J, Zhao A, Tang J, et al. Tuberculosis vaccine development: from classic to clinical candidates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020;39(8):1405-25.
50. WHO. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization;2017. p.1-262.
51. Flores-Valdez MA, Kupz A, Subbian S. Recent developments in mycobacteria-based live attenuated vaccine candidates for tuberculosis. Biomedicines 2022;10(11):2749.
52. Andersen P, Scriba TJ. Moving tuberculosis vaccines from theory to practice. Nat Rev Immunol 2019;19(9):550-62.
53. Foreman TW, Veatch AV, LoBato DN, et al. Non-pathologic infection of macaques by an attenuated mycobacterial vaccine is not reactivated in the setting of HIV co-infection. Am J Pathol 2017;187(12):2811-20.
54. Kaushal D, Foreman TW, Gautam US, et al. Mucosal vaccination with attenuated *Mycobacterium tuberculosis* induces strong central memory responses and protects against tuberculosis. Nat Commun 2015;6:8533.
55. Sakthi S, Palaniyandi K, Gupta UD, et al. Lipoprotein LpqS deficient *M. tuberculosis* mutant is attenuated for virulence in vivo and shows protective efficacy better than BCG in guinea pigs. Vaccine 2016;34(6):735-43.
56. Kim BJ, Kim BR, Kook YH, et al. A temperature sensitive *Mycobacterium paragordonae* induces enhanced protective immune responses against mycobacterial infections in the mouse model. Sci Rep 2017;7(1):15230.
57. Martín C, Aguiló N, Marinova D, et al. Update on TB vaccine pipeline. Appl Sci 2020;10(7):2632.
58. Lacamara S, Martin C. MTBVAC: a tuberculosis vaccine candidate advancing towards clinical efficacy trials in TB prevention. Arch Broncopneumol 2023;59(12):821-8.
59. Tarancon R, Dominguez-Andres J, Uranga S, et al. New live attenuated tuberculosis vaccine MTBVAC induces trained immunity and confers protection against experimental lethal pneumonia. PLoS Pathog 2020;16(4):e1008404.
60. White AD, Sibley L, Sarfas C, et al. MTBVAC vaccination protects *Rhesus macaques* against aerosol challenge with *M. tuberculosis* and induces immune signatures analogous to those observed in clinical studies. NPJ Vaccines 2021;6(1):4.
61. Spertini F, Audran R, Chakour R, et al. Safety of human immunization with a live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine: a randomised, double-blind, controlled phase I trial. Lancet Respir Med 2015;3(12):953-62.
62. Tameris M, Mearns H, Penn-Nicholson A, et al. Live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine MTBVAC versus BCG in adults and neonates: a randomised controlled, double-blind dose-escalation trial. Lancet Respir Med 2019;7(9):757-70.
63. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2014;58(4):470-80.
64. Lange C, Aaby P, Behr MA, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin. Lancet Infect Dis 2022;22(1):e2-12.
65. Dintwe OB, Ballweber Fleming L, Voillet V, et al. Adolescent BCG revaccination induces a phenotypic shift in CD4(+) T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*. Nat Commun 2024;15(1):5191.
66. Lawrence A. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) revaccination and protection against tuberculosis: a systematic review. Cureus 2024;16(3):e56643.
67. Bekker LG, Dintwe O, Fiore-Gartland A, et al. A phase 1b randomized study of the safety and immunological responses to vaccination with H4:IC31, H56:IC31, and BCG revaccination in *Mycobacterium tuberculosis*-uninfected adolescents in Cape Town, South Africa. EClinicalMedicine 2020;21:100313.
68. Ohara N, Yamada T. Recombinant BCG vaccines. Vaccine 2001;19(30):4089-98.
69. Flores-Valdez MA. After 100 years of BCG immunization against tuberculosis, what is new and still outstanding for this vaccine? Vaccines (Basel) 2021;10(1):57.
70. Yuan X, Teng X, Jing Y, et al. A live attenuated BCG vaccine overexpressing multistage antigens Ag85B and HspX provides superior protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection. Appl Microbiol Biotechnol 2015;99(24):10587-95.
71. Kwon KW, Aceves-Sanchez MJ, Segura-Cerda CA, et al. BCGΔBCG1419c increased memory CD8(+) T cell-associated immunogenicity and mitigated pulmonary inflammation compared with BCG in a model of chronic tuberculosis. Sci Rep 2022;12(1):15824.
72. Aceves-Sanchez MJ, Flores-Valdez MA, Pedroza-Roldan C, et al. Vaccination with BCGΔBCG1419c protects against pulmonary and extrapulmonary TB and is safer than BCG. Sci Rep 2021;11(1):12417.
73. Grode L, Seiler P, Baumann S, et al. Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin mutants that secrete listeriolysin. J Clin Invest 2005;115(9):2472-9.
74. Kaufmann SHE. Vaccination against tuberculosis: revamping BCG by molecular genetics guided by

immunology. Front Immunol 2020;11:316.
75. Hess J, Miko D, Catic A, et al. *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guérin strains secreting listeriolysin of *Listeria monocytogenes*. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95(9):5299-304.
76. Velmurugan K, Grode L, Chang R, et al. Nonclinical development of BCG replacement vaccine candidates. Vaccines (Basel) 2013;1(2):120-38.
77. Farinacci M, Weber S, Kaufmann SH. The recombinant tuberculosis vaccine rBCG ΔureC::hly(+) induces apoptotic vesicles for improved priming of CD4(+) and CD8(+) T cells. Vaccine 2012;30(52):7608-14.
78. Nieuwenhuizen NE, Kulkarni PS, Shaligram U, et al. The recombinant bacille Calmette-Guerin vaccine VPM1002: ready for clinical efficacy testing. Front Immunol 2017;8:1147.
79. Zhu B, Dockrell HM, Ottenhoff THM, et al. Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges. Respirology 2018;23(4):359-68.
80. Loxton AG, Knaul JK, Grode L, et al. Safety and immunogenicity of the recombinant *Mycobacterium bovis* BCG vaccine VPM1002 in HIV-unexposed newborn infants in South Africa. Clin Vaccine Immunol 2017;24(2).
81. Brisse M, Vrba SM, Kirk N, et al. Emerging concepts and technologies in vaccine development. Front Immunol 2020;11:583077.
82. Bellini C, Horváti K. Recent advances in the development of protein- and peptide-based subunit vaccines against tuberculosis. Cells 2020;9(12):2673.
83. Moradi M, Vahedi F, Abbassioun A, et al. Liposomal delivery system/adjuvant for tuberculosis vaccine. Immun Inflamm Dis 2023;11(6):e867.
84. Srivastava BS, Singh VK, Kashyap VK, et al. Commentary: Bettering BCG: a toughtask for a tuberculosis vaccine? Front Immunol 2019;10:2195.
85. Romano M, Squeglia F, Kramarska E, et al. A structural view at vaccine development against *M. tuberculosis* Cells 2023;12(2):317.
86. Counoupas C, Pinto R, Nagalingam G, et al. Delta inulin-based adjuvants promote the generation of polyfunctional CD4(+) T cell responses and protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection. Sci Rep 2017;7(1):8582.
87. Liu X, Peng J, Hu L, et al. A multistage *Mycobacterium tuberculosis* subunit vaccine LT70 including latency antigen Rv2626c induces long-term protection against tuberculosis. Hum Vaccin Immunother 2016;12(7):1670-7.
88. Ma J, Teng X, Wang X, et al. A multistage subunit vaccine effectively protects mice against primary progressive tuberculosis, latency and reactivation. EBioMedicine 2017;22:143-54.
89. Aagaard C, Knudsen NPH, Sohn I, et al. Immunization with *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens bypasses T cell differentiation from prior bacillus Calmette-Guerin vaccination and improves protection in mice. J Immunol (Baltimore, Md:1950) 2020;205(8):2146-55.
90. Woodworth JS, Clemmensen HS, Battey H, et al. A *Mycobacterium tuberculosis*-specific subunit vaccine that provides synergistic immunity upon co-administration with Bacillus Calmette-Guerin. Nat Commun 2021;12(1):6658.
91. Cheng P, Xue Y, Wang J, et al. Evaluation of the consistence between the results of immunoinformatics predictions and real-world animal experiments of a new tuberculosis vaccine MP3RT. Front Cell Infect Microbiol 2022;12:1047306.
92. Van Der Meeren O, Hatherill M, Nduba V, et al. Phase 2b controlled trial of M72/AS01(E) vaccine to prevent tuberculosis. N Engl J Med 2018;379(17):1621-34.
93. Dillon DC, Alderson MR, Day CH, et al. Molecular characterization and human T-cell responses to a member of a novel *Mycobacterium tuberculosis mtb39* gene family. Infect Immun 1999;67(6):2941-50.
94. Skeiky YA, Lodes MJ, Guderian JA, et al. Cloning, expression, and immunological evaluation of two putative secreted serine protease antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immun 1999;67(8):3998-4007.
95. Al-Attiyah R, Mustafa AS, Abal AT, et al. In vitro cellular immune responses to complex and newly defined recombinant antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Exp Immunol 2004;138(1):139-44.
96. Penn-Nicholson A, Geldenhuys H, Burny W, et al. Safety and immunogenicity of candidate vaccine M72/AS01E in adolescents in a TB endemic setting. Vaccine 2015;33(32):4025-34.
97. Tait DR, Hatherill M, Van Der Meeren O, et al. Final analysis of a trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. N Engl J Med 2019;381(25):2429-39.
98. Brazier B, McShane H. Towards new tuberculosis vaccines. Semin Immunopathol 2020;42(3):315-31.
99. McShane H. Insights and challenges in tuberculosis vaccine development. Lancet Respir Med 2019;7(9):810-9.
100. Dagnew AF, Han LL, Naidoo K, et al. Safety and immunogenicity of investigational tuberculosis vaccine M72/AS01E–4 in people living with HIV in South Africa: an observer-blinded, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet HIV 2025;12(8):E546-E555.
101. Tkachuk AP, Gushchin VA, Potapov VD, et al. Multi-subunit BCG booster vaccine GamTBvac: assessment of immunogenicity and protective efficacy in murine and guinea pig TB models. PLoS One 2017;12(4):e0176784.
102. Vasina DV, Kleymenov DA, Manuylov VA, et al. First-in-human trials of GamTBvac, a recombinant subunit tuberculosis vaccine candidate: Safety and immunogenicity assessment. Vaccines (Basel) 2019;7(4):166.
103. Tkachuk AP, Bykonia EN, Popova LI, et al. Safety and immunogenicity of the GamTBvac, the recombinant subunit tuberculosis vaccine candidate: a phase II, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Vaccines (Basel) 2020;8(4):652.
104. Aagaard C, Hoang T, Dietrich J, et al. A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure. Nat Med 2011;17(2):189-94.
105. Schellack C, Prinz K, Egyed A, et al. IC31, a novel

adjuvant signaling via TLR9, induces potent cellular and humoral immune responses. Vaccine 2006;24(26):5461-72.
106. Tait D, Diacon A, Borges AH, et al. Safety and immunogenicity of the H56:IC31 tuberculosis vaccine candidate in adults successfully treated for drug-susceptible pulmonary TB: a phase 1 randomized trial. J Infect Dis 2024;230(5):1262-70.
107. Li F, Dang W, Du Y, et al. Tuberculosis vaccines and T cell immune memory. Vaccines (Basel) 2024;12(5):483.
108. Baldwin SL, Reese VA, Huang PW, et al. Protection and long-lived immunity induced by the ID93/GLA-SE vaccine candidate against a clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolate. Clin Vaccine Immunol 2016;23(2):137-47.
109. Coler RN, Day TA, Ellis R, et al. The TLR-4 agonist adjuvant, GLA-SE, improves magnitude and quality of immune responses elicited by the ID93 tuberculosis vaccine: first-in-human trial. NPJ Vaccines 2018;3:34.
110. Penn-Nicholson A, Tameris M, Smit E, et al. Safety and immunogenicity of the novel tuberculosis vaccine ID93+GLA-SE in BCG-vaccinated healthy adults in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial. Lancet Respir Med 2018;6(4):287-98.
111. Day TA, Penn-Nicholson A, Luabeya AKK, et al. Safety and immunogenicity of the adjunct therapeutic vaccine ID93+GLA-SE in adults who have completed treatment for tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. Lancet Respir Med 2021;9(4):373-86.
112. Asokanathan C, Corbel M, Xing D. A CpG-containing oligodeoxynucleotide adjuvant for acellular pertussis vaccine improves the protective response against *Bordetella pertussis*. Hum Vaccin Immunother 2013;9(2):325-31.
113. Rapulana AM, Mpotje T, Baiyegunhi OO, et al. Combined analysis of host IFN-γ, IL-2 and IP-10 as potential LTBI biomarkers in ESAT-6/CFP-10 stimulated blood. Front Mol Med 2024;4:1345510.
114. Weeratna RD, McCluskie MJ, Xu Y, et al. CpG DNA induces stronger immune responses with less toxicity than other adjuvants. Vaccine 2000;18(17):1755-62.
115. Lu JB, Chen BW, Wang GZ, et al. Recombinant tuberculosis vaccine AEC/BC02 induces antigen-specific cellular responses in mice and protects guinea pigs in a model of latent infection. J Microbiol Immunol Infect 2015;48(6):597-603.
116. Geldenhuys H, Mearns H, Miles DJ, et al. The tuberculosis vaccine H4:IC31 is safe and induces a persistent polyfunctional CD4 T cell response in South African adults: a randomized controlled trial. Vaccine 2015;33(30):3592-9.
117. Norrby M, Vesikari T, Lindqvist L, et al. Safety and immunogenicity of the novel H4:IC31 tuberculosis vaccine candidate in BCG-vaccinated adults: two phase I dose escalation trials. Vaccine 2017;35(12):1652-61.
118. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, et al. Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. N Engl J Med 2018;379(2):138-49.
119. Lopez J, Anna F, Authie P, et al. A lentiviral vector encoding fusion of light invariant chain and mycobacterial antigens induces protective CD4(+) T cell immunity. Cell Rep 2022;40(4):111142.
120. Hu Z, Wong KW, Zhao HM, et al. Sendai virus mucosal vaccination establishes lung-resident memory CD8 T cell immunity and boosts BCG-primed protection against TB in mice. Mol Ther 2017;25(5):1222-33.
121. Hu Z, Xia J, Wu J, et al. A multistage Sendai virus vaccine incorporating latency-associated antigens induces protection against acute and latent tuberculosis. Emerg Microbes Infect 2024;13(1):2300463.
122. Hoseinpour R, Hasani A, Baradaran B, et al. Tuberculosis vaccine developments and efficient delivery systems: a comprehensive appraisal. Heliyon 2024;10(4):e26193.
123. Hawkridge T, Scriba TJ, Gelderbloem S, et al. Safety and immunogenicity of a new tuberculosis vaccine, MVA85A, in healthy adults in South Africa. J Infect Dis 2008;198(4):544-52.
124. Scriba TJ, Tameris M, Mansoor N, et al. Dose-finding study of the novel tuberculosis vaccine, MVA85A, in healthy BCG-vaccinated infants. J Infect Dis 2011;203(12):1832-43.
125. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet 2013;381(9871):1021-8.
126. Nemes E, Hesseling AC, Tameris M, et al. Safety and immunogenicity of newborn MVA85A vaccination and selective, delayed Bacille Calmette-Guerin for infants of human immunodeficiency virus-infected mothers: a phase 2 randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2018;66(4):554-63.
127. Wilkie M, Satti I, Minhinnick A, et al. A phase I trial evaluating the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccination regimen, ChAdOx1.85A prime-MVA85A boost in healthy UK adults. Vaccine 2020;38(4):779-89.
128. Pinpathomrat N, Bull N, Pasricha J, et al. Using an effective TB vaccination regimen to identify immune responses associated with protection in the murine model. Vaccine 2021;39(9):1452-62.
129. Wajja A, Nassanga B, Natukunda A, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1.85A prime followed by MVA85A boost compared with BCG revaccination among Ugandan adolescents who received BCG at birth: a randomised, open-label trial. Lancet Infect Dis 2024;24(3):285-96.
130. Smaill F, Xing Z. Human type 5 adenovirus-based tuberculosis vaccine: is the respiratory route of delivery the future? Expert Rev Vaccines 2014;13(8):927-30.
131. Wang J, Thorson L, Stokes RW, et al. Single mucosal, but not parenteral, immunization with recombinant adenoviral-based vaccine provides potent protection from pulmonary tuberculosis. J Immunol (Baltimore, Md: 1950) 2004;173(10):635765.
132. Smaill F, Jeyanathan M, Smieja M, et al. A human type 5 adenovirus-based tuberculosis vaccine

induces robust T cell responses in humans despite preexisting anti-adenovirus immunity. Sci Transl Med 2013;5(205):205ra134.
133. Weerasuriya CK, Clark RA, White RG, et al. New tuberculosis vaccines: advances in clinical development and modelling. J Intern Med 2020;288(6):661-81.
134. Abel B, Tameris M, Mansoor N, et al. The novel tuberculosis vaccine, AERAS-402, induces robust and polyfunctional CD4+ and CD8+ T cells in adults. Am J Respir Crit Care Med 2010;181(12):1407-17.
135. Srivastava S, Dey S, Mukhopadhyay S. Vaccines against tuberculosis: Where are we now? Vaccines (Basel) 2023;11(5):1013.
136. Jiang H, Luo TL, Kang J, et al. Expression of Rv2031c-Rv2626c fusion protein in *Mycobacterium smegmatis* enhances bacillary survival and modulates innate immunity in macrophages. Mol Med Rep 2018;17(5):7307-12.
137. Shurygina AP, Zabolotnykh N, Vinogradova T, et al. Preclinical evaluation of TB/FLU-04L-An intranasal influenza vector-based boost vaccine against tuberculosis. Int J Mol Sci 2023;24(8):7439.
138. Buzitskaya Z, Stosman K, Khairullin B, et al. A new intranasal influenza vector-based vaccine TB/FLU-04L against tuberculosis: preclinical safety studies. Drug Res 2022;72(5):255-8.
139. Stosman K, Sivak K, Aleksandrov A, et al. Preclinical safety evaluation: acute and repeated-dose toxicity of a new intranasal recombinant vector vaccine TB/FLU-04L against tuberculosis. Drug Research 2022;72(4):215-9.
140. Vasilyev K, Shurygina AP, Zabolotnykh N, et al. Enhancement of the local CD8+ T-cellular immune response to *Mycobacterium tuberculosis* in BCG-primed mice after intranasal administration of influenza vector vaccine carrying TB10.4 and HspX antigens. Vaccines 2021;9:1273.
141. Sergeeva M, Romanovskaya-Romanko E, Zabolotnyh N, et al. Mucosal influenza vector vaccine carrying TB10.4 and HspX antigens provides protection against *Mycobacterium tuberculosis* in mice and guinea pigs. Vaccines 2021;9:394.
142. Silva CL, Malardo T, Tahyra ASC. Immunotherapeutic activities of a DNA plasmid carrying the mycobacterial *hsp65* gene (DNAhsp65). Front Med Technol 2020;2:603690.
143. Silva CL, Bonato VL, Lima VM, et al. Characterization of the memory/activated T cells that mediate the long-lived host response against tuberculosis after bacillus Calmette-Guerin or DNA vaccination. Immunology 1999;97(4):573-81.
144. Zarate-Blades CR, Rodrigues RF, Souza PR, et al. Evaluation of the overall IFN-γ and IL-17 pro-inflammatory responses after DNA therapy of tuberculosis. Hum Vaccin Immunother 2013;9(5):1093-103.
145. Goncalves ED, Bonato VL, da Fonseca DM, et al. Improve protective efficacy of a TB DNA-HSP65 vaccine by BCG priming. Genet Vaccines Ther 2007;5:7.
146. Chen Y, Liu Q, Zhou L, et al. Emerging SARS-CoV-2 variants: Why, how, and what's next? Cell Insight 2022;1(3):100029.
147. Pollard C, De Koker S, Saelens X, et al. Challenges and advances towards the rational design of mRNA vaccines. Trends Mol Med 2013;19(12):705-13.
148. Linares-Fernández S, Lacroix C, Exposito JY, et al. Tailoring mRNA vaccine to balance innate/adaptive immune response. Trends Mol Med 2020;26(3):311-23.
149. Larsen SE, Erasmus JH, Reese VA, et al. An RNA-based vaccine platform for use against *Mycobacterium tuberculosis*. Vaccines (Basel) 2023;11(1):130.
150. Rais M, Abdelaal H, Reese VA, et al. Immunogenicity and protection against *Mycobacterium avium* with a heterologous RNA prime and protein boost vaccine regimen. Tuberculosis (Edinb) 2023;138:102302.
151. Chugh S, Bahal RK, Dhiman R, et al. Antigen identification strategies and preclinical evaluation models for advancing tuberculosis vaccine development. NPJ Vaccines 2024;9(1):57.
152. Li LS, Yang L, Zhuang L, et al. From immunology to artificial intelligence: revolutionizing latent tuberculosis infection diagnosis with machine learning. Mil Med Res 2023;10(1):58.
153. Zhuang L, Yang L, Li L, et al. *Mycobacterium tuberculosis*: immune response, biomarkers, and therapeutic intervention. MedComm 2024;5(1):e419.
154. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al.Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2014;58(4):470–80.
155. Newport MJ, Goetghebuer T, Weiss HA, et al. Genetic regulation of immune responses to vaccines in earlylife. Genes Immun 2004;5(2):122-9.
156. Andersen P, Doherty TM. The success and failure of BCG-implications for a novel tuberculosis vaccine. Nat Rev Microbiol 2005;3(8):656-62.
157. Hosseinian K, Gerami A, Bral M, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-Human Immunodeficiency Virus infection and the role of T cells in protection. Vaccines (Basel) 2024;12(7):730.
158. Schrager LK, Vekemens J, Drager N, et al. The status of tuberculosis vaccine development. Lancet Infect Dis 2020;20(3):e28–37.
159. Churchyard GJ, Houben R, Fielding K, et al. Implications of subclinical tuberculosis for vaccine trial designand global effect. Lancet Microbe 2024;5(10):100895.
160. Zhu Z, Zhang L, Li S, et al. S-6P exhibits better immunogenicity than S-2P at lower doses of COVID-19 mRNA vaccines. Decoding Infect Transm 2024;2:100017.
161. Khoshnood S, Heidary M, Haeili M, et al. Novel vaccine candidates against *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Biol Macromol 2018;120(Pt A):180-8.
162. Ghattas M, Dwivedi G, Lavertu M, et al. Vaccine technologies and platforms for infectious diseases: current progress, challenges, and opportunities. Vaccines (Basel) 2021;9(12):1490.
163. Sarkar K, Kumar M, Jha A, et al. Nanocarriers for tuberculosis therapy: Design of safe and effective

drug delivery strategies to overcome the therapeutic challenges. J Drug Deliv Sci Technol 2022;67:102850.
164. Giersing B, Shah N, Kristensen D, et al. Strategies for vaccine-product innovation: creating an enabling environment for product development to uptake in low-and middle income countries. Vaccine 2021;39(49):7208-19.