



DERLEME

REVIEW

CBU-SBED, 2024, Cilt 11 (1): 170-175

İntravezikal BCG İmmunoterapisine Bağlı BCG Enfeksiyonunun Tanısında Laboratuvarın Rolü

The Role of the Laboratory in the Diagnosis of BCG Infection due to Intravesical BCG Immunotherapy

Ferdi Çetin^{1*}, Süheyla Sürücüoğlu¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

e-mail: ferdicetin95@gmail.com, suheylasurucuoglu@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5015-169X

ORCID: 0000-0001-8545-3364

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ferdi Çetin

Gönderim Tarihi / Received: 26.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 22.03.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1223299

Öz

Mesane kanseri tüm dünyada yaygın olarak görülen bir kanser türüdür ve tedavi edilmediğinde morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir hastalıktır. Cerrahi tedavinin yanında intravezikal BCG immünoterapisi etkili bir tedavi yöntemi olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi genellikle iyi tolere edilebilmesine karşın hem lokal hem de sistemik enfeksiyöz komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. İntravezikal BCG tedavisi ile ilişkili enfeksiyöz komplikasyonlar hakkındaki bilgilerimizin çoğu vaka raporlarından ibarettir. Ayrıca bu enfeksiyonların klinik ve laboratuvar tanısına yönelik standardize edilmiş kriterler bulunmamaktadır. Hastalık belirtileri ve görüntüleme bulguları birçok hastalıkla kolaylıkla karışabildiğinden BCG enfeksiyonlarının klinik tanısı zordur. İnatçı ve tekrarlayan semptomları olan hastalarda BCG enfeksiyonundan kuşkulandırılmalıdır. Histopatolojik tanıda granülomların izlenmesi yol gösterici olabilir. Tüberkülozda olduğu gibi BCG enfeksiyonunun kesin tanısı da mikrobiyolojik olarak konur. Mikrobiyolojik tanıda mikobakteri kültürü ve moleküler tanı yöntemleri birlikte kullanılır. ARB boyalı mikroskopik incelemenin duyarlılığı düşüktür. Lokal enfeksiyonların tanısı için idrar ve mesane dokusunun, sistemik enfeksiyonlarda ise kuşkulu klinik örneklerin mikobakteriyoloji laboratuvarına gönderilerek ARB boyalı mikroskopik inceleme, mikobakteri kültürü ve nükleik asit amplifikasyon testleri istenmelidir. BCG tedavisi sonrası basilin idrarda uzun süre kalabilmesi sık rastlanmasa da tanıda sorunlara yol açabilir. Kültürde üreme olduktan sonra üreyen mikobakterinin türü ayırt edilerek *Mycobacterium bovis* BCG olduğunun moleküler yöntemlerle doğrulanması önemlidir. İdrarda moleküler test pozitifliği tedaviye başlamak için tek başına kriter olarak kabul edilmemelidir. Klinisyen mikrobiyolojik test sonuçlarını klinik belirtiler ve diğer laboratuvar test sonuçları ile birlikte değerlendirmelidir. Ayrıca tedavinin etkinliği de laboratuvar bulgularıyla ve hastanın kliniğiyle birlikte izlenmeli ve mikrobiyolojik testler tekrar edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: *Mycobacterium bovis* BCG; Mesane kanseri; Kültür; Nükleik asit çoğaltma yöntemi

Abstract

Bladder cancer is a common type of cancer all over the world and is an important disease that can cause morbidity and mortality if left untreated. In addition to surgical treatment intravesical BCG immunotherapy has been used for many years as an effective treatment method. This treatment method is generally well tolerated, but sometimes both local and systemic infectious complications may occur. Most of our knowledge on infectious complications associated with intravesical BCG therapy consists of case reports. Furthermore, there are no standardized criteria for the clinical and laboratory diagnosis of these infections. Clinical diagnosis of BCG infections is difficult because disease symptoms and imaging findings can be easily confused with many diseases. BCG infection should be suspected in patients with persistent and recurrent symptoms. Monitoring of granulomas can be helpful in

histopathological diagnosis. As in tuberculosis, the definitive diagnosis of BCG infection is made microbiologically. Mycobacterial culture and molecular diagnostic methods are used together in microbiological diagnosis. ARB-smear microscopic examination has low sensitivity. For the diagnosis of local infections, urine and bladder tissue, and in systemic infections, suspicious clinical samples should be sent to the mycobacteriology laboratory and ARB-smear microscopic examination, mycobacterial culture and nucleic acid amplification tests should be requested. Although it is not common for the bacillus to remain in the urine for a long time after BCG treatment, it may cause diagnostic problems. It is important to distinguish the type of mycobacterium that reproduces after growth in culture and to confirm that it is *Mycobacterium bovis* BCG by molecular methods. Molecular test positivity in urine should not be considered as the sole criterion for initiating treatment. Clinician should evaluate microbiological test results together with clinical signs and other laboratory test results. In addition, the effectiveness of the treatment should be monitored together with the laboratory findings and the patient's clinic, and microbiological tests should be repeated.

Key Words: *Mycobacterium bovis* BCG; Bladder cancer; Culture; Nucleic acid amplification method

1. Giriş

Her yıl dünya çapında 18 milyondan fazla hasta kanser tanısı almaktadır. Bu hastaların yaklaşık %3'ü ve tüm kanser ölümlerinin %2'si mesane kanserine bağlıdır[1]. Hastaların yaklaşık %80'i, kasa invaziv olmamış mesane kanseri (KİOMK) ile başvurur. Bu kanser türünde temel tedavi, tümörün endoskopik cerrahiyle çıkarılmasının ardından kanserin tekrarlama veya ilerleme riskini azaltmak için adjuvan intravezikal tedavi uygulanmasıdır. BCG (Bacillus Calmette Guerin) immünoterapisi, ilerleme riski yüksek olan KİOMK için altın standart adjuvan tedavidir. Aynı zamanda orta riskli KİOMK hastalarına da önerilmektedir [2].

Tüberküloz (TB) aşısı olarak kullanılan BCG, canlı zayıflatılmış bir *Mycobacterium bovis* suşudur. İntravezikal immünoterapi için kullanımı ilk kez Morales ve meslektaşları tarafından 1976'da tanımlanmıştır[3]. İntravezikal BCG tedavisi genellikle iyi tolere edilebilmesine karşın hem lokal hem de sistemik enfeksiyöz komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Sistemik enfeksiyonlar basilin kan akımına geçmesi ile gelişir. Bu komplikasyonlar nadiren görülür ve risk %5'ten düşüktür[4]. Ancak ciddi enfeksiyonlara yol açabilmesi ve tedavisinin özgül olması nedeni ile tanı kriterlerinin iyi bilinmesi gerekir. Bununla birlikte, intravezikal BCG tedavisi ile ilgili enfeksiyöz komplikasyonlar hakkındaki bilgilerimizin çoğu olgu sunumlarından ibarettir ve yeterli sayıda kapsamlı araştırma yapılmamıştır. Bu derlemede BCG immünoterapisine bağlı gelişen BCG enfeksiyonunun tanısında karşılaşılan sorunlar ve tanıda tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarının rolü değerlendirilmiştir.

2. BCG Enfeksiyonunun Klinik Belirtileri

İntravezikal BCG uygulamasından sonra birçok farklı enfeksiyon görülebilir. BCG enfeksiyonunun görülme sıklığını arttıran bazı risk faktörleri tanımlanmıştır; Hastada rezeksiyondan sonraki ilk 14 gün makroskopik hematürinin sürmesi veya kateterizasyondan sonra bakteriyel sistit gelişmesi

BCG enfeksiyonu için risk taşır. Bu durumda BCG tedavisinin ertelenmesi önerilmektedir[5].

BCG enfeksiyonunun klinik belirtilerine ilişkin literatürde yer alan en kapsamlı çalışmalardan biri Pérez-Jacoiste ve arkadaşlarına aittir[4]. Bu çalışmada BCG enfeksiyonu tanısı için belirlenen kriterler şunlardır;

1. BCG uygulamasından sonraki ilk dört saat içinde başlayan ve 72 saatten uzun süren ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ve gece terlemesi
2. Antitüberküloz tedavi başladıktan sonra ateşin düşmesi
3. Alternatif klinik tanının olmaması

Bu çalışmada altı yıllık süre içinde intravezikal BCG ile tedavi edilen 256 hasta izlenmiştir. İzlenen hastaların 11'inde (%4) sistemik BCG enfeksiyonu saptanmıştır. En sık izlenen sistemik enfeksiyon ise miliyer TB (%55) olarak belirlenmiştir. Bunun dışında gözlenen diğer sistemik enfeksiyonlar; kemik iliği TB, karaciğer TB ve sepsis olarak bildirilmiştir. Sistemik enfeksiyon gelişen hastalardan 10 tanesine üçlü TB tedavisi başlanmış ve dokuz hastada iyileşme sağlanmıştır. BCG tedavisinden önceki transüretal rezeksiyon sayısı, BCG uygulama sayısı, her iki işlem arasındaki zaman aralığı veya hastalarda altta yatan bağışık baskılanma durumu ile BCG enfeksiyonu gelişme riski arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır[4]. Ancak bazı araştırmalarda ileri yaştaki (>70) hastalarda enfeksiyon gelişme riski yaklaşık üç kat daha yüksek bulunmuştur[7].

BCG enfeksiyonlarının klinik tanısı zor olabilir. Klinik belirtiler, son BCG uygulamasından uzun bir süre sonra ortaya çıkmış olabilir ve spesifik olmayan görüntüleme bulguları, kanser veya diğer enfeksiyon etkenlerinin bulgularını taklit edebilir. BCG enfeksiyonu düşünülen bir hastayla karşılaşan klinisyen için en büyük zorluk, ampirik TB tedavisine başlamaya veya biyopsi ve kültür sonuçlarını beklemeye karar vermektir. Bu karar temel olarak klinik yargıya dayalıdır ve enfeksiyonun lokal veya sistemik olması, şiddeti ve

sıklığı gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurulur[8]. Mesane kanserinde intravezikal BCG uygulamasının temel amacı hücrel bağışıklık sisteminin uyarılması ve sitokin üretiminin tetiklenmesidir. Basiller bazı kanser hücrelerini enfekte eder ve hastanın bağışıklık sistemi enfekte olan bu hücreleri yok etmek için uyarılır. Bu durumda BCG uygulamasını takiben ateş görülmesi yeterli bağışık yanıt olduğunu gösterir ve etkili bir antitümör savunması ile ilişkilidir. Ateş dışında artralji, deri döküntüsü gibi olası alerjik reaksiyonlar da yaygın olarak görülür ve genellikle kolay yönetilebilir komplikasyonlardır. Bu hafif semptomlar genellikle kendi kendini sınırlar ve sadece birkaç gün sürer. Ancak BCG enfeksiyonu ve ilişkili komplikasyonların kesin tanısı mikrobiyolojik olarak *M. bovis* BCG'nin kültürde üretilmesi ile konur[8]. Ayrıca histopatolojik olarak granülomların görülmesi tanıya önemli katkı sağlar. Görüntüleme yöntemleri de tanıya yardımcıdır.

3. BCG Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı

Tüberkülozda olduğu gibi BCG enfeksiyonunun kesin tanısı da mikrobiyolojik olarak konur. Mikrobiyolojik tanıda mikobakteri kültürü ve moleküler tanı yöntemleri birlikte kullanılır. ARB boyalı mikroskopik incelemenin duyarlılığı düşüktür. Tanıda altın standart yöntem kültürdür[10].

3.1. Mikobakteri Kültürü

Hastalarda BCG uygulamasından hemen sonraki dönemde kimyasal sistite bağlı mesane semptomları sık olarak görülür. Bu semptomlar genellikle birkaç gün sürer. Kimyasal sistiti antibiyotik tedavisi gerektiren bakteriyel sistitten ayırt etmek için bakteriyolojik kültür yapılmalıdır[8]. Bu olgularda idrarın bakteriyolojik kültürlerinde üreme olmaz. BCG tedavisinden sonra tekrarlayan ve uzun süren inatçı sistit olgularında ise BCG enfeksiyonu da dikkate alınarak bakteriyolojik kültür ile birlikte mikobakteri kültürü de hemen yapılmalıdır[11]. Mikobakteri kültürü için hastalardan ardışık olarak üç gün, dış ürogenital bölge temizlendikten sonra en az 40 mL olacak şekilde sabah orta idrarı alınır[12]. Kültür için hem otomatize sıvı kültür sistemleri hem de Löwenstein Jensen gibi katı besiyerleri birlikte kullanılır. İnkübasyon süresi sıvı besiyeri için altı, katı besiyeri için sekiz haftadır. Kültürün sonuçlanma süresinin uzun olması dezavantaj oluşturmaktadır. Tanıda referans yöntem kültür olmakla birlikte idrar kültüründe *M. bovis* BCG'nin üreme oranı %41 olarak bildirilmiştir[4]. Bunun nedeni konakta önceden aşılınmaya bağlı gelişmiş olan gecikmiş tip aşırı duyarlılık nedeni ile basillerin çoğalmasının hızla kontrol altına alınması olabilir. Mesane biyopsi örneklerinden kültür yapılması daha uygun olmakla birlikte idrar ile yapılmış karşılaştırmalı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak dokuda histopatolojik olarak granülom izlenmesi tanıda önemlidir. Biyopsi yapılan olguların

%86'sında granülomatöz inflamasyon tespit edilmiştir[4]. Bu olgularda mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin duyarlılığı sırası ile mikroskopik inceleme için (ARB boyama) %25, mikobakteri kültürü için %41 ve polimeraz zincir reaksiyonu için %42 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle tanıda multidisipliner yaklaşım daha doğrudur.

Araştırmalarda BCG tedavisinin tamamlanmasından sonra bir yıldan uzun süre geçen hastalarda bile mesane dokusunda ve idrarda basilin izole edilebildiği gösterilmiştir[13]. BCG tedavisi alan 90 hastada farklı zaman aralıklarında kültür ve histopatolojik incelemeler tekrarlanmış ve beş hastada tedavi tamamlandıktan 16,5 ay sonrasına kadar basilin izole edilebildiği bildirilmiştir. Bu hastalardan ikisine TB tedavisi başlanmıştır. Hastalardan biri spontan olarak iyileşmiş, biri ise asemptomatik olarak kalmıştır. Beşinci hastaya ise yoğun granülomatöz reaksiyon sonucu gelişen şiddetli semptomlar nedeni ile sistektomi uygulanmıştır[13]. BCG tedavisi sonrası basilin idrarda persistan kalabilmesi sık rastlanmasa da tanıda sorunlara yol açabilir. Bu nedenle mesane enfeksiyonunun tanısında mikrobiyolojik inceleme sonuçlarının klinik bulgular eşliğinde değerlendirilmesi daha uygundur. Sistemik enfeksiyon veya uzak organ tutulumunda ise basilin mikrobiyolojik olarak gösterilmesi tanı koydurucudur. Bu enfeksiyonlardan kuşulanıldığında tutulan bölgeye uygun örnek (eklem sıvısı, abse içeriği, doku biyopsi örnekleri, balgam, bronkoskopi örnekleri gibi) alınarak mikroskopik inceleme, kültür ve moleküler yöntemler ile incelenir[12].

3.2. Kültürden *M. bovis* BCG'nin Tanımlanması

Kültürde üreme olduktan sonra üreyen mikobakterinin türü ayırt edilerek *M. bovis* BCG olduğu doğrulanmalıdır. *M. bovis* BCG ilk seçenek antitüberküloz ilaçlardan pirazinamide intrensek dirençli olduğundan tedaviye yön vermek için de tür ayrımının yapılması önemlidir. *M. bovis* BCG, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) içinde yer almaktadır. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks tanısı için kültürde üreme olduktan sonra besiyerinden ARB boyama yapılarak sıvı besiyerinde kord görünümü oluşturan basiller aranır. Daha sonra MTBK'ye özgü bir antijen olan MPT-64 antijeni hızlı kromatografik bir yöntem ile gösterilir[12]. Bu antijen MTBK üyelerine özgü olmakla birlikte *Kopenhag*, *Glaxo*, *Pasteur* ve *Tice* gibi bazı *M. bovis* BCG suşları tarafından sentezlenmediği gösterilmiştir[14]. Bu nedenle tedavide bu BCG suşlarından birisinin kullanılıyor olması teste yalancı negatifliğe yol açabilir[14]. Kültürden *M. bovis* BCG'nin kesin tanısı moleküler yöntemler ile konur. Bu amaçla rutin uygulamada kullanılabilecek en uygun test DNA bant teknolojisine dayalı GenoType MTBC (Hain Lifescience, Almanya) testidir. Bu test ile beş saat içinde moleküler olarak *M. bovis* BCG

tanımlanabilir[15]. Tam gen dizileme veya yeni nesil dizileme yöntemleri tanımlamada referans yöntem olarak kabul edilmekle birlikte uygulanmaları zor, teknik donanım gerektiren ve pahalı testlerdir[16].

3.3. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) hızlı sonuç vermeleri ve duyarlılıklarının yüksek olması nedeni ile tanıda yaygın olarak kullanılırlar[12]. Araştırmalar çalışılan klinik örneğe göre değişmekle birlikte TB tanısında duyarlılık ve özgüllüklerinin %90-100 olduğunu göstermiştir. Nükleik asit amplifikasyon testleri, Dünya Sağlık Örgütü tarafından solunum yolu örnekleri için onaylanmıştır. Ancak akciğer dışı TB tanısında karşılaşılan sorunlar nedeni ile diğer klinik örnekler için de kullanılmaktadırlar. Solunum örnekleri dışındaki idrar, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı gibi örneklerde testlerin duyarlılığı daha düşüktür. Mevcut NAAT'lerinin çoğu TB basillerinin farklı gen bölgelerini hedef alır. Testlerin bazıları eş zamanlı olarak rifampisin ve/veya izoniyazid direncini de saptayabilmektedir. Ülkemizde en yaygın olarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu temeline ve Line Probe Teknolojisine dayalı NAAT'leri kullanılmaktadır. Ancak bu testler MTBK tanısına yöneliktir ve direk klinik örnekten *M. bovis* BCG'nin ayırımı yapamazlar[14]. Bu nedenle BCG enfeksiyonu kuşkulu olgularda moleküler testlerin pozitif olması durumunda *M. bovis* BCG'yi ayırt edebilen *pnca* veya *gyrB* genlerini hedef alan moleküler testler, delesyon analizleri veya DNA dizileme yöntemleri kullanılabilir veya kültür sonuçlandıktan sonra kültürden moleküler olarak tanımlama yapılabilir[17,6] Ancak NAAT pozitifliği tedaviye başlamak için tek başına kriter olarak kabul edilmemelidir. Klinisyen mikrobiyolojik test sonuçlarını klinik belirtiler ve diğer laboratuvar test sonuçları ile birlikte değerlendirmelidir. Örneğin hastada ateş, lökositoz, CRP yüksekliği gibi sistemik bulgular ve inflamatuvar belirteçlerin yanı sıra tutulan organa özgü laboratuvar sonucundaki değişiklikleri (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, ısrarcı sistit semptomlarına rağmen bakteriyolojik kültürlerde üreme olmaması gibi) varsa BCG enfeksiyonu düşünülebilir. Ayrıca tedavinin etkinliği de granülomatöz hepatit ve akciğer tutulumunda olduğu gibi laboratuvar bulgularıyla ve hastanın kliniğiyle birlikte izlenmeli ve mikrobiyolojik testler tekrar edilmelidir[8]. Sonuç olarak sadece NAAT sonuçlarına bakılarak hastalara tedavi başlanmasına karar verilmesi veya tedavi takibinin bu sonuçlarla yapılması doğru bir yaklaşım olmayacaktır.

3.4. İnterferon Gama Salınım Testleri

İnterferon gama salgınım testleri (IGRA) ve tüberkülin deri testi latent TB enfeksiyonu tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleridir. Latent TB enfeksiyonu konağın MTBK ile enfekte olduğu,

ancak aktif TB hastalığının gelişmediği durumları tanımlar. Latent TB enfeksiyonu olan kişiler bulaştırıcı değildir, ancak enfeksiyon havuzu oluşturdukları için basil ile yeni karşılaşan ve hastalık gelişme riski yüksek olan enfekte kişilere tanı konması ve koruyucu tedavi verilmesi hastalığın kontrolünde önem taşır. Hem tüberkülin deri testi hem de IGRA aktif TB ile latent TB enfeksiyonunu ayırt etmez ve enfeksiyondan hastalığa geçiş hakkında da yeterli fikir vermez[12]. Bu nedenle pozitif bulunmaları halinde aktif hastalığı ayırt etmek için klinik incelemeler ve mikrobiyolojik tanı testleri yapılmalıdır. Latent TB enfeksiyonu tanısında 100 yılı aşkın süredir tüberkülin deri testi kullanılmaktadır. Bu testte deri içine *M. bovis* BCG ve tüberküloz dışı mikobakterilerin birçoğunda ortak olarak bulunan MTBK antijenleri verilir. Bu nedenle BCG ile aşılana veya tüberküloz dışı mikobakteriler ile enfekte olan kişilerde, çapraz reaksiyonlara bağlı yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. İnterferon gama salgınım testi tüberkülin deri testine alternatif olarak geliştirilmiştir. Bu testte tüberkülin deri testinden farklı olarak ESAT-6 ve CFP-10 gibi MTBK'ye özgü antijenler kullanılır ve hasta kanındaki lenfositler in vitro ortamda özgül antijenler ile karşılaştırılarak antijene özgü hücrel bağışık yanıt ölçülür. Günümüzde iki ticari IGRA bulunmaktadır[12, 18,19,20];

1. ELISA temelli test; MTBK'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı T-hücrelerden salınan IFN- γ düzeyini ölçen ELISA temelli bir testtir.

2. ELISPOT temelli test; periferik kan mononükleer hücreleri ile inkübe edilen MTBK'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine spesifik IFN- γ üreten T-hücreleri sayan ELISPOT (enzime-bağlı immunospot) temelli bir testtir.

Testlerde kullanılan antijenler *M. bovis* BCG suşunda ve tüberküloz dışı mikobakterilerin çoğunda bulunmadığından IGRA sonuçları BCG açısından veya çevresel mikobakteriler ile maruziyet durumundan etkilenmez. Bu nedenle IGRA sonucu negatif, ancak histopatolojik incelemede granülom varlığı ve ARB pozitifliği izleniyorsa *M. bovis* BCG enfeksiyonundan şüphelenilmelidir[9]. Ancak bu konuda yeterli araştırma yapılmamıştır.

4. Sonuç

İntravezikal BCG tedavisine bağlı komplikasyonların tanısı belirlenmiş klinik bulgular ve laboratuvar tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle zordur. Yapılan araştırmalarda kültür, moleküler tanı yöntemleri, histopatolojik inceleme ve görüntülemenin hastaların sadece bir kısmında pozitif olarak saptanması laboratuvar testlerinin her hasta için kesin tanıda kullanılmasını kısıtlamaktadır. Öncelikle klinisyenin şüphelendiği

hastalarda bu komplikasyonları ön tanıları arasında düşünmesi ve daha önce mesane kanserine yönelik BCG immünoterapisi alıp almadığını mutlaka sorgulaması gerekmektedir. Bu tür hastalar genelde mesane kanseri öyküsü bulunan, antibakteriyal tedaviye yanıt vermeyen sistit bulguları olan ve bakteriyal kültürlerinde üreme olmayan hastalardan oluşmaktadır. BCG tedavisine bağlı komplikasyonların kesin tanısında altın standart yöntem basillerin kültürde üretilmesidir ve *M. bovis* BCG suşunun pirazinamide doğal dirençli olması nedeniyle de kültürden yapılan antibiyogram sonucu tedavide yol gösterici olacaktır. Fakat vakaların sadece bir kısmında kültürde üreme olmaktadır. Ayrıca sekiz haftaya varan inkübasyon süreleri de hastaların tedaviye başlamasında gecikmelere neden olmaktadır. Tanıda kültürün yanında duyarlılığı son derece yüksek ve kültüre kıyasla çok daha hızlı sonuç veren NAAT'lerine de başvurulabilir. Bu yöntemler tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Hızlı sonuç alınmasının yanı sıra direkt hasta örneğinden çalışılmasına imkan sağlaması ve tüberkülozun birinci basamak tedavisinde kullanılan izoniazid ve rifampisin direncini saptayabilmesi en kısa zamanda uygun tedavinin başlanmasına imkan sağlamaktadır. Fakat bu testler MTBK içinde *M. bovis* BCG'nin ayırımı yapamamaktadır ve solunum yolu örnekleri dışında diğer örnekler uygulandığında duyarlılığı düşmektedir. Ayrıca BCG immünoterapisinden sonra persistan basil atılımı olan bazı hastalarda uzun süreli pozitifliklere ve tanıda karışıklığa neden olabilmektedir. Bu nedenle NAAT sonuçları tek başına tedavi başlanmasına karar verilmesi veya tedavi takibinin yapılması için yeterli olmayacaktır. Hastanın klinik bulguları ve inflamatuvar parametreleriyle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Kültürde üreme olduktan sonra *M. bovis* BCG, MTBK'ten moleküler yöntemler ile ayrı edilebilir. Bu amaçla rutinde DNA bant teknolojisine dayalı testler kullanılmaktadır. Bu testler ile kültürde üremenin ardından beş saat içinde moleküler olarak *M. bovis* BCG tanımlanabilmektedir. Alternatif olarak *M. bovis* BCG'yi ayırt edebilen *pncA* veya *gyrB* genlerini hedef alan DNA dizileme yöntemleri de kullanılabilir. Ancak bu testler alt yapı gereksinimi ve pahalı olmaları nedeniyle referans laboratuvarlar gibi kısıtlı yerlerde uygulanmaktadır. BCG enfeksiyonunun kesin tanısı mikrobiyolojik yöntemler ile konmakla birlikte mikrobiyolojik testlerin yanında radyolojik tetkiklerin de istenmesi ve gerekiyorsa başta mesane olmak üzere şüpheli organlardan biyopsi alınarak histopatolojik olarak mikobakteriyal enfeksiyonu destekleyici granülomların gösterilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır. Laboratuvarın BCG enfeksiyonu kuşkusu için bilgilendirilmesi ve klinisyen ile laboratuvar arasında sürekli iletişim ve bilgi alışverişinin

sağlanması hızlı ve doğru tanıya gidişte son derece faydalı olacaktır.

Referanslar

1. Richters, A, Aben K.K.H, Kiemeneij, L.A.L.M, The global burden of urinary bladder cancer: an update, *World Journal of Urology*, 2020, 38, 1895–1904.
2. Pettenati, C, Ingersoll, M.A, Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer, *Nature Reviews Urology*, 2018, 15, 615–625.
3. Morales, A, Eidinger, D, Bruce, A.W, Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors, *The Journal of Urology*, 1976, 116(2), 180-3.
4. Pérez-Jacoiste Asín, M.A, Fernández-Ruiz M, López-Medrano, F, Lumbreras, C, Tejido, Á, et al., Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Infection Following Intravesical BCG Administration as Adjunctive Therapy For Bladder Cancer: Incidence, Risk Factors, and Outcome in a Single-Institution Series and Review of the Literature, *Medicine*, 2014, 93(17), 236-254.
5. Decaestecker, K, Oosterlinck, W, Managing the adverse events of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy, *Research and Reports in Urology*, 2015, 23(7), 157-63.
6. 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.
7. Talbot, E.A, Williams, D.L, Frothingham, R, PCR identification of Mycobacterium bovis BCG, *Journal of Clinical Microbiology*, 1997, 35(3), 566- 9.
8. Green, D.B, Kawashima, A, Menias, C.O, Tanaka, T, Redelman-Sidi, G, Bhalla, S, et al., Complications of Intravesical BCG Immunotherapy for Bladder Cancer, *Radiographics*, 2019, 39(1), 80-94.
9. Minakata, T, Nakano, Y, Tamura, S, Kazuki, Y, Hayakawa, K, Hayakawa, T, et al., Tuberculous Spondylitis Caused by Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy, *The Japanese Society of Internal Medicine*, 2020, 59(5), 733-737.
10. Lewinsohn, D.M, Leonard, M.K, LoBue, P.A, Cohn, D.L, Daley, C.L, 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, *Clinical Infectious Diseases*, 2017, 64(2), 1–33.
11. Kudo, T, Iwasa, N, Maeda, S, Mitarai, S, A, Case Diagnosed as Iatrogenic Vesical Tuberculosis 4 Years after Intravesical Immunotherapy Using Bacillus Calmette-Guérin (BCG) for the Treatment of Bladder Carcinoma, *The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*, 2016, 90(6), 809-13.
12. Albayrak, N, Aslan, G, Ceyhan, İ, Özkütük, A, Özkütük, N, Şatana, D, Uçarman, N, S. (Ed) , Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi(UTTR), 500. Baskı: Ankara, Aydoğdu Ofset Matbaacılık Ambalaj San. ve Tic. Ltd. Şt , 2014.
13. Bowyer, L, Hall, R.R, Reading, J, Marsh, M.M, The persistence of bacille Calmette-Guérin in the bladder after intravesical treatment for bladder cancer, *British journal of urology*, 1995, 75(2), 188-92.
14. Park, C.H, Jang, M.A, Ahn, Y.H, Hwang, Y.Y, Ki, C.S, Lee, N.Y, Mycobacterial infection after intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment for bladder cancer: a case report, *The Korean journal of laboratory medicine*, 2011, 31(3), 197-200.
15. GenoType MTBC VERI.X, <https://www.hainlifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis/genotype-mtbc/>, (accessed 01.09.2022).
16. Niemann, S, Supply, P, Diversity and evolution of Mycobacterium tuberculosis: moving to whole-genome-based approaches, *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2014, 4(12), a021188.
17. Kouzaki, Y, Maeda, T, Sasaki, H, Tamura, S, Hamamoto, T, Yuki, A, et al., A Simple and Rapid Identification Method for Mycobacterium bovis BCG with Loop-Mediated Isothermal Amplification, *Plos One*, 2015, 10(7), e0133759.

18. Haas, M.K, Belknap, R.W, Diagnostic Tests for Latent Tuberculosis Infection, *Clinics in Chest Medicine*, 2019, 40(4), 829–837.
19. Lardizabal, A.A, Reichman, L.B, Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection, *Microbiology Spectrum*, 2017, 5(1).
20. Pai, M, Behr, M, Latent Mycobacterium tuberculosis Infection and Interferon-Gamma Release Assays, *Microbiology Spectrum*, 2016, 4(5).

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>
isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu
Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0
Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

