

YETİŞKİN ÇAĞDA AKCİĞER TÜBERKÜLOZU

Uz.Dr. Oğuzhan Okutan

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Servisi, İstanbul

Dünya'da halen en yaygın ve ölüme en çok yol açan enfeksiyon hastalığı tüberkülozdur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2001 yılı küresel tüberküloz kontrolü raporunda; Dünya'da halen 8,42 milyon yeni tüberküloz ve 3,67 milyon balgam yayma pozitif hasta olduğu tahmin edilmektedir. Dünya'da 1995-1999 yılları arasındaki tüberküloz artış hızı eğilimi dikkate alındığında, 2005 yılında 10.2 milyon yeni tüberküloz olgusu ile karşı karşıya kalacağımız anlaşılmaktadır. Bu kötü senaryoya en büyük katkıyı, AIDS epidemisi yaşanan Afrika'nın 3,4 milyon yeni olgu ile yapacağı öngörülmektedir. Tüm tüberküloz olgularının %80'i sadece 23 ülkede yer almakta ve bunlar kısaca TB80 grubu olarak adlandırılmaktadır.

Tüm Dünya'da, DSÖ'e bildirilen toplam tüberküloz olgu sayısı, tahmin edilen rakamın sadece üçte birini oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda olduğu gibi Türkiye'de de tahmin edilen ile bildirilen yayma pozitif olgu sayıları arasında önemli bir fark vardır. Olgu bulma oranı olarak

adlandırılan bu epidemiyolojik veri, DSÖ'nün son raporunda Türkiye için %40 olarak belirtilmektedir.

Ülkemizde tüberküloz ile etkin mücadele 1950'li yıllarda başlatılmıştır. Çıkartılan bir yasa ile 1960 yılında Verem Savaş Dispanserleri (VSD) kurulmuştur. Bu özverili çalışmalar sonucunda, 1965'te yüzbinde 172 olan tüberküloz insidansı 1975 yılında 50'ye düşmüştür. Ancak tüberküloz ile mücadeledeki hız 1975-1990 yılları arasında azalmış, dispanser çalışmaları iyi organize edilememiş, BCG aşı kampanyaları yeterli desteği bulamamış ve bazı göğüs hastaneleri kapatılmıştır. Bütün bunların kötü bir sonucu olarak ulusal tüberküloz insidansında bir duraksama dönemi yaşanmış ve yaklaşık 15 yıl boyunca yüzbinde 50 seviyelerinde durulmuştur. Doksanlı yıllarla birlikte Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz alanında bilimsel dernek örgütlenmeleri gerçekleşmiş ve düzenli, disiplinli bir şekilde bilimsel çalışmalar, mezuniyet sonrası mesleki eğitimler yapılmaya başlanmıştır. Bu

çalışmalar zamanla sahada uygulama alanları bulmaya başlamış ve doksanlı yılların sonunda Ege Bölgesi'nde ilk doğrudan gözetimli tüberküloz tedavisi çalışmaları başlamıştır. Böylece ulusal tüberküloz insidans hızı ilk defa 2000 yılında yüzde 30'un altına düşmüştür. Ancak son yıllarda yapılan bu özverili çalışmalar henüz yetersiz kalmaktadır. Çünkü Türkiye'nin resmi olgu bulma oranı dikkate alındığında gerçek insidansın yüzde 50-60 arası olması gerektiği hesap edilmektedir. Aradaki farkın bu kadar ciddi olması, ülkemizde genel ve bölgesel olarak yapılacak uzun süreli epidemiyolojik çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

YETİŞKİN ÇAĞDA AKCİĞER TÜBERKÜLOZU

Primer enfeksiyonun iyileşmesini takiben kısa veya uzun seneler sonra ortaya çıkan tüberküloza erişkin tipi tüberküloz denir. Erişkin tüberkülozu, postprimer tüberküloz ve reenfeksiyon tüberküloz gibi isimlerle de anılır. Tüberkülozun en sık görülen şekli olup hastalığın yayılmasında da en fazla rolü oynar.

Erişkin tip akciğer tüberkülozu 3 kaynaktan gelişebilir:

1. Primer tüberkülozun progresyonu: Primer lezyon iyileşmez, bölgesel ilerleme, kaviteleşme olur ve erişkin tipi tüberküloz gelişir.
2. Eksojen reenfeksiyon: Primer enfeksiyonu geçirmiş bir kişinin dışardan tekrar basil alması ile tüberküloz hastalığının gelişmesidir. Böyle bir enfeksiyonun olabilmesi için basilin virulansının çok yüksek

olması veya enfeksiyon kaynağı ile yakın ve uzun süreli temasta bulmak gerekir.

3. Primer enfeksiyonda lenfo-hematojen yayımlı oluşmuş odakları reaktivasyonu.

Erişkin tüberkülozunun %80'i endojen kaynaklıdır. %87 oranında akciğerlerde, %13 oranında diğer organlarda görülür. Akciğer yerleşimi ise %95 oranında üst lobların apikal ve posterior segmentlerinde, alt lobların üst segmentlerinde, kalan az bir kısmı da diğer akciğer alanlarındadır.

Erişkin tipi tüberküloz ile primer tüberküloz arasında bazı farklılıklar vardır. Bu farklılıklar genel olarak tablo 1'de izlenmektedir. Erişkin tipi akciğer tüberkülozu önce lokal olarak, sonra kavite gelişimi ve kavitenin bronşa açılması ile bronkojen yayılım gösterir.

Patogenez ve Patoloji

Tüberküloz basili alveollere ulaştığında burada alveoler makrofajlar tarafından tutulur. Mikobakteriler ya makrofaj tarafından yok edilir ya da makrofajlar içerisinde çoğalarak makrofaji parçalar ve dışarı çıkarlar. Bu sırada immünolojik olaylarda başlar. Makrofajlar aynı zamanda basil antijenlerini yardımcı T lenfositlere tanıtırlar ve salgıladıkları IL-1 ile lenfositleri uyarırlar. Aktive olan lenfositler çeşitli lenkofinler salgırlar. Bu olaylar sonucu bazıları yararlı, bazıları ise konak organizma için zararlı olan reaksiyonlar ortaya çıkar. Sonuçta enfeksiyon bölgesinde bir enflamasyon oluşur ve bölgesel lenf bezlerine kadar ulaşabilir.

Tablo 1:Erişkin tipi akciğer tüberkülozu ile primer akciğer tüberkülozu arasındaki farklar.

Primer tüberküloz	Erişkin tipi tüberküloz
1. Akciğerlerin her yerinde yerleşebilir	1. Başlangıç yeri çoğunlukla apeksler, subapikal bölgeler ve alt lobların apikal segmentleridir
2. Lenfo-hematojen yolla yayılır. Primer odak nadiren lokal olarak genişler ve erişkin tipi akciğer tüberkülozuna dönüşür.	2. Bronş yolu ile yayılır
3. Kavite nadirdir	3. Kavite sıktır
4. Vakaların büyük bir kısmında spontan şifa olur	4. Spontan şifa sık değildir. Olursa az veya çok yaygın fibrotik ve kalsifiye sekeller pahasına olur
5. Daha çok küçük yaşlarda görülür. Tüberküloz insidansının düşük olduğu yerlerde daha ileri yaşlara doğru kayar	5. Daha çok erişkinlerde görülür

Eğer organizma enfeksiyonu sınırlamayı başaramazsa bir taraftan lezyon lokal olarak ilerlemeye devam eder, diğer taraftan lenfohematojen yayımla diğer organlara ve akciğerin diğer kısımlarına, özellikle apekslere yayılır. Yayılan bu basiller daha sonra endojen reenfeksiyonun kaynağını teşkil ederler.

Tüberkülozun tipik patolojik lezyonu, ortasında kazeifikasyon nekrozu bulunan, makrofaj, epiteloid histiyosit ve lenfositlerden oluşan granülomlardır. Granülom içerisinde Langhans tipi dev hücreler görülebilir.

Erişkinlerde basilin alınması ile gelişen olaylar tablo 2'de görülmektedir.

YETİŞKİN ÇAĞ AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNUN ORTAYA ÇIKIŞINI KOLAYLAŞTIRAN FAKTÖRLER

Normal şartlar altında tüberküloz enfeksiyonundan sonra ilk yıl içinde hastalık gelişme riski %15,2'dir ve daha sonra bu risk giderek azalmaktadır. İlk 5 yıl içerisinde ortalama yıllık risk %4,13 düzeyindedir. Enfeksiyonu takiben 30 yıllık bir süreçte gelişen enfeksiyonun %80'i ilk iki yıl içerisinde görülmektedir.

Tablo 2: Tüberküloz basilinin alınması ile gelişen olaylar.

Olay	Zaman	Yorumlar
Tüberküloz basillerinin alveole yerleşmesi	0	Alveol makrofajlar tarafından yutulmuş basillerin hücre içi çoğalması
Basil çoğalır ve yayılır; normal immün yanıt enfeksiyonun gerilemesine yol açar	3-8 hafta	Koruyucu ve doku zedelenmesi yapan immünite gelişir. Tüberkülin testi reaktif olur. Bazı hastalarda akciğer film anormallikleri, ateş, hipersensitivite olayı (eritema nodozum yada induratum, fliktenüler konjiktivit, Poncet artiriti)
Az sayıda hastada plörezi gelişir, daha az sayıda miliyer hastalık gelişir.	8-26 hafta	Plevra tüberkülozu genellikle kendiliğinden geriler. Fakat reaktivasyon riski fazla olan kişileri gösterir.
Akciğer ve akciğer dışı hastalık için yüksek riskli dönem	26-156 hafta	Yeni enfekte olan erişkinlerin %5-15'inde 3 yıl içinde açık hastalık gelişir.

Tüberkülozun gelişmesine yatkınlık yaratan faktörler genel olarak hastanın lokal reaktivasyonu önleyen ya da daha önce kesinleşmiş *M. tuberculosis* enfeksiyonunun

yayılmasını önleyen bağışıklığı değiştirerek etki eder. Bunlar lokal veya genel olarak immün direnci etkileyerek reaktivasyona sebep olmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: İmmün direnci düşüren faktörler.

Nonspesifik faktörlere bağlı direncin düşmesi

Adölesan yaş grubu	Malnutrisyon
Yaşlılık	Gastrektomi sonrası
Üremi	Diabetes mellitus

Hormonal etkiye bağlı direncin düşmesi

Gebelik
Diabetes mellitus

Lokal direncin düşmesi

Silikosis

Spesifik immünitenin azalması

Lenfomalar	Sarkoidosis
İmmünosüpressif tedavi	Canlı virüs aşısı
HIV enfeksiyonu	

Kolaylaştırıcı unsurlar:

1. Genetik duyarlılık ve fiziksel bünye: Bazı çalışmalarda beyaz ırktan toplumlarda boy uzunluğu, düşük kilo ve tüberküloz riski arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmektedir. Tek yumurta ikizleri ile çift yumurta ikizlerinin dahil edildiği bir çalışmada tek yumurta ikizlerinde daha sık saptanmıştır. Ayrıca natural resistance-associated membran protein-1 (NRAMP-1) ve vitamin D reseptör genleri ile tüberküloz gelişme riski arasında bağlantı kuran çalışmalar vardır.

2. Apikal skar oluşumu: Primer enfeksiyon seyri esnasında oluşan lenfo-hemotejen yayılım sonucu akciğer ve diğer organlarda enfeksiyon odakları oluşmaktadır. Bunlar bağışıklık sistemi sayesinde elimine edilmektedir. Ancak bazı kişilerde bu tam olmaz. Özellikle akciğerlerin apikal bölgelerinde fibronodüler skar dokuları oluşur (Simon odakları). Bu odaklar bir reaktivasyon tüberkülozu için bir risk oluşturmaktadır. Bu tür radyolojik lezyonları olanların benzer tüberkülin pozitif ve normal radyolojisi olanlara göre büyük ölçüde risk taşımaktadırlar (30 kat fazla tahmin edilmiştir).

3. Yaş: Yaşlılarda lenfosit fonksiyonlarının değişimine bağlı olduğu düşünülmektedir.

4. Gebelik: Genel olarak tüberküloz reaktivasyon için bir risk faktörü olarak görülmemekle birlikte T lenfosit fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

5. HIV enfeksiyonu: Tüberküloz reaktivasyonunun en önemli sebebi olarak kabul edilmektedir.

6. Diabetes Mellitus: Mekanizması tam olarak bilinmiyor, fakat hücrel immünitinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

7. Kronik böbrek hastalığı

8. Silikozis: Silika partikülleri ile alveol makrofaj fonksiyonunun bozulması sonucu olduğu düşünülüyor. Silikozisin yaygınlığı ile tüberküloz reaktivasyon riski artmaktadır.

9. Kortikosteroid tedavi: Yeterince uzun süre ve yeterince yüksek doz kortikosteroid tedavi reaktivasyon için immün sistemi baskılayabilmektedir. ATS/CDC'e göre 2-3 hafta süre ile 15 mg dan fazla prednizon tüberküloz riskini artırmaktadır.

10. Yetersiz beslenme: Hücrel immüniteyi etkilemektedir.

11. Sigara içimi: Özellikle lokal direnci ve mukosilier klirensi azaltarak etki etmektedir.

12. Diğer faktörler (kanser, organ transplantasyonu, madde bağımlılığı)

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Aktif akciğer tüberkülozlu hastalar çok çeşitli belirtiler gösterebilir. Hastaların bir kısmında çok belirgin semptomlar var iken bir kısmında ise hiçbir belirti olmayabilir. Hastalığın ilerlemesi akciğer parankim harabiyetinin artması ile semptomlar belirgin hale gelmeye başlar. Akciğer tüberkülozunun başlangıcını semptomatolojik olarak üç gruba ayırabiliriz (Tablo 4).

Tablo 4: Yetişkin çağ akciğer tüberkülozunun semptomlarının başlangıç şekilleri.

Akut başlangıç (Psödopnömonik, psödogripal, plörezi, hemoptizi)	%35
Kronik başlangıç	%45
Sinsi başlangıç	%20

Akut başlangıçta semptomlar başlangıcı hızlı ve gürültülüdür. Sinsi ve kronik seyirli ise semptomlar zaman içerisinde gelişir. Hastaların başlangıç semptomları öksürüktür. Sigara içen hastalar çoğu kez bunu sigaraya bağlarlar. Erişkin çağ akciğer tüberkülozundaki semptomları solunum sistemi ve genel semptomlar başlığı altında değerlendireceğiz.

SOLUNUM SİSTEMİ SEMPTOMLARI

Öksürük: Daha önce başka bir hastalığa ait olduğu gösterilmemiş üç haftayı geçen her öksürükte tüberkülozdan şüphelenilmelidir. Başlangıç döneminde kuru ve kesik kesiktir. Akciğer parankim lezyonlarının ilerlemesi ile balgamlı hale geçer. Bronş tutulumu varsa öksürük uzun süre devam eder.

Balgam: Önceleri yoktur, hastalığın ilerlemesi ile ortaya çıkar, kanlı olabilir.

Kan Tükürme (hemoptizi): Akciğer lezyonları belirli bir düzeye ulaştığında kanamalar görülmeye başlar. Özellikle kaviteli olgularda daha belirgindir. Tüberkülozda kanamalar genellikle az miktardadır. Nadiren hayatı tehdit edici kanamalar ortaya çıkabilir. Etkin bir anti tüberküloz tedavi ile kanamalar azalır ve tedavinin birinci ayından sonra kaybolur.

Nefes Darlığı: İleri derecede parankim yıkımı, tüberküloza bağlı pnömotoraks, plörezi ve yaygın fibrozis sonucu tüberkülozda nefes darlığı görülebilir.

Hırıltılı solunum: Endobronşiyal tüberküloz vakalarında belirgindir. Bronş sekresyonu ile ilgili hırıltılı solunum genellikle sekresyonun öksürükle atılması ile kaybolur.

Göğüs Ağrısı: Plevra tüberkülozda ve tüberküloza bağlı pnömotoraksta batıcı tarzda yan ağrıları olabilir. Kronik tüberkülozda plevra yapraklarının tutulumu ve birbirine yapışması neticesinde künt toraks ağrıları duyulabilir.

Ses Kısıklığı: Tüberküloz larenjitte görülür.

SİSTEMİK SEMPTOMLAR

Halsizlik, yorgunluk, zayıflama, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi hastalarda görülen fakat tipik olmayan sistemik semptomlardır. En sık gözlenen sistemik semptom hafif derecede ateştir. Çeşitli çalışmalarda %35-80 arasında oranlar verilmektedir. Bazen ateş belirgin ve başlıca semptom haline gelebilir. Özellikle gençlerde yaşlılara oranla daha sık görülmektedir. Ateş genellikle öğleden sonraları ve akşam saatlerinde görülür. Ateşin düşmesi ile birlikte gece terlemeleri ortaya çıkar.

FİZİK MUAYENE

Akciğer tüberkülozlu hastaların çok büyük bir bölümünde göğüsün fizik muayenesi normal bulunsa da hastalığın ayırıcı tanısını, gidişini ve tedavisini etkileyebilecek diğer sorunlarının saptanması açısından tam bir fizik muayene gereklidir.

Ateş hastaların büyük çoğunluğunda saptansa dahi olmaması hastalığı ekarte ettirmez. Radyolojik olarak yaygın ve balgam basil pozitifliği yüksek olgularda daha sık ve uzun süreli ateş olma eğilimi vardır.

Kronik vakalarda çomak parmak izlenebilir. Yine bu tür vakalarda yaygın akciğer paranki hasarına bağlı olarak kor pulmonaleye ve hepato-splenomegali saptanabilir.

Bazen akciğer üst alanlarında öksürük sonrası ince rallerin duyulması önemli bir bulgu olabilir. Özellikle primer tüberküloz olgularında eritema nodozum ve konjiktivit gibi bulgular da saptanabilir.

KOMPLİKASYONLARI

pnömotoraks: Nispeten az görülen bir komplikasyon olsa dahi dikkat edilmelidir. Bilateral pnömotoraksın ikinci en sık nedenidir. Bronkoplevral fistül veya subplevral blebden gelişmiş enfeksiyonun plevral boşluğa açılması ile olur.

Endobronşiyal stenoz: Küçük hava yollarında sık görülür. Büyük hava yollarında seyrek olarak izlenir. Tedavi sonrasında genellikle geriler. Kalıcı stenozlar tedavinin sonunda cerrahi girişim gerektirebilir.

Bronşektazi: Genellikle üst loblarda görülür. Özellikle endobronşiyal tutulum görülen vakalarda gelişir.

Geç sekonder enfeksiyonlar:

Tedavinin ilerleyen dönemlerinde açık kaviterde veya bronşektazik zeminde aerob veya anaerob enfeksiyon gelişme riski mevcuttur.

Ampiyem: Yaygın parankim enfeksiyonun plevraya ulaşması veya pnömotoraks sonucu gelişir.

Hemoraji: Genç hastalarda yaşlılara oranla daha sık görülmektedir. Ramussen anevrizmalarına veya bronşektaziye bağlı olarak gelişebilir. Embolizasyon veya cerrahi rezeksiyon gerektirebilir.

Hiponatremi: Yaygın hastalıkta uygunsuz antidiüretik hormon salınımına bağlı olarak gelişir.

Tüberküloz larenjit: Balgam pozitif ve ağır hastalıkta görülebilmektedir. Laringoskopik inceleme ve biyopsi ile tanı konulabilmektedir.

KOAH: Yaygın parankim fibrozisi sonrasında ortaya çıkabilmektedir.

Kor pulmonale: Yaygın parankim fibrozisi, amfizem veya hava yollarının obstrüksiyonu sonucu gelişebilmektedir.

Amyloidosis: Günümüzde pek görülmemektedir. Özellikle ampiyem sonrasında gelişebilmektedir.

Aspergilloma, miçetoma: Özellikle haraplanmış akciğer parankiminde ve kaviterde aspergillus gelişebilmektedir. İngiltere'de bir çalışmada %25 oranında serolojik olarak, %11 oranında da radyolojik olarak da gösterilmiştir.

Bronş kanseri: Özellikle sigara içen kişilerde gelişebilmektedir. Skar karsinomu olarakta anılmaktadır.

ARDS: Çok nadir olarak postprimer tüberkülozda gelişebilmektedir.

Pulmoner tüberküloz: Etrafı fibröz bir kapsülle çevrili, ortası kazeifiye yuvarlak bir tüberküloz lezyonudur. Genellikle primer odağın (Ghon odağı) etrafının bir fibröz doku ile çevrilmesiyle ortaya çıkar. Özellikle bronkojenik karsinom ile ayırt edilmelidir.

Poncet's hastalığı: İlk olarak 1897 yılında tanımlanmıştır. Poliartirit tablosu vardır. Tedavi ile geriler.

AYIRICI TANI

Akciğer tüberkülozu her türlü hastalığı radyolojik olarak taklit edebileceğinden basil negatif olgularda diğer hastalıkları düşünmek gerekir. Bu konuda hastadan aldığımız anamnez, hastalığın başlangıç şekli, fizik muayene, klinik ve radyolojik bulguların seyri yardımcı olmaktadır.

Bakteriyel pnömoni: Özellikle üst zonlarda segmental pnömoni tüberkülozu taklit edebilmektedir. Semptomların başlangıcı akuttur. Antibiyotik tedavisi ile lezyonların 2-3 hafta içerisinde gerilemesi tüberkülozdan uzaklaştırır. Tedaviye rağmen gerilemeyen radyoloji ve pozitif PPD tüberkülozu düşündürmelidir.

Akciğer absesi: *Staphylococcus pyogenes* veya *Klebsiella pneumoniae* akut seyirli ve genellikle lökositoz vardır. Kan veya balgamdan izole edilebilir. Çok sayıda abse olabilmektedir.

Akciğer tümörleri: Orta ve ileri yaşlarda üst zonlara yerleşen ve kaviteli tümörler tüberkülozu taklit edebilir. BT de solid lezyonun yanında satelit lezyonların bulunması, kalsifikasyon veya iki taraflı radyolojik gölgeler olması tüberkülozu, kavite duvarının düzensiz olması veya polipoid protrisyon olması tümörü düşündürmelidir.

Pulmoner infaktüs: Üst zonları etkileyen infaktüslerde tüberküloz ile karışabilmektedir. Hastalarda derin ven trombozunun olması, radyolojik bulguların hızlı değişikliği ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Sarkoidosis: Özellikle parankim infiltrasyonu veya fibrozisin olduğu olgularda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Patolojik olarak non-kazeöz kazeifikasyon nekrozunun gösterilmesi tanıya yardımcı olur.

Diğer hastalıklar: Metastatik tümörler, selim tümörler, kollajen doku hastalıkları, mantar hastalıkları, eozinofilik granüloma, apikal bül ve blebler, apikal yerleşimli bronşektaziler ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

LABORATUAR BULGULARI

Anemi: Ciddi ya da uzun sürmüş tüberkülozu olan bir çok hastada hafif kronik hastalık anemisi gelişir. Normokrom normositik anemidir.

Eritrosit sedimantasyon hızı: Sıklıkla 40-80 mm/saat arasında yükselme izlenir. Tedavi ile gerileme olur.

Albümin: Düşük konsantrasyonları, kronik ve ağır seyirli hastalıkta görülür.

Serum Sodyumu: Genellikle akciğer hastalığına bağlı uygunsuz antidiüretik hormon salınmasına bağlı gelişir.

Karaciğer fonksiyon testleri: Nonspesifik inflamatuvar etkiye yada yaygın hastalığa bağlı gelişen kor pulmonale sonucu gelişen karaciğer konjesyonuna bağlı olarak enzimlerde yükselme olabilir. Ayrıca alkalozim ve diğer hepatit nedenlerine bağlı olarakta gelişebilir.

Lökositoz: Genellikle normaldir. Sola kayma görülebilir. Lökomid reaksiyon miliyer tüberkülozda görülebilir.

Tablo 5: Akciğer tüberkülozunda görülen biyokimyasal anormallikler.

Anormallik	%
Anemi	60
Lökositoz	40
Lenfopeni	17
Monositopeni	50
Trombositoz	52
Sedimantasyon	80
Ferritin yüksekliği	94
B12 yüksekliği	57
Anormal eritrosit folik asid	17
Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri	33
Hiponatremi	43
Hipoalbuminemi	72

RADYOLOJİ

Akciğer grafisinde görülen lezyonlar tüberkülozu düşündürebilir, fakat gerek tüberküloza bağlı lezyonların çok çeşitliliği gerekse diğer hastalıklarda benzer radyolojik bulguların ortaya çıkabilmesi nedeniyle hiçbir radyolojik bulgu tüberküloza özgü sayılamaz. Radyolojik bulgular akciğer tüberkülozunda tanı ve hastalığın takibinde bakteriyolojik muayeneye yardımcı unsurdur. Akciğer tüberkülozunda PA akciğer grafileri yanında lateral ve apikolordotik grafiler de yararlı olabilir. Toraks bilgisayarlı tomografisi hiler/mediastinal lenf bezlerinin ortaya çıkarılması, bronş kanseri risk grubundaki hastalarda gerekebilir.

Akciğer grafilerinde tüberküloza bağlı oluşan lezyonlar oldukça geniş bir spektrum oluşturur. Postprimer tüberkülozda akciğer grafisinde görülen başlıca radyolojik bulgular; lokal eksudatif lezyonlar, kavitasyon, bronkojenik yayım ve akut tüberküloz pnömonisi, lokal fibrokalsifiye lezyonlar, miliyer tüberküloz ve tüberkülozudur. Kavite yaklaşık olarak olguların % 40'ında bulunur. Erişkin çağ akciğer tüberkülozunun %95'i üst lobların apikal, posterior segmentleri veya alt lobların süperior segmentlerinde yerleşir. İstisnai olarak sadece üst lob anterior segmenti etkileyen bir görünümün tüberküloz dışı bir nedene bağlı olma olasılığı yüksektir. HIV pozitifliği, diabet, silikoz, yaşlılık gibi immünsüpresyona yol açan durumlarda "atipik" tüberküloz radyolojik görünümleri daha sıktır. Tek bir akciğer grafisindeki bulgulara göre şüpheli lezyonların aktif veya inaktif olduğu konusunda karar vermek çok yanıltıcı olabilir. Bu konuda kesin tanı

bakteriyolojik tetkiklere dayandırılmalıdır. Hastanın eski filmlerinin değerlendirilmesi de yararlı olabilir.

Tüberkülin (PPD) testi

PPD testi kişilerin doğal enfeksiyon veya BCG yolu ile tüberküloz basili ile karşılaşmış olmalarını ortaya koyar. Tüberkülin deri testi *M. tuberculosis* ile oluşan enfeksiyonun varlığını göstermekte kullanılan tek yöntemdir. Test, enfeksiyon veya BCG aşısı yolu ile basille karşılaşmış kişilerde gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun ortaya çıkarılmasına dayanır. Pozitif deri testi immüniteyi göstermediği gibi hastalığın varlığını veya yokluğunu da ortaya koymaz, sadece o kişinin tüberküloz basili antijeni ile daha önce karşılaşmış olduğunu belirtir. Tüberkülin maddesi sıvı besi yerlerinde üretilen *M. tuberculosis* basillerinin çöktürülmesi ile elde edilmektedir. Tüberküloz basilinin hücre duvarındaki proteinlerini içerir. Tüberkülin deri testlerinde, old tüberkülin veya tüberkülinin saflaştırılmış protein türevi (purified protein derivative -PPD) kullanılmaktadır. PPD uluslararası standartlara uygun hazırlanmış PPD-S'e göre standardize edilmektedir. Tüberkülin preparatlarının gücü Tüberkülin Ünitesi (TÜ) olarak tanımlanmıştır. 1 TÜ 0,00002 mg PPD-S proteinini içermektedir. 0,1 ml solüsyonda bulunan 5 TÜ dozundaki PPD, 0,0001 mg PPD proteinine eşdeğerdir ve günümüzde en yaygın uygulanan ve en iyi yorumlanan tüberkülin test materyalini oluşturmaktadır. Standart tüberkülin testinde 0,1 ml solüsyon deri içine enjekte edilmektedir (Mantoux's metodu). Enjeksiyon ön kolun dış veya iç yüzüne 26-27 gauge

iğneye sahip 1 ml'lik özel enjektörlerle (tüberkülin enjektörü) yapılmalıdır. 0,1 ml'lik solüsyonun verilmesinden sonra enjeksiyon yerinde 6-10 mm çapında bir kabarcık gözlenmesi testin doğru uygulandığını belirtir. Test 48-72 saat sonra değerlendirilmelidir. Testin değerlendirilmesinde enjeksiyon yerinde oluşan eritem değil endürasyon dikkate alınır. Endürasyonun çapı palpasyon yöntemiyle belirlenir ve mm olarak ifade edilir. PPD pozitifliği için kriterler Tablo 6'da görülmektedir. Testin duyarlılığı %100 değildir. Genel olarak aktif tüberkülozlu hastaların %10-20'sinde PPD negatif olabilir. Ağır tüberkülozlu hastalarda PPD pozitifliği azalabilir. Örnek olarak miliyer tüberkülozda PPD %50 oranında negatiftir. Tüberküloz plörezi PPD pozitiflik oranı azalmıştır. PPD ülkemiz gibi enfeksiyonun yaygın olduğu ve zorunlu BCG aşısı uygulanan yerlerde erişkinlerde tanıya çok katkı sağlamaz. Bu toplumlarda PPD pozitifliği çok yaygındır ve kişinin bu enfeksiyonu ne zaman kazandığını da ayırt etmek mümkün değildir. Çünkü profilaktik tedavide asıl korunmak istenenler yeni enfekte olmuş kişilerdir. Ayrıca bu PPD pozitifliklerinin bir kısmı da BCG'ye bağlıdır.

Bağışıklığı baskılanmış kişilerde, malnütrisyon ve HIV (+) larda 5 mm ve üzeri pozitif olarak kabul edilebilir. Çocukluk çağında tanı için daha değerli bir araçtır. 6 yaşından küçük çocuklarda PPD pozitifliği profilaktik tedaviye başlamak için yeterlidir. Çocuklarda birçok zaman tüberküloz tanısı; temas öyküsü, klinik ve PPD pozitifliğine dayandırılmak durumundadır. 15 yaşından küçük tüberküloz şüpheli çocuklara mutlaka PPD testi yapılmalıdır. Tüberkülin testinin yanlış negatif olabileceği durumlar tablo 7'de gösterildi.

Tablo 6: Ülkemizde Tüberkülin cilt testinin değerlendirme kriterleri.

BCG' li kişilerde	0-5 mm	Negatif kabul edilir
	6-14 mm	BCG'e bağlanabilir
	15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, enfeksiyona bağlanır
BCG' siz kişilerde	0-5 mm	Negatif kabul edilir
	6-9 mm	Şüpheli kabul edilir. 1 hafta sonra tekrarlanır yine 6-9 mm ise Negatif kabul edilir, 10 mm ve üzeri ise pozitifdir
	10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir

Tablo 6: Tüberküline yanıtı azaltan ve testinin yanlış negatif olabileceği durumlar

Test eden kişiye ait faktörler	Enfeksiyonlar (kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği, HIV, boğmaca, tifo, brusella, ağır tüberküloz) Canlı virus aşılıları (çocuk felci, kızamık, kabakulak) Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği) Protein düşüklüğü Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (lenfoma, lösemi, sarkoidoz, Hodgkin hastalığı) İlaçlar (immünoşüpressif ilaçlar, kortikosteroidler) Yaş Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar vb.)
Kullanılan tüberküline ait faktörler	Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet) Uygunsuz sulandırma Kimyasal denatürasyon Kontaminasyon Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler	Çok az antijen enjekte etmek Cilt altına enjeksiyon Enjektöre çekildikten sonra geç uygulama Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler	Deneyimsiz okuyucu Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar Kayıt hataları

Tüberküloz tanısında bakteriyoloji

Tüberküloz hastalığının kesin tanısı hastadan alınan örneklerde tüberküloz basilinin gösterilmesi ile konur. Akciğer tüberkülozu düşünülen olgularda incelenmesi gereken ilk örnek balgamdır. Üç gün arka arkaya sabah balgamlarının incelenmesi en iyi yoldur. Balgam çıkaramayan olgularda hipertonic tuzlu su çözeltilerinin inhalasyonu ile balgam çıkartılabilir (induced sputum). Balgam çıkartamayan olgularda (özellikle çocuklarda) diğer bir yöntem nazogastrik aspirasyondur. Fiberoptik bronkoskopi ile yapılan bronkoloalveoler lavaj (BAL) ve biopsi de gerekli olgularda tanıya katkıda bulunur. Mikrobiyolojik tanı için diğer kullanılan örnekler plevra sıvısı, beyin omurilik sıvısı, idrar, dışkı ve eklem sıvılarıdır. Fakat bu örneklerdeki incelemeler genellikle balgam gibi başarılı değildir.

Mikroskopik muayene;

Akciğer tüberkülozunda bakteriyolojik incelemeler için balgam, bronkoskopi lavaj ve açlık mide suyu kullanılır. Balgamın sabah balgamı olması tercih edilir. Mide suyu sabah aç karnına hasta yatağından kalkmadan alınır. Tüberküloz tanısında kullanılan bakteriyolojik yöntemler direkt mikroskopik muayene, teksif sonrası mikroskopik muayene ve kültür yöntemleridir.

Yayma preparatların direkt incelemesinde en sık kullanılan boyama yöntemleri Ziehl-Neelsen ve Auramin rhodamine'dir. Balgam yaymasında aside rezistan basilin (ARB) bulunması örnekte mikobakterinin varlığını gösteren ilk bulgudur. Balgamda ARB'nin pozitif olması için örneğin 1 ml'sinde 5-10 bin

basil bulunması gereklidir. Bir akciğer tüberkülozu olgusundaki 2 cm çapında bir kavite yaklaşık 200.000.000 basil içermektedir. Bu nedenle kaviteli birçok tüberküloz hastasında direkt balgam muayenesinde kolaylıkla pozitif sonuç alınabilmektedir. Teksif (yoğunlaştırma) olanağının olduğu yerlerde mikroskopik muayenenin bundan sonra yapılması yöntemin duyarlılığını artmasında rol oynar. Direkt mikroskopik muayene ile basil negatif olan örnekler homojenizasyon ve konsantrasyon (teksif yöntemi) uygulandıktan sonra aynı boya ile boyanarak mikroskopta incelenir. Tüberküloz tedavisi yapan kurumların balgamın direkt mikroskopik incelemesi sonuçlarına 24 saat içinde erişmeleri ilke olarak kabul edilmektedir. Balgam mikroskopisi pozitif olgular asıl bulaştırıcı olgular olduğu için tüberküloz kontrolünün ana hedefleridirler. Dolayısıyla bu olguların yakalanması açısından direkt mikroskopik muayene hem gelişmiş hem de az gelişmiş tüm ülkelerde halen geçerliliği olan asıl yöntemdir. Kültür pozitif balgam örneklerinde mikroskopik muayenenin duyarlılığının çeşitli faktörlere bağlı olmak üzere %40 ile % 80 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Balgam mikroskopisinde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların başlıca nedenleri tablo 8'de özetlendi.

Kültür yöntemleri;

Direkt yayma preparatlarda ARB'in pozitif olması anti tüberküloz ilaç başlanması için endikasyon oluştursa da tüberküloz tanısı kesin olarak ancak basilin kültürde üretilmesi ile konulur.

Tablo 8: Balgam mikroskopisinde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların başlıca nedenleri.

Yanlış pozitif sonuç nedenleri	Yanlış negatif sonuç nedenleri
Balgamdaki yemek artıkları	Yetersiz balgam örneği
Boya parçacıkları, iplikler, lamdaki çizikler	Balgam veya boyanış preparatın iyi korunmaması
Atipik mikobakteriler veya nokardia	Okuma hataları
Laboratuarda bulaşma	Kayıt hataları

Kültür için en sık Löwenstein-Jensen, Petraghani, American Trudeau Society (ATS) ve Middlebrook 7H10, 7H11, 7H12 besiyerleri kullanılır.

Bu besiyerlerinde üreme 2-3 hafta içinde olabilir fakat sonuç verebilmek için 6-8 hafta beklenmelidir. Daha hızlı tanı için işaretlenmiş C-14 içeren besiyerleri kullanılarak çoğalan basillerin ürettiği CO2 gazının ölçümüne dayanan radyometrik yöntem (BACTEC) geliştirilmiştir. Bu yöntemle tanı süresi en erken 8 en geç 14 güne indirilebilmektedir. Kültür yöntemleri ile akciğer tüberkülozlu olgularda bakteriyolojik tanı oranları % 80-90 civarına çıkmaktadır. En iyi laboratuvar olanaklarının olduğu yerlerde bile akciğer tüberküloz olgularının en az %10'unda kültür muayenesi de negatif kalabilmektedir. Bu olgularda tanı klinik, radyolojik bulgular, PPD değerlendirmesi ve deneme tüberküloz tedavisinin sonuçlarına göre konulmaktadır.

Tüberküloz tanısında yeni yöntemler;

Balgam örneklerinde direkt mikroskopik muayenenin ortalama olarak %65 olan duyarlılığı, kültür sonuçlarının zaman alıcı olması, öte yandan çocuk tüberkülozu ve

akciğer dışı tüberkülozdaki tanı zorlukları çeşitli hızla tanı yöntemleri geliştirme çalışmalarına yol açmıştır.

Alınan klinik örnekteki tek bir basilin DNA'sının saptanmasına dayanan PCR (polimerase chain reaction) yöntemi bunlar arasında en umut verici olanıdır. Ancak yöntem henüz klinikte rutin olarak kullanılacak standartlara kavuşturulmamıştır. Bu yöntemler sık olarak yalancı pozitif sonuçlara yol açmakta aktif tüberküloz olguları ile inaktif olguları ayırt edememektedirler. Bu yöntemlerin kullanımı ABD gibi tüberküloz dışı mikobakterilerin yaygın olduğu koşullarda ARB (+) örneklerin sadece *M. tuberculosis* ya da atipik mikobakterilere bağlı olduğunun ayıt edilmesinde rutin olarak önerilmektedir.

Bunun dışında ELISA ve RIA aracılığı ile basilin çeşitli antijenlerinin veya serumda basile karşı oluşan antikorların saptanmasına yönelik serolojik tanı yöntemleri de araştırma safhasındadır. Gerek nükleik asit çoğaltma (PCR) gerek serolojik yöntemler akciğer dışı tüberkülozun tanısında daha fazla rol oynamaya adaydırlar.

KAYNAKLAR

1. Arango L, Brevwin AW, Murray JF: The spectrum of tuberculosis as currently seen in a metropolitan hospital. *Am Rev Respir Dis* 1978;108:805-812.
2. Balcı K. Göğüs Hastalıkları. Konya : Atlas Kitabevi. 1991:160.
3. Beg MH, Reyazuddin: Bilateral simultaneous pneumothorax- a study of 25 cases. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1990;32:25-27.
4. Bellamy RJ, Hill AVS. Host genetic susceptibility to human tuberculosis. In *Novartis Foundation Symposium 217: Genetics and Tuberculosis.* Chichester, UK:John Wiley, 1998, pp 3-13.
5. Bilgiç H. Tüberküloz Epidemiyolojisi. In: Kocabaş A (ed). *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*, Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi. 1991:401-37.
6. British Thoracic and Tuberculosis Association, Research Committee: Aspergilloma and residual tuberculous cavities- the results of a survey. *Tubercle* 1970;51:227-245.
7. Comstock GW. Tuberculosis in twins: A reanalysis of prohibit study. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:621-624.
8. Dyer RA, Potgieter PD. The adult respiratory distress syndrome and bronhogenic pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1984;39:383.
9. Eyuboglu FO, Rossman MD. Clinical presentation and treatment of tuberculosis. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* 3rd edition. New York: McGraw-Hill Companies. Inc. 1998:2473-2501.
10. Gazioğlu K. Erişkin tüberkülozu. In: Kocabaş A (ed). *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*, Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi. 1991:123-130
11. Global TB Control. WHO Report 2002: 1- 4, 161-6.
12. Hopowell PC, Bloom BR. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine.* 3rd edition. New York: W.B. Saunders Company 2000:1048-1090.
13. Iseman MD (çeviren: Özkara Ş). *Klinisyenler için Tüberküloz Klavuzu.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2002.
14. Kiblavi SSO, Say SJ, Stonehill RB, et al: Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:20-24.
15. Koçoğlu F. *Verem Savaşı.* Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Yayını. 1986;36-86.
16. Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N et al: Tuberculosis in young adults and the elderly. A prospective comparison study. *Chest* 1994;106:28-32.
17. Leitch AG. Pulmonary tuberculosis: Clinical features. In: Seaton A, Seaton D, Leitch AG (eds). *Crofton and Douglas's Respiratory Disease*, 5th edition. London: Blackwell Science Ltd. 2000:507-527.
18. Morris CD, Bird AR, Nell H. The haematological and biochemical changes in severe pulmonary tuberculosis. *Q J Med* 1989;73:1151-1159.
19. Özcan C. *Türkiye'de tüberkülozun bugünkü durumu.* Ankara: Türkiye'de Sağlık ve Tedavi Vakfı, Semih Ofset Matbaacılık Ltd. Şti. 1988:5-10.
20. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. *Türkiye'de tüberküloz kontrolü için başvuru kitabı.* Ankara Rekmay Ltd. Şti. 2003.
21. *Tuberculous Control.* Tokyo: The Research Institute of Tuberculosis and Japon Anti-tuberculosis Association pub. 1979:47-62.
22. Turken O, Kunter E, Sezer, et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:516-522.
23. Wilkinson AG, Roy S. Two cases of Poncet's disease. *Tubercle* 1984;65:301.