

AKCİĞER VE AKCİĞER DIŞI
ORGAN TÜBERKÜLOZLARI



EDİTÖR

Prof. Dr. Nihat ÖZYARDIMCI

BURSA - 2004

Akciğer ve
Akciğer Dışı
Organ Tüberkülozları

EDITÖR

Prof. Dr. Nihat ÖZYARDIMCI

Bursa - 2004

ISBN 98477 - 0 - 1

Uludağ Üniversitesi Basımevi Müdürlüğü
Bursa – 2004

Ö N S Ö Z

1999 yılında yazarlığını ve editörlüğünü yaptığım Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozlarını daha kısaltarak ve yeni bilgiler ekleyerek yayınlamış bulunuyoruz.

Bu kitabın tıp öğrencilerine, pratisyen doktorlara ve Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz uzmanlarına yararlı olacağı kanısındayım.

Kitabın basılmasında maddi ve manevi katkıda bulunan Akciğer Hastalıkları Araştırma ve Yardım Derneği Yönetim Kurulu üyelerine; kitabın çok düzenli çıkmasını sağlayan, tahsihlerini yapan Sayın Uzm. Dr. Funda COŞKUN'a; Uludağ Üniversitesi Basımevi Müdürü Sayın Hasan AYDIN'a ve matbaa çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Prof. Dr. Nihat ÖZYARDIMCI

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1. Tüberkülozun Tarihçesi <i>Zekiye YAVUZ</i>	1
2. Tüberküloz Basilinin Özellikleri <i>Suna GEDİKOĞLU</i>	5
3. Atipik Mikrobakteri Enfeksiyonları <i>Canan ÖZYARDIMCI ERSOY</i>	21
4. Tüberküloz Cilt Testi (TCT) <i>Ezgi DEMİRDÖĞEN</i>	31
5. Çocuk Tipi Tüberküloz (Primer Enfeksiyon) <i>Hayrettin GÖÇMEN</i>	39
6. Yetişkin Tipi Tüberküloz (Reenfeksiyon Tüberkülozu, Post-Primer Tüberküloz) <i>Nihat ÖZYARDIMCI</i>	43
7. Erişkin Tipi Tüberkülozda Radyoloji <i>Beril BAHADIR ERDOĞAN</i>	55
8. Erişkin Tipi Tüberkülozda Tanı <i>Beril BAHADIR ERDOĞAN</i>	61
9. Milier Tüberküloz <i>Eser GÜRDAL YÜKSEL</i>	65
10. Tüberküloz Lenfadenit <i>Esra UZASLAN</i>	69
11. Tüberküloz Menenjit <i>Ercüment EGE</i>	81
12. Tüberküloz Plörezisi <i>R. Oktay GÖZÜ</i>	85
13. Tüberküloz Ampiyem <i>Fulya GÜRKAN ŞAHİN</i>	89

14. Kemik ve Eklem Tüberkülozu <i>Funda COŞKUN</i>	95
15. Tüberküloz Peritonit <i>Sevgi AYHAN</i>	99
16. Karaciğer Tüberkülozu <i>Özlem ÖZKUBAT</i>	103
17. Üriner Sistem Tüberkülozu <i>Alpaslan ERSOY</i>	111
18. Deri Tüberkülozu <i>Eser GÜRDAL YÜKSEL</i>	125

TÜBERKÜLOZDA TEDAVİ

19. Tüberkülozda Tedavi Prensipleri <i>Mehmet KARADAĞ</i>	135
20. Tüberküloz Kemoterapisinde Kullanılan İlaçlar <i>Dane EDİGER</i>	143
21. Tüberkülozda Semptomatik Tedavi <i>Erkan RODOPLU</i>	153
22. Komplikasyonlar ve Tedavisi <i>Dursun Ali SAĞLAM</i>	157

TÜBERKÜLOZDA KORUNMA

23. Tüberkülozda Bireysel Korunma <i>Sevginar SÖNMEZ</i>	167
24. Tüberkülozdan Kitleysel Korunma <i>Feride ORHAN</i>	175
25. Tüberkülozda Eğitim <i>Başak ÖNAL</i>	181

Tüberkülozun Tarihçesi

Zekiye YAVUZ

Tüberkülozun tarihi hastalığın kavranması ve aydınlatılması açısından oldukça zengindir. Yaklaşık M.Ö 4000 yıllarında ortaya çıkan mısır kültürüne kadar uzanır. O dönemin tıpla ilgili eksikleri olan metinler, tüberküloz hastalığını net bir şekilde belgelememiştir. Ancak Keer, mısırlı insanlarda tüberkülozun varlığını gösteren iki grup delil öne sürmüştür; bunlar otoritelerin tüberkülozun tipik kambur (gibbus) deformitesi için klasik kabul ettikleri sırta omurga deformiteleri olan bireyleri gösteren grafik çizimler ve mumyalanmış insan bedenlerinin incelenmesidir. Aynı zamanda yirmibirinci hanedanlık rahibi Nesperahan'ın mumyalanmış kalıntılarında spinal tüberkülozu ve birlikte psaos absesi olan bir olgudan bahsetmiştir.

Tüberküloz hakkında en ayrıntılı ve düşünce ürünü kaynaklar, eski Yunanistan'ın gelişen uygarlığı ile birlikte görülmüştür. Yaklaşık M.Ö 460-375 yıllarında, Hipokrat'ın altın çağında, Hipokrat koleksiyonunda fitizis olarak yazılmıştır (edebi olarak tükeniyor anlamındadır). Bu eserde tüberkülozun değişik şekilleri ve evrelerini tanımlamıştır. Filozof ve biyolog olan Aristo (M.Ö. 354-322) hastalığın bulaşıcı olduğunu düşündüren paternin farkına varmıştır: Neden birisi ince hastalıklıların yanına gelince onların hastalığını alıyor, bir kişi ödemi inmeyi almıyor...? İnce hastalıkta nefes kötü ve ağırdır, kişi bu kötü havayı solur, hastalığı alır, çünkü havada hastalığı oluşturan bir şey vardır.

Roma imparatorluğu döneminde Kapadokyalı Aretaeus (M.S. 150) hastalığı parmak çomaklaşması, halsizlik, diyare, gece ateşi, terlemeler şeklinde ayrıntısı ile tanımlamıştır. Fizyolog, anatomi uzmanı ve yazar olan Galen'in tüberkülozda bakım yaklaşımı erken tanıma, dinlenme, zengin bir diyet, nazik bir öksürük baskılama şeklinde olmuştur. Tüberkülozun kraliyet tarafından iyileştirilmesi de yine bu dönemde olmuştur. Clovis the Franc scrofula'yı iyileştirmek için ellerini dokundurmuştur.

Grolamus Frascatorius 1546'da kitabı De Contagioni'de infeksiyon bulaşmasını direkt temas ile yayılma, aracı ile yayılma, uzaktan infeksiyon şeklinde tanımlamıştır. Anatomi profesörü olan Franciscus de la Boe, fitizisi olan hastaları postmortem inceleyerek, değişik büyüklükteki nodüllerin yaygınlığı karşısında şaşkınlığa uğramıştır, bunlara yunan geleneğine uygun olarak

'tüberküller' adını vermiştir. Tıbbın erken gelişmiş uzmanı olan Benjamin Marten (1704-1782) tüberkülozun mikrobial etiolojisi, epidemiyolojisi ve bulaşması hakkında 150 yıl sonra ispatlanacak olan bilgilerin çoğunu netlikle önceden görmüştür. Fransız bir doktor olan Louis hastalığın klinik bulguları ve prognozunda kaviteli hastalığın önemini belirtmiş ve şunu öne sürmüştür: 'Onbeş yaşından sonra, aynı anda akciğer tüberkülozu olmaksızın, vücudun herhangi bir organında tüberküloz bulunmaz'. Bu vecizesi Louise yasası olarak kabul edilmiştir.

Rokitansky, 1855'te tüberküllerin karakteristik bir bulgusu olan dev hücreleri ilk olarak tanımlamıştır. Langhans 1868'de bu hücrelerin histolojik tanımlamasını netleştirdiği için dev hücrelere onun adı verilmiştir. Rudolf Virchow tüberkülün diğer iki bileşenini ayırt ederek lenfositler ve epitelooid monositleri tanımlamıştır. Fransa'da Antoine Villemin de 1865'de daha sonra Koch'un çalışmalarına da ışık tutacak bir dizi deney başlatmıştır. Tüberkülozlu insan dokusundan aldığı parçaları altı tavşanlık seriye inoküle etmiş ve tümünde dissemine tüberkülleri göstermeyi başarmıştır. Yine 1877'de Julius Cohnheim tavşan gözlerinin ön kameralarına tüberküloz uygulamış ve sonuçta karakteristik tüberküller oluşmuştur.

Tüberkülozun dönüm noktası Robert Koch'un tüberküloz basilini göstermesi ile olmuştur. Koch 1881'in 18 ağustosunda çalışmaya başlayarak 217 gün sonra 1882 yılının 24 martında Berlin Fizyoloji Derneğinde araştırma bulgularını sunmuştur. Koch ilk yayınında tüberküloz basilinin sıra dışı olduğu, özel bir duvarla çevrili olduğu için ancak alkali, anilin maddelerle boyanabildiğini belirtmiştir.

Tarihte Tüberküloz Tedavisi

İlk ayrıntılı tedavi notları Yunanistan'da ortaya çıkmıştır. Yunan tıbbi hastalıkların doğal olaylar olduğuna inanarak çareleri de yeryüzündeki kaynaklarda aramışlardır. Bunlar arasında diyeti zenginleştirme en popülerleri olmuştur.

Dinlenme de en iyi okullar tarafından iyileştirmede kullanılmıştır; ilk olarak Hipokrata ait özdeyişte görülür, 'Eğer hasta erkenden, aşırı kanama olmadan ve beden çok zayıflamadan tedavi edilirse, yatakta istirahat ile şifa sağlanabilir'. Hipokrat ve Galen fitizisli hastalara dağda tedavi önermişlerdir. Resmen sanatoryum hareketinin başlatıcısı olarak kabul edilen kişi ise Hermann Brehmer'dir. Sanatoryum hareketi ile birlikte onbinlerce hasta okulundan, evinden, iş yerinden uzaklaştırılmış ve ülkedeki tüberküloz prevalansının azalmasına katkıda bulunulmuştur.

Çökertme tedavisi olarak belirtilen suni pnömotoraks ilk olarak 1822'de tavşanlarda denendi, ancak başarılı olunamadı. İnsanlarda ise ancak 60 yıl sonra spontan pnömotoraks olan bazı kişilerin semptomlarının iyileşmesi ile gündeme geldi. Tüberküloz kavitelere iyileştirilmesi ya da hemoptizinin sonlandırılmasını sağlamak için çökertme çabaları değişik şekiller aldı.

Tüberkülozun küratif kemoterapi çağı 1944'te PAS'ın kullanımı ile başladı. Takiben streptomisin ve daha sonrada 1952'de INH kullanılmaya başlandı. İki yıl içinde üç ilacı birlikte kullanmanın felakete neden olan hastalıkta tam şifa sağladığı anlaşıldı.

Türkiye'de Tüberküloz Tarihi

Abdülhamit'in isteği ile 1895'te Cemiyeti Tıbbiye-i Şahane toplanarak tüberkülozu kontrol programı tartışılmış ve otoritelerde derneklerin, sanatoryumların kurulması önerilmiş, hastalar izole edilmiştir. 1906'da Tüberkülozlu çocuklar için ilk sanatoryum kurulmuştur.

Dr. Behçet Uz 1923'de İzmir'de ilk Verem Savaş Derneğini kurmuştur. 1950'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bünyesinde Fizyoloji kürsüsü kurulmuş, 1955'te Göğüs Hastalıkları kürsüsü olmuştur. 2547 sayılı Üniversiteler kanununun uygulanması ile Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı olmuştur.

İstanbul'da ilk ulusal tüberküloz kongresi 1953'te yapılmıştır. Milli Verem Savaş Programının esas BCG aşısı uygulamasıdır. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının Dünya Sağlık Teşkilatı ve UNICEF ile yaptığı bir anlaşma ile Ocak 1953-1972 sonuna kadar devam eden Türkiye BCG kampanyaları ile 67 il 571 ilçe ve 36000 köy 5 defa devredilerek tekrar edilenler dahil 63 milyon kişiye tüberkülin testi yapılmış ve aşılınması gereken 28 milyon kişiye BCG yapılmıştır. Verem savaşındaki bu başarı Bakanlık- Dernek- Dispanser- Sosyal Komitelerin işbirliği ile gerçekleştirilmiştir.

Dünyada ve yurdumuzda tüberkülozun olumsuz etkileri devam etmektedir. Özellikle Afrika ve Güney Asya'da giderek artan HIV enfeksiyonu nedeniyle tüberkülozun yaygınlaşması önem kazanmıştır. Bu nedenle hem yurt hem de dünya çapında Verem Savaş Programlarında gerekli düzeltmeler yapılarak tüm prensiplerine uyularak disiplinli çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Prof.Dr. Nusret Karasu'nun ifadesiyle: ' Bir ülkenin verem savaşı o ülkenin uygarlık savaşıdır'.

KAYNAKLAR

1. Iseman M. D.: Yüzyıllar Boyunca Tüberküloz. Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu. Özkara Ş (çeviren), İstanbul: Nobel matbaacılık. 2002: 1-19.
2. Özyardımcı N., Gürses A. H.: Türkiye'de Verem Savaşının Tarihsel Gelişimi. Yurdumuzda, Dünyada Verem Savaşı ve Düşündürdükleri. Özyardımcı N, Gürses A H (ed), Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi. 2004: 143-145.
3. Lennan T, Reibman J: History and Epidemiology. Tuberculosis. Row W.N., Garay S.M. (ed), Philadelphia: 2004:1-29.

Tüberküloz Basilinin Özellikleri

Suna GEDİKOĞLU*

Genel Bilgiler

Tüberküloz hastalığı tarih öncesi çağlardan günümüze değin önemini korumuştur. *Mycobacterium tuberculosis*'in DNA yapısı, 17.870±230 yıl önce yaşayan bir bizonun metakarpal lezyonlarında tanımlanmıştır. Tüberküloz hastalığının; tanı, tedavi ve korunması ile ilgili çok büyük gelişmeler olmakla birlikte, hastalık kalkınmakta olan ülkelerde hep önemini korumuş, gelişmiş ülkelerde ise 1980'li yıllardan itibaren yeniden gündeme gelmiştir. Halen ölümlerle sonuçlanan enfeksiyon etkenleri sıralamasında ilk üç etken arasında yer almaktadır. Özellikle immun sistemi baskılanmış kişilerde oluşturdukları hastalıkların artması nedeniyle *M tuberculosis* dışındaki mikobakteriler de önem kazanmıştır. HIV/AIDS epidemisinin ardından, özellikle hastane kaynaklı bulaşlarının olması nedeniyle *M tuberculosis* ve dışındaki mikobakteriler ile oluşan enfeksiyonlarda bir artış söz konusudur. Ayrıca, anti tüberküloz ilaçlara karşı giderek artan direnç nedeniyle, tüberküloz enfeksiyonlarının tedavisi, tüm dünyanın sorunu haline gelmiş bulunmaktadır.

Mikobakteriler, boyanma, çoğalma ve yapısal bazı özellikleri ile diğer bakterilerden önemli farklılıklar gösterir. Hücre içi yerleşme özellikleri nedeniyle, hücrel immun cevap ve geç tipte hipersensitivite reaksiyonu sonucu granülomatoz tipte enfeksiyonlara neden olurlar. *M tuberculosis* iç organlarda enfeksiyon oluştururken, tüberküloz dışı mikobakteriler daha çok yüzeysel bölgelere yerleşerek gerektiğinde iç organlara yayılmakta ve dissemine enfeksiyonlara neden olmaktadır.

Mycobacterium, uzun süre *Mycobacteriaceae* ailesinde yer alan tek cins olarak kabul edilmiştir. Ancak, 16S rRNA çalışmaları *Rhodococcus*, *Nocardia* gibi cinsler ile yakınlığını ortaya koymuştur. Ayrıca, *Corynebacterium*, *Tuskamurella*, *Caseobacter* gibi hücre duvarında mikolik asit yer alan bakteriler ile benzer kabul edilmektedir. Ancak, mikolik asit yapıları birbirinden farklıdır.

* Prof. Dr.; Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Sınıflandırma

Runyon 1950'lerde, *Mycobacterium tuberculosis* ve *M bovis* dışında, insanda enfeksiyon oluşturan mikobakterileri 4 grupta toplamıştır. Bu sınıflamada; üreme hızı, koloni morfolojisi ve pigment oluşturmaları esas alınmıştır (Tablo 1). **Runyon sınıflaması** taksonomik bir sınıflama olmamakla beraber, pratikliği nedeniyle uzun yıllar kullanılmıştır. Ancak son zamanlarda tanımlanan bazı tiplerin bu sınıflandırmaya alınmasında güçlükler olduğu görülmüştür. O nedenle benzer biyokimyasal, serolojik, patojenik karakteri olan bakteriler aynı grupta toplanarak kompleks olarak isimlendirilmektedir. Örneğin, *M tuberculosis*, *M bovis*, *M africanum* ve *M microti* "*M tuberculosis* kompleksi", *M avium*, *M intracellulare* "*M avium* kompleksi" *M fortuitum*, *M chelonae* "*M Fortuitum* kompleksi" içinde yer almaktadır. *M tuberculosis* kompleksi dışında kalan bakterilere, pseudotüberküloz basili, atipik mikobakteriler, non tüberküloz mikobakteriler (NTM), tüberküloz basili dışındaki mikobakteriler (MOTT) gibi isimler verilmektedir. Türlerin kesin idantifikasyonu için pek çok yöntem yanında, spesifik DNA problemleri ile hibridizasyon çalışmalarına gerek vardır. Sayıları ve isimlendirmeleri sıklıkla değişebilmekle beraber, günümüzde 80 civarında mikobakteri türü tanımlanmıştır. İlerleyen moleküler tanı yöntemleri ile, bilinen türlerin isimlendirilme ve sınıflandırmaları değişebilmekte veya yeni türler tanımlanabilmektedir. *M triplex*, *M branderi*, *M celatum*, *M lentiflavum*, *M interjectum*, *M conspicuum*, *M heckeshornense* bunların arasında yer almakta; insan ve/veya hayvan patojeni, saprofit veya daha doğru bir tanımla, büyük bir kısmı, uygun koşullarda fırsatçı patojen olabilmektedirler. NTM'lerin çoğunluğu su ve toprakta serbest olarak yaşayabilirler. Klinik açıdan bakıldığında; hastalık yapma potansiyeli ve halk sağlığı ile yakın ilişkisi nedeni ile *M tuberculosis*, cinsin en önemli üyesi olmayı sürdürmekte, bununla beraber NTM'lerde artan oranda etken olarak saptanmaktadır. Bu türlerin sıklıkla su kaynaklı olduğu, *M kansasii*, *M xenopi*, *M simiae*, *M avium* kompleks, *M gordonae*, *M fortuitum*, *M peregrinum*, *M mucogenicum*, *M abscessus* gibi bazı türlerin ise şebeke suyu kaynaklı olabileceği, hastane enfeksiyonları ve yalancı salgınlara neden olabildiği anlaşılmıştır. *M ulcerans*, *M asiaticum*, *M shimoidei*, *M haemophilum*, *M szulgai*, *M genavense* gibi türlerin çevresel kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1. Runyon Sınıflaması

Grup Üreme Hızı	Adı	Pigment	Koloni Morfolojisi	
I	Fotokromojen	Karanlıkta renksiz, ışıқта pigmentli	R	Yavaş
II	Skotokromojen	Karanlıkta ve ışıқта pigmentli	R/S	Yavaş
III	Nonkromojen	Karanlıkta ve ışıқта pigmentsiz	R/S	Yavaş
IV	Hızlı üreyenler	Pigmentli veya pigmentsiz	Genellikle S	Hızlı

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Etkenin Özellikleri

0.2-0.5 µm eninde 1-4 µm boyunda basillerdir. Tek tek, küçük zincirler veya küçük demetler halinde bulunurlar. Kültürden hazırlanan preparatlarda kokoid veya flamantöz formlarda görülebilirler. Hareketsiz, sporsuz, kapsülsüzdürler.

Hücre duvarında yer alan lipit miktarı, diğer bakterilere oranla çok fazladır. Bu nedenle, Gram ve diğer birçok laboratuvar boyası ile boyanmazlar. Boyanın bakteri içine girebilmesi için boyama işlemi sırasında ısıtılması gerekir. Bakteri aromatik metan halkası içeren boyalar (fuksin) veya florokrom boyalar (Rodamin, oramin) ile boyanabilir. Pratikte en yaygın olarak Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemi kullanılmaktadır. Bakteri alkol ve asit alkol ile yapılan dekolarasyona rağmen boyayı geri vermez. O nedenle asit-fast (asit-sabit), ARB (asido rezistant bakteri) veya AARB (asido-alkolo rezistant bakteri) gibi isimler verilir. Mikobakteriler, EZN boyası ile mavi zemin üzerinde parlak kırmızı renkli olarak boyanır. Yapılarında vakuol, polimetafosfat ve glikojen granülleri içermeleri nedeniyle, balgam ve benzeri örneklerden hazırlanan preparatlarda irregüler olarak boyanabilirler.

Hücre Yapısı: *M tuberculosis* bazı özellikleri ile diğer mikobakterilerden, birçok özelliği ile de diğer bakterilerden farklıdır. *M tubeculosis*'in sitoplazmik zar ve hücre duvar fonksiyonları birlikte değerlendirilir ve bu yapı hücre zarfı olarak isimlendirilir. Hücre zarfı, hücre içi basınca karşı bakteriyi korumak, mekanik destek sağlamak, ayrıca hücre içine madde giriş-çıkışını ayarlamak gibi temel işlevlere sahiptir. Ancak yapısal olarak önemli farklılıklarının olması, mikobakterileri diğer bakterilerden ayrıcalıklı kılmaktadır. Elektron mikroskop çalışmalarına göre hücre duvarı 3 tabakalıdır. Özetlenecek olursa; ana iskeleti peptidoglikan oluşturmakta, bu yapıya arabinogalaktan molekülleri fosfodiester bağları ile bağlanmakta, ucunda da mikolik asitler yer almaktadır. Mikolik asitler ise değişik lipit, glikolipit ve bazı proteinler ile sonlanmaktadır.

En içte, elektron yoğun tabaka yer alır. Temel yapısı peptidoglikandır, ancak diğer bakterilerden bazı farkları vardır. Bazı moleküller arası bağlardaki farklılıklar lizozimden etkilenmesini engeller, ayrıca % 15'e varan oranda protein içermesi nedeniyle deterjan ve birçok solventde çözünmez.

Ortada, hücre duvar kütesinin % 35'ini oluşturan elektron trasparan tabaka yer alır. Arabinogalaktanmikolat moleküllerinden oluşur. Koruyucu bariyer görevi görür. Kuvvetle hidrofobiktir. Bu özelliği nedeniyle suda eriyen boyalar penetre olamaz. Yapılarında yer alan arabinofuranosil ve galaktofuranosil ünitleri, olağan yapılar değildir. Esnek moleküler yapıları nedeniyle bakteriyeye gerek immunojen olarak ve gerekse porin yapısında yer alarak önemli özellikler kazandırır.

En dışta elektron opak tabaka yer alır. Temel yapı mikolik asitlerdir. Mikolik asitler, bakteri hücrelerinde, arabinogalaktana bağlı ester şeklinde veya

kord faktör (trehaloz 6-6'-dimikolat) olmak üzere iki şekilde bulunur. Bu yapılanma, bakterinin hidrofobik özelliğini, granüler tarzda üremesini ve porin proteinlerinin yerleşim biçimini açıklamaktadır. Hücre zarfında yer alan 2. büyük molekül lipoarabinomannandır. Arabinoz ünitlerinin antijenik özelliği sağladığı, konak immün cevabında önemli olduğu, çünkü makrofajda bakterinin yaşamını sürdürmesine yardımcı olduğu kabul edilmektedir

Mikobakterilerin, pek çok özellikli yapısı yanında, diğer bakteriler ile kıyaslandığında lipitlerin ayrı bir yeri vardır. Başlıca lipitleri, mikolik asit, wax, fosfolipidler (PIMs), trehalozlar (kord faktörü, sulfolipidler, mikolipenik asit), glikolipidler (LOS, FGL, GPL), lipoglikan ve lipoproteinlerdir. Lipit yapılar, asit ve alkalilerin öldürücü etkisi ve bakterinin makrofaj içinde sindirilmesine karşı dirençli olmalarını sağlar.

Hücre duvarında yer alan proteinler; ısı şoku proteinleri, lipoproteinler, sitoplazmik, membrana bağlı veya salgılanan proteinler olarak özetlenebilir. Başlıca işlevleri; hücre bölünmesinde rol alan enzimler ve duvar polimerlerinin sentezinde yer almak, atıkların hücre duvarından geçişinde rol oynamak, porinleri oluşturmak ve antijenik özellik sağlamak olarak özetlenebilir.

Antijenik Yapısı: Mikobakterilerin fiziksel, kimyasal ve fonksiyonel özelliklerine göre farklılıklar gösteren çok sayıda antijenik yapısı mevcuttur. Bunlar Lipoproteinler, ısı şoku proteinleri, sitoplazmik, membrana bağlı ve salgılanan proteinler olarak özetlenebilir.

Old tüberkülin (OT): Tüberkülin testinde kullanılan temel maddedir. R. Koch tarafından elde edilmiş, ısıya dirençli bir proteindir.

Purifiye protein deriveleri (PPD): OT'nin pürifikasyon ile elde edilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tüberkülin deri testinde kullanılması kabul edilen test maddesidir.

Trehaloz glikolipidler (Cord factor): Bakterinin virulansı ile ilgilidir. Kord oluşumunu sağlar. Bakteriden ayrıldığında virulansın kaybolduğu görülür. Genç kültürlerde ve hayvanlardan yeni izole edildiğinde, eski kültürlerle oranla miktarının çok fazla olduğu saptanmıştır. Bunun dışında, invitro olarak polimorf çekirdekli lokositlerin (PNL) migrasyonunu önlediği, granüloma oluşumunu stimüle ettiği, 10 µgr in (SC) bir fareyi öldürebileceği ve farelerin bu maddeye karşı aktif ve pasif olarak korunabileceği gösterilmiştir.

Sulfolipidler (glikolipidlere bağlı trehaloz-2-sulfat): Bakterinin patojenliği ile ilgilidir. Kord faktöre sinerjik etki yapar. Kobaya virulansda rolü vardır. Ayrıca bakterinin intrasellüler olarak yaşamasını sürdürmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Wax D ve muramildipeptid (Freund adjuvanı): Hücre duvarının bir komponentidir. Mikolik asit ve glikopeptit içerir. Adjuvant etkisindedir. Wax D maddesi, basile ait bazı proteinler ile beraber tüberküline karşı geç tipde hipersensitivite reaksiyonu oluşturur.

65kDa Protein: Bir ısı şoku proteindir. Mikobakterilerin değişik spesieslerinde varlığı gösterilmiştir.

Antijen 5, Antijen 60: Purifiye sitoplazmik proteinlerdir. Bakteriye karşı oluşan humoral immün cevabı göstermek amacıyla kullanımları ümit vaatmektedir.

Antijen 85 Kompleksi: Mikobakteriyel enfeksiyondan sonra immün cevapda rolü olduğu düşünülmektedir. Salgısal bir proteindir. Ayrıca tanımsal amaçla ELISA testlerinde kullanılmaktadır.

Fostatidil inozitol mannozidler (PIMs): Plazma membranında bulunan lipidlerdir. Haptenik yapıdadır. Serolojik tanıda kullanıma çalışmaları vardır.

Polisakaridler: Arabinogalaktan ve arabinomannandan kaynaklanan protein içermeyen immunojenik yapılardır. Serolojik tanıda kullanılabileceği düşünülmektedir.

Genomik yapısı: Dünya Sağlık Örgütü'nün desteklediği bir proje ile, *M tuberculosis*'in genom yapısının tamamı çözülmüş bulunmaktadır. Genomu 4.411.527 baz çiftinden oluşmaktadır ve G+C içeriği % 65,6'dur. Moleküler yöntemlerinin gelişmesi ile, diğer mikroorganizmalarda bulunan birçok genetik yapı ve işlevin mikobakterilerde de bulunduğu ve mikobakterilere özgü olan bakteriyofaj, plazmid ve transpozonlar tanımlanmıştır.

Üreme Özellikleri: Zorunlu aerob bir bakteridir. Ancak ortamdaki CO₂ miktarı % 5-10 oranında artırılırsa üremesi hızlanır. Optimal üreme ısısı 35-37°C dir. *M tuberculosis* dışındaki bazı türleri 24°-42°C arasında değişen ısılarda üreyebilirler.

M tuberculosis, pasajları sırasında daha kolay üreyebilmekle beraber, organizmadan ilk izolasyonu oldukça güç olan bir bakteridir. Temel besin kaynakları; gliserol, asparajin, amonyum tuzları ve çeşitli aminoasitlerdir. Lipit ihtiyacı bazı besiyerlerinde yumurta sarısından sağlanır. Ancak, konsantrasyonu uygun olarak ayarlanmadığı takdirde inhibitör etki gösterebilir. Besiyerlerinde dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da, bakteri üzerine inhibe edici faktörlerin kaldırılmasıdır. Selektiflik sağlamak amacı ile kullanılan malaşit yeşili normal koşullarda birçok bakteriyi inhibe etmekle beraber uygun konsantrasyonlarda mikobakterileri etkilemez. Mikobakterileri üretmek için çoğunluğu semisentetik olan çeşitli besiyerleri mevcuttur.

M tuberculosis, katı besiyerinde 1-2 mm çapında kuru, devetüyü renginde koloniler oluşturur. Sıvı besiyerinde ise, hücre duvarının hidrofobik özelliği nedeniyle granüler tarzda ve yüzeye yakın bir üreme gösterir.

Mikobakterileri, diğer bakterilerden ayıran en önemli özelliklerden birisi de bölünme zamanıdır. Diğer bakteriler, genellikle logaritmik üreme fazında 20 dakikada bir ikiye bölünerek süratle çoğalırken, *M tuberculosis* için bu süre ortalama 15-20 saattir. Bölünme zamanındaki uzunluk nedeniyle gözle görülebilir koloni oluşturmaları en erken 10-14 günde olur, bu süre 2 aya kadar uzayabilir. Mikobakterilerin organizmadan ilk izolasyonu zordur. Yavaş

bölünmesi, konak savunmasından etkilenmesi ve üremek için özel, zengin besiyeri gereksinimi olması bu güçlüğü başlıca nedenlerdir. Üretilmesi için çeşitli zengin besiyerleri geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanları Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H10-12 gibi besiyeleridir. Son yıllarda geliştirilen ve giderek kullanımı yaygınlaşan otomatize sistemler, *M tuberculosis*'in erken tanımı ve antibiyotik duyarlılık testlerinin uygulanmasına kolaylık getirmiştir.

Dirençlilik: *M tuberculosis* olumsuz koşullarda yaşamını sürdürebilen bakterilerden biridir. Dirençliliğinde, bulunduğu ortam koşullarının rolü vardır. Kurumaya çok dirençlidir. Kuru balgamda gün ışığı olmadığı takdirde 6-8 ay, tozlu ortam, giysilerde uzun süre canlı kalabilir. Buna karşın güneş ışığı ve yapay ultraviyole ışınlarına çok duyarlıdır. Ancak kullanım sırasında yapay ultraviyole ışınlarının, belirli saat etkin olduğu ve penetrasyon gücünün olmadığı unutulmamalıdır. Dezenfektanlara diğer sporsuz bakterilere oranla daha dirençlidir. Hücre duvarlarındaki yüksek lipit oranı nedeniyle hidrofobisitenin buna sebep olduğu düşünülmektedir. Sodyum hipoklorit, % 70 lik alkol, % 5 fenol, povidon-iyodin etkin olan dezenfektanlardır. Ancak, organik maddelerin içinde buldukları zaman dezenfektanların etkisi azalır. Basıncılı buharla sterilizasyon ve pastörizasyona duyarlıdır.

Bulaş yolları: *M tuberculosis* solunum damlacıkları içinde taşınır. Akciğer veya laringeal tüberkülozu olan olgularda, aksırma, öksürme, konuşma ve şarkı söyleme gibi işlemler sırasında, 1-5 µm büyüklüğündeki partiküller içinde bakteri taşınır. Normal hava akımı, uzun süre havada kalmalarına ve oda veya binadan dışarıya taşınmalarına olanak sağlar. Bulaştan sonra, enfekte olma riski, öncelikle damlacık miktarı ve karşılaşma süresi ile ilgilidir. Ortamdaki basil miktarı çeşitli faktörlere bağlıdır. Balgamdaki basil sayısı; öksürme, hapşırma sırasında ağız kapatılmaması, akciğerde kavite olması, uygun olmayan bir ortamda öksürüğe neden olan işlemlerin yapılması, ortamın havalandırma işlemlerinin yeterli olmaması ve yetersiz tedavi olarak özetlenebilir. Duyarlı kişinin basil içeren damlacıkları inhale etmesi ile, bakteri, akciğer alveollerine kadar ulaşır. *M tuberculosis*'in enfektif dozu düşüktür. On basil, % 50 enfeksiyon riski taşır. Dolayısıyla, hasta takip eden sağlık personeli ve basil izolasyonu yapan laboratuvar çalışanları için gerekli önlemler alınmadığı durumlarda, bulaş riski yüksektir. Bir sağlık kuruluşunda nozokomiyal bulaş riski, kurumun tipi, toplumdaki tüberküloz oranı, hizmet verilen hasta grubu, hastane çalışanlarının çalışma ortam ve koşulları ile, varsa tüberküloz kontrol programlarına uyum oranları ile bağlantılıdır. Tüberküloz tanısı konulup, izolasyon ve tedavi başlanmadan önceki aşamada hastanın bulunduğu mekanlar, örneğin; hasta bekleme salonları veya acil servis gibi ortamlarda, bulaş riski daha fazla olabilir. Nozokomiyal bulaşın en yüksek olabileceği durumlar, aktif tüberkülozlu hastaya uygulanan bronkoskopi, endotrakeal entübasyon ve sakşın, apse irrigasyonu ve otopsi olarak özetlenebilir. Balgam çıkarma indüksiyonu sırasında da risk fazladır. Nadir olarak, akciğer dışı yerleşimlerde ciddi bir bulaş kaynağı olabilmektedir.

M tuberculosis ve NTM'lerin Özellikleri ve Oluşturdukları

Klinik Tablolar:

Damlacık içinde taşınan bakteri, akciğere ulaştığında, alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Çoğunluğu aktive olmuş olan alveolar makrofajlar, fagosite edilen bakteriyi haraplar veya üremelerini baskılar. Ancak, yeterince aktive olmamış makrofaj tarafından fagosite edilen az miktarda bakteri, hücre içi üremesini sürdürür. Bu makrofajlardan bazılarının ölmesi ile serbest kalan basiller, kan dolaşımında bulunan aktive olmamış monosit/makrofajlar tarafından fagosite edilir ve bu hücreler içinde logaritmik olarak çoğalırlar. Bu arada immün cevap oluşmaya başlar ve gecikmiş tip hipersensitivite (DTH), içinde basil bulunan makrofajları öldürerek, basillerinde çoğalmasını engeller ve tüberküllerin kazeoz yapısını oluşturmaya başlar. Bu oluşumun içinde bakteri üreyemediği için, konak basilin çoğalmasını sınırlamış olur. Kazeoz yapı parçalanır, serbest kalan basiller hücrel immün cevabı aşarlarsa, ilk kez hücre dışında çoğalmayı başarır ve sayıca artabilirler. Eğer tüberküller bronşlara açılacak olursa, basilin akciğer ve çevreye yayılmasına olanak sağlar. Genellikle, 2-10 ortalama 3 haftada, konağın immün mekanizmaları basilin logaritmik çoğalma ve yayılmasını engeller. Ancak, basillerin bir kısmı canlı ve dorman olarak yıllarca latent şeklinde kalabilir. Latent tüberkülozda, basil bulaşmaz, hastalık semptomu yoktur, sadece PPD-tüberkülin testi pozitifdir. Primer enfeksiyondan sonra, aktif tüberküloz gelişme riski ilk iki yılda yüksek, daha sonra yaşam boyunca % 10 civarındadır. Daha önce basille karşılaşmış kişilerin enfeksiyona duyarlılığı daha azdır. Ancak, ciddi immünsüpresyonu olan kişilerde, reenfeksiyon gelişme riski fazladır. BCG aşısının, enfeksiyon riskini azaltmamakla beraber, latent enfeksiyonun aktif hale geçişini önlediği düşünülmektedir.

M tuberculosis kompleks: Bu kompleks içinde yer alan *M tuberculosis* klasik tüberküloz hastalığının etkenidir. Yavaş olarak ilerler. Öksürük, kilo kaybı, hafif ateş, dispne ve göğüs ağrısı ile karakterizedir. AIDS olgularında ise, hızlı seyirli, sıklıkla dissemine enfeksiyon oluşturur. Tipik granüler yapı oluşmayabilir.

Kompleks içinde yer alan *M bovis* insanda ve çeşitli hayvanlarda enfeksiyon oluşturur. İnsan enfeksiyonlarının klinik olarak *M tuberculosis*'den ayrımı zordur. *M africanum*, Afrika'nın tropikal bölgelerinde, *M microti* ise tarla faresinde enfeksiyonlara neden olur.

M avium kompleks (MAC): *M avium* ve *M intracellulare* türlerini içerir. Bir dönem *M scrofulaceum* bu kompleks içinde yer almış ve (MAIS) kompleksi olarak isimlendirilmiştir. MAC suşları, NTM arasında insanda enfeksiyon oluşturan en önemli gruptur. Doğada yaygındırlar. Toprak, su, bitkiler ve ev tozlarında bulunabilirler. Patojeniteleri düşüktür. O nedenle, belirgin klinik bulguları olmayan kişilerde tek örnekte izole edilirlerse sonucun dikkatli olarak yorumlanması gerekir. Genellikle, erişkinde akciğer enfeksiyonu, çocukta ise, lenfadenit ile seyredir. AIDS olgularındaki artışa paralel olarak, olgu sayılarında artış olmuştur. Fokal veya dissemine enfeksiyon oluşturabilirler, solunum sistemi veya gastrointestinal sisteme kolonize olabilirler.

M fortium kompleks: *M fortium* ve *M cheloniae* çabuk üreyen bakterilerdir. Daha sonraları bu gruba *M abscessus* ve *M mucogenicum*'da dahil edilmiştir. Oluşturdukları klinik tablo ve antibiyotik duyarlılıkları değişebilir. Kanlı veya çukulata besiyerlerinde 3-5 günde üreyebilirler. *M fortium* grubu; Bu kompleks içinde yer alan *M fortium*, *M peregrinum* ve *M fortium*'un iki biyovaryantı ile birlikte bir grup içinde toplanmıştır. Doğal ve şebeke suyunda bulunabilirler. Nozokomial salgınları bildirilmiş, ancak bir kısmının gerçek salgın olmadığı gösterilmiştir. Oluşturdukları başlıca klinik tablolar, cerrahi yara ve travmatik enfeksiyonlar, osteomyelit, sellülit, otit ve kronik akciğer enfeksiyonları olarak özetlenebilir.

M cheloniae: Grubun içindeki en yavaş üreyen ve ilk izolasyonunda düşük ısılara (28-30°C) gereksinim duyan türdür. İmmünsüpresif olgularda nodüler cilt lezyonları oluşturur. Ayrıca intravasküler katater enfeksiyonları ve post travmatik yara enfeksiyonları yapabilir. Bulaş kaynağı kesin olarak bilinmemektedir. Şebeke suyunda nadiren saptanır.

M mucogenicum: Çabuk üreyen ve mukoid koloni oluşturan bir türdür. Katater ve post travmatik yara enfeksiyonlarında etken olabilir. Bir kez üremiş ve kliniği uyumlu olmayan balgam izolasyonlarında bulaş olarak yorumlanmalıdır.

M haemophilum: Üreyebilmek için hemin ve ferrik amonyum sitrata gereksinim duyan ve 30°C üreme özelliği olan bir türdür. O nedenle izolasyonu sık değildir. Genellikle, immünsüprese kişilerde görülür. Deride nodüllerle karakterize lezyonlar, abse ve fistüller oluşabilir. Sinovyal izolasyonları bildirilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonları genellikle ölümle sonlanır. İmmünkompetan çocuklarda periferik lenfadenitleri bildirilmiştir.

M kansasii: Klasik tüberküloz hastalığına benzeyen şekilde, kronik bir akciğer hastalığına neden olur. AIDS olgularının fırsatçı enfeksiyon nedenleri arasında, MAC'den sonra, ikinci sırada yer alır, ancak tedaviye daha iyi yanıt verir. Ekstra pulmoner enfeksiyonları görülebilir.

M marinum: Genellikle, akvaryum ile ilgilenen kişilerde cilt enfeksiyonları oluşturur. Bölgesel lenf nodülleri aracılığı ile yayılabilir. Tenosinovit, artrit, osteomyelit gelişebilir. AIDS olgularında da enfeksiyonları bildirilmiştir.

M simiae: İlk kez maymunlardan izole edilmiştir. Şebeke sularında saptanmış olduğu için çevresel kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. MAC benzeri klinik tabloları ve AIDS olgularında enfeksiyonları bildirilmiştir.

M xenopi: Dünyanın değişik bölgelerinden izole edilmiştir. Optimal üreme ısısı 45°C dir. Sıcak su tanklarında bulunabilir. Buna bağlı nozokomial enfeksiyonları görülebilir. Kronik akciğer enfeksiyonları ve immün yetmezliği olan olgularda ekstra pulmoner enfeksiyonları bildirilmiştir.

Yukarıda özetlenenlerin dışında kalan türlerinde, uygun koşullarda etken olabileceği unutulmamalıdır.

Laboratuvar Tanı:

M tuberculosis'in erken laboratuvar tanısının, hastanın tedavisinin düzenlenmesi ve toplum sağlığı yönünden yararı tartışılmaz. Mikobakterilerin tanısında iyi düzenlenmiş bir laboratuvarın önemi büyüktür. WHO ve IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) üç seviyeli laboratuvar hizmeti yapılmasını, laboratuvarların kendi koşullarına göre bu üç düzeyden birinde çalışmasını önermektedir. Buna göre, Düzey I; sadece mikroskopik inceleme, Düzey II; ilave olarak kültür, *M. tuberculosis* kompleksin tanımı, Düzey III; ilave olarak tüm mikobakterilerin identifikasyonu, antibiyogram işlevlerini kapsamaktadır. Bulaş riski nedeniyle, koruma önlemlerine, Düzey I laboratuvarlar dahil olmak üzere, gerekli özen gösterilmelidir.

Laboratuvarıda doğru tanı konulabilmesi için, örneklerin alınması ve laboratuvara gönderilmesine gereken özen gösterilmelidir. Örnekler; sızdırmaz, steril, plastik kaplar içine alınmalı ve mümkün olduğunca hızlı olarak laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer hemen gönderilemiyorsa, örnekte bulunabilen diğer bakterilerin üremesini önlemek bakımından soğukta saklanmalıdır. Doğal olarak, alınan örnek etkeni içermiyorsa, laboratuvarıda gösterilebilmesi olası değildir. O nedenle uygun örnek almaya dikkat etmek gerekir.

Tanı amacıyla uygulanan işlemler şunlardır.

1. Direkt Preparat: Örnekten direkt olarak veya homojenizasyon işleminden sonra preparat hazırlanır. Tercih edilen boya yöntemi genellikle Ziehl-Neelsen'dir. Direkt mikroskopide bakteriyi görebilmek için örneğin ml.sinde en az 10.000 bakteri bulunması gerekir. Kültür kadar duyarlı bir yöntem olmamakla beraber, çabuk sonuç vermesi bakımından tanı değeri yüksektir.

2. Kültür: Primer izolasyonda zengin besiyeri gereksinimi vardır. Aynı anda farklı besiyerlerinin kullanılması önerilmektedir. Ekilen örnekte 10-100 basil olduğu zaman üreme saptanabilir. Bu besiyerlerinde çabuk üreyen grup dışında en erken üreme 2 haftada gözlenir, ancak kültürler 8 hafta takip edilmeden sonuçlandırılmaz. Son yıllarda geliştirilen bazı otomatize sistemler, bakterinin daha erken saptanması, tip tayini ve antibiyogramının erken olarak sonuçlandırılmasına olanak sağlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, BACTEC 460'ı (Becton-Dickinson) tanı sistemi olarak önermektedir. Ancak *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) ile otomatik sistemi MGIT 960 (Becton Dickinson) ve *Bact/Alert* (bioMerieux) kullanımda olan diğer sistemlerdir.

3. Serolojik yöntemler: *M tuberculosis*'e özgü pek çok antijen, ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Antijenik olarak, birçok epitop taşıdıkları için çapraz reaksiyonlar nedeniyle özgüllükleri düşüktür.

4. Moleküler yöntemler: Günümüzde, mikobakterilerin kromozomal DNA veya ribozomal RNA'ları saptanabilmektedir. Bu yöntemlerde özgüllük çok yüksektir, ancak duyarlılık daha azdır. En yaygın kullanılan yöntemler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve hibridizasyondur. Bu konuda teknoloji sürekli olarak ilerlemektedir. Sonuçların kültür ile birlikte yorumlanması uygundur.

5 Tüberkülin deri testi: İn-vivo bir tanı yöntemidir. Tüberküloz basilinin protein ve antijenlerini içeren tüberkülin; tanı amacıyla kullanılması öngörülen, doğal olarak karışık yapıya sahip olan bir üründür. OT Pürüfiye edilerek PPD olarak isimlendirilmiş, ileri standardizasyonu ile de PPD-S elde edilmiştir. PPD antijeni, *M tuberculosis*, NTM ve BCG aşısı suşunu kapsayan 200'den fazla antijenik yapıyı içermektedir. Dolayısıyla, *M tuberculosis* ve NTM ile karşılaşma, BCG aşısı sonrası, tekrarlayan PPD uygulamaları ile pozitifleşir. Aktif tüberkülozda PPD pozitifliğinin sensitivitesi % 75-90 civarında iken, dissemine hastalıkta bu oran % 50'nin altına iner. Bu nedenle tanı değeri tartışmalıdır, bununla beraber, henüz sonuçlarının kıyaslanabileceği etkin başka bir yöntem bulunmadığı için, tarama testi olarak önemini korumaktadır. *M tuberculosis*'e özgü bir gen bölgesinin ürünü olan "Early secretory antigenic target (ESAT)-6" özgü IFN γ -salgılayan CD4 T hücrelerinin saptanmasının, bakteriyolojik olarak kanıtlanmış aktif tüberküloz veya latent infeksiyonu olan kişilerde, tanı değerinin yüksek olduğuna dair çalışmalar bulunmakta, ancak kıyaslanacak yeterli veri bulunmamaktadır.

Antitüberküloz İlaçlar ve Direnç Gelişimi

Tüberküloz tedavisinde, streptomisinin programa alınması ile modern dönem başlamıştır. Bunu izoniazid, rifampin ve pirazinamid gibi ilaçların kullanımı takip etmiştir. Son yıllarda, bunlara ilave olarak kullanılan veya deneme aşamasında olan, bazıları NTM bakterilere, bazıları ise dirençli suşlara yönelik ilaçlar bulunmaktadır. Başlıcaları; florokinolonlar, makrolidler, amikasin, klofazim, amoksilin-klavulonik asit, klofazimin gibi ilaçlardır.

Tüberküloz tedavisinde kullanılan başlıca ilaçların etki mekanizmaları kısaca özetlenecek olursa; İzoniazid (izonikotinik asit hidrolizat); Hücre duvar sentezine inhibitör etkisi vardır. Aktif üreme döneminde bakterisidal, dinlenme döneminde bakteriyostatik etkilidir. Rifampin; Rifamisin S'in semisentetik bir ürünüdür. DNA-dependent RNA polimeraz enziminin β alt birimine bağlanarak RNA sentezini engeller. Streptomisin; Bakteri ribozomlarının 30S alt birimlerine bağlanarak, protein sentezini irreversibl olarak baskılar. Bakterisidal etkilidir. Etambutol; Mikolik asitlerin hücre duvarına bağlanmasını engeller. Hedefi arabinosyl transferase enzimidir. Tedavi edici etkisi az olmakla beraber, birlikte kullanıldığı ilaçlara karşı direnç gelişimini önlemesi bakımından önemlidir. Pirazinamid; nikotinamid analogudur. Makrofaj içindeki düşük sayı ve metabolizmadaki basillere etkilidir. Florokinolonlar; DNA giraz enziminin süpercoiling aktivitesini inhibe ederek etki eder.

Streptomisin monoterapide kullanılmaya başlandığı 1940'lı yıllardan kısa bir süre sonra, direnç geliştiği dikkat çekmiştir. Tek ilaca direnç gelişiminde spontan mutasyon oranının yüksek olduğu, ilacın tek başına kullanıldığında bakteriyi eradike edemeyeceği, bunun sonucunda da, dirençli bakterilerin baskın hale geleceği fark edilmiştir. Hiç ilaç kullanmamış kişilerden izole edilen suşlarda (wild strain-sokak suşu) saptanan ilaç direnci % 1'in altındadır. Bu tür suşlarda,

spontan mutasyonlar ile çeşitli ilaçlara direnç gelişme olasılığı 10^{-7} - 10^{-11} arasında değişir. Farklı ilaçlara karşı direnç gelişme olasılıkları birbirinden bağımsızdır, iki ilaca direnç gelişimi 10^{-14} - 10^{-20} gibi oranlara ulaşır. Dolayısıyla, üçlü ve dördü direnç gelişim oranları daha da düşüktür. Bu basit prensipten hareket ile, çoklu ilaç uygulayarak direncin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Çok ilaçla tedavi uygulamaları, 1950'li yıllarda başlamış ve direnç gelişimini bir oranda azaltmıştır. Ancak, gerek hekimlerin yetersiz tedavi önerileri, gerekse hastaların tedaviye gereken uyumu göstermemesi nedeniyle, yeni bir direnç şekli oluşmuştur. Dirençli suşların toplum içinde yayılması sonucu, dirençli suşlarla "Primer" enfeksiyon gelişmeye başlamıştır. Primer (inisial) direnç; Hiç tedavi olmadan, dirençli bir suş ile enfekte olmuş kişilerde ortaya çıkan direnç şeklidir. Sekonder (kazanılmış) direnç ise; Antitüberküloz tedavi sırasında, duyarlı basillerin ortadan kalkarak, dirençli bakterilerin hakim hale gelmesidir. Direnç sorunu, 1950-1980 arasında, fark edilmiş olmakla beraber büyük problem olarak kabul edilmemiştir. Ancak 1980'li yıllarda, çok ilaca dirençli tüberküloz (MDR TB) tanımı yapılmıştır. Bu tanımda ifade edilmek istenen, bakterinin, tüberküloz tedavisinde çok önemli yeri olan izoniazid ve rifampine birlikte dirençli olmasıdır.

Ülkemizde, antitüberküloz ilaç direncini göstermeye yönelik standart testlerin kullanımı yeterli yaygınlıkta değildir. WHO tarafından standart yöntem olarak önerilen BACTEC 460 yöntem ile çok merkezli olarak yapılan ve 2944 suşu kapsayan bir çalışmada, 896 suşda (% 30.4) en az bir ilaca direnç, 498 suşda (% 16.9) ise çoklu ilaç direnci saptanmıştır.

Epidemiyoloji, Korunma ve Kontrol

Dünya genelinde, her dakika 15 kişinin tüberküloza yakalandığı ve 6 kişinin bu hastalık nedeniyle öldüğü, bir diğer deyişle, yılda 8 milyon yeni olgu ve 2-2.5 milyon ölüm olduğu hesaplanmaktadır. PPD pozitifliği esas alınacak olursa da, dünya nüfusunun üçte birinin, yani 2 milyar kişinin latent enfeksiyonu olduğu varsayılmaktadır. WHO, Aktif tüberküloz olgularının ancak % 45'inin tanı konularak tedavi edildiğini rapor etmektedir. Tedavi edilmeyen olgularda ölüm oranı % 50 civarındadır. Tüberküloz; aşı uygulamaları ve tedavideki gelişmelere karşın, 1980'li yıllara kadar kalkınmakta olan ülkelerde hep önemini korumuş, gelişmiş ülkelerde bu tarihten sonra, HIV ile enfekte kişilerde, özellikle, hastane kaynaklı olarak *M tuberculosis* ve NTM ile olan bulaş ve salgınlar bildirilmiştir. CDC, ilk salgınların nedenini; dirençli suşların varlığının düşünülme ve saptanması, izolasyon önlemlerinin alınma ve sürdürülmesi, havalandırma koşullarında ve öksürtme sırasında gerekli önlemlerin alınmasında gecikmeye bağlı olduğu yorumunu yapmıştır. Ayrıca, çoklu ilaç direnci olan tüberkülozun (MDR TB) HIV ile olan ilişkisine dikkat çekilerek, HIV epidemisi olan pek çok ülkede, tüberküloz kontrol programları ve tedavide olan yetersizlikler, MDR TB oluşumu ve yayılmasında başlıca faktör olarak düşünülmüştür. Uluslararası seyahat ve göçlerin artmasının, dirençli suşların yayılmasında önemli rol oynadığı

sanılmaktadır. Konunun giderek artan önemi nedeniyle WHO tüberküloz hastalığını "Küresel tehlike" olarak tanımlamaktadır.

Tüberkülozdan korunmak için, BCG dünya genelinde 3 milyardan fazla kişiye uygulanmıştır. Ancak, aşının çocuklarda miliyer ve menenjit tüberkülozu önlediği kabul edilmekle beraber, erişkin kişilerdeki koruyuculuğu tartışmalıdır. Genellikle, enfeksiyonun sıklığının çok yüksek olduğu ülkelerde, koruyuculuk oranlarının çok düşük olduğu görülmektedir. Ancak, bu durumun nedeni açıklanamamaktadır. Tedavi edilmemiş olgulardaki yüksek ölüm oranları, tedavi süresinin uzun olması ve giderek önem kazanan direnç sorunu yeni aşı geliştirilmesine yönelik çalışmalara hız kazandırmıştır. Bu nedenle, daha etkin aşı geliştirilmesine yönelik yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

Tüberküloz olgularının artmaya başlaması nedeniyle, 1989 yılında ABD'de ulusal bir kontrol programı oluşturulmuş ve hastalık oranının 2000 yılında 3.5/100.000, 2010 yılında 1/1.000.000'e kadar azaltılması hedeflenmiştir. Dirençli tüberküloz olgularının saptanması ve kontrolüne yönelik olarak, WHO ve IUATLD, pek çok ülkenin tüberküloz kontrol programlarına ulaşarak ortak bir çalışma başlatmıştır. WHO-IUATLD raporuna göre, hiç tedavi öyküsü olmayan kişilerde; en az bir ilaca direnç % 2-41, bir aydan uzun süre tedavi alan kişilerde bir ilaca direnç; % 5,3-100, çoklu direnç ise % 0-54 arasında olarak bildirilmiş, ilaç direncinin tüm dünyada tüberküloz kontrol programlarını tehdit ettiği ve MDR TB ile enfekte kişilerin tedavisinin daha pahalı, güç ve toksik olduğuna dikkat çekilmiştir. Direnç gelişmesinin başlıca nedenleri olarak; ilaçların düzenli olarak sağlanmaması, uygun olmayan tedavi şemaları, tedaviye uyumsuzluk, yetersiz tedavi uygulamaları, sağlık hizmetlerinin kalite ve kantitesi, maliyet, ilaçların yan etkileri ile immün ve beslenme yetersizliği olan kişilerde ilaç emiliminde azalma olarak özetlenmektedir.

Dünya genelinde önem kazanan tüberküloz hastalığının, önemli bir boyutu da sağlık çalışanlarının, giderek artan şekilde bulaş riski altında olduğunun ortaya konulmuş olmasıdır. Sağlık kuruluşlarında, infekte olgulardan diğer hastalar ve çalışan personele bulaş riski, çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bulaş, sıklıkla, tanımlanmamış akciğer ve laringeal tüberkülozu olan, uygun tedavi uygulanmayan olgular ve iyi izolasyon önlemlerinin alınmaması nedeni ile olmaktadır. Özellikle, çoklu ilaç direnci olan olgular, uzun süreli bir kaynak oluşturarak, nozokomiyal bulaş riski oluşturmaktadır. Türkiye'de, nozokomiyal bulaş oranları ile ilgili fazla veri bulunmamaktadır. Ancak, sağlık çalışanlarında tüberküloz sıklığı, genel popülasyona göre 3-4 kez artmış, göğüs hastalıkları kliniğinde çalışanlarında, bu oranın 7 kat fazla olduğu saptanmıştır. Bu oranlar, dünya verileri ile kıyaslandığında yüksektir. Bunun nedeni, yurdumuzda sağlık çalışanlarına yönelik sistematik koruma önlemlerinin olmamasıdır. Sağlık çalışanlarının tüberküloz yönünden taranması için seçilecek yöntemin iyi saptanması gerekir. Burada amaç, olguların saptanma ve tedavi edilmesidir. Uluslararası olarak önerilen tarama yöntemi PPD uygulanmasıdır. PPD sonuçlarının yorumlanması yönünde bazı çekinceler vardır. Eğer PPD yönlendirmiyor ve kişinin, 3 haftadan uzun süreli öksürük, hemoptizi, ateş, kilo

kayıbı, gece terlemesi, halsizlik, iştahsızlık gibi şikayetleri varsa, akciğer grafisi çekilerek değerlendirilmelidir. Rutin BCG uygulaması yapılan ülkelerde testin özgüllüğü düşüktür. Ancak, pozitif olarak yorumlanan değerler, tekrar irdelenerek, sınır değerler yükseltilecek olursa daha özgül sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir. Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmanın sonuçlarına göre, 21-60 yaş grubunda; 20 mm'nin pozitiflik sınırı olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Ayrıca, aşı ve tüberküloz enfeksiyonuna karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitivitenin zaman içinde azalabileceği, bu nedenle sağlık çalışanlarında birinci uygulamada PPD negatif olarak bulunmuş ise, 10 gün sonra testin tekrarlanarak konversiyon varsa saptanması önerilmektedir.

WHO, tüberkülozun kontrolüne yönelik olarak küresel bir eylem planı hazırlamış, ayrıca ülkelere de kendilerine özgü programlarını hazırlamaları yönünde çağrıda bulunmuştur. Bununla beraber, dünya genelinde hastane ortamında tüberkülozun kontrolünde bazı sorunlar bulunmakta, bulaşın, tümü ile kontrol edilebilmesi oldukça güçlükler taşımaktadır. Bu nedenle CDC sağlık kuruluşlarında tüberküloz kontrolüne yönelik çeşitli kılavuzlar oluşturmuş, son revizyonu 1994 yılında yapılmış olan kılavuz risk altında olan kişilerin, sadece, klinisyen, hemşire ve yardımcı sağlık personeli gibi hasta ile direkt teması olan kişiler ile sınırlı olmadığını, laboratuvar çalışanları ile diğer personelinde etkilenebileceğini ve alınması gereken önlemleri ayrıntıları ile belirtilmiştir. ABD, oluşan salgınlar nedeniyle, aşağıda özetlenen önlemleri almış, ve başarılı olmuştur. Ancak, maliyetlerin yüksek oluşu nedeniyle, kalkınmakta olan ülkelerde, bu kılavuz bilgilerinin ülkenin kendi koşullarına göre yorumlanması önerilmektedir. Bu amaçla; 1. Mevcut kılavuz temel prensipleri esas alınmalı; 2. Lokal epidemiyolojik veriler toplanmalı; 3. Lokal öncelikler ve uygulanabilecek parametreler belirlenmeli; 4. Etkinliği sürekli olarak izlenmesi önerilmektedir.

Hastane ortamında, etkin bir tüberküloz kontrol programı; aktif tüberküloz olgularının erken tanı, izolasyon ve uygun tedavilerini kapsar. Bir sağlık kurumunda bu sayılanların sağlanabilmesi için yapılması gerekenler, aşamalı olarak bazı ana başlıklar altında incelenebilir.

1: Kişilerin bulaş riskini azaltmak için gerekli olan idari önlemler sınıflandırılmalı, risk değerlendirilmesi yapılarak yazılı bir kontrol programı hazırlanmalıdır.

2: Damlacık yoluyla bulaşı önlemek veya azaltmak için gerekli mühendislik önlemleri alınmalıdır.

3: Riskli bölgelerde çalışan personel için uygun korunma önlemleri alınmalıdır.

Bu ana başlıklar altında toplanan işlemler biraz daha ayrıntılı olarak incelenecek olursa;

- a. Ayaktan tedavi edilen ve bulaşıcı özelliği olan olgular ile ilgili önlemler alınmalıdır.

- b. Hastanın bulaş riski olduğu sürece izolasyon sürdürülmelidir. Hastalar neden izole edildikleri ve bulaş şekli hakkında bilgilendirilmeli ve kurallara uyumları izlenmelidir. Oda dışına çıkmaları halinde bulaş önlemek için uygun tipte maske takmaları, odaya giren kişilerin ise N95 koruyucu maske takmaları sağlanmalıdır.
- c. Hasta taburcu edilmeden önce, tedavisini sürdürmesi, çevresini bulaştırma riski yönünden kontrol edilmeli, gerekli önlemler alınmalıdır.
- d. Havalandırma sistemleri ile ilgili mühendislik hizmetlerinin yapılanma ve sürdürülmesi sağlanmalıdır. Olanaklar elverirse, izolasyon odaları yapılmalıdır.
- e. Öksürme işlemleri sırasında alınacak önlemler belirlenmelidir. Öksürük, dolayısıyla aerosol oluşturacak tanımsal amaçlı işlemler; endotrakeal entübasyon, bronkoskopi, balgam indüksiyonu, pentamidin tedavisi olarak özetlenebilir. Apse drenajı veya homojenizasyon gibi aerosol oluşturabilecek işlemlerde bu kapsamda düşünülmelidir. Personel bu işlemlerin yapıldığı mekanda özel korunma önlemlerini almalı, olası ise ortamın uygun ventilasyonu sağlanmalıdır. İşlem bittikten sonra, aerosol devam edebileceği için, diğer hastaların yanına gitmeden bir süre izolasyonu sağlanmalı veya ağız ve burnunun kapatılması sağlanmalıdır.
- f. Hastane personelinin, gerek bulaşın önlenmesi, gerekse erken tanı sağlanması yönünde eğitimi sağlanmalıdır. Bu amaçla klinisyenler dahil olmak üzere tüm hastane personeline periyodik olarak eğitim verilmelidir. Eğitimin kapsamı, personelin risk durumuna göre belirlenmelidir.
- g. Hastane personelinin aktif veya latent tüberküloz enfeksiyonu yönünden periyodik olarak araştırılması için bir program oluşturularak sürdürülmelidir. Bu programda yer alacak konsey, hastane personelinin periyodik olarak PPD test konversiyonu, varsa semptomlarını irdeleyerek tanı ve tedavi düzenlenmesini sağlamalıdır. Erken tanı ve tedavi sağlanarak, hem diğer personel hem de hastaların enfeksiyon riski engellenmiş olur.
- h. Epidemiyolojik olarak, enfekte hastane personeli ve hastalar ile, temas ettikleri risk altında olan kişilerin tanımlanması için gerekli işlemler yapılmalıdır.
- i. Lokal sağlık kuruluşları ile koordinasyon sağlanmalıdır.
- j. Gerekli kurallara uyulmadığı veya önlemler alınmadığı takdirde, laboratuvar enfeksiyonu görülme olasılığı yüksektir. O nedenle; Laboratuvar ortamının, uluslararası öneriler doğrultusunda, II., olası ise III. kademe koruma önlemleri ile donanımının sağlanması, laboratuvar atıklarının mutlaka otoklav ile sterilizasyonu yapıldıktan

sonra atılması, laboratuvar ortamının dezenfeksiyonunda fenol türevlerinin tercih edilmesi, büyük bir bulaş söz konusu olduğunda mutlaka fenol türevlerinin kullanılması, el yıkamaya özen gösterilmesinin unutulmaması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Rothschild BM, Martin LD, Lev G et al. Mycobacterium tuberculosis complex DNA from an extinct bison dated 17,000 years before the present. Clin Infect Dis 2001; 33:305-311.
2. Gedikoğlu S. Mycobacterium tuberculosis'in hücre yapısı. İnfeksiyon Dergisi 1997; 11 (suppl):13-18.
3. Gedikoğlu S. Nozokomiyal Mycobacterium tuberculosis ve tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarının epidemiyoloji ve kontrolü. Hastane İnfeksiyonları. (Eds) Doğanay M, Ünal S. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2003, s:289-308.
4. Brennan PJ, Drapper P. Ultrastructure of Mycobacterium tuberculosis. In: Bloom B R (ed.) Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, Control. Washigton DC: ASM Press, 1994: 271-284.
5. Kanetsuna F, Blas GS. Chemical analysis of a mycolic acid-arabinogalaktan-mucopetide complex of mycobacterial cell wall. Biochim Biophys Acta 1970; 208: 434- 443.
6. TB Infection-Control Guidelines Work Group. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities, 1994. MMWR 1994; 43: 1-132.
7. D'Agata EMC, Wise S, Stewart A, Lefkowitz LB. Nosocomial transmission of Mycobacterium tuberculosis from a extrapulmonary site. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 10-12.
8. Laboratory practices for diagnosis of tuberculosis-United States, 1994. MMWR 1995; 44: 587-590.
9. Haşçelik G, Erciş S, Özakin C et al. Is Mycobacterium tuberculosis still a problem in Turkey? ASM 101st General Meeting abstract book p. 235.
10. Çalışır HC, Saka D, Bakan N, Öğretensoy M. Bir göğüs hastalıkları eğitim hastanesi çalışanlarında tüberküloz sıklığı. Toplum ve Hekim 1999; 14:435-440.
11. Kılınç O, Uçan ES, Çakan A ve arkadaşları. İzmir'de sağlık çalışanları arasında tüberküloz hastalığı riski: tüberküloz meslek hastalığı olarak kabul edilebilir mi? Toraks Dergisi 2000; 1:19-24.

Atipik Mikobakteri Enfeksiyonları

Canan ÖZYARDIMCI ERSOY

Mycobacterium tuberculosis, *Mycobacterium bovis* ve *Mycobacterium africanum*'dan oluşan *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi ve *Mycobacterium leprae* dışında kalan ve *Mycobacterium tuberculosis*'e göre virulansı daha düşük olan tüm mikobakteri türleri "atipik mikobakteriler", "tüberküloz dışı mikobakteriler" (*mycobacteria other than tuberculosis*) (MOTT) ya da "non-tüberküloz mikobakteriler" (NTM) olarak adlandırılmaktadır (1). Bu mikobakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlara ise "atipik mikobakteriyoz" adı verilmektedir (2).

EPİDEMİYOLOJİ

Atipik mikobakteri enfeksiyonları tüm mikobakteriyel enfeksiyonların % 0.5-30' unu oluşturmaktadır (3). Atipik mikobakteriyel ajanlar çevrede, su, toprak, evcil ve yabani hayvanlarda yaygın olarak bulunmaktadır. Atipik mikobakterilerin insanlar için hastalık etkeni olabileceği teknoloji ilerleyip organizmayı izole etme sıklığı arttıkça daha iyi ortaya konmuştur. Çevrede saptanan atipik mikobakterilerin yoğunluğu ve prevalansı o bölgedeki popülasyonda görülen atipik mikobakteri enfeksiyonlarının sıklığı ile korelasyon göstermektedir (4). Atipik mikobakteriyel ajanlar sağlıklı insanların balgam, gastrik lavaj ve farinks örneklerinde nadiren izole edilebilmektedir (2). İnsanlar arası bulaş oldukça nadirdir.

Yapılan çalışmalar insanların mikobakteri ekolojisini etkilediğini ortaya koymaktadır. Suyun yaygın olarak klorlanması *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC) gibi daha rezistan olan atipik mikobakterilerin sularda daha fazla bulunmasına ve enfeksiyona yol açmasına neden olmaktadır (5). Finlandiya'da yapılan su izolasyonunda % 40 oranında MAC'ye rastlandığı bildirilmektedir (6).

ETİYOLOJİ

Atipik mikobakterilerin hastalık etkeni olabileceği 1950'li yıllardan beri bilinmektedir. Son yıllarda başta *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS)

* Yrd. Doç. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD. Öğretim Üyesi

olmak üzere, immün yanıtın baskılandığı tüm durumlarda karşımıza çıkabilmeleri bu ajanları yeniden gündeme getirmiştir (3). Yine özellikle son 2 dekatta sağlıklı kişilerde atipik mikobakterilere bağlı olarak gelişen enfeksiyonlara dair vaka bildirimleri de bulunmaktadır (4).

Aside dirençli, aerobik, sporsuz ve hareketsiz olan atipik mikobakteriler, kültür ortamında koloni oluşturma sürelerine göre hızlı ve yavaş üreyen mikobakteriler olarak iki grupta toplanmaktadır. Hızlı üreyen mikobakteriler 7 günden daha kısa sürede koloni oluştururlar. Yavaş üreyen mikobakterilerde ise koloni oluşturma süresi 7 günden daha uzundur. Yavaş üreyen grup pigmentasyon özelliklerine göre 3'e ayrılmaktadır. İlk kez 1950'li yıllarda ortaya konan Runyon sınıflaması günümüzde güncelliğini yitirmiş olsa da mikobakteri laboratuvarlarında atipik mikobakteri türlerini ayırmada ve bu organizmalara bağlı hastalıkların tanımlanmasında hala önem taşımaktadır. Runyon sınıflamasında I. grubu oluşturan fotokromojenler, ışık karşısında sarı ya da portakal sarısı koloniler oluştururlar. Runyon grup II'de yer alan skotokromojenler karanlıkta pigment yaparlar. Runyon grup III'de yer alan non-fotokromojen mikobakteriler ise pigment yapmazlar. Koloniler beyaz ya da krem renklidir. Hızlı üreyen mikobakteriler Runyon grup IV' ü oluşturmaktadırlar (2, 3).

Günümüzde kullanılan sınıflamada ise insan patojeni olarak atipik mikobakteriler mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özelliklerine göre yavaş üreyen (*Mycobacterium avium intracellulare* ve *Mycobacterium kansasii*) ve hızlı üreyen (*Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* başta olmak üzere çok sayıda atipik mikobakteri) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır.

1950-1980 yılları arasında geliştirilen ve atipik mikobakterilerin klasifikasyonu için kullanılan yöntemler, mikobakterilerin büyüme hızı, morfolojisi, kültür ortamındaki koloni pigmentasyonu ve biyokimyasal reaksiyonlara dayanmaktadır (1, 2, 4). Bu yöntemler güvenilir ve ucuz olmalarına karşın, mikobakterinin kesin identifikasyonu için en az 12 haftalık bir süreye ihtiyaç göstermeleri kullanımını sınırlamaktadır (1). Son yıllardaki gelişmelerle, günümüzde spesifik DNA problemleri ile hibridizasyon, pozitif kültürde atipik mikobakterilerin hızlı identifikasyonuna olanak sağlamıştır (3). 16s ribozomal DNA sıralaması (16s ribosomal DNA sequencing), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (high performance liquid chromatography)- polimeraz zincir reaksiyonu uzunluk restriksiyon polimorf analizi (polymerase chain reaction-restriction length polymorphism analysis) yöntemleri ile pek çok yeni atipik mikobakteri türü tanımlanmıştır (7)

Hastadan ya da laboratuvar örneğinden atipik mikobakteri izolasyonu yapılırken bazı önemli noktalar gözönünde bulundurulmalıdır (1):

1. Genellikle özel kültür ortamı ve büyüme koşullarına ihtiyaç göstermektedirler.
2. Üremeleri yavaştır. Hızlı üreyen grupta yer alan atipik mikobakteriler bile 3-7 günde koloni oluşturmaktadırlar.

3. Üreme hızının yavaş olması nedeniyle antibiyotik hassasiyetini değerlendirmek zorlaşmaktadır. Uzun süren inkübasyon döneminde antibiyotikler yıkılıp kültür ortamından kaybolabilmektedir.
4. Antibiyotiklerin invitro hassasiyet değerleri ile klinik sonuçlar arasındaki bağlantı zayıftır.
5. *Mycobacterium tuberculosis*'in aksine atipik mikobakterilerin çevrede yaygın olarak bulunmaları, balgam, idrar, deri ve feçes gibi steril olmayan ortamlardan izolasyonları durumunda bile her zaman hastalık için kanıt olarak değerlendirilmelerini engelleyebilmektedir.

PATOGENEZ

Atipik mikobakterilerin geçirgen olmayan hücre duvar yapısı ve oluşturdukları koloni tipi virulansta rol oynamaktadır. *S (smooth)* tipi düz koloni oluşturanlar, makrofajların hücre içi inhibitör etkisini uyaran tümör nekrozis faktörün daha az salınımına neden olduklarından, *R (rough)* tipi pürüklü koloni oluşturanlara göre daha virulan olarak bilinmektedirler. Atipik mikobakteriler özel hücre duvarı yapıları sayesinde antibiyotik rezistansına sahip olmaktadır. Ayrıca hidrofobik özellikleri sayesinde gıdalarla ve aerosol yolu ile bulaş mümkün olabilmektedir (5). Enfeksiyonun vücuda giriş yolu tam olarak bilinmemektedir. Servikal adenit için atipik mikobakterilerle kontamine olmuş su ya da toprağın orofarenksten girişi enfeksiyon kaynağı olarak düşünülürken, kutanöz enfeksiyonlarda deri defekti olan noktalarla mikobakterinin teması, pulmoner enfeksiyonlarda ise aerosolize organizmaların inhalasyonla alınması sorumlu tutulmaktadır (4).

Atipik mikobakterilere karşı immünolojik yanıtta konak savunma hücreleri, antikor yanıtı ve sitokin üretimi (özellikle interlökin-12, tümör nekrozis faktör- alpha ve interferon-gamma) birlikte rol oynamaktadır (3). Yapılan bir çalışmada MAC'a bağlı pulmoner enfeksiyon gelişen HIV negatif olgularda interlökin-10 yapımının arttığı buna karşın interlökin-12, tümör nekrozis faktör-alpha ve interferon- gamma yapımının baskılandığı gösterilmiştir (8).

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Atipik mikobakteriyel enfeksiyonların görülme sıklığı, son yıllarda artış gösteren AIDS hastalığının sıklığı ile paralellik göstermektedir. İmmün yanıtın baskılandığı tüm hastalarda atipik mikobakteriyozlara rastlanmaktadır.

İnsanlarda başta solunum sistemi olmak üzere, lenf nodu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları görülmektedir. İmmünosupresif kişilerde ise hastalık yaygın formda seyretmektedir (Tablo 1) (2).

Tablo 1. İnsanlarda Enfeksiyona Neden Olan Başlıca Atipik Mikobakteriler

RUNYON GRUP	ETİYOLOJİK AJAN	BAŞLICA ENFEKSİYONLAR
Grup-I Fotokromojen	M. kansasii	Pulmoner hastalık, lenfadenit, artrit, deri lezyonları, nefrit, menenjit
	M. marinum	Deri lezyonları, artrit
	M. simiae	Pulmoner hastalık
	M. aciaticum	Pulmoner hastalık
Grup-II Skotokromojen	M. scrofulaceum	Pulmoner hastalık
	M. xenopi	Pulmoner hastalık, epididimit
	M. szulgai	Pulmoner hastalık, bursit, tenosinovit, lenfadenit, deri lezyonları
	M. gordonae	Endokardit, menenjit
Grup-III Nonkromojenler	M. avium intracellulare	Pulmoner hastalık, dissemine enfeksiyon, lenfadenit, nefrit, menenjit, artrit, osteomyelit, deri lezyonları
	M. malmoense	Pulmoner hastalık
	M. haemophilum	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu
	M. ulcerans	Deri lezyonları

Pulmoner Hastalık

En sık pulmoner enfeksiyona yol açan atipik mikobakteriyel ajanlar; *Mycobacterium avium intracellulare* ve *Mycobacterium kansasii*'dir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kanser, tüberküloz, bronşektazi, kistik fibroz, silikoz gibi altta yatan bir akciğer hastalığının bulunması hastalığa yatkınlığı arttırmaktadır.

Hastalık en sık 5. dekatta görülmektedir. Kadınlar ve erkekler eşit oranda hastalığa tutulmaktadır.

En sık görülen semptomlar öksürük, hafif ateş, yorgunluktur. Daha az sıklıkla hemoptizi ve kilo kaybı görülmektedir. Bu semptomlar kimi zaman altta yatan hastalığın semptomları ile maskelenebilmekte ve tanı gecikebilmektedir (1, 2).

Lökositöz ve sedimentasyon hızında artış dışında rutin laboratuvar testleri normal olarak saptanmaktadır. PPD deri testinin değeri sınırlıdır. Tanı klinik, radyolojik, patolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ve etkenin solunum yollarından izolasyonu ile konmaktadır (3).

Atipik mikobakteriyel ajanlara bağlı pulmoner enfeksiyonların tanısında Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği'nin önerdiği kriterler esas alınmaktadır (3). Bu kriterlere göre; kaviter hastalığı olanlarda akciğerin tüberküloz, mantar enfeksiyonları ve malignitesinin ekarte edilmesinin yanı sıra iki ya da daha fazla balgam veya bronş lavajı örneğinde aside dirençli basil gösterilmesi ve/veya yeterli miktarda atipik mikobakteri izolasyonu yapılması tanı için gereklidir. Kaviter hastalığı olmayanlarda ise bunlara ek olarak MAC ve *Mycobacterium kansasii* enfeksiyonlarında iki haftalık spesifik tedaviye rağmen balgam kültüründe pozitifliğin devam etmesi tanı kriteri olarak kabul görmektedir. Her iki grupta da balgam tanı koydurucu değilse, diğer hastalıklar ekarte edilemiyorsa, transbronşiyal ya da açık akciğer biyopsisi ile mikobakteriyel histopatolojik bulguların gösterilmesi tanı için yeterlidir.

Atipik mikobakteriyel pulmoner enfeksiyonların radyolojik bulgularının akciğer tüberkülozunun bulgularına benzemesi, radyolojik olarak ayırımı zorlaştırmaktadır. Lezyonlar genellikle üst loblardadır. % 80-95 apikal plevral kalınlaşma ile birlikte olan kaviter görünüm, % 40-70 tek veya iki taraflı apikal nodüller opasiteler, % 5-20 plevral effüzyon, % 4 adenopati görülmektedir. Kaviterler multiple ve ince duvarlıdır. Fibroziste görülebilmektedir (2, 3). Özellikle AIDS'li olgularda yaygın atipik mikobakteriyel enfeksiyon bulunuyorsa, akciğer hafisinin normal olabileceği unutulmamalıdır (3).

Ayrırcı tanıda; akciğer tüberkülozu, akciğerin mantar hastalığı, primer veya metastatik maligniteler düşünülmelidir.

Atipik mikobakteriyel akciğer enfeksiyonlarında seyir genellikle sessiz ve yavaş olmaktadır. Radyolojik bulgular yıllarca aynı kalabilmektedir. Parankimal tutulumun ileri derecede olduğu ve geç dönemde tanı konan olgularda hastalık hızlı ilerleyebilir, solunum yetmezliği ve ölüm görülebilir (1, 3).

Lenfadenit

Lokalize lenfadenitlerde en sık etken atipik mikobakterilerdir. Sıklıkla 1-5 yaş arası ve BCG aşısı yapılmamış çocuklarda görülmektedir. Genellikle ön servikal zincirde bir tane ya da birden fazla lenf bezinin ağrısız şişliği şeklinde ortaya çıkmakta, hızla büyüüp deriye fistülize olabilmektedir. Lenfadenite en sık yol açan etkenler; *Mycobacterium scrofulaceum* ve MAC'dir. Tüberküloz tanısı ekarte edildikten sonra önerilen tedavi şekli kemoterapisiz eksizyondur. Eğer fasiyal sinire yakınlığı nedeniyle eksizyon riskli ise kemoterapi ile birlikte aspirasyon yapılması önerilmektedir (3).

Deri Enfeksiyonları

Atipik mikobakterilerin pekçoğu etken olabildiği halde en sık karşılaşılan etkenler *Mycobacterium marinum* ve *Mycobacterium fortuitum*'dur. Deri enfeksiyonları enfekte materyalin bütünlüğü bozulmuş deri ile teması sonrası ortaya çıkmaktadır. Lezyon travma noktasında mor renkli bir nodül ya da püstül şeklinde oluşmaktadır. Lezyonlar sıklıkla birden fazla sayıdadır. Hastanın anamnezi, sistemik semptomların yokluğu ve lezyondan yapılan biyopsinin kültüründe

etkenin izolasyonu tanı koydurucudur. Lezyonlar genellikle kendiliğinden iyileşmektedir. Perzistans ve yayılım söz konusu ise tedavi gerekmektedir (3, 4).

Yumuşak Doku, Tendon, Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Bu enfeksiyonlar sıklıkla enjeksiyonlar ve operasyonlardan sonra görülür. Enjeksiyonlar özellikle diyabetik hastalarda önem kazanmaktadır. Oftalmolojide, operasyonlar ve travmalar sonrası bu etkenlere bağlı keratit ve korneal ülserler görülmektedir. Kardiyovasküler cerrahide özellikle kontamine kalp kapakçıklarına bağlı enfeksiyonlar bildirilmektedir (1).

Atipik mikobakterilere bağlı yumuşak doku enfeksiyonlarında en sık görülen etkenler; *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* ve *Mycobacterium abscessus* tür. Bu etkenler birlikte *Mycobacterium fortuitum* kompleks olarak adlandırılmakta ve hızlı üreyen mikobakteri grubunda yer almaktadırlar.

Tendon, kemik ve eklem enfeksiyonlarında ise en sık karşılaşılan etkenler; MAC, *Mycobacterium ulcerans* ve *Mycobacterium szulgai*'dir. *Mycobacterium malmoense* gibi diğer etkenlerle ilişkili olarak bildirilmiş eklem enfeksiyonları da bulunmaktadır. Özellikle immünosupresif kişilerde kronik eklem şişliklerinde atipik mikobakteriler akla getirilmelidirler. Özel ortamlarda bile üretilmeleri zor olduğu için tekrarlayan aspirasyonlar gerekebilmektedir. Sinovyal sıvıda lökosit sayımı yapıldığında septik düzeyde değil inflamatuvar düzeyde lökositte rastlanması hekimi yanlış yönlendirebilmektedir (9).

Yaygın (Dissemine) Enfeksiyonlar

İmmün sistemin baskılanmış olduğu kronik renal yetmezlik, diabetes mellitus, malignite, AIDS gibi hastalıklarda ya da transplantasyon, travma ve cerrahi girişim öyküsü bulunanlarda, atipik mikobakterilere bağlı abdominal tutulumun ön plana çıktığı yaygın enfeksiyon tablosu görülebilmektedir. Yaygın enfeksiyonlarda, enfeksiyonun gastrointestinal sistem veya akciğerin mukozal yüzeyinde başlamasından sonra organizmanın kan dolaşımına karışması ve diğer organ veya dokulara yayılması sorumlu tutulmaktadır. Yaygın enfeksiyonlarda, en fazla lenf nodu, karaciğer, dalak, kemik iliği ve gastrointestinal sistem tutulmaktadır (1; 3, 11).

İmmünosupresif olgularda tüm atipik mikobakteriler, enfeksiyon etkeni olabilmektedirler. AIDS hastalığının tanımlanmasından günümüze sıklığı giderek artan ve en sık tanımlanan mikobakteriyel ajan, *Mycobacterium avium-intracellulare* kompleks olarak bilinen *Mycobacterium avium* ve *Mycobacterium intracellulare*'dir. 1985-1988 yılları arasında görülme sıklığı % 5.7 iken bu oran 1989-1990 yılları arasında % 27.3'e yükselmiştir. AIDS hastalığında başlıca morbidite nedeni olan atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar % 43 dissemine seyirli dirler. Dissemine MAC (DMAC) gelişen olgularda ortalama yaşam süresi 5.6 ay iken, DMAC gelişmeyenlerde bu süre 10.8 ay olarak saptanmıştır (10). AIDS hastalığında DMAC gelişebilmesi için bilinen risk faktörleri şunlardır (10, 11):

- CD₄ T lenfosit sayısının < 50/ mm³ olması,
- Hemogloblin düzeyinin < 8.5 gr/dl olması,
- Fırsatçı enfeksiyonların gelişimi,
- Zidovudin tedavisi.

Uzun süren ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, hepatomegali, splenomegali, lenfadenomegali, ishal ve karın ağrısı saptanan olgularda dissemine enfeksiyondan şüphelenilmelidir. Bu bulgulara kemik iliği tutulumuna bağlı olarak anemi ve lökopeni eşlik edebilmektedir.

Abdominal lenfoma, *Salmonella* ve *Campylobacter* enfeksiyonları, *Cryptosporoidosis* ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (1).

Tanı, doku ve kandan etkenin izolasyonu ile konmaktadır. Plazmada organizma serbest halde bulunmadığından, kan kültürü sensitivitesi lizis sentrifüjasyon yöntemi ile artırılır. Lowenstein Jensen agarında ortalama 3-4 haftada, Bactec TB sistemi ile 5-12 günde üretilmektedir. DNA gen probe yöntemiyle identifikasyon yapılmaktadır.

TEDAVİ

Atipik mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisi komplike, bakterilerin eradikasyonu güç olduğu için uzun süreli (18-24 ay) ve çok sayıda ilaç kullanımı gerektiren bir tedavidir. Bu nedenle yan etkileri fazla olabilen bir tedavidir. Tedavide kullanılan ilaçlar, antitüberküloz ilaçlardan oldukça farklıdır. Özellikle isoniazidin MAC üzerinde etkisi çok azdır. MAC'a karşı en etkili ilaçlar, makrolidlerden klaritromisin ve azitromisin'dir. Bu makrolidlerin her ikisi de gastrointestinal sistemden iyi emilirler, dokularda ve makrofajlarda iyi konsantrasyon olurlar. Bu konsantrasyon plazmadaki düzeyden en az 10 kat fazladır. MAC'a karşı etkili olduğu bilinen diğer ilaçlar etambutol, siprofloksasin, klofazimin, amikasin, rifampin ve rifabutindir. MAC enfeksiyonlarında en çok önerilen tedavi protokolü klaritromisin 2 x 500 mg/ gün ya da azitromisin 250 mg/ gün, rifabutinin 300 mg/ gün ya da rifampin 600 mg/ gün ile ilk 2 ay 25 mg/ kg/ gün dozu takiben 15 mg/ kg/ gün etambutolün kombinasyonudur. Bu kombinasyona, diğer ilaçlardan en az biri ilave edilmektedir. Uygun tedavi protokolü ile klinik yanıt 2-8 haftada alınmaktadır. AIDS dışı hastalarda tedavi süresi ortalama 18-24 ay iken, AIDS'li hastalarda yaşam boyu tedavi önerilmektedir. CD₄ T lenfosit sayısı < 50/ mm³ olan AIDS'li hastalarda profilaktik olarak rifabutinin 300 mg/gün, klaritromisin 500-1000 mg/ gün ya da azitromisin haftada üç kez 500 mg/gün uygulanmaktadır (11).

MAC' den sonra en sık pulmoner enfeksiyon etkeni olan *Mycobacterium kansasii* enfeksiyonlarında önerilen standart tedavi rejimi rifampin 600 mg/ gün, isoniazid 300 mg/ gün ve etambutol ilk 2 ay 25 mg/ kg/ gün dozu takiben 15 mg/ kg/ gün kombinasyonudur. Önerilen tedavi süresi ise 18 aydır (11).

Nadir bir insan patojeni olan *Mycobacterium malmoense* genellikle akciğer enfeksiyonuna yol açmaktadır. Tedavide etambutol, rifampisin ve streptomisin kombinasyonu önerilmektedir (11).

Sıklıkla akciğer enfeksiyonu ile seyreden *Mycobacterium xenopi*'nin tedavisinde etambutol, rifampisin, isoniazid ve/veya streptomisin kombinasyonu önerilmektedir. Bazı çalışmalarda tedavi sonrası relaps oranının % 60'lara ulaştığı bildirilmektedir (12).

Mycobacterium simiae niasin pozitif olan tek atipik mikobakteri türü olup *Mycobacterium tuberculosis* ile karıştırılabilmektedir. Tedaviye klaritromisin, etambutol, rifabutun ve streptomisinin kombinasyonu ile başlanması önerilmektedir.

Mycobacterium szulgai rifampin, isoniazid, streptomisin ve etambutol ile tedavi edilmektedir.

5 yaş altındaki çocuklarda lenfadenit etkeni olan *Mycobacterium scrofulaceum*'a karşı tedavide isoniazid, rifampin, streptomisin ve sikloserin kullanılmaktadır. Ancak bu ajan tedaviye oldukça dirençlidir.

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonuna yol açan *Mycobacterium marinum*'ün tedavisinde, 18 ay boyunca rifampin ve etambutol kombinasyonu uygulaması önerilmektedir. Daha çok immün yanıt yetersizliğinde deri ve yumuşak doku enfeksiyonuna neden olan *Mycobacterium haemophilum*'ün tedavisi ile ilgili deneyimler kısıtlı olmakla birlikte, bu ajanın siprofloksasin, sikloserin, kanamisin ve rifabutine hassas olduğu saptanmıştır.

Genellikle travma, cerrahi ve enjeksiyon sonrası inoküle olarak enfeksiyona neden olabilen *Mycobacterium fortuitum* ve *Mycobacterium chelonae*'ye bağlı akciğer enfeksiyonları da görülebilmektedir. Bu mikobakterilere bağlı pulmoner enfeksiyonlar sıklıkla alta yatan akciğer hastalığı bulunmayan, sigara içimi olmayan sağlıklı kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Tedavide amikasin, sefoksitin ve makrolidlerle kombinasyonlar denenmektedir (11).

KORUNMA

Günümüzde 100'den fazla mikobakteri türü izole edilmiştir (7). Bunların içinde yer alan atipik mikobakterilere karşı geliştirilebilmiş bir aşı henüz bulunmamakla birlikte BCG'nin koruyuculuğu üzerinde araştırmalar sürmektedir. 1995 yılında İsveç'te yapılan retrospektif ulusal bir çalışmada, BCG aşılmasının çocuklarda lokalize atipik mikobakteri enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (13, 14).

KAYNAKLAR

1. Hirschel B: Infections due to nontuberculous mycobacteria. Harrison's principles of internal medicine, 14th Edition, Vol. 1, 1998, pp 1019-1023.

2. Özcan T: Mikobakteriozis, Özyardımcı N (ed): Akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozları. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1993, pp 8-13.
3. Aygen B, Doğanay M: Akciğerin tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed): İnfeksiyon hastalıkları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 1996, pp 443-448.
4. Nolt D, Michaels MG, Wald ER. Intrathoracic disease from nontuberculous mycobacteria in children: Two cases and a review of the literature *Pediatrics* 112: e434-e439, 2003.
5. Primm TP, Lucero CA, Falkinham JO 3rd. Health impacts of environmental mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 17: 98-106, 2004.
6. Katila ML, Livanainen E, Torkko P, Kauppinen J, Martikainen P, Vaananen P. Isolation of potentially pathogenic mycobacteria in the Finnish environment. *Scand J Infect Dis Suppl.* 98:9-11, 1995.
7. Brown-Elliott BA, Griffith DE, Wallace RJ Jr. Newly described or emerging human species of nontuberculous mycobacteria. *Infect Dis Clin North Am.* 16:187-220, 2002.
8. Vankayalapati R, Wikel B, Samten B, Griffith DE, Shams H, Galland MR, Von Reyn CF, Girard WM, Wallace RJ Jr, Barnes PF. Cytokine profiles in immunocompetent persons infected with *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Dis.* 183:478-484, 2001.
9. Callaghan R, Allen M. *Mycobacterium malmoense* infection of the knee. *Ann Rheum Dis.* 62: 1047-1048, 2003.
10. Biberoglu K: Tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonlar, Akova M (ed): Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş kitabevi Ltd Şti., 1996, pp 2262-2264.
11. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med.* 156: S1-S25, 1997.
12. Al Jarad N, Demertzis P, Jones DJ, Barnes NC, Rudd RM, Gaya H, Wedzicha JA, Hughes DT, Empey DW. Comparison of characteristics of patients and treatment outcome for pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection and pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 51: 137-139, 1996.
13. Romanus V. Mycobacterial infections in Sweden. *Scand J Infect Dis Suppl.* 98:15-16, 1995.
14. Romanus V, Hallander HO, Wahlen P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson PH, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis.* 76: 300-310, 1995.

Tüberküloz Cilt Testi (TCT)

Ezgi DEMİRDÖĞEN

Günümüzde tüberküloz enfeksiyonunu gösteren tek test tüberkülin cilt testidir. Tüberkülin cilt testi (TCT), kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösterir, hastalık hakkında bilgi vermez. Hastalık tanısında dolaylı olarak yardımcı olabilir.

TCT yapılmaması gereken kişiler şunlardır: Kişinin TB geçirdiği biliniyorsa ya da TB tedavisi aldığı biliniyorsa, geçmişte tüberkülin cilt testinde bülü reaksiyonu olmuşsa, aşırı yanıkları ya da ekzeması varsa, son bir ayda kızamık, kabakulak gibi önemli virüs enfeksiyonu geçirmiş ya da canlı virüs aşısı olmuşsa TCT yapılmamalıdır.

TÜBERKÜLİN ANTİJENİ

Tüberkülin cilt testinin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberkülin basili ile enfekte olan kişilerde gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonu yapmasıdır. PPD (saflaştırılmış protein türevi = purified protein derivative), tüberkülin basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile izole edilir. Kültür filtresinde bulunan ve "tüberkülinler" denilen antijenik öğeleri içerir. İçeriğinin çoğunluğu yaklaşık 10.000 Da molekül ağırlığı olan küçük proteinlerden oluşur, ayrıca polisakkaritler ve bazı lipidler içerir.

Seibert ve Glenn'in 1939'da ürettikleri bir parti (batch) PDD (lot 49608), PDD-S olarak adlandırılır ve bu uluslararası standart olarak kullanılmaktadır. Üretilen bütün PDD'ler, PDD-S ile eşit güçte olduklarını göstermek için biyolojik olarak test edilmelidirler.

PDD-S'in standart 5-tüberkülin ünitesi (TÜ) dozunun tanımı şöyledir: 0,1 mg/0,1 ml dozdaki bir PDD-S'in gecikmiş cilt testi aktivitesi olarak tanımlanır. Ticari PDD solüsyonlarındaki standart test dozu, PDD'teki 5TÜ'ndekine biyolojik olarak eşdeğerde doz olarak tanımlanır. Tween 80 deterjanından küçük bir miktar eklenerek, PDD'nin cam ve plastiklere yapışması azaltılır. Bu yapışma nedeniyle, tüberkülin bir kaptan diğerine aktarılmamalı, enjektöre çekilince de en kısa sürede uygulanmalıdır. Işık ve ısıya dayanıksızdır. Buzdolabında +2 ila +8°C de saklanır, dondurulmaz. Karanlıkta tutulmalı, ışık almamalıdır.

* *Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD Araştırma Görevlisi*

TÜBERKÜLİN REAKSİYONU

Bu reaksiyon geç tip bir aşırı duyarlılık yanıtıdır. Hücresel bir yanıtır. Enfeksiyon ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. Tüberkülin cilt testi yapılan yere bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon oluşur. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Kaybolması günler alır. Bazen 72 saatte ancak maksimum olur. İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip yanıt ile karıştırılmamalıdır.

UYGULAMA TEKNİĞİ

Sol önkolun 2/3 üst kısmında iç ya da dış yüzüne, cilt içine yapılır. Kullanılacak alanda cilt lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir. PDD'nin 5 TÜ'nden 0,1 ml doz deri içine verilir. Bu, Mantoux yöntemi olarak adlandırılır.

Tüberkülin cilt testi 1 ml.lik dizyem taksimatlı, bir kullanımlık 27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektör ile uygulanır. Cilt yüzeyinin hemen altına iğnenin oblik uç kısmı yukarı gelecek şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyondan sonra 6-10 mm çaplı bir kabarcık oluşmalıdır. Bu test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir. Şişe ya da ampulün işi bitince tekrar buzdolabı ya da buz kabına konur. Masa üzerinde bekletilmez. Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez.

TESTİN OKUNMASI

Test uygulanan kişi daha önce BCG ile aşılanmışsa ya da tüberkül basili ile karşılaşmışsa, 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi (kızarıklık) ve endürasyon (kabartı) oluşur. Hipereminin çapı önemli değildir. Sertlik şeklinde saptanan kabartının (endürasyonun) çapı önemlidir. Endürasyon varlığı inspeksiyonla ve palpasyonla saptanır. Bir tükenmez kalem ucu ile de endürasyonun başladığı noktalar saptanabilir. Test yapıldıktan 48-72 saat sonra (2-3 gün) endürasyon çapı şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak ölçülür. Önkolun doğrultusuna dik olan çap okunur (Özel durumlarda ölçüm 96 saate kadar yapılabilir). Endürasyon yokluğunu not ederken "negatif" değil "0 mm" olarak yazmak doğrudur. Test yerinde bül, vezikül ve benzeri reaksiyonlar görülebilir, önemli değildir. Kesinlikle pomat vb sürülmez. Ağızdan ağrı kesiciler alınabilir. Birkaç haftada kendiliğinden geçebilir.

REAKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Ülkemizde tüberkülin cilt testi (TCT) reaksiyonu değerlendirme kriterleri:

BCG'lilerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-14 mm	BCC'ye atfedilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.
BCG'sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-9 mm	Şüpheli kabul edilir, 1 hafta sonra test tekrarlanır; yine 6-9 mm bulunursa negatif kabul edilir; 10 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.*
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.**	

*Booster olayı: Tek bir TCT ile ufak bir endurasyon oluşabilir, fakat önceden oluşmuş bir bağışıklık yanıtını uyarabilir; böylece, 1 haftadan 1 yıla kadar bir sürede yapılacak ikinci TCT ile daha büyük yanıt oluşur. Konversiyondan ayrımı için bir haftadan sonra (en erken dönemde) TCT yapılmalıdır.

**Bağışıklığı baskılanmış kişiler: kızamık veya boğmaca geçirenler, HIV, AIDS, diabet, lenfoma ve lösemi gibi hemotolojik bozukluklar, kronik peptik ülser kronik malabsorbsiyon sendromları, orofarinks ve üst gastrointestinal sistem kansinimleri, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi gerektiren durumlar. (2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir.)

Aktif tüberkülozlu hastalarda tüberkülin cilt testinin % 25 yalancı negatif olduğu görülmüştür. Bu yüksek yalancı negatiflik oranı, beslenme ve genel sağlık durumunun kötü olmasına, yaygın akut hastalığa ya da bağışıklığın baskılanmasına bağlı bulunmuştur.

Yalancı Negatiflik Yapan Nedenler

Test edilen Kişiyeye Ait Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • İnfeksiyonlar Viral (kızamık, kabakulak, suçiçeği, HIV) Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu) • Canlı virüs aşılı (kızamık, kabakulak, polio, suçiçeği) • Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği) • Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi) • Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz) • İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer birçok bağışıklığı baskılayıcı ilaç) • Yaş (yenidoğanlar, "azalmış" duyarlılığı olan yaşlı hastalar) • Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonları)
------------------------------------	---

Kullanılan Tüberküline Ait Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Uygunsuz depolama • Uygunsuz sulandırma • Kimyasal denatürasyon • Kontaminasyon • Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama Yöntemine İlişkin Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Çok az enjekte etmek • Cilt altına enjeksiyon • Enjektöre çektikten sonra geç uygulama • Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve Kayıt ile İlgili Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Deneyimsiz okuyucu • Bilinçli yada bilinçsiz hatalar • Kayıt hataları

Aktif tüberküloz hastalığı olanlardan önemli sayıda TCT'ne yalancı pozitif yanıt oluştuğunu biliyoruz. HIV negatif toplumlarda, yeni tanı konulan olguların % 15-25'inin pozitif TCT sonucu yoktur. HIV enfekte ya da AIDS hastalarında belirgin olarak daha yüksek oranlarda anergi vardır. Bilmediğimiz ise latent tüberküloz enfeksiyonu olan bireylerden yalancı negatif testi olanların oranıdır, çünkü latent enfeksiyonu genellikle tüberküloz reaktivasyonu ile tanımlıyoruz. Varsayım şudur, latent enfeksiyonu olanlardaki yalancı negatif testlerin yüzdesi, aktif hastalığı olanlarınkinden azdır. Çünkü düşkünleştirici tüberkülozun tüberkülin reaktivitesini geçici olarak baskıladığı gösterilmiştir.

BCG (BACILLE CALMETTE-GUERIN) AŞISI

BCG aşısını 1920'li yıllarda Fransa'da Calmette ve Guerin, bovin tip tüberküloz basillerini 13 senelik bir sürede sadece safralı ve gliserinli patates üzerinde 230 defa kültürden kültüre aktararak ürettiler. Yapılan çalışmalarda, bu şekilde üretilen basillerin, insanlarda hastalık yapmadığı, fakat tüberküloz basiline karşı insan organizmasında bir direnç oluşturduğu belirlendi. Bu şekilde virülansı azaltılmış, canlı, yani hastalık yapmadan direnç kazandıran basile, basilin ve bulucularının isimlerinin baş harfleri alınarak kısaca BCG ismi verilmiştir. BCG aşısı, ısı ve ışığa çok dayanıksızdır.

BCG, tüberküloz enfeksiyonundan koruyucu etki yapmaz, kanla ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engeller. Böylece hayatı tehdit eden milier, menenjit TB gibi durumların ortaya çıkışını azaltır.

Sulandırılmadan, oda sıcaklığında bir ay, buzdolabında +2 ile +8c de 1-2 yıl etkinliğini korur. Isıya ve ışığa karşı çok dayanıksızdır. Sulandırıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılması gerekir. BCG aşısı sulandırıldıktan sonra dağılmayan parçacıklar ya da yabancı madde ihtiva ediyorsa, kullanma süresi dolmuşsa, ampuller üzerinde etiket yoksa, ampul çatlaksa kesinlikle kullanılmaz. Işığa ve ısıya duyarlı olduğu kadar, donmaya da hassastır. Sulandırılmış aşı buzdolabının kapağında ya da buzluğunda değil içinde muhafaza edilir.

UYGULAMA TEKNİĞİ

1. BCG aşısı 1 ml lik, bir kullanımlık dizyem taksimatlı enjektörlerle sol omuz deltoid kasına, deri içine (intradermal) 0-12 aylık bebeklere ½ dizyem, daha yüksek yaş gruplarına 1 dizyem (0,1 ml) uygulanır.
2. Enjektörlere aşı çekilirken, aşı ampulüne hava verilmez.
3. Aşı uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez.
4. Aşı yapılacak yerin cildi sol elin iki parmağa arasında gerilir ve enjektör cilde paralel gelecek şekilde tutularak cilt içine girilir. Cildin en üst tabakalarına uygulanması BCG'nin, komplikasyonlarını azaltır. İğne deri içine sokulurken, açık ucunun yukarı gelmesine ve açık ucunun tamamen deri içine girmiş olmasına dikkat edilmelidir. İğne deri içindeyse hafif bir direnç hissedebilir ve enjeksiyondan sonra ciltte 5-6 mm bir kabarcık (papül) olmalıdır. Eğer bir direnç hissedilmez ise iğne deri altına girmiştir.
5. Ampulün işi bitince tekrar buzdolabı ya da soğuk taşıma kabına konur, masa üstünde bekletilmez.

Aşı yerinde oluşan 5-6 mm çapındaki papül 20-30 dakikada kaybolur. Daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmamış olan kimselerde, aşı yapıldıktan 3-4 hafta sonra, aşı yerinde bir nodül oluşur. Bu nodül kızarıp ve 6. haftaya doğru hafif bir şekilde akar, 8. haftada kabuk bağlar ve birkaç hafta sonra kabuk düşerek yerinde bir nedbe (skar) bırakır ve yaşam boyu kaybolmaz. Kabuk, dış tesirlerle zamanından önce düşebilir, bu durumda tekrar kabuk bağlayarak normal sürenin uzamasına neden olabilir. Nedbeleşmeyi çabuklaştırmak için antibiyotikli tozlar ve pomatlar kullanılmaz. Aşıdan sonra kırgınlık, ateş ve benzeri septomlar görülmez. Aşının deri altına yapılması ya da steril koşullara dikkat edilmemesi sonucu deri altı abseleri oluşabilir.

BCG AŞISININ KOMPLİKASYONLARI

BCG aşısı, yan etkileri az olan bir aşıdır. Aşıdan sonra görülen komplikasyonlar daha çok aşının dozu, aşılama yeri derinliği, aşılanan kişinin yaşı ve bağışıklık sisteminin durumuyla ilgilidir.

En çok görülen komplikasyonlar, aksiller ve servikal adenopatilerle, lokal abselerdir. Adenopatiler genellikle aşıdan 1-2 ay sonra meydana gelmektedir, fakat nadir de olsa 8-12 ay sonra ortaya çıkarılabilir.

Fluktuasyon vermeyen (süpüre olmayan) adenopatiler için bir şey yapmak gerekmez. Süpüre olanlar ise iğne ile aspire edilir ve drenaj sağlanır. Ya da eksize edilebilir. İzonyazid verilmesi tedavi süresini kısaltmaz.

Aşı yerinde meydana gelen geniş ve derinden yüksek hasır örgüsü görünümündeki anormal skarların (keloid) genetik nedenlerle olduğu düşünülmektedir.

Erken aşı reaksiyonu: Aşıdan sonraki bir hafta içinde aşı yerinde akıntı, yara ve şişlik oluşur. Bu, çocuğun daha önce TB basili ile enfekte olduğunu (TCT pozitifliğini) gösterir. Erken aşı reaksiyonuna Koch Fenomeni ya da akselere reaksiyon da denilebilir.

Koch Fenomeni, TB basiliyle daha önce enfekte olmuş ve tüberkülin alerji düzeyleri yüksek kişilerin basille tekrar karşılaştıklarında basilin girdiği yerde 1-3 gün içinde meydana gelen kuvvetli spesifik reaksiyondur. Akselere (erken) reaksiyon, basille karşılaşmış fakat henüz anti-alerjik devrede olan ya da uzun yıllar önce karşılaştığı için tüberkülin alerjisi zayıflamış olan kimselerde görülür. Böyle kimselere aşı yapıldığında aşı yerinde 3. günden sonra kızarıklık ya da akıntı olabilir.

Erken aşı reaksiyonu oluşursa, TCT pozitif gibi davranılır: TB hastalığı araştırılır. Hastalık yoksa koruyucu tedavi verilir. Kaynak olgu aranır.

BCG aşısının nadir de olsa diğer komplikasyonları, aşı yerinde lupus vulgaris, aşı suşuyla sistematik tüberküloz enfeksiyonu (özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda), aşı suşu ile olan osteomyelit, diffüz lenfadenit, hepatosplenomegali ve genitoüriner lezyonlardır.

BCG Aşısı Şu Hallerde Yapılmamalıdır:

1. Ateşli hastalığı olanlar,
2. Kızamık salgını sırasında (kızamık aşısı yapılmamış olanlar),
3. İmmün yetmezliği olan hastalara,
4. Tüberküloz hastalığı geçirenlere,
5. Deri hastalığı olanlara (ekzema vs.),
6. Kortizon grubu ilaçlarla tedavi görenlere,
7. Tüberkülin cilt testi pozitif olanlara.

TÜRKİYE'DE UYGULAMA

Ülkemizde 1981-1982 yıllarında yapılan prevalans çalışmasının verilerine göre, BCG'nin Türkiye'de bütün yaş gruplarında koruyuculuğu % 72,7 bulunmuştur; özellikle de 0-6 yaş grubunda % 85 olarak hesaplanmıştır.

Sağlık Bakanlığı, biri doğumdan 2 ay sonra, diğeri ilkokul birinci sınıfta olmak üzere, çocuklarda iki kez BCG yapılmasını kararlaştırmıştır. Doğumdan hemen sonra BCG yapılabilir, fakat bebeğin cildi çok ince olduğu için teknik zorlukları vardır. Ayrıca komplikasyonların daha fazla olması ve bağışıklık yanıtının yeterli gelişmemesi nedeniyle pek tercih edilmez.

Tüberkülin cilt testi (TCT) kontrolü ile BCG aşısı yapılırken karar yaklaşımı:

TCT ölçümü	BCG Skarı Yok	BCG Skarı var
0-5 mm	Aşılır.	Aşılır.
6-9 mm	1 haftadan sonra TCT tekrarlanır 10 mm den az ise aşılır.	Bir şey yapılmaz.
10-14 mm	Ailesi ile birlikte tetkik edilir, hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır.*	Bir şey yapılmaz.
15 mm ve üstü	Ailesi ile birlikte tetkik edilir, hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır.*	Ailesi ile birlikte tetkik edilir, hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır.*

* BCG aşısı için TCT 0-6 yaş grubuna yapıldığı için, burada koruyucu tedavi verilen kişiler 6 yaş altındakilerdir.

BCG, üç aylıktan büyük herkese, tüberkülin cilt testi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır. BCG'nin, tüberkülin cilt testi yapılmaksızın, direkt olarak yapıldığı durumda aile erken aşı reaksiyonu açısından uyarılması gerekir. Erken aşı reaksiyonu olursa, çocukta tüberküloz hastalığı araştırılır. Hastalık yoksa çocuk ilaçla korunmaya alınır. Kaynak olgu aranır.

BCG diğer aşılarda aynı anda yapılabilir. Canlı virüs aşılıyla birlikte, aynı anda farklı kollardan uygulanabilir; birlikte uygulanmamışsa dört hafta ara ile yapmak uygun olur. İmmün yetmezliği olan çocuklarda BCG yapılmaz.

KAYNAKLAR

1. Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları. Özyardımcı N (ed): Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa:1993.
2. Stead WW, Bates JH.: Epidemiology and prevention of tuberculosis. Pulmonary Diseases and Disorders. In: Fishman AP. ed. McGraw-Hill Book Company, 1988.
3. T. C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Sağlık Projesi Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Hastalarının Tanı Tedavi ve İzlenmesi.
4. Seaton A, Seaton D, Leithc AG.: Respiratory diseases. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989:367-394.
5. Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu , Michael D. 1 seman.

Çocuk Tipi Tüberküloz (Primer Enfeksiyon)

*Hayrettin GÖÇMEN**

Enfeksiyon etkeni ile hiç karşılaşmamış bu sebeple normerjik bir organizmaya tüberküloz basilinın ilk kez girmesiyle oluşan anatomik, patolojik ve klinik değişikliklere tüberkülozun primer enfeksiyonu denir.

Eskiden hastalıklı ineklerin sütleriyle alınan BOVİN tipi basillerle tonsillerde, farenkste ve ince barsaklarda primer enfeksiyon görülebilmekle beraber günümüzde gerek tüberkülozlu ineklerin azalması gerekse pastörizasyonun yaygınlaşması nedeniyle primer enfeksiyonun hemen daima havayolu aracılığı ile akciğerde görüldüğü söylenebilir.

Tüberkülozun sık gözleendiği, dolayısıyla normerjik kişilerin basille karşılaşma olasılığının fazla olduğu ülkelerde primer enfeksiyon daha çok çocukluk ve gençlik yıllarında gözlenir. Tüberküloz savaşının başarılı olduğu ve basifer hasta sayısının azaldığı yerlerde ise daha ileri yaşlara kayar.

Tedavi görmeyen basifer bir yetişkin hasta yılda ortalama 20 kişinin enfekte olmasına sebebiyet verir. Tüberküloz basili ile temas edenlerin % 25'i hastalık geçirir.

Akciğerin periferinde alveollere kadar damlacık (PFLÜGGE TANECİKLERİ) halinde gelen basillere karşı, dokuda ilk olarak polimorf nüveli lökosit hakimiyetinde olan nonspesifik bir enfeksiyon cevabı oluşur. Enfeksiyonun başlangıcından 3-8 hafta sonra tüberkülin allerjisinin ortaya çıkmasıyla tüberküloz basili çevresinde epitelooid hücre proliferasyonu sonucu oluşan TÜBERKÜL denen yapı belirir. Akciğerlerde tüberküloz için spesifik olan bu odağa primer odak (GHON ODAĞI) denir. Bu odak akciğerin herhangi bir yerinde olabilir. Basilin ilk girdiği ve öncelikle nonspesifik alveolitin oluştuğu yerden daha çok preallerjik devrede kalkan basiller lenf akımı ile bu bölgelerin lenfinin drene olduğu hiler lenf ganglionlarına gelirler ve burada da spesifik bir lenfadenit tablosu oluştururlar. Primer enfeksiyonda akciğerlerdeki primer odağın lenfını alan hiler lenf bezlerinin tutulması kuraldır.

Primer odak (GHON ODAĞI) + Lenfanjit + Lenfadenitten oluşan üçlü oluşuma PRİMER KOMPLEKS denir. Klasik görüntüsü halter şeklindedir ama bu şekilde görünümüne çok az vakada rastlanır.

* Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD Araştırma Görevlisi

Olguların çok büyük bir kısmında primer kompleksin lezyonları ve preallerjik devirde bu lezyonlardan akciğerler dahil vücudun diğer kısımlarına lenfohematojen yolla dağılan basillerin meydana getirdiği tüberküller tüberkülin allerjisinin ortaya çıkmasından sonra basile karşı sellüler immün reaksiyonların oluşması ile gerilemeye ve iyileşmeye başlarlar. Bu iyileşme tamamen rezolüsyonla ya da fibrosis/kalsifikasyon şeklinde sekel oluşumuyla sonuçlanabilir. Bu sekel lezyonlarda tüberküloz basilleri bazen ömür boyu canlı kalabilir (DORMENT/UYUYAN BASİLLER). İşte bu canlı kalabilen basillerin pubertal hormonal değişiklik, açlık, Diabetes Mellitus, alkolizm, uykusuzluk, beslenme bozukluğu ya da düzensiz hayat gibi vücudun direncini düşüren nedenlerle ve bazen de belirli bir neden olmaksızın yeniden çoğalmaya başlamaları Postprimer Tip Akciğer Tüberkülozunu başlatır.

PRİMER ENFEKSİYONUN RADYOLOJİSİ

Primer kompleksin radyolojik bulguları tüberkülin testinin pozitifleştiği devirde oluşur. Bununla birlikte çeşitli seri çalışmalarda genç erişkinlerde radyolojik pozitif bulguların % 7-30 oranında görüldüğü bildirilmektedir. O halde vakaların yarısından çok fazlasında primer kompleks radyolojik görüntü verebilecek bir büyüklük ve radyolojik dansiteye erişmeden geçirilebilmektedir.

Akciğerdeki primer odak az veya çok yuvarlak, kenarları silik, çapı 1-2 mm ile birkaç cm boyutuna ulaşabilen konsolidasyon şeklindedir. Hemen daima tektir. Nadiren aynı anda birden fazla olabilir.

PRİMER ENFEKSİYON SEMPTOMATOLOJİSİ

Bulguların büyük bir kısmında primer enfeksiyon sessizdir. Basille karşılaşmış olmanın tek bulgusu önceden negatif olan tüberkülin testinin pozitifleşmesidir (Tüberkülin Virajı). Böyle bir durumda kişi testin negatif olduğu dönemle pozitifleştiği dönem arasında primer enfeksiyonu farkına varmadan geçirmiş anlamındadır. Genelde primer enfeksiyon sessiz olmakla beraber, birkaç hafta sürebilen hafif ateş yükselmeleri ve kırgınlık gibi önemsiz gribal enfeksiyonu sanılan şikayetlerle hastalık geçirilmiş olabilir.

Bir kısım olgularda tüberkülin virajı ile beraber asteni, hafif iştahsızlık ve zayıflama, akşamları 37.5-38°C ulaşan ateş yükselmeleri ve gece terlemeleri, kendini iyi hissetmeme, solgunluk ve genel düşkünlük hali vardır. Öksürük azdır. Bununla beraber büyümüş bir lenf nodunun bronşa basısı ile boğmaca tarzında paroksizmal öksürük nöbetleri görülebilir. Daha ileri semptomatoloji görülürse bu ya primer enfeksiyon komplikasyonu ya da progressif primer tüberküloz olarak yorumlanmalıdır.

PRİMER ENFEKSİYONUN FİZİK MUAYENE BULGULARI

Genelde vakalarda anormal fizik muayene bulgusu yoktur. Bazen büyük bir primer kompleksin üzerindeki göğüs duvarında krepatasyon işitilebilir. Primer kompleksin aşağıda belirtilen komplikasyonları ortaya çıkmışsa bunlarla ilgili fizik bulgular tespit edilebilir.

- Spesifik özellik taşımasa da hipersensitivite reaksiyonu olarak Eritema Nodosum görülebilir.
- Yine bir hipersensitivite reaksiyonu olarak Fliktenüler Konjonktivit görülebilir. Bu bulgu yalnızca tüberkülin testinin pozitifliği devrinde değil enfeksiyonun ilk yılı içerisinde, hatta daha sonra da ortaya çıkabilir.

PRİMER ENFEKSİYONUN KOMPLİKASYONLARI

Genelde tüberküloz primer enfeksiyonlarının büyük bir kısmında tam rezolüsyon veya sekelle iyileşme olur. Ancak olguların bir kısmında primer enfeksiyonu bir takım komplikasyonlar izleyebilir.

1. ERİŞKİN TİP DESTRÜKTİF TÜBERKÜLOZA DÖNÜŞÜM): Nadiren akciğerdeki primer odak basilin virülansının fazlalığı veya vücut direncinin düşüklüğü nedeniyle genişler, kaviteleşebilir (PRİMER KAVİTE) ve seyrini erişkin tip akciğer tüberkülozuna benzer şekilde devam ettirir. Bu durum bebeklerde ve puberte çağındaki gençlerde sık görülür.

2. BÜYÜK VE YAYGIN LENFADENOPATİ): Primer kompleksin hiler lenfadenopatisi bronşlara dıştan baskı yapacak kadar büyümedikçe tüberküloz primer enfeksiyonunun normal bir komponentini teşkil eder. Fakat bazen büyük bir lenfadenopati veya mediastinal ve paratrakeal lenf bezlerinin de hastalığa iştiraki ile hava yolu ile ilgili şikayetlere, ventilasyon bozukluklarına sebep olabilir.

3. TRAKEAL VE BRONŞİAL KOMPLİKASYONLAR): Bronşlara ve trakeaya çevresindeki büyümüş lenf bezlerinin dışarıdan baskısı ile bu hava yollarını erozyona uğratması wheezing, paroksizmal öksürük ve lokalize ronküsler gibi şikayetlere neden olabilir. Dışarıdan baskı hava yollarını daraltır ve daralan yerdeki mukoza hiperemiktir. Mukozanın bronş içine doğru kabarıp olması ve hiperemi yanlılıkla bir bronş tümörü zannını verebilir. Bu baskı özellikle bronşları daha yumuşak bir yapıya sahip olan çocuklarda atelektazi yapacak kadar ileri olabilir. Bu atelektazi kendiliğinden veya tedavi sonucu lenf bezinin küçülmesiyle açılabilir. Fakat altı aydan fazla devam ederse atelektatik alan büzüşür ve bölgede kalıcı bronş genişlemeleri (BRONŞEKTAZİ) oluşur. Büyümüş ve ortasından kazeifiye olmuş lenf bezinin bronşa açılmasıyla bronş içine dökülen kazeifiye materyal nadir de olsa atelektazi yapabilir. Bu materyal içinde basil az ise klinik fazla gürültülü olmaz, fakat basil çoksa kazeifiye materyalin aspire edildiği akciğer bölgesinde tüberküloz pnömonisi gibi ciddi klinik tablolar ortaya

çıkır.Ayrıca lenf bezindeki spesifik iltihap bronş cidarından mukozaya doğru ilerleyerek tüberküloz tabiatlı bronşite neden olabilir.

4. OBSTRÜKTİF AMFİZEM): Nadiren bronş büyümüş bir lenf düğümü ile bir valv mekanizması oluşturacak şekilde dışarıdan baskılanır. İspirasyonda hava akciğerin bu kısmına girer fakat ekspirasyonda çıkamaz. Segment veya lob, içinde hapsedilen hava ile gerilir. Nadir rastlanan obstrüktif amfizeme 2 yaşın altındaki çocuklarda diğer yaştakilere göre daha sık rastlanır. Bu durum antitüberküloz tedavi ile önemli bir rezidüel hasar kalmaksızın iyileşir.

5. SERÖZ ZARLARIN TUTULUMU): Plevra, perikard ve periton gibi seröz zarların tutulumu çocuklardan ziyade gençlerde ve erişkinlerde görülür. Bazı vakalarda bu plörezi primer tüberkülozun göze çarpan tek bulgusu olabilir.

6. LENFOHEMATOJEN YAYILIM): Primer kompleksin teşekkülü sırasında özellikle preallerjik devrede primer kompleks komponentlerinin akciğerlere ve akciğer dışı organ ve dokulara lenfohematojen yolla az sayıda olsa basil dağılımı olduğu ve bu basillerin meydana getirdiği odakların tüberkülin allerjisinin ortaya çıkması ile kontrol altına alındığı ve genellikle iyileştiklerinden bahsedilmişti. Eğer vücut direnci çeşitli nedenlerle düşük bir kimsede kısa bir zaman içerisinde fazla sayıda basiller lenfohematojen yayılırsa primer enfeksiyonun en tehlikeli ve ölümcül komplikasyonları olan milier tüberküloz ve tüberküloz menenjit meydana gelir.

KAYNAKLAR

1. Eisenach Kd, new diagnostic techniques for mycobacterial infections. Semin Pediatr Infect Diseases. 4:214-219, 1993.
2. Red Book: Tuberculosis, Report of the Committee and Infectious Diseases 24th Edition, American of Pediatrics 541-562, 1997.
3. Balcı K., Göğüs Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, 212-216, 1993.
4. Özyardımcı N, İldırım İ, Akciğer ve Akciğer dışı organ tüberkülozları, primer enfeksiyon, 99-115, 1999.
5. Vallejo JG, Starke JR, Clinical diagnosis and treatment of tuberculosis, Pediatrics 1-7, 1994.

Yetişkin Tipi Tüberküloz (Reenfeksiyon Tüberkülozu, Post-Primer Tüberküloz)

*Nihat ÖZYARDIMCI**

Yetişkin Tipi Tüberküloz: Yaşamın herhangi bir zamanında tüberküloz basili ile karşılaşmış PPD müspet bir kişinin aşırı çalışma, toksik madde kullanımı, iyi beslenememe, çevre koşullarının iyi olmaması ve direnç kırıcı hastalıklar sonrası geçirdiği tüberküloz hastalığına denilir. Yetişkin tipi tüberküloz, endojen kaynaklı olup nadiren süper enfeksiyona bağlı olarak eksojen kaynaklı olarak da gelişir.

Primo enfeksiyon sonucu birçok organa yayılan ve oralarda aktiviteleri vücut tarafından durdurularak dormen (uyuyan) basiller haline getirilen tüberküloz basillerinin aktivite kazanarak oluşturulduğu organ tüberkülozlarının tümüne "Reenfeksiyon tipi tüberküloz" denilir. Ancak, konumuz nedeniyle burada pulmoner tüberkülozu geniş olarak inceleyeceğiz.

Reenfeksiyon tipi tüberkülozda lezyonların sınıflandırılması radyolojik olarak oldukça önemlidir. Bu sınıflandırmayı yapabilmek için anatomik özellik göstermeksizin PA grafilerde akciğeri; üst, orta, alt zon olarak üçe ayırırız. Bu ayırmada nirengi noktamız 2. ön kot ön uçları ile 4. ön kot ön uçlarının horizontal bir çizgi ile birleştirilmesi sonucu elde edilir. 2. ön kot ön uçlarından geçen çizginin üzerinde kalan akciğer bölgelerinde üst zon, 4. ön kot ön uçlarından geçen çizgiyle 2. ön kot ön uçları arasından geçen çizgi arasında kalan alana orta zon, 4. ön kot ön uçdan geçen çizginin altında kalan akciğer sahasına ise alt zon denilir. Bu sınıflandırma tamamen radyolojik olup, anatomik bir özellik yoktur. Ancak bu bölünme, tedaviye yol gösterici olduğu gibi hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi vermekte de faydalıdır. Buna göre reenfeksiyon tipi tüberkülozda PA grafide akciğer lezyonlarını minimal, orta derecede ilerlemiş, çok ilerlemiş olarak üçe ayırırız.

Minimal Lezyon: PA akciğer grafisinde kavite yoksa, serpinti halindeki lezyonlar bir zonu geçmiyorsa ve kondanse lezyonlar bir zonun üçte birini oluşturuyorsa bu lezyonlara minimal akciğer tüberkülozu denilir ki, tedavide en iyi sonuç alınan grubu oluştururlar.

* Prof. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD Emekli Öğretim Üyesi

Orta Derecede İlerlemiş Lezyonlar: Kavite veya kaviteler varsa ve çapları 4 cm'yi geçmiyorsa kondanse lezyonlar bir zonu dolduruyor ancak bir zonu taşmıyorsa ve serpinti halindeki lezyonlar bir zonu geçiyor ancak üç zonu geçmiyorsa yani bir akciğer sahasını taşmıyorsa bu lezyonlara orta derece ilerlemiş akciğer tüberkülozu denilir. Tedavide büyük oranda başarılı olduğumuz grubu oluşturur ancak, bu vakalarda % 25 oranında tedavide zorlanabiliriz.

Çok İlerlemiş Akciğer Tüberkülozu: Kavite veya kavitelerin çapları 5 cm'yi geçiyorsa, serpinti halindeki lezyonlar üç zonu taşıyorsa yani her iki akciğer sahasına yayılmışsa ve kondanse lezyonlar bir zonu geçiyorsa bu grup tüberküloz olgularına akciğer tüberkülozu çok ilerlemiş denilir.

Çoğu kez kronik vakaların oluşturduğu bu grupta fibrozis ve kalsifikasyon nedeniyle akciğerlerde irreversibl değişiklikler meydana gelmiştir. Bu vakalardaki mevcut basiller de ilaçlara dirençli oldukları için tedaviden pek de etkilenmezler. Ancak; basilifer olan bu vakalar non basilifer hale getirilmeye çalışılmalıdır. Akciğerlerde fonksiyon kaybını düzeltmek mümkün değildir.

Reenfeksiyon tipi tüberkülozu aktivitesine göre de 3'e ayırırız; aktif, inaktif, aktivitesi şüpheli.

Aktif Akciğer Tüberkülozu: Balgamda veya diğer materyallerde direkt, homojenizasyon ve kültürle basilin saptanması, radyolojik olarak her ay çekilen PA akciğer grafilerinde pulmoner patolojide artma veya azalmanın olması, hastaların yakınma ve klinik bulgularının bulunması ve diğer laboratuvar bulgularının pozitif olması durumunda akciğer tüberkülozunun aktif olduğunu gösterir.

İnaktif Akciğer Tüberkülozu: Tedavisi süren tüberküloz hastalarında altı ay süreyle her ay alınan balgamda AARB direkt, homojenizasyon ve kültür sonuçlarına göre negatifse ve her ay çekilen PA akciğer grafilerinde lezyonlar tam silinmiş veya fibrozis ve kireçler oluşmuş, veyahut sekelli şifa hallerinde radyolojik olarak, lezyonlarında artma veya eksilme yoksa hastaların yakınmaları mevcut değilse ve diğer laboratuvar bulguları normal sınırlarda ise bu vakalarda, inaktif akciğer tüberkülozu denilir, tedaviden çıkarılmalıdır.

Aktivitesi Şüpheli Tüberküloz: PA akciğer grafisinde pulmoner patoloji olan hastalarda diğer laboratuvar bulguları henüz tamamlanmamışsa bu olgulara aktivitesi şüpheli akciğer tüberkülozu denilir. Bu grup hastalar kültür sonuçlanana kadar ilaçsız takip edilir veya ilaç verilirse ilaçlı aktivite takibine alınmış olarak ifade edilir. Eğer ilaç verilmeden takip ediliyorsa ilaçsız aktivite tayini yapılmış olur. 2 ay sonra hastalar laboratuvar sonuçlarıyla birlikte yeni baştan değerlendirilir; değerlendirme sonucuna göre ya tedaviye devam edilir veya tedavisi kesilir.

Yetişkin tipi tüberkülozda semptomları genel ve özel semptomlar olarak iki gruba ayırarak inceleyebiliriz.

GENEL SEMPTOMLAR

- a) Halsizlik,
- b) İştahsızlık,
- c) Yorgunluk,
- d) Ateş-terleme,
- e) Kilo kaybı,
- f) Bulantı, kusma,
- g) Bayanlarda adet bozukluğu vs.

Yukarıda sıralanan semptomlar başlangıçta çok siliktir. Hastaların pek yakınmaları yoktur. Ancak, tedavi görmeyen ve hastalığı ilerleyen kişilerde şikayetler artar. Hastalar, iştahsız, halsiz ve yorgundurlar. Ateş sabahları normaldir. Ancak, akşama doğru hafif ürpertilerle 38-39 dereceye kadar yükselir, terlemeyle düşer. Terminal safhaya yaklaşan; toksik ve tedavisi düzenli yapılmayan hastalarda ateş yüksek seyrederek. Sabahları ateşte düşme görülmez. Hastanın cildi günün her saatinde terlidir. Böyle hastalarda kaşeksi, bulantı ve kusma, renk solukluğu, anemi görülür. Bayanlarda adet bozukluğu ve amenore mevcut semptomlara eklenir.

ÖZEL SEMPTOMLAR

- a) Öksürük,
- b) Balgam çıkarma,
- c) Hemoptizi,
- d) Nefes darlığı,
- e) Toraksta ağrı,
- f) Siyanoz.

Öksürük: Yetişkin tipi tüberkülozun başlangıcında öksürük izlenmez. Kronikleşmiş akciğer tüberkülozunda fibrozis gelişmiş ve multipl kaviteli olgularda; pozisyon değişikliğiyle ortaya çıkan öksürük nöbetleri görülür. Bu öksürük, yumuşak vasıfta olup nonirritatiftir. Bu olgularda sabahları yataktan kalkarken ve akşam yatarken vücut hareketlerinin değişikliğine bağlı olarak öksürük oluşur. Nedeni, hasta kısımlarda biriken materyalin bronş mukozasının sağlıklı olan kısmına akması sonucu oluşan irritasyondur.

Balgam Çıkarma: Yetişkin tipi tüberkülozda başlangıçta balgam çıkarma söz konusu değildir. Ancak, tedavi edilmeyen hastalarda kaviteler geliştikten sonra balgam çıkarma söz konusudur. Kronik multipl kaviteli, fibrozis ve bronşektazi gelişmiş olgularda balgam sıklıkla görülür. Günlük balgam çıkarma miktarı 10-50 cc arasında değişir.

Hastaların çıkardığı balgam çoğu kez sarı renkte (müköpürulan) ve kokusuzdur. Ancak, non spesifik bakterilerin sekonder olarak eklenmesiyle hem balgam miktarı artar hem de kokulu hal alır. Bazen balgam çevreyi rahatsız edecek kadar fena kokuludur.

Hemoptizi (Kan Tükürme): Göğüste hırıltılı ve öksürük nöbetlerini takiben hastalar kan tükürürler. Kan tükürmeyi, üst solunum yolları, diş eti ve mide kanamalarından ayırmak gerekir. Hasta ilk kanamada heyecan ve panik içindedir, hemen sağlık kuruluşuna müracaat eder.

Hemoptizi balgamla karışık olarak günlerce sürebileceği gibi bir kez 20-30 cc kadar olur ve uzun süre görülmeyebilir. Bazen de büyük bir kanamayı takiben hasta çok kısa sürede eks olur.

Yetişkin tipi tüberkülozda, kanama ya ülser olan bronşlardan ya da kaviteler içerisinde oluşan arteria pulmonalise ait mikro anevrizmalardan kaynaklanır. Kaviteler içerisindeki küçük anevrizmaların yırtılması abondan ve öldürücü kanamalara neden olur.

Nefes Darlığı (Dispne): Taze ve başlangıç halindeki hastalarda nefes darlığı söz konusu değildir. Ancak kronikleşmiş, iyi tedavi edilmemiş, bir veya iki akciğerin büyük bölümlerini içine alan pulmoner tüberkülozda nefes darlığı görülür.

Nefes darlığı başlangıçta efor dispnesi halinde iken hastalık ilerledikçe istirahat dispnesi ve ortopneye dönüşür.

Bu hastalarda solunum yüzeysel ve solunum sayısı (takipne) artmıştır.

Toraksta Ağrı: Yetişkin tipi tüberkülozlu olgularda başlangıçta ağrı yoktur. Ancak parietal plevranın iritasyonuna bağlı olarak hastalığın lokalize olduğu inter skapular aralıkta öksürmekle ve derin nefes alıp vermekle artan ağrı saptanır. Hastalığın yaygınlığına ve parietal plevranın iritasyonuna bağlı olarak toraksın çeşitli bölgelerinde ağrı yakınmaları olabilir.

Toraks ağrısı, yetişkin tipi tüberkülozlu olgularda komplikasyonlar sonrası daha sık görülür.

Siyanoz: Kronik yaygın multipl kaviteli ve fibrozisli pulmoner tüberkülozlu olgularda dil, dudaklar, burun ucu ve üst ekstremiteler uçlarında morluk görülür. Siyanozlu olgularda, göz skleraları ve konjonktivalar hiperemik ve ödemlidir.

Hastalarda perfüzyon ventilasyon oranı ve yer yer alveolikapiller permeabilitenin bozulması gaz değiş tokuşunu engellemektedir. Bu nedenle hemoglobinin oksijenle bağlanması yeterince olmadığı için siyanoz gelişmektedir.

KLİNİK BULGULAR

Yetişkin tipi tüberkülozda klinik bulgular başlangıçta siliktir. Hatta bu hastaların yapılan muayenesinde; enspeksiyon, palpasyon, perküsyon ve oskül-

tasyon normal sınırlardadır. Ancak, iyi tedavi edilmemiş kronik olgularda, hastalığın akciğerlerdeki lokalizasyonuna tek taraflı ve iki taraflı olmasına, komplikasyon yapıp yapmadığına ve komplikasyonların toraks boşluğundaki yerine göre değişik klinik bulgular meydana gelir.

Taze başlangıç halinde olan hastaların muayenesinde enspeksiyon, palpasyon, perküsyon normal olduğu halde oskültasyonda hastalığın lokalize olduğu bölgelerde ince büllü raller duyulur. Hastanın öksürmesiyle kaybolan raller birkaç solunum intervalinden sonra tekrar ortaya çıkar. Pulmoner Tüberkülozda lezyonlar büyük oranda üst lobların apikoposterior ve posterior segmentinde lokalize olduğu için bu tip raller sırtta toraksın üst kısmında interskapular aralıkta duyulur. Nadiren alt lob apikal segmentinde oturan lezyonlarda ise skapula altında ince büllü raller alınır.

Kronik olgularda bir akciğerde multipl kavite ve fibrozis gelişmişse klinik bulgular hastalığın lokalize olduğu hemitoraksta belirgin olarak ortaya çıkar. Örneğin sağ akciğerde hastalık yerleşmişse, enspeksiyonda sağ hemitoraksın sola göre küçüldüğünü, solunuma az katıldığını, solunumun yüzeysel ve hızlı olduğu izlenir. Palpasyonda, interkostal aralıkların daraldığı, trakea ve kalp tepe atımının sağa doğru yer değiştirdiği vibrasyon torasiğin yer yer kaybolduğu yer yer arttığı saptanır. Perküsyonda hasta tarafta submatite, sol hemitoraksta ise kompensatris amfizem geliştiği için hiper sonorite alınır.

Oskültasyonda sağda klavikulanın hemen altında bronşial solunum, sağ hemitoraksta bronşların konumuna ve yapısındaki değişikliklere göre yer yer ince, orta ve kaba rallerle birlikte bronşial solunum alınır. Kalp tepe atımı medio-klaviküler hattın sağına yer değiştirmiştir.

Sol hemitoraksta ise normal solunum sesleri veya kompensatris amfizeme bağlı solunum seslerinde hafifleme, ekspiryumda uzama ve yer yer ronküsler işitilir. Hastalarda yüksek ateşle birlikte taşikardi, filiform nabız ve hipotansiyon saptanır.

LABORATUVAR BULGULARI

- a) Bakteriyolojik İnceleme,
- b) Radyolojik İnceleme,
- c) Histopatolojik İnceleme,
- d) PPD Testi,
- e) Laboratuvar İncelemesi.

Bakteriyolojik İnceleme: Tanıda kesin sonuca götürür. Ancak, fibrozisli olgularda bronş lümenleri fibrozis nedeniyle daralacağı için balgamda veya bronş lavajında tüberküloz basilini saptamak olguların pek azında mümkün olmamaktadır. Gene bronş tüberkülozunda ve siliko tüberkülozda bakteriyolojik inceleme çoğu kez kesin sonuç vermemektedir.

Hastalarda basil araştırılması üç gün üst üste usulüne uygun şekilde sabahları alınan balgamda yapılmalıdır. Bronş lavajı, plevra sıvısı, mide suyu ve fistül akıntısından da en az üç kez basil araştırılmalıdır. Basil, balgamdan, bronş lavajından, mide suyundan ve fistül materyalinden alınan örneklerden direkt, homojenizasyon ve kültür tekniği ile incelenmelidir. Nadiren bazı vakalarda hayvan deneyi ile de sonuca varılabilir. Bu metot çok pahalı olduğu için sıkça kullanılmaz. Basile hassasiyeti nedeniyle hayvan deneyinde kobay kullanılmalıdır.

Radyolojik İnceleme: Tanıda en önemli olan basamağı teşkil eder. Ancak kesin tanıyı söylemeye yeterli değildir. Yetişkin tipi tüberkülozda radyolojik incelemeyi aşağıdaki sıraya göre yapabiliriz.

- a- PA (Posterior-Anterior) Akciğer Grafisi,
A.P (Anterior-Posterior) Akciğer Grafisi
- b- Lateral Akciğer Grafileri,
- c- Oblik Akciğer Grafileri,
- d- Apiko Lordotik Akciğer Grafisi,
- e- Konvansiyonel Tomografi,
- f- Bilgisayarlı Toraks Tomografisi,
- g- Perfüzyon Sintigrafisi, Bronkografi vs. gibi.

Posterior-Anterior (PA) Akciğer Grafisi: Pulmoner tüberkülozda en çok kullanılan radyolojik incelemedir. PA grafide lezyonlar, anatomik lokalizasyon gösteren pnömonik lezyonlar şeklindedir. Daha çok üst zonda lokalize olur. Bazen hilus yöresinde de pnömonik lezyonlar görülür. Alt lobların apikal segmentlerinde yerleşen tüberküloz lezyonları hilus ve perihiler bölgede, kenarları akciğer dokusundan keskin sınırlarla ayrılmış pnömonik infiltrasyon şeklinde görülür.

Atipik lokalizasyonlarda alt zonlarda pnömotik lezyonlar görülebilir. PA grafilerinde pnömonik görüntü içerisinde kenarları ince cidarlı veya kalın cidarlı kavitelere sıklıkla rastlanır. Kavite tek olabildiği gibi multipl olabilir.

PA grafilerde kronik, iyi tedavi edilmeyen tüberkülozlu olgularda ince cidarlı retansiyon ve bronş drenajı bozuk olanlarda ise hidro-aeroik seviye gösteren kavitelere kavite içi basıncı o kadar fazla olur ki; mediasten organları karşı tarafa itilir. Aynı tarafta sağlam akciğer dokusunda ise kompresyon ateletazisi gelişir.

Kronik iyi tedavi edilmemiş tüberkülozlu olgularda multipl kaviteyle birlikte fibroziste gelişir. Gelişen fibrozisle birlikte akciğer hacminde küçülme ve bu küçülmeye bağlı trakea, kalp ve diğer mediasten organlarında hastalıklı tarafa çekilme, interkostal aralıklarında ve hemitoraksta daralma saptanır.

Hastalıklı taraf diafragması yukarıya yer değiştirmiş olarak izlenir. Sağlıklı tarafta ise komparsatris amfizeme bağlı saydamlıkta artma, interkostal aralıklarda

ve hemitoraksta genişleme, diafragmada düzleşme ve aşağıya doğru itilme görülür.

Lateral Akciğer Grafileri: Sağ ve sol olmak üzere iki taraflı çekilir. Lezyonların anatomik lokalizasyonunda yardımcı olur. Lokalizasyonuna göre tanıda bir basamak daha ileri gitmek mümkündür.

Oblik Akciğer Grafileri: Sağ ve ön oblik olmak üzere çekilir. Hilusa lokalize olan lezyonların nitelik ve niceliğinin incelenmesinde faydalıdır.

Konvansiyonel Tomografi (Klasik Tomografi): Yumuşak lezyonların arasında yer alan kaviterlerin daha belirgin ortaya çıkmasında yararlı olabileceği gibi lezyonların nitelik ve nicelikleri hakkında da bilgi verir. Antero-posterior olarak çekilen tomografide arkadan öne doğru akciğerleri istendiği kesitte incelemek mümkündür. Rutin olarak yapılan kesitler 4.5 – 6 – 7.5 – 9 – 10.5 ve 12 cm'dir. İstendiğinde değişik kesitlerden yapılan tomografilerde akciğer tetkik edilebilir.

Yetişkin tipi tüberkülozda; bilgisayarlı toraks tomografisi perfüzyon sintigrafisi ve bronkografi diğer radyolojik inceleme metotlarından oluşur. Tanıda yardımcı olurlar.

Histopatolojik İnceleme: Yetişkin tipi tüberkülozda, bronş veya diğer sitemlerde lezyonlardan biyopsi yapılarak histopatolojik inceleme ile tanıya ulaşılır. Hastalarda biyopsi, torakotomi, iğne aspirasyonu ve bronkoskopi ile alınır.

PPD (Tüberkülin): Yetişkin tipi akciğer tüberkülozlu olgularda tüberkülin deri testi çoğu kez müspettir. Hastalığın ağır seyrettiği ve immün sistemin herhangi bir nedenle deprese olduğu hallerde PPD (Tüberkülin) deri testi menfi olabilir. Bu menfilik hastalığı redettirmez.

Laboratuvar İncelemeleri: Yetişkin tipi tüberkülozda sedimentasyon hızlanmıştır. Ancak, lökositler normal sınırdadır. Yapılacak periferik yaymada lenfosit sayısının arttığı izlenir. Lenfositozun görülmesi, hastalığın tüberküloz olduğuna zayıfta olsa bir kanıttır.

YETİŞKİN TİPİ TÜBERKÜLOZDA KOMPLİKASYONLAR

- 1- Bronşektazi,
- 2- Akciğer kistleri,
- 3- Pnömosel,
- 4- Pnömotoraks,
- 5- Piyo-Pnömotoraks,
- 6- Bronkoplevral fistül,
- 7- Ampiyem,
- 8- Gastro-intestinal sistem tüberkülozu,

- 9- Larinks-farinks tüberkülozu,
- 10- Amiloidozis,
- 11- Pulmoner kireçlenme,
- 12- Tüberküloma,
- 13- Akciğer fibrozisi,
- 14- Kompansatris amfizem,
- 15- Kronik Korpulmonale,
- 16- Anemi,
- 17- Kaşeksi ve parmaklarda çomaklaşma,
- 18- Toraks duvarından fistül oluşması,
- 19- Mantar enfeksiyonu vs. gibi.

Bronşektazi: Re enfeksiyon tipi tüberkülozda en sık görülen komplikasyonlardan bir tanesidir. Sıklıkla üst lobların posterior ve apiko posterior segmentlerinde lokalize olur, alt lob apikal segmenlerinde ayrıca nadiren de orta lobda yerleşebilir. Yaygınlık derecesine göre hastalarda öksürük, balgam çıkarma, hemoptizi, dispne ve kronik korpulmonale gelişir.

Bronşektazinin gelişmesinde, hastaların yeterli ve erken tedavi görmemesi en büyük etkenlerdendir. Uzun süreli hemoptiziye neden olan ve enfeksiyon kaynağı olduğu hallerde hastalıklı kısma cerrahi tedavi yapılmalıdır.

Akciğer Kistleri: Re enfeksiyon tüberkülozunda en çok görülen komplikasyonlardandır. Tedavisine yeteri kadar özen gösterilmeyen olgularda görülür. Daha çok üst loplara posterior ve apikoposterior segmentinde lokalize olur. Akciğer kistleri hemoptiziye, nonspesifik bakteriyel pnömonilere, pnömotoraksa ve dispneye neden olurlar. Akciğer kistleri medikal tedaviden yararlanmazlar, tedavileri cerrahidir.

Pnömosel: Re enfeksiyon tüberkülozunda görülen bir komplikasyondur. Tek taraflı veya iki taraflı olurlar. Büyüklüğüne göre hastalarda dispneye, hemoptizi ve sık görülen nonspesifik natürlü pnömonilere neden olurlar. Medikal tedaviden yararlanmazlar. Cerrahi tedavi ile kistlerin çıkarılması gerekmektedir.

Pnömotoraks: Re enfeksiyon tüberkülozunda sıklıkla görülen komplikasyonlardandır. Tek taraflı veya iki taraflı olurlar. Kaviterin veya bül, blep ve pnömosellerin patlaması ile oluşurlar. Hastalarda ani gelişen yan ağrısı, dispne, hipotansiyon, taşikardi ve siyanoz görülür. Bu belirtilerle çoğu kez miyokard infarktüsleri ile karışır. İstirahatle akciğerler yeniden ekspansiyon olabileceği gibi torasentezle hava tahliyesi, su altı kapalı direnaj yapılması, hatta cerrahi müdahale gerekebilir.

Tanıda; radyolojik incelemeler ve özellikle PA akciğer grafisi yeterli olur.

Piyo-Pnömotoraks: Re enfeksiyon tüberkülozunda gelişen kavite veya kavitelerden birinin içerisindeki kazeum maddesiyle birlikte plevral boşluğa açılmasıyla oluşur. Tanıda; P.A akciğer grafisi yeterlidir. P.A akciğer grafisinde hidroeorik seviye görülür. Hastalarda ani gelişen yan ağrısı, dispne, siyanoz, hipotansiyon, taşikardi ve ateş yükselmesi vardır. Tedavide spesifik tüberküloz ilaçlarıyla birlikte torasentez, tüp drenaj ve hatta cerrahi tedavi gerekebilir.

Bronkoplevral Fistül: Re enfeksiyon tipi tüberkülozlarının nadir komplikasyonlarından. Piyo-pnömotoraksle birlikte görülürler. İyi tedavi edilmeyen ve direnci düşük olgularda rastlanır. Hastalar pozisyon değiştirmekle bol miktarda ampiyem mayisi ekspektore ederler. Çoğu kez tüberküloz tedavisi ile birlikte cerrahi tedavide gerekebilir.

Tüberküloz Ampiyemi: Düşkün, genel durumu bozuk, immun sistemi baskılanmış ve iyi tedavi edilmemiş hastalardan bazılarında plevral boşlukta bol miktarda cerahat toplanır. Bu tip hastalarda dispne, siyanoz, taşikardi görülür. Hastanın ateşi çok yüksek seyredebilir. Tedavide mutlaka plevral ponksiyon yapılır, gerekirse tüp drenaj uygulanır. Hatta cerrahi yöntemle de tedavi yapılmalıdır. Elbette ki bu vakalarda tüberküloz kemoterapisi de büyük önem taşımaktadır.

Gastro-İntestinal Sistem Tüberkülozu: Re enfeksiyon tipi tüberkülozunda hastaların bol miktarda çıkardıkları balgamı yutmaları ve ekspektore etmeleri esnasında görülen nadir komplikasyonlardır. Özellikle direnci düşük yeterli ve iyi tedavi görmemiş olgularda dilde, larinkste ve kolonlara ülserasyonlarla birlikte görülür.

Tanıda bakteriyolojik ve histopatolojik incelemeler yol göstericidir.

Amiloidozis: Kronik Re enfeksiyon tüberkülozunda protein metabolizmasının bozukluğu sonucu proteinürü ile karakterize bir rahatsızlıktır, nadiren görülür. Tanıda; dış eti veya rektal biyopsi yapılarak histopatolojik inceleme gerekmektedir.

Pulmoner Kireçlenme: Re enfeksiyon tipi tüberkülozunda hastalık iyileşirken parankim dokusunda yer yer kireçlenmeler oluşabilir. Bu kireçlenmiş odaklar içerisinde uyuyan (Dormen) basiller olabilir. Kireçlenme yaygınsa beraberinde bronşlarda irreversible değişikliklerde olur. Hastalarda dispne, hemoptizi ve bol balgam çıkarma görülür.

Tüberküloz: Re enfeksiyon tüberkülozunun nadir komplikasyonlarından. Drenaj bronşu tıkanan kavitelerin içindeki kazeum maddesinin sertleşmesi ve kireç oturmasıyla oluşur. Tek taraflı veya iki taraflı olur. Çapları 1-5 cm arasında değişir. Tek veya birden çok olabilir. Akciğer grafilerindeki görünümüleriyle metastatik akciğer kanserleri ve kist hidatiklerle karışır. Akciğerlerdeki yuvarlak görüntülerin % 10'unun malignite tandansına sahip olduğu için cerrahi müdahale ile çıkarılmalıdır. Vücut direncinin herhangi bir nedenle düşmesi ile tüberkülozlar da tekrardan alevlenerek basifiler kaviteli pulmoner tüberküloza dönüşebilir.

Akciğer Fibrozisi: Re enfeksiyon tipi tüberkülozda tedavinin yeterli ve devamlı olmaması veya verilen ilaçların mevcut basiller üzerine etkin olmasına bağlı olarak akciğer parankim dokusunda fibrozis gelişebilir.

Fibrozis tek taraflı olabileceği gibi her iki akciğer sahasında da görülebilir. Çoğu kez fibrozis bronşektazi ile ve parankim dokusunda kalsifikasyonla birlikte olur.

Hastalarda fibrozisin yaygınlığına bağlı olarak efor dispnesi veya istirahat dispnesi ortaya çıkabilir. Akciğer parankim dokusunda fibrozisin geliştiği yerde hacim kaybı olduğu için komşu organlar fibrozisli tarafa doğru yer değiştirir. O taraf hemitoraksta daralma ve solunuma az katılma izlenir. Fibrozisin etrafındaki, akciğer parankim dokusunda ise kompensatris amfizem gelişir.

Kronik Korpulmonale: İki taraflı akciğer parenkiminde yerleşen multiple kaviteleri olan Reenfeksiyon tipi tüberkülozda, iyi tedavi yapılmadığı ve zamanla fibrozis de gelişmişse; pulmoner kapiller yatakta daralma ve pulmoner arter basıncında artma oluşur. Bir süre kalp bu basıncı karşılamak için daha güçlü çalışmaya başlar ve buna bağlı olarak sağ kalpte hipertrofi oluşur. Bir süre sonra sağ kalpte dilatasyonu gelişir. Hastada karaciğerde büyüme, venöz olgunluk (juguler dolgunluk) ekstremitelerde uylarında, dudaklarda, dilde morluk Konjunktivalarda hiperemi ve alt ekstremitelerde ödemli kendini gösteren kronik korpulmonale ortaya çıkar. Kronik korpulmonaleli hastalarda başlangıçta olan efor dispnesi daha sonra istirahat dispnesine dönüşür.

Anemi: Sık kaniyan Reenfeksiyon tüberkülozunda kan kaybına bağlı olarak anemiler görülebilir. Ancak, anoksinin oluşturduğu etki ile bazen hemogloblin miktarında artma ve kırmızı küre sayısında çoğalmalar olabilir.

Kaşeksi ve Parmaklarda Çomaklaşma: Hastalık yaşı uzun olan ve tedavisi yeterince yapılamayan akciğer dokusunda multipl kavitesi ve fibrozisi olan Reenfeksiyon tipi olgularda zayıflama ve parmaklarda çomaklaşma görülür. Hastalar parmaktaki çomaklaşmadan pek fazla şikayetçi değildirler, her hangi bir ağrıları yoktur. Bu nedenle çoğu kez hekime el veya ayak parmaklarını göstermezler.

Toraks Duvarından Fistül Oluşması: Virülansı yüksek tüberküloz basilleri ile enfekte olan hastalarda yeteri kadar tedavi yapılmamışsa ampiyemle birlikte toraks duvarında fistüller oluşabilir. Bu fistüllerin kapatılması kemoterapiyle birlikte cerrahi de gerektirebilir.

Mantar Enfeksiyonu: Açık kaviteyle şifa bulmuş Reenfeksiyon tipi tüberkülozlu olgularda kavite içerisinde fırsatçı mantarlar çoğalabilir. Bunlar yuvarlak top şeklinde kavitenin içerisinde görülebilir. Özellikle çekilen konvensiyonel veya bilgisayarlı tomografilerde bu toplar görmek mümkündür. Sık sık hemoptizi ile hekime müracaat eden bu olgularda, hemoptizin iyi araştırılması ve gerekiyorsa cerrahi müdahale ile hem kavitenin hem içindeki mantar topunun alınmasında büyük yarar olduğunu bilmemiz gerekir.

KAYNAKLAR

1. Özyardımcı, N: Postprimer Tüberküloz. Göğüs Hastalıkları: Özyardımcı N (Ed). Bursa: 1985, Cilt I Sayfa: 21-30.
2. Özyardımcı, N: Yetişkin Tipi Tüberküloz: Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları. Özyardımcı N (Ed).Bursa, 1993, Sayfa: 31-38.
3. Balcı K: Tüberküloz.Göğüs Hastalıkları. Balcı K (Ed). Konya: 1991, Bölüm 9. Sayfa: 133-157.
4. John, C., Norman H., Fred, M.: (Çevirenler Koçyiğit E., Dağlı E.) Erişkinde Akciğer Tüberkülozu. Klinik Tüberküloz. İstanbul, 1995, Bölüm 3. Sayfa: 89-108.
5. Margaret, T. et all.: Postprimary Tuberculosis. Atlas of Radiology of The Chest. London – New York, 1991, Sec. 5. P. 78-79.
6. Milton D. Roisman; A. Fusun Oner Eyuboğlu: Clinical Presentation of Tuberculosis. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, İnternaional Edition: New York, London, Madrid, Tokyo: Mc Graw Hill, 1997, Vol. 2; Chapter. 162, P. 2483-2501.
7. Poul T. Davidson: Diseases Due to Mycobacteria Other Than Mycobacterium Tuberculosis. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, International Edition: New York, London, Madrid, Tokyo: Mc Graw Hill, 1997, Vol. 2; Chapter 164, P. 2513- 2521.

Erişkin Tipi Tüberkülozda Radyoloji

*Beril BAHADIR ERDOĞAN**

Hayatının herhangi bir döneminde tüberküloz basili ile karşılaşmış bir kişide; toksik madde kullanımı, aşırı çalışma, kötü beslenme, kötü çevre koşulları, hastalıklar gibi bağışıklık sistemini baskılayan sebeplerle ortaya çıkan tüberküloz hastalığına erişkin tipi tüberküloz denir. Erişkin tipi tüberküloz, endojen kaynaklıdır. Kişinin kendisinde dorman halde bulunan basillerin yeniden aktive olması ile hastalık ortaya çıkar.

Erişkin tipi tüberkülozun radyolojik incelemesinde ilk basamak PA (posteroanterior) akciğer grafisidir. Lateral akciğer grafileri, süperpozisyonlara bağlı yanlış görüntüleri ayırmada ve lobar lokalizasyonu belirlemede yardımcı olmaktadır. Apikolordotik akciğer grafileri ise apikal lezyonların daha iyi görüntülenmesinde, klavikula ve kot ile süperpoze olmuş apikal lezyonların daha iyi görülebilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanılan bilgisayarlı toraks tomografileri ve yüksek rezolüsyonlu toraks tomografileri (YRBT) ile endobronşial yayılım, aktivite ve plevral patolojileri göstermede daha yararlıdır.

Erişkin tipi tüberküloz, en sık olarak apekslerde, üst lobun posterior segmentinde ve alt lobun süperior segmentinde lokalizedir. Kavitasyonla seyreden parankimal opasiteler karakteristik radyolojik bulgularındır (Resim-1).

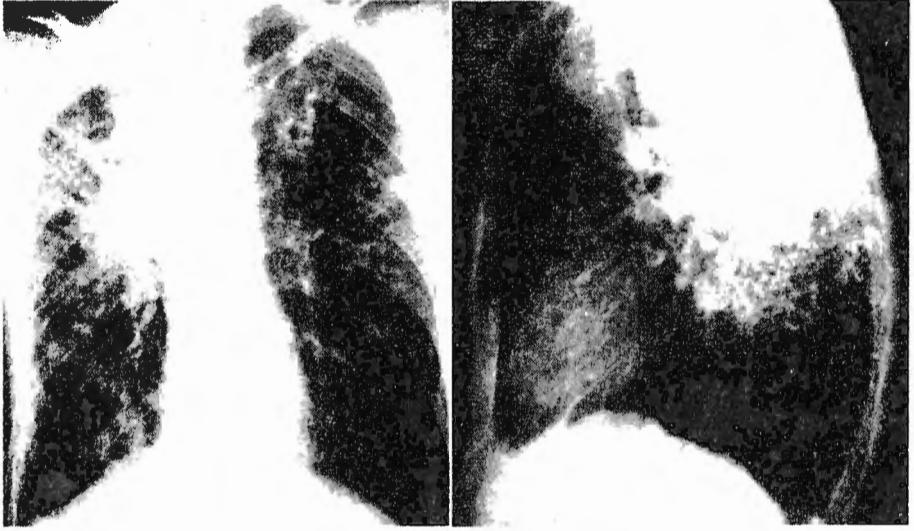
Erişkin tipi tüberkülozda, akciğerdeki infiltrasyonlar, eksüdatif veya fibroproduktif tipte görülebilirler.

Lokal eksüdatif lezyonlar, 6-10 mm genişlikte yer yer birleşme eğilimi gösteren yamalı konsolidasyonlar şeklindedir. Hilusa drenajı gösteren retiküler uzantılar sık görülür. Yumuşak görünümde dirler. Birleşerek tüberküloz pnömonisi yapabilirler (Resim-2). Uygun tedavi edilmez ise lezyonlar fibroproduktif karakter kazanır.

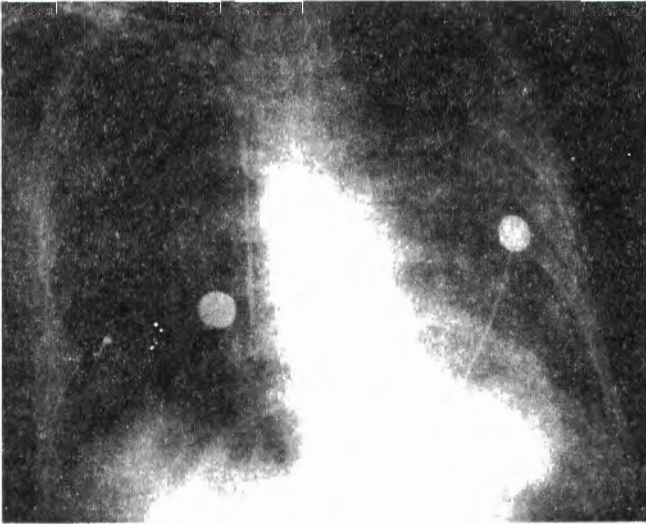
Lokal fibroproduktif lezyonlar, çizgisel ve nodüler, keskin kenarlı, düzensiz opasiteler şeklindedir. Daha çok interstisyumda lokalizedir. Kaviteler sık görülür. Granülasyon dokusunun fibröz dokuya dönüşmesi şeklinde iyileşme

* Uzm. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD. Uzmanı

görüldüğünden, skarizasyon ve hacim kaybı buna bağlı olarak hilusta çekilme, komşu parankim alanlarında hiperaerasyon ve bazan bül formasyonları ortaya çıkar. Eksudatif ve fibroproduktif lezyonlar bir arada da izlenebilir.



Resim 1. PA Akciğer grafisinde üst zonlarda kavitasyonla seyreden parankimal opasiteler



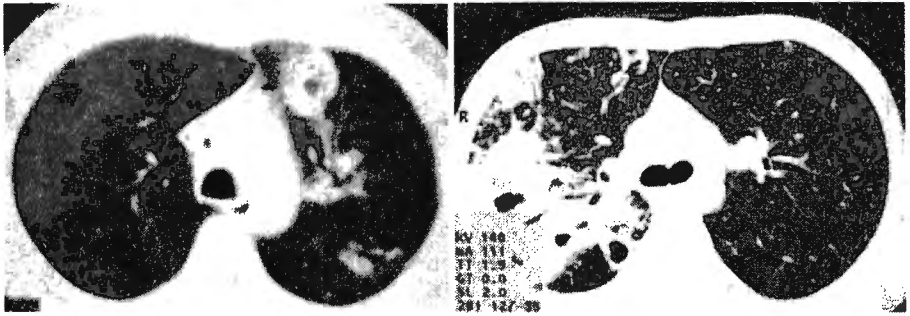
Resim 2. Bronkojenik yolla çevreye yayılma ile lezyonların birleşme eğilimi gösterdiği tüberküloz pnömoni tablosu

Kavitasyon, kazeöz materyalin likefaksiyonu neticesinde hava yoluna drenajı ile oluşur. Atılan kazeöz materyal, ya balgam ile atılır yada diğer akciğer

alanlarına aspire edilir. Erişkin tipi tüberkülozda kavite gelişimi sık görülür. Kaviteler değişik büyüklükte tek veya çok sayıda olabilir. Kavite duvarları orta kalınlıkta, iç sınırları düzenli, dış sınırları düzensizdir (Resim-3). Nadiren hava-sıvı seviyesi gösterir. İyi bir tedavi ile küçülür duvarları daha ince ve düzgün bir hal alır ve tamamen kaybolur. BT kesitlerinde kavitelerin duvar yapısı ve kavite çevresinde ki asiner lezyonlar daha iyi değerlendirilebilir (Resim-4).



Resim 3. Kavite duvar özellikleri. Kavite duvarları orta kalınlıkta, iç sınırları düzenli, dış sınırları düzensizdir

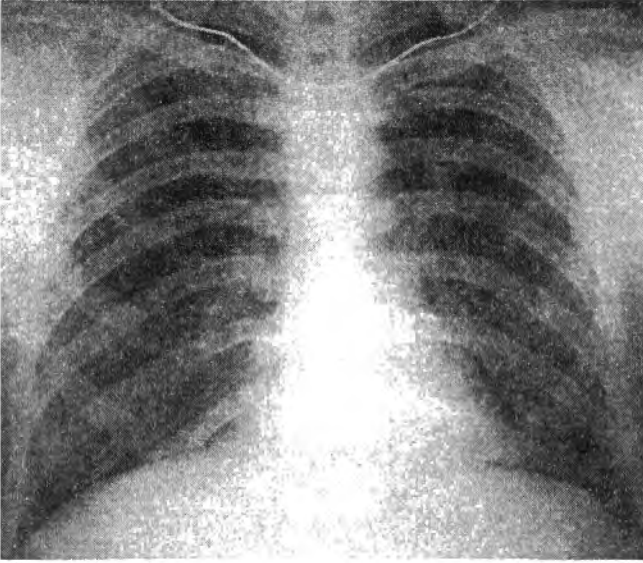


Resim 4. Toraks BT kesitlerinde kavitelerin duvar yapısı ve kavite çevresindeki asiner lezyonlar daha iyi değerlendirilebilmektedir

Bronkojenik yayılım, erişkin tip tüberkülozda bronşiyal yayılım sık görülür. Kazeifiye materyalin diğer akciğer alanlarına aspirasyonu ile oluşur. Multifokal, peribronşial, yamalı tarzda konsolidasyonlar görülür. Lezyonların çevreye yayılması ile lezyonların birleşme eğilimi gösterdiği bir pnömoni tablosu ortaya çıkar (Resim 2).

Tüberküloz, çocukluk çağı veya erişkin tipi tüberkülozda görülebilir. Üst loblarda sık görülürler. Plevral yüzeye yakın, kenarları düzgün, yuvarlak veya oval, 1-3 cm çapında lezyonlardır. İçinde sıklıkla kalsifikasyon görülür. Ülke-mizde en sık soliter pulmoner nodül nedeni tüberkülozlardır.

Milier lezyonlar, akciğerde iki taraflı yaygın, milimetrik boyutta, uniform, birbirinden ayrı opasiteler şeklinde görülürler (Resim 5). Basilin hematojen yolla yayılımı sonucu ortaya çıkar. Basilin yayılımı ile lezyonların ortaya çıkması arasında 4-6 hafta kadar bir zaman gereklidir. Erken radyolojik tanıda yüksek rezolüsyonlu toraks BT son derece önemlidir.



Resim 5. Milier lezyonlar, akciğerde iki taraflı yaygın, milimetrik boyutta, uniform, birbirinden ayrı opasiteler şeklinde görülürler.

Endobronşial tüberküloz, lezyonları bronş içerisine yerleşmesi ile ortaya çıkar. En sık ana bronş, üst ve alt lob bronşları tutulur. Bronşun tıkanması sonucu ateletazi, kısmi tıkanma sonucu da lokal obstrüktif amfizem gelişmesine neden olur. Çocukluk çağı tüberkülozda sık, erişkin dönem tüberkülozda nadir görülür.

Plevral sıvı, erişkin tipi tüberkülozda sık olmamakla birlikte görülebilir. Aktif tüberkülozda değişen miktarlarda plevral aralıkta sıvı ve paryetal plevrada kalınlaşma görülebilir (Resim 6). Sıklıkla tek taraflıdır. Eğer plevral sıvı içerisinde hava sıvı seviyesi ortaya çıkarsa bronkoplevral fistülden şüphelenmek gerekir. Loküle, rezidüel plevral sıvı ve plevral kalınlaşma canlı basil kaynağı olabilir. Uzun süreli plevral kalınlaşmalarda kalsifikasyon sık görülür.



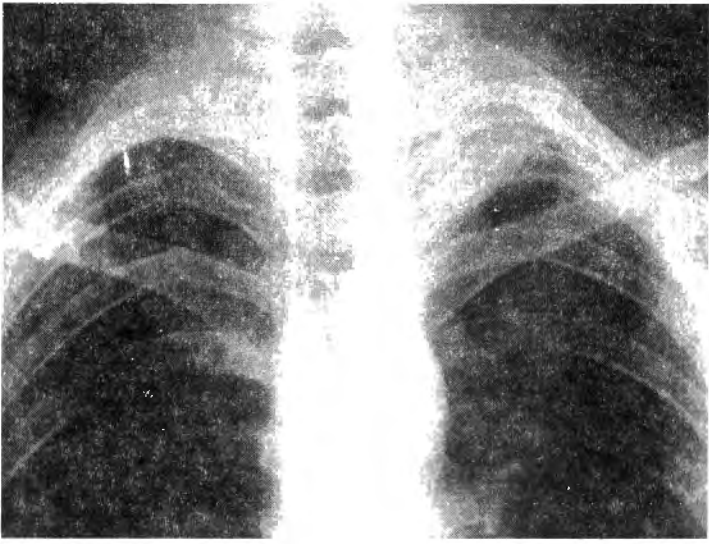
Resim 6. Plevral aralıkta sıvı

Parankim lezyonlarının iyileşme döneminde, üst loba'daki atelektazi, plevral kalınlaşma ve ekstraplevral yağ birikmesi apikal bölgede kep tarzında yoğunluk artımına (apikal kep) yol açar (Resim 7). İyileşme döneminde lezyonlarda kalsifikasyon, parankimal distorsiyon, skatiriyel atelektazi ve bronşektaziler gelişir. Bronşektaziler iki nedenle oluşur. Ya aktif hastalık sırasında bronş duvarı enfekte olmuştur ve iyileşme döneminde oluşan fibrozis ve skatrizasyon bronşta genişlemeye neden olur. Ya da lenf bezi basısı veya endobronşial tüberkülozun sebep olduğu bronşta daralma nedeni ile obstrüktif pnömoni gelişir ve ardından bronşektaziler ortaya çıkmaktadır.

Tüberkülozda Bilgisayarlı Tomografi ve Yüksek Rezolüsyonlu

BT Bulguları:

1. Yamalı konsolidasyonlar, iki veya tek taraflı olabilir. Kenarları keskin değildir. Bazen geniş konsolidasyonlar şeklinde görülebilir. Genellikle peribronşial yerleşimlidir.
2. İnce veya orta kalınlıkta duvarı olan kaviteler görülür.
3. Yaygın asiner nodüller
4. Hiler ve mediastinal lenfadenopatiler
5. Milier dansiteler
6. Plevral patolojiler; plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, kalsifikasyon ve ampiyem görülebilir.



Resim 7. Plevral kalınlaşma ve ekstraplevral yağ birikmesi apikal Bölgede kep tarzında yoğunluk artımına (apikal kep) yol açar.

KAYNAKLAR

1. Topal U. Akciğer tüberkülozunda radyolojik bulgular. Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları. Özyardımcı N (ed). Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa 1999: 81-91.
2. Tuncel E. Solunum Sistemi, Mediastinum. Klinik Radyoloji. Tuncel E (ed). Güneş&Nobel. Bursa.115-197.
3. Osma E. Tüberküloz. Solunum Sistemi Radyolojisi. Osma E (ed). Nobel Tıp Kitabevi, İzmir; 2004: 199-207.
4. Iseman MD. Erişkinde Akciğer Tüberkülozu. Klinisyenler için Tüberküloz Klavuzu. Nobel Tıp Kitabevi. Ankara 2002:129-143.
5. Rossman MD, Eyiboğlu FÖ. Clinical Presentation and Treatment of Tuberculosis. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fishman AP (ed). McGraw-Hill.1998: 2483-2501.

Erişkin Tipi Tüberkülozda Tanı

*Beril BAHADIR ERDOĞAN**

Hayatının herhangi bir döneminde tüberküloz basili ile karşılaşmış bir kişide; toksik madde kullanımı, aşırı çalışma, kötü beslenme, kötü çevre koşulları, hastalıklar gibi bağışıklık sistemini baskılayan sebeplerle ortaya çıkan tüberküloz hastalığına erişkin tipi tüberküloz denir. Erişkin tipi tüberküloz, endojen kaynaqlıdır. Kişinin kendisinde dorman halde bulunan basillerin yeniden aktive olması ile hastalık ortaya çıkar. Tüberküloz tanısı koyarken kapsamlı bir inceleme yapmak gerekir. Hastanın anamnezi, fizik muayene bulguları, pa akciğer grafisi ile radyolojik incelemesi ve tüberkülin cilt testi (PPD) ile hastalıktan şüphelenilir ancak kesin tanı basillerin mikrobiyolojik olarak gösterilmesi veya patolojik inceleme ile konur.

Anamnez: Hastalarda üç haftadan fazla süren öksürük ve kaviteli olgularda pozisyon değişiklikleri ile ortaya çıkan öksürük tipiktir. Öksürüğe çoğu zaman balgam eşlik eder. Balgam sarı renkte (mukoprülan) ve kokusuzdur. Cöğüste hırıltı ve öksürük ile beraber hemoptizi görülebilir. Hastalarda plevra tutulumu var ise nefes alıp vermekle ilişkili, batıcı tarzda plöretik tip göğüs ağrısı görülebilir. Lezyonların yaygınlığı ile ilişkili olarak hastalarda nefes darlığı ve siyanoz görülebilir. Hastalarda ayrıca, halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, kilokayı, gece terlemesi ve ateş yüksekliği gibi bulgular ortaya çıkabilir. Ateş, öğleden sonra yükselmeye başlar akşam yüksektir, gece terleyerek düşer. Anamnezde yukarıda anlatılan semptomlardan biri ya da birkaçı bulunan kişide tüberkülozdan şüphelenilmelidir. Ayrıca hastaların, var olan hastalıkları (diabet, immünsüprese edici ilaç), mesleği (silikozis, sağlık personeli) ve ailesinde veya yakın çevresinde tüberküloz öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene: Hastalığın ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. Akciğer tüberkülozunda belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Nadir olarak lokalize raller ve öksürük sonrası ral duyulur. Eğer konsolidasyon gelişmiş ise bronşial ses duyulur. Kronik olgularda çomak parmak görülebilir. Bazı hastalarda, eritema nodozum, flüktenli konjonktivit, lenfadanopatiler ortaya çıkabilir.

* Uzm. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD. Uzmanı

Radyoloji: Akciğer grafileri patolojiktir. En sık üst lobların apikoposterior, alt lobların süperior segmentlerinde tutulum olur. İnfiltrasyon, kavite ve fibrozis görülebilir. Kavite duvarları orta derecede kalındır. Hastalık ilerlerse, bronşlar yoluyla diğer akciğer alanlarına yayılarak yamalı pnömoni görünümüne yol açabilir. Basilin kan yolu ile yayılması ile de milier görünüm ortaya çıkabilir. Akciğer grafilerindeki radyolojik görüntü, tüberkülozda şüphelendirebilir ancak tek başına tüberküloz tanısı koydurmaz. Akciğer grafilerinin aktif akciğer tüberkülozu tanısı koydurmada duyarlılığı % 70-80, özgüllüğü, % 60-70'dir.

Tüberkülin Cilt Testi (PPD): Kişinin hayatının bir döneminde tüberküloz basili ile karşılaştığını ve enfekte olduğunu gösterir. Kişinin hasta olduğunu göstermez. Erişkin tipi tüberkülozun tanısında değeri düşüktür.

Labaratuvar: Sedimentasyon hızı çok yüksektir. Lökosit değeri normal, periferik yaymada lenfositöz saptanır. Ciddi ve uzun süren vakalarda kronik hastalık anemisi görülebilir. Şiddetli seyreden vakalarda hipoalbüminemi ortaya çıkabilir.

Histopatolojik İnceleme: Bronş, LAP, cilt veya diğer sistemlerden alınan biyopsi materyalinde nonkazeifiye granülomatöz iltihabın gösterilmesi ile tüberküloz kesin tanısı konmaktadır.

Bakterioloji: Tüberkülozun kesin tanısı bakteriolojik olarak konur. Bakteriolojik tanı için en değerli materyal balgamdır. Kaliteli bir balgam için sabah balgamı idealdir. Gece boyunca birikmiş olan basil yüklü sekresyon sabah uyanır uyanmaz öksürük ile birlikte atılır. Balgam çıkaramayan hastalar için ultrasonik nebulizatör yardımı ile hipertonic salin (% 3-10 NaCl) kullanılarak balgam indüksiyonu yapılması önerilmektedir. Diğer yöntemler ile örnek alınamaması durumunda bronş lavajı veya bronkoalveolar lavaj yapılabilir. Her hastadan mutlaka en az 3 balgam örneği incelenmelidir. Balgamdan, yayma preparat hazırlanarak Erlich-Ziehl Neelsen boyama yöntemi kullanılarak direk bakı ile inceleme, teksif yöntemi ile inceleme ve mutlaka kültür, antibiyogram yapılmalıdır. Ülkemiz gibi İNH direnci % 4'ün üzerinde olan bölgelerde mutlaka kültür ve antibiyogram yapılmalıdır. Mikobakteriler, mikroskopta mavi zeminde pembe boyanmış olarak görülürler. Bir preparatta basil müspet kabul edebilmek için 300 alanda en az 3 basil görmek gerekmektedir. Kültür için sıvı veya katı besi yerleri kullanılabilir. Son yıllarda kullanılan sıvı besi yerlerinin özelliği hızlı üreme sağlamalarıdır. Middlebrook 7H9 (BACTEC), sıvı besi yeridir. 37°C'de 8 hafta inkübasyon yapılır genellikle 2 haftada üreme olur. Üreme indeksi >100 ise üreme vardır. MGIT, sıvı besi yeridir. 37°C'de 8 hafta inkübasyon yapılır genellikle 2 haftada üreme olur. Floresans verirse üreme vardır. Löwenstein-

Jensen, katı besiyeridir. 37°C'de % 10 CO₂'li ortamda 8 hafta inkübasyon gereklidir.

Moleküler Biyolojik Teknikler: Tanı için nükleik asit çoğaltılması (amplifikasyonu) yöntemine dayanan iki yeni teknik geliştirildi. Ribotyping ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR). Ribotyping yönteminde, Mycobacterium tuberculosis kompleks için tanısal olan ribozomal RNA parçalarını tanıyan probe'lar kullanılarak kopyalama yönlendirilerek çoğaltılır. Yayma pozitif olgularda başarı şansı yüksek ancak yayma negatif olgularda düşüktür.

Polimeraz zincir reaksiyonunda, tanısal örneklerde bulunan basil DNA'sının tanısal parçalarının çoğaltılması esasına dayanır. Duyarlılık % 77-80, özgüllük % 96-99'dur. Yayma pozitif olgularda duyarlılık ve özgüllük yüksek iken yayma negatif olgularda duyarlılık düşük (% 48-53) saptanmıştır.

Serolojik Yöntemler: Son yıllarda tanı için pek çok serolojik test geliştirilmeye çalışılmıştır. Tüberküloz basili ile infekte olmak ile hastalık ayırımı yapamaması, BCG'ye bağlı serolojik reaksiyonların ortaya çıkması testin özgüllüğünü azaltmaktadır. Tanı için pek çok antijen kullanılmaktadır. 38 kilodaltonluk tüberküloz antijeni, yayma pozitif olgularda % 80 duyarlı, % 100'lük özgüldür. Ancak yayma negatif olgularda % 70 pozitif bulunmuştur. Antijen-5 ve Antijen A60 diğer tanı amaçlı kullanılan antijenlerdir. ELİSA yöntemi kullanılarak ölçülürler. Antijen A60, tüberkülinin ısıya dayanıklı temel bileşenidir. Nocardia ve Corynebacterium'da da bulunur. Tüberküloz basilinin hücre duvarının önemli bir bileşeni olan lipoarabinomannan ve Kord faktör ELİSA yöntemi kullanılarak ölçülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Iseman MD. Tüberkülozun Biyolojisi ve Laboratuvar Tanı. Klinisyenler için Tüberküloz Klavuzu. Nobel Tıp Kitabevi. Ankara 2002: 21-48.
2. Iseman MD. Erişkinlerde Akciğer Tüberkülozu Klinik Özellikler. Klinisyenler için Tüberküloz Klavuzu. Nobel Tıp Kitabevi. Ankara 2002: 129-144.
3. Kuyp F. The Microbiology of The Mycobacteria. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fishman AP (ed). McGraw-Hill. 1998: 2441-2445.
4. Rossman MD, Eyiboğlu FÖ. Clinical Presentation and Treatment of Tuberculosis. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fishman AP (ed). McGraw-Hill. 1998: 2483-2501.
5. Özyardımcı N. Yetişkin Tipi Tüberkülozu (Reenfeksiyon Tüberkülozu, Post-primer Tüberküloz). Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları. Özyardımcı N (ed). Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa 1999: 116-133.
6. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı Ankara, 2003.

Milier Tüberküloz

*Eser GÜRDAL YÜKSEL**

Milier tüberküloz, primer tüberküloz enfeksiyonunun bir komplikasyonudur ve primer odaktan tüberküloz basillerinin kontrolsüz hematojen yayımı sonucunda gelişir.

Ülkemizde görülme sıklığı tüm tüberküloz olgularının % 0.3- % 12'si arasındadır. Günümüzde (antitüberküloz ilaçların yaygın kullanımından sonra ve HIV pozitif olguların artması nedeni ile) genç erişkin ve yaşlılarda görülme sıklığı daha fazladır.

PATOGENEZ

Primer enfeksiyon sonrasında az sayıda tüberküloz basilleri, genellikle hilus lenfa bezlerinden torasik kanala ve buradan da hematojen yolla vücudun çeşitli organlarına geçerek buralarda kapiller embolilere neden olurlar. Bu odaklar da sonunda kalsifiye veya nekroze olarak iyileşirler. Sellüler immünitinin yeterli olmadığı durumlarda ise bu odaklardan akut milier tüberküloz gelişip yayılır. Daha nadir olarak kazeöz mediastinal lenfatik nodların torasik kanala direne olması, ven duvarlarındaki tüberküllerden kaynaklanan erimiş kazeöz materyalin bir akciğer venine boşalması veya tüberkülozlu bir organa yapılan cerrahi müdahale ile de basilemi ve buna bağlı milier tüberküloz gelişebilir. İmmün yetersizliğin yanı sıra, mikroorganizmanın sayısı ve virülansı da hastalığın yayılmasını etkileyen diğer faktörlerdir.

KLİNİK BULGULAR

Milier tüberkülozun klinik bulguları; tuttuğu organ ve sistemlere göre, genel durum bozukluğundan, nedeni anlaşılamayan ateş, bir veya daha çok organda disfonksiyon, multisistem organ yetersizliği, şok ve ARDS'ye kadar değişik tablolar sergileyebilir.

Başlangıç genellikle sinsidir. Özellikle çocuklarda kızamık, boğmaca gibi enfeksiyonlardan sonra açığa çıkabilir. Olguların yarısında uzun süren ateş (2-4 ay), halsizlik, öksürük, dispne, çocuklarda ek olarak organomegali görülür. Gözde

* Yrd. Doç. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD. Öğretim Üyesi

koroidal tüberküller ve koroidal hemoraji saptanabilir. Deride nadiren bulgu olur. Daha çok genital bölge, kalça ve ekstremitelerde eritemli maküler ve papüler lezyonlar ve daha nadir olarak subkutanöz abseler görülür. Üriner sistem tutulumlarında, piüri, proteinüri, mikroskopik hematüri vardır. Olguların yaklaşık yarısına yakınında idrarda basil saptanabilir. Yaygın akciğer tutulumunda akut hipoksemik solunum yetmezliği ve nonkardiyojenik pulmoner ödeme neden olur. Olguların yarısında serebral tutulum olmakla birlikte, genellikle klinik semptomsuzdur. En belirgin semptom baş ağrısıdır. Kardiyak tutulumda nadiren perikardit bulguları saptanabilir. Aortada anevrizmaya neden olabilir. Adrenal gland tutulumu Addison benzeri tabloya neden olur. Tiroid bezi nadiren tutulur, semptomsuzdur.

İmmün direnci düşüren (Yaygın tüberküloz, pnömosistis karini pnömonisi, HIV enf.) durumlarda, koruyucu antitüberküloz tedavi almadan yüksek doz kortikosteroid kullanımı akut milier yayıma neden olabilir.

PPD genellikle negatiftir. Akciğer tutulumlu olguların yarısında balgam yaymasında basil gösterilebilir.

Milier tüberküloz klinikte akut, subakut ve kronik form olarak karşımıza çıkar. Akut formda hızlı seyreden bir başlangıç ve ağır bir klinik tablo vardır. milier radyolojik görünüm kliniğin çok gerisinde kalır. 4-6 hafta sonra ortaya çıkabilir. Subakut formda başlangıç sinsidir. Uzun süren ateş ve bitkinlik 4-6 hafta sonra radyolojik bulguların ortaya çıkmasıyla tanıya gider. Kronik form ise primer tüberkülozun geç komplikasyonu olarak tekrarlayan sınırlı hematojen yayımla karakterlidir.

Milier tüberküloz özellikle yaşlılarda sinsice seyredir. Hafif düzensiz ateş ve anemi bulguları aylarca devam eder ve radyolojik bulgu saptanamayabilir. PPD genellikle negatiftir ve tedavi edilmezse hasta genellikle menenjit komplikasyonu ile kaybedilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Tipik radyolojik bulgu milier görünümdür. Hematojen yayımdan 2-3 hafta sonra görünür hale gelir. Olguların yarısından çoğunda akciğer radyogramında 1-3 mm'lik birbirine benzer ve üniform şekilde dağılmış milier gölge koyulukları saptanır. Lezyonlar radyogramın üst zonlarında ve yan radyogramın retrokardiak alanında daha net görülürler. Bu görünümün pulmoner alveoler proteinozis, pulmoner alveoler mikrolitiazis, alveoler hemoraji sendromları, pulmoner ödem, suçiçeği pnömonisi, pnömosistis karini pnömonisi, septik pulmoner emboli, histiositozis, blastamikoiz, ikinci devre sarkoidoz, tiroid kanseri ve lenfoma metastazları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ancak en homojen dağılım ve lezyonların birbirine benzerliği milier tüberkülozdadır. Ancak HIV pozitif olgularda bu görünüm daha farklı olabilir. Yer yer tamamen normal görünümlü akciğer alanları olabilir. HRCT, akciğer radyogramı normal olarak yorumlanan olgularda pozitif bulgu verebilir. Ultrasonografi özellikle karaciğer tutulumunda

yardımcı olabilir. Sonuç olarak radyolojik bulgular, ateş başta olmak üzere klinik bulguların yorumlanması sırasında destekleyicidirler.

Hematolojik bulgulara bakıldığında; olguların yarısında normokrom, normositer anemi vardır. Formülde sola kayma, nötrofili, lökomoid reaksiyon görülebilir. Yaygın kortikosteroid veya immüno-supresif tedaviye bağlı olarak milier tüberküloz gelişen bir kan hastalığına bağlı olarak ta hematolojik bulgular görülebilir. Sedimentasyon ve diğer akut faz reaktanları genellikle yüksektir. Hiponatremi, hiperkalemi ve hiperkalsemi ve alkalen fosfataz yüksekliği görülür.

PPD yüksek oranda negatiftir.

ARB olguların yarısına yakınında balgamda pozitif bulunur.

Solunum fonksiyon testinde restriktif tipte solunum yetmezliği saptanır.

TANI

Hastalıktan yeterince kuşku lanılmaması mortaliteyi artırıcı başlıca nedendir. Nedeni açıklanamayan ateş ve uzun süren genel durum bozukluğu tanıda göz ardı edilmemesi gereken semptomlardır. Böyle bir durumda tüberküloz hikayesi, temaslı hikayesi ve HIV pozitifliği dikkatle araştırılmalı, göz dibi incelenmelidir. Akciğer radyogramları sık aralarla tekrarlanmalı, belirgin bir lezyon saptanmıyorsa HRCT yapılmalıdır. Kuşku devam ediyorsa bütün vücut sıvılarında ve ekskresyonlarında ARB aranmalıdır. Bu konuda PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu)'nın yararı kanıtlanmıştır. Özellikle yaşlılarda radyolojik bulgu olamayabileceği göz önünde bulundurulmalı ve kuşku var ise tedaviye gecikmeden başlanmalıdır.

Histopatolojik olarak dokuda granülomların saptanması tanı koydurucu kriterdir. Akciğer, karaciğer ve kemik iliği granülomların en kolay saptandığı dokulardır. Ulaşılabilir lenf nodları, seröz yüzeyler, dalak aspirasyon materyali tanı koydurucu örnekleri sağlayabilir.

Kesin tanı konulamayan kuşkulu durumlarda tüberküloz tedavisi uygulanarak tanıya ulaşılması denenebilir. Olgu tüberkülozsa tedavinin 2. haftası sonunda ateş cevabı alınır.

TEDAVİ

Tedaviye hastanın özel bir duyarlılığı yoksa, INH, EMB, MPZ ve RF'den oluşan 4'lü ilaç kombinasyonu ile başlanmalı ve bu kombinasyona en az 6 ay devam edilmelidir. Çocuklarda ve HIV pozitiflerde 9 aya kadar uzatılmalıdır. Kemik tutulumu veya lenfadenit varsa süre daha da uzatılmalıdır. Radyolojik cevap 1 aylık tedaviden sonra görülür.

Menejial ve perikardial enflamasyonlu hastalarda tedaviye kortikosteroidler eklenmelidir. Bu durumda ortaya çıkabilecek fırsatçı enfeksiyonlara ve kortikosteroidlerin diğer yan etkilerine dikkat edilmelidir. Tedaviye cevap ikinci haftadan sonra görülmeye başlar. Tam radyolojik iyileşme 10-19 haftayı bulabilir.

KOMPLİKASYONLAR

Yaşlı hastalarda daha sık görülürler. Başlıca komplikasyonlar, hastalığın seyri sırasında tekrarlayan pnömotoraksler, cilt altı amfizemi, pnömomestinum, plevral efüzyon, cilt tüberkülozu, tüberküloz menenjit, ARDS olarak sıralanabilir.

ÖNLEME

BCG ile aşılama ve enfeksiyona açık risk gruplarında INH profilaksisi ile olur.

PROGNOZ

Tanının ne kadar erken konduğu ile ilgilidir. Tanı koymada yetersizlik, Multidrug ilaç rezistansı, HIV pozitif olguların artışı mortaliteyi artırıcı etkenlerdir. tanı ne kadar erken konur ve tedavi ne kadar çabuk başlarsa prognoz o oranda iyi olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Baker SK, Glassroth J: Miliary Tuberculosis. Rom WN, Garay S(Ed): Tuberculosis. Boston New York Toronto London, Little Brown Company, 1996, pp: 493-512.
2. Gürdal Yüksel E: Milier Tüberküloz. Özyardımcı N(Ed). Akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozları. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa 1999, s. 134-149.
3. Iseman MD. Klinisyenler için tüberküloz kılavuzu (Çeviri: Özkara Ş). Nobel Tıp Kitabevi, 2002, s. 145-187.
4. TC. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Tüberküloz hastalarının tanı tedavi ve izlenmesi. Ankara, 1998.

Tüberküloz Lenfadenit

*Esra UZASLAN**

Lenfadenit tüberküloz, akciğer dışı tüberkülozun en sık görülen formudur. Akciğer dışı lokalizasyonlar arasında servikal lenf nodları ise tüberküloz lenfadenitin en sık yerleştiği lenf dokusudur. Yapılan araştırmalara göre organ tüberkülozları arasında lenfadenit tüberküloz % 27.5 ile ilk sırada, plevra tüberkülozları ise % 23.4 ile ikinci sırada bulunmaktadır. Mikobakteriyel lenfadenitler sıklıkla *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* ve atipik mikobakteriler; nontuberculosis mycobacteria (NTM)' lerle oluşurlar. Atipik mikobakteriler arasında lenfadenite en sıklıkla neden olanlar ise *M. Scrofulaceum*, *M. Avium- intracellulare*, *M. Kansasii*' dir.

Periferik mikobakteriyel lenfadenit en sıklıkla ikinci ve üçüncü dekad-daki hastaları etkilemekle birlikte her yaşta görülebilir. Bazı çalışmalarda tüberküloz lenfadenitin kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Hastalığın sıklığı ırklar ve etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği gibi tüberkülozun yaygın olduğu ülkelerde daha yüksektir. Human immunodeficiency virüs (HIV) ile birlikte olan tüberküloz infeksiyonlarının artması, infekte olgularda lenfadenit tüberkülozun artmasına neden olmuştur.

TÜBERKÜLOZ LENFADENİTLERİN SINIFLANDIRILMASI

Tüberküloz lenfadenit primer infeksiyonun erken veya geç komplikasyonudur. Hemen daima sekonderdir ve lenfohematojen bir yayılım sonunda genellikle primer infeksiyondan altı ay sonra gelişmektedir. Vücuda genellikle solunum yoluyla giren *M. Tuberculosis*' in lenfohematojen yolla yayılım sırasında ilk ulaştığı lenfoid doku hiler ve mediastinal lenf nodlarıdır. Bununla birlikte hiler ve mediastinal lenf nodları nadiren lenfadenit tüberküloz lokalizasyonu olarak bildirilirken servikal lenf bezleri en sıklıkla tüberküloz lenfadenit gelişim yeridir. Konağa ait faktörler; yaş, cinsiyet, ırk, immun yetmezlik durumları hastalığın klinik seyirini etkileyebilir. NTM' lerin neden olduğu lenfadenitler ise genellikle orafarenjial mukoza, tükrük bezleri, tonsiller, jinjiva ve konjonktiva yoluyla vücuda alınan mikroorganizmaların neden olduğu lokal infeksiyonlardır. *M. Tuberculosis* 'in ve NTM' lerin neden olduğu lenfadenitlerin klinik bulguları ve seyirleri tamamıyla farklıdır.

* Doç. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD: Öğretim Üyesi

Lenfadenit tüberkülozlar trakea-bronş lenf bezleri tüberkülozu, yüzeysel lenf bezleri tüberkülozu, mediasten lenf bezleri tüberkülozu, mezanter lenf bezleri tüberkülozu ve jeneralize lenfadenit olarak gruplandırılabilirler.

Trakea-Bronş Lenf Bezleri Tüberkülozu

Primer akciğer tüberkülozunda, özellikle çocuklarda trakea-bronş lenf bezleri hemen daima az veya çok yaygınlıkta hastalığa katılırlar. Başlangıçta lenf bezlerinde hücrel inflamasyon vardır; sonradan kazeifikasyon oluşur.

Bu olgularda büyüyen lenf bezleri değişik bronş komplikasyonları ile bronkopnömoni, atalektazi ve konsolidasyon + atalektaz gibi çeşitli segmenter lezyonlara yol açarlar. Bu durumlarda özellikle çocuklarda devamlı öksürük ve hışıltı solunumun yanısıra akciğer filmlerinde lenf bezlerinde büyüme bulunur. Erken tedavi ile bezler küçülür ve eğer kazeifikasyon gelişmemiş ise silinirler. Lenf damarlarının hastalığa katılması pek belirgin değildir, fakat primer odaktan lenf bezlerine doğru uzanan çizgisel gölgeler lenf damarlarının dolgunluğunu yansıtır.

Yüzeysel Lenf Bezleri Tüberkülozu

“Servikal Adenit” olarak da tanımlanan bu terim, lokalize boyun ve supraklavikuler lenf bezleri tüberkülozunu yansıtır. Bu grup bezler, tüberküloz infiltrasyonuna uğrayan başlıca akciğer dışı lenf bezleridir. Hastalık, genellikle bezlerin palpasyonu ile belirlenir. Lokalize yüzeysel tüberküloz lenfadenit, olguların çoğunda primer kompleksin bölgesel lenf bezlerini yansıtır, primer infeksiyon odağı, genellikle tonsillerdedir. Lenf bezleri büyümesinde herhangi bir sistemik belirti yoktur.

Servikal adenit, primi akciğer infeksiyonundan hematogen yayımla da gelişebilir.

Servikal lenfadenite en çok tutulan üst derin servikal bezlerdir. Genel olarak lezyonlar bir tarafta daha çok bulunur. Nadiren şişme, boyun hareketlerine engel olabilecek ve trekeayı itecek kadar fazla olabilir. Adenit tüberküloz iki farklı tipte birbirinden ayrılabilir: Kazeöz tip ve Lenfamatöz.

Kazeöz Tip

Sıklıkla poligangliyoner tutulum yapar. Monogangliyoner şekli nadirdir. Poligangliyoner şekli farklı klinik tablolara yol açar. Bazen boynun bir tarafında bütün gangliyon grupları hastalığa tutulur. Bazı olgularda hastalık iki taraflıdır. Hastalık yukarıdan aşağıya doğru ilerler. Aynı grup içinde farklı gangliyonlar değişik tutulumlar gösterirler. Örneğin bir gangliyon sert, yanındaki yumuşak, bir diğeri flüktüan bir haldedir. Fakat her gangliyon şematik olarak gösterilen devreleri geçerek fistülizasyona gider. Klasik olarak hastalığın seyri şu şekilde

özetlenebilir. Gangliyon önce yuvarlak veya oval, fındıktan yumurta büyüklüğüne kadar değişebilen boyutta bir tümör şeklinde lokalize olduğu gangliyon bölgesinde genişler. Üzeri düz ve ağrısızdır, etrafına yapışık değildir. Bir süre sonra bu gangliyon kazeifikasyon ve ramolismana uğrar, bu sırada kıvamı daha yumuşar, daha sonra gangliyon içinde soğuk abse oluşarak flüktüasyon verir.

Bu zamana kadar hastalık yalnız gangliyonda sınırlı kalır. Tüberküloz odağı sağlam ve kapsülle çevrilmiş olup etrafı ile ilgisi yoktur. Bu şekilde uzun zaman kalabilir. Fakat çok defa bir süre sonra gangliyonun etrafı da olaya karışarak klinik tablonun seyri değişir. Gangliyonlar periaadenitten dolayı birbirine yapışarak düzensiz girintili çıkıntılı bir kitle yaparlar. Bu kitlenin bazı yerleri sert, bazı yerleri yumuşak, bazı yerleri de flüktüandır. Üstteki deride altına yapışarak kitle hareket ettirilemez bir hal alır. Sonuç da deri kızarak delinir ve adenit fistülize olur. Hatta bazen sekonder infeksiyonlar olaya karışırsa ateş ve ağrı da oluşabilir. Bunlar dışında gangliyon tüberkülozu ağrısızdır.

Lenfamatöz Tip

Bu şekil oldukça nadirdir. Anatomik olarak burada bir hipertrofik gangliyoner yapı mevcuttur. Gangliyon sert elastiki olup kazeöz bir belirti ve adenit etrafında herhangi bir reaksiyon yoktur. Mikroskopik veya bakteriyolojik bulgular negatiftir. Yalnız hayvan inokülasyonu ile hastalığın tüberküloz natürlü olduğu görülür. Gangliyonların kıvamı hepsinde aynıdır. Ağrısızdırlar, hastanın genel durumu iyidir.

Hastalığın histolojik tetkiklerinde zamana göre 4 dönem görülür. Birinci dönemde başlangıçta lenfoid ve retiküler hiperplazi vardır. İkinci dönemde tüberküller oluşur. Epiteloid hücreler ve Langhans dev hücreleri mevcuttur. Bazen tüberküloz basili saptanabilir. Üçüncü dönemde kazeifikasyon nekroz görülür. Nekroz ilk önce tüberküllerin ortasında başlar. AARB genellikle saptanır. Bu dönemdeki lenf bezlerinde fistülleşme vardır. Dördüncü dönem fibröz ve nedbeleşme dönemidir. Nadiren üçüncü dönemden geçmeden dördüncü döneme geçilebilir.

Servikal Lenfadenitin Klinik Formları

Servikal lenfadenitte başlıca iki klinik form vardır.

1. Taze infeksiyondan hemen sonra gelişen lenfadenit
2. Taze infeksiyondan çok sonraları ve çoğunlukla bir nonspesifik infeksiyonun ardından tümenden veya kısmen kalsifiye olmuş bezlerden gelişen lenfadenit.

Taze infeksiyondan sonra adenit gelişimi, a) yavaş b) hızlı (akut) seyirli olabilir. **Yavaş seyirli lenfadenit**, taze infeksiyondan sonra gelişen formun en sık

görülenidir. Bir grup lenf bezinin giderek büyümesi ile karakterizedir. Bezler, ilk zamanlarda katıdır, ağrısızdırlar ve deriye infiltre değildirler; deri normal görünümündedir. İlk infiltre olan bez, daima bezlerin en büyüğüdür, lenf drenajı boyunca gelişen diğer bezler, ilk bezden uzaklaştıkça basamak basamak küçülürler. Büyümüş bezlerin hacimleri oldukça değişiktir; genellikle çocuklar ne kadar küçük yaşta olurlarsa bezlerde o kadar büyük olurlar ve özellikle besi eksikliği bulunan çocuklarda bezler daima daha büyük olmaktadır. Tedavi edilmeyen olgularda bezler, büyümelerinden sonraki 6 ay içinde yumuşarlar. Bu süreçte bezlerin hacminde herhangi bir değişiklik olmayabilir yada şişlikleri azalabilir; fakat sonradan tekrar büyürler ve yumuşarlar. Bazen bezler küçülüyor ve iyileşiyor izlenimi verirler. Ancak, bir süre sonra tekrar normal hacimlerine döndükleri ve kalsifiye oldukları görülür.

Hızlı gelişen lenfadenitte lenf bezlerinin büyümeleri, genellikle 10 yaşından yukarı çocuklarda görülür. Genel yakınmaların yanısıra 40C° ve daha yüksek ateş olabilir. Bezler, şiş ve gergindirler, fakat bezlerde palpasyonla hassasiyet yoktur. Bu durum, bezlerdeki şişliğin bezin kapsülü içindeki gerginlikten değil periaadenitten ileri geldiğini gösterir. Enfekte olan bezler, lenf zinciri boyunca kolaylıkla palpe edilirler. Bu tip adenitli çocuklarda tüberkülin duyarlılığı çok yüksektir ve bezler, genellikle yumuşar ve abseleşirler.

Eski enfeksiyona bağlı, kalsifiye olmuş bezlerin adenitinde deriye infiltre olmuş veya olmamış katı, ağrısız şişlik vardır. Katı şişlik ve kalsifikasyon ne kadar bağdaşık olursa bezlerde o kadar eskiden enfekte olmuşlar demektir.

Lenfadenitin bu üç formunda, aşırı derecede hastalanmış lenf bezleri birbiri ile kaynaşabilir ve kazeifiye olabilirler. Bu devrede, deride infiltrasyon veya indürasyon gelişir; derinin normal görünümü bozulur.

Kazeifikasyon dokusunun erimesi likefaksiyon durumunda bezlerin palpasyonunda flüktüasyon alınır, erimiş materyelin abseleşerek dışarı atılması ile fistüller oluşabilir. Akıntının devamlı olması tüberküloz bakımından karakteristik bir bulgudur. Bu durum **Scrofuloderma** – halk arasında “sıraca” diye tanımlanır. Abse, her zaman kaynağını aldığı bez alanında bulunmaz; cerahat boyunca kaslarını birbirine bağlayan yüzeylerde aşağıya doğru kanalize olur.

Bezler katı ve orta derecede bir büyüme gösteriyorlar ve başkaca bir tüberküloz belirtisi yoksa yüzeysel lenf bezleri tüberkülozunda klinik yöntemlerle tanıya varmak güçtür. Belirgin bir tüberkülin reaksiyonu her ne kadar tüberkülozu düşündürse de kesin bir kanıt değildir.

Primer enfeksiyonun diğer belirtileri tanıya yardımcı olabilir. Kan tektinde başlangıçta lökosit sayısında artma yoktur, hatta azalabilirler ve formülde hafif sola kayma olabilir; kısa bir süre sonra bu tablo değişir. Monositlerde artma görülür. Uzun zamandan beri bulunan kalsifikasyon tüberküloz tanısında yardımcı olabilir. Eğer abse varsa aspire edilerek mikroskop ve kültürle AARB araştırılır. Yumuşamış bezde spontan yırtılma olursa derinin görünüşü karakteristik; fakat tanının genelde histolojik ve bakteriyolojik incelemelerle doğrulan-

masına gereksinim vardır. Tüberküloz absesinde AARB bulunabilir ya da bulunmaz; cerahat sterilidir. Tüberkülozun yaygın olduğu toplumlarda ya da bölgelerde basil bulma olasılığı daha yüksektir.

Diğer Lenf Bezleri Tüberkülozu

Skalen ve diğer yukarı mediya sten lenf bezlerinin hastalanmaları diffüz akciğer tüberkülozunda veya üst lobların yaygın hastalıklarında görülür. Boyun, koltukaltı ve kasık bezlerinin jeneralize hastalığa katılmaları, çoğu kez trakea-bronş ve mezanter tüberkülozu ile birlikte görülür. Göğüs radyogramında boyun veya koltukaltında kalsifiye odakların bulunması, bu dokularda uzun zaman lenf bezi tüberkülozunun bulunduğunu kanıtlar.

Mediastinal Tüberküloz Lenfadenit

Mediastinal lenf bezi büyümesi ve parankima infiltrasyon primer akciğer tüberkülozuna özgü bir radyolojik görünümdür. Erişkin tipi "endojen reaktivasyon" tüberkülozu parankimal infiltrasyon ve kaviter imajlarla seyredir. Ancak erişkinlerde de parankimal infiltrasyon olmadan mediasten lenf bezi tüberkülozu bulunabilir ve bu durum ayırıcı tanıda güçlükler yaratır. Mediastinal lenfadenit tüberküloz olgularında klinik, laboratuvar, radyolojik, bronkoskopik bulgularla tanıya varmak güçtür. Bu nedenle mediastinal lenf düğümlerini büyüten diğer etyolojik faktörlerin ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereklidir. Tüberkülozun mediastende en sıklıkla yerleştiği lenf nodları sağ paratrakeal, trakeobronşiyal ve subkarinal lenf nodlarıdır.

Mediastinal tüberküloz lenfadenitlerin anatomik karakterleri çevre organlara özellikle bronşlara oldukça sık olarak yayılmalardır. En tipik bronş içi yayılımları ganglio-bronşik ülserasyon ve deforman bronşittir. Bazı olgularda periferik ve mediastinal adenopatiler birbirlerini izlerler. Bu durumda global bir alevlenme mevcuttur ve alevlenme genellikle aynı lenf zincirini tutarak serviko-mediastinal sendrom oluşturur. Bu tip tabloya sıklıkla retikülo-endotelial sistem hastalıklarında rastlanılır. Bazı olgularda ise periferik adenopatinin oluşumundan yıllar sonra mediastinal adenopati oluşabilir.

1950'li yılların literatürlerinde, mediastenin tüberküloz orjinli adenopatilerinin genellikle bilateral olduğunu ve ergeç ya parankimal lezyonlarla veya periferdeki lenf lokalizasyonları ile birlikte görüldüğünü belirten görüşler vardır. Yine o yıllardaki araştırmalarda etkilenen lenf ganglionlarının hacim büyümesinin genel olarak rota ölçüde olduğu, ganglion adedinin az olduğu ve bu sebepten çoğu zaman klinik bulgu vermediği ifade edilmiştir. Bazı olgularda altı sene devam eden mediastinal adenopatilerin altıncı sene sonunda basilifer akciğer lezyonuna neden olabildiği, bazen de hızla evülasyon gösterdiği ve hatta cerrahi müdahale gerektirdiği bildirilmektedir.

Mediastinal lenfadenopatili olgularda genel durum genellikle iyi olmakla birlikte ateş, gece terlemesi, nefes darlığı, soluk borusunda yanma hissi, öksürük, zayıflama, halsizlik, sırt ağrısı ortaya çıkmakta fakat bu semptomlar genelde akut karakterde olmamaktadır. Mediasten tüberküloz lenfadenitli olguların % 50'sinde balgamda teksifle tüberküloz basilinin saptandığı bildirilen çalışmalar olduğu gibi, olguların hiçbirinde Ziehl-Neelsen yöntemi ile boyanmış preparatlarda tüberküloz basilinin görülmediği ancak kültürde koloni halinde tüberküloz basilin saptandığını bildiren araştırmalar da vardır. Mediasten tüberküloz orjinli lenfadenitlerinde bronkoskopide karinada küntlük, karina ve ana bronş mukozalarında pililenme, hiperemi, ödem ve frajilite, intrabronşiyal infiltrasyon, gangliono-bronşik fistüller, trakea-özofajiyal fistüller saptanabilir. Tüberküloz mediastinal lenfadenopatili olgularda PPD yüksek oranda (% 80'in üzerinde) pozitif bulunmakta ve genellikle şiddetli reaksiyon saptanmaktadır.

Tüberküloz mediastinal lenfadenopatilerinde PPD pozitifliği, bronkoskopi, ısrarla balgamda AARB aranması, Skalen lenf bezi biyopsileri ile tanıya varılabileceği gibi bu yöntemlerle diğer mediastinal adenopati yapan hastalıklardan ayırıcı tanı yapılabilir, ancak tanı güçlüğü olan olgularda mediastinoskopi ile tanıya gidilebilir.

Mezanter Lenf Bezleri Tüberkülozu

Jeneralize infeksiyonun bir kısmı olabildiği gibi primer infeksiyonun gastro-intestinal yoldan geliştiği "bovin tipi infeksiyon" durumlarında mezanter lenf bezlerinin infeksiyonu oluşabilir. Barsakta Payer plakları ve mezanter bezleri hastalanırlar. Mezanter lenf bezlerinin infeksiyonu, karında belirsiz fakat sürekli ağrıya sebep olur. Bazen tablo kronik apandisit taklit edebilir. Süt çocuklarında ve küçük çocuklarda hastalığın şiddetli zayıflamaya yol açan formu **Tabes mesenterica** olarak adlandırılır. Jeneralize tüberkülozun belirtileri olmadığı olgularda iyileşmeye eğilim vardır.

Jeneralize Lenfadenit

Jeneralize lenf bezi tüberkülozu seyrek olarak görülür, diffuz hematojen yayılıma bağlıdır; miliyer tüberkülozun bir tipi olarak kabul edilir.

TÜBERKÜLOZ LENFADENİTLERİN KLİNİĞİ

Lenfadenitlerde klinik bulgular hastalığa neden olan etkenin orjinine göre değişkendir. Bu nedenle M. Tuberculosis ve NTM'lerden kaynaklanan lenfadenitlerin klinik tablosu farklıdır. NTM'ler genellikle üst servikal lenf nodüllerini, tükürük bezleri ve çevresindeki lenf nodüllerini tutarlar. Hızla büyüyen lenf nodülleri fistül oluşumuna neden olurlar. NTM'lerin lenfadenitlerinde sistemik semptomlar genellikle belirgin değildir. M. tuberculosis' in neden olduğu lenfadenitler ise genellikle haftalar ve aylar içinde yavaş büyüyen ağrısız lezyonlar oluştururlar. M. tuberculosis genellikle jugular, supraklavikular ve boyun arka

üçgeni lenf nodüllerini tutar. Olguların yaklaşık % 14-30' unda aksiller, inguinal ve mediastinal lenf nodu tutulumu da saptanır. M. tuberculosis' in neden olduğu lenfadenitlerde sistemik semptomlar klinik tabloya eşlik eder. Olgularda lenfadenit ile birlikte ateş, kilo kaybı, gece terlemesi mevcuttur. Öksürük olguların % 10-35' inde saptanan bir semptomdur.

NTM lenfadenitleri sıklıkla servikal lenfnodlarını (% 47), takiben submandibular (31.5) ve preaurikular (% 21) lenf nodüllerini tutarlar. Olguların büyük çoğunluğunda adenopati unilateraldir ve yaklaşık olarak 2 hafta ile 4ay arası değişen (ortalama 6.6 hafta) şişlik mevcuttur. Genellikle olgularda sistemik semptomlar ve hematogen yayılıma ait bulgu yoktur. Tutulan lenf nodülleri soğuk abse kıvamındadır ve bir kist veya tipik bakteriyel abseleri düşündürürler. NTM lenfadenitli olgularda tanı amaçlı yapılacak iğne aspirasyonları veya insizyon ve drenajlar sinus formasyonuna neden olabilirler.

Olguların radyolojik bulgularıda farklılıklar gösterir. Tüberküloz lenfadenitli olgularda, olguların 5-68'inde radyolojik olarak plevral parenkimal görünüm-ler saptanmıştır. Genellikle radyolojik görünüm-ler iyileşmiş pulmoner lezyonlar, aktif pulmoner tüberküloz, hiler ve paratrakeal lenfadenopati şeklindedir.

PPD lenfadenit tüberkülozlu olgularda yüksek oranlarda pozitifdir (% 74-92) ve genellikle kuvvetli bir reaksiyon gösterir. NTM'li olgularda ise tüberkülin reaksiyonu nadiren pozitifdir.

Klinik bulgular tüberküloz lenfadenitin lokalizasyonuna göre farklılık gösterirler. Servikal lenfadenopatiler genellikle boyunda ağrısız, yavaş ilerleyen kitle ve kitlelere neden olur. Mediastinal tüberküloz lenfadenitler ise nadiren semptomlara neden olurlar. Ancak trakea-özofajiyal fistüller oluşmuşsa klinik farklılaşacaktır. Tüberkülozun seyri sırasında özofajiyal lezyonlar hastalığın genellikle geç evrelerinde, pulmoner, mediastinal veya dissemine hastalığın bir komplikasyonu olarak oluşurlar. Otopsi çalışmalarında özofagusun tüberkülozun en nadiren tuttuğu organlardan biri olduğu saptanmıştır. Komşu tüberküloz lenfadenitten direkt yayılım, özafajiyal tüberkülozun en sık nedenidir. Granülasyon dokusu ve kazeöz nekrozla büyüyen mediasten lenf nodları özofajiyal ve/veya trakeabronşiyal fistül oluştururken, mediastende lokalize hava toplanmasına neden olurlar. Tüberküloz mediastinal lenfadenitin genellikle yerleştiği lenf nodları sağ paratrakeal, trakeabronşiyal ve subkarinal bölgeler olmakla birlikte, özofogomediastinal fistüllerin sıklıkla sağ tarfta subkarinal bölgede lokalize olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni olarak lokalizasyonda özofogusla, hastalığı tutlan lenf nodlarının anatomik yakınlığı ileri sürülmektedir. Sağ paratrakeal lenf nodları subkarinal lenf nodlarından daha sıklıkla hastalığa tutulsa bile, subkarinal nodlara göre özofogusla direkt kontağı daha azdır, bu nedenle fistül formasyonu subkarinal bölgede daha sıklıkla görülmektedir. Yine fistüllerin daha çok sağ yandan olmasının nedeni, sol yanda inen torasik aortun büyüyen lenf nodları ile diğer anatomik oluşumlar arasında bariyer oluşturmasıdır.

Erişkinlerde oluşan bronkoozofajiyal fistüller genellikle granülomatöz infeksiyon orjinli olup en sık nedeni tüberkülozdur. Bronkoozofajiyal fistüller

kazeonekrotik parabrönşiyal lenf bezlerinin özofagus veya trakeaya rüptürü, primer trakeal ülserlerin komşu özofagusu erode etmesi veya trakeobronşiyal lenf nodları ile komşu özofagus arasında oluşan yapışıklığın zaman içinde bronş ağacı ile de ilişki kurabilecek bir traksiyon divertikülü meydana getirmesi ile oluşmaktadır. Özofojiyal rüptürlerde saptanan kötü prognozun tersine, tüberküloz orjinli özofogomediastinal fistülden kaynaklanan özofojiyal perforasyonların antitüberküloz tedavi ile kapanabildiği bildirilmiştir. Sonuç olarak aktif tüberküloz lenfadenitli olgularda lokalize periözofojiyal gaz özofogomediastinal fistülü düşündürse bile, antitüberküloz tedavi ile kapanabilen bu fistüllerin prognozu iyidir.

Mediastinal tüberküloz lenfadenitin neden olduğu trakeoözofojiyal fistüller (TOF) klinik ve radyolojik bulguları ile malign TOF'leri taklit edebilirler. HIV seropozitif olgularda m. tuberculosis infeksiyonunun yol açtığı erozyona bağlı özofogial perforasyonlar bildirilmiştir. Mikobakteriyel lenfadenitlerin daha nadir oluşturabildiği klinik tablolar BCG aşısına bağlı supratif lenfadenit, bilier obstrüksiyona bağlı sarılık, duktus torasikus obstrüksiyonuna bağlı şilüiri, interkostal lenf bezlerinin tüberkülozuna bağlı göğüs ağrısı, tüberküloz mediastinal lenfadenite bağlı gelişebilecek olan tansiyon pnömoperikardiyumdur.

BCG aşısına bağlı nadiren koltuk altı veya servikal bölgede lenf nodu şişebilir. Bu lenfadenitler BCG'nin komplikasyonudurlar ve bir kısmı birkaç hafta içinde rezorbe olur. Bazı BCG lenfadenitler ise aylarca fistülden akıntı yapabilir. BCG'ye bağlı lenfadenitlerin kendi haline bırakılması ve hiçbir ilaç vermeden zamanla fistülün kapanmasını beklemek tedavide uygun bir yaklaşımdır.

TÜBERKÜLOZ LENFADENİTLERDE TANI

Tüberkülozun yaygın olduğu toplumlarda lenfadenitlerin en sık karşılaşılan nedeni (% 30-52) tüberkülozdur. Tüberküloz infeksiyonunun yaygın olmadığı gelişmiş ülkelerde ise tüberküloz orjinli lenfadenitlerin görülme sıklığı daha azdır. Mikobakteriyel lenfadenitlerin ayırıcı tanısında öncelikle akla gelen hastalıklar sarkoidoz, kanserler, lenfoma veya sarkomlar, viral veya bakteriyel adenitler, mantar hastalıkları, toksoplazmosis, kedi tırnağı hastalığı, kollojen vasküler hastalıklar, retikuloendotelial sistem hastalıkları ve kikuchi hastalığıdır.

Tüberküloz lenfadenitlerde tanı lenf bezinin eksizyonel olarak çıkarılıp histopatolojik ve mikrobiyolojik incelenmesi ve hazırlanan yayma preparatlarla kültürde AARB'nin gösterilmesi ile konabilir. Son yıllarda periferik lenfadenopatilerin tanısında ince iğne aspirasyonu (İİA) yöntemi ile hastalığın etyolojik orijininin araştırılması ön plana çıkmıştır. Lenfadenopatiden ince iğne aspirasyonu ile alınan örneğin stolojik değerlendirilmesinde tüberküloz tanısı konabilmesi için dev hücreler ve kazeifikasyon nekrozu içeren veya içermeyen epiteloid hücreli granüloma saptanması kriter alınan çalışmalar sonucunda tüberküloz lenfadenit tanısında ince iğne aspirasyonunun yaklaşık olarak duyarlılığı % 77, özgüllüğü % 90 olarak bildirilmiştir. Biyopsi ile verifiye tüberküloz lenfadenopatili olguların ince iğne aspirasyonunun sitolojik değerlendirilmesinde olguların

% 83'ünde tanı doğrulanırken, % 65'inde AARB kültürde pozitif saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda ince iğne aspirasyonu yöntemi incelenmesinin AARB smear incelemesi ve kültürü ile kombine edilirse tanı değerinin artacağı saptanmıştır. Servikal tüberküloz lenfadenitle olgularda yapılan prospektif bir çalışmada İİA'nın sitolojik incelemesi ve tüberkülin deri testi pozitifliğinin kombine kullanılmasının tanı olasılığını arttırdığı (% 90) bildirilmiştir.

HIV enfeksiyonu ile birlikte tüberküloz lenfadeniti olan olguların lenfadenopatilerinin İİA'nında kazeöz materyal elde etme oranının ve mikrobiyolojik incelemede AARB'nin direkt boyama ve kültür pozitifliğinin arttığı saptanmıştır.

HIV pozitif, biyopsi ile verifiye tüberküloz lenfadenitli olgularda geniş iğne ile yapılan aspirasyonun mikroskopik incelenmesinde % 73 oranında kazeifikasyon nekrozu saptanırken, yaymanın Ziehl Neelsen boyamasında AARB pozitifliği % 28 oranında saptanmış ve iğne aspirasyonunun mikroskopik incelenmesinde kazeifikasyon görülmesinin tanının duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir.

Tüberküloz lenfadenitin tanısı amacı ile ince iğne aspirasyon biyopsisi dışında özellikle mediastinal lenf nodlarının incelenmesi amacı ile transbronşiyal iğne biyopsisi de kullanılabilir. Tanı ve ayırıcı tanı amacı ile kullanılan diğer yöntemler ise nükleer sintigrafik inceleme, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleridir. Ga sintigrafisinin ekstrapulmoner tüberküloz lokalizasyonlarının saptanmasında duyarlı bir yöntem olduğu, okult tüberküloz lezyonlarının lokalizasyonunun belirlenerek spesifik tanının konmasında BT'yi desteklediği saptanmıştır. Mediastinal tüberküloz lenfadenitlerin BT incelemesinde; 2 cm'den büyük nodüllerin kontrast incelemede düşük dansiteli santral boyanma ve irregüler duvar kalınlığı gösterdiği bu BT bulgularının genç bir insanda mediastinal lenfadenit etyolojisi araştırılırken öncelikle tüberkülozu düşündürebileceği bildirilmiştir.

Tüberküloz lenfadenitlerin ultrasonografik incelenmesi sırasında görümlenen nodül dağılımları, kistik değişiklikler, çevre dokuda saptanan ödem, tüberkülozun nazofaranjial karsinom matestatik nodüllerden ayırıcı tanısını sağlamaktadır. Ancak bütün yardımcı radyolojik görüntüleme yöntemlerine rağmen tüberküloz lenf adenit tanısında histolojik veya bakteriyolojik kesin tanı konulması gereklidir. Histopatolojik tanı amacı ile kullanılacak yöntemlerden biri olan insizyonel biyopsi fistül ve sinus oluşumuna neden olduğu için, tercih edilmemektedir ve birçok olguda kontrendikedir. Cerrahi ile lenf nodülünün çıkarılmasını sağlayan eksizyonel biyopsi ise İİA'nın tanı için yeterli olmadığı olgularda ve tedavi amaçlı nadir vakalarda tercih edilmektedir. İİA ise yüksek duyarlılığı (% 80) ve özgüllüğü ile tanı amacı ile tercih edilen yöntem olup aspiratın hem histopatolojik hem de AARB açısından mikrobiyolojik incelenmesi ve kültürü tanıyı koyduracaktır. Kazeifikasyon gösteren epitelooid granülomalar öncelikle M. tuberculosis'i düşündürmekle birlikte ayırıcı tanıda benzer histopatolojik bulgular veren diğer hastalıklar düşünüldüğünde mikrobiyolojik inceleme sonuçları daha da önem kazanmaktadır. Bening lenfadenopatilerin nedenlerinden biri olan Kikuchi hastalığı; histiositik nekrotizan lenfadenit

özellikle genç kadınlarda servikal lenfadenite yol açarken, neden olduğu klinik tablo; ateş, kilo kaybı, bulantı, kusma, gece terlemesi, artralji ve hepatosplenomegali ile tüberküloz ile ayırıcı tanıyı gerektirmektedir. Ancak iki hastalığın histopatolojik olarak ayırımı Kikuchi hastalığında karakteristik bulgusu olan lenf nodlarında kortikal ve parakortikal nekroz, lenforetiküler infiltrasyonun saptanması, granülostik infiltrasyonun bulunmaması ile sağlanmaktadır.

TEDAVİ

Tüberküloz lenfadenitin tedavisi ana hatlarıyla akciğer tüberkülozundaki gibidir, ancak tedaviye yanıtın geç başlayabileceği hatırdta tutulmalıdır. Tedaviye izoniazid (INH), rifampisin (RF) ve pirazinamid (PZA) kombinasyonu ile üçlü olarak başlanmalıdır. Bu tedavi iki ay kullanıldıktan sonra INH ve RIF ile 9 aya tamamlanabilir veya bir yıla çıkabilir. Ancak NTM lenfadenitlerinde kemoterapitlerle yapılan tedaviye yanıt oranı düşüktür, bu nedenle genellikle bu olgularda cerrahi olarak lenf nodülünün çıkarılması önerilmektedir. Uygulanan antitüberküloz kemoterapi ile tüberküloz lenfadenopatiler büyümekte, gerilemekte ve olguların % 90'ında kür sağlanmaktadır. Bazı olgularda özellikle immunitesi baskılanmış hastalarda veya immun yetmezliği olan olgularda tedaviye rağmen lenf bezlerinin boyutunda büyüme veya sayısında artma saptanmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bağışıklık sistemini etkileyen faktörlerle açıklanmaktadır. Bazı olgularda persistant lenfadenopati spontan olarak gerilirken bazılarında kültürün negatiflenmesine rağmen tedavinin devamı önerilmektedir. Tüberküloz lenfadenopatilerde kemoterapiye cevap vermeyen olgularda semptomların ortadan kaldırılması, persistant fluktuasyon gösteren lenf nodüllerinin drenajı ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanıya gidilemeyen olgularda tanı amacı ile cerrahi yöntemler kullanılabilir.

Bazı olgularda eğer lenf nodülleri deriye yapışmışsa, süpüre olması bekleniyorsa hem tıbbi tedavi hem cerrahi eksizyon önerilir. Cerrahi eksizyon komplikasyon gidişini kısaltır ve estetik açıdan daha iyi bir görünüm sağlar. Bütün olgularda nodüllerin tam rezeksiyonuna gerek yoktur, genellikle nekrotik dokunun kazeöz nodüllerin çıkarılması amaçlanır. Özellikle çocuklarda servikal bölgede eksizyonların çocuğun ilerideki görünümünü açısından plastik eksizyon olması önerilir.

Çoğu olguda tedaviye yanıt kabul edilebilir olmalıdır. Ancak, yakın klinik izlem gereklidir. Tedavi yanıtını objektif olarak dokümanete edebilmek için, tedavi başlangıcında tutulan bezlerin yeri, özelliği ve büyüklükleri dikkatle incelenmelidir. Etiyolojik etkenin kültürü için titiz çabalara girilmelidir ve eğer bu M. Tuberculosis ise, hızlı duyarlılık testi yapılmalıdır. 8 haftalık tedavi sonrasında kötüleşme varsa, tutulan zincirin tümünden (=en bloc) rezeksiyonu düşünülmelidir. Eğer bezler, kozmetik olarak duyarlı bir yerde ise, cerrahi bir skar ile muhtemel bir sinüs yolu skarının rölatif kabul edilebilirlikleri mutlaka karşılaştırılmalıdır. Kozmetik olarak duyarlı yerlerdeki lenfatik tüberkülozda ilaç tedavisinin erken döneminde bazı kişiler inflamasyonu azaltmak için sistemik steroidleri öneri-

yorlarsa da, bu yaklaşımın güvenilirliği ve yararı ispatlanmamıştır ve bu tedavi dikkatli bir şekilde ele alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Iseman M.D: Erişkinlerde Akciğer Dışı Tübeküloz. Klinisyenler İçin Tübeküloz Kılavuzu. Özkara Ş (çeviri ed), Ankara: Nobel Tıp kitabevleri, 2002: 145-197.
2. Özyardımcı N (ed), Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa: 1999: 243-258.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tübekülozun Kontrolü İçin Başvuru Kılavuzu.

Tüberküloz Menenjit

*Ercüment EGE**

Tanım

Menenjit, beyin ve omurilik zarlarının iltihabi hastalığıdır. Meninksler dıştan içe doğru; dura, araknoid ve piamater tabakalarından oluşur. Pia ve araknoid arasında beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunur. Anatomopatolojik olarak menenjit, sıklıkla ensefalitinde eşlik ettiği bir piaraknoidittir.

Etyoloji

Etkenlere göre 3 grupta incelenir

1. Bakteriyel: Mycobakterium tüberculozis, pnömokok, meningokok, H.influenza, S.aureus, E.coli, Salmonella, P.aeruginosa, listeria, leptospira, riketsiya
2. Viral: Enteroviruslar, kabakulak, arbovirus...
3. Mantar: Candida, cryptococcus, aspergillus.

Nadiren protozoon ve helmintlerde menenjit etkeni olabilirler.

Epidemiyoloji

Toplumlarda tüberküloz enfeksiyonun yaygınlığı ile tüberküloz menenjit görülme oranı paralellik gösterir. ABD'de klinik tüberküloz olgularının % 5-10'unu MSS tüberkülozu oluşturur. Çocuklarda ilk 5 yaşta, erişkinlerde ise 25-45 yaşları arasında görülür.

Patogenezi

Tüberküloz menenjitli hastalarda, vücudun başka bir bölgesinde daima tüberküloz odağı vardır. Patogenezi 3 safhada oluşur. 1. safhada Tüberküloz basilinin primer enfeksiyon odağından MSS'ne transferi söz konusudur. Daha sonra beyin dokusunda kazeifiye tüberküller gelişir (Rich Foküsü). 3. ve son safhada ise Rich foküsünün subaraknoid mesafeye rüptürü ile klinik tablo oluşmaktadır.

* Prof. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD. Öğretim Üyesi

Bulaş damlacık enfeksiyonu ile olur. Tb basilleri akciğerde çoğaldıktan sonra D. Thoracicus aracılığı ile tüm vücuda yayılır. İmmün yanıtın normal olduğu olgularda tüberküloz oluşurken; immün yanıtın yetersiz olduğu olgularda serebral kortekste kazeöz lezyon oluşur. Bu lezyon daha sonra subaraknoid mesafeye rüptüre olur böylelikle Tüberküloz menenjit tablosu ortaya çıkar. Tüberküloz menenjitte oluşan klinik tablo, basilin direkt etkisinden çok; subaraknoid mesafeye geçen tüberküloz basiline karşı meydana gelen inflamatuvar reaksiyona bağlıdır. Bu nedenle AIDS gibi immünosupresif hallerde hastalığın gidişi farklıdır.

Olguların patolojik incelemesinde kan damarlarında hasar ve fibrozis ile serebral infarkt gözlenir. Subaraknoid mesafede adezyonlar ve skatris ile hidrosefali, spinal blok ve paraplejiler, ödem ve eksüdasyon ve bazal meninks tutulumu ile kranial sinir hasarı ortaya çıkabilir.

Klinik Bulgular

Prodromal irritasyon evresinde hastalığa özgü olmayan nonspesifik bulgular ile hastalık başlar. Ateş, kişilik değişiklikleri, başağrısı, konuşma bozukluğu, halsizlik, konfüzyon ve iştahsızlık gözlenir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte artmış intrakranial basınç evresine geçilir. Başağrısında artış, bulantısız projektıl kusma, epileptik nöbetler, bradikardi ve bradipne, Cheyne-stokes solunumu bu evrenin bulgularıdır.

Paralizi ve komalı terminal evrede; kas hipertoniisi ile opisthotonus, rijidite, hemiparazi, kranial sinir felçleri görülür.

Fizik Muayene Bulguları

1) Meninks irritasyon bulguları

a) Ense sertliğı

b) Brudzinski belirtisinde boyun fleksiyona getirildiğinde dizlerde de fleksiyon olur.

c) Kernig belirtisi ise boyun fleksiyonununun ağırlı olmasıdır.

2) Patolojik refleksler: Babinski ve eşdeğerleri

3) Göz dibi muayenesi

a) Papil ödemi

b) Retinada tüberküloz

Tanı Yöntemleri

Hemogram ve rutin biyokimyasal incelemeler, Akciğer grafisi, Tüberkülin testi, Kranial BT ve MR incelemesi, Lomber ponksiyon ve BOS incelemesi

yapılmalıdır. Meninks biopsisi, bromid dağılım testi ve BOS adenozin deaminaz seviyesi rutinde uygulanmayan diğer testler arasında sayılabilir. Rutin incelemelerde hemogramda lökopeni veya lökositoz olabilir. Olguların % 75'inde sedimentasyon yüksektir. Akciğer grafisi % 50 olguda patolojiktir

Kavite gibi aktif tüberküloz bulguları, fibrozis ve pakiplörit gibi sekel değişiklikler ve milier tüberküloz görülebilir. PPD'nin tanı değeri sınırlıdır. Tüberküloz menenjitli olguların % 40'ında negatiftir

Kranial BT, Tüberküloz menenjit tanısını kesinleştirmez. Ancak KİBAS kanıtları bulunan hastalarda diğer ciddi MSS hastalıklarının ekarte edilmesini sağlayarak tanıya ciddi katkıda bulunur. Ventriküllerde dilatasyon, meninklerde kalınlaşma, infarkt alanları, hidrosefali ve tüberkülomlar görülebilir. Kranial MR, Tüberküloz menenjitin en sık geliştiği bölge olan beynin bazalini daha iyi görüntülediğinden bilgisayarlı tomografiye göre daha sensitif olduğu bildirilmiştir

Lomber Ponksiyon; L₃₋₄ veya L₄₋₅ den girilerek, serebrospinal sıvı alınmasına lomber ponksiyon denir. Menenjit tanısında en değerli tanı yöntemi BOS incelemesidir

BOS Bulguları

Tüberküloz menenjitde BOS oda ısısında bekletildiğinde fibrin ağı oluşur. Biyokimyasında hem glukoz, hem klor düşük olup "tatsız-tuzsuz menenjit" olarak isimlendirilir. BOS da basil sayısı az olup, Zielh-Nielsen boyama ile basilin saptanma olasılığı düşüktür. BOS da tüberküloz kültüründe üreme oranı ise % 50-80'dir. Ancak 4-8 haftada sonuç verir.

Yeni Tanı Yöntemleri

BOS'da PCR ile basil aranması, direkt ve teksif yöntemine göre daha sensitiftir. BOS adenozin deaminaz düzeyi yüksekliği tanıyı destekler. Tüberküloz kültürü için Bactec kullanımı, sonuç alma süresini kısaltmıştır. BOS'da mikobakteri antijenlerini gösteren ELISA yöntemi üzerinde çalışmalar sürmektedir.

Ayırıcı Tanı

Menejit tablosu oluşturan bütün hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Enfeksiyöz nedenlerden; Viral ansefalitler, beyin absesi, listeria menenjit, leptospiroz, tripanozoma ve beynin fungal enfeksiyonları; vasküler nedenlerden multipl emboliler, vena sagittalis trombozu, SLE ve PAN gibi vaskülitler, diğer hastalıklardan metastatik karsinom, sarkoidoz, lenfoma, lösemiler, akut hemorajik lökoensefalopati gibi hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tedavi

Tedavisinde olgulara antitüberküloz tedavi çok gecikmeden başlamalıdır. Antitüberküloz tedavi İzoniazid+Rifampisin+Pirazinamid ve streptomisin veya ethambutolden oluşan inisiyal tedavi şeklinde başlanmalı ve 2 ay sürdürülmelidir. İzoniazid ve Rifampisinden oluşan idame tedavi süresi ise 7-10 aydır. Steroid tedavisi 60 mgr/gün prednizolon başlanır, doz 1-2 hafta sonra kademeli azatılarak, 4-6 haftada kesilir.

Komplikasyonlar

Tüberküloz menejit tanı ve tedavisi zamanında yapılmadığında komplikasyonlara neden olmaktadır. Mental retardasyon, paraliziler ve sfinkter inkontinansı bu komplikasyonlara örnek olarak verilebilir.

Prognoz

Modern antitüberküloz ilaçlara rağmen farklı serilerde mortalite % 10-50'dir.

Kalıcı sekel oranı ise % 10-30'dur, steroid tedavi kalıcı sekelleri azaltır.

KAYNAKLAR

1. Öger O. Tüberküloz Tedavisi. Kırklareli Sermet Matbaası, 1983:94-103.
2. Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM: Extrapulmonary tuberculosis in the United States, Am Rev Respir Dis; 141: 347-351, 1990.
3. Riggs HE, Rupp C, Ray H: Clinicopathologic study of tuberculous meningitis in adults. Am Rev Tuberc; 74: 830-834, 1956.
4. Hinman AR: Tuberculosis meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital-1959 to 1963. Am Rev Respir Dis; 95: 670, 1967.

Tüberküloz Plörezi

R. Oktay GÖZÜ

Tüberküloz plörezi, batı ülkelerinde ileri yaş (ort. 56) geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde ise genç yaş (ort. 30) hastalığıdır (1). Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tüberküloz plörezilerin % 82,8'i 29 yaşın altında bulunmuştur (2). HIV enfeksiyonun sık görüldüğü ülkelerde akciğer tüberkülozu ile birlikte plörezi görülme oranı da artmaktadır (3).

Primer enfeksiyonu takip eden 3-12 ay içinde basilin genellikle lenfo - hemotojen yayılması sırasında veya daha nadir olmak üzere primer odaktan direkt olarak plevraya ulaşması ile tüberküloz plörezi oluşur. Çocuklarda primer odağın veya kazai fiye lenf nodülünün plevraya perforasyonu nadirdir (1-4). Kaviteli akciğer tüberkülozunun plevraya direkt açılması ile "Ampiyem" veya "Piyopnömotoraks" gelişebilir (1-3).

Plevra tüberkülozu kuru plörit veya effüzyon şeklinde görülür. Primoenfeksiyon'dan 15 gün ile 3 ay sonra plevrada geçikmiş tip hipersensitivite ve enflamasyon başlar. Önce kuru ve hiperemik plevra yaprakları arasında sıvı yoktur. Frotman ve şiddetli yan ağrısı olur. Klinikte plörit veya kuruplörezi tabiri kullanılır. Daha sonra enfeksiyon ve kapiller permeabilitenin artması ile plevra yaprakları arasına eksuda vafında sıvı dolar. Buna klinikte "Plörezi" veya "Plevral Efüzyon" denir. Kuru Plöritte duyulan frotman kaybolur ve yan ağrısı azalır. Plevra yaprakları arasına sızan sıvıda 3. günden sonra lenfosit hücreler çoğalır. Bunların çoğu T-Lenfosit olup CD4 tip helperlenfositir.

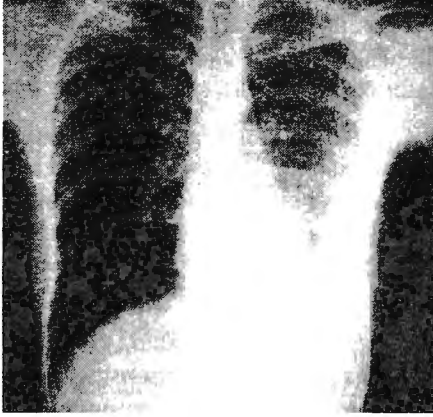
Plevra sıvısındaki mikobakteri antijenini fagosite eden makrofajlar, bu antijeni T- Lenfositlere iletir. T- lenfositler aktive olarak granülom oluşumunu sağlar. Ayrıca CD4- T-lenfositlerin plevra sıvısına geçmesi sonucu PPD testi % 30 negatif bulunur (3). Erişkinlerde; plevra sıvısı daha çok plevraya primoenfeksiyon sırasında yerleşen basillerin çeşitli nedenlerle (steroid, immun yetmezlik, diabetes mellitus, alkolizm, kanser kemoterapisi) aktive olması ile meydana çıkar. Plörezi erkeklerde kadınlara oranla 2 misli fazla görülür (1-4).

KLİNİK

Genellikle akut olarak başlar ve ateş, yan ağrısı, gece terlemesi, kuru öksürük yakınmalar olur. 1/3 hastada geçirilmiş akciğer tüberkülozu veya tüber-

* Prof. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD. Öğretim Üyesi

külozlu ile temas öyküsü vardır. Plevradaki sıvı sinüsü kapatacak kadar az veya tüm hemitoraksı dolduracak kadar çok olabilir. Önce ateş, gece teri, kuru öksürük ve yan ağrısı başlar. Sıvı miktarı artınca nefes darlığı eklenir. Akciğerde lezyon varsa balgam ve hemoptezi olur. Fizik muayenede; hasta taraf solunuma az katılır. Palpasyon ile vibrasyon torasik azalmıştır ve matite vardır. Oskültasyonda solunum sesi duyulmaz veya az duyulur. Bazen matite sınırında bronşial ses, bazen de başlangıç ve sıvı rezorbsiyonu devrelerinde frotman duyulur. Laboratuvar testlerinde; sedimentasyon yükselmesi saptanabilir. Kanda lökosit sayısı normaldir. PA Akciğer filminde genellikle tek taraflı, nadiren iki taraflı sıvı bulguları vardır.



A) P.A. Akciğer Grafisi



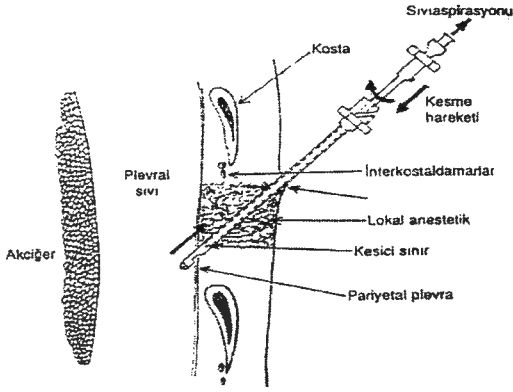
B) Yan Akciğer Grafisi

Resim 1. Plevrada serbest sıvının akciğer röntgenogramlarında görünümü

Toraks ultrasonunda sıvı saptanır. Toraks bilgisayarlı tomografisinde sıvı bulguları yanında plevra kalınlığı, kalsifikasyonlar ve parenkima bulguları görülebilir. Sıvının ankiste veya septalı olup olmadığı ve mediastende lenf bezinin varlığı toraks BT ile araştırılır. Ayrıca olgunun torasentez, biyopsi ve torakoskopi için elverişli olup olmadığına karar verilir (Resim 1).

Torasentez ile alınan sıvı genellikle sarı, bazen hafif bulanık olur. Eksüda vasfındadır (1-4).

İncelemede bol lenfosit görülür (5). Plevra sıvısında tüberküloz basili genellikle negatiftir. Direkt, homojenizasyon ve kültür ile tüberküloz basili aranmalıdır. % 10-15 oranında basil saptanabilmektedir (1). Plevra boşluğunda sıvı varken kör iğne biyopsisi veya torakoskopi ile görerek direkt plevradan biyopsi yapılmalıdır (1, 4, 6) (Resim 2).



*Resim 2. Plevradan kör biyopsi alma yöntemi
(Kör biyopsi tekniği (Ramel iğnesi))*

Kör biyopsi ile % 30-75 oranında granümatöz iltihap saptanabilmektedir (1). Torakoskopide bu oran % 100'dür (1). Çok nadir olgularda cerrahi olarak açık torakotomi ile tanıya varılabilmektedir (1). Plevra biyopsisinin tüberküloz kültürü % 60 oranında pozitif gelebilir (1).

Tüberkülin Deri Testi (PPD) % 70 pozitifdir (3). Negatif bulunan olgularda (% 30) CD- 4 T-Lenfositlerin Plevral sıvıda toplandığı sonucuna varılmıştır(3).

Plevra sıvısında adenoazin deaminaz (ADA) enzim düzeylerinin 40 ünite /L'nin üzerine çıkması tüberküloz lehinedir (1, 3, 5).

TEDAVİ

Tüberküloz plörezisi tanısı koyulan olgularda 2 tedavi yöntemi vardır. Birincisi, akciğer tüberkülozu gibi üçlü veya dörtlü kemoterapiye başlamak, ikincisi ise plevradaki sıvıyı tam boşaltmaktır. Plevra sıvısı boşaldığında plevra yapraklarında yapışıklık ve kalınlaşma var ise tedaviye kısa süreli oral kortikosteroid eklemek uygundur (1-5). Ayrıca intraplevral kokteyl tedavisi (1 gr Steptomisin+Cvit 500 mgr Ampul + Depokortizon 40 mgr) ile çok iyi sonuçlar alınmıştır. 3 gün ara ile plevra boşluğundaki sıvı tam boşaltılmış ve içeriye kokteyl verilmiştir. Hastaların genel durumu hızla düzeldiği gibi sıvılar ortalama 9 günde tamamen rezorbe olmuştur (7).

Tüberküloz ampiyemi olan hastalarda tıbbi tedavi yanında cerrahi direnaj ve dekortikasyon gibi girişimler yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Özesmi M: Tüberküloz Plörezisi, Plevra Hastalıkları İn. Gözü O., Köktürk O. (Ed) Toraks Kitapları, Sayı 4, 2003: 133-138.
2. Ceylan E., Özbay B., Gencer M. ve ark.: 125 Plevral effüzyonlu olgunun incelenmesi. Van Tıp Dergisi. 1998; 5; 225-234.
3. Niksarlıoğlu YÖ, Çöplü L: Tüberküloz Plörezi, 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı, Otak Form-Ofset Basım San. Tic. A.Ş, Samsun, 2003,119-122.
4. Leigt R.M.: Plevral Effusion. In. Murray İ.F, Nadel S.A (Eds). Respiratory Medicine, 3 rd. Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 2000: 2013-2041.
5. Gözü R. O. Tüberküloz Plörezilerinde plevra biyopsisi ve plevra sıvı sitolojisi arasındaki ilişki, profesörlük takdim tezi, Bursa, 1988.
6. Özesmi M. Plevra Hastalıkları İn: Barış Yİ (Ed). Akciğer Hastalıkları Ankara: Atlas Kit. Tic. Ltd. Şti. 1998: 293-307.
7. Özyardımcı N, Adanır C, Gözü R.O, Halilçolar H. Tüberküloz plörezi tedavisinde intraplöral kokteyl (40 mgr Medilprednizolon + 1gr Streptomycin+ Cvit 500 mgr) uygulamasından alınan sonuçlar Dirim 1977: 52:387.

Tüberküloz Ampiyem

*Fulya GÜRKAN ŞAHİN**

Ampiyem, Yunanca 'empyein' sözcüğünden köken alan, vücut kavileri içerisinde cerahat toplanmasını tanımlayan bir sözcüktür ve Hipokrat tarafından da tanımlanmış klinik bir tablodur (1).

Plevral boşlukta cerahatlı sıvı toplanması çoğu kez sekonder bir hastalık olarak gelişir. Toraksın kesici aletlerle yaralanması, visseral plevra altında yerleşen abse kavitesinin plevral boşluğa açılması, pnömokoksik pnömoniler, stafilokok ve streptokok pnömonileri ve akciğerin diğer iltihabi hastalıkları, diyafragma altı süpüratif hastalıklar, sternum; kot ve vertebraların çeşitli enfeksiyon hastalıkları plevrada ampiyem oluşturur (4).

Mediastenin kronik enfeksiyonları ve özellikle özofagus rüptürleri plevral boşlukta cerahat toplanmasına neden olur.

Ayrıca; perikarditlerde komşuluk yoluyla ampiyemler oluşabileceği gibi uzak organlardaki enfeksiyonlarda kan ve lenf yoluyla plevral boşlukta ampiyem oluşabilir.

Ampiyemlerde plevral boşluktaki cerahat 5-10 cc kadar az olabileceği gibi litrelerce de olabilir. Ampiyem mayi; plevral boşlukta serbest likit halinde veya yapışıklıklarla birbirinden ayrılmış poşlar halinde görülür. Poşların torosentezle temizlenmesi oldukça zordur. Plevral yaprakların yer yer yapışmasıyla oluşan ankiste ampiyemler streptokok enfeksiyonlarında daha çok görülür. Ankiste ampiyemler nadir olmamak üzere inter lobar, mediastinal ve diyafragmatik olarak görülürler (4).

AMPIYEM ETYO - PATOGENEZİ

1. Akciğer Hastalıkları:

- a) Stafilokoksik, streptokoksik, pnömokoksik ve diğer bakteriyel pnömoniler,
- b) Primer ve sekonder akciğer abseleri,
- c) Akciğer tüberkülozu,

d) Bakteriyel akciğer emboli ve enfarktüsleri,

e) Bronşektaziler.

2. Toraks Travmaları:

a) Kesici,

b) Delici,

c) Ateşli silahlarla yaralanma,

3. Mediasten iltihapları,

4. Subdiyafragmatik abseler (Karaciğer ve perinefritik abseler gibi)

5. Süpüratif peritonitler,

6. Plevra boşluğunun cerrahi kontaminasyonu,

a) Torasentez,

b) Akciğer rezeksiyonu sonrası gelişen bronkoplöral fistüller,

7. Kan yoluyla plevranın enfekte olması (Bademcik karın ve pelvik organların bakteriyel enfek. gibi),

8. Mantar Enfeksiyonları,

a) Aktinomikozlar,

b) Blastomikozlar vs. (4).

KLİNİK SEMPTOM VE BELİRTİLER

Ampiyemde semptomlar, birincil hastalığın iyileşmeye başladığı bir devrede birden bire ortaya çıkarlar. Örneğin; bakteriyel pnömonilerde hastalık şifaya giderken ani olarak üşüme ve titreme ile ateş yükselmesi, halsizlik, iştahsızlık, şiddetli yan ağrısı, dispne, siyanoz, öksürük, balgam çıkarma plevral boşlukta cerahat toplandığının belirtisidir.

Hastalarda; inspeksiyonda hastalıklı hemitoraksın solunuma katılmadığı ve genişlemiş olduğu izlenir. Palpasyonda vibrasyon torasik kaybolmuş interkostal aralıklar genişlemiş ve kalp tepe atımı karşı tarafa itilmiştir. Perküsyonda; matite alınır. Oskültasyonda; solunum sesleri cerahatın miktarına göre ya hafiflemiştir ya da tam kaybolmuştur.

Kardio-vasküler sistemde ateş ve enfeksiyonun toksik etkisine bağlı olarak hipotansiyon ve taşikardi saptanır. Kronik ampilyemli olgularda ise hasta kaşektik, soluk renkli, siyanotiktir. Çoğu kez dispne, takipne ve parmaklarda çomaklaşma görülür (4).

LABORATUVAR BULGULARI

Sedimentasyon çöküm hızı artmış ve lökositoz vardır. Toksik etkiye bağlı olarak kronik olgularda anemi, yeni olgularda ise siyanozun sonucu olarak politemi, hemoglobin ve hemotokrit miktarı artmıştır.

Solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte solunum yetmezliği mevcuttur. Arteriyel kanda Pa O₂ basıncı düşer PaCO₂ miktarı artar. Hidrojen iyonu konsantrasyonu artarak Ph asit tarafa kayar (4).

RADYOLOJİK BULGULAR

Ampiyemde PA grafide pleural boşluktaki cerahat miktarına bağlı olarak tek taraflı zirveden kaideye kadar homojen dansite artımı saptanır. Trakea ve mediasten organları karşı tarafa itilmiştir. Aynı tarafta diyafragma izlenemez.

Az miktarda pü toplanmışsa hastalıklı tarafta parabol gösteren homojen vasıfta gölge koyuluğunda artma mevcuttur.

Ankiste ampiyemlerde ise tabanı toraks duvarında D görünümünde homojen dansite artımı mevcuttur. Ayrıca interlober bölgede ankiste ampiyemlerde yuvarlak veya oval görünümde akciğer parankim dokusu içerisinde yer alan homojen vasıfta gölge koyuluğunda artma görülür. Bu görünüm akciğer abseleri, kist hidatik, akciğerin benign ve malign tümoral hastalıklarıyla karışır.

Ampiyemli olgularda yan grafi, lateral decubitus grafi, klasik tomografi ve kompitürize tomografiler aydınlatıcı olur (4).

KOMPLİKASYONLARI

1- Bronkoploral füstül sıklıkla görülür. Hastalar öksürükle bol miktarda fena kokulu cerahat ekspektore ederler. Pozisyonla ekspektore edilen cerahat miktarı artar veya azalır.

2- Direnci düşük hastalarda ampiyem mayi toraks duvarı yumuşak dokusuna fistülize olarak; ağırlı, zamanla üzeri kırmızı, flüktüasyon veren apseler oluşturur. Bu apseler kendiliğinden deriye fistülize olarak uzun süre devam eden fena kokulu akıntılara neden olur.

3- Ampiyem mayi komşuluk yoluyla perikart boşluğuna, mediastene ve batın boşluğuna yayılabilir.

4- Toksik Etki: Ampiyemli hastalarda iştahsızlık, halsizlik, aşırı zayıflama ile birlikte kaşeksi, kemik iliği depresyonuna bağlı anemi, deride kirli sarı renk değişikliği, parmaklarda çomaklaşma, daha uzun süreli olgularda amilodozis görülür.

5- Pakiplorit: Yeterince iyi tedavi edilmeyen ampiyemli olgularda pleural kalınlaşma gelişir. Plevral kalınlaşmayla beraber hastalıklı hemitorakta ve interkostal aralıklarda daralma izlenir. Pakiploritle birlikte akciğer parankim dokusunda harabiyet ve bronşektazi oluşur.

6- Kronik Korpulmonale: Yaygın pakiplöritli hastalarda uzun sürede gelişen pulmoner kapiller yataktaki basınç artışı sağ kalbi etkileyerek sağ kalp yetmezliğine neden olur (4).

Tüberküloz plörezide nadiren ampiyem ve piyopnömotoraks oluşabilir ya da başvuruda bunlar teşhis edilebilir. Bu durumda cerrahi tedavi gerekebilir. Bu hastalardaki klinik gidiş veya gelişme tekrarlanan aspirasyon, tüp drenajı, torakoskopik temizlik veya ampiyektomi gerektirebilir (1).

İnfeksiyona yönelik tedavi diğer tüberküloz formlarından farklı değildir. Yeni olgularda 2 ay H+R+Z+E/S, 4 ay H+R; nüks ve tedaviye ara verip dönemlerde 2 ay H+R+Z+E+S, 1 ay H+R+Z+E, 5 ay H+R+E* (1).

* (H: İzoniazid, R: rifampisin, Z: pirazinamid, E: etambutol, S: streptomisin)

Tedavi edilmemiş akciğer tüberkülozlu olguların bazılarında bazen lezyonun plevral boşluğa açılması sonucu bronkoplevral fistül ve tüberküloz ampiyem ortaya çıkmaktadır. Klinik tablo çok kötü olmasına rağmen tanı kolaydır. Plevral sıvıda basil saptanma olasılığı oldukça fazladır (2).

Tüberküloz plörezisi primer olarak ampiyem şeklinde başlayabileceği gibi tedavi seyri esnasında yapılan sık torasenteze veya bronkoplöral fistüle bağlı olarak sekonder ampiyem şekline dönüşebilir (3).

Tüp torakostomi; plevral aralıkta cerahat toplanması, sıvının biyokimyasal analizlerinde pH<7.20, LDH>1000 U/dL ve glukoz<40 mg/dL olması tüp endikasyonları olarak belirtilmektedir. pH'ın sınırdaki olduğu olgularda sık aralıklarla sıvı incelemesi yapılması ve düşme eğilimi varsa tüp takılması önerilmektedir. ACCP raporunda ise kriterler çok daha nettir ve grup 3 (çok miktarda serbest sıvı, loküle sıvı ya da BT'de pariyetal plevrada kalınlaşma veya kültür ya da gram bakı pozitifliği veya pH < 7.20, kötü gidiş olasılığı orta) ve grup 4 (cerahat var, kötü gidiş olasılığı yüksek) hastalarda tüp torakostomi yapılması önerilmektedir. Tüpün çıkarılabilmesi için hastanın semptom ve bulgularının en az 7 günden beri kontrol altında olması, günlük gelen sıvı miktarının 50 mL'den az olması, akciğerin tam ya da tama yakın ekspansiyonu ve eğer bronkoplevral fistül varsa bunun iyileşmiş olması gereklidir (1, 6).

Dekortikasyon sadece, drenaj sonrası akciğer tam ekspansiyon alamıyorsa, uzun süre kalan, büyük bir hacim kaplayan effüzyonlarda, belirgin plevra kalınlaşması oluşmuşsa ve belirgin fizyolojik bozukluğa yol açan akciğer hapsine yol açmışsa gerekli olmaktadır. Dekortikasyon viseral ve pariyetal plevranın çıkarılması olup, hapsolmuş akciğerin üzeri soyularak tam ekspansiyon elde edilmesi amaçlanmaktadır (1, 5).

KAYNAKLAR

1. Özemi M; Tüberküloz Plörezisi, Uçan E.S.; Parapnömonik plevral efüzyon, Plevra Hastalıkları-Toraks Kitapları, Toraks Derneği Yayınları, Ekim 2003. syf: 137,139.
2. Barış İ, Solunum Hastalıkları. Atlas Kitapçılık, Ankara, 1998; syf: 153.
3. Gözü O.R., Tüberküloz Plörezisi. (ed): Özyardımcı N.; Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları. Cilt:3, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999. Bursa. Syf: 211.

4. Özyardımcı N, Plevra ve Plevral Hastalıklar, Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Cilt 2. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa,1999. syf:1048-1052.
5. Sahn S. Management of complicated parapneumonic effusion. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 813-7.
6. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. ACCP Consensus statement: Medical and surgical treatment of parapneumonic pleurisy. Chest 2000; 18: 1158-71.

Kemik ve Eklem Tüberkülozu

*Funda COŞKUN**

Tüberkülozun gerçekte kemik kalıntılarında saptanması eski çağlardaki tüberküloz varlığının en önemli ispatı olmuştur. Kemik ve eklem tüberkülozu olguları dünyadaki tüberküloz olgularının % 1-3'ünü oluşturmaktadır. Osteoartiküler tüberkülozda primer lezyon genellikle akciğer ürogenital sistem veya vücudun bilinmeyen başka bir yerindedir. Buradan lenf veya kan yoluyla kas iskelet sistemine yayılım olur. Tüberküloz en sık vertebrada görülür. Görülme sıklığında cinsiyete göre fark yoktur. Yaş grubu olarak 25-44 yaş arasındaki kişilerde daha sık görülür.

Kemik ve eklem tüberkülozu riskini diyabet, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, peptik ülser, alkolizm ve siroz artırır.

Pott 18. yy sonlarında toraks bölgesi vertebra tüberkülozu ile parapleji arasındaki ilişkiyi belirtmiştir. Bu nedenle tarihsel olarak vertebral tüberküloz Pott hastalığı olarak isimlendirilir.

PATOGENEZ

M. tuberculosis primer odaktan sinovya veya kemik dokuya sıklıkla lenfohematojen yol ile indirekt olarak yayılır. Bu dokuların etkilenmesi sonucu kazeifikasyon nekrozu içeren granülamatöz iltihap oluşur. Genellikle uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerine yerleşim olur. Bu bölgede yerleşen enfeksiyon ilerleyerek kemik yapısında bozulmaya yani osteoporoza sebep olur. Kazeifikasyon nekrozunun rezopsiyonu ile abse kavimleri gelişir. Enfeksiyon epifizde olursa komşu eklem daha çabuk etkilenir. Sinovyal zar aşırı sıvı yapımı ile reaksiyon gösterir. Daha sonra proliferasyon ve kalınlaşma ile birlikte eklem yüzeyinde fibrozis gelişir. Hastalık ilerledikçe soğuk abse formasyonu oluşur ve daha da ilerlediğinde cilde bu abse fistülize olabilir.

* Uzm. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD. Uzmanı

KLİNİK BULGULAR

Kemik ve eklem tüberkülozu sinsi gelişir ve enfeksiyon aktif hale gelmeden 6 ay ila 24 ay arasında latent kalma süresi değişebilir. Bu olgularda uzun süre kemik veya eklemde ağrı hikayesi vardır. Kilo kaybı gece terlemeleri gibi tüberküloz enfeksiyonlarında sıklıkla saptanan sistemik bulgular saptanabilir. Lokal muayenede soğuk abse, eklem efüzyonu ve fistül ağzı görülebilir. Eklem tüberkülozu genelde monoartiküler olup kalça, diz ve ayak bileği gibi ağırlık taşıyan eklemlerde görülür.

RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

Tanı koyduracak röntgen belirtisi yoktur. Kemik dekstrüksiyonu saptanabilir. Tedavi edilmeyen ilerlemiş olgularda geniş dekstrüksiyon ve kırıkarak harabiyetine bağlı ankiloz gelişir. Martini ve Ouahes röntgen bulgularına göre bir sınıflama yapmışlardır (Tablo 1).

Tablo 1. Martini ve Ouahes Sınıflaması

Evre I	Kemik lezyonu yok, lokalize osteoporoz
Evre II	Kemikte erozyon, eklem aralığında daralma
Evre III	Tüm eklem tutulumu ve bozulması
Evre IV	Büyük anatomik bozukluklar

Magnetik rezonans yumuşak dokularda erken enflamasyonu gösterebilir. Periartiküler abselerin belirlenmesinde MR ve bilgisayarlı tomografi diğer tanı metotlarına göre daha hassastırlar.

Sintigrafinin negatif olması abse formasyonunun kemikte oluştuğunu gösterir.

TANI METODLARI

PPD testinin pozitif olması tüberküloz basiliyle geçmişte ya da o anda karşılaşma olduğunu gösterir. Sedimentasyon genellikle yüksek olmasına karşın spesifik değildir.

Tüberküloz enfeksiyonunun kesin tanısı histopatolojik veya kültür yöntemiyle konur. Sinovyal sıvı bulanık ve yoğun olup bol lökosit içerir. Sıvıdaki protein yoğunluğu artmıştır ve kan-sinovyal sıvı glukoz değeri farkı 50 mg/dl'den azdır. Yapılan kültürlerde % 80 pozitif sonuç alınır.

Biyopsi eklemden yapılacaksa sinovyal doku ve kemikteki kistik lezyonlardan parça alınarak histopatolojik inceleme ve doku kültürü aynı zamanda

yapılmalıdır. Sinovyal doku kültürü olguların % 90'ında pozitifdir. Biyopside tipik granüloamatöz epitelooid hücreleri, lenfositik infiltrasyon ve fibrozis saptanması tanı koydurucudur.

TEDAVİ

Kemik ve eklem tüberkülozunun tedavisi esas itibariyle medikal olup cerrahi tedavi antitüberküloz kemoterapiye yardımcı olur. Akut dönemde 2-4 hafta immobilizasyon ağrının azaltılmasına yardımcı olur. Kemoterapinin yeterli dozda ve sürede uygulanması basillerin ortadan kaldırılması için gereklidir. Osteoartiküler tutulumda tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir. Gerekli görülen olgularda 18 aya kadar tedavi süresi uzatılabilir.

Başlangıç döneminde izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve ethambutol veya streptomisin başlanmalıdır. İdame döneminde izoniazid ve rifampisine devam edilmelidir.

Drene olmuş veya olmamış soğuk abse içeren kemik ve eklemlerin tüberkülozu sıklıkla ilerleyici zamanla semptomları kötüleşen artrit şeklinde kendisini gösterir. Medikal tedaviye yanıt alınamayan olgularda soğuk absenin drenajı hastalığın tanısı ve tüm avasküler dokuların debridmanı için cerrahi uygulamak gerekebilir.

Diz ekleminde cerrahi hastalığın erken döneminde abse drenajı ve biyopsi yapmak için uygulanır. Hastalığın geç dönemlerinde eklem aralığının daralması ve kemik yapının bozulmasından sonra artrodez ve artroplasti uygulamaları yapılabilir. Artroplasti öncesi en az 3 ay süreyle kemoterapi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rossman MD. The resurgence of tuberculosis and nontuberculosis mycobacteria. Pulmonary Disease and Disorder. Fishman AP ed. New York:1992, 287-97.
2. Bilgen ÖF. Kemik ve Eklem Tüberkülozu. Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları. Özyardımcı N ed. Bursa:1999, 307-23.

Tüberküloz Peritonit

Sevgi AYHAN

Tüberküloz peritonit spesifik bulgu ve belirtisi olmayan, başlayıp sinsi seyreden, tüberkülozun nadir formlarından birisidir. Tüberküloz peritoniti en sık sosyoekonomik açıdan geri kalmış bölgelerde, endemik yörelerde, göç edenlerde, HIV enfeksiyonu olan kişilerde izlenir. Ayrıca periton diyalizi yapılan hastalarda da komplikasyon geliştiği izlenmiştir.

Tüberküloz peritoniti, pulmoner hastalıklı tüm hastaların % 0.1-3.5'inde komplikasyon olarak oluşmaktadır ve bütün extrapulmoner hastalıkların % 4-10'unu oluşturmaktadır.

Patogenezi

Periton karın içindeki kapalı boşluğun iç yüzünü örten seröz bir zarıdır. Karın boşluğu içinde bulunan organları örten peritona visseral periton, karın duvarının boşluğa bakan yüzünü örten peritona da parietal periton adı verilir. İki periton yaprağı arasında cavum peritonei adı verilen periton boşluğu vardır.

Peritonun tüberküloz basili ile meydana gelen fibrinöz veya seröfibrinöz tipteki iltihabına tüberküloz peritoniti adı verilir. Tüberküloz peritonitte basiller periton boşluğuna 4 yolla gelirler.

- 1- Kadın genital organ tüberkülozu
- 2- Enfekte bağırsak tüberkülozu
- 3- Mezenter lenf bezi tüberkülozu
- 4- Akciğer tüberkülozu sonucu hematojen yayılım ile.

Tüberküloz basilleri peritona ulaştıktan sonra burada çoğalıp yerleşmeye başlar. Burada basillerin ortama hakim olduğu alanlarda inflamasyon gelişir ve peritonit tablosu oluşur. Tüberkülozda kapiller permeabilitenin artmasına bağlı olarak toplanan sıvının niteliği eksuda vasfındadır. Periton hareketli bir organ olduğu için genellikle tablo diffüz peritonit şeklindedir. Diffüz peritonit 3 gruba ayrılır.

* Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Araştırma Görevlisi

1- Eksudatif form

2- Adheziv form

3- Ülseratif form

Eksudatif formda peritonun her tarafında sayısız küçük tüberküller görülür. Eksuda vasfında seröz veya seröfibrinöz asit sıvısı oluşur.

Adheziv formda birbirleriyle kuvvetle yapışmış kiteler arasında lokal eksuda sahaları vardır. Ülseröz peritonit tüberkülozda intestinal tüberküloz ülserleri ve mezenter lenf ganglionları perferasyonları olur. Lokal sahalarda cerahatli peritonit olur.

Klinik Bulgular

Tüberküloz peritoninde patognomonik semptom ve bulgu yoktur. Karın şişliği ve anoreksiya en sık izlenen semptomdur. Asit ise bu hastalıkta en sık izlenen bulgudur. Tüberküloz peritonitin klinik özelliklerine bakıldığında sıklıkla kilo kaybı ve iştah azalması görülür. Karın ağrısı, ateş, gece terlemesi, ishal ve bayanlarda menstrüel siklus bozukları tabloya eklenir.

Muayenede subfebril ateş, karına basmakla hassasiyet ve serbest asite ait fizik bulgular saptanır. Adheziv formda muhtelif yapışıklıklar karında kitle imajı oluşturur.

Laboratuvar Bulguları

Rutin laboratuvar testleri genellikle kronik inflamatuvar hastalık bulgularını gösterir. Orta derecede anemi olabilir, beyaz kan küresi sayısı genellikle normaldir ve sadece sedimentasyonda yükseklik vardır. PPD testi müspetliği % 65 üzerindedir. Akciğer grafisi, üst batın ultrasonografisi ve abdominal CT tanı koymada yardımcıdır. Akciğer grafilerde yaklaşık hastaların 1/2'sinin de eski akciğer tüberkülozu sekeli bulgusu, 1/6'sında aktif tüberkülozlu bulguları izlenir. Batın ultrasonografide serbest sıvı ve kitle imajları izlenir.

Abdominal CT: Abdominal Tbc'un tanısında oldukça önemlidir. Yüksek dansite asit, mezenter ve omentumda kalınlaşma, periton yüzeyinde artış ve düşük dansiteli merkeze sahip büyük lenfadenomegalilerin olması Tbc peritonitinde sıklıkla izlenir.

Tanısal Girişimler

Parasentez: Tanıda esansiyel yöntemdir. Asit sıvısı sıklıkla saman rengindedir. Sıklıkla eksudatif nitelikte protein 3 gr/dl üzerindedir. Tb asitinde beyaz kan hücresi miktarı 150-4000 hücre/mm³ arasındadır. Lenfosit predominant olan hücresidir. Son yıllarda Tb peritoniti için spesifik ve sensitif markır

olarak asidik sıvıda ADA'a bakılması uygulanmaktadır. Aktif lenfosit proliferasyonda düzeyi artar.

Laparoskopi ve körlemesine perkutanöz peritoneal biyopsi: Biyopsi materyalinde aside dirençli basilin gözlenme oranı % 75 ve kazefiye granülom gözlenmesi % 85-90 oranındadır.

Tedavi

Tüberküloz kemoterapisinde önceki yıllarda tüberkülozun mortalite oranı % 60 iken spesifik tedavi ile bu oran çok aşağılara çekilmiştir. Yapışıklıkların engellenmesi ve sıvının daha kolay rezorbe edilmesi için tedaviye kortikosteroid eklenmesi yararlı sonuçlar vermektedir. Abdominal Tb'nin tedavisi ekstra pulmoner Tb tedavisinden bir farklılık göstermez. Medikal tedavi esastır. Standart rejimler 9-12 ay uygulanır. Cerrahi tedavi genellikle hastalarda tıkanma, perforasyon, fistül ve striktür oluştuğunda uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları, Ed: N. Özyardımcı-1999, Cilt: 3, s. 224-231.
2. Dinen P, Homan W, Grafe W, Tuberculosis peritonitis: 43 years experience diagnosis and treatment. Ann Surg; 184: 717-722, 1976.

Karaciğer Tüberkülozu

Özlem ÖZKUBAT

Tüberküloz, hepatik granülomlara neden olan en önemli enfeksiyondur. Tipik olarak kazeifiye granülomlar görülmesine rağmen hepatik tutulumda kazeifikasyon göstermeyen granülomlar da oldukça sık görülür. Karaciğer biyopsilerinde granülom görülen hastaların % 10'unda saptanan tüberküloz sarkoidozdan sonra ikinci sırayı alır. İzole aktif pulmoner tüberkülozu olan hastaların 1/3'ünde, pulmoner ve ekstrapulmoner tutulumu olan hastaların ise % 70-80'inde hepatik granülom görülmektedir. Miliyer tutulumu olan hastalarda hepatik granülom görülme sıklığı % 90'ı geçmektedir. Abdominal tüberkülozda basillerin hematojen yayılımı ile oluşan karaciğer tüberkülozu ateş, terleme, heptosplenomegali, sarılık gibi non-spesifik bulgularla seyredebilir. Kazeifiye granülomların gösterilmesini sağlayan karaciğer biyopsisi en önemli tanı yöntemidir. Uygun boyama tekniği ve kültürü ile karaciğer biyopsi materyalinde Mycobacterium tüberkülozis'in gösterilmesi mümkündür. Histolojik olarak sarkoidoz ve tüberküloza bağlı granülomların ayırımının yapılması zordur. Tüberküloz ayırımı için asit-fast basilin ve kazeifiye lezyonun gösterilmesi önemlidir.

Hemen hemen bütün miliyer tüberkülozlu olgularda hepatik granülomlar saptanmıştır. Hastalığın bu şeklinde jeneralize hastalığın klinik bulguları hakimdir. Karaciğer tutulumu ekstra hepatik hastalığın özelliklerinin belirgin olmadığı lokal karaciğer tüberkülozu olarak da görülebilir. Karaciğerin mikroskopik tutulumu ile sık olarak karşılaşılmasına rağmen bunun klinik sonuçları nadirdir. Cruise, tüberküloz için hospitalize edilen 1748 hastanın 7'sinde iktar bulunduğunu rapor etmiştir.

Primer tüberkülozda karaciğer ve dalak tutulumu: Primer tüberküloz da enfeksiyonun alımından haftalar veya aylar sonra, enfekte olan olguların % 5'inde basil hematojen yayılım ile akciğerin üst zonları, böbrek, kemik iliği, meningesler ve diğer pek çok organa ulaştığı gibi karaciğere ve dalağa da ulaşır. Tüberkülozun bu formu daha sık olarak küçük çocuklarda, yaşlılarda ve immun yetersizliği olan olgularda gözlenir.

Postprimer veya reaktivasyon tüberkülozunda karaciğer ve dalak tutulumu: % 5-10 olguda daha önceden geçirilen asemptomatik enfeksiyondan aylar veya yıllar sonra geç reaktivasyon sonucu oluşur. Tüberkülozun bu şekli

postprimer veya reaktivasyon tüberkülozu olarak adlandırılır. Reaktivasyon tüberkülozu daha ziyade yüksek oksijen içeriği olan akciğerin üst zonlarında görülmekle birlikte postprimer hastalığı olanların % 15'in de hematojen yayılım sonucu extrapulmoner tüberküloz tablosu olarak ortaya çıkabilir. Hastalığın bu formu karaciğer ve dalakta da gözlenebilir.

Tüberkülozda karaciğer tutulumu farklı şekillerde oluşabilir.

1. Diffüz infiltrasyon: Karaciğer tüberkülozu genellikle (% 80 dguda) diffüz, miliyer tarzdadır ve genellikle miliyer pulmoner hastalık ile bir ardadır. Miliyer tüberküloz mikobakterilerin hematojen yayılımı sonucu metastatik odaklar olarak hem primer hastalıkta hem de geç jeneralize tüberkülozda gelişebilir. Karaciğer miliyer tüberküloz olgularının hemen hemen tamamında tutulur.

2. Karaciğerin miliyer tüberkülozu: Pulmoner hastalık olmadan gelişen diffüz hepatik tutulum karaciğerin miliyer tüberkülozu olarak adlandırılabilir. Bu tablo oldukça az görülür.

3. Fokal karaciğer tüberkülozu: Karaciğer tüberkülozunun nadir bir formudur. Karaciğerde büyük nodüller tarzında tutulumlar mevcuttur. ki tür olabilirler.

A- Soliter tüberkülom

B- Multipl tüberkülom

Hepatik tüberkülomalar: AIDS olgularında çok daha sık olarak gelişir. Dissemine tüberkülozlu hastaların yaklaşık % 10'unda 2 cm'den daha küçük fokal kitleler saptanır. Birkaç cm'den büyük makronodüler hepatik tüberkülomalar ise çok daha nadirdir. Makronodüler tüberkülomalar, karaciğer ve dalak dışında beyin gibi çok sayıda organda da mevcut olabilir.

Bu makronodüler tüberkülomaları malign neoplazmalardan ayırmak çok önemlidir. Bu olgularda M. tuberculosis tanısı koymak için bu karaciğer kitlelerinden görüntüleme yöntemlerinin rehberliğinde iğne biyopsisi yapılması gereklidir. Semptom ve klinik bulgular nonspesifik ve sinsi olabilir. Makronodüler hepatik hastalığı tanımlamak için psödötümoral terimi kullanılmıştır. Çürkü bu olgularda büyük nodüler karaciğer, asit, zayıflama dissemine malignite tanısını düşündürür. Bu bulgular siroz ile de karışabilir. Tüberkülomaların histolojik bulguları hastalığın seyri esnasında farklılıklar gösterir. Kazeifikasyon nekrozi olan veya olmayan granülomatöz hastalıktan iyileşme döneminde kalsifikasyon ve fibrozise kadar değişen bulgular saptanır.

Makronodüler tüberkülomaların BT bulguları olarak; nonkalsifiye düşük dansiteli veya kalsifiye yüksek dansiteli, kenar güçlenmesi olan veya olmayan lezyonlar görülür. BT'de ayırıcı tanıda pyojenik ve amibik apseler, nekrotik metastazlar ve lenfoma düşünülmelidir.

Makronodüler hepatik tüberkülozun ayırıcı tanısında özellikle malign hepatik tümörler olmak üzere değişik karaciğer kitleleri düşünülmelidir. Karaciğer ve dalaktaki tüberkülomaları lenfomadan ayırmak güçtür. Tüberkülomaları özel-

likle metastatik tümörler, hepatosellüler kanserler gibi nekrotik tümörleri andırır. Kesin tanı ve uygun tedavi için karaciğer biyopsisi gereklidir. Biyopsinin bir parçasından aside rezistan basil için boyanmalıdır ve kültürü yapılmalıdır.

4. Karaciğerin tüberküloz apseleri: Bu tip hastalık nadirdir. Genellikle pulmoner veya gastrointestinal tutulumla sekonder olarak gelişir. Bazen primer hepatik apseler gelişebilir. Bu olgularda başka bir yerde enfeksiyona dair hiçbir kanıt saptanamaz. Bu durumun tanısı çok zor olabilir. Tanı laparatomide veya postmortem olarak yapılabilir. Bu tür apseler genellikle immünolojik açıdan yetersiz ileri derecede düşkün, zayıf hastalarda gözlenir ve klinik tabloyu komplike ederek tanıyı daha da güç hale getirir. Karaciğer apseleri genellikle karının başka bir yerindeki; örneğin mezenterik, paraaortik, retroperitoneal, retrokrural, peripankreatik, splenik hilus gibi kazeifikasyon gösteren lenfadenopatiler ile bir aradadır. Dalak tutulumu ile de bir arada görülebilir. Bu olgularda bulunabilen asit değişik özelliklere sahip olabilir. Sıklıkla yüksek miktarda protein içerir. İyileşme döneminde karaciğerdeki ve lenf nodlarındaki lezyonlarda kalsifikasyon ve fibrozis olabilir.

Klinik özellikleri: Ateş, sağ üst kadran ağrısı, kilo kaybı ve hepatomegali düşük spesifiteye sahip özelliklerdir. Mikrobiyolojik olarak kültürler ve direk smearler de bakteri gösterilemeyebilir.

Radyolojik özellikleri: Akciğer grafileri olguların yarısında normal olabilir. Ultrasonografide karaciğerde büyük iyi sınırlı hipoekoik lezyonlar gözlenir.

BT özellikleri de değişkendir ve patognomonik değildir. Büyük, düşük attenuation'lu gözlenebilen duvarı ve güçlenmesi olmayan lezyonlar tanımlanmıştır. "Kenar güçlenmesi" görülebilir. Bu farklı bulgular lokal hepatik reaksiyon, kapsül formasyonu, pürülan eksüda içeriği ve enfeksiyonun süresine bağlıdır.

Tedavi: Karaciğer tüberküloz apseleri ultrasonografi ve BT rehberliğinde aspire edilerek ve/veya kateter yerleştirilerek drene edilebilir. Başarılı bir perkütanöz drenaj için tek bir koleksiyonun olması, çevresindeki organlardan kaçınılabilecek ve lezyona emniyetli ve daha önce steril olan bölgeleri enfekte etmeyecek bir yolun saptanabilmesi gereklidir. Eğer bu şartlar sağlanamaz ise cerrahi drenaj düşünülmelidir.

Bu lezyonlarda mikrobiyolojik tanı konulması şüphesiz ki çok önemlidir. Mikroskopi negatif olabilir ve tanıya kültür ile ulaşılabilir. Bazen mikrobiyolojik tanıda konulamayabilir. Tanı apse duvarının histopatolojik incelemesi ile konulabilir. Eğer biyopsiler de tanı koyduramaz ise cerrahi ile tanıya ulaşmak gerekebilir. Çünkü nekrotik bir tümör veya pyojenik bir apse ile ayırıcı tanının çok büyük önemi vardır.

İlginç olarak kemoterapi başlanmasına rağmen karaciğer apselerinin rekürrensi olabilir. Apse çevresindeki kapsülü oluşturan skar dokusunun antibiyotiklerin apse kavitesine girmesini engellediği için lezyonun içine her 6 saatte bir kateter ile izoniazid ve rifampisin infüzyonu yapılarak bu sorunun üstesinden gelinebilir. Veya daha büyük çaplı bir drenaj kateterini daha uzun süre yerinde

birakarak (7 gün süre ile) ve drenaj kateterini her gün 10 ml heparinli izotonik ile yıkayarak açık tutulup apse tamamen kaybolup drenaj tamamen kesildikten sonra kateteri çıkararak hasta tedavi edilebilir. Görüntüleme yöntemleri rehberliğinde yapılacak girişimsel tekniklerin karaciğer apselerinin tanı ve tedavisinde başarı ile kullanılabilir. Böylece mortalite ve morbitüleri daha yüksek olan cerrahiden, açık drenaj veya hepatik rezeksiyondan kaçınılabilir.

5. Tüberküloz kolanjit: Son derece nadirdir ve granülomların ve kazeöz materyalin portal alandan safra kanalları içine rüptürü veya yayılması ile oluşur.

6. Bilier strüktürler: Karaciğer tüberkülozunun nadir bir komplikasyonudur. Hiler bölgedeki tüberküloz lenfadenopatiler nadiren biliyer strüktürlere yol açabilir.

7. Tüberküloz pyeflebitis: Kazeöz materyalin portal sistem içine rüptürü sonucu oluşur. Genellikle hızla ölüme yol açar. Bazen kronik portal hipertansiyona yol açabilir.

KLİNİK BULGULAR

Karaciğer hastalığı bulguları olan bir hastada ateş ile birlikte akciğer tüberkülozun da bulunması karaciğer tüberkülozu tanısını düşündürmelidir. Doğru tanı çok önemlidir. Çünkü tedavi edilemeyen karaciğer tüberkülozunda mortalite oranı % 50 kadardır. Tüberküloz tanısı için düşük olasılık bile olsalar bu hastalarda histolojik ve sitolojik çalışma ve kültürler için materyal mutlaka elde edilmelidir.

Semptomlar: Çok az klinik bulgu olabilir veya hiçbir bulgu olmayabilir. Hastalar karşımıza sebebi bilinmeyen ateş tablosu ile gelebilirler. Olgularda ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, titreme, üşüme, gece terlemesi, ekstermite ağrıları, nonspesifik sindirim sistemi şikayetleri gibi semptomlar olabilir.

Fizik Muayene: İkter karaciğer tüberkülozunda genellikle hafif derecededir. İkter hepatik granümatöz hastalıklar arasında nadir görülen bulgudur. Karaciğer tüberkülozlu olguların ancak % 10'unda saptanır. İkter tedavi sonucu gelişebilir. Bu durum özellikle izoniazid ve rifampisin ile ortaya çıkabilir. İkter karaciğerin granümatöz hastalıklarında; tüberküloz dışında sarkoidoz ve primer biliyer sirozda da gözlenir. İkter miliyer tüberkülozun üzerine eklenebilir. Hepatomegali, splenomegali sık görülen fizik muayene bulgularıdır. Karaciğer orta derecede büyümüştür ve palpabldır. Nadiren ileri derecede büyük hepatomegaliye rastlanır. Hafif bir splenomegali gözlenebilir. Hepatomegali karaciğerin hemen hemen bütün granümatöz patolojilerinde de görülür. Eritema nodosum, tüberküloz dışında sarkoidozis, lepra ve sfilizde de görülür. Karaciğer tüberkülozunda hafif derece lenfadenopati gözlenebilir. Lenfadenopati sarkoidozis ve sekonder sfilisde de görülebilir.

Çok nadiren biliyer sistem yaygın olarak hastalanabilir. Klinik tablo bu olgularda bakteriyel kolanjiti andırabilir. Eğer karaciğer tüberkülozuna alkolik

karaciğer hastalığı eşlik ediyor ise belirgin karaciğer hastalığı bulguları (palmar eritem, spider anjioma, jinekomasti, asit, portal hipertansiyon bulguları) gözlenir. Karaciğerinde tutulduğu miliyer tüberküloz, tüberkülozun hayatı tehdit eden bir formudur. Yaygın tüberkülozu olan olgularda nadiren fulminan karaciğer yetersizliği gelişebilir ve bu olgular hemen daima ölümlü sonuçlanır. Viral nedenlerle ve toksik nedenlerle oluşan olgularda karaciğerin giderek ufalmasına karşın bu olgularda karaciğer normalden de daha büyüktür. Bu olguların transjuguler karaciğer biyopsilerinde karaciğerlerinde veya postmortem yapılan incelemelerde karaciğer, mediastinal lenf bezleri, akciğerler dalakta multipl kazeifikasyon gösteren granülomlar saptanır. Bazen bu olgularda Ziehl-Neelsen boyası ile tüberküloz (asit fast) basili gösterilebilir. Karaciğer doku örneklerinin kültürü tanıyı doğrular.

Nadiren multipl kazeifikasyon gösteren granülomlar masif hepatosplenomegaliye ve karaciğer yetersizliği ile ölüme yol açabilir.

Biyokimyasal testler: Tüberküloz granülomları içeren hastaların yaklaşık yarısında bilirübin seviyeleri yüksek olmasına karşın sadece % 10'undan azında ikter gözlenir. Karaciğer tüberkülozunda total ve direkt bilirübin seviyeleri hafif derecede yükselir, genellikle 3 mg/dl'nin altındadır. Ancak olguların yaklaşık % 10-20'sinde bu değeri aşabilir. 3 mg'ı aşan değerler granümatöz karaciğer hastalıkları arasında en sık primer biliyer siroz olgularında ve bazen de sarkoidozis olgularında gözlenir. Karaciğer fonksiyon testleri normal olabilir. Serum transaminazları normalin 2-8 katı kadar artabilir. En sıklıkla gözlenen laboratuvar testi bozukluğu alkalen fosfataz aktivitesinde ki artıştır. Alkalen fosfataz normalin 3-10 katı artmış olabilir. Karaciğerin sentez fonksiyonları genellikle iyi korunmuştur. Protrombin zamanının da ufak değişiklikler oluşur. Nisbeten ılımlı bir hipoalbuminemi gözlenebilir. Hiperglobulinemi kronik enfeksiyonu ve hepatik granülomaları gösterir. Hipergammaglobulinemi tüberküloz dışında sarkoidoz da da gözlenir. Granümatöz karaciğer hastalıklarında eosinofilinin görülmesi tüberkülozun aleyhinedir. Eosinofilinin mevcudiyeti ilaç hipersensitivitesi, sarkoidoz, Hodgkin hastalığı ve parazitik enfeksiyonlar lehinedir. Hiponatremi tüberküloz olgularında sık olarak görülmemesine rağmen dissemine tüberkülozlu olgularda sık olarak saptanır.

Tüberkülin deri testi (PPD-Purified Derivative): Tüberkülozda genellikle pozitifdir. Buna karşın sarkoidozis de negatiftir. Ancak bu genel kuralların istisnaları da vardır. Yaygın tüberkülozda, alkolik karaciğer hastalığının karaciğer tüberkülozu ile bir arada olması halinde PPD deri testi tüberkülozlu hastada negatif olabilir. Nadiren sarkoidoz hastalarında PPD pozitif bulunabilir.

Mikrobiyolojik Testler

PCR veya diğer hızlı moleküler testler: Mycobacterium Tuberculosis direkt testi (MTDT): M. Tüberkülozis'in 1 gün içinde tanısına imkan sağlar. Halbuki konvansiyonel kültürde üreme için haftalar gerekir. Bu testler dokulardan elde edilen örneklerde de M. Tüberkülozis'in hızlı tanısına olanak sağlar. Smear

pozitif olan hastalarda bu testle elde edilen bir negatif sonuç non-tüberküloz mikobakterileri veya mikobakterium avium kompleks'i düşündürmelidir. Buna karşın smear negatif olan bir hasta da MTDT'nin pozitif sonuçlanması M. Tuberculosis tanısını koydurur ve tedaviye başlamayı gerektirir. Bu testin solunum sistemi dışı örneklerde (özellikle lenf nodlarında ve plevral sıvıda) çalışılması sonucu da % 85 sensitivite ve % 99 spesifiteye sahip oldukları saptanmıştır.

Spesifik histolojik boyalar: Tüberküloz basili "Acid-fast" boyalar ile veya "fluorescent auramine" boyası ile gösterilebilir. Bu testlerde sonucun çabuk elde edilebilmesine karşın pozitif sonuçlar karaciğer tüberkülozunda düşük oranda elde edilir. Mikobakterium lepra basili de "asit-fast" boyalar ile veya "fluorescent auramine" boyası ile gösterilebilir. Ancak kazeifikasyon göstermeyen epitelooid lepramatöz granülomlara yol açar. "Acid-fast" boyamada pozitiflik karaciğer tüberkülozunda karaciğer biyopsi örneklerinde granülomların görülme oranına göre daha az sıklıkla gözlenir (% 13). Buna karşın otopsilere elde edilen spesimenlerde pozitiflik oranı yaklaşık % 30'dur. Bununla birlikte AIDS'li hastalarda ki bu hastalarda mycobacterium avium intracellulare infeksiyonu sık olarak görülür, asid fast basil makrofajlar içinde bol miktarda bulunabilir.

Kültür: Mycobacterium tüberkülozisin kültüre gösterilmesi en önemli tanı yöntemidir. Bu nedenle balgam, gastrik içerik, idrar, kemik iliği aspiratı gibi elde edilebilen tüm materyallerin tüberküloz için spesifik kültürleri yapılmalıdır.

Karaciğer biyopsi spesimenlerinin kültürü yapılmalıdır. Değişik çalışmalarda karaciğer biyopsi materyallerinin kültürü ile pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle elde edilen ilk karaciğer biyopsi materyalinin bir kısmı tüberküloz kültürü için ayrılmalıdır. Eğer ulaşılabilen lenf bezleri var ise lenf bezi biyopsisi ve kültürleri yapılmalıdır. Pozitif bulgular % 50 olguda elde edilebilir. Gaita, balgam, asit, mide yıkama mayii, karaciğer biyopsisi gibi tüm kültürlerde basil üretilemez olabilir.

Radiografik Bulgular

Düz batın grafileri, karaciğer kalsifikasyonlarını gösterebilir. Bunlar multipl olabilirler ve bir araya gelerek birleşebilirler. Bu kalsifikasyonlar birbirinden ayrı ve dağınık olabilirler veya büyük koledoga komşu olabilirler. BT'de karaciğer ve dalak içinde lobule bir kitle veya multipl lezyonlar gösterebilir.

Diğer Mikobakteriler

Tüberküloz haricinde yaygın mikobakteriler, Lepramatöz lepra, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı sonrası BCG-ozis, kanser hastaları için verilen immünoterapi veya mesane kanserinde intravezikal verilen BCG'de karaciğerde granülom oluşumuna sebep olabilir.

Atipik mikobakterilerden "Mycobacterium avium-intracellulare" daha çok kazanılmış immün yetmezlik sendromunda, sendromun bir parçası olarak granülomatöz hepatitis oluşabilir. Mycobacterium scrofulaceum, granülomatöz hepatit oluşturabilir.

TEDAVİ

Klasik dördü kombine anti-tüberküloz tedavi başlanmalı ve tedavi 12-18 ay devam etmelidir. İsoniazid 300 mg/gün, Rifampisin 600 mg/gün Streptomisin 1 gr/gün ve Pirazinamid veya Morfozinamid 2-3 gr/gün başlanarak en az 2-4 ay verilir. Sonra hastanın cevabına göre Isoniazid ve Rifampisin ile devam edilerek 12 aya hatta 18 aya tamamlanır. Tedavi sonrası nüks görülebileceğinden hastalar bu yönden yakından takip edilmelidir.

Tanısal amaçlı tedavi uygulaması: Tüberkülozda tedavi çok önemlidir. Bu nedenle ateşi ve karaciğerde granülomatöz lezyonları olan bir hasta da tanı konulamaz ise veya 3-4 hafta içinde ateş ve klinik tablo gerilemez ise anti-tüberküloz tedavi denenmelidir. Tüberkülozu olan hastada 2-6 hafta içinde ateş kaybolmalı ve klinik iyileşme başlamalıdır. Eğer 6. haftanın sonunda tedaviye cevap alınamaz ve M. Tübercolozis için kültürler negatif olarak bulunur ise Sarkoidozis düşünülmelidir. Sarkoidozis de hasta orta dozda (15-25 mg/gün) prednison'a kısa sürede cevap vermelidir.

KAYNAKLAR

1. Dolar E. Klinik Karaciğer Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi Bursa 2002 S:482-489.
2. Cruise JM: Jaunice in tuberculosis. Am J Med Sci;147;720-6,1974.
3. Sherlock S, Dooley J: Disease of the liver and Biliary System. Ninth edition, London, Blackwell Scientific Publications, 477-8,1993.
4. Hussain W, Mutimer D, Harrison R, Hubscher S, Neuberger J; Fulminant hepatic failure caused by tuberculosis. Gut; 36: 792-4, 1995.
5. Brandli O: The Clinical Presentation of Tuberculosis. Respiration; 65: 97-105,1998.
6. Kawamori Y, Matsui O, Kitagawa K, Kadoya M, Takashima T, Yamahana T: Macronodular Tüberculoma of the Liver: CT and MR Findings. AJR; 158: 311-313,1992.
7. Moskovic E: Macronodüler hepatic tübercolosis in a child: Computed tomographic appearances. The British Journal of Radiology; 63: 656-658, 1990.
8. Brizi MG, Celi G, Scaldazza AV, Barbaro B: Diagnostic imaging of abdominal tuberculosis: gastrointestinal tract, peritoneum, lymph nodes. Rays, 23(1); 115-25, 1998.
9. Spiegel CT, Tuazon CU: Tuberculous Liver abscess. Tubercle, 65; 127-31, 1984.
10. Gracey L: Tuberculous abscess of the liver. British Journal of surgery, 52; 442-3, 1965.

Üriner Sistem Tüberkülozu

Alpaslan ERSOY

Tüberküloz (TB) hastalığının varlığı binlerce yıldan beri bilinmektedir. Son yıllarda TB insidensinin tüm dünyada artmaya başlamasında, AIDS hastalığı önemli rol oynamaktadır¹. Gelişmiş ülkelerde bütün TB formları daha çok yaşlılarda görülürken, gelişmekte olan ülkelerde ise adolesan ve genç erişkinleri etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) verilerine göre, tüm dünyada her yıl 8-10 milyon yeni olgu bildirilmektedir².

En sık akciğer TB, daha sonra TB lenfadenopati görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde akciğer TB'lu olguların sadece % 8-10'unda renal TB gelişmektedir². Akciğer dışı TB'un en yaygın formu olan genitoüriner TB, ABD, Kanada ve İngiltere'de olguların % 27'sini (oran: % 14-41) oluşturmaktadır³. Antitüberküloz tedavi döneminden önceki (1928-1949) ve sonraki yılları (1976-1989) karşılaştıran total 12,211 otopsiyi içeren çalışmanın sonuçları; tedavi sonrası dönemde tüm otopsielerde renal TB sıklığının erkeklerde % 2'den % 0.6'ya, kadınlarda % 1.7'den % 0.9'a düştüğünü göstermiştir. Fakat miliyer TB tespit edilenlerde renal tutulumun erkeklerde % 35.4'den % 52.5'e, kadınlarda % 37.5'den % 68'e yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca renal tutulum olan tüm TB enfeksiyonlarında renal TB enfeksiyonuna sekonder renal pelvis, üreter ve mesane TB'unun erkeklerde % 65'den % 4.3'e, kadınlarda % 25'den % 0'a düştüğü tespit edilmiştir⁴. Ülkemizde ya teşhisteki zorluklar ya da bildirilmediğinden dolayı bu konudaki istatistikler sağlıklı değildir. Ayrıca primer akciğer odağının tedavi edilmesi, genitoüriner TB bulgularını geri planda bırakıyor olabilir.

Renal TB primer odaklarda TB saptanmasından ortalama 5-15 yıl sonra ortaya çıkmaktadır⁵. İnsanı infekte eden herhangi bir mikobakteri türü renal hastalığa neden olabilir. Renal tutulum ya primer pulmoner enfeksiyon anında ya da daha az sıklıkla miliyer hastalığın geç aktivasyonunda hematojen yayılım ile olur. Genitoüriner TB'lu hastaların % 52-76'sında aktif geçirilmiş TB vardır⁶. Geleneksel olarak genç erişkin hastalığı (20-40 yaş) olan renal TB sıklığı yaşlılarda artmakta ve erkeklerde iki kat daha fazla görülmektedir^{2,5}.

M. tuberculosis complex üyeleri böbrek ve üriner traktusta hastalığa neden olurlar. En yaygın organizma insan TB basili, M. Tuberculosis'dir. Ama

* Doç. Dr.; U. Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları AD Nefroloji BD Öğretim Üyesi

siğır (bovine) TB basili, *M. Bovis* de nadiren sorumlu olabilir. Özellikle pastörize edilmeyen süt içilen ülkelerde *M.bovis* enfeksiyonlarına hala rastlanabilmektedir. Aşı suşu, Bacille Calmette-Guérin (BCG) dahi yüzeysel mesane kanserinde BCG'nin mesane içine aşılması sonucu renal lezyonlara neden olmuştur. *M.kansasii*, pansitopenili ve interstisyel nefritli birkaç olguda görülmüştür. *M.intracellulare* ise daha nadirdir¹. Bazı çevresel mikobakteriler insanda özellikle renal transplant alıcıları gibi immun sistemi baskılanmış kişilerde hastalık yapabilir⁷. AIDS'li hastalarda *M. Avium* gibi etkenler yaygın hastalık yaptıklarında böbrek tutulabilir. Bunlar suda oluşurlar, alt üretra ve dış genital organları kolayca kontamine ederler ve böylece idrar örneklerinden izole edilebilirler.

PATOGENEZ ve PATOLOJİ

Renal TB sekonder olarak böbreğe ulaştığında klasik mikroskopik odağı oluşturur². Böbrekte ilk oluşan lezyonlar kortikal, glomerüler ve jukstaglomerüler bölgelerdeki multipl küçük granülomlardır¹. Polimorfonüveli lökositler erken dönemde kaybolur, makrofajlar görülür ve düşük derecede bir inflamatuvar reaksiyon devam eder. Sonra granülomlar oluşur. Lenfositler ve fibroblastlar tarafından çevrilmiş santral langhans dev hücresi görülür. Bazen lezyonun görünümü daha kronik olabilir. Lenfosit infiltrasyonu artar, fazla sayıda makrofaj görülür. Çoğu epitelooid hücrelere değişir, diğerleri ise basilleri fagosite ederek yıkılır. İnfeksiyonun seyri; infeksiyonun dozuna, basil sayısına, virulansına ve konağın direncine bağlıdır². % 90 olguda başlangıç döneminde her iki böbrek tutulmaktadır. Ama klinik olarak aşikar renal TB genellikle tek taraflıdır. Bu erken lezyon ya tamamen kendiliğinden ya da tedavi ile iyileşir. İyileşmeyen tedavisiz hastalarda ise lezyon yavaşça ilerler ve bir süre sessiz kalır. Daha sonra semptom ve bulgular çıkar. Kortikal alandaki infeksiyon glomerüler filtrata geçer, tubüllerde ve henle kulbunda lezyonlar yapar. Ayrıca piramidal bölgelerde de odaklar oluşur. Daha sonra bu lezyonlar ilerleyerek kazeöz nekroz alanları, papiller nekroz, kronik interstisyel nefrit veya parenkimal kavitasyonlar oluşturur. Büyük kan damarlarında obliteratif arteritis görülebilir. Renal pelvis, üreter ve mesane üroepitelyumu tutulur¹.

Vücudun savunma mekanizmaları yeterince güçlü ise, infeksiyon kontrol edilir. Tüberküllerin yerini fibroz doku alır ama şayet devam ederse kazeifiye olur ve nekroz gelişir. Kalikslerde veya pelviüreteral bileşkede striktürler, sonunda parenkimatöz dokuda kronik abseler oluşur. Uzun süreli yatak istirahati, fazla kalsiyum alımı, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu, obstrüktif üropati ve hiperkalsiyüri gibi kolaylaştırıcı faktörlerin etkisiyle renal TB'da kalsifikasyon oluşumu artmaktadır. Ayrıca kalsifiye matrikste canlı *M. tuberculosis* gösterilmiştir². Üriner traktüste sekonder bakteriyel infeksiyon sıktır. Keratinize skuamöz metaplazi renal pelvisin kronik inflamasyonu ve infeksiyonunun geç komplikasyonu olarak gelişebilir ve aktif TB lezyonunun tedavisinden sonra bile sebat edebilir⁸. Kronik olgularda skuamöz karsinoma gelişimi için potansiyel bir risk faktörüdür.

Üreter TB'unda yayılım hemen daima böbreklerden olmaktadır. En sık etkilenen bölge üreterovezikal bileşkedir. Erken teşhis edilemezse, hızla tam harabiyete neden olabilir. Üreterin orta 1/3 kısmında seyrek görülür. Çok nadiren tüm üreteri tutabilir. Mesane TB'unda enfeksiyon, ilk olarak tek veya çift taraflı üreter orifislerinde başlar. İnflamasyon ilerleyerek, büllöz granülasyonlar oluşturur. Orifisleri tamamen obstrükte edebilir. Nadiren geç dönemde TB ülserleri görülebilir. Hastalık ilerlerse inflamasyon kasa yayılarak fibröz doku oluşmasına yol açar. Fibrozis üreter orifisinden başlar, ya striktür ya da rigid çekilme ve dilatasyon yaparak klasik golf deliği görünümüne sebep olur. Üreter reflüsü olabilir. Nadiren tüm mesaneyi ülere granülasyonlar örter. Tüberkül seyrek görülür. Yaygın tutulum olduğunda, nadiren rektuma fistülleşme görülebilir. Üretra TB'u çok nadirdir. Genellikle genital sistemdeki başka bir odaktan yayılımla oluşur. Hasta akut veya kronik dönemde hekime gelebilir. Akut fazda, epididim, prostat ve üriner sistemin diğer kısımlarının tutulumu ile üretral akıntı vardır. Organizma daima izole olduğundan tanı zordur. Kronik durumda, hastalığın üretral obstrüksiyon oluşturması nedeniyle tanı yine zor konulur. TB hikayesi yıllarca önce bile olabilir².

KLİNİK ÖZELLİKLER

Üriner traktüs TB'u kolayca gözden kaçır. Üriner TB'un klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir⁹. Hastalarda semptomlar değişkendir. Hasta genellikle üriner sisteme ait müphem yakınmalar ile başvurduğundan dikkatli bir anamnez almak gereklidir. Hastaya çevresinde TB'lu birinin olup olmadığı, kendisinin önceden TB geçirip geçirmediği sorulmalıdır. Tanı konulduktan sonra tüm aile bireyleri ve görüştüğü kişiler tetkik edilmelidir. Geçmişte sık tekrarlayan E.Coli enfeksiyonu öyküsü olması anlamlı olabilir². Önceden böbrek operasyonu geçirmiş olan olgularda dren yerinden kronik fistülizasyon öyküsü TB'u düşündürülebilir¹. Genellikle fizik muayene tanıya katkı sağlamamaktadır.

TB'un ilk bulgularının ortaya çıkması ve daha sonra renal TB tanısı konulması arasında geçen süre (latent periyod) 1 ay ile 36 yıldır. Klinik olarak aşikar genitoüriner TB bulgularının başlangıcı genellikle sinsidir. Olguların % 3-20'sinde semptom olmamakla birlikte¹, % 90'ından fazlasında idrarda değişiklikler olabilir. Bir çok hastada pollaküri ve dizüri gibi alt üriner sisteme ait klasik bakteriyel sistit semptomları vardır. Hastalık sıklıkla mesane inflamasyonu semptomları ile başlar¹⁰. Sadece geceleri ağrısız ve sık idrar yapma yakınması olabilir (noktüri). Bu yakınmalar rutin antibiyotik tedavilerine cevap vermez. Acil idrar yapma isteği (urgency) yaygın mesane tutulumu olmadıkça sık değildir².

Renal ve suprapubik ağrı nadir olup, genellikle yaygın böbrek ve mesane tutulumu anlamına gelir. Kalsifikasyon tabakası veya pıhtı üretere geçerse, % 10'dan az hastada renal kolik oluşabilir. Abdominal veya böğür ağrısı hidronefroz gelişimini düşündürür. Hastanın bel bölgesinde lokal şişlikle birlikte belli belirsiz ağrı yakınmasıyla gelmesi, soğuk abse için önemlidir^{1,2}. Ateş, kilo

kayı ve gece terlemesi gibi konstitüsyonel semptomlar sık değildir. Hastaların sadece 1/3'ünde anormal göğüs grafisi vardır.

Tablo 1. Üriner tüberkülozlu vakaların klinik özellikleri⁹

Özellik	Sıklık (%)	Semptom
Asemptomatik	25	Otopside, cerrahi sırasında veya başka hastalık araştırılırken tespit
Asemptomatik idrar anormalliği	25	Persistan piyüri, mikroskopik hematüri
Alt üriner traktus semptomları	40	Pollaküri, urgency, dizüri, inkontinans, noktüri, suprapubik ağrı, perineal ağrı
Erkek genital traktus tutulumu	75	Epididimit, hemospermi, infertilite, semen volümünde azalma
Kadın genital traktus tutulumu	<5	Amenore, infertilite, vajinal kanama, pelvik ağrı
Konstitüsyonel semptomlar	<20	Ateş, iştah azalması, anoreksi, kilo kaybı, gece terlemesi
Diğer	-	Ürolitiazis, hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, abdominal kolik, abdominal kitle

Refrakter hipertansiyon daha az görülür. Kan basıncında yükselme anjiyotensin II aracılığıyla. Ciddi renal TB'lu hastalarda hipertansiyon insidensinin diğer hastalıklardakine göre iki kat arttığı bildirilmektedir. Birçok araştırmacı aynı sonuçları elde etmesine karşın, uzun süreli takip çalışmaları yapılmamıştır. % 25 civarında vakada nefrektominin hipertansiyonun tedavisinde yararlı olduğu bildirilmektedir. Çoğu vakada hipertansiyonun TB hastalığından bağımsız olabileceği de unutulmamalıdır. Şüpheli olgularda tek taraflı TB'lu böbreğin renal veninden selektif renin ölçümü yardımcı olabilir².

Rutin idrar incelemesinde anormal idrar sedimentinin (piyüri ve/veya mikroskopik hematüri) tespit edilmesi önemlidir^{1,2}. Steril piyüri varlığında renal TB olabileceği düşünülmelidir. Ayrıca makroskopik hematüri de görülebilir. Hastanın yakınmalarının aralıklı olabileceği unutulmamalıdır. Ağır proteinüri ve hüresel silendirler görülmez. Plazma kreatinin konsantrasyonları genellikle normal ya da normale yakındır. Renal TB her iki böbrekte de yaygın harabiyete yol açmışsa, hasta hekime ilk kez kronik böbrek yetmezliği tablosuyla başvurabilir.

LABORATUVAR BULGULARI

İdrar Tetkiki

Dizuri, steril piyüri, hematüri, muhtemelen geçirilmiş TB öyküsü, pozitif tüberkülin deri testi ve karakteristik intravenöz piyelografi (İVP) bulguları üriner traktüs TB'ünü kuvvetle düşündürmesine rağmen tanının doğrulanması için idrarda TB basilinin gösterilmesi gerekir^{1,2}. Rutin idrar kültürü klasik olarak sterildir. % 12-50 hastada idrar kültüründe M.tuberculosis ile birlikte diğer patojenlerden biri de pozitif olabilir. Pozitif kültür üriner TB varlığını dışlatmaz. İdrar sedimentinde Ziehl-Neelsen boyaması veya florasan boyama teknikleri ile asid-fast organizmaların gösterilmesi bu hastalık için patognomonik değildir (% 60). Çünkü nadiren nonpatojenik mikobakteriler mevcut olabilir. Ayrıca yalancı negatif sonuçlar sık oluşabilir. Renal TB'un tanısında en kesin tanısal test idrar kültüründe M. tuberculosis'in üretilmesidir. Sabahki ilk idrar örneği kolay elde edilmesi ve bakteriyel kontaminasyon riskinin daha az olması nedeniyle 24 saatlik idrar örneğine göre daha uygundur. M. tuberculosis çıkışı aralıklı olabileceğinden, idrar en azından 3 gün, bazılarında göre ise 6 gün arka arkaya incelenmelidir. Kullanılacak materyalin steril olmasına dikkat edilmelidir^{1,2,5}. Uygun teknikle % 80-90 olguda kültür pozitifdir. Şayet hasta antitüberküloz tedavi veya yüksek idrar konsantrasyonlarına ulaşmaları nedeniyle mikobakteriyel çoğalmayı inhibe edebilen geniş spektrumlu antibiyotikler alıyorsa yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir. Basil idrara aralıklı geçebilir. Aktif hastalık olan hastada tek örneğin % 30-40'ında pozitifdir¹.

İdrar, M.tuberculosis ve nadir tüberküloz dışı mikobakterileri izole etmek için Löwenstein Jensen kültür ortamına ve M.bovisi izole etmek için penisilin içeren pirüvik yumurta ortamına ekilmelidir. Bactec radiometrik kültür tekniği 7-14 gün içinde sonuç verir^{1,2}. Son yıllarda bazı merkezlerde, idrarda M.tuberculosis enfeksiyonunu erken dönemde tanımak için polimeraz zincir reaksiyonu tekniği (PCR) gibi nükleik asid çoğaltma teknikleri kullanılmaktadır². Az sayıda çalışmada genitoüriner TB'un saptanmasında spesifik olarak PCR değerlendirilmiştir. İdrar örnekleri inhibitör maddeler içermesine rağmen, duyarlı ve spesifik bir teknik olduğu bildirilmektedir¹². Ayrıca PCR, HIV ile ilişkili yaygın TB'lu olgularda idrarda mikobakteriyel DNA'yı saptamada kullanılmıştır¹³.

Tüberkülin Testi

PPD pozitif olabilir. Önceden testin negatif olduğu biliniyorsa pozitif olması daha da anlamlıdır. Fakat negatif olması hastalığı ekarte ettirmemektedir^{1,2}.

Biyokimyasal Tetkikler

Nadiren normokrom normositer veya hipokrom mikrositer anemi görülebilir. Sedimentasyon yüksekliği varsa aylık aralarla ölçülmesi tedaviye cevabı değerlendirmede yararlı olabilir. Üre, kreatinin, kreatinin klerensi ve elektrolitler her olguda kontrol edilmelidir. Böbrek fonksiyonları genellikle iyi

korunmuştur. Fakat iki taraflı ciddi böbrek parenkim tutulumu veya striktürlere sekonder üreteral obstrüksiyon varsa azotemi görülür. Tedavi sırasında bu parametreler düzenli aralıklarla izlenirse, komplikasyonlar erken farkedilebilir. Kalsifikasyon olan olgularda kalsiyum metabolizmasıyla ilgili tam bir biyokimyasal değerlendirme yapılmalıdır. Serum proteinlerinde nonspesifik yükselmeler olabilir^{1,2}.

Radyolojik Tetkikler

Üriner sistemin direkt grafileri böbrek ve üst üriner sistem bölgesindeki kalsifikasyonları gösterebilir. Yaygın renal kalsifikasyon olmadıkça üreterik kalsifikasyon sık değildir. Ama schistosomiasisten ayırt edilmelidir. TB'da kalsifikasyon lümen içindedir ve üreter kalınlaşmış silindir gibi görülür ama dilate değildir. Diğerinde ise kalsifikasyon muraldır. Üreter genellikle dilate ve kıvrımlıdır. Kalsifikasyon nadiren mesanede de görülebilir. Göğüs ve vertebranın direkt grafileri geçirilmiş veya aktif akciğer ya da spinal hastalığı gösterebilir^{1,2}.

İVP kontrendikasyon olmayan her olguda gereklidir ve idrar kültürünün pozitif olduğu hastalığın erken evrelerinde bile normal olabilir. Tedavi edilmeyen hastaların % 63-90'ında hastalığın ilerlemesiyle anormal bulgular ortaya çıkar. En erken bulgu kalikslerin küntleşmesidir (güve yeniği görünümü). İVP'de diğer değişiklikler kalikslerde aşikar papillar nekroz, kaliks boynunda obliterasyon, kaliksiyel dilatasyon, kavite bulgusu, üreterde tek veya çok sayıda darlık ve genişlemeler, parenkimal skarlaşma, kalsifikasyon ve böbrekte fonksiyon yokluğudur. Bu bulgular tek taraflı veya çift taraflı olabilir ve analjezik alışkanlığı gibi diğer nedenlere bağlı papillar nekroz veya kronik piyelonefritte görülenlere benzeyebilir. Üst ve alt traktüsün birlikte yaygın tutulumu kuvvetle genitoüriner TB varlığını düşündürür. Ekstrarenal hastalık bulguları; üreteral striktürleri (tek veya multipl), kontrakte mesaneyi, erkeklerde vasa deferens, seminal veziküller veya prostatta kalsifikasyonları kapsar^{1,2,5,9}.

Retrograd piyelografi iki endikasyon için kullanılmaktadır. Birincisi üreterin alt ucundaki bir striktürün uzunluğunun, obstrüksiyon ve dilatasyonun derecesinin değerlendirilmesidir. İkincisi ise üreterin kateterize edilmesi amacıyla. Her bir böbrekten kültür için ayrı idrar örneği alınması mümkündür. Perkütan antegrad piyelografi böbreğin büyük olduğu durumlarda retrograd piyelografiye alternatif bir yöntemdir. Özellikle nonfonksiyone böbreğin veya obstrüksiyonun üzerindeki idrar yollarının durumunu tayin etmede yararlıdır. Ayrıca tanısal amaçla renal pelvisin içeriğini ve duvara penetre olan ilaçların miktarını tayin etmek için TB kavitesinin içeriğini aspire etmede dahi kullanılabilir. Arteriyografi invazif ve yeri sınırlı olan bir girişimdir. Şayet parsiyel nefrektomi planlanıyorsa arteriyel dolaşımı görmek veya renal parenkimal hasarın miktarını değerlendirmek için kullanılabilir. TB ile birlikte tümör bulunma olasılığı varsa arteriyografi teşhiste değerli bir yöntemdir. Renal sintigrafi, fonksiyonel renal doku ve parenkimal anormallikler hakkında bilgi verir. Sistoskopi hastalığın yaygınlığını ve kemoterapiye cevabını değerlendirmede kullanılır^{1,2}. Gözlemle-

rimiz, hematürili olgularda sistoskopi sırasında her iki üreterin ayrı ayrı katerize edilmesinin, hematürinin hangi taraftan olduğunu belirlemede yararlı olduğu yönündedir. Ayrıca mesanedeki granülamatoz lezyonlara biyopsi yapılarak, tanı konulabilir.

Ultrasonografi (US) normal olabilir veya küçük fokal lezyonları (korteks ve medüllada 5-15 mm), büyük fokal lezyonları (>15 mm) ve abseleri gösterebilir. Tedavi sırasında böbrek lezyonlarını veya kontrakte mesane hacmini izlemede kullanılabilir. US eşliğinde aspirasyon sitolojisi tetkiki, lezyon veya abse gibi durumlarda yararlıdır. Antitüberküloz ilaçlarla uygun tedavi hemen hemen tüm hastalarda aktif infeksiyonu başarıyla eradike eder. Fakat tedavi sırasında skarlaşma ve sonradan lümeni daraltması üreteral striktürleri ilerletir. Muhtemel üriner traktüs obstrüksiyonunu saptamak için ilk 2 yıl her 6 ayda bir İVP veya renal US çektilmesi yararlı olabilir. Erken tanıda kompüterize tomografinin yeri sınırlıdır. Zor intrarenal lezyonların veya birlikte bulunan renal karsinomaların tespit edilmesinde kullanılabilir^{1,2}.

TB ve BÖBREK HASTALIKLARI

TB ve Glomerülonefrit

TB'un çeşitli glomerülonefrit formları ile birlikte olduğu olgu takdimleri vardır. Ama ilişki tam olarak kurulamamıştır. Fokal proliferatif glomerülonefritle komplike miliyer TB'lu bir olgu bildirilmiştir ama immün birikimlerde granülom gösterilememiştir¹⁴. Mikroskopik hematürisi, eritrosit silendirürisi olan böbrek fonksiyonları normal yaygın TB'lu bir erkek hastada renal biyopsi ile IgA nefropatisi teşhisi konulmuştur. TB'un tedavi edilmesiyle idrar anormalliklerinin de düzeldiği bildirilmiştir¹⁵. Ayrıca diğer organlarında TB hastalığı olan göçmenlerde ve immunsuprese renal transplant alıcılarında TB interstisyel nefriti, hızlı seyirli renal yetmezlik nedeni olarak bildirilmiştir².

Sekonder Amiloidoz

Genellikle nefrotik oranda ağır proteinüri olan her TB'lu hastada bu olasılık düşünülmelidir⁹. Bazı hastalarda glomerüler iskemiye yol açan ama glomerüler geçirgenliği artırmayan primer vasküler amiloid olabilir. Bu durumda klinik tablo proteinüriden ziyade yavaş ilerleyen renal yetmezlik ve benign idrar sedimentidir¹⁶. Abdominal yağ dokusu, rektum veya böbrek biyopsisi ile doku amiloid birikimi gösterilerek tanı konur.

İlaca Bağlı Nefrotoksisite

TB tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar renal fonksiyonu etkileyebilir. En önemlisi rifampisindir. Tubüler ve interstisyel hasara, nadiren kresentik glomerülonefrite neden olabilir¹⁷. Renal biyopside interstisyel nefrit ile birlikte akut renal yetmezlik mevcuttur. Tubüler fonksiyon anormal olabilir. Bazı olgularda renal glukozüri, hiperurikozüri, nefrojenik diyabetes insipidus

nedeniyle poliyüri ve poliklonal hafif zincirlerin üriner ekskresyonunda artış görülür. Nadiren myelom böbreğine benzer tubüler obstrüksiyona da yol açabilir¹⁸. Etambutol ve pirazinamid nefrotoksik değildir ama bu ilaçlar sekresyonunu azaltarak ya da reabsorbsiyonunu artırarak ürik asid ekskresyonunda selektif azalmaya neden olabilirler. Bu hastaların % 40-50'sinde hiperürisemi görülür¹⁷. Gut oluşabilir ama ürik asid ekskresyonu artmadığından akut ürik asid nefropatisi riski yoktur.

TB İnterstisyel Nefriti

İlaç tedavisinden bağımsız olarak TB'un kendisinin interstisyel nefrite neden olabileceğini düşündüren olgu takdimleri vardır. Histoloji, kronik tubülointerstisyel nefrit ve kazeifiye granülomları gösterir. Antitüberküloz ilaçlarla başarılı tedavi renal fonksiyonu stabilize eder, hatta düzeltebilir¹⁹. TB böbreği daha sinsi etkileyebilir. Bir raporda ileri renal yetmezlikli 3 hastada eş küçülmüş böbrekler görüntülenmiştir ve hiçbirinde idrarda TB basili bulunmamıştır. Renal histoloji 3'ünde granülom oluşumu ve kronik tubülointerstisyel nefrit, 2'sinde kazeifikasyon göstermiştir²⁰. 2'sinde asid-fast basil uygun boyalarla tanınmıştır. 2'sinde akciğer grafisinde TB bulgusu yokken, 1'inde TB peritonit saptanmıştır.

Hiponatremi

Hafif hiponatremi (plazma sodyum konsantrasyonu 125 ve 135 meq/L) aktif pulmoner veya miliyer TB'da sık görülmez. Çoğu hastada uygunsuz ADH salınım sendromu vardır. Sorumlu faktörler bilinmez. Yaklaşık olguların 1/3'ünde osmostat ayarı sodyum konsantrasyonunu yeni bir seviyede stabilize etmiştir. Hiponatremi ve anormal su tutulumu, ancak infeksiyonun etkili tedavisi ile düzelir²¹.

TB ve Son Dönem Böbrek Hastalığı

TB progresif renal yetmezliğin nadir bir nedeni olmasına rağmen önemlidir. Çünkü birçok renal durumun aksine potansiyel olarak önlenabilir ve kolayca tedavi edilebilir. Son dönem böbrek hastalığı kayıtları başlıca gelişmiş ülkelerde yapılmaktadır. Bu nedenle TB'un renal hastalığın ilerlemesine katkısı hakkında bilgi azdır. 1991'de Avrupa Diyaliz ve Transplant Birliği kayıtları 30,064 yeni hastanın 195'inin (% 0.65) renal TB nedeni ile böbrek yetmezliği olduğunu göstermiştir. Bu insidens önceki yıllara benzer bulunmuştur²². 2001 yılında İngiltere'de bu oran 25,338 hastada 60 (% 0.24) olarak bildirilmiştir¹⁹. Son bir primer renal hastalık üzerine veri; TB'un Avrupa'da ABD (% 0.004) ve Avustralya'ya (% 0.16) göre daha yaygın olduğunu göstermektedir (% 0.7)²³.

TB ve Diyaliz

Kronik diyaliz hastalarında TB gelişebilir. Çoğu olguda primer hastalıktan ziyade geçirilmiş hastalığın reaktivasyonu söz konusudur. Ateş, anoreksi ve kilo kaybı izlenir. 307 hemodiyaliz hastasından oluşan bir seride 48'inde tüberkülin deri testi pozitif bulunmuştur. Akciğer grafileri çekildiğinde TB'lu yeni olgu saptanmamıştır²⁴. Kronik ambulatuvar peritoneal diyaliz (SAPD) hastalarında TB ile ilgili çok az rapor vardır. Ama riskin hemodiyaliz hastalarından farklı olduğunu düşündürecek bir neden yoktur. TB peritonit olguları sunulmuştur. TB insidensi yüksek olan Türkiye'de 70 SAPD'li çocuğun 4'ünde TB gelişmiştir (3 akciğer, 1 kemik)²⁵.

Böbrek yetmezliği veya renal tutulumu olmayan hiperkalsemili yaygın TB'lu olgularda kalsitriol seviyelerinin yükseldiği bilinmektedir. Granülomlar içindeki aktive makrofajlar aktif D vitamini sentezini artırmaktadır²⁶. Hemodiyaliz hastalarında hiperkalsemi ve yaygın genitoüriner TB arasında ilişki olduğuna dair sunumlar mevcuttur. Hiperkalsemi TB peritonitli bir SAPD hastasında da bildirilmiştir^{9,19}.

TB ve Renal Transplantasyon

TB renal transplant alıcılarında nispeten yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve sıklıkla ekstrapulmonerdir. İnsidensi coğrafik bölgelere bağımlı olarak % 0.35-15 arasında değişmektedir²⁷. Geçirilmiş infeksiyon reaktif olabilir. Nadiren transplante edilen organdan renal TB bulaşabilir. Muhtemelen vericiden bulaşan M. Tuberculosis'in izole edildiği ekstrapulmoner infeksiyon olguları bildirilmiştir²⁸. Renal transplant alıcılarında steril piyüri üriner TB'un bir bulgusu olabilir.

İmmunosupresyon tüberkülin testlerinin yalancı negatifliğine ve semptomların baskılanmasına neden olabilir²⁹. Tanıda gecikme mortaliteyi % 30'a yükseltebilir. Bir çok merkez, aktif TB gelişme riski yüksek hastalara 1 yıl süre ile izoniazid profilaksisi uygulamaktadır. Bu yaklaşım TB reaktivasyonunu önlemek içinde önerilmektedir. 633 hastalık bir seride tedavi alan alıcılarda TB gelişmemiştir ama almayan yüksek riskli 6 olguda gelişmiştir³⁰. Ülkemizde 520 alıcıdan oluşan bir seride, 22 hastaya nakil sonrası ortalama 44.4 ayda TB tanısı konmuş, tedaviye rağmen 6'sı kaybedilmiştir. Pleuropulmoner tutulum daha sık gözlenmiştir (% 54). 1 yıl süre ile izoniazid profilaksisi verilen riskli 23 hastada TB gelişmemiştir³¹. Kendi ünitemizdeki benzer uygulamalarımızın sonuçları bu yaklaşımın yararlı olduğu yönündedir.

TEDAVİ

Tedaviye başlamadan, hastalığın yaygınlık derecesi varsa üreterdeki obstrüksiyonun yeri ve ciddiyeti, bakteriyolojik araştırmaların yeterli olup olmadığı ve böbrek fonksiyonları öncelikle değerlendirilmelidir⁵. Tedavinin

amacı; aktif hastalığın tedavi edilmesi, mümkün olan en kısa zamanda hastanın noninfeksiyöz hale getirilmesi, maksimal miktarda renal dokunun korunması ve hastanın mevcut en iyi tedavi ile günlük yaşamına döndürülmesidir².

Medikal Tedavi

Modern kısa süreli antitüberküloz ilaç rejimleri tüm TB formlarında etkilidir. Başlangıç fazında 2 ay süreyle dördü (rifampisin, izoniazid, pirazinamid ve etambutol ya da streptomisin), daha sonra 4 ay süreyle ikili ilaç tedavisi (rifampisin ve izoniazid) uygulanması tercih edilmektedir^{1,2,5}. Şayet pirazinamid başlangıç fazında kullanılmazsa, tedavi süresinin 7 aya uzatılması önerilmektedir. Tedavinin başarısında hasta uyumu ve tedavinin takibi oldukça önemlidir⁵. İlaçların kullanım dozları tablo 2’de verilmiştir⁹. Bütün ilaçlar ideal olarak sabah kahvaltıdan yarım saat önce mide boş iken tek doz şeklinde uygulanmalıdır. 6 aydan daha kısa sıra süreli tedavi protokollerinin başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Tedavi süresince ilaçların olası yan etkilerine karşı hasta periyodik aralıklarla izlenmelidir. Yukarıda bahsedilen tedavi protokolleri ile nüks oranı % 1 olarak bildirilmektedir^{1,2,5}. Son yıllarda diğer ilaçlara direnç olsun olmasın rifampisin ve izoniazide dirençli basillerin neden olduğu multidrug-rezistan TB insidensinde artış endişe vericidir. Steroidler, akut TB sistiti olan olgularda kullanılmaktadır. 4 hafta süreyle dördü antitüberküloz tedavi ile birlikte günde 3 kez en az 20 mg prednisolon kullanılması, hastanın şiddetli mesane yakınmalarını iyileştirebilmektedir. Rifampisin, prednisolonun etkinliğini ve dokulardaki miktarını azalttığı için yüksek doz kullanılması gerekmektedir².

Tablo 2. Renal tüberkülozun tedavisinde kullanılan ilaçların dozları⁹

İlaç	Doz
izoniazid	5 mg/kg/gün, oral (maksimum: 300 mg/gün)
Rifampisin	10 mg/kg/gün, oral (maksimum: 600 mg/gün)
Pirazinamid	25 mg/kg/gün, oral (maksimum: 2 g/gün)
Streptomisin	15 mg/kg/gün, im (maksimum doz: 1 g, >40 yaş azaltılmalı)
Etambutol	15-25 mg/kg/gün, oral (maksimum: 2.5 g/gün)
Tiasetazon	150 mg, oral
Siprofloksasin / oflaksasin	500-1000 mg, oral / 400-500 mg, oral
Kapreomisin / kanamisin	15-30 mg/kg/gün, im

Böbrek Yetmezliği ve Son Dönem Böbrek Hastalığında İlaç Kullanımı

Rifampisin, izoniazid, etionamid ve protionamid normal dozlarda verilebilir. Çünkü safra ile atılırlar ve metabolitleri böbrek ile ekskrete edilmez.

Pirazinamid karaciğerden metabolize olmakla birlikte, metabolitleri böbrek yetmezliğinde birikebilir. Streptomisin tamamı idrarla değişmeden atılır. Terapötik pik seviyesi olarak 20-30 µg/ml hedeflenir. Oligürik hastalarda, yarılanma ömrü normalde 2-3 saatten 60-70 saate çıkmıştır. Etambutol, streptomisin gibi idrarla % 80'i değişmeden atılır. Oligüride yarılanma ömrü normalde 2-4 saatten, 15 saatin üstüne çıkmıştır. Etambutol irreversibl optik nörite neden olabilir^{1,2,5}.

Önceden bu ilaçların dozları kreatinin klerensine göre aşağıdaki gibi öneriliyordu: streptomisin kreatinin klerensi 10-50 ml/dak olduğunda her 24-72 saatte bir, <10 ml/dak ise her 72-96 saatte bir 15 mg/kg; etambutol kreatinin klerensi 10-50 ml/dak olduğunda her 24-36 saatte bir, <10 ml/dak ise her 48 saatte bir 15-25 mg/kg^{1,2,5}. Son yıllarda böbrek yetmezliği olanlarda, kreatinin klerensine ve diyalize girme durumlarına göre ilaçların dozları ve verilmiş aralıkları yeniden düzenlenmiştir. Toksikiteden kaçınmak amacı ile doz azaltılması pik serum konsantrasyonlarının çok düşük olmasına yol açabilir. Bu nedenle doz azaltmak yerine doz aralığının artırılması önerilmektedir. Kreatinin klerensi düşük (ama >30 ml/dak.) olan hastalarda standart dozlar kullanılabilir, yalnız serum kreatinin konsantrasyonları toksikiteden kaçınmak için izlenmelidir. Diyaliz hastalarında diyaliz günlerindeki dozlar, diyalizden sonra verilir. Yeterli veri olmamakla birlikte periton diyalizi hastalarının da hemodiyaliz hastaları gibi tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir (Tablo 3)³².

Tablo 3. Hemodiyaliz tedavisi alan veya böbrek yetmezlikli hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dak.) önerilen antitüberküloz ilaç dozları³²

İlaç	Sıklığında Değişiklik	Tavsiye Edilen Doz ve Sıklık
İzoniazid	Hayır	300 mg/gün veya haftada 3 kez 900 mg
Rifampisin	Hayır	600 mg/gün veya haftada 3 kez 600 mg
Pirazinamid	Evet	Haftada 3 kez 25-35 mg/kg/doz (günlük değil)
Etambutol	Evet	Haftada 3 kez 15-25 mg/kg/doz (günlük değil)
Levofloksasin	Evet	Haftada 3 kez 750-1000 mg/doz (günlük değil)
Sikloserin	Evet	250 mg/gün veya haftada 3 kez 500 mg/doz
Etionamid	Hayır	250-500 mg/doz/gün
p-aminosalisilik asid	Hayır	Günde 2 kez 4 g/doz
Streptomisin, amikasin, kapreomisin, kanamisin	Evet	Haftada 2 veya 3 kez 12-15 mg/kg/doz (günlük değil)

Streptomisin ve diğer aminoglikozidler ototoksik ve nefrotoksiktir, renal fonksiyon bozukluğu varsa özellikle siklosporin alanlarda kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Çünkü nefrotoksisite riski daha yüksektir. Ensefalopati izoniazid

tedavisinin nadir bir komplikasyonudur. Piridoksine önlenebilir (25-50 mg/gün). Az sayıda hemodiyaliz hastasında bu komplikasyon piridoksine cevap vermemiş, ama izoniazid kesilince düzelmiştir. Rifampisin özellikle transplant hastalarında kullanılan kortikosteroidler, siklosporin, takrolimus ve rapamisin gibi ilaçların metabolizmasını artırabilir, bu ilaçların kan konsantrasyonlarının düzenli ölçümü tavsiye edilir^{1,2,5,19}.

Cerrahi Tedavi

Üriner TB'da cerrahi tedavinin rolü sınırlıdır. Kısa süreli kemoterapi protokollerinin başarıyla kullanılması cerrahi uygulamaları arttırmıştır. Günümüzde total nefrektomi belirli durumlarda yapılabilmektedir: kalsifikasyonlu olsun veya olmasın fonksiyon görmeyen böbrek, ağırlı veya belde abseli kazeokalsereöz böbrek hasarı, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları nedeniyle semptomların sebat etmesi, tek taraflı renal lezyona bağlanan hipertansiyon (renal venden renin tayini yapılmalı), yaygın tutulmuş ve hasarlı renal TB'lu böbrekte malignite şüphesi. Parsiyel nefrektominin ise 2 endikasyonu vardır: yoğun 6 haftalık kemoterapiye cevap vermeyen kalsifikasyon içeren lokal polar lezyon ve tüm böbreğin tedricen harap olmasına neden olabilecek şekilde yavaşça büyüklüğü artan kalsifikasyon alanı^{1,2,4}. Renal TB'da laparoskopik nefrektominin güvenli, etkili ve daha az invazif bir tedavi modeli olduğunu destekleyen yayınlar artmaktadır³³. Üreter obstrüksiyonunda, striktür bölgesine ureterotomi uygulaması, endoskopik dilatasyon veya ureterik splint yerleştirme işlemi yapılabilmektedir. Uygun olgularda değişik cerrahi yöntemler kullanılabilir^{1,2,5}. Ayrıca vezikoüreterik TB'a bağlı alt üriner sistem anatomisi bozulmuş olan son dönem böbrek yetmezlikli olgulara başarıyla renal transplant yapılabilir³⁴.

SONUÇ

Tedavi bittikten sonra hasta 3., 6. ve 12. aylarda tekrar görülmelidir. Her kontrolde 3 gün üst üste sabah alınan ilk idrar örneği incelenmeli ve İVP yapılmalıdır. Radyografik sonuçlar değişmez ve idrar sürekli steril kalırsa hastanın takipten çıkarılması uygun olacaktır. Diyaliz hastaları ve transplant alıcıları dahil immunosupresif bireylerde renal TB riskinde artış sözkonusudur. Hastalığın semptom ve bulguları diğer böbrek infeksiyonlarını taklit edebilir ve tanı koymak zor olabilir. Nükleik aside dayalı bakteriyolojik testlerdeki gelişmeler umut vericidir. TB ülkemizde hala önemli bir sağlık problemidir ve asla ihmal edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Corigliano BE, Leedom JM: Renal tuberculosis, in Massry SG, Glassock RJ (eds): Textbook of Nephrology, Volume 1. Third ed., Williams & Wilkins, Baltimore: 1995, pp: 781-787.

2. Gow JG: Genitourinary tuberculosis, in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, Volume 1, Seventh ed, W.B.Saunders Company, Philadelphia: 1998, pp: 807-836.
3. Kennedy DH: Extrapulmonary tuberculosis. in Ratledge C, Stanford JL, Grange JM (eds): *The Biology of the Mycobacteria*, Volume III. Academic Press, New York: 1989, pp 245-284.
4. Schubert GE, Haltaufderheide T, Golz R: Frequency of urogenital tuberculosis in an unselected autopsy series from 1928 to 1949 and 1976 to 1989. *Eur Urol* 21: 216-223, 1992.
5. Leitch AM, Horne NW: Renal tuberculosis, in Davison AM, Cameron JS, Grinfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds): *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Volume 2. Second ed, Oxford University press, Oxford: 1998, pp: 1277-1285.
6. Aygen B, Doğanay M. Ekstrapulmoner tüberküloz, ed.Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: *İnfeksiyon Hastalıkları*, 1 baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul: 1996, s: 448-454.
7. Qunibi WY, Al-Sibai MB, Taher S, Harder EJ, de Vol E, Al Furayh O, Ginn HE: Mycobacterial infection after renal transplantation - A report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med* 77: 1039-1060, 1990.
8. Byrd RB, Viner NA, Omell GA, Trunk G: Leukoplakia associated with renal tuberculosis in the chemotherapeutic era. *Br J Urol* 48: 377-381, 1976.
9. Visweswaran RK, Bhat S: Tuberculosis of the urinary tract. in Johnson RJ, Feehally J (eds): *Comprehensive Clinical Nephrology*, Mosby, Spain: 2003, pp: 707-713.
10. Gökalp A, Gültekin EY, Özdamar S: Genitourinary tuberculosis: a review of 83 cases. *Br J Clin Pract* 44: 599-600, 1990.
11. Lattimer JK, Reilly RJ, Segawa A: The significance of the isolated positive urine culture in genitourinary tuberculosis. *J Urol* 102: 610-613, 1969.
12. van Vollenhoven P, Heyns CF, de Beer PM, Whitaker P, van Helden PD, Victor T: Polymerase chain reaction in the diagnosis of urinary tract tuberculosis. *Urol Res* 24:107-111, 1996.
13. Aceti A, Zanetti S, Mura MS, Sechi LA, Turrini F, Saba F, Babudieri S, Mannu F, Fadda G: Identification of HIV patients with active pulmonary tuberculosis using urine based polymerase chain reaction assay. *Thorax* 54: 145-46, 1999.
14. Shribman JH, Eastwood JB, Uff JS: Immune-complex nephritis complicating miliary tuberculosis. *Br Med J* 287: 1593-1594, 1983.
15. Cohen AJ, Rosenstein ED: IgA nephropathy associated with disseminated tuberculosis. *Arch Intern Med* 153: 554-556, 1985.
16. Falck, HM, Tornroth, T, Wegelius, O: Predominantly vascular amyloid deposition in the kidney in patients with minimal or no proteinuria. *Clin Nephrol* 19: 137-142, 1983.
17. Berns JS, Cohen RM, Stumacher RJ, Rudnick MR: Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections. *J Am Soc Nephrol* 1: 1061-1080, 1991.
18. Soffer O, Nassar VH, Campbell WG Jr, Bourke E: Light chain cast nephropathy and acute renal failure associated with rifampin therapy. Renal disease akin to myeloma kidney. *Am J Med* 82: 1052-1056, 1987

19. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM: Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 12: 1307-1314, 2001.
20. Mallinson WJW, Fuller RW, Levison DA, Baker LRI, Cattell WR: Diffuse interstitial renal tuberculosis - An unusual cause of renal failure. *Q J Med* 50: 137 -148, 1981.
21. Hill AR, Uribarri J, Mann J, Berl T: Altered water metabolism in tuberculosis. Role of vasopressin. *Am J Med* 88: 357-364, 1990.
22. Eastwood JB, Zaidi M, Maxwell JD, Wing AJ, Pazianas M: Tuberculosis as primary renal diagnosis in end-stage uraemia. *J Nephrol* 7: 290-293, 1994.
23. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney APS, Briggs D, McCredie M, Boyle P: Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: Results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 35: 157-165, 2000.
24. Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, Seiler S, Fraser VJ: Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31: 848-852, 1998.
25. Ekim M, Tumer N, Bakkaloglu S: Tuberculosis in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 13: 577 -579, 1999.
26. Rook GAW: The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 138: 768-770, 1988.
27. Singh N, Paterson DL: Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 27: 1266-1277, 1998.
28. Gomez E, Aguato S, Baltar J, Alvarez R, Laures A, Alvarez-Grande J: Sterile leukocyturia as a manifestation of urinary tuberculosis in renal transplant patients (letter). *Nephrol Dial Transplant* 13: 1610-1611, 1998.
29. Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, Seiler S, Fraser VJ: Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31: 848 -852, 1998.
30. Higgins RM, Cahn AP, Porter D, Richardson AJ, Mitchell RG, Hopkin JM, Morris PJ: Mycobacterial infections after renal transplantation. *Q J Med* 78: 145 -153, 1991.
31. Yildiz A, Sever MS, Turkmen A, Ecdet T, Besik F, Tabak L, Ece T, Kilicarslan I, Ark E: Tuberculosis after renal transplantation: Experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1872-1875, 1998.
32. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD, Jasmer RM, Koppaka V, Menzies RI, O'Brien RJ, Reves RR, Reichman LB, Simone PM, Starke JR, Vernon AA; American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 167: 603-662, 2003.
33. Lee KS, Kim HH, Byun SS, Kwak C, Park K, Ahn H: Laparoscopic nephrectomy for tuberculous nonfunctioning kidney: comparison with laparoscopic simple nephrectomy for other diseases. *Urology* 60: 411-414, 2002.
34. Cairns HS, Leaker B, Woodhouse CR, Rudge CJ, Neild GH: Renal transplantation into abdominal lower urinary tract. *Lancet* 338: 1376-1379, 1991.

Deri Tüberkülozu

*Eser GÜRDAL YÜKSEL**

Deri tüberkülozunun neden olduğu cilt lezyonları tüberküloz etkeninin bulunmasından çok önce tanımlanmıştır. Bu lezyonların patolojik özellikleri hastanın immün direncine ve yaşına bağlı olarak değişir.

Tüberküloz etkeni deride başlıca iki biçimde lezyona neden olur:

1. Gerçek Deri Tüberkülozu (Kutanöz Tüberküloz): Etkenin deriyi doğrudan tutan formudur. Etken eksojen veya endojen kaynaklı olabilir.
2. Tüberkülidler: Deri tüberkülozu dışındaki tüberkülozun deri lezyonları olarak tanımlanabilirler.

Eksojen bulaş, enfekte dokudan vücut sıvıları aracılığıyla otoinokülasyon sonucu; endojen bulaş ise, lenfojen ve hematojen yayımla olur.

DERİ TÜBERKÜLOZLARINDA SINIFLANDIRMA:

1. Gerçek Deri Tüberkülozu (Kutanöz Tüberküloz)

A- Eksojen Kaynak

Tüberküloz Şankrı (Primer Tüberküloz Kompleksi)

Tüberkülozis Verrukoza Kutis (Warty Tüberkülozis)

Lupus Vulgaris

Orifisyal Tüberküloz

B- Endojen Kaynak

Hematojen/Lenfojen Yayım

Lupus Vulgaris

Derinin Akut Milier Tüberkülozu

Tüberküloz Gomu (Metastatik Tüberküloz Absesi)

Orifisyal Tüberküloz

C- Otoinokülasyon/Doğrudan Temas İle Bulaş

Orifisyal Tüberküloz

Skrofuloderma

Lupus Vulgaris

Warty Tüberküloz

2. Tüberkülidler

Papulonekrotik Tüberkülid

Liken Skrofulosorum

Eritema Induratum

Eritema Nodosum

Lupus Miliaris Disseminatus Faciei

Tüberkülid Benzeri Rosacea

Likenoid Tüberkülid

KUTANÖZ TÜBERKÜLOZ

TÜBERKÜLOZ ŞANKRI (PRİMER TÜBERKÜLOZ KOMPLEKSİ)

Tüberküloz şankrı, tüberküloz basili ile daha önce duyarlanmamış bireylerde (ki bunlar genellikle çocuklardır) hasarlı deriden etkenin eksijen yolla inoküle olması sonucu primer enfeksiyonun gelişmesi ile olur. İnokülasyondan 2-4 hafta sonra, lezyon ülsere olan sert bir nodül biçiminde başlar. Nodülün kenarları keskinden, düzensize kadar değişen yapıda olabilir, 5 cm çapa ulaşabilir ve genellikle tektir. Ülser duyarlı değildir. Lokal lenf nodları büyümüştür ve lenf damarlarında enflamasyon olabilir. Lezyonlar genellikle yüzde veya ekstrenitelerde travmatik alanın etrafında olmakla beraber, nadiren konjoktiva, oral mukoza, anüs, genital bölgede de görülebilir. Beraberinde hafif derecede sistemik belirtiler olabilir. Başlangıçta negatif olan PPD ilerleyen dönemlerde pozitifleşir. Lezyon bir kaç ayda skar bırakarak iyileşir. Tüberküloz şankrı nadiren lalal ya da hematojen yayımla lupus vulgaris, skrofuloderma veya milier tüberküloza neden olabilir.

Tüberküloz şankrının tipi biopsi ile belirlenir. Lezyonun oluşmasından 3-6 hafta sonra patolojik olarak tipik tüberkül yapısı görülür. Ziehl Nielsler boyama ile basil kolayca saptanır.

TÜBERKÜLOZİS VERRUKOZA KUTİS (WARTY TÜBERKÜLOZ)

Tüberküloz şankrı gibidir. Farkı, lezyonun daha önce enfekte olmuş bireylerde eksojen reenfeksiyon sonucu oluşmasıdır. Kızıl kahverengi veya mor bir papül veya papülopüstül biçiminde başlar ve çevreye doğru genişler. Üzerinde çatlaklar olabilir. Genellikle tek veya iki lezyon olur ve lenfadenopati eşlik etmez. Lezyonlar genellikle travmatik bir alanın kenarında asemptomatik olarak başlar. Ancak her zaman travma olmayabilir. Lezyonlar ellerde, bileklerde, ayak

sırtında, dizlerde, ayak bileklerinde, kalçalarda görülebilir. Yetişkinlerde ellerde, çocuklarda ayaklarda daha yaygındır. Doktorlar, veterinerler ve kasaplarda mesleki maruziyete bağlı olarak daha sık görülür. Lezyonlar uzun zaman içinde spontan olarak iyileşebileceği gibi yavaş progres de gösterebilir. İyileşmenin ardından atrofik skarlar kalır. Orta ve yüksek derecede immün direnci olanlarda görülür. PPD testi pozitifdir. Lezyonlar lupus vulgaris, viral siğil, tersiyer sifilis, derin mantar enfeksiyonları ve hipertrofik liken planus'tan ayırilmelidir.

Patolojik olarak epidermiste ve dermiste değişiklikler vardır. Epidermiste hiperkeratoz, akantoz ve papillamatoz gelişir. Dermisin üst tabakalarında inflamasyon vardır. Orta tabakalarında ise nekroz ve dev hücreli veya hücresiz tüberkül oluşur. Özel boyama ile basil gösterilebilir.

LUPUS VULGARİS

Nadiren eksojen ama genellikle primer odağın saptanamadığı endojen bir kaynaktan yayım sonucu ve orta ya da yüksek derecede imünitesi olanlarda gelişir. Deri tüberkülozunun en yaygın ve en fazla değişkenlik gösteren, kronik, ilerleyici ve dokuyu tahrip edici bir formudur. Lezyonlar kızıl kahverengi veya mavimsi papüller biçiminde başlar. Bunlar birleşerek yılankavi kenarları olan plak formuna dönüşmeye meyillidirler. Merkezde skar bırakarak çevreye doğru büyürler ve klasik olarak elma jölesi renginde nodüller olarak tanımlanırlar. Bu sarımsı kahverengi nodüller diaskopla deriye bastırıldığında görülebilir. Diğer klinik varyasyonları hipertrofik, ülseratif, vegetatif, papüler, nodüler ve mukozal lezyonlar olarak sıralanabilir. Avrupa'daki olguların % 80'i yüz boyun ve burun çevresinde görülür. Akciğer, lenfadenit, kemik ve eklem tüberkülozu ile birlikte görülebilir. Uzun süren olgularda, skar, deformite, squamöz cell ca, bazal cell ca veya sarkoma gelişebilir. Diskoid LE, sarkoidoz, lepra, lupoid laişmaniazis, tersiyer sifilis, derin fungal ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, granülomatöz rosacea ve wegener granülomatosis'inden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Patolojik olarak lezyonlar dermis ve epidermistedir. Tipik tüberkül yapısının olmasına karşın basil genellikle gösterilemez.

ORİFİSYAL TÜBERKÜLOZ

Endojen tüberküloz enfeksiyonu olan hastanın ekspektore veya ekskrete ettiği tüberküloz basillerinin otoinokülasyonla vücut orifisleri etrafında lezyon meydana getirmesidir. Sarımsı kahverengi nodüller ağırlı ülseratif lezyonlar içerir. Ülserler, ağız, burun, anüs, vagina ve üriner meada (hatta sert damakta) mukokutanöz kenarlarda gelişir. Daha çok immün direnci oldukça düşük kişilerde görülürler. Genellikle pozitif olan PPD ileri dönemlerde negatifleşebilir. Patolojik değişiklikler genellikle dermisin derin tabakalarındadır ve nonspesifik olabilir. Ancak basil gösterilebilir. Spontan iyileşme olmaz. Ayırıcı tanıda aftöz lezyonlar, maligniteler, mantar enfeksiyonları ve sifilis düşünülmalıdır.

DERİNİN AKUT MİLİER TÜBERKÜLOZU

Genellikle primer enfeksiyon odağından basilin hematojen yayımı sonucu deride yaygın döküntü biçiminde lezyonların oluşmasıdır. Primer odak genellikle akciğerdedir ve multipl organ tutulumu deriyi de içerir. Lezyonlar topluğne başı büyüklüğünde, birbirinden ayrı, mavimsi kırmızı papüller biçiminde, sıklıkla merkezinde veziküller olan ve göbeklenme gösteren lezyonlardır. Genellikle 20-30 papül bir arada bulunur. Lezyonlar kahverengi bir halka ile çevrili beyaz bir skar bırakarak iyileşir. İyileşme 4-6 hafta sürer. Genellikle bağışıklık sistemi zayıf kişilerde görülür ve ppd negatiftir. Patolojik olarak dermiste nonspesifik nötrofilik infiltrasyon saptanır. Lezyonun nekrotik merkezinde basiller gösterilebilir.

TÜBERKÜLOZ GOMU

Tüberkülozun hematojen yayımı sonucu ortaya çıkar. Gergin olmayan, fluktuasyon veren subkutan abseler şeklinde başlar. Daha sonra etrafında mavi kırmızı haleler olan ülserler ve sinüsler oluşur. Bazen yüzey verrüköz olur. Gövde, saçlı deri veya ekstremitelerin herhangi bir yerinde görülebilir. Gom immünitesi düşük kişilerde görülür. PPD genellikle pozitiftir. Histolojisi nonspesifik olabilir. Basil tespit etmek genellikle zordur.

SKROFULODERMA

Lenf nodları, kemikler gibi enfeksiyon odaklarından komşuluk yoluyla yayım sonucu gelişir. Nodüller deri renginde, asamptomatik, plak tarzında veya yumuşak olur. Ülsere ya da sinüs formu veya fistüller gösterebilirler. Genellikle boyun çevresinde, daha az sıklıkta da aksiller bölgede yerleşir. Hipertrofik skarlar bırakarak iyileşirken bir taraftan da yeni nodüller oluşarak yıllarca sürebilir. Genellikle immün direnci düşük kişilerde görülür ancak PPD pozitiftir. Patolojik olarak lezyonun çevresinde abse formasyonu görülür. Ülserasyon epidermistedir. absenin altında ve periferinde bazen nekroz gösteren tüberkül saptanır. Basil genellikle tesbit edilir. Ayırıcı tanıda aktinomikozis, sporotrikozis ve atipik mikobakteriel enfeksiyonlar düşünülmelidir.

TÜBERKÜLİDLER

Tüberkülidlerin varlığı tartışmalıdır. Tam olarak kanıtlanmış olmamakla birlikte, yüksek ya da orta derecede immünitesi olan bir kişide tüberküloz basili veya toksininin hematojen yayımına bağlı olarak gelişen bir hipersensitivite reaksiyonu oldukları iddia edilmektedir. Buna göre tüberkülid ekstrakutanöz tüberküloz enfeksiyonuna karşı kutanöz immünolojik bir cevaptır. Genellikle aktif bir tüberküloz odağı saptanamaz. Kültürde de genellikle üreme olmaz. Tüberkülidler içinde papülonekrotik tüberkülid ve liken skrofulosorum derideki değişikliklerin en dikkati çekenlerini oluşturur.

PAPULONEKROTİK TÜBERKÜLİD

Klasik tanımlama, simetrik, eritematöz, kabuklu papüller erupsiyon gösteren, ülsere veya püstüler merkezi olan lezyonlar biçimindedir. Lezyonlar 2-8 mm boyutlarındadır. Bazı lezyonlar iyileşirken diğerleri aktive olmaya devam eder. Erupsiyonlar aylar yıllar sürebilir.

Lupus vulgaris lezyonları papulonekrotik tüberkülid lezyonlarından ortaya çıkar. Papüller kolların, bacakların, kulakların, yüzün, kalçaların ya da penisin ekstensör yüzünde gelişir. Genellikle orta ya da yüksek derecede immün direnci olan genç erişkinlerde görülür. Antitüberküloz tedavi ile lezyonlar 1-2 ayda iyileşir. Teorik olarak tanı hastada diğer organ tüberkülozunun varlığı, PPDnin kuvvetli pozitifliği ve tedaviye cevapla konur. Bununla beraber ancak hastaların % 30-40'ında aktif tüberküloz gösterilebilmektedir. Deri lezyonlarında tahmin edilen etyoloji, basilin hematojen yayımının neden olduğu Arthus fenomeni ve gecikmiş hipersensitivitedir. Patolojik olarak lenfositik vaskülitik bir proses olarak tanımlanır. Mikroskopik olarak basil bulunamaz ancak PCR tekniği ile varlığı kanıtlanabilir. Prurigo simpleks, papüler egzama, follikülitler, lökositoklastik vaskülit, akut likenoid pitriazis ve sekonder sifilisten ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

LİCHEN SKROFULOSORUM

Halen gerçek tüberkülid olarak değerlendirilmektedir. Nadir görülen bir formdur. Kemik veya lenfoid doku tüberkülozu olan çocuk veya erişkinlerde görülür. Küçük, birleşme eğiliminde, gri-beyaz veya gri-kahverengi likenoid papüllerdir. Lezyonlar daha çok gövdede olmakla birlikte; boyunda, kollarda ya da jeneralize de olabilirler. PPD kuvvetli pozitif genç erişkinlerde daha fazla görülür. Lezyonlar spontan olarak iyileşebilir ve yeniden tekrarlayabilir. Patolojik olarak yüzeysel dermal granülomlar görülür. Kazeifikasyon nekrozu olmayabilir. Lezyonun kutanöz sarkoidozdan ayırımı bu anlamda mümkün değildir. Likenoid drug eruption, keratosis spinulosa, liken nitidus, sarkoidoz, likenoid sifilis ve eruptive syringoma'dan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

ERİTEMA İNDURATUM (BAZİN HASTALIĞI)

İlk defa 1861'de tüberkülozla birlikte tanımlanan eritema induratum'un günümüzde tüberkülozla birlikteliği halen tartışmalıdır. Yağ nekrozunun eşlik ettiği subcutanöz arter ve venlerin kronik benign vaskülitidir. Lezyonlar mavikırmızı, ülsere 1-2 cm lik nodüllerdir. Aniden ağrılı bir şekilde ortaya çıkarlar. Simetrik olarak kollarda, bacaklarda, kalçalarda ve daha çok genç kadınlarda tanımlanmıştır. 3-4 ayda spontan olarak iyileşebilmelerine karşın yıllarca da sürebilir. Tüberkülozla birlikte olan bütün olgularda PPD kuvvetle pozitifdir. Patolojik görünüm nodüler vaskülit biçimindedir. Basil bulunamaz. Eritema nodozum ve diğer nodüler vaskülitlerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

ERİTEMA NODOZUM

Genellikle kadınlarda ve bacaklarda görülen, klinik olarak eritema induratum benzeyen yumuşak, kırmızı nodüllerdir. Farklı olarak bacakların ön yüzüne yaygın olarak yerleşir ve ülsere olmaz ve nadiren tüberkülozla birliktedir. Patolojik olarak bir septal pannukilittir.

BCG AŞILAMASI

BCG, kişileri mikobakterium tüberkülozis'e karşı immünize etmek için attenuue bowin ikcobacterilerin injeksiyonu biçiminde uygulanan bir aşıdır. Aşılananların çoğunda 5-6 hafta içinde PPD pozitifleşir. Enjeksiyon alanında 10-14 gün içinde bir papül gelişir ve 6 haftada ülsere olur. Skar bırakarak iyileşir. Bölgesel lenf nodları geçici olarak tutulabilir.

Aşı komplikasyonları nadirdir. Deri komplikasyonları lokal ya da generalize formda olabilir. Enjeksiyon bölgesinde keloid, anormal büyük ülser, subkutanöz abse, epitelyal kist, egzamatöz reaksiyon, granülomatöz reaksiyon, lupus vulgaris veya warty tüberküloz gelişebilir. Daha generalize deri lezyonları ise eritema nodozum, tüberkülidler, skrofuloderma ya da nonspesifik hemorajik erupsiyonlar biçimindedir. Olası sistemik komplikasyonlar ise lenfadenitler, osteidler, hepatik disfonksiyon, anafaksi, grip benzeri semptomlar, metastatik tuberculosis foci ve immün yetmezlikli hastalarda fatal disseminasyondur.

TANI VE TEDAVİ

Semptomların deri lezyonlarıyla birlikte ortaya çıkmasına karşın, hastadan hastaya değişiklikler göstermesi tanıda önemli bir problemdir. Subkutanöz dokuyu da içerecek biçimde cilt biopsisi her olgu için gereklidir. Alınan örnekte histolojik incelemenin yanısıra kültür ve direkt boyama ile mikroorganizma aranmalıdır. Günümüzde PCR bu uygulamanın yerine rutine girecek gibi görünmektedir. Ek olarak atipik bakteriel enfeksiyonlar ve mantar enfeksiyonlarının ayırıcı tanısına yönelik doku kültürleri de yapılmalıdır. Deri dışı diğer organ tüberkülozları araştırılmalıdır. Bazen antitüberküloz tedavi ile lezyonun iyileşmesi de bir tür tanı yöntemi olarak kullanılır.

Tedavi ilk iki ayı 4'lü, sonrası 2'li olmak üzere 6 aylık bir süreyi içerir. INH, Pirazinamid, Rifampisin ve etambutol (veya streptomisin) ile başlayan 4'lü kombinasyon tedavisi ilk iki aydan sonra İzoniazid ve Rifampisinle ikili tedavi biçiminde 6 aya tamamlanır.

Adjuvan cerrahi tedavi kutanöz tüberkülozda yardımcı olabilir. Direnaj, debridman veya her ikisi birden, skrofuloderma, orifisyal tüberküloz ve tüberkülozis gumma'da iyileşmeyi hızlandırabilir. Erken lupus vulgaris olgularında cerrahi eksizyon yapılabilir. İlerlemiş lupus vulgaris olgularında ise plastik cerrahinin yardımını istemek daha doğrudur.

KAYNAKLAR

1. Barnett D. Papulonecrotic Tuberculids. Barrett et al (Eds). e-Medicine <http://www.emedicine.com/DERM/topic310.htm>
2. Chong LY. Cutaneous tuberculosis and atypical mycobacterial infection. Pinto C., Leite L, Pinto J (Ed): Handbook of dermatology and venerology. <http://www.hkmj.org.hk/skin/tbskin.htm>. Chapter 16, 2nd edition 2003.
3. Goldman G, Bologna JL. Recognizing cutaneous signs of tuberculosis. http://articles.findarticles.com/p/articles/mi_m0BSO/is_9_22/ai_79004640. The Journal of Respiratory Diseases, 1995.
4. Iseman MD. Klinisyenler için tüberküloz kılavuzu (Çeviri: Özkara Ş). Nobel Tıp Kitabevi, 2002, s. 145-187.
5. Musgrave N. Granulomatous Skin Conditions. Sullivan Nicolaides Pathology. <http://www.snp.com.au/publications/pdf/synopsis%2031.pdf>, issue 31, Dec. 2003.
6. Pomeranz MK, Orbuch P, Shupack J, Brand R. Mycobacteria and the skin: Rom WN, Garay S (Ed): Tuberculosis. Boston New York Toronto London, Little Brown Company, 1996, pp: 657-668.
7. TC. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Tüberküloz hastalarının tanı tedavisi ve izlenmesi. Ankara, 1998.

Tüberkülozda Tedavi

Tüberkülozda Tedavi Prensipleri

*Mehmet KARADAĞ**

Robert Koch tarafından 24 Mart 1882 tarihinde basilin gösterilmesiyle bir enfeksiyon hastalığı olduğu kesinleşen tüberküloz için, asırlar boyu denenen tedavi yöntemlerinin günümüzde sadece nostaljik bir değeri vardır. Son bilgilerimize göre tüberküloz tedavisinde en önemli faktör, tüberküloz basilini yok edecek olan ilaçlardır. Dinlenme, beslenme ve iklim gibi faktörlerin etkileri çok önemli değildir (1).

Tüberküloz basilinin tanınmasından sonra araştırılan tedavi yöntemleri de uzun yıllar yüz güldürücü olamamıştır. 1944 yılında streptomisin'in keşfi modern tedavinin başlangıcını oluşturmuştur. Ancak tek ilaçla tedavinin tüberküloz sorununu çözemeyeceği kısa sürede anlaşılmış, ilaca dirençli olgular saptanmaya başlamıştır. Tedaviye eklenen diğer ilaçlarla SM, INH, PAS kombinasyonu büyük oranda başarılı olmuştur. RF, MPZ gibi yeni ilaçların tedaviye eklenmesiyle de tüberküloz % 100 tedavi edilebilir bir hastalık konumuna gelmiştir. Ancak 1970'lerde tedavide başarılı örnekler sergilenmesi tüberküloz sorununun çözümü için yeterli olamamıştır. Etkili ilaçların doğru şekilde, yeterli süre uygulanmasındaki güçlükler soruna yeni boyutlar getirmiştir. Bugün dünya nüfusunun % 32'si tüberküloz basili ile enfektedir, her yıl yaklaşık 8 milyon kişi tüberküloza yakalanmakta ve yaklaşık 2 milyon insan ölmektedir (2). Bu durumda tüberküloz günümüzde de şaşırtıcı bir şekilde Dünya'daki en öldürücü enfeksiyon hastalığı olma özelliğini devam ettirmektedir. Bu sorunun çözümü için önce tedavi prensiplerinin gözden geçirilmesi, sonra uygulamadaki eksiklik ve yanlışlıkların düzeltilmesi gereklidir.

TEDAVİ PRENSİPLERİ

Ülkemizde uzun yıllar başarılı örnekler sergileyen tedavi prensiplerinden bazıları bugün için de geçerliliğini korumaktadır. Buna göre:

1- Hastalara ilaçlar tek başına yani monoterapi şeklinde verilmemelidir. Kombine ilaç kullanılmalıdır.

2- İlaçlar seçilirken basillerin duyarlı olduğu ilaçlar tercih edilmelidir.

3- Aynı organ üzerine toksik etkisi olan ilaçlar zorunlu haller dışında bir arada kullanılmamalıdır.

* Prof. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD. Öğretim Üyesi

4- Bir günde alınacak ilaçların tamamı (bir engel yok ise) bir defada içilmelidir.

5- İlaçlar düzenli ve aralıksız olarak kullanılmalıdır.

6- Tedaviye yeterli süre devam edilmelidir.

Tüberküloz tedavisinde ilaçlardan beklenen yararlar;

1- Erken bakterisidal aktivite,

2- Direnç gelişimini önleyici aktivite

3- Hastanın vücudundaki basilleri sterilize edici aktivitedir. Bunların sağlanması için, bu özellikleri taşıyan bir dizi ilaç bir arada ve yeterli süre kullanılır. Sonuçta hastada kür sağlanır ve nüks etme olasılığı son derece düşüktür.

Tedavi rejimleri iki dönemlidir: başlangıç dönemi ve idame dönemi (3).

Başlangıç dönemi Hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Bu dönemde dört ilaç (nüks ve tedaviyi terkten dönenlerde 5 ilaç) kullanılır. Bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivite sözkonusudur. Genellikle 2 ay sürer. Bu dönemde tedavi bırakılırsa, tedavi başarısızlığı olabilir ve ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir.

İdame dönemi: Bu dönemde sterilizasyon gerçekleştirilir. Yani, zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller temizlenir. Yeni olgularda genellikle 4 ay sürer. Bu dönemde tedavi terkedilirse, nüks gerçekleşebilir ve genellikle basil ilaçlara duyarlıdır.

TEDAVİDEKİ SORUNLAR

Tüberküloz mücadelesinde başarısızlıklar, tanı, tedavi ve takip aşamalarındaki aksamalardan kaynaklanmaktadır. Dünya sağlık örgütü özellikle gelişmiş ülkelerde 1980 ortalarından itibaren tüberkülozda yeni bir artışa dikkat çekmiş ve bunun için 4 etkenden bahsetmiştir.

Dünya sağlık örgütüne göre tüberkülozun artışına etkili olan faktörler şunlardır;

1- Hükümetlerin hastalığı ihmal etmeleri sonucunda tüberküloz kontrol sistemleri kötüleşmiş ve hatta birçok yerde kaybolmuştur.

2- Kötü yönetilen ya da doğru yaklaşımların uygulanmadığı tüberküloz kontrol sistemleri hastalığın artışı yanında ilaca dirençli tüberkülozun artışına da yol açmıştır.

3- Tüberküloz ve HIV'in birlikte olduğu hallerde, HIV'in endemik olduğu yerlerde tüberküloz patlayıcı artış yapmıştır.

4- Nüfus artışı tüberküloz olgularının sayılarında artışa yol açmıştır (4).

Bu bilgiler tüberküloz kontrol sistemlerinin ve tedavi prensiplerinin yeniden gözden geçirilmesini gündeme getirmiştir.

Mevcut uygulamalarda eksik tanı nedeniyle toplumda tedavi görmeyen hastaların olması, tanı konmuş hastaların tedaviye uyumsuzluğu mutlak çözülmesi gereken sorunlardır.

ÇÖZÜM ÖNERİLERİ – DOTS

Dünya sağlık örgütü tüberküloz sorunu nedeniyle tarihinde ilk defa bir hastalık için acil durum ilan etmiştir. Bu sorunun çözümü için bir strateji geliştirmiş ve tüberküloz kontrol stratejisi olarak bütün ülkelere doğrudan gözetimli tedavi stratejisini (Directly Observed Treatment Shortcourse) (DOTS)'u önermiştir (3).

DOTS, şu unsurlardan oluşur (5):

a) TB kontrol aktivitelerinin sürekliliğini ve bütünlüğünü sağlamak için hükümetin kararlılık içinde olması.

b) Sağlık kurumlarına kendileri başvuran semptomlu hastalarda balgam yayma mikroskopisi yaparak pasif olgu bulma.

c) En azından bütün yayma pozitif olgular için, altı-sekiz aylık rejimler kullanarak standart kısa süreli ilaç tedavisi uygulamak.

d) İyi olgu yönetimi; bütün balgam pozitif yeni olgularda başlangıç dönemi süresince, RF (rifampisin) içeren rejimlerde idame döneminde ve bütün yeniden tedavi rejimlerinde doğrudan gözetimli tedavi (DOTS) uygulamayı gerektirir.

e) Gerekli bütün anti-TB ilaçların düzenli, kesintisiz sağlanması.

f) Her hasta için olgu özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve TB kontrol programının bütününe performansını değerlendirmeye olanak sağlayan standart bir kayıt ve raporlama sistemi.

DOTS-Plus ise, çok-ilaca dirençli TB'un (MDR-TB) önemli boyutlarda olduğu bölgelerde önerilen stratejidir. DOTS stratejisinin başarıyla uygulanmasına ek olarak ikinci-grup TB ilaçlarının kullanılmasını içeren bir yaklaşımdır. "DOTS-Plus" yaklaşımında, başarılı DOTS uygulaması ile yeni MDR-TB olgularının ortaya çıkması önlenirken, varolan MDR-TB olgularının da tedavi edilmesini sağlamak amaçlanır. Ülkemizdeki mevcut uygulama, bu özelliktedir.

DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ (DOTS) NEDİR?

DOTS, tüberküloz hastalarının planlanan tedavi süresi boyunca ilaçlarını içtiğinden emin olabilmek için hastanın tüm tedavi süresince ilaçlarının her dozunu denetleyen bir görevli ya da sorumlu kişinin gözetiminde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi şeklidir.

DOTS uygulamasına geçilen bölgelerde hastanın tedavisini düzenlemek için önce hasta ile görüşülür; planlama yapılır. Eğitim çok önemlidir. Hekim,

tedavi başlanan her hastaya önce hastalığın özellikleri, tedavinin özellikleri, kullanılan ilaçların yan etkileri ve tedavinin sürekliliği konusunda temel bir eğitim vermelidir. Tedavi uygulamasına ve ilaçlara bundan sonra başlanmalıdır.

Tedavinin önemli bir ayağı da sağlıklı kayıt sistemidir. Bunun için hastanın ev adresi ve telefonundan başka, iş adresini ve en az bir yakınının da adresini ve telefonunu almak gerekir; mümkünse ev ziyareti ile adresi kesinleştirmek iyi olur.

Doğrudan gözetimli tedavinin gözetim planı hasta ile birlikte hastanın özellikleri gözönünde bulundurularak yapılır. Bu gözetim planı yapılırken hastanın sosyal durumu, medeni hali, ikamet ettiği yer, yaşı, cinsiyeti, işi ve diğer özellikleri göz önünde bulundurularak hastaya en uygun gözetim şekli tespit edilir. DOTS'dan kesinlikle ödün verilmemeli, bu kararlılık hastaya gösterilmelidir. Gözetim planında ilaçların nerede, ne zaman, nasıl ve kimin tarafından içirileceği belirlenmelidir. Gözetim elemanı belirlendikten sonra doktor, hasta ve gözetim elemanı birlikte görüşme yaparlar. Gözetim uygulayıcısının onayı alındıktan sonra hastanın ilaçları ve gerekli formlar gözetim uygulayıcısına teslim edilir.

Gözetim uygulayıcısı olarak dispanser elemanlarının seçilmesi tercih edilmelidir. Dispanserlere ulaşılacak bölgedeki hastaların ilaçları, gözetimli olarak dispanserde içirilmelidir. Bu hastalar hergün dispansere gelerek (intermittant tedavide haftada 2 ya da 3 gün) ilaçlarını doktor, hemşire, sağlık memuru gözetiminde, hafta sonu ilaçlarını ise bir aile üyesi gözetiminde içmelidirler. Çeşitli nedenlerle hastanın dispansere gelmesi zor ise dispanser çalışanı hastanın evine, işyerine veya birlikte belirledikleri bir yere giderek ilaçlarını içirmelidir.

Dispanserlerin yeterli sıklıkta olmadığı bölgelerde ya da hastanın dispansere değil de bir sağlık ocağına yakın oturduğu durumlarda, ilaç içirme yine hastanın özelliklerine ve yapılan gözetim planına göre sağlık ocağında, hastanın evinde, belirlenen herhangi bir yerde sağlık görevlisi gözetiminde yapılabilir. Daha küçük yerleşim birimlerinde yer alan sağlık evlerindeki ebeler, doğrudan gözetimli tedaviyi verebilecek kişiler arasındadır.

Herhangi bir sağlık kuruluşu ya da sağlık görevlisine ulaşmanın zor olduğu bir bölgede oturan hastalarda, köyün içine, öğretmeni, imamı, bakkaı, muhtarını gibi kişiler gözetmen olarak eğitilerek görevlendirilebilir. Bu kişilerin belirlenmesinde hastaya danışılarak karar verilmesi ve gözetmen olacak kişinin gönüllü olması gerekmektedir. Bu kişiler küçük bir hediye, bir yazı ile veya ziyaret edilerek onurlandırılabilir ve motivasyonları sağlanabilir.

Aile üyeleri arasındaki bağ hataların gizlenmesine neden olabilir. Bu nedenle bir aile üyesinin gözetmen olarak seçilmesi genellikle en son tercih edilen yöntem olmalıdır. Zorunlu olarak bir aile üyesi gözetmen olarak seçilmişse bu gruptaki hastaların ve gözetmenlerin sık denetlenmesi asla ihmal edilmemelidir.

Tüberküloz hastalarının takip ve kontrolleri aylık periotlarla yapılmalıdır. Bu kontrollerde mutlaka dikkatli bir anamnez alınmalı, klinik değerlendirme ve bakteriyolojik inceleme yapılmalı ve kaydedilmelidir.

Anamnezde; hastanın başlangıçtaki yakınmalarındaki değişiklikler, düzelme durumu, yeni yakınmalarının olup olmadığı sorularak kaydedilmelidir. İlaç yan etkileri konusunda sorgulanmalı, ek hastalıklarının durumu değerlendirilmelidir.

Fizik muayene her kontrolde yapılmalı ve bulgularında bir değişiklik olup olmadığı incelenmeli ve değişiklikler kaydedilmelidir.

Radyolojik kontroller de aylık olarak yapılmalıdır. Radyolojik değişiklikler düzenli olarak kaydedilmelidir. Bazen iyileşen bir hastada, radyolojik düzelme olmayabilir bu nedenle sadece akciğer filmleriyle tedavinin izlenmesi yanlıştır.

Her ay balgam incelemesi yapılması idealdir. Balgam yayması her kontrolde mutlaka incelenmelidir. Çünkü tedavi basili öldürmek için yapılmaktadır ve başarı ya da kür sağlamak ancak basilin temizlenmesi ile olur. Her ay balgam tetkiki yapılamayan hastalarda en azından yeni olgularda başlangıçta, ikinci ay bitiminde (ikinci ayda pozitif ise üçüncü ayda), beşinci ayda ve tedavi bitiminde mutlaka balgam incelemesi gerekir. Nüks ve tedaviyi terkten dönenlerde, standart tedavi veriliyorsa, en azından ikinci ay sonunda, üçüncü ay sonunda, beşinci ay sonunda ve tedavi bitiminde balgam bakılmalıdır.

Tedavinin başlangıç döneminin sonunda (ikinci ayın sonunda) hala balgam yaymasında ARB pozitif ise, başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay uzatılır; üçüncü ayın sonunda yayma negatif ise idame tedavisine geçilir; ARB pozitif ise hastanın balgamı duyarlılık testi için laboratuvara gönderilir ve aynı ilaçlarla tedavi sürdürülürken hasta, uzman bir merkeze danışılır.

Hastanın ilaç duyarlılık testi bekleniyorsa, sonuç gelene kadar (en fazla 3 ay) başlangıç dönemi tedavisi sürdürülür.

Tedavinin beşinci ayında balgam yaymasında basil pozitif ise (hiç negatifleşmemişse, başlangıçta negatif iken pozitifleşmişse, tedavi ile negatifleştikten sonra pozitifleşmişse) ya da klinik-radyolojik iyileşme olmamışsa hasta dirençli tedavi yapan özel bir merkeze sevk edilir, bu arada tedavi aynen sürdürülür.

Hastanın tedavisi sırasında dispenserde çözümlenemeyen ciddi bir sorunla karşılaşıldığında da uzman bir merkeze danışılır.

DOTS uygulamasında başlangıçta yayma pozitif hastada idame dönemindeki bir negatiflik ile birlikte tedavi bitiminde negatifliğin saptanması **kür** olarak kabul edilir. Tedavi başarı ile sonlandırılmış olur. Hastanın tedavisi sonlandırılırken bir filminin çekilerek saklanması, daha sonraki başvurular açısından yararlı olur.

İyileşerek tedavisi tamamlanan hastaların 3., 6., 12., 24. aylarda kontrole gelmeleri önerilir. Bunun yanında tüberkülozla ilgili yakınmaları olursa gecikmeden başvurmaları önerilir. Hastaların dosya ve filmleri saklanır, imha edilmez (6).

Bugün ülkemizdeki verem savaş dispanserlerinde, ilaçlar hastalara aylık ya da iki aylık paketler halinde verilerek hastaların bunları düzgün bir şekilde içmeleri istenmektedir. Hastaların uzun süre ve fazla sayıda ilacı hiç aksatmadan içmesi çok zordur. Zaten yapılan büyük çaplı çalışmalar, bu yaklaşımla hastaların yaklaşık üçte birinin tedaviyi terk ettiklerini göstermektedir (6). Sonuçta tedavi başarısızlıkları ortaya çıkmakta, basil saçan hastalar toplumda serbestçe dolaşmakta ve gelişen ilaç dirençleri, tedavileri çok daha güç ve pahalı hale getirmektedir. Bazı hastalar da tedavi olma şansını kaybetmiş kronik hastalar haline gelmektedir. Tüberkülozdan ölümler artmaktadır (7).

DOTS uygulaması ile tedavi başarısı ve kür oranları artarken hastalık insidansı hızla düşmektedir. Bunun yanında nüks oranları, ilaç direnci oranlarının da düştüğü gösterilmiştir (8). Maliyet-etkililik analizlerinde de DOTS'un gözetimsiz tedaviden daha iyi olduğu gösterilmiştir (9).

DOTS uygulaması hastaneye yatış endikasyonlarını da sınırlandırmıştır. Yapılan çalışmalarda hastanede tedavi ile ayaktan tedavi arasında, hastanın bakteriyolojik, klinik, radyolojik iyileşmesi açısından olduğu gibi aile bireylerine bulaştırıcılık açısından da fark olmadığı gösterilmiştir (10). Önemli olan hastanın ilaçlarını düzenli olarak almasıdır. Ancak kronik, ilaç direnci olan, tedavi başarısızlığı olan, tedaviye uyumsuz hastalarla ayaktan tedavide sorunlar yaşanan hastalar ve evsizler sosyal endikasyon nedeniyle hastaneye yatırılmalıdır.

Ayrıca klinik tablo açısından yatış endikasyonları olan hastalar vardır. Genel durumu bozuk olanlar, hastalığı çok ilerlemiş olanlar, ağır ya da sık hemoptizisi olanlar, yatış gerektiren ek hastalığı olanlar, diyabeti olanlar (kontrol altına alınamayan ya da insülin kullanmayı gerektiren olgular), kronik böbrek ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar, ilaç alerjisi, ilaca bağlı hepatit ve diğer hastane tedavisi gereken ilaç yan etkileri olanlar da mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:325-353.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA* 1999; 282:677-686.
3. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66:219-225.
4. World Health Organization. WHO Tuberculosis Programme: Framework for Effective Tuberculosis Control. 1994 WHO/TB/94.179.
5. World Health Organization. Stop TB, Communicable Diseases. An Expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis control. World Health Organization. Geneva, 2002. WHO/CDS/TB/2002.297.
6. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Ankara. 2003: 31-32.

7. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis. *JAMA* 1998; 279:943-948.
8. Pablos-Mendez A, Sterling TR, Frieden TR. The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *JAMA* 1996; 276: 1223-1228.
9. Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo R, Chaisson RE. Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA* 1995; 274:945-951.
10. Burman WJ, Dalton CB, Chon DL, et al. A cost-effectiveness analysis of directly observed therapy vs. self-administered therapy for treatment of tuberculosis. *Chest* 1997; 112: 63-70.
11. Toman K. Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Question and Answers. World Health Organization, Geneva. 1979: 122-129.

Tüberküloz Kemoterapisinde Kullanılan İlaçlar

*Dane EDİGER**

MAJÖR TÜBERKÜLOZ İLAÇLARI

İzoniiazid

İzoniiazid (İzotikotininik asit hidrazid) 1951 yılında geliştirilmiş olup, bu ilacın tedavi kombinasyonlarına girmesiyle tüberküloz tedavi edilebilen bir hastalık haline gelmiştir. Yalnız M. tuberculosis üzerine etkili olup tüm tüberküloz tedavi rejimlerinde diğer ilaçlarla kombine şekilde kullanılır.

Dorman tüberküloz basillerin üzerine bakteriyostatik, hızlı çoğalan basilere de bakterisit etki yapan bu ilacın etki mekanizması kesin bilinmemektedir. Özellikle kavite içerisinde olup hızlı çoğalan, hücre dışında bulunan ve dokularda makrofaj içinde bulunan basiller üzerinde etkilidir. Bakterilerde ortaya çıkardığı morfolojik değişikliklere ek olarak aside olan dirençlerini azaltır. İlacın alınması bakterinin üremesini durdurur, 2-3 gün içinde yavaş üremeye başlar.

Direnç gelişme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak diğer ilaçlara göre daha yavaş direnç gelişimi söz konusudur. Bu nedenle profilaksi amaçlı tek başına kullanılabilir. Minimum tüberkülostatik konsantrasyonu 0,015-0,025 mcg/ml'dir.

Mide-barsak kanalından çabuk ve kolay absorbe edilen ilacın biyoyararlanımı % 90'dır. Bir iki saatte en yüksek plazma yoğunluğuna ulaşır. Beyin omurilik sıvısında plazmadakine eşit oranda bulunur, ayrıca ciltte birikir ve anne sütüyle bebeğe geçer. Karaciğerde asetillenecek ve izonikotininik asite dönüşerek metabolize edilir.

Kullanım dozu erişkinler için aç karnına oral yolla günde 300 mg tek dozda önerilir. Çocuklarda doz 10-20 mg/kg'a kadar çıkarılabilir. Tüberküloz menenjit durumunda erişkinlerde klinik düzelme görülünceye kadar 600 mg/gün dozda verilebilir. İntermittent tedavide haftada 2 ya da 3 kez 15 mg/kg tek doz halde verilmektedir.

Ucuzdur ve kolay tolere edilir Yan etkileri ciltte döküntü ateş, sarılık % 2'nin altındadır. Daha seyrek olarak periferik ve santral siniri sistemi ilgili yan etkiler görülebilir. Ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, periferik nörit, optik nörit

* Yrd. Doç. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD. Öğretim Üyesi

optik atrofi yapabilir. Santral sinir sistemine toksik etki nedeniyle konvülsiyon, parestezi, baş ağrısı, öfori, bellek bozukluğu, uykusuzluk, kendini kontrol edememe şeklinde psöşik bozukluklar görülebilir.

Tedavinin ilk 4-8 haftası içinde ilacın hepatotoksik etkisine bağılı olarak karaciğer bozukluğu ortaya çıkabilir. Malnutrisyon, 35 yaş üstünde olmak ve aşırı alkol tüketimi bu riski arttırmaktadır. Hepatotoksitenin bulguları viral hepatitteki benzerdir. Serum transaminaz ve alkalin fosfotaz düzeyleri normalin iki katına çıkarsa ilacı geçici olarak kesmek gerekir. Ek olarak da 10-200 mg/kg piridoksin başlanır. İlacın kesilmesiyle bir süre sonra bulgular normale döner.

INH kullanımı fenitoin inaktivasyonu yapan karaciğer enzimlerini monoamin oksidaz, histaminaz ve diğere daimin oksidaz enzimlerini inhibe eder. Fenitoin alanlarda ilacın etkisinin artmasına bağılı olarak somnolans gibi merkez sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilir. Beyaz peynir, konserve balık gibi tiamin ve histaminden zengin gıdalarla beslenenlerde baş ağrısı, palpasyon ve dispne görülebilir. Difenilhidantoin, varfarin, karbamazepin'in inaktivasyonlarını azaltarak birikimlerine ve bunlara bağılı yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Ateş, kaşıntı ve kutanöz erupsiyonlar görülebilir.

Streptomisin (SM)

Streptomyces griseus'tan elde edilen aminoglikozid grubu antibiyotiktir. Düşük dozlarda bakteriyostatik, yüksek dozlarda bakterisid etki gösterir. Klinik dozlardaki etkisi daha çok bakteriyostatiktir. Tüberküloz odakları üzerinde süpressif etkisi vardır. Bakteri hücrelerine aktif transportla girer. Hücrenin ribozomu ile birleşerek protein sentezini engeller. Hücre dışındaki basillere, dolaşısıyla kavite içindeki ve kazeöz odaklardaki basillere etkisi daha fazladır.

Mide-barsak kanalından çok az absorbe edilir. Bu nedenle sadece paranteral olarak kullanılır. Plazma proteinlerine % 30'un altında bağlanır. Minimum tüberkülostatik konsantrasyonu 10 mcg/ml'dir. Enflamasyonlu zarlardan geçebildiği gösterilmiştir. Böbrek korteksinde plazmadakinin 10-50 katı konsantrasyonda birikir.

Vücuttan eliminasyonu böbrekler ve bir miktar da safra yoluyla olur. İdrardaki konsantrasyonu plazmadakinin 100 katına kadar çıkabilir. Renal klirensi 80-90 ml/dak'dır. Renal klirensi düşük olanlarda doz ayarlanması yapılmalıdır.

Günlük dozu yetişkinde 1 g (15 mg/kg), çocukta 20-40 mg/kg'dır. İntermittant tedavide haftada 2 veya 3 kez uygulanır. İntermittant tedavide haftada 2 veya 3 kez uygulanır. Kombine tedavi direnç oluşumunu tamamen önleyemez, ancak geciktirebilir. Uzun süreli kombine tedavilerde kolayca direnç gelişebilir.

Ototoksik ve nefrotoksik yan etkisi vardır. Ototoksik etkisi daha çok denge sistemi üzerine olmakla birlikte nadiren de olsa sağırılık görülebilir. Giderek artan baş dönmesi, progresif kaşıntı, nistagmus olabilir. Nefrotoksik etkisi diğer aminoglikozidler kadar belirgin değildir. Böbrekte proksimal tubuler yıkıma neden olabilir. Proteinüri, silindürü ve üremiye neden olabilir. Nadir de olsa, anafilaktik reaksiyon görülebilir. Enjeksiyondan sonra bulantı, baş ağrısı, kızarıklık, kusma ve hipotansiyonla kendini gösterir. Plazma SM dozu yüksek ise ağız çevresinde uyuşukluk, titreme ve kaşıntılar olabilir. Bu durumda doz bir miktar düşürülmelidir.

Etambutol (EMB)

Di- (1butonal) etilendiamin dihidroklorür'ün dekstro şeklin olan tüberkülostatik bir ilaçtır. Çoğalma dönemindeki mikobakteriler üzerine etkilidir. Dormant mikobakteriler üzerine etkisi yoktur. Antitüberküloz etkinliği INH ve RF'ye göre daha düşüktür ancak direnç gelişimini önlemek için kombinasyona eklenir.

Mide-barsak kanalından % 70-80 oranında, hızla absorbe edilir. Plazma proteinlerine % 10'dan az bağlanır. Plazmadaki maksimum düzeyine 2-4 saatte ulaşır ve eritrositler içine kolayca girip birikerek uzun süre yüksek kan düzeyinde kalır. Dozun % 75'i biyotransformasyona uğramadan böbreklerden atılır. Yalnızca M. tüberküloze etkili olan etambutol etkisini mikolik asitin hücre duvarına bağlanmasını inhibe etmek yoluyla hücre duvar sentezini bozarak göstermektedir. Ek olarak mikobakteri içindeki çinko ve bakırı bağlayarak etkisi olduğu da öne sürülmüştür. Bu etki mekanizmalarına yönelik olarak bakterinin geliştirdiği mutasyonlar da direnç mekanizmalarını oluşturmaktadır. Tek başına kullanılırsa diğer antitüberküloz ilaçlarda olduğu gibi etambutole de direnç gelişir ancak bu direnç INH'a göre daha geç ortaya çıkmaktadır. Beraberinde kullanılan ilaçlara direnç gelişimini azaltması ilacın değerini artırır ve antitüberküloz tedaviye direnç gelişmesini önlemek veya geciktirmek için eklenir.

Cünlük dozu bir defada, tedavinin ilk iki ayında 25 mg/kg, daha sonra 15 mg/kg olacak şekilde ağız yoluyla. Fraksiyone dozlar oküler toksik etkisini arttırmaktadır.

Yan etkileri az ve seyrek. Optik nörit; en belirgin yan etkisidir. Optik sinirin santral lifleri etkilenmişse görmede bulanıklaşma, görme keskinliğinde azalma ve kırmızı veya yeşil görme yeteneğinde kaybolma; periferik lifleri etkilenmişse periferik görme alanında daralma olur. Bu yan etki doza bağlı olarak ortaya çıkar; günlük 25 mg/kg kullanımında % 5.5 oranında görülürken 5 mg/kg dozda bu oran % 1'e düşmektedir. Görme bozukluğu ortaya çıkınca ilaç kesilmelidir. Bu durumda bulgular normale döner. Tedavi öncesi hastanın görme alanı ve renkli görme testlerinin yapılması ve tedavi süresince de tekrarlanması önerilir.

Hiperürisemi, nöropati, baş ağrısı, artralji ve ciltte alerjik döküntüler görülebilir. Renal yetmezliği olanlarda birikme eğilimi görülebilir ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Teratojenik etki saptanmamıştır. Gebelerde güvenle kullanılabilir.

Pirazinamid (PZA)

Nikotinamid'in analogu olan sentetik, etki mekanizması tam olarak bilinmeyen bakterisid etkili ilaçtır. Hem dormant, hem çoğalmakta olan, hem de monositler ve makrofajlar içindeki yavaş çoğalan bakteriler üzerine etkilidir. Kazeöz materyal içindeki bakterilere etkisi INH'tan fazla, RF'e denktir. Tedavinin ilk iki ayında kullanılmasının balgamı steril yaptığını gösteren çalışmalar vardır. Kısa süreli tedavi rejimlerindeki kombinasyonlara eklenmesi durumunda nüks oranını belirgin derecede düşürmektedir. Pirazinamidin N-morfolinometil türevi olan morfozinamid (MPZ) de vücutta pirazinamide dönüşerek etkili olur. Kullanımı oral yoldan 2-3 g/gün şeklindedir. Ülkemizde pirazinamid yerine ağırlıklı olarak bu preparat kullanılmaktadır.

Direnç gelişme mekanizması tam bilinmemekle birlikte duyarlı suşlarda pirazinamidi aktif metabolitine dönüştüren pirazinamidaz enziminin varlığı gösterilmiştir. Bu enzim genindeki mutasyonun dirençte rol oynadığı düşünülmektedir.

Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Tüm vücut doku ve sıvılarına dağılımı iyidir. Böbrek yoluyla atılır.

Etkin dozu oral olarak günde 5-7.5 mg/kg'dır. Kısa süreli rejimlerde haftada 3 gün 20-30 mg/kg dozunda kullanılır.

Hepatotoksik yan etkisi vardır. İntermittant uygulamada bu yan etki daha az görülmektedir. Bunun yanı sıra böbreklerde ürik asidin tübüler salgılanmasını engelleyerek hiperürisemi yapar ve bazen gut kliniğine neden olur. Ayrıca bulantı, kusma ve ateş görülebilir. Artralji oldukça sık görülen bir komplikasyondur. Tedavinin ilk iki ayında büyük ve küçük eklemlerde görülür. Bu, pirazinamidin bir metaboliti tarafından ürik asit atılımının inhibisyonuna bağlıdır. Genellikle aspirine cevap verir. Gut semptomları varsa allopurinol daha ekilidir.

Rifampisin (RFM)

Rifampisin tüberküloz tedavisinde INH'tan sonra ikinci önemli ilaçtır. 1966'da, *Streptomyces mediterranei*'den elde edilen rifampisin B'den türetilmiş bir antibiyotiktir. Bu grup antibiyotiklerin etki spektrumu dardır. Stafiloklar, anaerobik gram negatif bakteriler ve mikobakteri enfeksiyonlarında kullanılırlar. Bakteri hücreindeki DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimine bağlanıp RNA sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Dormant ve hızla çoğalan mikobakteriler üzerine etkilidir. Diğer antitüberküloz ilaçlara oranla rezistans gelişimi daha yavaştır.

M tüberkülozis'in üremesini 0,005-0,2 mcg/ml konsantrasyonlarda inhibe edebilir.

Rifampisin anne sütüne geçer. İdrar, ter, göz yaşı balgam gibi vücut sıvılarını turuncu-pembe boyar. Bu özelliği tedavi öncesi hastaya bildirilmelidir. Hayvanlarda teratojenik etkisi gösterilmiştir. Gebelere özellikle ilk trimestirde verilmemelidir.

Mide-barsak kanalından tam ve hızla absorbe edilir. Oral alımı takiben 2-4 saate plazmada maksimum düzeye ulaşır. PAS ile birlikte alınması absorpsiyonunu azaltır. Plazma proteinlerine % 60-90 arasında bağlanan ilaç esas olarak % 40-45'i karaciğer, % 30-40'ı böbrek yoluyla atılır. Genellikle iyi tolere edilir. Ağızdan 600 mg/gün tek doz halinde aç karnına kullanılır.

Ciddi yan etki riski % 4'den az bildirilmiştir. Yan etkileri seyrek olmakla beraber çeşitlidir. PAS ile birlikte kullanıldığında ince barsaktan absorpsiyonu azalır. Mide barsak kanalını tahriş eder ve buna bağlı olarak bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyareye neden olur. Kırgnılık, uyuşukluk, baş ağrısı ve ekstremitelerde ağrı yakınmalarına neden olabilir. İntermittant kullanıldığında yan etkiler daha belirginleşir. Grip benzeri belirtiler ortaya çıkabilir. Nadiren trombositopeni ve purpura görülebilir.

Hepatotoksik etki; Karaciğer yetmezliği, alkolizm ve ileri yaştaki hastalarda ve INH'la birlikte kullanıldığında ilacın eliminasyon yarı ömrü uzar ve hepatotoksik etki riski artar. Hepatositlerden bilirubin atılımını azaltarak bilirubinemiye neden olabilir Hepatosellüler zedelenme yapabilir ve buna bağlı olarak serum transaminazları yükselir.

İmmünolojik reaksiyonlar; intermittan olarak 600 mg/gün ya da 1200 mg gibi yüksek dozlarda kullanıldığında anti-rifampin antikorlar oluşturarak trombositopeni ve hemoliz, böbrek yetmezliği, influenza benzeri reaksiyona neden olabilir. Günlük total 600 mg'ın üzerindeki dozlarda lenfositlerin immün reaksiyon yeteneklerini azaltmasına bağlı olarak kullanıldığı sürece tüberküline olan duyarlılığı baskılar.

İlaç etkileşimleri; karaciğerde bazı mikrozomal enzimleri selektif bir şekilde indükler. Buna bağlı olarak bazı ilaçların eliminasyonları hızlanarak etkileri beklenenden az ortaya çıkar. Oral antikoagulan bir ilaç olan varfarin'in etkisini azaltır. Östrojenlerin yıkımını artırarak oral kontraseptiflerin etkisini azaltır, istenmeyen gebeliklere ve ara kanamalara neden olabilir. Oral antidiyabetiklerin (sülfonilüre), glukokortikoidlerin, opiatlar (metadon) ve trankilizanların (haloperidol, valium), immunosupresanların, antifungallerin ve metilksantinlerin yıkımını artırır. Kinidin ve digoksin metabolizmasını hızlandırır ve serum düzeylerini düşürür.

MİNÖR TÜBERKÜLOZ İLAÇLARI

Para-amino salisilik asit (PAS)

1946'da ilk defa tüberkülozda kullanılmaya başlanan PAS, sadece mikobakterium tüberkülozise etkili dar spektrumlu bir kemoterapötik ajandır. Folik asit biyosentezini etkileyerek bakteriostatik etki gösterir. Etkisi SM ve INH'a göre çok daha zayıftır. Tek başına kullanıldığında direnç gelişir. Geçmişte direnç gelişimini azaltmak amacıyla kombinasyonlarda yoğun olarak kullanılmasına karşın günümüzde EMB bu ilacın yerini almıştır. Günümüzde 2 yaş altı çocuklarda EMB'un görme ile ilgili toksik etkilerini tespit etmek güç olduğundan, yerine tercih edilebilmektedir.

Günlük doz oral yoldan fraksiyone olarak 150-300 mg/kg'dır. Mide barsak kanalından hızlı absorbe olur. Düşük miktarda anne sütüne geçer. Böbrekler yoluyla atılır. Tüm vücut ve sıvı dokularına kolayca yayılır. İltihaplı meninksten geçer.

Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare ve iştahsızlık, kaşıntı, cilt döküntüleri, eklem ağrıları ve eozinofili gibi yan etkiler görülebilir. % 5-10 oranda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Probenesid PAS'ın renal emilimini azaltarak, difenhidramin ise absorpsiyonunu bozarak serum konsantrasyonunu artırır. PAS digoksinin absorpsiyonunu azaltır, kristalüriye neden olabilir.

Tiasetazon (TH)

Tiyosemikarbazon türevi tüberkülostatik bir ilaçtır. Milier tüberkülozda ve akciğer dışı organ tüberkülozlarında etkisiz olmakla birlikte akciğer tüberkülozunda kombinasyonlarda uygulandığında terapötik etkisi kuvvetlidir ancak ciddi yan etkileri mevcuttur. Çocuklarda kullanılması önerilmez. Günlük dozu oral yoldan 150 mg'dır.

Bulantı, kusma, iştahsızlık, cilt döküntüleri, karaciğer bozukluğu, kemik iliği depresyonuna neden olur. Tedavi süresince kan tablosu ve serum transaminaz düzeyleri kontrol altında tutulmalıdır.

Etionamid, Protionamid

Etionamid ve protionamid kimyasal yapı olarak izonikotininik aside benzerler. Günümüzde tüberküloz tedavisinde önemlerini yitirmişlerdir. Mikobakterilerdeki mikolik asit sentezini ve dehidrojenazlar gibi bazı enzimleri inhibe ederek etki gösteren her iki ilacın da etki derecesi yakındır. İn vitro yüksek konsantrasyonlarda bakteriositik etki yapar. SM ve INH'a rezistans mikobakteriler üzerine de etkilidir.

Tek başına kullanıldığında hızla rezistans gelişir. Direnç gelişiminde mikobakterideki inhA genindeki mutasyonlar sorumludur. Protionamid ile etionamid arasında çapraz rezistans vardır.

M tüberkülozis üzerinde 0.6-2.5 mcg/ml konsantrasyonda inhibitör etki gösterir. Mide-barsak kanalından çabuk ve tam absorbe edilirler. Dokulara ve vücut sıvılarına kolayca yayılırlar. Önemli miktarda merkezi sinir sistemine geçebilir. Terajotenik etkisi vardır.

Erişkinlerde oral yoldan tok karnına 500-700 mg total günlük doz olarak bir veya iki defada verilecek şekilde kullanılırlar. Etionamide bağlı yüksek oranda olarak bulantı, kusma, iştahsızlık, mide yanması ve ağızda metalik tat görülebilir. Postüral hipotansiyon meydana gelebilir. Az oranda konvülsiyon ve periferik nörit görülür. Bu nedenle 50-100 mg/gün piridoksinle kullanılması önerilir. Hastalarda % 1-5 arasında hepatotoksisite yapabilir. Ciltte alerjik döküntüler, purpura, jinekomasti, empotans ve menstruasyon bozukluklara neden olabilir. INH'la birlikte kullanıldığında pişik bozukluklara neden olabilir. Protionamid'de bu yan etkiler daha azdır.

Sikloserin

Streptomyces orchidaceus'tan elde edilen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Sadece tüberküloz tedavisi için kullanılan bu antibiyotiğin etkisi alkali ortamda sabit iken, nötral ve asit ortamlarda zayıflar. M tüberkülozis üzerine 5-20 mcg/ml konsantrasyonda inhibitör etki gösterir. D-alaninin mikobakterinin peptidoglikan yapısına girmesini inhibe eder.

Mide-barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Bütün vücut sıvılarına kolayca geçer ve büyük kısmı değişmeden böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliğinde atılımı azalır. Ağız yolundan 2x250 mg dozunda verilir.

Yan etkileri daha çok merkezi sinir sistemi üzerinedir. Yüksek oranda somnolans, tremor, baş ağrısı, konfüzyon, paranoid reaksiyonlar, epileptik konvülsiyonlar, görme bozukluğu yapabilir. Piridoksinle birlikte kullanımı (100 mg/gün) önerilmektedir. Yan etkilerinin fazla olması nedeniyle tedavide ancak bütün ilaçlara dirençli olgularda tercih edilen bir antitüberküloz ilaçtır.

Kanamisin

Streptomyces kanamyceticus'tan elde edilmiş, oldukça geniş spektrumlu aminoglikozid grubu bir antibiyotiktir. Tüberküloz tedavisinde minör ilaç olarak kullanılır. Bakterilerde rezistans streptomisine göre daha geç oluşur.

Tüberküloz tedavisinde haftada 3-4 kez 1 g im dozda kullanılır. Vertigo ve kulak çınlamasına neden olur. İşitme organını bozarak sağırılık yapabilir. Nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri vardır. Nadiren anafilaktoid reaksiyon gelişebilir.

Viomisin

Streptomyces floriadae'den elde edilir. Etkileri kanamisine benzeyen diğer bir aminoglikozid grubu antibiyotiktir. Streptomisinden daha zayıf bakte-

riostatik etkisi vardır. Tüberküloz tedavisinde günde bir 1 g kas içine verilir. Haf-tada iki veya üç kez intermittant olarak da uygulanabilir. Nefrotoksik, ototoksik ve nörotoksik yan etkilerinin yanında hipokalsemik ve hipokalemik etkileri de vardır. Tüberküloz tedavisinde nadiren kullanılır.

Kapreomisin

Peptid yapılı bir antibiyotiktir. Mikobakteride ribozomal protein sente-zini inhibe eder. Günlük dozu 1 g olup, kas içi önerilir. Nefrotoksik ve ototoksik yan etkileri vardır. İnjektion yerinde lokal ağrı görülebilir. SM ile çapraz direnç gösterebilmektedir.

Florokinolonlar

Bakterilerin DNA replikasyonunda rol oynayan topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek DNA sentezini baskırlar. Özellikle çok ilaca dirençli olgularda ümit vericidirler. AIDS'li olgulardaki *M. avium* infeksiyonlarında ve *M. Fortuitum* enfeksiyonlarında da etkilidirler.

Ofloksasin *M. tüberkülozise* bakterisid etkilidir. Diğer ilaçlarla çapraz direnci yoktur. Günlük total dozu 300 mg'dır. Belirgin bir yan etkisi yoktur ve diğer ilaçlara dirençli olgularda da etkili olmaktadır. Bunun dışındaki kinolon-lardan Norfloksasin ve siprofloksasinin etkinliği *in vitro* olarak gösterilmiştir. Ayrıca enoksazin, difloksasin, CI-934, A-56620 ve megalone gibi araştırılmakta olan türevler mevcuttur.

Kinolonlar genellikle iyi tolere edilir. Yan etkiler en sık gastrointestinal sisteme aittir. Ciltte alerjik döküntüler, baş ağrısı, baş dönmesi gibi merkezi sinir sistemi yakınmaları oluşabilir. Yeni gelişen kırık yapılarında tutularak eklem gelişimini bozabilecekleri için 18 yaş altında kullanılmaları önerilmez. Süte önemli oranda geçmeleri nedeniyle emzirme döneminde kontrendikedir. Tera-tojenik etkisi bilinmemektedir, o nedenle gebelerde kullanılmaları önerilmez.

Semisentetik Rifampisin Türevleri

Etkileri DNA bağımlı RNA polimerazın inhibisyonu yoluyladır.

Rifabutin: 1981'de üretilen rifabutin *M. avium*'a, RF'e dirençli *M. tüberkülozis*'in bir kısmına ve *M. lepraya* karşı etkilidir. Rifampisine dirençli olguların % 30'unda etkilidir. İmmün direnci düşük olgularda tek başına kulla-nıldığında aktif bir profilaksi sağlayabilir.

Rifapentin: Rifampisinlerin içinde yarı ömrü en uzun olanıdır. Bu nedenle intermittant tedavi için iyi bir seçenek olabilir. Rifampisinle benzer inhibitör aktivitesi olmasına karşın makrofajlarda daha fazla oranda birikir. Rifapentinin tüberküloz basiline etkisinin rifampisinden fazla olduğu gösterilmiştir

ancak rifanpentin kullanılan hastalarda nüks oranı rifampisin kullananlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Siklofenil Rifamisin: *In vitro* antitüberkülo etkinliği rifampisinden daha fazladır.

FCE 2250: M. tüberkülozise etkili, yarılanma ömrü uzun olduğu için intermittant tedavide etkili olabileceği düşünülen bir ilaçtır. Klinik çalışmalar yoktur.

Bunların yanı sıra Rifampin (RMP), CGP 7040, CGP 29861, R 761, DL 478 gibi etkinliği araştırılmakta olan rifampisin türevleri de mevcuttur.

Amikasin

Aminoglikozid grubu yarı sentetik bir antibiyotiktir. Doğal aminoglikozidler inaktive eden bakteriyel enzimlere dayanıklıdır. Nefrotoksik ve ototoksik yan etkileri vardır. *In vitro* koşullarda ve hayvan deneylerinde etkinliği gösterilmiştir.

Makrolidler

Klaritromisin, M. avium intrasellülar, M. fortutium, M. chelonae enfeksiyonlarında etkili bulunmuştur. Roksitromisin 4 mcg/ml'lik MIC konsantrasyonunda M. tüberkülozise karşı etkili bulunmuştur. Yeni semisentetik makrolidler üzerinde çalışmalar sürmektedir.

İmipenem

Bazı M. fortutium ve M. chelonae enfeksiyonlarında ümit vericidir.

Beta – Laktam Antibiyotikler

M. tüberkülozis penisilin ve sefalosporinlerin aktivitesini inhibe eden intrasellüler beta-laktamaz ve sefalosporinaz üretir. Klavunovik asit ise M. tüberkülozisin ürettiği beta-laktamızı inhibe eder. Amoksisilin veya tikarsilinle kombine edilmiş klavulonik asitin *in vitro* M. tüberkülozisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Klavulonik asit tek başına aktif değildir.

Klorpromazin

Tüberkülozlu şizofren hastalarda klorpromazin verildiğinde klinik ve radyolojik düzelme olduğu gözlemlenmiştir. *In vitro* ortamda da 0.23-3.60 mcg/ml konsantrasyonlarda M. tüberkülozisi inhibe etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gürdal Yüksel E. Tüberkülozda tedavi. İn: Akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozları. Ed: Nihat zyardımcı. Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa, 1999, pp:150-175.
2. Büyükuysal L. Tüberküloz ilaçları toksisitesi ve direnç. İn: Akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozları. Ed: Nihat zyardımcı. Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa, 1999, pp:176-194.
3. Rossman M.D., Oner-Eyuboglu F. Clinical presentation and treatment of tuberculosis. İn, Fishman A.P. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd edition McGraw Hill. New York St. Louis. San Francisco 1998, pp: 2483-2501.

Tüberkülozda Semptomatik Tedavi

*Erkan RODOPLU**

Yetişkin tipi tüberkülozda semptomları genel ve özel semptomlar olarak iki gruba ayırabiliriz:

1. Genel semptomlar:

- a) Halsizlik
- b) İştahsızlık
- c) Yorgunluk
- d) Ateş-terleme
- e) Kilo kaybı
- f) Bulantı-kusma
- g) Adet bozukluğu (amenore)

Bu semptomlar başlangıçta silik olabilir ve hastaların pek yakınmaları olmayabilir. Ancak, tedavi görmeyen ve hastalığı ilerleyen kişilerde semptomlar artar. Hastalar iştahsız, halsiz ve yorgundurlar. Ateş sabahları normaldir ve akşama doğru hafif titreme ile 38 – 39 dereceye kadar yükselir ve terleme ile düşer. Terminal safhaya yaklaşan, toksik ve tedavisi düzenli yapılamayan hastalarda ateş yüksek seyreder ve sabahları ateşte düşme gözlenmez. Hastanın cildi günün her saatinde terlidir ve böyle hastalarda kaşeksi, bulantı, kusma, renk solukluğu ve anemi görülür. Ateşin çok yüksek olduğu hastalara komplikasyonların önlenmesi için antipiretik (parasetamol, tb) verilebilir. Bulantı ve kusmanın şiddetli olduğu hastalarda antiemetik verilebilir.

2. Özel semptomlar:

1. Öksürük
2. Balgam çıkarma
3. Hemoptizi
4. Nefes darlığı
5. Göğüs ağrısı

6. Siyanoz

1) Öksürük: Yetişkin tipi tüberkülozda başlangıç safhasında öksürük görülmeyebilir. Kronikleşmiş, akciğerlerde fibrozis gelişmiş ve multipl kaviteleri olan hastalarda pozisyon değişikliği ile ortaya çıkan öksürük nöbetleri görülür. Bu öksürük yumuşak vasıfta olup noniritatiftir. Öksürük nöbetlerinin çok şiddetli olduğu olgularda komplikasyonların (herni, göz içi kanama) önlenmesi için mukus tıkaçlarının da oluşabileceğini göz önünde tutarak antitüsif verilebilir.

2) Balgam çıkarma: Tedavi edilmeyen hastalarda kaviteler geliştikten sonra balgam çıkarma söz konusu olmaktadır. Kronik multipl kaviteli, fibrozis ve bronşektazi gelişmiş olgularda balgam sıklıkla görülür. Günlük balgam çıkarma miktarı 10 – 50 cc arasında değişir.

Hastaların çıkardığı balgam çoğu kez muko-pürülan ve kokusuzdur. Sekonder bakteriyel enfeksiyonların eklenmesi ile balgam miktarı artar ve çevreyi rahatsız edebilecek kadar pis kokulu olabilir. Hastalara atelektazi gelişiminin önlenmesi ve rahat balgam çıkarabilmeleri için ekseptoran ve mukolitik ilaçlar verilmektedir.

3) Nefes darlığı: Kronikleşmiş, iyi tedavi edilmemiş bir veya iki akciğerin büyük bölümlerini içine alan tutulumda nefes darlığı görülmektedir. Nefes darlığı başlangıçta eforla ortaya çıkarken hastalık ilerledikçe istirahate de ortaya çıkmaya başlar. Bu hastalarda solunum yüzeyel ve solunum sayısı artmıştır.

4) Siyanoz: Kronik yaygın multipl kaviteli ve fibrozisli pulmoner tüberkülozlu hastalarda dil, dudaklar, burun ucu ve üst ekstremitte uçlarında morluk görülür. Siyanozlu hastalarda göz skleraları ve konjonktivalar hiperemik ve ödemlidir. Bu tür hastalardan arteriyel kan gazı çalışılmalı ve maske ile oksijen tedavisine başlanmalıdır.

5) Hemoptizi: Hastalarda göğüste hırıltı ve öksürük nöbetlerini takiben hemoptizi gelişebilir. Hemoptiziyi üst solunum yolları, diş eti ve mide kanamalarından ayırmak gerekmektedir. Yetişkin tipi tüberkülozda doku zedelenmesi olduğunca, minör kan damarları zedelenir ve balgamla birlikte küçük miktarlarda kan ekspektore edilebilir; hastaların yaklaşık üçte biri hastalıkları süresince bir miktar kan ekspektore edebilirler. Ancak kaviteler olduğunca, büyük arterler tutulur ve masif hemoptizi tehlikesi ortaya çıkar. Hemoptizi, hasta için iki önemli risk taşır: Kansızlık ve solunum yetmezliği. Transfüzyon ya da kan hacim desteği olanağı nedeniyle, kansızlık gelişmiş ülkelerde nispeten seyrektrir.

Hemoptizisi devam eden hastalara yaklaşım şu şekilde yapılabilir:

a) Akut tedavi:

1. Güven verme ve sakinleştirme: Hastalar genellikle korkarlar, paniğe kapılırlar ve sürekli, özenli hastane bakımı gerekir.
2. Oksijen desteği

3. Öksürük baskılama
4. Potansiyel volüm desteği ya da transfüzyon için intravenöz yol açılmalıdır (endoskopi ya da genel anesteziye komplikasyonları en aza indirmek için yiyecek ya da içecek verilmemelidir).
5. Bronkoskopi: Kanama yeri belirlenemeyen hastalar için bronkoskopi endike olabilir. Ağır kanaması süren ve / veya zayıf solunum rezervi olan hastaların sadece bir ameliyat odasında, bir anesteziyolog tarafından havayolu kontrolü varlığında ve yetkin bir torasik cerrahi desteğin varlığında bronkoskopiye alınmaları önerilir. Ciddi kanaması olan hastalarda bir rijit bronkoskop tercih edilmelidir, çünkü havayollarından kanı hızla uzaklaştırmayı sağlayabilir. Daha az kanaması ve daha iyi solunum rezervi olan hastalar için daha az sınırlayıcı koşullarda konvansiyonel fiberbronkoskopi yeterlidir.

b) Devam eden bakım-tedavi:

1. Kan kaybının miktarını, hemoptizi miktarını ölçerek ve hemoglobin/hematokrit düzeylerinin belirlenmesi ve kaybın transfüzyon ile yerine konulması.
2. Kan gazının, başlangıçta arter kan gazı ile sonra da palsoksimetre ile izlenmesi.
3. Kanama sürerse arter embolizasyonu ya da rezektif cerrahi için hastanın değerlendirilmesi.

c) Göğüs Ağrısı: Yetişkin tipi tüberkülozlu olgularda başlangıçta ağrı yoktur. Ancak parietal plevranın irritasyonuna bağlı olarak hastalığın lokalize olduğu interskapular aralıkta öksürmekle ve derin nefes alıp vermekle artan ağrı saptanır. Hastalığın yaygınlığına ve parietal plevranın irritasyonuna bağlı olarak toraksın çeşitli bölgelerinde ağrı yakınmaları olabilir. Ağrının çok şiddetli olduğu olgularda komplikasyon gelişmediğinden emin olunarak ağrı kesici yapılabilir.

KAYNAKLAR:

1. Nihat Özyardımcı, Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1993, Yetişkin Tipi Tüberküloz, 31-39.
2. Michael D. Iseman, Çeviren: Şeref Özkara, Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu, Nobel Tıp Kitabevleri, Klinik Özellikler, 129-143.
3. Auerbach O. Pathology and pathogenesis of pulmonary artery aneurysm in tuberculosis cavities. Am Rev Tuberc 1939; 39: 99-115.
4. Plessinger V, Jolly P. Rasmussen's aneurysms and fatal hemorrhage in pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc 1949; 60: 589-603.
5. Mathuswamy PP, Akbik F, Franklin C, Spigos D, Barker WL. Management of major or massive hemoptysis in active pulmonary tuberculosis by bronchial arterial embolization. Chest 1987; 92: 77-82.

Komplikasyonlar ve Tedavisi

*Dursun Ali SAĞLAM**

PNÖMOTORAKS

Kemoterapi öncesi kaviteli akciğer tüberkülozunda spontan pnömotoraks tehlikeli ve önemli bir komplikasyondur. Bu komplikasyon gelişmiş hastalarda mortalite 1930'lu yıllarda % 55'lerde iken kemoterapinin kullanılmaya başlanmasıyla bu oran % 0,6-1'e kadar düşmüştür. Tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Travmadan sonra erişkinlerde bilateral pnömotoraksın en önemli ikinci nedenidir. Milier tüberküloz da nadiren de olsa bilateral spontan pnömotoraks ile prezente olabilir.

Tüberkülozda pnömotoraks gelişmesi için iki mekanizma ileri sürülmekte. Birincisi periferik kavitenin yada likefiye olmuş subpleval kazeöz odağın rüptürü ile bronko plevral fistül oluşumudur. Bu durumda plevral boşluğun kontamine olması ile plevraya infeksiyon yayılır. Böylece plevral fibrozis, fibrotoraks ve restriktif pulmoner disfonksiyonun oluşmasına meyil olur. Tedavi bu komplikasyonların gelişimini önler. Pnömotoraks oluşumunun ikinci mekanizması ise subpleval bleb oluşumudur. Bleb rüptürü ile pnömotoraks gelişir, ancak infeksiyonun plevral boşluğa yayılımı şart değildir. Bununla birlikte her iki mekanizmada tüp torakostomi ile akciğerlerin hızlı ekspansiyonu sağlanarak infeksiyonun ilerlemesi ve fibrozis oluşumu önlenir. Tanıda radyolojik incelemeler ve özellikle PA akciğer grafisi yeterli olur.

Bronkopleval fistül kalıcı olabilir ya da kapanabilir. Kapanıldığında akciğer ekspansiyon olur ancak bu durum nadiren kalıcı olur. Daha sıklıkla tüp torakostomi ile drenaj gerekir ve her zaman olmasa da genellikle başarılıdır. Tüp torakostominin başarılı olmasında en önemli faktör bronkopleval fistülün genişliğidir.

Bazen pnömotoraks sonrası bronkopleval fistül sebat edebilir. Özellikle tedavisiz hastalarda bu durum sıklıkla miks ampiyem ile sonuçlanır, böyle bir durumda cerrahi tedavi gerekebilir.

BRONŞEKTAZİ

En sık görülen komplikasyonlardan bir tanesidir. Bronşektazinin gelişmesinde, hastaların yeterli ve erken tedavi görmemesi en büyük etkenler-

* Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD Araştırma Görevlisi

dendir. Primer tüberküloz yada reaktivasyon tüberkülozunda görülebilir. Primer tüberkülozda büyümüş tüberküloz nodülünün bronşa dışarıdan basısı sonucu bronşial distansiyon ile distal obstrüksiyon oluşur. Sıklıkla sekonder enfeksiyonlar ile birlikte dir. Reaktivasyon tüberkülozunda, bronşektazi akciğer parankiminde oluşan destrüksiyon ve fibrozis nedeniyle gelişen retraksiyonlar sonucu oluşur. Ayrıca endobronşial yayılım ile skatrisyel bronkostenoza sonucu da bronşektazi gelişebilir.

İyileşmiş tüberkülozda bronşektazi genellikle distaldir ve sıklıkla üst lobların posterior ve apikal loblarındadır. Bronşektazi minimal semptomu neden olur ve kuru bronşektazi olarak adlandırılır. Başlıca düşük dereceli hemoptizi ile kendini gösterir. Ancak yaşamı tehdit eden kanamalara da neden olabilir.

Tanıda yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi kullanılır. Bronkografi nadiren endikedir

Enfeksiyon kaynağı olduğu durumlarda nonspesifik antibiyoterapi ile tedavi edilmelidir. Ancak genç, lokal bronşektazisi olan, sık enfeksiyöz ataklar geçiren ve medikal tedavi yanında fizyoterapi ile yeterli kontrolü sağlanamayan, özellikle sık ve ağır hemoptizisi olan olgulara cerrahi tedavi önerilir. Hayatı tehdit eden hemoptizi varlığında bronşial arter embolizasyonunda yapılabilir.

AMPIYEM

Ampiyem daha çok hastalığın geç döneminde ve pnömotoraks sonrasında oluşur. Sıklıkla düşükün, genel durumu bozuk, immün sistemi baskılanmış ve iyi tedavi edilmemiş hastalarda görülür. Genellikle kavitasyon ve kazeifikasyon gösteren yaygın parankimal hastalıkta progresyonun bir parçasıdır.

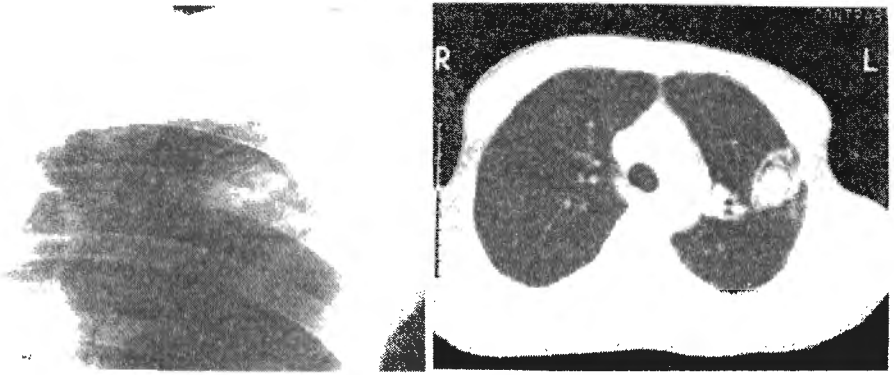
Birçok olguda akciğer grafisinde plevral kalsifikasyon izlenir. Çünkü antitüberküloz ilaçların ampiyem boşluğuna penetrasyonları daha zayıftır. Kemoterapi tek başına genellikle yetersizdir ve ilaç direnci gelişimi ile sonuçlanır. Bu nedenle kalsifiye lokalize ampiyemin cerrahi olarak çıkarılması gereklidir. Hafif semptomlu hastalar ampiyemektomi ile birlikte akciğer rezeksiyonunu iyi tolere ederler. Ağır semptomlu kronik düşükün hastalarda ilk olarak torakostomi ile yeterli drenaj yapılmalı, hastaların fiziksel durumları daha iyi olduğunda cerrahi tedavi yapılabilir.

ASPERGİLLOMA

Ağır hasarla ve özellikle açık kavite ile iyileşmiş reenfeksiyon tipi tüberküloz olgularda bu akciğer alanlarında kolonize olmuş aspergillus türü mantarlar çoğalabilir. Kavite etrafında inflamatuvar reaksiyon ile yüksek vaskülarizasyon gösteren granülasyon dokusu oluşur, ancak fungus duvarı invaze etmez. Hareketli olan bu yapılar mekanik ve enzimatik aktivite ile kavite duvarını aşındırarak % 50-80 olguda hemoptiziyi neden olurlar.

Bunlar özellikle bilgisayarlı akciğer tomografisinde top şeklinde görülebilirler. Kaviter boşluğu dolduracak boyuta ulaştığında kavite duvarı ile top arasında hilal şeklinde bir radyolusensi oluşur. Bu görünüme 'menisküs işareti' adı verilir. Aspergilloma varlığı aktif tüberkülozun olmadığını göstermez. Hastaların % 10-15'i aktif tüberkülozudur.

Major klinik bulgu abondan olabilen hemoptizidir. Hemoptizi bu hastalarda major ölüm nedenidir. Çünkü aspergilloma kavitesi sistemik arterler ile besleniyor olabilir. Böyle bir durumda tedavide bronşektazideki hemoptizi kontrolünde etkili olan bronşial arter embolizasyonu etkili değildir. Bu tür hastalarda cerrahi yöntem en iyi tercihtir. Pulmoner rezervi düşük ve cerrahiye tolere edemeyen hastalara aspergilloma kavitesi içine transtorasik katater yerleştirilebilir.



Şekil 1. Intrakaviter mantar topu

HEMOPTİZİ

Akciğer tüberkülozunda hemoptizi aktif enfeksiyonda ya da tedavisi tamamlanmış hastalarda olabilir. Genç erişkinlerde kanama insidansı yaşlılara göre daha yüksektir.

Hafif hemoptizi aktif enfeksiyonda siktir. Doku zedelenmesi oluştuğunda minör kan damarları zedelenir ve balgamla birlikte küçük miktarlarda kan ekspektore edilebilir. Ancak ilerlemiş vakalarda, kaviteler oluştuğunda büyük arterler tutulur ve büyük hacimli, hayatı tehdit eden kanamalar olabilir. Masif hemoptizi ve ölüm ilerlemiş tüberküloz olgularında dramatik bir olaydır. İnflamasyonun damar duvarının adventisya ve media tabakalarına yayılmasıyla damar duvarında kavite lümeni içerisine doğru herniasyon oluşur ve böylece anevrizma formasyonu oluşur. Devam eden inflamasyon ile anevrizma kavite içerisine rüptüre olur ve masif hemoptizi gelişir. Bununla birlikte aspergilloma ve bronşektazi ağır ve fatal kanamalarla sıklıkla beraberdir.

Kemoterapi döneminde masif hemoptizi seyrek görülür. Fakat akciğer tüberkülozunun felaket getirme olasılığı olan bir komplikasyonudur. Kanama kavite duvarlarında büyük ölçüde dilate olmuş pulmoner arterlerden- Rasmussen anevrizması- olabileceği gibi bronşial arterlerden de kaynak alabilir. Kronik inflamasyon ile uyarılan lokal bronş arterleri belirgin hipertrofiye bağlı dilatasyona uğrayabilir ve bol kanama yapacak hale gelebilirler. Bazı olgularda, bronş ve pulmoner arterler arasında fistüller gelişir, birleşik kanama odağı oluşturabilirler. Büyük ölçekli kanamalar daha ziyade uzun süre devam eden aktif yada rekürren tüberkülozlu hastalarda görülür.

Kemoterapisi tamamlanmış hastalarda da hemoptizi görülebilir. Bu durumda rezidüel bronşektazi, aspergilloma, skar karsinomu, rekürren tüberküloz varlığında hemoptizi olabilir. Birçok hasta kemoterapi sonrası minimal rezidüel fibrotik skar ile iyileşir. Ancak ilerlemiş hastalığı olan bazı hastalar bronşektazi gibi önemli destrüksiyonlar ile iyileşir. Bu bronşektazik alanların süperinfeksiyonu ile inflamasyon ve damar duvarında rüptür oluşur, böylece hemoptizi gelişir. Bu hastalarda parankim dilate ve tortüoze olmuş bronşial sirkülasyon ile hipervaskülerizedir. Bronşial ve pulmoner arterler arasında anastomozlar gelişmiştir.

İyileşmiş kalsifiye mediastinal ve hiler lenf nodları bronşu etkileyebilir ve nadiren de olsa bronşial lümen içindeki bronşial arterleri hasarlayabilir. Bu durum bronşiolitiazise neden olabilir. Bronş içindeki taş akciğer tomografisi ile tesbit edilebildiği gibi bronkoskopi ile de görülebilir. Bu olgularda % 50'nin üzerinde hemoptizi olur. Nadiren masif hemoptizi olur. Bu hastalarda yüksek basınçlı hemoraji olacağından kanamayı durdurmak için cerrahi müdahale gerekir.

Hemoptizi, hasta için kısa dönemde iki önemli risk yaratır. Damar yatağında volüm kaybı ve solunum yetmezliği. Hipovolemi kan hacim desteği olan yerlerde nispeten seyrekdir. Hava yolları ve hava boşluklarının kan ile dolmasına bağlı hızlı solunum yetmezliği bu gibi hastalarda tipik ölüm seklidir. Hemoptizisi olan tüberküloz hastalarına şu şekilde yaklaşım yapılmalıdır.

a) Akut tedavi:

1. Güven verme, sakinleştirme
2. Oksijen desteği
3. Öksürüğün baskılanması; düşük doz intravenöz morfin duyuları etkilemeden öksürüğü baskılayacak dozda verilebilir.
4. Potansiyel volüm desteği yada transfüzyon için intravenöz yolun açılması

b) Kanama yerinin saptanması

1. Öykü; bazı hastalar lokalize keskin göğüs ağrısı ve göğüs içinde belirli bölgelerde ılık duyular tanımlayabilir.

2. Akciğer röntgenogramı; kanama öncesi akciğer filmlerinde bazı olgularda hastalığın yeri aşık bir şekilde lokalizedir ki kanamanın bu bölgeden olduğunu düşünmek mantıklıdır. Kanama sonrası akciğer filmleri kanamanın muhtemel yerini büyük birleşmiş bir infiltrasyon yada kan pnömonisi ile gösterebilir. Ancak bu infiltrasyonların kanamanın endobronşial yayılım sonrasında oluşabileceği ve kanama yerinin uzağında olabileceği akılda tutulmalıdır. Muhtemel kanama yeri belirlenebilirse hastalar hastalıklı tarafa yatırılır. Böylece fonksiyon gören diğer akciğere yayılım olmayacaktır. Bazı olgularda ventilasyon-perfüzyon ilişkileri ve arter kan gazlarına olan yan etkileri nedeniyle bu durum tolere edilemez.
3. Bronkoskopi; kanama yeri belirlenemeyen hastalar için endoskopi endike olabilir. Hasta kanarken yapılırsa kanamanın yeri görülebilir. Ancak akciğerde biriken kan hava hareketi nedeniyle bir bronştan geliyormuş gibi yalancı bir izlenim verebilir. Bu gibi hastalar solunum rezervi açısından stabil olmayabilir ve bronkoskopi şiddetli, paroksizmal öksürüğü uyarabilir. Bu nedenlerle ağır kanaması süren ve/veya zayıf solunum rezervi olan hastaların ameliyat odasından anesteziyolojist tarafından havayolu kontrolü varlığında ve yetkin bir torasik cerrahi desteğinde bronkoskopiye alınmaları önerilir. Ciddi kanaması olan hastalarda hava yollarından kanı hızla uzaklaştırmayı sağladığından rijid bronkoskop tercih edilmelidir.

c) Devam eden bakım - tedavi

1. Kan kaybının miktarı, hemoptizi miktarını ölçerek ve hemoglobin, hematokrit düzeylerini ölçerek belirlemeli ve gerekirse transfüzyon yapılmalı.
2. Kan gazlarını başlangıçta arter kan gazları ile sonrada oksimetre ile inlenmeli.
3. Kanama sürerse arter embolizasyonu ya da rezektif cerrahi için hasta değerlendirilmeli. Birçok vakada sedasyon, yatak istirahati, soğuk uygulama ve anti-tüberküloz tedavi ile kanama kontrolü sağlanır. Kanama devam eder ve tekrarlırsa, kanayan bölgenin cerrahi olarak çıkarılma endikasyonu mevcuttur. Cerrahi müdahale yaygın kullanılan bir metottur. Ancak pulmoner/bronşial arter embolizasyonunun kullanılmaya başlanması ile cerrahiye ihtiyaç azalmıştır. Bununla birlikte bu teknik çok deneyimli anjio yapan kişiler gerektirir ve birçok toplum yada bölgede bulunmaz. Cerrahiden de sorunları ve tehlikeleri nedeniyle korkulur. Kronik tüberkülozda ideal koşullarda bile, kötü şekilde hasarlanmış masif skar oluşturmuş ve destrüksiyona uğramış akciğer dokusunun çıkarılması son derece zordur. Stabilitesi akut kanama nedeniyle

bozulmuş ve tüberkülozun kontrolü iyi bir kemoterapi ile sağlanmamış hastada bunu yapmaya çalışmak son derece tehlikelidir. Bu nedenle tedavileri konservatif yöntemlerle sürdürülen hastaların kan kaybının hacmi ve progresyonu kötü ise ileri radyolojik ve cerrahi olanakların olduğu uzmanlık merkezlerine nakilleri zorunludur.

SAĞ ORTA LOB SENDROMU

Orta lob bronşu nodal kompresyona karşı özellikle hassastır ve kompresyon sonucunda lobar atelektazi gelişir. Sağ orta lob bronşu daha uzun ve daha dar iç genişliğe sahiptir ve keskin kenarlıdır. Bu iki durum kollapsa yardımcı bulunur. Sağ orta lob sendromunun patofizyolojisinde yetersiz kollateral ventilasyon akla gelir.

DiĞER KOMPLİKASYONLAR

Re-enfeksiyon tüberkülozunda tedaviye yeteri kadar özen gösterilmeyen olgularda daha çok üst lobların posterior ve apikoposterior segmentlerinde akciğer kistleri, yine tek taraflı ya da iki taraflı pnömoseller gelişebilir. Her iki komplikasyonda hemoptiziye, dipneye, bakteriyel pnömonilere, pnömotoraksa neden olabilirler. Medikal tedaviden yararlanmazlar, tedavileri cerrahidir.

Kavite veya kavitelerden birinin içerisindeki kazeum maddesiyle birlikte plevral boşluğa açılmasıyla piyo-pnömotoraks gelişebilir. Tedavide kemoterapi ile birlikte torasentez, tüp drenaj ve hatta cerrahi tedavi gerekebilir.

Nadir komplikasyonlardan biri de bronkoplevral fistüldür. Piyo-pnömotoraksla birlikte görülür. Hastalar pozisyon değiştirmekle bol miktarda ampiyem mayisi ekspektore ederler. Çoğu zaman kemoterapiye ek olarak cerrahi tedavide gerekir.

Düşkün, immün sistemi baskılanmış ve iyi tedavi edilmemiş olgularda ampiyem oluşabilir. Beraberinde toraks duvarında fistüller gelişebilir. Tedavide kemoterapi, tüp drenaj, gerekirse cerrahi yöntemler kullanılır.

Re-enfeksiyon tüberkülozunda hastalar bol miktarda çıkardıkları balgamı yutmaları ve ekspektore etmeleri esnasında dilde, larinksde, kolonda nadir komplikasyonlardan olan gastrointestinal sistem tüberkülozu gelişebilir.

Hastalık iyileşirken parankim dokusunda yer yer kalsifikasyonlar oluşabilir. bu odaklar içerisinde uyuyan (dormen) basiller olabilir. Drenaj bronşu tıkanan kavitelerin içindeki kazeum maddesinin kalsifiye olması ile tüberkülomalar oluşur. Vücut drenajının herhangi bir nedenle düşmesi sonucu tüberkülomalarda veya parankimdeki kalsifikasyonlarda bulunan dormen basiller kaviteli akciğer tüberkülozuna neden olabilirler.

Tedavinin yeterli ve devamlı olmaması veya verilen ilaçların mevcut basiller üzerine etkili olmamasına bağlı olarak akciğer parankim dokusunda fibrosis gelişebilir. Fibrozis çoğu kez bronşektazi ve parankim kalsifikasyonu ile beraberdir. Fibrozis ve akciğer hasarı yaygınsa pulmoner kapiller yatakta daralma ve pulmoner arter basıncında artma olur. Sağ kalp yetmezliği gelişerek kronik kor pulmonale ortaya çıkar.

Sık kanayan re-enfeksiyon tüberkülozunda kan kaybına ve kronik hastalığa bağlı anemi görülebilir. Ancak, hipokseminin oluşturduğu etki ile hemoglobin miktarında artma olabilir. Ayrıca hastalarda amiloidozis, parmaklarda çomaklaşma gelişebilir.

KAYNAKLAR

1. Özyardımcı N: Yetişkin Tipi Tüberküloz: Özyardımcı N (ed.). Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999, 116-133.
2. Milton D. Rossman, A. Fuson Oner-Eyuboğlu: Clinical Presentation and Treatment of Tuberculosis. In: Fishman AP (ed.). Pulmonary Diseases and Disorders. 3. Ed, McGraw-Hill, volume II, New York, 1988, 2483-2503.
3. Stuart M. Garay: Pulmonary Tuberculosis. In: William N. Rom, Stuart M. Garay (ed.). Tuberculosis. Little, Brown and Company, New York, 1996, 373-412.
4. Iseman M.D, (çeviren: Özkara Ş.): Erişkinlerde Akciğer Tüberkülozu: Klinisyenler İçin Tüberküloz Klavuzu. Keçiören-Ankara, Nobel matbaacılık, 2002, 129-143.
5. Tuncel E: Solunum Sistemi, Mediastinum: Klinik Radyoloji. Bursa, Karar matbaası, 1994, 115-197.
6. Lange S., Walsh G: Fungal Diseases of the Lung: Radiology of Chest Diseases. Second edition, 1998, pp. 85-90.

Tüberkülozda Korunma

Tüberkülozda Bireysel Korunma

Sevginar SÖNMEZ

Uzun yıllar genetik geçişli olduğu düşünülen tüberkülozun bulaşıcı özelliği gösterdiği 16. yüzyıl başlarında Kuzey Akdeniz ülkelerinde düşünülmüş ve bu dönemde hastalar izole edilmişlerdir.

Tüberkülozda enfeksiyon kaynağı aktif akciğer tüberkülozu, yani basil çıkaran hastalardır. *Mycobacterium tuberculosis* bulaşması; kaynak vakadaki olaylar, organizmanın potansiyel temas özelliği ve bunların paylaştıkları çevre ile ilgilidir (Tablo 1). Bir olası ek faktör de organizmanın enfektivitesidir. Gerçek bulaşma mekanizması, hasta bireylerin öksürük, hapsirme, konuşma, şarkı söyleme gibi derin solunum hareketleri ile basil yüklü damlacıkların çevre havasına dağılması ve buharlaşma ile daha küçük partiküller haline geçen damlacık çekirdeklerinin sağlam bireyler tarafından solunum yoluyla alınması ile olur.

Tüberkülozda bulaşma damlacık enfeksiyonunun klasik örneğidir. Hemen hemen bütün dönemlerde tüberküloz enfeksiyonu, alveollere ulaşacak kadar küçük bir damlacığın içinde bulunan tüberküloz basilinin inhalasyonu ile kazanılır. Bir hastanın enfeksiyöz olabilmesi için organizmalar çevresel havaya yayılmalı ve aerolize olabilmelidir. Bu durum sadece pulmoner tüberkülozlu hastaların enfeksiyöz olabileceğini düşündürmekle birlikte, solunabilir partiküller başka kaynaklardan da ortaya çıkabilir; örneğin tüberküloz absesinin irrigasyonu buna iyi bir örnektir. Aerolize solunumsal sekresyonlar bir kez burun ya da ağızdan çıktıktan sonra sıvı içerikleri hızla buharlaşır ve sadece küçük miktarda solid madde halinde kalıp damlacık çekirdeği adını alırlar. Damlacık çekirdekleri büyük damlacıklara göre çok daha bulaştırıcıdır; çünkü büyük partiküller alveoller yerine büyük havayollarında birikirler ve mukosilyer temizleme sistemiyle akciğerlerden uzaklaştırılırlar. Öksürük damlacık çekirdeği oluşturmada en etkili mekanizmadır. Tek bir öksürük ile hızlı ve kuvvetli olarak dışarı verilen hava, 5 dakikalık konuşma sonucu ortaya çıkacak sayıda enfeksiyöz partiküle eşit miktarda partikül atar. Bu nedenle öksüren kişiler bulaşmaya neden olma konusunda öksürmeyenlere göre daha potansiyel bir tehlike oluştururlar. Öksürük dışında aksırık, bağırma, şarkı söyleme ya da konuşma gibi zorlu ekspiratuvar manevralar da sıvı yüzeyin ya da müköz bağın parçalanmasına yetecek güçte havanın hareketine neden olarak damlacıklar oluşturur.

Tablo 1. Tüberkülozda Bulaşıcılığı Etkileyen Faktörler

1- Kaynak vaka ile ilgili faktörler

- * Akciğer tutulumu
- * Akciğerdeki hastalığın yaygınlığı ve lezyonların morfolojisi
- * Öksürüğün şiddeti , sayısı ve sekresyonun niteliği ve niceliği
- * Kemoterapi

2- Çevresel faktörler

- * Basilin havadaki konsantrasyonu
- * Ultraviyole ışın

3- Basil ile karşılaşma koşulları

- * Yakınlık
- * Karşılaşma süresi

4- Konakçı ile ilgili faktörler

- * İmmünolojik ve non-immünolojik faktörler
- * Diabet, alkolizm, silikozis, HIV enfeksiyonu, steroid ve immünosüpresif tedavi alanlar gibi direnç azlığı durumları
- * BCG

Respiratuvar sekresyonların volümü ve karakteri de bulaştırıcılığı etkiler. İnce ve sulu sekresyon, visköz müküse göre daha kolaylıkla solunabilir büyüklükte partiküllere parçalanabilir. Sekresyon hacmi artıkça, oluşan enfeksiyon damlacık sayısı da aynı oranda artış gösterir. Öksürük sırasında ağzın kapatılması ya da hasta tarafından maske kullanılması damlacık çekirdeğinin oluşmasına ve damlacıkların hava akımına karışmasına engel olur. Damlacık çekirdeklerinin önemli bir özelliği de çok uzun bir süre yere konmadan havada asılı kalabilmesidir. Bu nedenle tüberkülozlu hastalarla aynı evde yaşayanlar için kontamine havanın temizlenmesi önemlidir.

Yeni bir konakta enfeksiyon oluşturma yeteneğinin belirlenmesindeki en önemli faktörün, kaynak vakanın akciğerinde bulunan organizma sayısı olduğu kabul edilmektedir. Akciğerdeki basil popülasyonunun genişliği, hastalığın morfolojisi ve yaygınlığı hakkında bilgi verir. Bu durum akciğer grafisi ve direkt olarak balgamın mikroskopik incelenmesiyle belirlenir. Canetti, tüberküloz enfeksiyonunda basil popülasyonunun büyük oranda değişken olduğunu ve bunun da lezyonun morfolojisine bağlı olduğunu göstermiştir. Kaviter lezyonlar daki basil sayısı, solid nodüler lezyonlardaki basil sayısından daha fazladır; dolayısıyla kaviter lezyonlu hastalar daha enfeksiyözdür. Loudon ve Spohn radyolojik olarak lezyon yaygınlığı fazla olan hastalarda temas edenlerde, daha az

lezyonu olanlarla temas edenlere göre tüberkülin pozitiflik prevalansının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Balgam yayması pozitif olan hastaların, balgam yayması negatif ancak kültürü pozitif ya da yayma ve kültürü negatif olan hastalara oranla çok daha bulaştırıcı oldukları gösterilmiştir. Akciğer tüberkülozu olan hastalardan en bulaştırıcı olanlar direkt yaymada ARB pozitif olanlardır. Kaynak vakasının enfeksiyöz değerini belirlemede kemoterapi de rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, Sultan ve arkadaşları ile Riley ve arkadaşları, pozitif balgam yayması olan ve antitüberkülo tedavi olan hastaların, tedavi edilmeyen hastalara göre kobaylara enfeksiyonu bulaştırmada daha az etkili oldukları göstermişlerdir. Bu araştırmacılara göre tedavi edilmemişlerin rölatif enfeksiyöz riski, tedavi edilmişlere göre 50 kat daha fazladır. Yapılan klinik çalışmalarda antitüberkülo tedavi bir kez başlandığında bulaşmanın hızla azaldığı gösterilmiştir. Tedaviye başlandıktan iki hafta sonra bulaştırıcılığın pratik olarak ortadan kalktığı kabul edilmektedir. Kemoterapinin bulaşmayı azaltmadaki en önemli etkisi, akciğerdeki basil popülasyonuna olan direkt etkisidir. Literatürdeki farklı çalışmalarda, ortalama 15,6 günlük çoklu ilaç tedavisi sonrası balgamın mililitresindeki basil sayısında en az iki logaritmik azalma olduğu ya da % 99'luk azalma görüldüğü gösterilmiştir. Kemoterapi yaşayan basil sayısını hızla azaltmasının yanısıra öksürüğü de hızla azaltır. Basile direkt etkisinin olmamasına rağmen damlacık çekirdeğinin oluşumuna yol açan mekanizmada bir azalma olması enfektiviteyi belirgin ölçüde azaltır. Akciğerdeki basil popülasyonunda hızla azalmaya yol açan en etkili ilaç İzoniasid (INH)'dir. INH içeren tedavi rejimleri, İHN içermeyenlere göre enfektiviteyi belirgin ölçüde azaltır.

Çevresel faktörler de tüberküloz basilinin bulaşmasında çok önemli rol oynar; çünkü aerosolize olmuş partiküllere uygulanan fiziksel kurallar damlacık çekirdeğinin atmosferin bir parçası haline gelmesini sağlar. Doğal ölüm oranından ayrı olarak, damlacık çekirdeğindeki organizmanın bulaşmasına etkili faktörler; normal koşullarda havalandırma veya filtrasyonla uzaklaştırılması ya da ultraviyole ışığa maruz kalarak mikroorganizmaların ölmesidir. Basilin konsantrasyonunu azaltmak için çevresel faktörler düzenlenebilir. Etkili filtrasyon ile uzaklaştırma ve ultraviyole ışıkla öldürme bu yöntemlerden en önemlileridir.

Temasın oluşturduğu koşulların, inhale edilen partiküllerin sayısı üzerine büyük etkisi vardır. Eğer temas uzun sürmüş ve temas edilen havadaki damlacık çekirdeği konsantrasyonu yüksek ise, böyle bir ortamda daha büyük bulaşmanın olacağı ortadadır. Kalabalık ve samimiyet buluşmada önemli belirleyicilerdir. Kapalı ortamda temasta bulunanlarda tüberkülin pozitifliği ve hastalık oluşması, açık ortamdaki temaslılardan daha fazladır. Yakın temaslıların yaklaşık % 30'u enfekte iken, yakın temaslı olmayanların % 15'i enfektedir. Temas faktörlerinin etkisinin düzenlenmesi olası olduğundan, enfektif kaynak vakalara yakın teması olanların yakın teması olmayanlara göre daha öncelikli olarak değerlendirilmesi gereklidir. Bunu okul, iş yeri ve daha az oranda da ara sıra bir arada olan temaslılar izlemektedir.

Tüberkülozun enfeksiyonu bulaşmasında risk faktörleri genellikle ekzojendir. Bir kişinin mikrobakterium tüberkülozis ile enfekte olması kaynak vakanın davranışları, kaynak vakayla paylaşılan ortam ve temasla ilişkilidir. Diğer taraftan enfekte olmuş bir kişide tüberküloz gelişmesinde etkili faktörlerin genellikle endojen olduğu ve enfekte kişinin immün yanıtızlığın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Konakta mevcut diabet, silikoz, alkolizim gibi durumlar enfeksiyon riskini arttırmaktadır. HIV enfeksiyonu vakalarda tüberküloz sık görülmektedir.

Bovin tipi tüberküloz ise hasta hayvanların pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin kullanılması ile bulaşır. Basillerin ilk yerleştiği yer tonsil ve barsaklardır. Seyrek görülür.

Tüberküloz hastalarının evde tedavisi ile hastanede tedavisi arasında aile bireylerine bulaştırma açısından fark yoktur. Hastanın balgam çıkardığı kap varsa, tuvalete boşaltılmalı, balgam çıkartılan kap atılmıyorsa yıkanıp kaynatılmalıdır. Mutfakta kullanılan malzemeler, yatak örtüleri vb. için normal temizlik işlemlerinin yapılması yeterlidir.

Hastalara verilen temel TB eğitiminde ve bilgi içeren kağıt- kitapçık gibi materyalde, bulaşmanın hava aracılığıyla ve solunum yoluyla olduğu belirtilmeli ve öksürük yada hapsuruk sırasında ağızlarını kağıt ya da bez bir mendille kapatmaları gerektiği belirtilmelidir.

Tüberküloz hastalarının bulunduğu ortamları havalandırmak, bu ortamlara temiz hava sağlamak, havadaki bulaştırıcı partikülleri seyreltir. Bulaşma olasılığını azaltır. Odanın güneş görmesi ortamdaki basilleri öldürür. Hastanın en azından balgam mikroskobisi negatif olana kadar ayrı bir odada kalması da önerilmelidir.

KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ

Koruyucu ilaç tedavisi, kemoprofilaksi ya da latent TB enfeksiyon tedavisi olarak da adlandırılır.

Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, TB hastası ile teması olan kişide enfeksiyon gelişimini ya da TB enfekte kişide TB hastalığı gelişimini önlemektir. Enfeksiyon gelişimini önlemede koruyucu ilaç tedavisinin etkisi randomize çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Enfekte kişilerde hastalık gelişimini önleyici etkisi ise büyük çaplı çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir.

Toplumda TB basili ile enfekte olmuş herkese koruyucu ilaç tedavisi verilmesi mümkün değildir; bu nedenle, TB hastalığı gelişme riski yüksek olan gruplara önerilmektedir. Koruyucu ilaç tedavisi ile, latent enfeksiyonu olanlarda hastalık gelişimi önlenerek yeni bir basil kaynağının ortaya çıkması önleniği için epidemiyolojik olarak da TB kontrolünde önemi vardır.

Ülkemizde koruyucu ilaç tedavisi verilecek kişileri, ABD’de yapıldığı gibi, sadece tüberkülin cilt testi (TCT) değerlendirilmesi ile belirlememiz olanaksızdır; çünkü toplumumuzda BCG, TCT değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Bunun yerine, koruyucu ilaç tedavisi verilecek grupları TB hastası ile teması olan ve olmayanlar şeklinde sınıflamak daha basit olmaktadır. VSDB tarafından 1998 yılında önerilen koruyucu tedavi endikasyonları bu kılavuzda genişletilmiştir.

Ülkemizde Koruyucu İlaç Tedavisi Endikasyonları

TÜBERKÜLOZ HASTASI İLE TEMASI OLMAYANLAR

1. 15 yaşından küçük TCT pozitif çocuklar: Yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir ve çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur. Çocuklarda TB hastalığı, hayatı tehdit eden milier ve menenjit formlarda ortaya çıkabilir.
2. TCT konversiyonu: Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TCT’nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
3. Akciğer filmlerinde TB sekeli lezyonu: Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler.
4. TB riskini arttıran bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler: Bu grup hastada TCT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.

TÜBERKÜLOZ HASTASI İLE TEMASI OLANLAR

1. 35 yaşından daha genç olanlar: Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TCT yapılır. Negatif bulunursa, BCG aşısı yapılır; pozitif bulunursa birşey yapılmaz.
2. TCT konversiyonu: Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TCT’nin en az 6mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
3. Akciğer filminde TB sekeli lezyon: Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler.
4. TB riskini arttıran bağışıklığı baskılanmış kişiler.

KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ DOZU ve SÜRESİ

Kemoproflaksi için izoniyazid erişkinlerde günde 5 mg/kg (maksimum 300 mg), çocuklarda 10 mg/kg/gün hesabıyla 300 mg’ı geçmeyecek şekilde 6 ay süreyle verilir. HIV pozitifler, silikozis olanlar, bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlar, eski TB sekeli olanlara 9 ay önerilmektedir. Kaynak olgu izoniyazide dirençli ise

rifampisin 10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün kullanılır. Koruyucu tedavide rifampisin (birlikte İNH da olabilir) en az 6 ay; RİF ve PZA verilirse 2 ay süreyle verilmektedir. TB hastalarının temaslarına koruyucu tedavi verilirken, hastaya verilen tedavi süresinden daha uzun olmamasında yarar vardır.

Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan, o kişide TB hastalığı olmadığı gösterilmelidir. Bunun için, akciğer filmi, hastanın tıbbi öyküsü alınır, fizik muayene ile değerlendirilir. TB hastalığı düşündürülen bulgu saptanırsa, bakteriyolojik inceleme yapılır. TB hastalığı varsa ve saptanmazsa, koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir. Koruyucu tedaviye başlamadan önce, o kişinin ev içi temaslarının TB açısından taranması gerekir; öyküsünde ev dışında kuşkulu kişiler varsa onların da taranması uygundur.

Koruyucu tedavinin 19 yıla kadar etkili olabildiği gösterilmiştir. Koruyucu tedavinin bitiminde tüberkülin cilt testinin değişime uğraması beklenmez.

KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ İZLEMİ

İlaçları düzenli kullanması ve süreyi tamamlaması için hastayı eğitmek ve desteklemek gerekir. Gerekirse koruyucu tedavi doğrudan gözetimli verilir. Koruyucu tedavinin aralıksız sürdürülmesi esastır. Eğer kısa süreli aralar verilmişse, bu aralar, koruyucu tedavinin sonuna eklenir. Yapılmış araştırmalara dayanarak 12 ayda toplam 6 ay koruyucu tedavinin yeterli olduğu kabul edilmektedir.

DM, üremi, malnütrisyon, gebe, epileptik nöbette İHN ile birlikte pridoksin (vitamin B6) kullanımı endikasyonu vardır; günde 10 mg verilir.

Koruyucu ilaç tedavisini reddederse, 3-6-12-24 aylarda akciğer filmi çekilir; film ya da semptomlarında TB şüphesi doğarsa balgamı incelenir; hastalık açısından izlenir.

İNH alerjisi ya da İNH ile oluşmuş karaciğer hastalığı öyküsü varsa İNH kontrendikedir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve düzenli alkol kullananlarda İHN kullanmamak daha uygun olur. Yan etki açısından yüksek risk taşıyıp taşımadığı değerlendirilir ve hasta yan etkiler açısından eğitilir.

İNH'A BAĞLI HEPATİT

İNH kullanımı sırasında normalde de geçici transaminaz yükseklikleri olabilir. Aşağıdaki durumlarda, İNH kesilmelidir.

1. Hepatit semptomları ile birlikte karaciğer fonksiyonunu gösteren testlerde anlamlı yükseklik olması,
2. Transaminaz (SGOT/AST, SGPT/ALT) değerlerinin normalin üst sınırın üç katına ya da başlangıç değerinin beş katına çıkması
3. Başka belirgin bir neden olmaksızın bilirubin değerlerinin normalin üstüne çıkması.

İNH kesildikten sonra, eğer verilmesi gereken dozun % 80'i verilmişse, yeterli kabul edilebilir; eğer daha az ilaç kullanmışsa, RİF ile devam edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Özdemir Ö, Alper D, Ülger F: Tüberkülozda bulaşma, korunma, BSG ve PPD. Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Özyardımcı N (ed), Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa: 1999: 447-458.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kılavuzu.

Tüberkülozdan Kitlesele Korunma

*Feride ORHAN**

Tüberküloz bulaşmasının önlenmesinde, bulaştırıcı olgulara hızla tanı konulması ve tedavi başlanması önemlidir. Ayrıca toplumun BCG aşısı ile kitlesel immünizasyonu da önemlidir. En çok bulaşma, tanı öncesinde olmaktadır. Özellikle de şüphelenilmeyip tanı konulmamış bulaştırıcı TB olguları dışarıda ve hastanede bulaştırmayı sürdürmektedirler. Geniş bir anlayışla, koruyuculuk şu başlıklar altında incelenebilir: Erken şüphelenme ve bunun sonucunda tanı için agresif çabalar, etkili kemoterapiye hemen başlamak, fiziksel izolasyon, potansiyel olarak bulaştırıcı partiküllerin konsantrasyonunu sınırlamak için havayı temizlemek, canlı basillerin sayısını azaltmak için havanın mikrop öldürücü ultraviyole radyasyona tabi tutulması, havadan basilleri uzaklaştırmak için fiziksel filtrasyon ve inhale edilen havadan bulaştırıcı partikülleri filtre etmek için solunum koruyucu araçlar.

ERKEN TANI

Aktif hastalığın özellikle yüksek prevalans gösterdiği yüksek riskli seçilmiş yerlerde, akciğer film taraması uygun olabilir. Tüberküloz tarama programlarının çoğu öncelikle tüberkülin cilt testine dayanır. Ancak, bu tekniğin önemli dezavantajları vardır: Hastaları/kişileri testi okumak üzere 72 saat sonra geri getirme zorluğu; sonuçların elde edilmesinde gecikme; duyarlılığın az olması (ilerlemiş HIV enfeksiyonu ya da diğer nedenlerle oluşan zayıflık nedeniyle yalancı negatiflik olabilir; aktif akciğer tüberkülozlu normal konakçılarda bile % 20-% 25 yalancı negatif tüberkülin testi görülebilir) ve seçiciliğın olmaması (bölgeye ve taranan gruba bağlı olarak, pozitiflerin önemli bir kısmı *M.tuberculosis* ile enfekte olmayabilir, fakat diğer mikobakterilerle enfekte olabilir). Böylece bir tarama aracı olarak güvenilirliği azdır. Akciğer filminin hızlı, bir basamaklı ve genellikle bulaştırıcı tüberküloz olasılığı taşıyan hastalar için genellikle duyarlı olmak gibi avantajları vardır. Kişilerin kısa süre tutuldukları fakat tipik olarak kalabalık yaşamın ve nispeten yüksek oranda yatkinlik yaratan (HIV enfekte olanlar ve injeksiyon ile ilaç bağımlığı olanlar dahil) maruziyetlerin olduğu tutukevlerinde akciğer tüberkülozu olan kişilerin hızla belirlenmesi, kurumda bulaşmayı önemli ölçüde azaltabilir ve genel olarak topluma da yararlı

* Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD Araştırma Görevlisi

etkisi olabilir. Seçilmiş evsiz barınakları da aynı kategoride ele alınabilir. Yüksek prevalanslı toplumlarda akciğer film taraması dikkatle ele alınmalıdır.

HIZLI İZOLASYON

Tüberkülozlu hastaların erken belirlenmesinin ana nedeni, onları bulaşma riskinin en aza indirilebileceği yerlere yerleştirmektir. İzolasyonun potansiyel unsurları arasında negatif basınçlı odalar, sık hava değişimleri ile seyreltme, ultraviyole basil öldürücü radyasyon ile sterilizasyon ve/veya bulaştırıcı partikülleri uzaklaştırma yeteneğinde cihazlarla filtrasyon vardır. Oda kapıları kapalı tutulmalıdır. Negatif basınç sağlayıcı havalandırma sistemi yoksa, pencereler olabildiğince açık tutulmalıdır. Öksürük ya da hapsirik sırasında ağızlarını kağıt mendille kapatmaları gerektiği belirtilmelidir. Odalarından çıkarken koruyucu maske takarak çıkmaları sağlanmalıdır. Ziyaretçilerle açık havada (balkonda) görüşmeleri sağlanmalı, ziyaret süreleri çok kısa olmalıdır. Ziyaretçilerle görüşürken hastanın maske takması istenmelidir. Hastaların balgam çıkardıkları kaplar tek kullanımlık olmalı ve yakılarak imha edilmelidir. Yıllık olarak önemli sayıda tüberküloz hastasının görüldüğü kurumlarda, radyolojik tetkiklerin tarama/acil başvuru alanlarında olması, bekleme ve muayene odalarında negatif basınç olması, bunlara yardımcı olarak ultraviyole basil öldürücü radyasyon sistemleri ya da diğer mühendislik kontrollerinin olması mantıklıdır. Potansiyel olarak bulaştırıcı tüberkülozu olan kişilerin belirlenmesi, izolasyonu ve değerlendirmelerinin hızlandırılmasına yardım etmek için, toplum ya da halk sağlığı danışmanları ile politikalar ve prosedürler geliştirilmesi zorunludur.

HIZLA TEDAVİYE BAŞLAMAK

Tüberküloz hastalarına tanı konulunca gecikmeden tedaviye başlamak gereklidir. Tüberküloz tedavisi ile hastanın balgamındaki basil sayısı hızla azalmaktadır. Tedaviye başlanan hastaların balgamlarındaki basil sayıları kantitatif olarak belirlendiğinde görülmüştür ki, günler içinde basil sayısı çok büyük hızla azalmaktadır. Bu arada hastanın öksürük sayısı da azalmaktadır. Tedavi başlanan hastaların bulaştırıcılıklarını hızla yitirdikleri bilinmektedir. Bu nedenle tüberküloz tedavisi için "kimyasal karantina" deyiimi kullanılmaktadır.

Hastanın hastanede tedavisi düşünülüyor fakat yatışı gecikiyorsa, bakteriyolojik tanıdan hemen sonra hemen ayaktan tedaviye başlanmalıdır.

HAVALANDIRMA (=VENTİLASYON)

Kesin ya da şüpheli tüberküloz olgularının yaşadığı yerlere temiz hava vermek potansiyel bulaştırıcı partiküllerin konsantrasyonunu seyreltir, böylece bulaşma olasılığını azaltır. CDC halen izolasyon ortamlarında saatte 6 ya da daha fazla hava değişimini önermektedir. Saatte 6 hava değişimi, 23 dakikada hava-

daki bulaştırıcıların % 90'ını uzaklaştırabilir. Ancak, eğer bulaştırıcı damlacıklar s¼rekli olarak oluşturuluyorsa, bu d¼zeydeki bir ventilasyon hala belirgin maruziyet/infeksiyon riski taşıyabilir. Hem rahatlık hem de sağlığı koruma (=sanitasyon) açısından, yeterli d¼zeylerde taze havalandırma sağlamak iyi bir hedefdir, her kişi için dakikada 0.71-1 m³ kabul edilebilir sınırlarda değerlerdir.

ULTRAVİYOLE MİKROP ÖLDÜRÜCÜ (GERMİSİDAL) RADYASYON (UVGI)

UVGI'in, havada küçük partik¼ller halinde y¼zen t¼berk¼l basilini öld¼rmede etkinliği g¼sterilmiřtir. UV spektrumu içinde üç tip UV radyasyon alt grubu vardır: UV-A, dalga boyu 320-400 nm; UV-B, dalga boyu 290-320 nm ve UV-C, dalga boyu 100-290 nm'dir. UV-C, mikrop öld¼r¼c¼ kabul edilen 254-260 nm dalga boylarını içerir. UV-C insan dokusuna sadece y¼zeyel penetrasyon yapma yeteneği taşır ve kanser ya da katarakt yapma olasılığını taşımadığına inanılır. Ancak uzun s¼re ya da yoğun maruziyet, keratokonjoktivite ya da cilt irritasyonuna yol açabilir, fakat bu etkiler uygun tasarımıyla ¼nlenebilir. Her 20 m² alana 2 adet 15 Watt'lık ampul ¼nerilmektedir. UV-C lambaları gece ve g¼nd¼z açık kalacağından, ağma kapama d¼ęmesi kilit altında olmalıdır.

Sağlık ęalıřanlarına ve diğer hastalara UVGI ile sağlanan korumayı dok¼mante eden ya da derecelendiren hiçbir kontroll¼ ęalıřma olmamasına karşın, bulaşmanın ¼nlenmesi ya da yok edilmesinde bu yada benzer sistemler son derece etkili ve nispeten ęok ekonomiktir. Hasta izolasyon odalarına, bulaştırıcı t¼berk¼loz hastalarının potansiyel olarak bulunabileceği toplu yaşanan yerlere (hastane bekleme odaları, hastaları ayırma alanları, AIDS klinikleri, t¼berk¼loz klinikleri, y¼ksek riskli tutukevleri), y¼ksek riskli hastane alanlarının koridorlarına, bulaştırıcı hastaların bulunma olasılığı olan hastane alanlarından dışarıya verilen resirk¼le hava kanallarına ve mikobakteriyoloji laboratuvarı ya da otopsi yeri gibi ¼zel yerlere de UVGI uygulanabilir.

Y¼KSEK ETKİNLİKLİ FİLTREASYON

Kesin ya da ř¼pheli bulaştırıcı hastaların olduğu odalarda ve odalardan dışarıya giden resirk¼le havanın bulunduğu kanallarda bulaştırıcı maddenin uzaklaştırılması için y¼ksek etkinlikli partik¼l aerosol (high-efficiency particulate aerosol= HEPA) filtreleri kullanılabilir. HEPA birimleri tanım gereği 0,3 mcm'ye kağar olan partik¼lleri % 99,97 oranında uzaklaştırır. B¼ylece bu t¼r sistemlerin havayı ¼nemli derecede sterilize edeceği varsayılabilir. Ancak HEPA ünitesinin uygulanmasına karşı ęok ¼nemli pratik engeller vardır. Y¼ksek etkinlikli filtrelerin yapıları gereği, y¼ksek direnç oluşturan bir y¼klenmeleri s¼z konusudur. Bu nedenle, iyi bir şekilde yerleştirilmeleri gerekir ki, hava ęevrelerinden değil, iğlerinden geğsin. Yine havanın iğlerinden geğişini sağlamak için itici/ęekici daha g¼çlü ventilasyon birimlerine ihtiyaç g¼sterirler. Ayrıca, mikobakteriler ortamda

aylarca canlı ve potansiyel olarak virulan bir durumda yaşayabildikleri için, bu filtreler, tamir edilirken, değiştirilirken ve atılırken yüksek dereceli biyolojik tehlikeli materyal olarak işlem görmelidirler. Ancak, hem pahalı hem de ses yapan bir sistemdir.

PERSONELİN TARANMASI

Ülkemizde sağlık çalışanlarında tüberküloz insidansının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, sağlık çalışanlarının periyodik taramalarının yapılması ve kaydı gereklidir. İlk tüberkülin cilt testini izleyerek gerekirse booster etkiyi araştırmak için ikinci test de yapılır (booster etki için ikinci TCT, bir haftadan sonra en kısa sürede yapılır; bir yıla kadar yapılabilirse de, zaman geçtikçe yeni bulaşma ve konversiyon ile booster ayırımının zorluğu ortaya çıkar). Başlangıçta tüberkülin cilt testi negatif olan personelin sonraki taramalarda pozitif hale gelmesi koruyucu tedavi gerektirir. Taramalarda semptomların kaydedilmesi yanında mutlaka kaliteli akciğer filmleri çekilmelidir. Tüberkülin cilt testinin pozitifliği de şüphe uyandırır. Şüphelenilen kişilerin 3 kez balgamlarında ARB incelenmesi yapılmalıdır.

BCG

İki Fransız araştırmacı, Calmette ve Guerin 1921 yılında, bir inek memesinden elde edilen *M.bovis*1, 20 yılı aşkın bir sürede, gliserin, patates ve safra bulunan besiyerinde 230 kez pasaj yaptıktan sonra, canlılığını muhafaza eden fakat insanlarda hastalık yapmayıp, bağışıklık oluşturan verem aşısını yani BCG'yi bulmuşlardır. BCG aşısı, bütün dünyada geçen 50 yıl boyunca veremden korunmada başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Ama son yıllarda, aşının etkinliği konusunda tartışmalar başlamıştır.

Bugün BCG aşısının tüberküloz menenjitte ve dissemine tüberküloza karşı koruma sağladığı fakat akciğer tüberkülozundan ne çocukları ne de erişkinleri korumadığı bilinmektedir. Gelişmiş batı ülkelerinde tüberküloz infeksiyon riskinin az olması, BCG'nin verdiği immünitenin PPD'nin tanıdaki değerini azaltması ve koruyuculuğunun % 0-80 gibi değişik değerlerde olması nedeniyle aşının tüm topluma yapılması uygulaması terk edilmiştir. Bu ülkelerde BCG belli risk gruplarına (Kızılderililer, göçmenler gibi) uygulanmaktadır. Gelişmemiş ülkelerde BCG uygulamasının, çocukları % 50-64 oranında koruduğu ispatlanmıştır. Aşının yenidoğanlara yapılmasının en önemli nedenleri onların INH ile korunmalarının zor olması, aile içi infeksiyon nedeniyle devamlı basil ile karşılaşmaları, bu tür kaynakların ilaca dirençli basil çıkarma şanslarının fazla olması ve tüberküloz infeksiyon oranının çok yüksek olması nedeniyle.

BCG aşısı immün bozukluğu olanlar, örneğin HIV infeksiyonu, kemo-terapi, radyoterapi, steroid tedavisi alanlara, lösemi, lenfoma, disgamaglobülinemi gibi immün sistemi baskılayıcı hastalığı olanlara yapılmamalıdır. BCG aşısı çocuk doğar doğmaz yapılmaktadır.

Toplumun BCG aşısı ile kitlesel immünizasyonu için gerekli durumlar şöyle sıralanabilir:

1. Yıllık infeksiyon riskinin % 0.01'den yukarı olması
2. Direkt yayma ile basil gösterilen aktif tüberkülozlu olguların yıllık insidansında son üç yıl içinde yüzbinde beş'in altına inilememesi
3. Aktif tüberkülozlu hasta sayısının son on yıl içinde istenen % 10 oranının altına düşmemesi
4. Çocukluk menenjit tüberkülozu yıllık insidansının genel popülasyonda 10 milyonda birin üzerinde olması durumunda toplumun BCG ile immünizasyonu önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı-2003, s: 58-64.
2. Klinisyenler İçin Tüberküloz Klavuzu, M.D. Iseman, Çev:Ş.Özkara-2002, s: 399-447.
3. <http://www.trakya.edu.tr/ckarlikaya/TBdernot.htm>
4. Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları, Ed: N. Özyardımcı-1999, cilt: 3, s:447-457.
5. Tuberculosis, William N.R om, Stuart M. Gray-2004, s: 837-899.

Tüberkülozda Eğitim

*Başak ÖNAL**

PERSONEL EĞİTİMİ

Sağlık sisteminde her düzeyde hizmet içi eğitim gereklidir. Hizmet içi eğitim, yeni bilgi ve yetenekler geliştirmeye yardım ederken aynı zamanda motivasyon da sağlar.

Tüberküloz kontrolünde görev alan personelin hizmete başlarken aldıkları eğitim önemlidir. Eğitimin esası, tüberküloz kontrolünün öğretilmesidir. Bu eğitim içinde, tüberküloz hastalığı, tedavisi, bakteriyolojik incelemeye diğer klinik bilgiler olacaktır; fakat en az bunlar kadar önemli olan nokta, tüberküloz kontrolü için yapılması gerekenlerdir. Yani, ulusal tüberküloz kontrolü yaklaşımımız ve bu yapı içinde o kişinin yapacağı görevin özellikleri öğretilecektir.

Hizmet içi eğitim ise belirli aralıklarla her personel için planlanmalı ve uygulanmalıdır. Bu sayede, yeni bilgiler öğretilip, yeni yetenekler geliştirmeleri sağlanırken, aynı zamanda, yapılmakta olan çalışmaların da değerlendirilmesi ve tartışılması sağlanmaktadır.

Denetimler, birlikte çalışarak, yapılanların ve kayıtların gözden geçirilmesi, verilerin tartışılması temelinde yapıldığı zaman ciddi bir eğitim faaliyetidir.

Personel eğitimi, bir hizmet içi eğitimidir ve erişkin eğitimi koşulları içerisinde değerlendirilmelidir.

Her ilin verem savaş savcısı, koordinatörü, her yıl en az bir kez bir-iki haftalık bir eğitime alınır. Merkezde oluşturulan politikalar, hedefler ve çalışma şekilleri, bir tartışma ortamı içinde kendilerine aktarılır. Verem savaşı il koordinatörleri tarafından verilecek eğitim materyali ve diğer belgeler de her ile düzenli bir şekilde gönderilir.

B) HALK EĞİTİMİ

Hasta ve ailesini eğitmek, halk eğitimi konusunda en önemli noktadır.

Verem haftasında, Verem Savaş Daire Başkanlığı şu temel çalışmaları yapar (Verem haftası, her yılın ilk pazar gününü izleyen haftadır):

* Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD Araştırma Görevlisi

- Verem haftasından bir ay önce bir kitapçık hazırlayarak, dünya ve Türkiye’de TB’un durumunu, ülkemizde yapılanları, hastalık bilgilerini içeren bir metni kamuoyuna duyurur.
- Veremi okullardan başlayarak halka öğretmek için okullarda verem haftasında yapılacakları bir yıl önceden Milli Eğitim Bakanlığı müfredatına konulması için hazırlar.

24 Mart Dünya Tüberküloz gününde verem ve ülkedeki verem savaşı ile ilgili olarak halkın bilgilendirilmesi için çaba gösterir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Türkiye’de Tüberküloz Kontrolü Başvuru Kitabı-2003, s: 95-96.

İNDEKS

- Amiloidoz, 50, 51, 117, 163
Aspergilloma, 158, 159, 160
Atipik mikobakteri enfeksiyonları, 21, 28
- Bakteriyolojik inceleme, 47, 74, 139, 181
Bazin hastalığı, 129
BCG, 3, 11, 14, 16, 17, 26, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 63, 68, 77, 108, 112, 130, 168, 171, 175, 178, 179
Bilier striktür,
Bronkojenik yayılım, 57
Bronşektazi, 24, 45, 49, 50, 52, 59, 90, 91, 154, 157, 158, 159, 160, 163
- Doğrudan Gözetimli Tedavi (DOTS), 137
- Eksüdatif lezyonlar, 55
Endobronşial tüberküloz, 58, 59
Etambutol, 14, 27, 28, 92, 118, 120, 121, 130, 145
- Chon odağı, 39, 40
- İzoniazid, 14, 15, 28, 79, 84, 92, 97, 105, 106, 119, 120, 121, 122, 130
- Kavitasyon, 55, 56, 57, 112, 158
Kazeöz tip, 71, 72
Kutanöz tüberküloz, 125, 126, 130
- Lenf bezi tüberkülozu, 74, 75, 99
Lenfamatöz tip, 72
Lupus vulgaris, 36, 125, 126, 127, 129, 130
- M. avium intracellulare, 24
M. kansasii, 24
M. Tuberculosis, 13, 71, 75, 76, 77, 79, 95, 104, 111, 112, 115, 119, 143
Milier tüberküloz, 42, 65, 66, 67, 68, 83, 125, 126, 128, 148, 157
- Non tüberküloz mycobakteri, 6
Old tüberkülin, 8
- Pirazinamid, 79, 84, 92, 97, 109, 118, 120, 121, 130, 146
Pnömotoraks, 2, 49, 50, 51, 68, 85, 92, 157, 158, 162
Post-primer tüberküloz, 43, 63
PPD, 8, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 24, 31, 43, 47, 49, 61, 62, 66, 67, 75, 76, 83, 85, 87, 96, 100, 107, 115, 126, 127, 128, 129, 130, 173, 178
Primer enfeksiyon, 11, 39, 40, 41, 42, 65, 81, 85, 126, 128
- Reenfeksiyon tüberkülozu, 43, 52, 63
- Scrofuloderma, 73
Streptomisin, 3, 14, 28, 84, 92, 97, 120, 121, 130, 135, 144, 149
- Tiasetazon, 120, 148
Tüberkülidler, 125, 126, 128, 130
Tüberkülin cilt testi, 31, 32, 33, 36, 37, 61, 62, 171, 172, 175, 178
Tüberküloz, 50, 51, 104
Tüberküloz basilinin özellikleri, 5
Tüberküloz ampiyem, 51, 87, 89
Tüberküloz kolanjit, 106
Tüberküloz lenfadenit, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79
Tüberküloz menenjit, 42, 68, 81, 82, 83, 143, 178
Tüberküloz peritonit, 99, 100
Tüberküloz plözisi, 85, 87, 88, 92
Tüberküloz pyeflebitis, 106
Tüberkülozun Tarihçesi, 1
- Warty tüberküloz, 125, 126, 130

ISBN 975 - 98477 - 0 - 1

**Uludağ Üniversitesi Basımevi
Bursa 2004**