

# TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ PATOFİZYOLOJİSİ

**Uzm.Dr. Onur Fevzi ERER**

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

e-mail: onurerer@yahoo.com

Tüberküloza bağlı plevral tutulum hastalığının her döneminde ortaya çıkabilir. Primer, postprimer veya reaktivasyon tüberküloz (tbc) formlarındaki oluşum mekanizmaları birbirinden farklı şekilde meydana gelmektedir. Tbc basiline plevraya ulaşma yolları da her biri için değişiklik gösterebilmektedir (Tablo 1).

Tbc plörezinin, insidansın düşük olduğu ülkelerde daha çok orta ve ileri yaş hastalığı olarak reaktivasyon tüberkülozu ile beraber görüldüğü, insidansın yüksek olduğu ülkelerde ise genç erişkin yaş grubunda primer tüberküloza bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (2).

Klasik olarak Tbc plörezinin, primer enfeksiyondan 6-12 hafta sonra subplevral bir odağın plevral boşluğa açılması ve ortama salınan mikobakteriyal proteinlere karşı gelişen geç tip hipersensitivite reaksiyonu ile oluştuğu kabul edilmektedir. Sistemik ve pulmoner lezyonların bulunmaması ve plevral sıvının kültüründe mikobakteri saptanmasının son derece nadir olması, sıvının oluşumunda immun mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir (3). İmmun mekanizmalara bir başka destek yapılan hayvan deneyleridir. Hayvan deneylerinde, ölü tbc basili ile önceden immünizasyon yapılan hayvanların plevral boşluklarına 3-5

hafta sonra PPD verildiğinde, 12-48 saat sonra eksüdatif bir plevral effüzyon meydana geldiği gözlenmiştir. Bu plevral effüzyon gelişimi, hayvanlara antilenfosit serum verilmesiyle baskılanmıştır (3).

Ancak aşikar bir tüberkülozu (pulmoner veya ekstrapulmoner) olan bir hastada gelişen tbc plörezide, immunolojik mekanizmalardan ziyade infeksiyöz yayılımın patogeneizde rol oynadığı kabul edilmektedir. Öyleyse immunolojik mekanizmaların ve infeksiyöz yayılımların patogeneizde birlikte rol oynadığı ve yakın ilişki içinde olduklarını düşünmek daha akılcıdır (4).

## **Tüberküloz plörezide sıvı toplanması:**

İmmunolojik mekanizma yâda infeksiyöz yayılıma bağlı olarak plevradaki kapillerlerin permeabilitesinde artış olmakta ve plevral boşlukta proteinden zengin bir sıvı toplanmaya başlamaktadır. Ayrıca tbc plörezisi olan hastalarda plevra boşluğundaki proteinlerin klirensi de azalmaktadır. Plevra boşluğundaki sıvı ve proteinlerin paryetal plevradaki stomata adı verilen boşluklardan lenfatiklere geçtiği bilinmektedir. Tbc plörezisi olan hastalarda paryetal plevranın diffüz olarak etkilendiği göz önüne alınırsa, plevra boşluğundaki

**Tablo 1.** Tüberküloz basiline plevraya ulaşma yolları (1)

1. Akciğer parankimindeki odaktan direkt yayılım
  - a. Primer kompleksin akciğer komponentinden yayılım
  - b. Subplevral yerleşimli kavitenin plevraya açılması
  - c. Reaktivasyon akciğer tüberkülozunda bronkoplevral fistül ile yayılım
2. Hiler lenf bezlerinden yayılım
3. Hematojen yayılım
4. Komşu dokulardan (mediastinal soğuk apse, vertebra ve kosta tb) direkt yayılım

sıvı ve proteinlerin, stomataların tahrip olması veya obstrüksiyonu sonucu klerenslerinin azaldığı ve bu nedenle sıvı toplanması ortaya çıktığı düşünülmektedir (5,6).

### Tüberküloz plörezi immunolojik mekanizmalar:

Subplevral kazeöz bir odağın plevraya açılması ile mikobakteriyal antijenlerle karşılaşan mezotel ve endotel hücreleri IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , kemokin- $\alpha$  (IL-8, nötrofil aktive edici protein (NAP)-2) ve kemokin- $\beta$  (makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1, monosit kemotaktik protein(MCP)-1) salgılayarak nötrofil ile makrofaj aktivasyonunu ve temel olarak da CD-4 T lenfositlerin dominant rol oynadığı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu başlatmaktadırlar. Özellikle IL-8'e bağlı olarak saatler içerisinde plevral aralığa nötrofil göçü olur. Ayrıca kemokin- $\beta$  ve mezotel hücrelerden köken alan C-C kemokinlerin etkisiyle makrofajlar ve kan kökenli monositler de toplanmaya başlar. Mikobakteriyi fagosite eden monosit IL-8 ile T lenfositleri uyarır. Makrofajlardan ise IL-1 ve granülom oluşumunda rol oynayan TNF- $\alpha$  salınır. Uyarılan T lenfositler aktive olarak makrofaj aktivasyonunu sağlayan IFN- $\gamma$  ve IL-12 mediatörlerini oluşturur. Bu olaylar esnasında başlangıçtaki nötrofil hakimiyeti yerini yaklaşık 3. günden sonra lenfositlere bırakır ve lenfositler effüzyonda dominant hücre durumuna geçerler. Lenfositlerin büyük çoğunluğu T lenfositlerdir. CD4/CD8 oranının plevra sıvısında ortalama 4.3, periferik kanda ise 1.6 olduğu saptanmıştır (7-10).

Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu temel olarak yardımcı T hücreleri-1 (Th-1) aracılığı ile makrofajları aktive ederek mikobakterilerin öldürülmesi mekanizmasını çalıştırır. Güçlü bir Th-1 immunitesi (IFN- $\gamma$  dominant rol oynamaktadır) M.tuberculosis'in yayılımını önlerken Th-2 immunitesi (IL-4 aracılığı ile) bu koruyucu etkiye antagonistik özellik taşır (8). Bu dönemde predominant interlökin, makrofaj aktivasyonunu ve granüloma formasyonunu TNF- $\alpha$  ile birlikte sağlayan IFN- $\gamma$  dir. Geç dönem CD4+/CD8+ hücrelerine bağlı yanıt ve sürekli IFN- $\gamma$  salınımı ve granülom oluşumu ile tamamlanır (10).

Th-1 aktivasyonu tbc plörezi gelişiminde önemli bir rol oynamasına rağmen daha sonra aktif tbc gelişimini tam olarak engelleyememektedir. Nitekim eğer tedavi edilmezse sonraki yıllarda Tbc plörezi düzelmesine rağmen %65 oranında aktif tbc gelişme riski mevcuttur (11). Bu durum immunolojik olarak şu şekilde açıklanmaktadır; Bazı çalışmalarda M. tuberculosis'in önemli bir komponenti olan lipoarabinomannan'ın içinde bulunduğu makrofajın apop-

tozisini, pro-apoptotic protein 'Bad' i fosforilizasyon yoluyla inaktive ettiği gösterilmiştir. Böylece infekte makrofaj solubl TNF reseptörü salgılayarak TNF'nin yıkımından da kurtulmuş olmaktadır. Apoptozun önlenmesi dışında infekte makrofaj MHC class II ekspresyonunu da zayıflatarak T hücrenin kendisini tanımamasını da engellemektedir. Sonuç olarak bazı basiller immun sistemi aldatarak makrofaj içinde saklanmayı başarırlar ve aktif tbc gelişimi için uygun zamanı beklerler (7,12,13).

Etiyolojisinde infeksiyöz yayılımın ve oldukça karmaşık immunolojik mekanizmaların rol oynadığı tbc plörezi, bazen hastalığın başlangıç dönemini bazen de ilerlemiş ve komplikasyonlu bir dönemini göstermektedir. Her iki durumda da TB plörezi olgularında doğru ve hızlı bir şekilde tanı koyarak uygun şekilde tedavi etmek gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Kalaycıoğlu O. Plevra Hastalıkları. In: Numanoğlu N (Ed). Solunum sistemi ve hastalıkları. Ankara. Antip 2. baskı. 1997; 632-50.
2. Özesmi M. Tüberküloz plörezi. In: Gözü O, Köktürk O (eds). Plevra Hastalıkları. İstanbul. Turgut Yayıncılık, 2003; 133-8.
3. Allen JC, Apicella MA. Experimental pleural effusion as a manifestation of delayed hypersensitivity to tuberculin PPD. J Immunol 1968; 101: 481-7.
4. Özkan S. Tüberküloz plörezi ve tüberküloz lenfadenit. Klinik Gelişim 2007; 20: 19-23.
5. Wang NS. The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. Am Rev Respir Dis 1975; 111: 12-20.
6. Porcel J. Tuberculous Pleural Effusion. Lung. 2009; 187: 263-70.
7. Perez-Rodriguez E, Castro DJ, Light RW. Effusions from tuberculosis. In: Light RW, Gary Lee Y.C. Eds. Pleural Diseases. London, Arnold, 2003; 329-44.
8. Wisdrow O, Nilsson BS. Pleurisy induced by intrapleural BCG in immunized guinea-pigs. Eur J Respir Dis 1982; 63: 425-34.
9. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. Chest 2007; 131: 880-9 .
10. Frank W. Tuberculous pleural effusions. In: Rossi A. ed. Pleural Diseases. Eur Respir Mon, 2002; 22: 219-33.
11. Sibley JC. A study of 200 cases of tuberculous pleurisy with effusion. Ann Rev Tuberc 1950; 62: 314-23.
12. Noss EH, Harding CV, et al. M. Tuberculosis inhibits MHC class II antigen processing in murine bone marrow macrophages. Cell Immunol 2000; 201: 63-74.
13. Frattazi C., Arbeit RD et al. Macrophage apoptosis in mycobacterial infections. J Leukoc Biol 1999; 66: 763-4.