

Mikobakteri Kültürünün Pulmoner Tüberküloz Tanısına Katkısı ve Kültür Sonucunu Önceden Tahmin Eden Faktörler

The Contribution of Mycobacterium Culture to Diagnosis and the Factors that Predict Culture Result

Hayrettin Göçmen, Hikmet Çoban, Ahmet Ursavaş, Funda Coşkun, Esra Uzaslan, Mehmet Karadağ, Dane Ediger, Ercüment Ege, R. Oktay Gözü
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Akciğer tüberkülozunda kültür pozitifliğinin tanıya katkısını ve kültürde üremeyi predikte edecek faktörlerin varlığını araştırmak.
Yöntem: Kliniğimizde akciğer tüberkülozu tanısı ile tedavi edilen 81 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların tanı yöntemleri ve demografik verileri kaydedildi. Tüberkülin cilt testi değerleri akciğer grafilerindeki lezyonların yerleşim yeri ve büyüklüğü belirlenerek kültür sonuçları ile karşılaştırıldı.
Bulgular: Hastaların %43.2'sinde yayma ve kültür pozitif, %40.7'sinde yayma pozitif kültür negatif, %8.7'sinde yayma negatif kültür pozitif, %7.4'ünde yayma ve kültür negatif olarak saptandı. Kültür pozitifliğinin tanıya katkısı %8.7 olarak belirlendi. PPD değeri yüksek olan, üst zonlarda lezyonu bulunan ve balgam yaymasında basil en az iki kez pozitif saptanan hastalarda kültürde üreme olasılığının anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.
Sonuç: Akciğer tüberkülozunda kültürün tanıya katkısı sınırlıdır. Fakat bu katkı resistan ve atipik mikobakteri enfeksiyonları için oldukça önemli bir noktadadır. (Akciğer Arşivi 2007; 8: 40-3)

Anahtar Kelimeler: Akciğer tüberkülozu, kültür pozitifliği, yayma pozitifliği, tüberkülin cilt testi, radyografik lokalizasyon

Summary

Objective: To determine the contribution of mycobacterium culture to diagnosis and the factors that predict culture result.
Method: Were evaluated retrospectively 81 patients who were treated in our clinic with the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Methods of diagnosis and demographic characteristics were recorded. Tuberculin skin test results, radiographic localizations of the lesions were determined and were compared with mycobacterium culture results.
Results: The contribution of mycobacterium culture results to diagnosis was %8.7. The probability of mycobacterium culture identification were statistically higher in patients who had high tuberculin skin test values and the lesions in upper lobes in chest graphy and minimum twice smear positivity.
Conclusion: The contribution of mycobacterium culture result to diagnosis is limited. But this addition is in very important point for resistant and/or atypical infections. (Archives of Lung 2007; 8: 40-3)

Anahtar Kelimeler: Pulmonary tuberculosis, culture positivity, smear positivity, tuberculin skin test, radiographic localization

Giriş

Tüberküloz dünya genelinde yaygın bir hastalıktır ve dünya nüfusunun üçte birinin mycobacterium tuberculosis ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1). Dünyada her 15 saniyede bir ölüme neden olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur (2). Tüm tüberküloz olgularının %80-90'ında lezyon ye-

ri akciğerdir. Çevresel bulaş hemen daima solunum yoluyla olduğu için savaş temelde pulmoner tüberkülozla yapılmaktadır (3).

Tüberküloz hastalığında kesin tanı yöntemi bakteriyolojidir. Pulmoner tüberkülozda direkt yayma preparatlarında basil pozitif olması antitüberküloz tedavi başlanması için endikasyon oluştursa da tüberküloz tanısı kesin olarak basilin

kültürde üretilmesi ile konur (4). Yayma negatif olgularda mikobakteriyel kültür sonucu tanıya katkı sağlar. Kültür ile birlikte yapılan antibiyogram, primer ve sekonder antitüberküloz direncini saptayarak tedavi ve hastalığın kontrol altında tutulmasına yardımcı olmaktadır. Biz çalışmamızda kültür pozitifliğinin pulmoner tüberküloz tanısına katkısını ve kültür pozitifliğini önceden tahmin edecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 1 Ocak 2001-31 Aralık 2005 tarihleri arasında pulmoner tüberküloz tanısı konulan ve antitüberküloz tedavisi başlanan 81 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların cinsiyet, yaş ve demografik özellikleri kaydedildi. Tüm olguların tanı yöntemleri araştırıldı, akciğer grafilerindeki lezyonların yerleşim yeri ve büyüklüğü kaydedildi. Olgular kültür pozitif (Grup 1) ve kültür negatif (Grup 2) olarak ayrılıp demografik özellikleri, PPD değerleri, balgamda AARB sonuçları, radyolojik lezyon yerleri karşılaştırıldı. Klinik ve radyolojik olarak pulmoner tüberküloz düşünülen hastalardan, direkt ve teksif yöntemle incelenmek üzere günde 1 adet olmak üzere toplam 3 gün balgam alındı. Balgam veremeyen veya 3 kez balgam teksifinde basil bulunamayan hastalara bronkoskopi (STORZ ve OLYMPUS marka) yapıldı. Bronkoskopi esnasında elde edilen bronş lavaj aspirasyonu, fırça sürüntüsü ve postbronkoskopik balgam materyallerinde direkt ve teksif yöntemiyle AARB arandı. Alınan materyallerde AARB saptanan olgular yayma pozitif olarak kabul edildi ve antitüberküloz tedavi başlandı. Tüm materyallerden Löwenstein-Jensen besiyerine ekim yapıldı. Tüm invaziv ve noninvaziv işlemlere rağmen tanıya ulaşılamayan ve klinik tüberküloz şüphesi devam eden olgular "Klinik, radyolojik tüberküloz" olarak kabul edilip tedaviye başlandı. Periyodik radyolojik ve klinik takiplerde lezyonun ve klinik tablonun antitüberküloz tedaviyle gerilediği gösterilerek tanı kesinleştirildi. Klinik şüpheli olan ve akciğer grafisinde tüberküloz ile uyumlu lezyonu bulunan fakat klinik radyolojik pulmoner tüberküloz kabul edilip antitüberküloz tedavi başlanmasına rağmen klinik tabloda ve lezyonlarında gerileme olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Klinik şüpheli olan, tüm tetkiklerde tanısı konamayan fakat ali-

nan kültürde sonradan üremesi saptanan hastalar yayma negatif/ kültür pozitif olarak kabul edildi ve antitüberküloz tedavi başlandı. Kültür sonucu kontaminasyon olduğu düşünülen olgular çalışma dışı bırakıldılar. İstatistiksel analiz; biyoistatistik ana bilim dalında, SPSS 13.0 programı ile Mann-Whitney U, ki-kare ve Fischer exact testleri kullanılarak yapıldı. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 32 (%39.5)'si kadın, 49 (%60.5)'u erkek toplam 81 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 46.9±2.13 yıl (18-73) ve ortalama PPD değeri 12.4±0.6mm idi. Kültür pozitif ve kültür negatif hastalar karşılaştırıldığında lökosit, lenfosit değerleri ve etkilenen zon sayısı açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Pulmoner tüberküloz tanısı konan hastaların 35 (%43.2)'inde hem AARB hem de kültür sonucu pozitif. Otuzüç (%40,7) hastada AARB pozitif fakat kültür sonucu negatifti. Yedi (%8.7) hastada AARB negatif fakat kültür sonucu pozitif. Altı (%7.4) hastada ise hem AARB hem de kültür negatifti. Bu altı hastadan 2 tanesinde tanı, bronkoskopik biyopsi materyallerinin tüberküloz ile uyumlu granülatöz iltihap gelmesiyle konmuştu. Diğer 4 hasta ise klinik/radyolojik olarak akciğer tüberkülozu kabul edilerek tedavi başlanmıştı (Tablo 2). Hastalar kültür pozitif (Grup 1) ve kültür negatif olgular (Grup 2) olarak karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet açısından farklılık yoktu. Mikobakteri kültür sonucu 42 (%51.9) hastada pozitif, 39 (%48.1) hastada negatifti. Tek başına mikobakteri kültürünün tanıya katkısı % 8.7 olarak belirlendi (Şekil 1). Ortalama PPD değeri grup 1 olgularda 14.6±0.9, grup 2 olgularda 11.2±0.9 olarak saptandı. PPD değeri yüksekliği ile kültür pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (p=0.041). Grup 1 olguların 35 (%83.3)'ünde, grup 2 olguların 33 (%84.6)'ünde var olan herhangi bir sayıda AARB pozitifliği ile kültür pozitifliği arasında ilişki saptanmadı (p=0.875). Kültür sonucu pozitif grup 1 olguların 29 (%69.0)'unda, grup 2 olguların 13 (%33.3)'ünde AARB en az 2 kez poziti-

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri

	Yaş (yıl)	Lökosit (/mm ³)	Lenfosit (/mm ³)	PA Grafide Etkilenen Zon Sayısı
Kültür Pozitif	44.8±2.7	9458.6±500.7	1995.8±151.9	1.83±0.2
Kültür Negatif	49.3±3.4	9493.7± 611.0	2131.5±497.3	1.89±0.2
Tüm olgular	47.0±2.1	9475.3±389.1	2057.8±389.1	1.86±0.1

Tablo 2. Olguların AARB ve kültür sonucuna göre dağılımı

	AARB Pozitif	AARB Negatif	Toplam
Kültür Pozitif	35 (%43.2)	7 (%8.7)	42 (%51.9)
Kültür Negatif	33 (%40.7)	6 (%7.4)	39 (%48.1)
Tüm olgular	68 (%83.9)	13 (%16.1)	81 (%100)

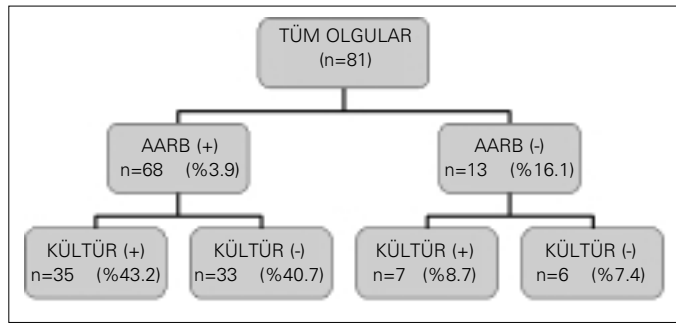
tifti. AARB'si 2 kez veya daha fazla pozitif saptanan kişilerde kültürde üreme olasılığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.022$) (Şekil 2).

Grup 1 olguların 40 (%97.6)'ında, grup 2 olguların ise 27 (%73.0)'ünde akciğer grafisinde üst zonda lezyon vardı (Tablo 3). Üst zonda lezyonu bulunan hastalarda kültür pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.020$) (Şekil 3).

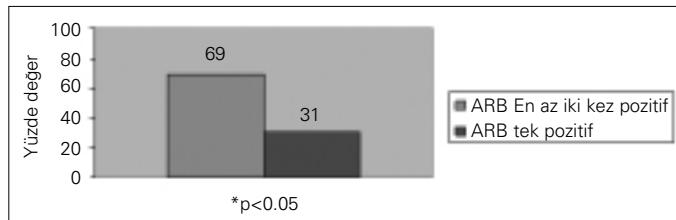
Tartışma

Tüberküloz binlerce yıldır insan sağlığını tehdit eden, küresel savaşa rağmen eradikasyonu sağlanamamış bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü yayınladığı Tüberküloz Epidemisi raporunda üç büyük konunun üzerinde durmuştur. (a) İçinde bulunduğumuz 10 yıl içinde 30 milyon kişi tüberküloz nedeni ile ölecektir. (b) Her saniyede bir kişi tüberkü-

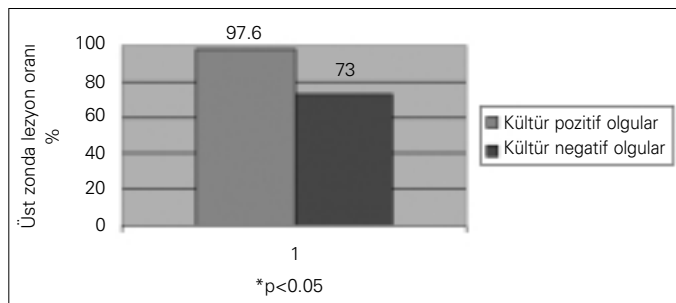
lozla enfekte olacaktır. (c) Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar yetersiz olacaktır (5). Tüm bu tespitlerin sonucunda tüberküloz epidemisi daha tehlikeli ve korkunç bir boyut kazanmıştır. Tüberküloz basili, vücutta tüm sistemlerde enfeksiyon oluşturabilmektedir. Fakat ortama basil yayarak bulaşın en önemli sorumlusu olması nedeniyle akciğer tüberkülozu, hastalıkla mücadelede kontrol altında tutulması gereken temel konudur. Akciğer tüberkülozunun tanı ve tedavi kontrolünde, yayma ve kültürün büyük önemi vardır. Tanı genellikle yayma pozitifliği ile konulsa da kültürde üreme saptanması, tanının en kesin kriteri olarak kabul edilmektedir. Direkt yaymada basil taranması kolay ve çabuk sonuçlanan bir yöntem olmasına karşın, sonuçların değerlendiren kişiler tarafından farklı yorumlanabilmesi ve basil sayısı az olan hastalarda yanlış negatif sonuçlar verebilmesi yöntemin etkinliğini sınırlandıran faktörlerdir. Pozitif negatif ayırımında inceleme yapan teknisyenin tecrübesi önem kazanmaktadır. Özellikle yeni kuşak kinolon içeren nonspesifik antibiyoterapi kullanımı balgam yaymasındaki basilleri inhibe ederek yanlış negatif sonuçlanma ihtimalini artırmaktadır. Uygun laboratuvar koşullarında dahi yayma pozitif akciğer tüberkülozu olguları tüm olguların %50-65'ini oluşturmaktadır (6). Bu nedenle yayma negatif olguların yaklaşık %50'sinde akciğer tüberkülozu tanısı ilk başvuruda atlanabilmekte ve hastalığa rağmen kişi tedavisiz kalabilmektedir (7,8). Yayma negatif hastalar yayma pozitif hastalara oranla daha az bulaştırıcı olmakla birlikte, akciğer tüberkülozu hastalığının geçişine katkısı önemlidir (9). Balgam yaymasında basil saptanmayan hastalarda mikobakteri kültüründe üreme saptanması akciğer tüberkülozu tanısında diğer bir yöntemdir. Özellikle klinik ve radyolojik olarak akciğer tüberkülozunun öncelikle düşünülmediği ve tüberkülozun atipik seyrettiği riskli gruptaki yayma negatif hastalarda kültür pozitifliğinin tanıya katkısı ön plana çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada risk grubu olmaksızın akciğer tüberkülozu şüphesi ile kültür yapılan yayma negatif hastaların %24'ünde mikobakteri kültür pozitifliği saptanırken, risk grubuna sahip hastalarda oranın %60'a ulaştığı belirlenmiştir (7,10). Bir başka veriye göre akciğer tüberkülozlu olguların %50-80'inde yaymalarında ARB saptanırken, %95-98'inde kültürde üreme sağlanabilmekte, %2-5 hastada ise tanı klinik radyolojik olarak konmaktadır (11,12). Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak akciğer tüberkülozlu olguların %83.9'unda AARB pozitifliği saptanmıştır. Yayma negatif fakat kültüründe üreme saptanan olgular tüm olguların %8.7'sini oluşturmaktadır. Lim ve ark.larının yaptığı bir çalışmaya göre yaymasında basil görülmeyen ve kültüründe üreme saptanmış akciğer tüberkülozlu hastaların, hastalığı yayma potansiyeline sahip oldukları belirlenmiştir (7).



Şekil 1. Akciğer tüberkülozlu olgularımızın tanı yöntemlerinin dağılımı



Şekil 2. Kültür sonucu ile ARB pozitiflik sayısı arasındaki ilişki



Şekil 3. Radyolojik yerleşim ile kültür pozitifliği arasındaki ilişki

Tablo 3. Kültür sonucu ile radyolojik yerleşimin ilişkisi

	Üstte Lezyon Varlığı	Üstte Lezyon Yokluğu
Kültür Pozitif	40 (%97,6)	2 (%2,4)
Kültür Negatif	27 (%73,0)	12 (%27,0)
Toplam	67 (%77,0)	14 (%23,0)

Yayma negatif kültür pozitif hasta saptanmasının olası nedenleri arasında balgam ve/veya diğer materyallerin alınması, taşınması, inceleme öncesindeki teknik işlemlerde yaşanan problemler ve laboratuvar şartlarındaki yetersizlikler sayılabilir (13).

Çoklu ilaçtan oluşan rejimin en az 6 ay kesintisiz uygulanma zorunluluğu, uyumun oldukça yetersiz olduğu toplumumuzda tedavide kesintilere ve aksamalara neden olmaktadır. Bu durum zaten sınırlı sayıda ilaçlardan oluşan tüberküloz tedavisinde direnç profilinin genişlemesini sağlar. İmmünsüpressif tedavi ve kanser kemoterapisinin daha yoğun, daha agresif uygulanmaya başlandığı, HIV ile enfekte kişilerin sayısının arttığı günümüzde atipik mikobakterilerle enfeksiyon oranları da artmaktadır (14). Her iki nedenden dolayı akciğer tüberkülozlu hastalarda kültür ve antibiyogram çalışmaları giderek daha çok önem kazanmaktadır (15). Fakat tüberküloz tanısı için alınan her materyalin mikobakteri kültüründe üreme olmamaktadır. Deniz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, akciğer tüberkülozlu hastalarda kültür pozitifliği oranını %21-63 olarak belirlemişlerdir (16). Bizimde çalışmamızda bu orana benzer şekilde kültür pozitifliği oranı %51.9 olarak saptanmıştır.

Mikobakteri kültürüne ulaşmanın her zaman teknik olarak mümkün olmadığı ülkemizde kültürde üremeyi önceden tahmin edecek bir takım faktörler, akciğer tüberküloz tanısı, tedavisinde katkı sağlamanın yanı sıra ekonomik maliyeti de azaltacaktır. Çalışmamızda PPD değeri yüksek olan, akciğer grafisinde üst zonda lezyonu bulunan ve direkt AARB bakısı en az 2 kez pozitif bulunan akciğer tüberkülozlu hastaların kültürlerinin pozitif sonuçlanma olasılıklarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlenmiştir. Bu konu ile ilgili Kartaloğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kültür pozitif olgularda PPD değerinin kültür negatif olgulara oranla yüksek olduğunu saptamışlardır (17). Fakat bu değer bizim çalışmamızdan farklı olarak anlamlı bulunmamıştır. Sağlıklı bir organizmanın oluşturacağı immün yanıtın, kendisini uyaracak basillerin sayısı ile korele olması, bu bulguyu açıklayabilen bir veri olarak öne çıkmaktadır. Yine aynı çalışmada radyolojik olarak akciğer tüberküloz riski yüksek olan olgularda (18) kültür pozitifliğinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak Nagpaul ve ark.ları 2229 hastada yaptıkları çalışmada akciğer grafisi normal olan olguların %12'sinde kültürü pozitif bulmuş ve %37 olguda kültür ve yaymalar negatif olduğu halde akciğer grafisi tüberküloz ile uyumlu bulunmuştur (19).

Sonuç olarak kültür pozitifliği, akciğer tüberkülozu tanısına sınırlı bir oranda katkı sağlmasına rağmen bu katkı oldukça kritik noktalarda olduğu için, hastalığın uygun ve zamanında tedavisinde büyük önem arz eder. Riskli gruptaki

hastalarda gözlenen atipik klinik seyirli enfeksiyonlar ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarında bu katkı daha belirgindir. Dirençli enfeksiyonların belirlenip uygun tedaviye alınması, mikobakteri kültürünün tüberküloz tedavisine en büyük katkısını oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. WHO. Global Tuberculosis Control. Sureveillance, Planning, Financing. World Health Organization, Geneva: 2003. WHO/CDS/TB/2003.1-40.
2. Murray JF et al. Tuberculosis and HIV infection: global perspectives. *Respirology* 1997;2:209-13.
3. Documents of Population and Development Review, The National Science and Technology Council on emerging and re-emerging infectious diseases, *Population and Development Review*, 1996; 22: 175-83.
4. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T. Tuberculosis Guide for low Income Countries. Fourth Ed. IUATLD. 1996.
5. Suffys PN, Araujo ME, Degraive WM. The changing face of the epidemiology of tuberculosis due to molecular strain typing - a review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 92. 1997:297-316.
6. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis, Guidelenes for National Programmes, Geneva: 1997.
7. Lim TK, Gough A, Chin NK et al. Relationship between estimated pretest Probability and Accuracy of Automated Mycobacterium Tuberculosis Assay in Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis. *Chest* 2000; 118:641-7.
8. Salaniponi FM, Gausi F, Kwanjana JH, Harries AD. Time between sputum examination and treatment in patients with smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:581-3.
9. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J et al. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infectious Diseases* 2003; 3: 288-96.
10. Wilkinson D, De Cock KM, Sturm AW et al. Diagnosing Tuberculosis in a Resource-poor setting: The Value of a Trial of Antibiotics. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1997;91:422-4.
11. Aysan T. Tüberküloz tedavisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Ders Notları. Ege Üniversitesi Basımevi. 2001:18-36.
12. Kılıçarslan Z. Akciğer tüberkülozu ve atipik mikobakteri enfeksiyonları. *Akciğer Hastalıkları*. Orhan Arseven (Ed.) Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002:282-301.
13. Grange JM. Mycobacterial diseases in the World: Yesterday, today and tomorrow. *The Biology of the Mycobacteria*. Volume 3. Academic pres London 1989. 3-36.
14. WHO. Tuberculosis Control: As an integral part of primary health care. World Health Organization, Geneva: 1999 pp.27-40.
15. Akkaynak S. Tüberküloz. Ayyıldız Matbaası, Ankara, 1986.
16. WHO tuberculosis diagnostics Workshop: -product development guidelines- Cleveland, Ohio:27 July 1997.
17. Kartaloğlu Z, Köylü R, Göktepe M, İlvan A: Askerlik Çağındaki Gençlerde Akciğer Tüberkülozunun Klinik ve Radyolojik Parametreleri. *GATA Bülteni* 1995;37:305-99.
18. American Thoracic Society. Diagnostic standarts and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376-95.
19. Nagpaul DR et al. *Bulletin of WHO*, 43:17, 1970.