

# Akciğer Tüberkülozu Patogenezi ve Kliniği

Yard.Doç.Dr.Oya KALAYCIOĞLU\*

Tüberküloz (Tb), Mycobacterium tuberculosis'in vücuda girmesinden sonra çok uzun süre, hatta tüm yaşam boyunca devam eden bir enfeksiyondur. Basiller aktif akciğer tüberkülozlu hastalardan damlacık enfeksiyonu ile bulaşır. Havada süspansiyon halinde bulunan basiller inhale edilerek alveollere ulaşır ve alveoller makrofajlar tarafından fagosite edilir. Basilli içeren fagozomla proteolitik enzimleri taşıyan lizozom hücre sitoplazmasında birleşerek fagollizozomu oluştururlar. Böylece basil öldürülmeye çalışılır. Bunu başarabilen bireylerde radyolojik olarak hastalık saptanamaz.

Tb patogenezinde etkili dört faktör vardır:

1. Virulans
2. Hipersensitivite
3. immunité (rezistans)
4. Granülatöz reaksiyon

Virulans: M.tuberculosis egzotoksin veya endotoksin içermez ve histolitik enzimi yoktur. Virulansını kovalan bağlı lipid ve karbohidratlardan oluşan mikozidleri aracılığıyla yapar. Bunlardan biri sülfatid, glikolipid sülfat olup fagozomla lizozom birleşmesini önler. Sülfatide sahip suşlar cord faktör de taşırlar ve besi yerinde şeritler oluşturarak ürerler. Mikobakteriyel hücre duvarı komponentleri olan wax D (Glikolipid) ve muramil dipeptid de mikozidlerdir. Bu maddeler, kendisi immünojik olarak zayıf olan tüberküloproteine beraber enjekte edildiklerinde tüberkülin aşırı duyarlılığını oluştururlar. Sonuç olarak lipid fraksiyonları hem virulansta hem de hipersensitivite gelişiminde sorumludurlar.

Hipersensitivite: Tüberküloz sensitivitesi Tip IV (hücresele) gecikmiş hipersensitivitedir. Kişi basille enfekte olduktan 4-6 hafta sonra ortaya çıkar. Bireyin Tb basilli ile enfekte olduğunu bu hipersensitivite geliştikten sonra PPD (tüberkülin) pozitifliği ile gösterebiliriz. PPD pozitifliği bireyin daha önce Tb basiliyle karşılaştığını, yani enfekte olduğunu gösterir ama mutlaka hasta olduğu anlamına gelmez.

immünite (rezistans): Basil vücuda ilk girdiğinde inert bir partikül gibi davranarak nonspesifik nötrofilik inflamasyon oluşturur. Bu dönemde hipersensitivite ve Immünitesi gelişmemiş olan kişinin makrofajları içinde kontrolsüz bir şekilde ürer ve lenfhematojen yolla tüm organizmaya yayılır. Birey sensltize olduğunda ise inflamatuvar reaksiyon granülatöz inflamasyona dönüşür. Granülatöz ortasında kazeifikasyon nekrozu gelişir. Böylece tipik tüberküller oluşur. Dokunun kazeifikasyon ile yıkımına karşı organizmanın basile rezistansı artmıştır. Fagositoz kapasitesi artmıştır ve basillin intraselüler üremesi baskılanmıştır. Basille karşılaşmış kişilerin Tb'a karşı immünitesini geliştirmek için BCG aşısı kullanılır.

Granülatöz reaksiyon: Gecikmiş tip hipersensitivite oluştuğunda hem basillin destrüksiyonu hem de konakçının hücre ve dokularının harabiyeti artar. Bunun nedenlerinden biri lenfositlerden açığa çıkan lenfokinlerin toksik etkiledir. Hücresele hipersensitivite ve kazanılmış rezistans aynı zamanda ortaya çıktığında daha çok basil harab olarak toksik maddeler salarlar. Granülatöz reaksiyonun kazeöz merkezindeki nekrotik dokular pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirerek çevre kan damarlarında tromboza ve iskemiye neden olur. Bu da doku yıkımını arttırır. Antijen-antikor reaksiyonları ve agrege olmuş proteinler kompleman sistemini aktive ederek doku yıkımına katkıda bulunur. Toksik oksijen radikalleri (süperoksld, hidrojen peroksld, tek değerli oksijen, hidroksil radikalleri) ve bunlar tarafından ortaya çıkarılan oksitlenmiş doku komponentleri (kloraminler) de hücre ve dokuları öldürebilirler. Makrofaj ve granülatözden çıkan hidrolitik enzimler (proteolaz, lipaz) doğrudan doğruya doku harabiyetne yol açabilirler.

Granülatözlerin kazeöz merkezlerinde O<sub>2</sub> az ve pH asidiktir. Yağ asidlerinin ortamda birikmeleri sonucunda basillin üremesi baskılanmıştır. Basiller daha çok genç ve tam aktive olmamış makrofajlar içinde iyi ürerler.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları ve Tbc ABD, ANKARA

Ortama çağrılmış olan makrofajların saldığı protei- naz, İlpaz ve nükleaz enzimleri kazeumu yumuŝatır ve likefaksiyon gelişir, Kazeöz maddenin yıkım ürünleri oz- moz yoluyla çevreden su çeker. Bu likefiye madde ba- sillerin üremesine uygun besleyici maddeler içerir. Ayırı- ca bronŝ duvarı harab olursa O<sub>2</sub> dokuya girer. Böylece basiller hastalık süreci içinde ilk kez bol O<sub>2</sub> içeren eks- travasküler bir ortamda ürerler.

Tüberküloz basili ni fagosite ederek tanıyan alveo- ler makrofajlar bunu salgıladıkları monokİnler aracılığıyla lenfositlere tanıtır. Makrofajlardan salgılanan IL-1 len- fositleri aktive ederek proliferö olmalarına neden olur. Aktive olan T lenfositler IL-2 salgılayarak lenfositlerin proliferö olmasına yol açarken IFN-y salgılayarak mak- rofajların aktive olmalarına neden olurlar. Aktive olan alveoler makrofajlar epiteloid histiositlere, bunlar da Langhans tipi dev hücrelere dönüşür.

Aktif bir tüberküloz odağına giren alveoler makrofaj ve lenfositlerin %90i on gün içinde ölererek yerlerini ye- nilerine bırakır. Bir tüberküloz granülasyon dokusunda başlıca hücreler çeşitli aktivasyon derecesinde alveoler makrofajlar, epiteloid histiositler ve dev hücreler ile len- fositlerdir. Bunların yanı sıra plazma hücreleri, az mik- tarda granülostler, retiküler lifler ve fibroblastlar ile bunların ürettiği kollagen lifler ve bunu çevreleyen ana madde (ground substance) bulunur. Granülomların merkezinde kazeifikasyon nekrozu ve basiller görülür. Granulom, organizmanın basili sınırlamak için oluŝtur- duđu bir patolojik yapıdır. Lenfosit fonksiyonları bozul- muŝ olan AIDS'li olgularda granulom yapısı görülmez- ken basil dissémine hastalık yapar.

### PRİMER TÜBERKÜLOZ

Yüksek virulansa sahip basiller alveoler makro- fajlar içinde üremeyi başarak akciğer parankiminde bir kazeöz pnömoni odağı oluştururlar. Parankimde her- hangibir lobda, tercihan daha iyi ventile eden subplöral bir alana yerleŝen bu odak (Gohn odağı), lenfatik yolla hilus lenf bezine ulaŝarak onu büyütür. Böylece parank- im odağı, hiler lenfadenopati ve ikisi arasındaki lenfan- jİtten oluşan primer kompleks, Ranke kompleksi ortaya çıkar.

Primer kompleks döneminde henüz PPD reaksiyo- nu negatif, yani tüberküloz aşırı duyarlığı ve bağışıklığı oluŝmamıŝ olan bireyde erken hematojen yayım oluşur. Bu yayım sırasında basiller vücudun çeşitli or- ganlarına yayılır: Kan yoluyla gelerek akciğer apeksle- rine yerleŝen basiller Simon odaklarını oluŝtururken beyin ve meninkslere yerleŝenler Rieb odağı adını alır- lar. Büyük damar İntimalarına yerleŝenlere İse Weigert odağı adı verilir. Ayrıca dalak, karaciğer, böbrek, surre- nal, kemik ve seröz zarlara yerleŝen basiller yaŝamın daha ileri dönemlerinde re-enfeksiyon tipi (Erişkin tipi) Tb'u oluştururlar. Daha sonra primer odak ve hemato- jen yayım odaklarındaki basillerin üremeleri durur ve dorman hale geçerler.

Primer kompleksin gerilemediği durumlarda progre- sif primer tüberküloz ortaya çıkar. Primer kompleksin parankim komponenti eriyerek primer kaviteyi oluŝtura- bilir. Lokal yayım ile plevra İnflamasyonu oluŝarak plö- rezi gelişebilir. Ayrıca hiler lenf bezi de eriyip bronşa açılarak kaviteleŝir ve lenf bezi kavitelele oluŝabilir.

Primo-enfeksiyon sırasında en sık geliŝen kompli- kasyonlardan biri atelektazidir. Büyümüş paratrakeal, perİbronŝial ve hiler lenf bezlerinin çocukta henüz yu- muŝak olan bronŝlara basısı ile atelektazi geliŝebilmek- tedir. Bu durum sıklıkla anatomik olarak uzun ve dar olup etrafı lenf bezleri ile çevrili olan orta lobda görülür ve Orta lob sendromu adını alır. Bronşa açılan lenf bezleri burada bir ülserasyon oluştururlar, ileride silka- trİsle iyileŝerek bronŝu daraltan bu lezyon bir endo- bronŝial tüberküloz lezyonudur. Erişkin tipi Tb'da ise endobronŝial Tb, kavİfelerden bol miktarda atılan basil- lerin bronŝ mukozasına implantasyonu sonucunda ge- liŝir. Ayrıca tedavi sonrası gerileyen bronŝ basılanmala- rının ardında bronŝektazi geliŝtiđi görülür.

Primer Tb klinikte sıklıkla asemptomatiktir. Tesa- düfen çekilen grafilerde primer kompleks görülebilir. Ortaya çıkan PPD pozitifliği kişinin enfekte olduğunun göstergesidir. Bazı olgularda hafif ateş, öksürük, az miktarda balgam çıkarma görülebilir. Etyolojisi aydınlatı- lmayan ve tedaviye yanıt vermeyen ateş ŝeklinde de karŝımıza çıkabilir. Primer Tb ender olarak bir lobar pnömoni gibi yüksek ateş, yan ağrısı ve öksürük ile de bulgu verebilir. Olgularda iştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı görülebilir. Çocuk çabuk yorulur ve oynamak istemez.

Fizik muayenede çoğu kez bulgu yoktur. 37°-39°C düzeyinde, düzensiz bir ateş olabilir. Toraks muayene- sinde konsolidasyon, plevra sıvısı bulguları veya dağınık railer ve ronküsler duyulabilir. Eritema nodosum ve fi- liktenli konjonktivit gibi aşırı duyarlık reaksiyonları eşlik edebilir. Tanı, balgam veya mide suyunda asidorezİ- stan basil (ARB) bulunmasıyla konur.

### HEMATOJEN YAYIMLAR

Hematojen yayımlarda klinik tablo kana karıŝan basil sayısı ve hastanın bağışıklık durumu ile iliŝkilidir. Bağışıklığın düşük olduğu bir olguda çok sayıda basilin bir erime odağından damara dökülmesi akut Tb septi- semi adı verilen ender tabloyu ortaya çıkarır. Ağır bir ti- fo kliniği gösteren bu olgular genellikle tanı konamadan kaybedilirler. PPD testi negatiftir. Tanı, kemik iliğinde basillerin gösterilmesi ile konur.

Akut miller Tb, ya primer enfeksiyon sırasında lenf bezinin erimesi sonucunda basillerin lenfohematojen yolla kana geçmesi ya da geçirilmiş primer enfeksiyon sırasında büyük damar inhinalarına yerleŝmiŝ olan Weigert odaklarından kana yayılması İle ortaya çıkar. Genellikle primer enfeksiyonun erken komplkasyonu olarak ortaya çıkan akut miller Tb'da olgu asemptoma- tik olabilir. Primer enfeksiyona ait subfebril ateş, kilo

kayı, iştahsızlık gibi semptomları olan bir olguda hepatosplenomegali, lenfadenopati, göz dibinde tüberküller buna eşlik eder. Ender olarak deride papülonekrotik lezyonlar izlenebilir. Erken dönemde tanı konulup tedavi edilmediği takdirde menenjit Tb'da tabloya eklenir.

Olguların %10'unda PPD reaksiyonu başlangıçta negatiftir. Başlangıçta normal olan akciğer radyografisinde, hastalık belirtilerinin ortaya çıkışından 1-2 hafta sonra, her iki akciğerde yaygın, birkaç mm çapında nodüler lezyonlar görülür. Birlikte hastanın halen aktif olan primer odağı da izlenebilir.

Primer enfeksiyonun şifa bulduğu ve basile karşı direncin yüksek olduğu bir dönemde kana az miktarda basilin geçmesiyle kronik miller Tb ortaya çıkar. Orta yaşlı kişilerde ateşsiz veya subfebril ateşle kendini gösterir. Hafif öksürük ve az miktarda balgam vardır. Hemoptizi sık görülür. Fibrozis ve amfizemin eşlik ettiği olgularda dispne de bulunur. Ekstrapulmoner Tb sıklıkla eşlik eder. Bunun bulunmadığı olgularda soğuk granul adı verilir. Tanı, balgamda az miktarda bulunan basillerin kültüre edilmesiyle konur.

Akciğer radyografisinde simetrik olarak dağılmış, eşit büyüklükte nodüler lezyonlar ile 1-2 cm boyutlarında tansiyon kaviteleri görülür. Bu tansiyon kaviteleri fibrozis ve kalsifikasyona meyillidirler.

### RE-ENFEKSİYON TÜBERKÜLOZU (Bronkojen tüberküloz, Erişkin tipi tüberküloz)

Reenfeksiyon tüberkülozunun çeşitli oluşum yolları vardır:

1. Primer kavite: Primer enfeksiyon sırasında Gohn odağının progresyon göstererek kaviteleşmesi ile oluşur.

2. Eksojen reenfeksiyon: Daha önce basille enfekte kişinin basil yayan bir hastadan çıkan yeni, çok miktarda virulan basille enfekte olması ile gelişir.

3. Süper enfeksiyon: Aktif Tb'u bulunan bir olgunun yeni basillerle enfeksiyon anlamına gelir. Bu son iki durum anatomopatolojik olarak kesin kanıta sahip değildir.

4. Endojen reenfeksiyon: En çok kabul gören bronkojen tüberküloz gelişim yolu endojen reenfeksiyondur. Primer enfeksiyon sırasında vücuda giren basiller dorman halden tekrar aktif hale dönerek hastalığı oluştururlar. Endojen reenfeksiyon dört yolla gelişebilir:

- Primer odağın tekrar alevlenmesi
- Primer kompleks lenf bezinin reaktif olarak bronşa açılması
- Reaktif olan lenf bezinin lenfohematojen yolla akciğer apekslerinde lezyon oluşturması
- Simon odaklarının alevlenmesi: Primer enfeksiyon sırasında lenfohematojen yolla akciğer apekslerine yerleşerek orada dorman

halde kalan basiller reaktif olarak bronkojen tüberküloza yol açarlar. Erişkin tipi Tb patogenezi en sık görülen yolun bu olduğu düşünülmektedir.

Klinikte, tüberkülozlu ile temas veya geçirilmiş plörezi öyküsü, diabetes mellitus, silikozis varlığı, uzun süreli yüksek doz (üç haftadan uzun zaman, 15 mg/günden fazla) kortikosteroid tedavi anamnezi, tüberküloz olasılığını akla getirmelidir. Olgular sıklıkla asemptomatiklerdir. Ancak subfebril ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, sinirlilik, kadınlarda adet düzensizliği bulunabilir. Hafif bir öksürük bu genel semptomlara eşlik eder. Değişik miktarlarda mukopürülan balgam olabilir. Balgam içinde çizgi gibi bir kandan ahondan hemoptizilere kadar değişen kan tükürme görülebilir, ileri olgularda dispne olabilir. Larinks tutulumuna bağlı ses kısıklığı ve barsak tutulumuna bağlı diyare görülebilir.

Fizik muayenede akciğer Tb'na ait bulgu saptanmayabilir; bu tanıyı raddettirmez. Akciğer Tb'unun erken bulgusu öksürük sonu railerdir. Bunun dışında konsolidasyon, plevra frotmanı ve plevra sıvısı bulguları saptanabilir. Ayrıca lenf bezi, vertebra ve deri tutulumuna alt bulgular olabilir, ileri olgularda siyanoz ve çomak parmak bulunabilir.

PPD reaksiyonu kaşeksi halleri dışında pozitifdir. Balgam, mide suyu ve larinks frottisinde asidorezistan basil saptanır. ESH artmış, lökosit sayısı normaldir. Kronik olgularda hipokrom anemi görülebilir. Böbrek tutulumu yoksa idrar bulguları normaldir. Hipoalbuminemi ile a-2 globulin artışı bulunabilir.

Erişkin tipi Tb'da kaviteler ve bunun etrafında serpilmiş, yumuşak, bronkojen yayım odakları sık görülen radyolojik bulgulardır. Atelektazi enderdir, ancak üst loblarda fibrozise bağlı volüm kaybı görülebilir. Daha önce tedavi görmüş olgularda kistik kavernler, amfizem bülleleri ve tüberkülomlar izlenebilir. Plevra sıvısı, kalınlaşması veya kalsifikasyonu da eşlik edebilir. Erişkin tipi Tb'da tek radyografi ile karar vermektense olgunun zaman aralıklarıyla alınmış radyografilerinin değerlendirilmesi daha doğru olur. Böylece inaktif bir lezyonun aktivite kazandığı veya aktif bir lezyonun sekel forma geçtiği anlaşılabilir.

Primer Tb ile erişkin tipi Tb'un başlıca farkları şöyle özetlenebilir:

	Primer tüberküloz	Reenfeksiyon tüberkülozu
Görülme yaşı	Çocukluk çağı	Erişkin çağında
Yerleşim	Herhangibir lobda, subplöral	Apikal ve subapikal bölge
Yayım özelliği	Lenfohematojen	Bronkojen
Hiler lenf bezi	Büyür, kazeifikasyon vardır.	Büyümez/Reaktif lenf bezi
Kaviteleşme	Ender görülür.	Sık görülür.
iyileşme	Spontan/Kalsifikasyon	Tedaviyle/Fibrozis

**KAYNAKLAR**

1. Akkaynak S. Tüberküloz. Ankara: Ayyıldız Matbaası, 1986:27-38,49-53,
2. Dannenberg AM, Tomashefsky JF. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In: Fishman AP, ed. Pulmonary diseases and disorders. McGraw-Hill Book Company, 1988:1821-42.
3. Vidinel i. Akciğer Hastalıkları, izmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1981:227-380.
4. Von Lichtenberg. Infectious Disease. Tuberculosis. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, eds. Robbins Pathologic Basis of Disease. WB Saunders Company, 1989:374-80.