

Tüberküloz Plörezi

Dr.Özgür KARACAN*

Tüberküloz kaynaklı plözizler tüm eksudatif tıp plözizlerin içinde önemli ve tedavi edilebilen bir gruba oluştururlar.

Plevranın tüberküloz enfeksiyonu ekstrapulmoner tutulumlar arasındadır. Oluşma şekilleri:

- Primer enfeksiyonun sekeli olarak,
- Basilin hematojen yayılım sonucu plevraya ulaşması ile,
- Komşu enfekte lenf bezlerinden kontaminasyon sonucu,
- Postprimer enfeksiyonlarda görülen plözizler.

Geleneksel anlamda uzun yıllar kabul edilen açıklama ise; hemen daima çocuklarda ve genç erişkinlerde primer enfeksiyonu takiben 3-6 ay içerisinde ortaya çıkan, subplevral alandaki kazeöz bir odağın plevral boşluğa açılması sonucu plevral alanda tüberküloproteinlere karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun neden olduğu klinik durumdur (1,2).

Richard Light: "Tüberküloz enfeksiyonu sonucu gelişen plevral sıvı oluşumunu sifiliste görülen primer şankr'a benzetebiliriz. Her ikisi de kendiliğinden gerileyen, acil önemi olmayan fakat yıllar sonra ciddi hastalık tablosu ile ortaya çıkan patolojilerdir."

FİZYOPATOLOJİ

Gecikmiş tip hipersensitivitenin fizyopatolojide önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hayvan deneylerinde guinea piglerinde ve farelerde ölü tüberküloz basili enjeksiyonu ile önceden yapılan immünizasyondan 3-5 hafta sonra intraplevral aralığa PPD verildiğinde 12-48 saat sonra plevral sıvı oluşumu gözlenmiştir. Antilenfosit serum verilen hayvanlarda plevral sıvı oluşumunun baskılandığı bildirilmiştir. Deneysel modellerde gözlenen hücre tipleri ise:

İlk 24 saatte: Majör hücre grubu nötrofillerdir. Salgıladıkları monosit ke-notaksinleri vasıtasıyla daha fazla

monosit hücrelerinin plevral aralıkta toplanmasına ve granüom yapısının oluşumuna neden olmaktadır.

2-5 gün arası: Majör hücre grubu makrofajlardır. Lenfositler 5.günden sonra plevral sıvıda çoğalmaya başlarlar.

Periferik kan ile plevra sıvısı arasındaki bu farkın muhtemel nedenleri arasında:

- Plevral sıvıda T lenfositlerin klonal ekspansiyonu,
- Genel dolaşımdan plevral aralığa devamlı geçiş gösterilmektedir (2).

Plevral sıvıdaki lenfositler ile PPD aynı kültüre ekildiklerinde lenfokin üretimi gözlenir. Sıvıdaki lenfositlerin periferik lenfositlere oranla daha fazla lenfokin ürettikleri bilinmektedir,

Plevral aralıkta sıvı; gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu sonucu ortama salınan sitokinlerin plevral kapiller sistemde geçirgenlikte artmaya neden olması ile açıklanmaktadır, intraplevral onkotik basınçta artma daha fazla sıvının plevral aralığa geçmesine neden olmaktadır.

KLİNİK

Tüberküloz plözizde (TBP) klinik geniş bir yelpaze gösterir. Çoğunlukla bakteriyel pnömoniye benzer akut bir kliniğe sahipse de bazı vakalarda sessiz seyirli olup tesadüfen çekilen göğüs radyogramlarından teşhise gidilir. Levine ve ark. yaptıkları bir çalışmada hastaların 2/3'ünde akut başlangıç bildirilmiştir: Yine bir başka çalışmada yakınmaların süresi: %31 vakada 1 haftanın, %62 vakada 1 ayın altında bulunmuştur.

En sık görülen iki semptom: Öksürük (%80 oranında); çoğunlukla kuru vasıfta, göğüs ağrısı (%75 oranında); pleuritik tiptedir.

Bu iki semptomdan başka klinikte ateş görülür. Olmaması tüberkülozu ekarte ettirmektedir. Bir se

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve TbcABD, ANKARA

ride %14 oranında vaka afebril olarak bulunmuştur. Daha kronik glidışilerde halsizlik, kilo kaybı, İştahsızlık diğer semptomlardır.

Göğüs radyogramlarında: Kalp büyüklüğü normaldir. Toplanan sıvının radyolojik özellikleri:

— Unilateraldir.

— Miktar olarak minimal-orta derecede ise de %4 vakada masif sıvı olarak karşımıza çıkmaktadır.

— 1/3 oranında birlikte parenklm tutulumu bulunur ve parenklm hastalığını gösterir. Bu durumda sıvı hemen dalma parenklm tutulumunun olduğu taraftadır.

Görünüşü ve biyokimyasal özellikleri:

— Seröz eksuda niteliğindedir (%10'un altındaki vakada serohemorajik olarak bulunabilir).

— Protein miktarı >4 gr/dl'dir. Sıklıkla da 5 gr/dl'nin üzerinde bulunur.

— Total beyaz küre sayısı <5000/mm³tür. Lenfosit hakimiyeti gözlenir. Eğer plevra sıvısında formülde lenfositlerin oranı >%90-95 İse bu durum tüberküloz plörezli kuvvetle düşündürür, ilk birkaç gün görülen PMN hakimiyeti zamanla yerini mononükleer fagositlere ve lenfositlere bırakır. Seri şekilde sıvı İncelenirse bu durum gözlenebilir.

— Mezotel hücrelerin azlığı. Genellikle mezotel hücrelerin oranı <%5 olarak bulunur. Bu durum tüberküloz lehine yorumlansa da spesifik değildir.

— Eosinofillerin oranı da düşüktür. Hatta pnömotoraks ve mükerrer torasentez söz konusu değilse eosinofillerin sıvıda %10'dan fazla bulunması tüberküloz teşhisinden uzaklaştırır.

— Tüberküloz plörezide glukoz oranı ile ilgili eski yayınlarda daha düşük değerler bildirilmiştir. Buna teşhiste gecikme, daha ağır, fibrozis ile seyreden, ampiyemin geliştiği durumlar neden olarak gösterilmektedir. Son çalışmalarda vakaların sadece %20'sinde glukoz düzeyi <60 mg/dl olarak bildirilmiştir. Çok nadir olarak da <20 mg/dl olarak bulunur.

— Plevra sıvısı PH değeri 7.00-7.29 arasında bulunur. Eğer PH>7.40 İse bu durum TBP'yi ekarte ettirir denmektedir.

TBP'de bakteriyolojik incelemeler:

— Plevra sıvısında ARB %10'un altında vakada pozitif olarak bulunur.

— Plevra sıvısında kültür pozitifliği %25-70 arası değişen oranlarda bildirilmiştir (3).

— Biyopsi, TBP teşhisinde tek başına en yüksek sonucu verir. Biyopside %50-80 arası değişen oranlarda pozitiflik bildirilmiştir (1). Farklı yerlerden üç örnek alındığında bu oran %80'e yaklaşmaktadır. Biyopside

granuloma yapısının görülmesi muhtemel TBP lehinedir. Granülatöz plötl yapan diğer durumlar arasında;

- Fungal enfeksiyonlar,
- Sarkoidozis,
- R.Artrit
- Tularemla vb. sayılabilirse de tüm granülatöz plöritlerin %95'inden fazlasında etkenin M.Tuberculosis olduğu düşünülmektedir.

Plevral sıvı ve biyopsi materyalinin birlikte değerlendirilmesi sonucu (sitolojik ve bakteriyolojik) %90-95 vakada teşhise gidilebilmektedir.

Plevral sıvıdaki diğer markerler;

A. Adenozin Deaminaz (ADA): Adenozin — İnozin dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Bu reaksiyon lenfositlerin farklılaşmasında önemli bir basamaktır. Lenfositlerde eritrositlere oranla 10 kat fazla bulunur. Literatürde ADA eksikliği sonucu ortaya çıkan kombine tip immün yetmezlikli 30 kadar vaka bildirilmiştir. Hücresel tip immünitenin uyarıldığı durumlarda plazma ADA aktivitesi yüksek bulunur. Örneğin;

- Tifoid ateş
- İnfeksiyöz mononükleozis
- Brusellozis

Tüberküloz İle nontüberküloz plörezlerin ayırımında ADA düzeyi tayininin tanıdaki yeri ile ilgili olarak literatürde 1970'lerden bu yana yapılmış pekçok çalışma bulunmaktadır.

Ocana ve arkadaşlarının (4) 221 plevral sıvılı (6 grupta, 48 tüberkülozlu, 173 nontüberkülozlu) hastada eşik değeri olarak 45 U/L'yi kullandıkları çalışmada testin spesifitesini %97 sensitivitesini %100 olarak bulmuşlar. Plevral sıvı ADA (ortalama) değerleri:

1. Tüberkülozlu grupta (48) 92 U/L
2. Maligniteli grup (46) 13 U/L
3. Postpnömonik sıvılı grup (30) 20 U/L
4. Muhtelif patolojisi olan (19) 27 U/L
5. Etiyolojinin aydınlatılmadığı (18) 14 U/L
6. Transüda (60) 2.3 U/L olarak bulunmuş.

Plevra sıvısı ADA düzeyini artıran diğer plörezli nedenleri olarak;

- Romatoid plöreziler
- Dissémine sistemik lupus eritematozis
- Maligniteler (özellikle lenfoma ve lösemi) sayılabilir.
- B. Lizozim: Bakteriolitik bir enzimdir.
- Epiteloid hücrelerde
- Makrofajlarda

- Aktif granülomalardaki dev hücrelerde
- » Pürülan eksudalardaki granüositlerde önemli rol oynar. Malignitelere plevra sıvısı lizozim düzeyi düşüktür.

Bueso ve ark.(5) 138 plevral sivili (61 tüberküloz, 77 nontüberküloz) hastada lizozim (plevra)/(serum) oranını çalışmışlar (eşik değer olarak 1.2 alınmış). Ortalama değer tüberküloz grubu için tüm hastalarda >1.2 olarak bulunmuş. Aynı çalışmada plevra sıvısı ADA düzeyi (eşik değer 33 U/L) lizozim ile birlikte değerlendirildiğinde sensitivite ve spesivite %100 olarak bulunmuş.

Lizozim (plevra)/Lizozim (serum)>1.2 olan diğer plörezi nedenleri:

- Romatoid plörezi
- Parapnömonik sıvılar
- Bazı maligniteler (adenoca. metastazları)

C. Gamma interferon (IFN): Spesifik antijenler ile uyarılan T lenfositleri tarafından üretilen bir lenfokindir. Tüberküloz plörezi de diğer plöreziye oranla sıvıda yüksek oranda bulunur. Ribera ve ark (6) çalışmasında 30 hastalık tb grubunda ortalama gama interferon 91.2 U/ml olarak bulunmuş. Tüm hastalarda 2.3 U/ml'nin üzerindedir. 40 hastalık nontb. grupta ise tüm hastalarda düzey 2 U/ml'nin altında bulunmuş.

D. Spesifik anti-antijen 60 antikolları:

Antijen 60: M.Bovis'in sitoplazma ve hücre membranından saflaştırılmış bir antijendir (serbest lipid, lipopolisakkarid ve lipoproteinler içeriyor). Elisa yöntemi ile IgG tipi anti-antijen 60 antikollar serum ve plevra sıvısında bakılıyorlar. Sensitivite %50, spesivite %100 olarak bildirilmiş çalışmalar var. Serum ve plevral sıvıda benzer sonuç vermesi bu antijene karşı lokal antikor cevabının olmadığı, genel dolaşımdan pasif difüzyon ile plevral aralığa geçişin olduğunu düşündürmektedir.

E. Tüberkülostearik asit (TSA): Tuberculosis'in yapısında bulunur. Plevra sıvısı TSA düzeyi bakılmasının teşhiste yararı gösterilememiştir (sensitivite düşük, false pozitif ve negatif sonuçlar fazla).

İMMÜNOLOJİ

Tüberküloz plörezi de lokal hücre sel tip immünite görülür. T lenfositler major hücrelerdir. Bu hücreler periferik kandaki T hücrelerine oranla Mycobacterium antijenine karşı invitro ortamda daha fazla lenfokin üretirler. Tüberküloz plörezi de plevral sıvıda yüksek oranda İL 1, İL 2, Gamma interferon bulunur (7).

İL 1: T hücre aktivasyonunda önemli rol oynar. Alfa ve Beta olmak üzere iki ayrı polipeptit yapıdadır. Kan monositleri ile dokudaki makrofajlar en önemli İL 1 kaynaklarıdır (özellikle beta tipi).

İL 2: T hücre popülasyonunun klonal genişlemesinde ve böylece tüberküloza karşı ortaya çıkan immünitede anahtar rol üstlendiği düşünülmektedir. Mitojen veya antijen ile aktivasyonu takiben T hücrelerinin proliferasyonunu hem indükler hem de proliferasyonun devamında rol oynar. Ayrıca sitotoksik T hücrelerinin ve NK hücrelerinin üretiminde etkilidir.

Gamma İnterferon: T hücreleri tarafından üretilir. Makrofaj aktivasyonunda rol oynar. Tümör nekrozis faktör üretimini artırdığı için ateş ve doku nekrozuna yol açar (immünopatolojiye neden olur).

— Bunların dışında makrofajlar tarafından Mikobakteriyel antijenlere karşı üretilen İL 10'un gama interferon ve TNF üretimini inhibe ederek lokal doku hasarını azalttığı düşünülmektedir.

TEDAVİ

Tüberküloz plörezi tedavisiz, kendiliğinden geriler ancak tedavi edilmeyen vakalarda 5 yıl içerisinde pulmoner veya ekstrapulmoner tüberküloz enfeksiyonu gelişme oranı %70 olarak bildirilmiştir. Tedavide 3 hedef vardır;

- Plözinin arkasından aktif tüberküloz gelişimini engellemek,
- Hastanın şikayetlerini azaltmak,
- Fibrotoraks gelişimini önlemek.

Kemoterapi: Literatürde farklı kemoterapi protokolleri bildirilmiştir.

1. İzoniazid ve Rifampisin ile 9 ay, günlük tedavi (INH 300 mg/gün, Rif 600 mg/gün)

2. İzoniazid ve Rifampisin ile 6 ay tedavi:

1 ay	INH 300 mg/gün	5 ay haftada 2 gün	INH 900 mg
	Rif 600 mg/gün		Rif 600 mg

3. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu, rezistan vakaların fazla olduğu gelişmekte olan ülkelerde 3, hatta 4 ajanla tedavinin gerekli olduğu belirtilmektedir.

— Tedavi ile ateş 2 haftada düşer (bazen 2 aya kadar uzayabilir). Birlikte KS kullanımı ile ateşin daha hızlı düştüğü ve sıvının daha hızlı rezorbe olduğunu gösteren yayınlar var (Lee ve ark. 0.75 mg/kg/gün oral prednizolon ile benzer etki gözlemler).

— Masif sıvısı olan hastaların dışında mükerrer, terapötik amaçlı torasentezin bir faydası yoktur.

— Cerrahi dekortikasyona en az 6 aylık bir kemoterapiden sonra karar vermek gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Sahn AS. The Pleura. Am Rev Respir Dis 1988; 138:184-234.
2. Light RW. Tuberculous pleural effusions, in: Light RW, ed. Pleural Diseases. Philadelphia; Lea and Febiger 1983:119-25.
3. Sibley JC. A study of 200 cases of tuberculous pleurisy with effusion. Am Rev Tubero 1950; 62:314-23.
4. Ocana I, Martinez Vazquez J, Segura R. Adenosine Deaminase in Plevural Fluids. Chest 1983; 84:51-3.
5. Bueso J, Hernando F, Buella J. Diagnostic Value of Simultaneous Determination of Pleural Adenosine deaminase and Pleural Lysozyme/serum Lysozyme Ratio in Pleural Effusions. Chest 1988; 93:303-7.
6. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vasquez J. High Level of Interferon Gamma in Tuberculous Pleural Effusion. Chest 1988; 93:309-11.
7. Barnes P, Shuzhuang L, Abrams J. Cytokine Production at the Site of Disease in Human Tuberculosis. Infection and Immunity 1993; 61:3482-9.