

TÜBERKÜLOZ BASİLİNİN BULAŞ YOLLARI VE KONAKTAKİ SEYRİ

Y. Doç. Dr. Vildan AVKAN OĞUZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Son yıllardaki bilimsel çalışmalar hastalıkların patogeneğinde mikroorganizmaların rollerinin anlaşılmasını sağlayarak, pek çok enfeksiyon hastalığının insidansının azalmasına katkıda bulunmuştur. Ancak gelişmelere karşın sıtma, AIDS ve tüberküloz hastalığı hala tüm dünyada evrensel bir problemdir. Bu hastalıkların patogeneğinde araştırılması gereken pek çok nokta vardır.

Tüberküloz hastalığı için eski çağlardan 18. yüzyıla kadar genel kabul, havanın bozuk olması ve hastalık oluşturmaktadır. Ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında ise deneysel modellerin kullanılmasıyla tüberküloz hastalığının nasıl yayıldığı araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar Koch'un buluşlarıyla güçlenmiş ve bugün ulaşılan noktada, tüberkülozun; hava yolu ile bulaşan hastalıkların klasik bir örneği olduğu kabul edilmiştir.

Hava yolu ile bulaşta; içinde 1-3 canlı tüberküloz basili içeren ve birkaç saat havada asılı halde kalabilen, 1-5 µ büyüklüğünde damlacık çekirdekleri önemli rol oynar. Tüberküloz hastalığında en

bulaştırıcı olan kaynak, aside dirençli basil (ARB) pozitif olan akciğer ve larenks tüberkülozlu olgulardır. Bu olgularda tüberküloz bulaşını etkileyen bazı faktörler olduğu belirtilmiştir. Kaynak olgu, çevresel faktörler, karşılaşma süresi ve yoğunluğu ile tüberküloz basilin ve hedef kişinin özellikleri sayılabilecek faktörler arasındadır (Tablo 1).

BULAŞI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1- Kaynak olgunun özellikleri; Olgunun yayma pozitif balgam çıkarma miktarı, değişik solunum manevralarıyla (öksürme, hapşırma, konuşma, vs) bakteri içeren aerosol oluşturma potansiyeli, tüberkülozun klinik formu, tedavi alıp almaması vs. önemlidir.

Pek çok çalışmada kaynak olgu; balgam yayma, kültür sonuçları ve temaslıları arasındaki tüberkülin (PPD) değerlerine göre gruplara ayrılmıştır. Yapılan çalışmalarda balgam yayması pozitif olan kaynak olgunun yakın temaslıları arasında PPD pozitifliğinin % 30-50 olduğu, yayma negatif olguların temaslılarında daha değişken olup % 5, yayma ve balgam negatif olanlarda ise % 0-8

olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da yayma pozitif kaynak olguların PPD pozitif temaslıları arasında aktif tüberküloz gelişme oranının, yayma negatif kaynak olguların PPD pozitif temaslılarından daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Kaynak olgunun aerosol oluşturma potansiyeli olan fonksiyonlarından konuşma ile 0 – 210, öksürme ile 0 – 3 500 ve hapşıрма ile 4 500 – 1 000 000 partikül oluşturduğu saptanmıştır. Bir kez öksürme ile oluşturulan partikül miktarı, ortalama 5 dakika konuşma ile oluşturulan miktara eşittir. Ayrıca bu fonksiyonların sayısı arttıkça bulaş olasılığı da artmaktadır (Tablo 2). Bulaşta oluşan partiküllerin sayısı ile birlikte çapı da önemlidir. Çapı 100 µm'den az olan damlacıklar normal atmosferde buharlaşmayla yeteri kadar küçük damlacıklar oluşturmada 60 cm'den daha yakına düşerler. Yere düşen partiküller toz ile kaplanarak karmaşık bir yapı oluştururlar ve tekrar havaya karışıp inhale edilseler bile hava yollarına gitmeleri çok düşük bir olasılıktır. Çok sayıda basil içeren daha büyük bir partiküle göre bir basil içeren damlacık çekirdeği daha bulaştırıcıdır. Çünkü büyük partiküller alveollere ulaşamaz. Partiküllerin 15 µ'dan büyük olanları burun, 5-10 µ olanlar büyük hava yollarında tutulup mukosiliyer sistemle dışarıya atılırken, 0,5 µ büyüklüğünde olanlar ise çökmez, hava akımı ile yer değiştirirler. Akciğerlerde inorganik tozların depolanmasının değerlendirildiği hayvan çalışmalarında; 8 µm'lik partiküllerin % 10'u alveollere ulaşırken, 2-3 µm'lik damlacıkların % 40'ının alveollere ulaştığı saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda ekstrapulmoner tüberkülozlu olgulardan tüberküloz bulaşı olduğu bildirilmiştir. Nadiren lenfatik ve hemotojen bulaşma, kontamine aletlerin taşıyıcı olduğu bulaş yolu, bakterinin direkt inokulasyonu ve lokal bulaşma olduğu gösterilmiştir. Örneğin deri ve yumuşak doku tüberkülozlu bir olgudan abse boşaltılması ile insizyon ve debridman işlemine katılan 5 kişilik cerrahi ekipten 4'ünde ve olgunun hastane çalışanları arasındaki temaslılarında temasın yakınlığına göre % 30-85 PPD pozitifliğinin saptandığı nozokomiyal bir bulaş, laboratuvar kazası sonucu AIDS'li bir olgudan mikobakteriler için kültür yaparken sağlık personelinin eline iğnenin batması ve deri bütünlüğünün bozulması ile tüberküloz bulaşı, tüberkülozlu bir hastanın otopsisini yapan PPD negatif personelde PPD konversiyonu, sterilizasyonu yetersiz olan fiberoptik bronkoskopi uygulanan olgularda aletin taşıdığı tüberküloz bulaşı tanımlanmıştır. Aslında tüberküloz basili içeren her materyalin işlenmesi ile bulaşıcı damlacık çekirdeklerinin oluşabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca Angus BJ ve arkadaşları kültürü pozitif ve penisinde primer cutanöz *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu olan bir olgunun eşine, bir yıl sonra endometrial tüberküloz tanısı konduğunu ve her iki olgudan üretilen suşların duyarlılıkları ve identifikasyonunun aynı olduğunu, sonuçların moleküler yöntemlerle doğrulandığını bildirmiş, nadir olarak cinsel yolla tüberküloz bulaşının olabileceğini de vurgulamışlardır.

Kaynak olgunun kültür ve yayma durumuna bakılmaksızın uygulanan tüberküloz tedavisi

ile bulaştırmacılık azalır. Tedavi almamış yayma pozitif olgulardan, yılda yaklaşık 10 yeni bulaşın olduğu tahmin edilirken bu sayı, salgınlar sırasında nadiren 200'den fazla sekonder yeni bulaşa neden olmaktadır. Kaynak olgu kaviteli akciğer tüberkülozu ise ortalama 20 kişiyi infekte edebilir. Tedavi alan kaynak olgularda doğru tedavinin başlanmasıyla, öksürük sıklığında anlamlı bir düşüş, balgamdaki basil sayısında hızlı bir azalma ve dolayısıyla temaslıları infekte etme olasılığında azalma, yeni tüberküloz olgularının ortaya çıkmasını önlemektedir. Doğru ve etkili bir tedavi başladıktan sonra, olguların bulaştırmacılıkları pratik olarak 2-3 haftada sona erer.

2-Çevresel faktörler : Kaynak olgu ile paylaşılan ortamın havalandırması yetersiz kapalı bir mekan olması bulaşmayı artırır. Bulaşmada havalandırmanın önemini vurgulayan ve ilk bilimsel verileri oluşturan çalışma 1950'li yılların sonunda yapılmıştır. Pulmoner tüberkülozlu bir hasta odasından, yönlendirilmiş hava akımına maruz bırakılan yüzlerce kobay, tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı gelişimi açısından izlenmiştir. Bu çalışmalar damlacık çekirdeğinin varlığını ilk gösteren William Wells'in çalışmalarını değiştirip daha da genişletmiştir. Elde edilen bilgilerin diğer bir kaynağı da salgınlara yol açan doğal kazalar olmuştur. Gemi yolculukları, okul servisleri ya da ortak kullanılan ve yetersiz havalandırmalı kapalı mekanları paylaşan kişiler arasında doğal olarak gelişen salgınlar verileri arttırmıştır. Standart ısı ve nem koşulları sağlanan kapalı ortamlarda aerosol halindeki basillerin % 60-70'i 3 saat, % 48-56'sı 6 saat ve % 28-32'si 9

saat canlı kalabilmektedir. Bu nedenle bulunulan ortamlardaki damlacık çekirdeklerinin ventilasyon ya da filtrasyon ile uzaklaştırılması, oda havasının 6-12 kez taze hava ile değiştirilmesi ve ultraviyole ile karşılaşma (güneş ışığı ile direkt karşılaşan basiller 5 dakikada ölür) bulaşıcılığı önlemede etkin önlemlerdir.

3-Karşılaşma süresi ve yoğunluğu :

Karşılaşma süresi ve PPD reaktivitesi arasında bir ilişkinin saptanması bazı salgınların analizine yardımcı olmuştur. Örneğin New York'ta tanısı konmadan önce birkaç ay semptomatik olan bir otobüs şoförü ile onun otobüsüne binen 258 çocuğun teması sonucu, çocukların 83 (%32)'ünün PPD pozitif, 51 (%19,7)'inin de tüberküloz olduğu bildirilmiştir. Çocukların otobüs şoförü ile karşılaşma süresine göre PPD reaktivitesi değişmiştir. Günde 10 dakikadan daha az bir süre otobüse binen çocukların % 22'si, 40 dakikadan fazla binenlerin ise % 57'sinin PPD'si pozitif saptanmıştır. Bu toplumda PPD reaktivite prevalansı ise ~ % 2 olarak belirlenmiştir. Ayrıca ilerlemiş pulmoner tüberkülozlu entübe bir olgunun, sadece 4 saat acil serviste izlenmesini takiben 112 sağlık çalışanının 16 (% 14)'sına enfeksiyonu yaydığı gösterilmiştir. Kaynak olgunun aile bireyleri gibi yakın temaslılarında da enfeksiyon ve hastalığın daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Bu örneklerin sayısını arttırmak mümkündür. Sonuçta karşılaşma süresi ne kadar uzunsa ve kaynak olgunun basil yoğunluğu ne kadar fazla ise bulaş o kadar fazla olur (Tablo 3).

4-Tüberküloz basilinin özellikleri : Basilin virulansındaki kantitatif değişkenler arasında, tutulan organ sayısı ya da yaygın hastalık yapma eğilimi, organlardaki basil sayısı ve oluşan doku reaksiyonu veya hasarının şiddeti sayılabilir. Virulansın gerçek farklılıklarını gösteren pek çok hayvan modeli çalışması vardır. En güzel örnek H37Rv *M. tuberculosis* suşundan laboratuvarda çoğaltılan H37Ra *M. tuberculosis* suşudur. Bu suş avirulandır ve insanlarda hastalıkla ilgisi olmadığı gibi hayvan modellerinde de ilerleyici infeksiyon yapma yeteneği çok azdır. Basilin fiziksel ve kimyasal yapısındaki küçük değişiklikler, aerosol hale gelme, damlacık çekirdeği ortamında yaşama ya da akciğerlerdeki primer savunmalara direnebilme yeteneği bulaşıcılığı etkileyebilir. Bishal WR. ve arkadaşlarının Lurie'nin pulmoner tuberkül hesaplama yöntemini

kullanarak tavşanlarda CDC1551 (Oshkosh strain, CSU93 strain) ve H37Rv *M. tuberculosis* suşlarının virulansını değerlendirdikleri çalışmalarında; suşlar arasında virulans farkı olduğunu ve daha virulan basillerin hem alveoler makrofajlar hem de konak immun yanıtına daha büyük direnç gösterdiklerini belirtmektedirler.

5-Hedef kişinin özellikleri : Temasının daha önce tüberküloz geçirip geçirmediği, BCG durumu, tüberküloz hastalığı gelişimini arttıran bir durum varlığı (diabetes mellitus, silikozis, uzun süre kortikosteroid kullanımı, transplantasyon, HIV pozitif olup olmadığı vs.), kaynak olgu ile karşılaşma sonrası gelişecek durumun belirlenmesinde önemlidir. Örneğin BCG aşısı yapılmış bir popülasyonda yoğun bir bulaş olasılığı oldukça azdır.

TABLO 1. Tüberküloz Bulaşını Etkileyen Faktörler

1- KAYNAK OLGUNUN ÖZELLİKLERİ: * Aside dirençli basil pozitif balgam çıkarma miktarı * Aerosol oluşturma potansiyeli (öksürük,aksırık, konuşma vb) * Tüberkülozun klinik formu * Tüberküloz tedavisi alıp almadığı
2- ÇEVRESEL FAKTÖRLER Havalandırma, ultraviyole, güneş ışığı
3- KARŞILAŞMA SÜRESİ VE BASİL YOĞUNLUĞU
4- MİKROORGANİZMANIN ÖZELLİKLERİ
5- HEDEF KİŞİNİN ÖZELLİKLERİ • Geçirilmiş tüberküloz öyküsü • Riski arttıran faktörlerin varlığı (HIV pozitifliği, Silikozis, Kortikosteroid kullanımı Diabetes mellitus vs.) • BCG aşısının olup olmadığı

TABLO 2. Öksürük sayısına göre aynı evde yaşayan yakın temaslı hastaların 0-14 yaş grubu çocuklarda infeksiyon prevalansı

Hastaların Öksürük Sayısı Sayı /Gün	Yakın Temaslılarda İnfeksiyon Durumu Yüzde (%)
12 kez	25,5
12 - 47 kez	31,8
48'den fazla	43,9

TABLO 3. Kaynak olguların bakteriyolojik durumları ve temaslıların yakınlık derecesine göre infeksiyon durumları

Yakınlık Derecesi	Kaynak Olgunun Bakteriyolojik Durumu (M=Mikroskopi, K= Kültür)		
	M+ K+ (%)	M- K+ (%)	M- K- (%)
Ev içi temas	20,1	1,0	0,9
Yakın akraba, arkadaş	3,7	0,0	0,0
İş arkadaşları	0,3	0,0	0,0

BASİLİN KONAKTAKİ SEYRİ

Bulaştırıcı özellikteki balgam yayması pozitif tüberkülozlu bir hasta ile karşılaşan, PPD negatif temaslıların % 30'unda klinik ve radyolojik hiçbir bulgu olmaksızın PPD pozitifleşir (Primer infeksiyon). İnfekte olan bu kişilerin % 5'inde infeksiyonu izleyen ilk 5 yıl içinde erken hastalık gelişimi ile primer tüberküloz gelişir. İnfekte olup primer tüberküloz gelişmeyen geri kalan % 95'i oluşturan latent infeksiyonlu kişilerin (bu grup dünya popülasyonunun yaklaşık 1/3'ünü oluşturur) de % 5'inde yaşamlarının herhangi bir döneminde geç reaktivasyon hastalığı (sekonder tüberküloz) gelişir. *M. tuberculosis* ile karşılaşma sonucunu mikroorganizmanın

virulansı ve karşılaşan olguda basile karşı gelişen konakçı immun yanıtı belirler.

Tüberküloz infeksiyonu, kaynak olgu ile karşılaşma sonrası, 1-3 basil içeren damlacık çekirdeklerinin alveole ulaşmasıyla başlar. Alveolde 4 olay gerçekleşebilir.

- Basiller güçlü bir konakçı yanıtı ile herhangi bir lezyon oluşturmada, alveoler makrofajlar tarafından yok edilebilir.
- Basil başlangıçta çoğalabilir, fakat immun yanıtla birkaç milimetre çapında küçük kazeöz lezyonlar oluşur ve koruyucu immunité gelişir. Bu durumda klinik ve radyolojik hiçbir bulgu

olmaksızın PPD pozitifleşerek primer infeksiyon oluşur. Az sayıda basil de dorman halde kalarak latent infeksiyonu oluşturabilir.

- Basiller çoğalmaya devam eder, geniş kazeöz lezyonlar oluşur, kan ve lenf damarları yoluyla özellikle akciğer, böbrek, beyin ve kemik doku başta olmak üzere tüm vücuda dağılır, primer tüberküloz ya da erken hastalık olarak isimlendirilen tabloyu oluşturur.
- Primer infeksiyon sonrası dorman halde kalan basillerin çoğalmaya başlaması ile geç reaktivasyon hastalığı (sekonder tüberküloz) gelişir.

Basiller makrofaj hücre yüzeyindeki integrin ailesine ait reseptörlere, mannoz reseptörlerine ve kompleman reseptörlerinden CR1, CR3 ve CR4'e bağlanır. Bu bağlanmada integrin reseptörlerine bağlanan invazinin de rolü olduğu bildirilmektedir. Basil, alveoler makrofajlar içine alınır. Burada alveoler makrofajların üç önemli fonksiyonu vardır.

- 1. Mikobakterisidal etki gösteren proteolitik enzim ve metabolitler üretir.**
- 2. Solubl mediatörler, sitokinler üretir.**

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-10, transforming growth faktör beta (TGF- β). Bu sitokinler tüberkülozun klinik bulgularının çoğunun ortaya çıkışı ile ilgili immunregülatör etkilidir. Örneğin IL-1 ateş oluşumuna katkıda bulunur ; IL-6 B lenfositlerden immunglobulin yapımını artırır ; TNF- α , interferon (IFN)- γ ile sinerjik etkilidir ve

nitrik oksit metabolitlerinin yapımını artırır, ateş, kilo kaybı, doku nekrozu gibi immunopatolojik etkileri vardır, granülom gelişiminde rol oynar ; IL-10 monosit ve lenfositlerden sitokin üretimini inhibe eder ; TGF- β T-hücre proliferasyonunu baskılar. Son iki sitokin doku hasarı ve yoğun inflamasyonu önleyebilir. Vankayalapati R ve arkadaşları, *M. tuberculosis* ile infekte olan olgularda hem serum hem periferik kan mononükleer hücreleri tarafından üretilen sitokin konsantrasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; serum sitokin konsantrasyonları ile *M. tuberculosis*'in indüklediği periferik kan mononükleer hücrelerinin oluşturduğu sitokin seviyelerin paralellik göstermediğini belirttiler. Olgulardaki yüksek serum IL-10 seviyesinin, *M. tuberculosis*'in indüklediği IFN- γ üretimini inhibe ettiğini ve IFN- γ inhibisyonun, IL-12 reseptör ekspresyonunun azalması ve IL-18 inhibisyonu ile gerçekleştiğini gösterdiler. Ancak tüberküloza immun yanıtta sitokinlerin kompleks etkileşimlerinin açığa çıkabilmesi için daha çok çalışma yapılmasına gereksinim olduğunu da vurguladılar.

- 3. Mikobakteriyel antijenleri T hücrelerine sunar.**

Basil alveoler makrofaj hücre membranında beliren yalancı ayaklar ile çevrelenerek , makrofaj içinde fagozoma alınır. Fagozom içine alınan basil farklı mekanizmalarla yok edilmeye çalışılır. En önemli hücre içi öldürme mekanizmaları fagozom-lizozom birleşmesi, reaktif oksijen ve reaktif nitrojen

ara ürünlerinin üretimidir. Bu mekanizmalardan fagozom-lizozom birleşmesi sonrası ortamda bulunan enzimlerin fonksiyonlarını en iyi şekilde gösterebilmeleri için, ATP bağımlı bir proton pompasıyla ortamın asiditesinin (pH ~ 5) sağlanması gerekir. Ancak *M. tuberculosis* yoğun amonyak üretebilme yeteneği nedeniyle lizozomal enzimlerin etkisini azaltarak ve diğer bir mikobakteriyel ürün olan sülfatidler ile birlikte fagozom-lizozom birleşmesini inhibe ederek vakuol içindeki toksik çevreden kaçabilir. Kusner DJ ve Barton JA, standart *M. tuberculosis* suşları (H37Rv, Erdman suşu, CDC1551) kullanarak oluşturdukları in vitro modelde ekstrasellüler ATP ile fagozom-lizozom birleşmesinin stimülasyonunun Ca^{+2} ve fosfolipaz D gerektirdiğini ve bunun intrasellüler basil ölümü ile uyumlu olduğunu gösterdi. Araştırmacılar *M. tuberculosis* ve insan makrofajları arasındaki etkileşimin, enfeksiyonun başlamasından aktif hastalık gelişimine kadar, çok önemli bir rol oynadığını bildirdi. Diğer hücre içi öldürme mekanizmalarından nitrojen ve oksijen ara ürünlerinin üretimi ise basilin protein yapısı ve DNA'sında hasar oluşturarak ölümüne neden olur. Ancak *M. tuberculosis*'in bu mekanizmalardan olası kaçabilme yollarından biri, kompleman reseptörlerini kullanarak makrofaj içine girmesidir. Fagozom içindeki basillerin çeşitli yollarla (fagolizozomdan sitoplazmaya kaçış, lizozomal enzimlere direnç, makrofaj aktive edici moleküllerin yapımının önlenmesi,metabolizma veya hücre döngüsünün durdurulması vs.) fagositozdan kaçarak çoğalması, genellikle düşük aktiviteli

makrofajlarda gelişir. Basillerin makrofaj içinde, alveoler boşluklarda çoğalmaya başlamasını; lezyon bölgesine kandan yeni monosit göçü ve makrofaj aracılı basillerin komşu lenf bezlerine taşınması izler. Sonuçta basil lenfohemotojen yol ile tüm vücuda yayılarak immün yanıt gelişene kadar yeni enfeksiyon odakları oluşturur.

Makrofajlar fagositoz ve mikobakteriyel üremenin durdurulması yanı sıra, salgıladıkları sitokinler ve kemokinler ile granülom oluşumunda ve bakterilerin öldürülmesinde rol oynarlar. Salgılanan sitokinlerden özellikle IL-12 ve TNF- α doğal öldürücü hücreleri (natural killer - NK) aktive ederler. Aktive NK hücreler IL- γ üretimi yoluyla nonspesifik olarak alveoler makrofajları aktive ederler. Bu uyarı $CD4^{+}$ T helper (Th) 1 tip immün yanıt oluşumunu kolaylaştırır. Ayrıca NK hücreler, içerisinde basil üreyen makrofajları ortadan da kaldıracaktır. Bu fonksiyonları ile NK hücreler, hem enfeksiyonun erken döneminde henüz spesifik immün yanıt oluşmadan, enfeksiyona karşı antijenden bağımsız konakçı savunmasında, hem de koruyucu immüntenin gelişmesinde önemli rol oynarlar. Makrofajlardan salınan kemokinlerden özellikle monosit kemotaktik protein (MCP)-1 ve IL-8'in ise granülom oluşumunda rol oynadıkları düşünülmektedir. Tam tanımlanmamış olmakla birlikte yabancı cisim tipi düşük aktiviteli granülom oluşumunda γ/δ T hücrelerinin de etkisi olduğu belirtilerek, $CD4^{+}$ T hücre aracılıklı spesifik immün yanıt gelişmeden önce, hastalık sürecinin ilerlemesi sınırlandırılmaya çalışılmaktadır. Ancak sonuç konak yanıtı ve

basil miktarı-virulansına göre değişir. Basilin alveole yerleşmesinden 2-3 hafta sonra ise antijene özgü konakçı immun yanıtı oluşur.

Antijene özgü immun yanıt :

Mikobakterilere karşı antijene özgü konakçı yanıtının gelişimi, T hücreleri, makrofajlar ve diğer özelleşmiş antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler arasındaki koordineli etkileşime bağlıdır. Dendritik hücreler yüzeylerinde doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility complex-MHC) genetik elemanlarını ve T hücrelerinin aktivasyonuna yardımcı hücre içi adhezyon moleküllü – 1 gibi diğer molekülleri taşıdıkları için antijen sunumunda etkindirler.

Makrofaj içinde ortadan kaldırılmaya çalışılan basilin antijenik yapılarından bazıları (epitoplar) MHC'e bağlanarak, makrofaj yüzeyine taşınır ve değişik T lenfosit alt gruplarına sunulur. Sunumda MHC sınıf II molekülleri ile sunulan antijenleri $CD4^+$ Th lenfositler; MHC sınıf I molekülleri ile sunulan antijenleri ise $CD8^+$ T sitotoksik (Tc) lenfositler tanır. Aktive olan Th lenfositler IL-2 ile klonal genişleme gösterip, sitokinlerden özellikle IFN- γ , TNF- β üreterek inaktif makrofajları aktive eder ve hücre içi basil çoğalması etkin olarak kontrol edilir. $CD4^+$ Th lenfositler makrofajları aktive etme işleminin yanı sıra, sitotoksik T lenfosit aktivitesi göstererek basilleri doğrudan yok edebilirler. Bu iki farklı davranış biçimi lezyonda bulunan basil sayısı, antijenin tipi, aktive makrofajlardan salgılanan sitokinin tipi ile belirlenip, $CD4^+$ Th lenfositlerin nasıl aktivite göstereceğini belirler. Sitotoksik T lenfositler ise granül eksositozu veya FasL-Fas mekanizmalarını kullanarak infekte hedef

hücrelerde lizise ve hücre içi basilin doğrudan öldürülmesine yol açarak konakçı savunmasına katılır. Fas ligandına sahip T lenfositler hedef hücre yüzeyinde bulunan Fas reseptörü ile etkileşime girerek hedef hücrede apoptozisi uyarır.

Tüberkülozda Th lenfositlerin iki alt grubu Th1 ve Th2, makrofaj aktivasyonu konusunda birbirine karşıt etki gösterir. Th1 antijenin olduğu bölgeye makrofajları toplarken, Th2 makrofaj aktivasyonunu baskılayan IL-4,5,6,10 üretir. Th2 lenfositler ve $CD8^+$ Tc lenfositler daha çok B lenfositlerin antikor üretimine yardımcı olmaktadır. Tüberkülozda hücre aracılı immun yanıt (Cell Mediated Immunity-CMI) için makrofajları aktive eden esas hücreler ise Th1 lenfositlerdir. Konağın CMI yanıtı makrofaj aktivasyonu ile basil çoğalmasını inhibe eden bir süreç olarak tanımlanırken, geçikmiş tip aşırı duyarlılık (Delayed-Type Hypersensitivity-DTH) yanıtı basillerin üremesi için uygun hücre içi ortamı ortadan kaldırıp, basil yüklü aktive olmamış makrofajları ve komşu dokuları hasarlayarak basil çoğalmasını önleyen bir süreçtir. Bu iki sürecin gelişimi tüberküloz patogenezinde belirgin rol oynamaktadır.

Tüberküloz patogenezindeki evreler

Tüberküloz patogenezi ile ilgili ilk çalışmalar Koch'un basil antijenine karşı DTH olduğu anlaşılan Koch fenomeninin tanımlanmasıyla başlamış, Max B Lurie'nin tavşanlarda yaptığı çalışmalar ile büyük ilerleme kaydedilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen verilerle birlikte A.M. Dannenberg'in yaptığı çalışmalar, alveoler makrofajların ilk enfeksiyonundan kavite oluşumuna kadar

devam eden olayları açıklayan beş evrenin tanımlamasını sağlamıştır.

Evre 1: Başlangıç evresi (Birinci hafta)

Tüberküloz basilinin inhalasyonu ile başlar. İnsanlarda erken dönemdeki lezyonlardan örnek almak pek mümkün olmadığından, erken histopatolojik lezyonlar sadece deney hayvanlarında yapılan çalışmalar ile tanımlanmıştır. Bu evrede alveoler makrofajların mikrobisidal gücü ve basilin virulans özellikleri sonucu belirler. Alveoler makrofajlar basilin akciğere yerleşip yerleşmemesinde belirleyici rol oynar. Enfeksiyonun gelişmesine karşı konak direnci ise kısmen genetik kontrol altındadır. Sıçanlarda tüberküloz duyarlılığının otozomal dominant bir gen (Bcg geni) tarafından kontrol edildiği ve benzer bir uzantının insanlarda 2. kromozomun uzun grubunda olduğu ileri sürülmüştür. Bcg geni T lebfositlerden bağımsız olarak makrofaj aktivasyon düzeyini belirlemektedir.

Evre 2: Ortak yaşam, basillerin çoğalma ve yayılma evresi (2-3. Hafta)

Bu evrede tüberküloz basili yaşamak için kendisinin makrofajca alınmasına yardımcı olmak zorundadır. Güçlü virulan basil alveoler makrofaj içinde çoğalır, makrofajı parçalar ve sekrete edilen kemotaktik faktörlerin etkisi ile dolaşımdaki inaktif makrofajların lezyon bölgesine gelmesine neden olur. İnaktif makrofajların sitoplazmalarındaki sitoplazmik vakuoller, basilin logaritmik çoğalması için ideal bir ortamdır. Bu aşama konak ve basilin tam bir ortak yaşam sergiledikleri dönemdir, her ikisi de birbirine zarar vermemektedirler. Basil

yüklü makrofajlar lenfatiklerle bölgesel lenf nodlarına taşınır, burada da kontrol altına alınamazlarsa lenfohemotojen yol ile tüm vücuda yayılarak çoğalmaya devam ederler. Çünkü hücrel immun yanıt henüz gelişmemiştir.

Evre 3: Hücre aracılı immun yanıt ve geç tip aşırı duyarlılığın gelişimi (3-9 hafta)

Bu evrede lezyonlardaki basil sayısı CMI ile yok edilemeyecek kadar fazladır. Gelişen DTH yanıtı basillerin logaritmik çoğalmasını durdurur ve oluşan granülomların merkezinde kazeöz nekroz odaklarının gelişmesine yol açar. Bu odaklarda basiller canlılıklarını sürdürebilir, fakat uygun olmayan ortam koşulları nedeniyle artık çoğalamazlar. Kazeöz dokulardaki basillerin bir kısmı ölür, bir kısmı dorman halde kalırlar. Basil çoğalmasının önlenmiş olmasının bedeli doku hasarı olmuştur. Basilin akciğerlerde ilk yerleştiği orta alt akciğer zonlarındaki primer lezyon (Ghon odağı), hiler ve paratrakeal lenfatiklerle birlikte primer kompleksi oluşturur.

Evre 4: CMI ve DTH yanıtları arasındaki karşılıklı etkileşim

İmmun sistemi yeterli kişilerde eğer kazeöz odak erimezse, gelişen süreç CMI tarafından durdurulur. Tüberkülin etrafı fibroz bir duvarla çevrilerek ortadaki kazeöz odak koyulaşır ve süreç yaşam boyu durdurulur. Ancak kazeöz odaktan basil kaçıışı olur ve basil aktive makrofajlar tarafından tutulup yok edilemezse, DTH yanıtı tekrarlanarak makrofajlar öldürülmeye devam edecektir. Gelişen kazeöz nekroz daha geniş ve şiddetli olacaktır. Gelişen 0,1-1,3 mm çapındaki

küçük kazeöz odaklar makrofajlar tarafından hiç iz bırakmadan temizlenir; 2-8 mm çapında olanlar hidrolitik enzimlerle eritilir ve geride fibröz bir doku oluşur; 5-20 mm çapındakiler ise çevresi fibröz bir kapsülle çevrili tüberkülomları oluşturur. Sonuçta immun sistemi yeterli kişilerde basillerin yok edilmesi ile süreç durdurularak, sadece PPD pozitifliği ile primer infeksiyon ortaya çıkmaktadır. İmmun sistemi baskılanmış kişilerde ise genişleyen kazeöz nekrozların akciğerde doku hasarına neden olduğu ve klinik olarak primer tüberküloz geliştiği bildirilmiştir.

Evre 5: Erime ve kavite oluşumu

Bu evre genellikle primer infeksiyon veya hastalık sonrası endojen reaktivasyon ya da eksojen reinfeksiyon sonrası gelişen yetişkin tip akciğer tüberkülozunda görülmektedir. Nadiren primer tüberkülozda CMI yeteri kadar güçlü olsa bile süreç ilerleyip kavite oluşabilir. Kavite gelişiminin nedeni tam bilinmemekle birlikte lezyon bölgesine gelen makrofajlardan salınan hidrolitik enzimlerin etkisiyle DTH gelişiminin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda mikobakterilerin makrofajları uyarak matriks metalloproteinazlarının yapımını arttırdıkları ve bu enzimlerin de kollejen I-IV ü harap ederek kavite oluşturdukları ileri sürülmektedir. Kavite oluşumu hem kişinin hastalığının yayılmasına hem de hastanın bulaştırıcı özellik kazanmasına neden olmaktadır. Kaviteli hastalarda belki de ilaçlara dirençli mutant gelişimi ile direnç problemi ortaya çıkacaktır.

Sonuçta tüberküloz hava yolu ile bulaşan hastalıkların en önemlilerinden biri olsa da, son zamanlarda tanımlanan farklı bulaş yollarının varlığı ve patogeneziindeki bilinmeyenler ile hala evrensel bir problemdir.

KAYNAKLAR

1. Angus BJ, Yates M, Conion C, Byren I. Cutaneous Tuberculosis of the Penis and Sexual Transmission of Tuberculosis Confirmed by Molecular Typing. Clin Infect Dis. 2001;33:132-134.
2. Barnes PF, Modlin RL, Ellner JJ. T-cell Responses and Cytokines. In: Bloom BR. (ed). Tuberculosis Pathogenesis, Protection, and Control. Washington : ASM Press. 1994: 417-437.
3. Bilgiç H. Tüberküloz Epidemiyolojisi. In: Kocabaş A. (ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü Çukurova Üniversitesi basımevi. 1991: 401-439.
4. Bishal WR, Dannenberg AM, Parrish N, Ruis R et al. Virulence of Mycobacterium tuberculosis CDC1551 and H37Rv in Rabbits Evaluated by Lurie's Pulmonary Tubercle Count Method. Infect Immun 1999; 67 (9): 4931-4934.
5. Chan J, Kaufmann SHE. Immune Mechanisms of Protection. In: Bloom BR. (ed). Tuberculosis Pathogenesis, Protection, and Control. Washington : ASM Press. 1994: 389-416.
6. Dannenberg AM, Graham AWR. Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis: an Interplay of Tissue-Damaging and Macrophage-Activating Immun Responses-Dual Mechanisms That Control Bacillary Multiplication. In: Bloom BR. (ed). Tuberculosis

- Pathogenesis , Protection, and Control. Washington : ASM Press. 1994: 459-485.
7. Genné D, Siegrist HH. Tuberculosis of the Thumb Following a Needlestick Injury. Clin Infect Dis. 1998; 26: 210-211.
 8. Haas DW. Mycobacterial Diseases. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 2576-2605.
 9. Kocabaş A. Akciğer Tüberkülozu. In: Willke TA, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları, 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002 : 538-591.
 10. Kocabaş A. Akciğer Tüberkülozu. In: Willke TA, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları, 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1996 : 396-443.
 11. Kusner DJ, Barton JA. ATP Stimulates Human Macrophages to Kill Intracellular Virulent Mycobacterium tuberculosis Via Calcium-Dependent Phagosome-Lysosome Fusion. The Journal of Immunology. 2001; 167: 3308-3315.
 12. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. 1. Baskı. Ankara : Rekmay Ltd. Şti. 2003.
 13. Özkara Ş. Klinisyen için Tüberküloz Kılavuzu. 1. Baskı. Ankara : Nobel Tıp kitabevleri 2002.
 14. Sepkowitz KA. How Contagious Is Tuberculosis. Clin Infect Dis. 1996; 23: 954-962.
 15. Vankayalapati R, Wize B, Weis SE, Klucar P et al. Serum Cytokine Concentrations Do Not Parallel Mycobacterium tuberculosis-induced Cytokine Production in Patients with Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2003;36:24-28.
 16. Wiewel E. Pathogenesis of the Tuberculosis Bacterium and its Implications in the Age of AIDS and Multidrug Resistance. [www/alumni.imsa.edu/~elbel/tbhiv.htm](http://www.alumni.imsa.edu/~elbel/tbhiv.htm).