

TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ

Dr. Yelda Özgün Niksarlıoğlu, Prof. Dr. Lütfi Çöplü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

Tüberküloz plörezisi klasik olarak tüberküloz basiline (*Mycobacterium tuberculosis*) karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda oluşan plevral effüzyon olarak tanımlanabilir. Parankimdeki kavitenin veya lezyonun bronkoplevral fistül oluşumuna bağlı olarak plevral boşluğa açılması sonucu oluşan tüberküloz ampiyemi ise ağır klinik tablosu olan bir durumdur ve tüberküloz plörezine göre daha seyrek görülür.

Tüberküloz plörezisinin insidansı toplumdaki tüberküloz insidansı ile benzerlik gösterir. Tüberküloz plörezisi 5-45 yaş grubunda ve erkeklerde daha sık görülür. Türkiye’de tüberküloz insidansının azalmasıyla birlikte tüberküloz plörezi olgularının sayısında da azalma olduğu düşünülmektedir.

Human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonunun sık görüldüğü ülkelerde HIV pozitifliği ile birlikte tüberküloz ve tüberküloz plörezi olgularında artış saptanmıştır. Burundi ve Tanzanya’da tüberküloz plörezisi olan hastaların %60’ında HIV pozitifliği mevcuttur.

PATOGENEZ

Tüberküloz plörezisinin akciğer parankiminde subplevral yerleşimli kazeöz foküsün plevra boşluğuna açılması ile oluştuğu

düşünülmektedir. Bu olay genellikle primer enfeksiyondan 6-12 hafta sonra ortaya çıkar. Plevra boşluğundaki duyarlı T-lenfositlerin kazöz foküsteki mikobakteri antijenleri ile karşılaşması gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ve sıvı toplanması ile sonuçlanır. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olarak plevradaki kapillerin permeabilitesinde artış olduğu ve bu durumun plevrada sıvı toplanmasına neden olduğu ileri sürülmektedir. Bazı araştırmacılar tüberküloz plörezisi olan hastalarda plevra boşluğundaki proteinlerin klerensinin azaldığını da saptamıştır. Plevra boşluğundaki sıvı ve proteinlerin paryetal plevradaki “stomata” adı verilen boşluklardan lenfatiklere geçtiği bilinmektedir. Tüberküloz plörezisi olan hastalarda paryetal plevranın diffüz olarak etkilendiği göz önüne alınırsa, plevra boşluğundaki sıvı ve proteinlerin “stomata”ların tahrip olması veya obstrüksiyonu sonucu klerenslerinin azaldığı ve bu nedenle sıvı toplanmasının ortaya çıktığı ileri sürülebilir. Tüberküloz plörezisinin gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olduğunu destekleyen en önemli bulgu plevra sıvı kültüründe çok az hastada basil üretilmesidir.

Plevral boşluğa yayılan mikobakteri antijenlerine ilk cevap veren hücreler nötrofillerdir. Nötrofiller, mononükleer hücrelerin plevra boşluğuna göç etmelerini ve burada toplanmalarını sağlar. Bu olayda mezotel hücrelerinin de rolü olduğunu ileri süren araştırmacılar vardır. İnflamasyonun üçüncü gününden itibaren sıvıda lenfosit hakimiyeti ortaya çıkar. Lenfositlerin çoğunu T-lenfositler oluşturur. T-lenfositlerin büyük bir kısmı CD4+ tip (helper) lenfositlerdir. CD4/CD8 oranı (helper/supresör) 4,3 civarındadır. Kanda ise bu oran 1,6 olarak bulunmuştur.

Plevral sıvıda mikobakterileri ve mikobakteri antijenlerini fagosite eden makrofajlar, T-lenfositlere bu antijenleri sunar. T-lenfositlerin aktive olması ile makrofaj diferansiyasyonu ve granüloma oluşumu ortaya çıkar.

Mikobakterilerin duvarındaki protein/proteoglikan kompleksi ve lipoarabidomannan makrofajları stimüle ederek tümör nekroz edici faktör (TNF) salgılamasına yol açar. TNF granüloma oluşumunun regülatörüdür. Aktive makrofajlardan ayrıca interlökin-1 (IL-1) de salgılanır. IL-1 ve TNF lenfosit aktivasyonundan da sorumludur.

Yapılan araştırmalar tüberküloz plörezisi olan hastalardan alınan T-lenfositlerin pürifiye protein derivesi'ne (PPD) maruz kalmaları sonucunda bol miktarda interfeon- γ (IFN- γ) ve interlökin-2 (IL-2) salgıladıklarını göstermiştir. IFN- γ makrofajların bakteri öldürme kapasitesini arttıran en önemli faktörlerden birisidir. IL-2 ise T-lenfositlerin proliferasyonunu sağlar. Plevral sıvıda IFN- γ salgılayan T-lenfositlerin fenotipinin CDW29+

olduğu saptanmıştır. Ayrıca CDW29+ T-lenfositlerin tüberküloz granülomlarında da bulundukları anlaşılmıştır.

TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ

PPD ile yapılan deri testi eksüda şeklinde plevral sıvısı olan hastaların ayırıcı tanısında kısmen yararlıdır. Ancak tüberküloz plörezisi olan hastaların yaklaşık %30'unda test negatif çıkabilir. Bu hastalarda PPD negatifliği kanda bulunan supresör hücrelerin T-lenfositlerin aktivitesini baskılaması ile açıklanmaktadır. Periferik dolaşımda bulunan supresör hücrelerin plevral sıvıda mevcut olmadığı öne sürülmektedir. Ancak PPD negatif olan bazı hastaların kanında supresör hücrelerin varlığı gösterilememiştir. Bu durumda PPD negatifliğinin CD4+ T-lenfositlerin plevral sıvıda toplanması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

KLİNİK BULGULAR

Tüberküloz plörezisi genellikle akut olarak başlar. Hastaların çoğunda belirti ve bulguların başlangıcı 1 aydan kısadır. Öksürük (non-produktif) ve plöretik göğüs ağrısı en önemli semptomlardır. Ayrıca ateş, gece terlemesi, iştahsızlık ve kilo kaybı da görülebilir.

Tüberküloz plörezisine bağlı effüzyon hemen daima tek taraflıdır. Sıvı miktarı az veya orta derecededir. Nadiren bir hemitoraksı kaplayan masif effüzyon oluşur. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde parankimal tüberküloz hastalığı ile uyumlu bulgular saptanabilir. Bu hastalarda sıvı parankimal lezyonun olduğu taraftadır.

Tüberküloz plörezisi genellikle 2-4 ay içinde sıvının reabsorbsiyonu sonucu spontan olarak düzelebilir. Ancak tedavi edilmeyen olguların çoğunda (%65) daha sonra aktif tüberküloz ortaya çıkar.

TANI

Plevra tüberkülozunun tanısı sıklıkla plevra sıvısının analizi ve plevra biopsisi ile konulur. Plevra tüberkülozundan şüphe edilen bir hastada tanı için torasentez gerekir. Alınan örneklerde hücre sayımı, sitolojik inceleme, biokimya analizi ve mikrobiyolojik tetkikler (kültür ve yaymada aside dirençli basil aranması) yapılmalıdır. İlk sonuçlar eksuda ile uyumlu ise vakit kaybetmeden kapalı plevra biopsisi yapılması yararlı olur. Plevra tüberkülozunda sıvı genellikle saman rengindedir. Nadiren kanlı olabilir. Lökosit sayısı 100-5000 /mm³ arasındadır. Hastalığın ilk günlerinde nötrofil hakimiyeti görülebilir ancak daha sonra lenfosit ve makrofaj sayısında belirgin artış olur. Plevra tüberkülozu olan hastalarda sıvı daima eksuda karakterindedir. Protein düzeyleri , serum düzeylerinin %50'sinden daha fazladır. Sıvıda glukoz düzeyi normal veya düşük olabilir. Sitolojik incelemede eozinofillerin %10'dan ve mezotel hücrelerinin %5'den fazla olması tüberküloz dışı etyolojiyi düşündürmelidir.

Plevra sıvısında adenosin deaminaz (ADA) enzim düzeylerinin ölçülmesi tanıda yararlı olmaktadır. Tüberküloz plörezili hastalarda ADA düzeyi genellikle 40 ünite/L'nin üstüne ulaşır. Ancak plevra sıvısındaki ADA düzeyleri ampiyem, lenfoma, lenfoma dışı bazı malign effüzyonlar ve intrasellüler infeksiyonlarda da yükselebilir. Tüberküloz

plörezisi tanısında ADA düzeyinin yararlı olması ülke koşullarına göre değişir. Tüberküloz ve tüberküloz plörezi prevalansının yüksek olduğu ülkelerde ADA düzeylerinin sensitivitesi %95 spesivitesi ise %90 olarak bulunmuştur. Ancak prevalansın düşük olduğu ülkelerde ADA'nın spesivitesi azalmaktadır. Son yıllarda ADA'nın ADA1 ve ADA2 olarak iki izoenzimi bulunmuştur. İzoenzim düzeylerinin belirlenmesi ile ADA'nın tüberküloz plörezide tanısal değerinin artacağı ileri sürülmektedir.

Tüberküloz plörezisinde, plevral sıvıda IFN- γ düzeyinde de artış olmaktadır. Tüberküloz plörezi tanısında IFN- γ düzeyinin sensitivite ve spesivitesinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca IFN- γ sensitivite ve spesivitesinin HIV infeksiyonunun varlığı ile değişmediği bildirilmektedir. IFN- γ düzeyinin tanısal değerinin tam olarak değerlendirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüberküloz plörezisi olan hastalarda plevra sıvısında çok az sayıda basil olduğu için mikrobiyolojik çalışmalar negatif sonuç verebilir. Plevral sıvı yaymasında aside dirençli basil nadiren görülür. Sıvı kültürlerinde M.tuberculosis pozitifliği ise %20-40 arasında değişmektedir.

Kapalı plevra biopsisi, mikrobiyolojik analizler (yayma ve kültür) birlikte yapıldığında tanı olasılığı %65-75'dir. İlk tanısal girişimler negatif gelirse biopsi ve mikrobiyolojik analizler tekrarlanabilir. Bu durumda tanı olasılığının %80-90'a yükselebileceği öne sürülmektedir. Torakoskopi ve torakoskopik biopsinin tanısal değeri kapalı biopsiye göre daha fazladır. Ancak plevra sıvısında ADA ve

IFN- γ düzeylerinin ölçülmesi biopsi ve torakoskopi gibi invaziv girişimlere olan ihtiyacı azaltmaktadır.

TEDAVİ

Tüberküloz plörezisinin tedavisi akciğer tüberkülozunun tedavisinden farklı değildir. Klasik olarak isoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid'den oluşan dördü tedavi başlanmalıdır. Tedaviye cevap varsa ikinci ay sonunda etambutol ve pirazinamid kesilerek isoniazid ve rifampisin ile 4 ay daha tedaviye devam edilir. Plevral effüzyona bağlı semptomları gidermek için boşaltıcı torasentez yapılabilir. Nadiren göğüs tüpü ile drenaj gerekebilir.

Tüberküloz plörezisi olan hastaların yaklaşık %50'sinde tedaviye başladıktan 6-12 hafta sonra plevral kalınlaşma tespit edilebilir. Ancak dekortikasyona nadiren ihtiyaç duyulur. Plevral kalınlaşma oluşmasını kolaylaştıran faktörler bilinmemektedir. Plevral sıvının boşaltılması, fizyoterapi ve steroid tedavisinin plevral kalınlaşmayı önlemede etkili olduğunu gösteren objektif kanıtlar mevcut değildir.

Tüberküloz plörezisinin tedavisinde antitüberküloz ilaçlara steroidlerin ilave edilmesiyle klinik düzelme ve plevral sıvının reabsorbsiyonunda hızlanma sağlanabilir. Yapılan çalışmalar tedaviye steroid ilave edilmesinin plevral kalınlaşma ve fibrotoraks gibi komplikasyonların önlenmesinde etkili olmadığını göstermiştir. Bu nedenle tüberküloz plörezisi olan hastaların büyük bir kısmında tedaviye steroid ilave edilmesinin yararı olmaz.

Parankimdeki kavitenin veya lezyonun bronkoplevral fistül oluşumuna bağlı olarak plevral boşluğa açılması sonucu oluşan tüberküloz ampiyeminin tedavisinde de klasik dördü tüberküloz tedavisi başlanabilir. Antitüberküloz ilaçların ampiyemin bulunduğu plevra boşluğuna penetrasyonlarının kısıtlı olacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle tüberküloz ampiyemi olan hastalarda sıklıkla tıbbi tedaviye ilaveten cerrahi drenaj da gerekir. Bu tedaviye cevap vermeyen hastalara ise kosta rezeksiyonu gibi daha komplike cerrahi yöntemler uygulanır. Tüberküloz ampiyemi olan hastalarda plevral kalınlaşma, kalsifikasyon ve fibrotoraks gibi komplikasyonların görülme sıklığı yüksektir.

KAYNAKLAR

- 1-Ferrer J. Pleural tuberculosis. Eur Respir J 1997;10:942-947
- 2-Light RW. Tuberculous pleural effusions. In : Light RW, ed. Pleural Diseases. 3rd edn. Baltimore, Williams and Wilkison, 1995; pp. 154-166.
- 3-Frank W. Tuberculous pleural effusions. In: Loddenkemper R and Antony VB, eds. Pleural Diseases. Sheffield, European Respiratory Society Journals Ltd, 2002; pp.219-233.
- 4-Hopewell PC, Bloom BR. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: Murray JF, Nadel JA et al, eds. Textbook of Respiratory Medicine. 3rd edn. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; pp.1043-1106.
- 5-Özesmi M. Plevra tüberkülozu. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991; pp. 151-154.