

Yayma Negatif Tüberküloz Olgularının Özellikleri

The Features of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis

Dr. Sevinç BİLGİN,^a
 Dr. Murat YALÇINSOY,^a
 Dr. Ateş BARAN,^a
 Dr. Özlem SOĞUKPINAR,^a
 Dr. Sinem GÜNGÖR,^a
 Dr. Bilgen Begüm AFŞAR,^a
 Dr. Esen AKKAYA^a

^aSüreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL.

Yazışma Adresi/Correspondence:
 Dr. Sevinç BİLGİN
 Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL
 sevincbilgin@yahoo.com.tr

ÖZET Giriş: Tüberküloz (tb) kontrolünde en önemli faktör olguların tanı ve tedavileridir. Basil negatif hastalarda tedavi başlama kararı sorun olmaktadır. Kategori III (KIII) kabul edilerek tedavi başlanan hastalarda; yanlış tanı olasılığı, ilaç yan etkisi ve maliyet sorunu ön plana çıkmaktadır. Kültür sonucu beklenen Kategori I olgularda ise 2 aylık süreç içinde bu-laştırıcılık ve hastalığın ilerlemesi riski söz konusudur. **Amaç:** Kliniğimizde izlenen tb tanısı konan KIII olguların özelliklerini araştırdık. **Yöntem:** Ocak 2000-Eylül 2005 tarihleri arasında ünitemizde kategori III tüberküloz tanısı ile tedavi başlanan 61 hasta geriye dönük incelendi. **Bulgular:** Hastaların 38'inde kültür pozitifliği, 23'ünde spesifik tedaviye olumlu klinik ve radyolojik yanıt sonuçları alınarak 61 olguda tb tanısı doğrulandı. En sık semptom öksürük (%56), radyolojik görünüm asiner gölge (%63) idi. PPD pozitifliği %92,4 idi. Tüberküloz temas öyküsü % 42.6 hastada vardı. Üst lob infiltrasyonu (%71) ve multifokal-bilateral yerleşim (%18) en sık radyolojik bulgu idi. Fiberoptik bronkoskopi (FOB) 51 hastaya uygulandı. Kültür, 7 hastada sadece bronş lavaj sıvısında, 10 hastada ise hem balgam hem de bronş lavaj sıvısında pozitif. İlk başvuruda ayırıcı tanıda tüberküloz (%75,4) ve pnömoni (%16,4) düşünüldü. Tedavi 2 ay izoniyazid (H), rifampisin (R), prazinamid (Z), ethambutol (E) ve 4 ay HR olarak planlandı. Silicotüberküloz, direnç paterni ve/veya yaygın hastalık nedeniyle 21 (%34,5) olguda tedavi 8-12 aya uzatıldı. Tüm hastalar tedavi tamamlama ile sonlandırıldı. Tedavi sonu %52,5 hastada etkili düzelmeye görüldü. **Sonuç:** Dikkatli ayırıcı tanıdan sonra, klinik radyolojik tb ile uyumlu yayma negatif hastaların erken tedavisi tb kontrol programlarına önemli katkı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Kategori III tüberküloz, yayma negatif tüberküloz, akciğer tüberkülozu

ABSTRACT Introduction: The most important factor for controlling tuberculosis is diagnosis and treatment of patients. Treatment of smear negative pulmonary tuberculosis remains a dilemma. False diagnosis, drug side effects or cost effects are significant problems in Category III patients (CIII). Transmission and progression of disease should be remain another problems in Category I patients (CI). If clinicians wait the culture results. **Objective:** We analysed features of CIII tb patients observed in our clinic. **Method:** 61 CIII tb patients treated in our clinic between January 2000 and September 2005 were evaluated retrospectively. **Results:** In 61 patients, diagnosis was proven by positive culture (38 patients), and clinicalradiological response to treatment (23 patients). The most common symptom was cough (56%), radiological presentation was acinar shadows (63%). 92,4% reacted to PPD. Forty two point six percent of cases had tuberculosis contact history. Upper lobe infiltration (71%) and multifocal-bilateral localization (18%) were most common roentgenographic findings. Fiberoptic bronchoscopy (FOB) was performed on 51 patients. In 7 patients only bronchial washing culture and in 10 patients both bronchial washing and sputum culture were positive. Tuberculosis (75.4%) and pneumonia (16.4%) were suspected in differential diagnosis. The treatment of cases was devised with 2 months of HRZE and than HR in 4 months. In 21 (34,5%) patients, treatment were prolonged to 8-12 months, because of silicotuberculosis, resistance of bacillus and/or extended diseases. All of the patients completed treatment. 52,5% of patients were improved with fibrosis. **Conclusion:** After careful differential diagnosis, early beginning treatment in sputum smear negative cases compatible with tuberculosis as clinical-radiological findings supports to control of this disease.

Key Words: Pulmonary tuberculosis, ARB negative, category III tuberculosis

Akciğer tüberkülozu günümüzün önemli sağlık sorunlarından biridir. Bunun en büyük nedeni hastalığın subakut seyirli olması ve solunum yolu ile hızla bulaşmasıdır. Bu nedenle erken tanı, gerek hastanın tedavisi gerekse toplum sağlığı için çok önemlidir.

Tüberkülozun kesin tanısı bakteriyolojik veya histopatolojik olarak konulur. Balgam, mide suyu veya bronş yıkama suyu incelemeleri ile basil elde edilmeye çalışılır. Direk mikroskopi ile sadece % 30-70 hastada tanı sağlanabilmektedir.¹ Kültür ise özgüllüğü ve duyarlılığı (%80-85) yüksek bir tanı yöntemidir.^{2,3} Ancak, 6-8 hafta bekleme süresi bu kritik tanı yönteminin dezavantajıdır. Diğer hızlı yöntemler ise gelişmekte olan ülkeler için ulaşılması zor ve pahalı yöntemlerdir.⁴ Tüm bu testlere rağmen basilin gösterilemediği olgularla karşılaşmakta ve bu durum klinisyeni zor durumda bırakmaktadır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ), klinik ve radyolojik olarak tüberkülozla uyumlu ve diğer olası tanıları dışlanmış basil negatif hastaları, kategori 3 olarak sınıflamakta ve tedavilerini önermektedir.

Çalışmamızda kategori 3 tüberküloz kararı aldığımız olgularımızın özelliklerini değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000 - Eylül 2005 tarihleri arasında ünitemizde kategori 3 tüberküloz tanısı ile tedavi başlanan 61 olgu geriye dönük çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1) Klinik uygunluk (3 haftadan uzun süren öksürük, balgam, hemoptizi, gece terlemesi, kilo kaybı)

2) Radyolojik uygunluk (kavite, asiner gölge, konsolidasyon, plörezi, milier gölge vb)

3) ARB (-) veya patolojik tanının olmaması

4) 14 gün geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine cevap alınmamış olması

Çalışma dışı bırakılanlar;

1) Nüks tüberküloz

2) Kültür pozitifliği bulunduktan sonra tanı almış olanlar (ARB negatif, kültür pozitif)

3) Histopatolojik tanı almış olanlar (plevra biyopsi, endobronşiyal biyopsi vb)

4) Sevk öncesi tedavisi başlanmış olanlar

Kesin tanı kriterleri;

1) Kültür pozitifliği

2) 2. ayda tedaviye klinik-radyolojik cevap alınması idi.

Bakteriyolojik olarak Ziehl-Neelsen boyama ve kültürde Löwenstein-Jensen besiyeri kullanıldı. PPD'de 10 mm'lik endürasyon pozitiflik olarak kabul edildi.⁵ İleri yaş, sigara içimi, atipik radyolojik görünüm gibi özellikleri olan 51 olguya ayırıcı tanı amacıyla FOB uygulandı. Bu işlem sırasında alınan bronş lavajı bakteriyolojik ve sitolojik çalışmaya alındı. Tüm hastaların, ayırıcı tanı amacıyla göğüs tomografisi elde edildi. Önceki hastalık öyküsü, tüberküloz temas öyküsü alındı. Tüm olgular iki göğüs hastalıkları uzmanınca bağımsız olarak değerlendirilerek, ARB negatif yeni olgu olarak dörtlü antitüberküloz tedaviye alındı.

Tanya götüren klinik, radyolojik, laboratuvar özellikleri araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 61 olgunun yaş ortalaması 32 (16-68) ve K/E oranı 21/40 idi. En sık bulgu % 56 ile öksürük idi. Radyolojik görünüm en sık %63 ile asiner gölge idi. Lezyonların %71'i üst zon yerleşimli idi (Tablo 1). PPD, 52 hastada değerlendirilmiş, pozitifliği %92 (48/52) olarak bulunmuştur. Beyaz küre %84 hastada normal sınırlarda, %85 hastada ortalama Hb 14 mg/dl'nin altında olup, anemi izlendi. Sedimantasyon ortalaması 58 (5-140) mm/saat olup 20 mm/saat'in üzerinde %86 hasta vardı. Hastaların özgeçmiş bilgilerine göre tüberkülozlu hasta ile temas oranı % 42.6 (26/61) ve eşlik eden risk faktörü varlığı %5 (3/61) idi.

Kültür pozitifliği %62 (38/61) idi. Kültürle tanının kesinleştirildiği yöntemler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Ön tanıları içinde % 75.4'le tüberküloz ilk sırayı alırken %16.3 olguda ayırıcı tanıda pnömoni ile sorun yaşandı (Tablo 3). Şikayetten, tedavi başla-

TABLO 1: Olguların klinik- radyolojik özellikleri.

Bulgular	N	%	Radyolojik görünüm	n	%	Radyolojik yerleşim	n	%
Öksürük	34	56	asiner gölge	47	63	üst zon	43	71
Gece terlemesi	20	33	konsolidasyon	15	20	multifokal	10	16
Kilo kaybı	19	31	kavite	5	7	orta zon	5	8
Hemoptizi	18	29	nodül	2	3	üst-orta zon	1	2
Göğüs ağrısı	17	28	plörezi	2	3	alt zon	1	2
Balgam	16	26	interstisyel	1	1	bilateral	1	2
Nefes darlığı	11	18	millier	1	1			
Ateş	10	16	lap 1	1				
İştahsızlık	7	12	atelektazi	1	1			
Halsizlik	6	10						
Wheezing	2	3						

*Bazı hastalarda birden fazla semptom ve radyolojik görünüm mevcuttu.

nana dek geçen süre ortalama 52 gün (7-365) ve 30 günün altında olan olgu sayısı %27,9 idi. Tüm hastalara 2HREZ/4HR tedavisi planlandı. 21 (%34,5) olguda silikotüberküloz, direnç paterni ve/veya yaygın hastalık nedeniyle tedavi 8-12 aya uzatıldı.⁶ Tüm hastalar tedavi tamamlama ile sonlandı. Hastaların % 53 (32/61)'ünde sekelli düzelme görüldü.

TARTIŞMA

Toplumu tehdit eden bulaşıcı bir hastalık olan tüberkülozdan korunmanın en önemli yolu erken tanı ve tedavidir. Oysa yayma negatif tüberkülozlu hastalar için erken tanı sorun olmaktadır. Hastalık, subklinik özelliği, özgün klinik ve radyolojik bulgusunun olmaması nedeniyle gerek hastalar gerekse doktorlar tarafından gözden kaçabilmektedir.^{7,8}

Tüberkülozu ilk akla getirecek semptomlar öksürük, gece terlemesi ve kilo kaybı olarak bilinmektedir. Oysa bu belirtilerin teker teker tanıya götürmedeki yerini araştırarak çeşitli araştırmalarda, tb'li olgular ile tb dışı olgular veya aktif olmayan tb'li olgular arasında istatistiksel fark bulunmadığı bildirilmektedir.⁹ Çalışmamızda en sık semptomlar; %56 öksürük, %33 gece terlemesi, %31 kilo kaybı idi.

Radyografide kaviter lezyon tüberkülozu düşündürmekle beraber, bu hastalığa özgü değildir. Özellikle yayma negatif hastaları içeren araştırmalarda kavitenin aksine asiner gölge lezyonların da

TABLO 2: Kültür Pozitifliğinin elde edildiği yöntemler

Kültür pozitifliğinin elde edildiği yöntemler (n= 38)	n	%
Sadece balgam	21	55,3
Balgam ve FOB *	10	26,3
Sadece FOB*	7	18,4
Toplam	38	100

*FOB uygulanan 51 olgumuzun 17'sinin lavajında basil üretilmiştir.

TABLO 3: İlk başvurudaki ön tanıları.

Ön Tanı	n	%
Akciğer tüberkülozu	46	76
Pnömoni	10	16
Akciğer absesi	1	2
Malignite	2	3
Wegener Granülomatosis	2	3
Toplam	61	100

ha fazla olduğu bildirilmektedir. Bunun nedenini yayma negatif hastaların lezyonlarının daha az basil içeren nodül veya konsolidasyonlardan oluşması olarak açıklamaktadırlar.¹⁰⁻¹² Greenbaum ve ark. kaviter olmayan lezyonların ancak %32'sinde direk bakıda basil pozitifliği bulunduğunu, geriye kalan negatif olguların %70'inde kültürde pozitifliğin saptandığını bildirmiştir.¹⁰ Çalışmamızda da %63 ile asiner gölgenin en sık lezyon olması çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.¹⁰

Yapılan çalışmalarda PPD'nin tanıya katkısı konusunda farklı görüşler vardır. Kent ve ark. PPD

negatif tüberkülozlu olgu bildirmektedir.¹³ Ülke-mizde yapılan bir çalışmada; BCG aşısı programı uygulanılan ülkelerde PPD pozitifliğinin hastalığı belirlemede yeri olmayacağı bildirilmektedir.¹⁴ Serimizde PPD pozitifliği %92 olarak bulunmuştur.

Temaslı öyküsünün olması, risk faktörünün bulunması tüberkülozdan şüphelenmede hastaya ait önemli bilgilerdir.^{15,16} Yakın temas öyküsü varlığı serimizde % 43 bulunmuş ve tanıyı destekleyen bilgi olarak kullanılmıştır. Risk faktörü %5 gibi çok düşük oranda idi. Bu bilgiler ışığında; risk faktörü olmayan serimiz için, hastaların immunitelerinin yeterli olması nedeniyle basil sayısının az olduğu ve yayma negatif kaldığı şeklinde açıklanabilir.¹⁷

Hastaların %62 (38/61)'sinde tanı kültür pozitifliği, %38 (23/61)'inde klinik radyolojik düzelmenin olması ile konulmuştur. Kültür pozitifliği ile tanı oranı çeşitli çalışmalarda %12-70 olarak bildirilmektedir.^{10,11,18,19} Ancak, olgu seçimimizde kültür sonucu geldikten sonra tanı doğrulanarak tedavi başlanan (kategori 2) ve histopatolojik tanı almış hastaların çalışma dışı bırakılmış olması çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran faktördür.

Üç ve daha fazla balgam incelemesinin yetersiz kaldığı durumlarda mide açlık suyunda, trans-trakeal alınan örneklerde veya FOB'la alınan lavaj sıvısında basil araştırılabilir.¹⁵ Bronkoskopik yöntem hem basil tespiti ve ileride direnç belirlemede, hem de olası diğer tanılarının dışlanması önerilmektedir.¹⁹ Stenson ve ark'ları bronş lavajı ile kültür pozitifliğini % 66 bildirmektedir.¹ Wallace ve ark'ları aynı yöntemle bu oranı %4 olarak bildirmektedir. Tanı aralığının bu kadar geniş olması lavaj işlemi sırasında lidokain kullanımı olacağı düşünülmüştür.² Serimizde tek başına FOB %14 (7/51) oranında tanıya katkı sağlamıştır. Serinin yayma negatif olduğu göz önüne alındığında FOB'un ayırıcı tanının yanı sıra, tanı koymada da yararlı olduğu kanısındayız.

Gordin ve ark. %27 tanı hatası bildirmişlerdir. Aynı zamanda %31 (12 hastalık seride) olguda yanlışlıkla hasta kararı alınıp gereksiz tedavi verildiği, yüksek risk ve maliyete sebep olduğunu bildirirken bu olguların hiçbirinde 5 yıl içinde nüks gözlenmediğini de bildirmektedirler.¹⁹ Bizim çalışmamız geriye dönük olduğu için tedavinin ilk aylarında tb

tanısından uzaklaşan hastalar konusunda bilgi eksikliği vardır ve bu çalışmayı sınırlandıran bir faktördür. Bu nedenle tb tanı oranımız için sonuç bildirmek hatalı olacaktır. Çırac ve ark.'nın tedavi verdikleri tüm hastaları değerlendirerek yaptıkları çalışmada bu oranı %85 olarak bildirilmiştir.²⁰ Gelişmiş ülkelerin sonuçlarının aksine, benzer klinik ve radyolojik bulgular ile tedavi başlayan, tb'nin yaygın olduğu, gelişmekte olan ülkelerin sonuçlarında yüksek kür bildirilmektedir.^{9,15} Serimizde 61 hastada tanı ve tedavi sağlanmıştır.

Basil negatif bu hastalarda tedavi gecikmektedir. Gordin, bu süreyi 3-6 hf olarak bildirmektedir.¹⁹ Bizim hastalarımızda da şikayetten tedavi başlanana kadar geçen süre ortalama 66 (6-365) gün olarak bulunmuştur. Hastanemize başvuru ile tedavi başlama arasındaki geçen süre ise ortalama 13 (0-42) gün idi. Serimizle benzer özellik gösteren, Mathur ve ark.nın çalışmalarında basil negatif olgularda radyolojik olarak alveolar infiltratın fazla olması nedeniyle en çok pnömoni ile tanı güçlüğü çekildiğini ve bunun da tanı gecikmesine neden olduğunu bildirmektedir.⁷ Katz ve ark. postmortem tanı alan hastalar arasında pulmoner tb'nin en sık pnömoni (fungal pnömoni, pnömosistis, sarkoidoz) ile karıştığını, daha yaşlı olanlarda üst lob akciğer kanseri ya da buna ikincil pnömoni ile tanı güçlüğü çekildiğini bildirmektedir.^{8,9} Hastalarımızda ön tanı olarak %75 tb düşülmüştür. İki ARB negatif kaviteli olgumuzda Wegener granülomatosis ile ayırıcı tanısı yapılmak zorunda kalınmış, tetkikleri devam ederken tb tedavisi başlanmış ve kültür ile tanı kesinleştirilmiştir.

Yeni olgularda 2HRZ/4HR önerilmekle beraber tb prevalansının yüksek olduğu ülkelerde 2HREZ/4HR şeklinde uygulanmaktadır.⁶ Tedavi 40 olguda 6 ay, 21 olguda silikotüberküloz, ilaç dirençli ve/veya yaygın hastalık nedeniyle 8-12 olarak uygulanmıştır.

Sonuç olarak; Tüberküloz sıklığının yüksek olduğu toplumlarda, dikkatli ayırıcı tanı şartıyla, tüberkülozla uyumlu klinik ve radyolojik lezyonları olan yayma negatif olgularda tedavinin erken başlanması sadece hasta sağlığı için değil aynı zamanda toplum sağlığı için de önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Stenson W, Aranda C, Bevelacqua FA. Transbronchial biopsy culture in pulmonary tuberculosis. *Chest* 1983;83: 883-4.
2. Wallace JM, Deutsch AL, Harrell JH, et al. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am J Med* 1981;70:1189-94.
3. Dickson SJ, Brent A, Davidson RN, et al. Comparison of bronchoscopy and gastric washings in the investigation of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1649-53.
4. Foulds J, O'Brain R. New tools for the diagnosis of tuberculosis: the perspective of developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:778-83.
5. Alataş F. Tüberkülin deri testi. In: Özdemir N; ed. Tüberküloz. Eskişehir. Anadolu solunum derneği; 1998;57-68.
6. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. Rekmay İtd Şti: Ankara; 2003, 45.
7. Mathur P, Sacks L, Auten G, et al. Delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in city hospitals. *Arch Intern Med* 1994;154: 306-10.
8. Katz I, Rosenthal T, Michaeli D. Undiagnosed tuberculosis in hospitalized patients. *Chest* 1985;87:770-4.
9. Counsell SR, Tan JS, Dittus RS. Undiscovered pulmonary tuberculosis in a community teaching hospital. *Arch Intern Med* 1989;149:1274-8.
10. Greenbaum M, Bety BE, Murray PR. The accuracy of diagnosis pulmonary tuberculosis at a teaching hospital. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:477-81.
11. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, et al. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:264-8.
12. Matsuoka S, Uchiyama K, Shima H, et al. Relationship between CT findings of pulmonary tuberculosis and the number of acid-fast bacilli on sputum smears. *J Clin Imaging* 2004; 28:119-23.
13. Schachter EN. Tuberculin negative tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:587-93.
14. Tozkoparan E, Deniz O, Cifci F ve ark. The roles of HRCT and clinical parameters in assessing activity of suspected smear negative pulmonary tuberculosis. *Arch Med Res* 2005;36:166-70.
15. Bobrowitz ID. Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am J Med* 1982;72:65058.
16. Zack MD, Fulkerson LL, Stein E. Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:1164-9.
17. Özdemir N. Tüberküloz patogenezi. In: Özdemir N; ed. Tüberküloz. Eskişehir. Anadolu solunum derneği; 1998;45-56.
18. Lee CH, Kim WJ, Yoo CG, et al. Response to empirical anti-tuberculosis treatment in patients with sputum smear-negative presumptive pulmonary tuberculosis. *Resp* 2005;72:369-74.
19. Gordin FM, Slutkin G, Schechter G, et al. Presumptive diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis based on radiographic findings. *Am Rev Respir Dis* 1989;139: 1090-3.