



## TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ

*Prof. Dr. Mustafa Yaman*

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* basilinin, genellikle solunum yolu ile alınması sonrası ortaya çıkan dünyanın en eski infeksiyon hastalıklarından biridir.

Tüberküloz hastalığının doğal gelişimini aydınlatılabilmek için pek çok araştırma yapılmış ve çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Bu teorilerin tümünde tüberküloz basili ile bireyin immun yanıtı ve bu etkileşimin sonuçlarına dayalı sınıflamalar yapılmıştır.

Bugün genel kabul gören, tüberkülozun iki aşamalı bir hastalık olduğudur. Birinci aşamada basil akciğere gelmekte ve *primer tüberküloz infeksiyonu* veya hastalık kliniği oluşturursa saptanan *primer tüberküloz hastalığı* ortaya çıkmaktadır. Primer tüberküloz infeksiyonunun genelde sessiz seyretmesi ve latent döneme girmesi veya primer tüberküloz hastalığının iyileşmesinden sonra bireyin yeniden hastalandığı ikinci aşama da *postprimer tüberküloz* olarak kabul edilmektedir.<sup>1-3</sup>

### PRİMER TÜBERKÜLOZ İNFEKSİYONU VE HASTALIĞI

Daha önce hiç tüberküloz basili ile karşılaşmamış bir kişiye PPD testi yapılırsa negatif tüberkülin reaksiyonu saptanır. Bu olay normerji olarak değerlendirilir. Normerjik bir bireyin solunum yolu ile aldığı ve içinde 1-3 basil bulunan “damlacık çekirdekleri” alveollere kadar ulaşır.

Solunum yolu ile alınan bu basiller genellikle akciğerlerin alt ve orta alanlarında, plevraya yakın alveollere ulaştıklarında makrofajlar tarafından fagozite edilirler. Ancak normerjik bir organizmada makrofajlar tüberküloz basili öldüremezler ve basil aktive olmamış makrofajların içinde çoğalmaya devam ederler. Virulan basiller makrofajın lizozom-fagozom fizyonunu azaltarak ve fagozom membranını harap ederek makrofajı yok ederler. Cord faktör

ve sülfolipid gibi basilin virulansını artıran özelliklere sahip basiller inaktive makrofaj ile karşılaştığında makrofaj harabiyeti daha çabuk olmaktadır. Ancak doğal direnci yüksek olan ırklarda makrofaj direnci yüksekse basillerin yok edilmesi de mümkündür.

Genel olarak tüberküloz basilinin organizmaya girdiği ve başlangıçta aktive olmamış makrofaj ve nötrofil lökositler tarafından fagosite edildiği bu evrede primer tüberküloz infeksiyonu başlamıştır. Primer tüberküloz infeksiyonunun bu akut aşaması *başlangıç* veya *I. evre* olarak nitelenir.<sup>4,5</sup> Makrofaj içinde logaritmik büyüme gösteren ve onu parçalayan basiller nonspesifik nötrofilik alveolit yapar ve lenfatikler yoluyla sistemik dolaşıma katılır. Basilin ilk yerleştiği odağa *primer odak* adı verilir. Basilin organizmaya girdiği ilk 2-3 haftasındaki bu aşamada basillerin logaritmik çoğalması devam etmekte olduğu için *logaritmik çoğalma evresi*, *simbiotik evre* veya *II. evre* olarak isimlendirilmektedir.<sup>4,5</sup> Bu aşamada immunolojik koruma mekanizması harekete geçmiştir. Makrofajlar interlökin sentez edip salgılamaya başlamışlardır. İnterlökin 1 de tüberküloz immünitesinde belirleyici olan T lenfositlerinin aktivasyonunda rol oynamaktadır. T lenfositlerinin CD4 (helper) ve CD8 (supresör) tipi bulunmaktadır. T lenfositleri tüberküloz basilinin antijeni ile karşılaştığından itibaren interlökin 2 salgılayarak CD4 hücrelerinin çoğalmasını sağlar. CD4 lenfositlerinin de iki alt grubu mevcuttur. CD4 Th1 alt grubu hücre sel immünitede, yani tüberküloz immünitesinde rol oynar. CD4 Th1. interferon  $\gamma$  salgılayarak makrofajı aktif hale getirir. Aktive makrofaj ve lenfositlerden salgılanan sitokinler hücre sel immün yanıtın gelişmesini sağlarlar. Bu aşama da *immünolojik kontrol evresi* veya *III. evre* olarak isimlendirilir.<sup>4,5</sup> Bu aşamada tumor necrosis factor  $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12'nin etkisiyle granulom formasyonu gelişir ve tüberkül denilen spesifik bir lezyon gelişir.<sup>6,7</sup> Aktive makrofajlar, epiteloid histiositler ve lenfositlerin oluşturduğu tüberkülün amacı basilleri sınırlamak, çoğalma ve yayılmalarını önlemektir. Tüberkülün ortasında gelişen kazeifikasyon nekrozu tüberkülozun patognomonik özelliğidir. Kazeifikasyonun oluşması organizmanın basili tanıdığıının ve yapılan immunolojik mücadelenin başarılı olduğunun bir ifadesidir.

Basilin normerjik organizmaya girdikten sonra geçen 3-8 haftalık bu süreç sonunda hücre sel immünite (cell-mediated immunity- CMI) ve geç aşırı duyarlık (delayed-type hypersensitivity- DTH) gelişmiştir.<sup>8</sup> Bu aşamada en önemli özellik kişinin PPD reaksiyonunun pozitif olmasıdır, yani tüberkülün allerjisi gelişmiştir. Primer tüberküloz infeksiyonunun en önemli tanı bulgusu daha önce negatif olan PPD testinin pozitifleşmesidir. Bu olaya *tüberkülün virajı* denmektedir.<sup>2</sup> Klinik olarak nonproduktif öksürük, ateş, halsizlik görü-

lebilir. Radyolojik olarak hiler veya paratrakeal lenfadenomegali görülmesi patognomoniktir. Primer odak (Gohn odağı) görülmesi şart değildir. Bazı olgularda primer odak ve lenfadenomegali birlikte görülebilir. Bu olaya primer kompleks (Ranke kompleksi) denilmektedir.<sup>1</sup> Primer tüberküloz infeksiyonunun ilk iki evresinde basiller kan yoluyla vücudun oksijenden zengin noktalarına taşınarak burada çoğalmaya devam ederler. Akciğerlerin apeks bölgesi, oksijenden zengin ve kan-lenf akımı yavaş olduğu için hematojen yolla yayılan basillerin en çok oturduğu bölümdür. Akciğerin apikal ve subapikal bölgelerinde erken hematojen yayılım sırasında yerleşen bu odaklar eğer kalsifiye olmuşsa Simon, hyalinize ise Hubschmann odakları adını alırlar.<sup>1</sup> Bu odaklarda basiller dormant, yani uykudadırlar. Ölmez, fakat hastalık yapmadan yaşamına devam ederler. Gelecekte ortaya çıkabilecek postprimer tüberkülozun endojen kaynaklarıdır. Aynı zamanda meninksde Rich foküsleri, büyük damarların intimalarında Weigert foküsleri, kemiklerin epifizinde, böbrek korteksinde, epididimde, overlerde, lenf bezlerinde ve vücudun kanla beslenen ve oksijen konsantrasyonu yüksek tüm odaklarında basil oturup yukarıda anlatılan tüberkül formasyonu gelişmektedir.<sup>2</sup> Bu odaklar da ileride, buldukları organlarda ekstrapulmoner tüberküloz veya hematojen tüberküloz formlarını gelişmesinde rol oynayacaklardır.

Primer tüberküloz infeksiyonu, olguların %90-95'inde sessiz seyrederek immünite tarafından kontrol edilirler.<sup>1,2</sup> Bu olguların primer infeksiyon geçirdiği PPD (+) olması ile saptanır. Hastalık belirtisi saptanmaz. Ancak primer tüberküloz infeksiyonu geçiren olguların %5-10'unda primer tüberküloz hastalığı gelişir.<sup>9</sup> Primer tüberküloz hastalığının gelişmesinde kısmen immün yanıtın zayıflığı veya basilin virulan oluşu rol oynar.

Primer tüberküloz hastalığının semptomları; ateş, kuru öksürük, iştahsızlık, kilo kaybıdır. Geç yaşlarda ortaya çıkan primer infeksiyonlarda eritema nodosum, fliktenli keratokonjonktivit ve Pons tipi romatizma saptanabilir. Bu bulgular hipersensitivite sonucu oluşur. Lenfadenomegali basısı ile lokalize wheezing işitilebilir.

Primer tüberkülozun radyolojik tanısı hiler, paratrakeal lenfadenopati saptanması ile olur. Primer kompleks (Ranke kompleksi) görülebilir. Akciğer grafisi normal olan olguların mutlaka toraks BT'si yapılmalıdır. Akciğer grafisi normal olan olguların %50'sinde toraks BT ile mediastinal lenfadenopati saptanmıştır. Primer tüberkülozun tanısında tüberkülün virajı çok önemlidir.

Primer tüberkülozda balgamda veya mide suyunda basil bulma olasılığı %20'den azdır.<sup>9</sup> Ancak PCR yöntemi ile tanı koyma olasılığı primer infeksi-

yonda %39, hastalıkta %83'dür.<sup>9</sup> A 60 antijeni ile yapılan serolojik testlerle %68 oranında tanı konduğu bildirilmektedir.<sup>10</sup>

Primer tüberküloz hastalığının en sık rastlanan komplikasyonu lenfadenopatilerin bronşa bası yapması veya fistülize olması sonucu gelişen atelektazi, epitüberküloz gibi bronş komponentleridir.

Primer tüberküloz hastalığının en korkulan formu ise hematojen yayılımla gelişen milyer tüberküloz, menenjit tüberküloz, tifobasilloz de Landozzy'dir.<sup>1</sup>

Primer odağın kazeifikasyon nekrozu ile kaviteleşmesi ve progressif primer tüberküloz ortaya çıkma olasılığı da mevcuttur.

Primer tüberküloz sonrası gelişen en önemli formlardan biri de plörezi. Plörezi gelişmesi için tüberkülin allerjisinin oluşması şarttır. Bu nedenle primer tüberküloz infeksiyonundan sonraki allerjik dönemde basilin veya basilin protein komponentinin plevraya ulaşması ile ortaya çıkmaktadır. Erken çocukluk çağında %14 oranında görülür. 14-30 yaşlarında primer infeksiyon geçirenlerde ise %70 oranında plörezi görülmektedir.<sup>1</sup>

Primer infeksiyon en sık 5-7 yaşında ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle primer tüberküloz hastalığına çocukluk tipi tüberküloz da denmektedir.

Tüberküloz basili organizmaya girip yukarıda anlatılan immünolojik olaylar sonucu hastalık yapmadan veya asemptomatik olarak kontrol altına alınabildiği gibi hastalık sonrası tedavi edilip yine immünolojik korunma ile kontrol altına alınmaktadır. Böylece T lenfositlerinin CD4 tipinin oluşturduğu hücrel immünite ve CD8 tipinin kontrol ettiği geç aşırı duyarlılık sayesinde basiller makrofajlar içinde uzun süre dormant olarak kalabilirler. Bu noktada artık primer infeksiyon aşaması bitmiştir.

### POSTPRİMER TÜBERKÜLOZ

Daha önceden tüberküloz geçiren bireylerde görülen tüberküloz şeklidir. Primer infeksiyon döneminde lenfo-hematojen yolla akciğerin apikal veya subapikal bölgelerine gelip yerleşen Simon ve Hubschman odaklarındaki düşük metabolizma ile yaşamlarını sürdüren dormant basillerin yıllar sonra yeniden reaktif olması sonucu ortaya çıkan tüberküloz formuna postprimer tüberküloz veya akciğer tüberkülozu denmektedir. Eğer reaktivasyon akciğer dışındaki odaklarda olursa ekstrapulmoner tüberküloz tipleri ortaya çıkmaktadır.

Akciğer tüberkülozunun en sık rastlanan şekli endojen basillerin reaktivasyonu olduğu için *reaktivasyon tüberkülozu* adı da verilmektedir.

G. Canetti yaptığı çalışmalarda eksojen reenfeksiyonun da mümkün olduğunu savunmuştur.<sup>11</sup> Genelde immün yanıtı olan kişiler eksojen basili aldıkları halde aktive makrofajlarının bu basili harap ettiği bilinmektedir. Ancak diyabet, renal yetmezlik, malignite, kortikosteroid ve immunsupresif tedavi, silirozis, HIV gibi immüniteyi düşüren durumlarda endojen reaktivasyon gibi eksojen reenfeksiyonun da ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Özellikle çok ilaca dirençli basillerle (multidrug resistant-MDR) eksojen bulaşma söz konusu olabilmektedir.

İster endojen ister eksojen olsun postprimer tüberkülozun patognomonik özelliği likefaksiyon ve kavite oluşmasıdır. Burada basiller kavite içinde çoğalmakta ve bronş yolu ile diğer akciğer alanlarına yayılmakta, fakat genellikle lenfohematojen yayılım olmamaktadır. Oluşan immünitenin bu dönemdeki tavrı *IV. evre veya likefaksiyon ve kavite formasyonu* olarak belirlenmektedir.<sup>1</sup>

Akciğer tüberkülozunun başlangıç lezyonuna *erken infiltrasyon (early infiltrate, Früh Infiltrat)* adı verilmektedir.<sup>2</sup> Akciğerlerin üst lob apikal, posterior ve alt lob superior segmentlerinden başlar. Radyolojik olarak üç tipi vardır: *1. Nebülöz (dumansı) infiltrat, 2. Assman infiltratı, 3. Pnömonik infiltrat.* En sık görülen nebülöz formdur. Postero-anterior filmde üst alanda klavikula alt veya üstünde, plevraya yakın bölgede asiner nitelikte nonhomojen opasite görülür. Assman infiltratı daha çok primer infeksiyonu geç yaşta geçirenlerde görülen, hematojen olduğu kabul edilen nodüler lezyon tarzındadır. Bu infiltratlar sonrası oluşan kaviteye *erken kavern* adı verilir. İnce cidarlı, hava-sıvı seviyesi olmayan bir kavite şeklindedir. Daha sonra bronkojen yayılım olur ve kronik akciğer tüberkülozu ortaya çıkar.

Reaktivasyon genellikle tek taraflı olabildiği gibi her iki akciğerin üst loblarında aynı anda da görülebilirler. Sağ üst lobda daha sık görülür. Oskültasyonda bulgu olmayabilir. Radyolojik olarak akciğer tüberkülozundan şüphelenilen olgularda mutlaka aside dirençli basil aranmalıdır. Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı basilin görülmesi veya üretilmesi ile konur. Akciğer tüberkülozunun tanısında PPD belirleyici değildir. Aktif akciğer tüberkülozlu olguların %20'sinde PPD negatif bulunabilir. Keza milyer tbc, menenjit tbc gibi formlarda PPD negatif bulunabilir. Ancak lenfadenit tüberkülozda PPD yanıtı 25 mm ve büllü olmaktadır. Daha önce PPD pozitifliği bilinen olgularda PPD negatif olursa anerji denen durum hatırdan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle erişkin hastalarda belirleyici olmasa da PPD testi bize yardımcı olabilmektedir.

### BCG'NİN PATOGENEZDEKİ YERİ NEDİR?

BCG aşısı yapıldığında kişide tüberkülin immünitesi oluşmaktadır. Böylece makrofajlar basille karşılaşınca daha kolay fagositoz ve basili sınırlama yeteneğine kavuşmaktadır. BCG yapılan kişide primer tüberküloz infeksiyonu ve primer tüberküloz hastalığı yine oluşabilmektedir. Ancak primer tüberküloz hastalığının hematojen yayılım formları olan milyer ve menenjit tüberkülozun ortaya çıkması ve bu tablolara bağlı ölüm oranları azalmaktadır. Postprimer tüberkülozun ortaya çıkmasına BCG engel olmamaktadır. Özellikle eksojen reenfeksiyonda koruyuculuğu saptanmamıştır.

*Mycobacterium bovis* tipi tüberküloz son yıllarda sütlerin pastörize edilmesi ile oldukça azalmıştır. Sindirim yolu ile alındığından servikal lenfadenit ve barsak tüberkülozlarında rol oynamaktadır. Hayvandan insana bulaşma söz konusudur. İnsandan insana bulaştırıcılığı yoktur.<sup>12</sup>

Tüberkülozda infeksiyon kaynağı basil saçan akciğer tüberkülozlu hastalardır. Balgamında basil negatif olan hastaların bulaştırıcılığı epidemiyolojik olarak önemsizdir. Bu nedenle tedavi ile direkt basili negatif olan olgular hastaneden taburcu edilebilirler.

### KAYNAKLAR

1. Sabar İR. Ftizyoloji. Günelp Matbaası. İstanbul, 1965.
2. Sözer K. Tüberküloz. Akciğer Hastalıkları. İstanbul. 1987; 87-124.
3. Adler SS, Rose DN. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. In: Davies PAD. Editor. Clinical Tuberculosis. Chapman and Hall Medical. London. 1995: 19-32.
4. Hopewell PC, Bloom BR. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: Murray S F, Nadel SA. Editors. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia. W.B. Saunders. 1994; 1094-1160.
5. Zellweger SP. Pathogenesis and transmission of tuberculosis In: Wilson R. Editor. Tuberculosis. European Respiratory Monograph 4; 1997; 1-13.
6. Vordelmeier HM. T-cell recognition of mycobacterial antigens. *Eur Respir J* 1995; 8: suppl 20: 657-667.
7. Munk ME, Emoto M. Functions of T-cells subsets and cytokines in mycobacterial infections. *Eur Respir J* 1995; 8, suppl 20: 688-675.
8. Moulding T. Pathogenesis, pathophysiology, and immunology. In: Schlossberg D. Editor. Tuberculosis. Praeger Publisher, 1983; 21-38.
9. Scheinmann P, Refaburt L, Delacourt C, Bourgeois M. Paediatric Tuberculosis. In: Wilson R. Editor. Tuberculosis. European Respiratory Monography 1997; 4: 144-174.
10. Delacourt C, Gobin S, Gaillard SL, Blic S, Veron , Scheinmann P. Value of ELISA using antigen 60 for the diagnosis of tuberculosis in children. *Chest* 1995; 104: 393-398.
11. Conetti G. Endogen reactivation and exogenous reinfection. The relative importance with regard to the development of nonprimary tuberculosis. *Bull Int Un Tuberc* 1972; 47: 116-122.
12. Schönfield SK, Collins CH, Yales MD, Granze SM. Human to-human spread of infection by *M. bovis*. *Tubercle* 1982; 63: 143-144.