

# Aktif akciğer tüberkülozunda tedavi başlangıcındaki rutin hematolojik-radyolojik bulgular ve yayma negatifleşme süresi

Zafer Kartaloğlu (\*), Oğuzhan Okutan (\*), Erdoğan Kunter (\*), Faruk Çiftçi (\*), Ahmet İlvan (\*), Hayati Bilgiç (\*\*)

## Özet

Bu çalışma, yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi başlangıcında yapılan rutin tam kan sayımı ve radyolojik tetkikler ile yaymalarının negatifleşme süresi arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla planlandı. Çalışmaya, balgam veya açlık mide suyu yayma pozitif 216 olgu alındı. Hastaların tedavi başlangıcındaki tam kan sayımı, tüberkülin cilt testi, postero-anterior akciğer grafisi, yayma basil yükü ile yayma negatifleşme süreleri (hafta olarak) kaydedildi. Yayma negatifleşme süresi, ortalama  $4.5 \pm 1.7$  (aralık: 2-11) hafta olarak bulundu. Radyolojik olarak lezyonların yaygınlığı ile yayma negatifleşme süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0.016$ ). Diğer klinik, laboratuvar parametreler ve tüberkülin cilt testi ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Yayma negatifleşme süresi, 13 hastada sekiz haftadan daha uzundu. Sonuç olarak hastanın tedavi başlangıcındaki radyolojik tablosu, yaymanın negatifleşme süresini etkileyebilmektedir. Bu nedenle, hastalığın başlangıcında ileri derecede yaygın radyolojik lezyonları olan akciğer tüberkülozlu hastalarda, ilaç direnci olmasa bile yayma negatifleşme sürelerinin uzayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Tüberküloz, yayma negatifleşmesi, tam kan sayımı, radyoloji

## Summary

**Routine hematologic-radiologic findings at the start of treatment and the time period needed to obtain a negative smear in active lung tuberculosis**

This study was designed to investigate the relationships between routine hematologic and radiologic tests and time period to obtain negative smears in patients with smear-positive lung tuberculosis. The study involved either sputum or fasting gastric juice smear-positive 216 cases. Complete blood count, tuberculine skin test, postero-anterior chest radiography and smear bacillus load at the start of the study and time period to obtain a negative smear were recorded in all cases. The mean time period to obtain a negative smear was  $4.5 \pm 1.7$  (range: 2-11) weeks. There was a statistically significant relationship between the radiologic severity of lesions and time period to obtain a negative smear ( $p=0.016$ ). There were no statistically significant relationships between the time period to obtain a negative smear and other clinical and laboratory parameters and tuberculine skin test. The time period to obtain a negative smear was longer than eight weeks in 13 patients. In conclusion, radiologic severity of lesions at the beginning of the treatment may affect the time period to obtain a negative smear. Thus, it should be considered that time period to obtain a negative smear may increase in the absence of drug resistance in patients with tuberculosis who have severe radiologic lesions at the start of treatment.

**Key words:** Tuberculosis, smear conversion, complete blood count, radiology

## Giriş

Akciğer tüberkülozu, ülkemizde halen önemli bir sağlık sorunudur. Bulaşıcılığı nedeniyle hastalığın toplum sağlığı açısından da önemi büyüktür. Yayma pozitif hasta, tedavi edilmediği süre içerisinde çevresindeki çok sayıda sağlıklı insanı enfekte edebilir (1).

Yaymasında basil saptanan hastalarda, tedaviye başlandıktan sonra eğer primer direnç söz konusu değil ise, basil yükü hızla azalmaktadır. Özellikle, dört majör ilaç ile tedavi başlanması, basil yükünün hızla azalmasına neden olmaktadır. Tedavinin ikinci haftasından itibaren yayma sonuçları negatifleşmeye başlamakta ve yaklaşık olarak hastaların %90'ından fazlasında, tedavinin üçüncü ayında yayma sonuçları negatifleşmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, tedavinin üçüncü ayında kültür ve/veya beşinci ayında yayma pozitifliği devam eden olgularda 'tedavi başarısızlığı' olduğu vurgulanmıştır (3).

Akciğer tüberkülozunda tedaviye cevap bakteriyolojik olarak değerlendirildiği için, yayma/kültür negatifliğinin elde edilmesi, hastalığa karşı yapılan immünolojik ve farmakolojik mücadelenin başarısını da göstermektedir. Ancak tedavi başarılı olsa da, bazen yayma negatifleşme süresi uzamaktadır. Yayma negatifleşme süresi, hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar verilerinden etkilenebilmektedir (2,4-7).

Bu çalışmada, yayma pozitif hastalarda, yayma negatifleşme süresinin tedavi başlangıcındaki klinik, hematolojik ve radyolojik parametreler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

\* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

\*\*GATA Göğüs Hastalıkları AD, Ankara

Bu çalışma, Toraks Derneği'nin 7. Yıllık Kongresi'nde sunulmuştur

**Ayrı basım isteği:** Dr. Zafer Kartaloğlu, GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi Acıbadem-34660, İstanbul

E-mail: zkartaloglu@hotmail.com

**Makalenin geliş tarihi:** 07.02.2005

**Kabul edilme tarihi:** 28.03.2005

## Gereç ve Yöntem

Çalışma, hastanemizde 2000-2001 yılları içerisinde yatırılarak yayma pozitif akciğer tüberkülozu tanısı konan 216 olgu üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Aynı süre içerisinde kliniğimizde aktif akciğer tüberkülozu olup primer ilaç direnci saptanan 20 olgu, ilaç kesmeyi gerektiren karaciğer toksikasyonu saptanan 12 olgu, tedavi başarısızlığı olan sekiz olgu ve eşlik eden kronik hastalığı olan 13 olgu (kronik akciğer hastalığı ve diabetes mellitus gibi) çalışma dışında bırakıldı. Hastaların tümü, yaymaları negatifleşinceye kadar hastanede yatırılmıştı.

Hastaların tümü erkek olup, 22 olgu eski tüberküloz olgusu idi. Postero-anterior (PA) akciğer grafisi, rutin tam kan sayımı, tüberkülin cilt testi (TCT), balgam veya açlık mide suyu basil yükü sonuçları (yayma pozitifliği 1+, 2+, 3+, 4+ şeklinde), tedaviye bağlı ama ilaç kesmeyi gerektirmeyen toksikasyonlar, hastaların dosya bilgilerinden elde edilerek kaydedildi.

Radyolojik verilerde, kavite olup olmaması ve varsa boyutu cm olarak kaydedildi. Radyolojik yaygınlık, "hafif ilerlemiş", "orta derecede ilerlemiş" ve "çok ilerlemiş" olarak da sınıflandırıldı. Buna göre; "hafif ilerlemiş", bir veya iki akciğerdeki dağılık hafif ve orta yoğunluktaki lezyonların toplam alanı bir akciğerin 1/5'ini geçmemiş ve kavite bulunmayan lezyonlar olarak, "orta derecede ilerlemiş", hafif ve orta yoğunluktaki lezyonların toplam alanı bir akciğerin tüm alanını veya koyu yoğunluktaki ve birbiri ile birleşik lezyonların toplam alanı bir akciğerin 1/3'ünü veya kavitelemlerin toplam çapı dört cm'yi geçmemiş lezyonlar olarak ve "çok ilerlemiş", orta dereceden daha fazla lezyonlar veya kavitelemlerin toplam çapı dört cm'den büyük olarak tanımlandı (8). Hastaların radyografileri, bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Rutin tam kan sayımı, otomatik tam kan sayım cihazı ile (Coulter Micro dif 18, USA) yapıldı. Burada elde edilen eritrosit sayısı, lökosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit sonuçları kaydedildi. Tedavi başlangıcındaki eritrosit sedimentasyon hızı sonuçları da kaydedildi.

Kliniğimizde basil pozitif saptanan hastalarda, aynı gün, dört majör ilaçtan oluşan kombinasyon ile antitüberküloz tedaviye başlanmaktadır. Hastaların ilaçları, doğrudan gözetimli tedavi (DGT) kuralları çerçevesinde doktor ya da hemşire tarafından verilmektedir. Tedavinin ikinci haftasından itibaren hastalardan düzenli olarak her hafta balgam alınmakta

ve yaymaları yapılmaktadır. Balgam çıkarılmayan olgularda, açlık mide suyu da alınmaktadır. Üst üste alınan iki balgam veya açlık mide suyu yayma sonucu negatif olan olgularda, ilk negatif sonucun tarihi, negatifleşme süresi olarak kabul edildi. Negatifleşme süreleri, hafta olarak kaydedildi.

Elde edilen veriler, ortalama±standart sapma olarak değerlendirildi. Hastalarımızdan elde ettiğimiz negatifleşme sürelerinin dağılımı 'normal dağılım' göstermiyordu. Bu nedenle, parametrik testler yapılamadı ve non-parametrik testler ile sonuçların istatistiksel analizleri yapıldı. Negatifleşme süreleri ile kavite varlığı, ilaç toksikasyonu, ailede tüberküloz öyküsü, önceden tüberküloz geçirme arasındaki ilişkiler, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Yayma basil yükü, radyolojik yaygınlık ile negatifleşme süreleri, Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Yaş, TCT, tam kan sayımı parametreleri, askerlik süresi, kavite boyutu ile negatifleşme süreleri arasındaki ilişkiler, Spearman rank korelasyon testleri ile incelendi. Bulunan sonuçlarda p<0.05 olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

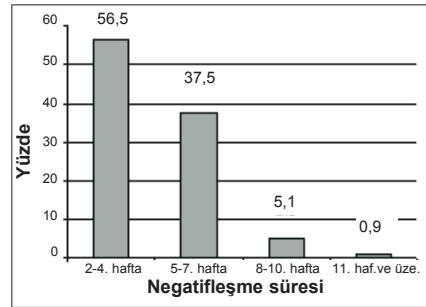
## Bulgular

Çalışmaya alınan 216 hastanın yaş ortalamaları 25.3±7.9 (aralık: 17-73) yıl olup, radyolojik değerlendirmede 131 olguda (%60.6) kavite saptandı. Hastaların yaş, radyolojik yaygınlık, basil yükü ve ilaç toksikasyonunun olup olmaması gibi genel özellikleri, Tablo I'de görülmektedir.

**Tablo I.** Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri

Özellik	Sayı	Yüzdesi
Yaş grupları		
20 yaş altı	7	3.2
21-40 yaş	198	91.7
41-60 yaş	9	4.2
61 ve üstü	2	0.9
Radyolojik yaygınlık		
Hafif ilerlemiş	59	27.3
Orta derecede ilerlemiş	107	49.5
Çok ilerlemiş	50	23.2
Basil yükü (Balgam/mide Suyu)		
1 +	62	28.7
2 +	61	28.3
3 +	45	20.8
4 +	48	22.2
İlaç toksikasyonu		
Var	74	34.3
Yok	142	65.7

Çalışmaya alınan hastaların 78'inde tedavi başlangıcında veya negatifleşme sürecinde balgam alınmadığı için, mide suyu alınarak tanı veya negatifleşme belirlendi. Hastalarımızda, yayma negatifleşme süresi ortalama 4.5±1.7 (aralık: 2-11) hafta olup, 13 hastada bu süre, sekiz haftadan daha uzundu (Şekil 1).



**Şekil 1.** Hastalarda yayma negatifleşme sürelerinin dağılımı

Hastalarımızın %94'ünde, sekiz haftadan önce yayma sonuçları negatifleşmişti. TCT sonuçlarında, 15 olguda (%6.9) dokuz mm'nin altında endürasyon vardı (Tablo II).

Yayma negatifleşme süresinin, hastalarda radyolojik olarak lezyonların yaygınlığı ile ilişkili olduğu (p=0.016) ve lezyonların daha yaygın olduğu hastalarda, negatifleşme süresinin daha uzun olduğu saptandı (Tablo III). Radyolojik verilerin güvenilirliği açısından radyolog, 'gözlem içi değişkenlik' yönünden tek kör olarak değerlendirdi. Verilerin güvenilirliği %95 olarak bulundu.

Bunların dışında, yaş, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, tüberküloz anamnezi (eski/yeni olgu), tam kan sayımı parametreleri, eritrosit sedimentasyon hızı, TCT ve ilaç komplikasyonu ile balgam negatifleşme süresi arasında ilişki bulunmadı.

## Tartışma

Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda, rutin tam kan sayımı ve radyolojik incelemelerin yayma negatifleşme süresi ile ilişkisini incelediğimiz 216 olgulu bu çalışmamızda, radyolojik yaygınlık ile negatifleşme süresinin ilişkili olduğu bulundu.

Basil pozitif hastalarda, dört majör ilaçla tedaviye başladıktan sonra, balgam basil yükü hızla azalmaktadır. Ancak, ilacını kullanmayan hastalarda veya primer ilaç direnci olanlarda, basil negatifleşme süresi uzamaktadır. Bu nedenle,

**Tablo II.** Tedavi başlangıcında hastaların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve tüberkülin cilt testi sonuçları

Parametre	Ortalama ± standart sapma (Alt-üst değerler)
Tam kan sayımı	
Eritrosit sayısı	$4.5 \times 10^6 \pm 0.4 \times 10^6$ ( $3.2 \times 10^6$ - $6.1 \times 10^6$ )/mm <sup>3</sup>
Lökosit sayısı	$9.0 \times 10^3 \pm 2.7 \times 10^3$ ( $4.6 \times 10^3$ - $19.5 \times 10^3$ )/mm <sup>3</sup>
Trombosit sayısı	$323 \times 10^3 \pm 118 \times 10^3$ ( $106 \times 10^3$ - $714 \times 10^3$ )/mm <sup>3</sup>
Hemoglobin	12.3 ± 1.6 (8.4-16.9) gr/dL
Hematokrit	%36.5 ± 4.4 (%25.6-%47.3)
Eritrosit sedimentasyon hızı	57.1 ± 33.6 (1-140) mm/saat
Tüberkülin cilt testi	15.7 ± 4 (0-25) mm

**Tablo III.** Hastaların radyolojik yaygınlık düzeylerine göre ortalama yayma negatifleşme süreleri

Radyolojik Yaygınlık	Sayı (n)	Ortanca	Negatifleşme süresi (Hafta)		p değeri
			Ortalama ± SS*	Alt ve üst değerler	
Hafif ilerlemiş	59	4	4.5 ± 1.6	2-8	0.016
Orta ilerlemiş	107	4	4.2 ± 1.5	2-10	
Çok ilerlemiş	50	5	5.2 ± 2.1	2-11	

\*SS: Standart sapma

basil negatifleşme süresi uzayan hastalarda, ilaç direnci veya tedavi uyumsuzluğu düşünülmektedir. Tedavi uyumsuzluğu, doğrudan gözetimli tedavi ile ortadan kaldırılabılır ve primer ilaç direnci de laboratuvar testleri ile ortaya çıkarılabilir. Bu faktörlerin olmadığı bazı hastalarda, yayma negatifleşmesi, yine de, uzun sürebilmektedir. Atipik mikobakteriler ya da kültürde üreyemeyen basillerin, yayma pozitifliğinin devam etmesinden sorumlu olabileceği de bildirilmiştir (9,10).

Tedavinin ikinci ayı sonunda, halen basilin pozitif olarak saptanmasının nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada; yaş gruplarından 41-60 yaş grubu ve 60 yaş üzerinde olanlar, başlangıç balgam basil yoğunluğu fazla olanlar ve çok sayıda kavitesi bulunanlarda negatifleşme süresinin uzun olduğu gösterilmiştir (5). Bizim çalışmamızda 13 olguda, tedavinin sekizinci haftasından sonra yaymada negatifleşme görüldü. Ancak hastaların yaş ortalamaları genç yaş grubunda olduğu için, yaş ile bir ilişki bulunamadı.

Yayma negatifleşme süresine etkili olan faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada bu sürenin, ortalama 33 gün olduğu ve kaviter hastalık, başlangıç balgam yayma pozitiflik derecesi, önceden tüberküloz anamnezi olmaması ile negatifleşme süresinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (4). Yine bu çalışmada, "Human immunodeficiency virus" (HIV) ile enfekte olgular da çalışmaya alınmış ve HIV ile yayma

negatifleşme süresi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, radyolojik görünüm (kavite), yaş ve eritrosit sedimentasyon hızı ile negatifleşme süresi arasında ilişki bulunmuş ve HIV ile ilişki saptanmamıştır (6). Öte yandan, HIV enfekte tüberkülozlu olguların incelendiği bir seride ise, bu hastalarda, balgam negatifleşme oranlarında anlamlı derecede farklılıklar olduğu ve HIV pozitif tüberkülozlu olguların daha yakından ve uzun süre takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir (11). Bizim HIV pozitif olgumuz yoktu. Bu nedenle, bu olgular hakkında elimizde veri yoktur. Ancak, radyolojik verilerden kavite olup olmaması ya da kavitenin boyutu ile negatifleşme süreleri arasında ilişki bulunmazken, radyolojik yaygınlığın negatifleşme süresini uzattığı saptandı.

Ülkemizde yayma negatifleşme süresinin araştırıldığı çalışmalarda sonuçlar ay olarak verilmiştir. Ataç ve ark., yayma negatifleşme süresini  $1.53 \pm 0.98$  ay olarak bildirmişlerdir (12). Yazarlar, diabetes mellitus varlığının da, negatifleşme süresini etkilediğini bildirmişlerdir. Kolsuz ve ark. ise, ek hastalık varlığında (anlamlılık sınırına yakın düzeyde) ve önceden tüberküloz anamnezi olanlarda basil negatifleşmesinin daha uzun sürdüğünü bildirmişlerdir (13). Her iki çalışmada da, yaş ve radyolojik lezyonlar ile negatifleşme süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Radyolojik veriler ile

negatifleşme süresinin ilişkisi, çalışmalarda radyolojik verilerin değerlendirilmesinde değişik yöntemlerin kullanılması nedeniyle, sağlıklı olarak irdelenememektedir. Kuşkusuz, PA akciğer grafisi ile retrokardiyak, retrosternal ve retrodiyaf-ragmatik alanların değerlendirilmesinde eksikler olduğu da bilinmektedir. Hastaların radyolojik olarak değerlendirilmelerinde, tomografik incelemeler daha ayrıntılı bilgiler vermektedir.

Rutin incelemelerden tam kan sayımı ve yayma negatifleşme süresi arasında ilişkiyi gösteren çalışma olmamakla beraber, sadece eritrosit sedimentasyon hızının etkili olabileceği gösterilmiştir (6). Çalışmamızda, eritrosit sedimentasyon hızı ile yayma negatifleşme süresi arasında ilişki bulunamadı. Ayrıca, yayma negatifleşmesinin yanı sıra, kültür negatifleşmesinin sağlanması da, hastalarda beklenmektedir. Ancak bu çalışmamızda, kültür negatifleşme süreleri hakkında yeterli veriler sağlanamadığı için, değerlendirmeye alınmamıştır.

Sonuç olarak, aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda yayma negatifleşme süresi ile rutin tam kan sayımı ve radyolojik veriler arasında ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda, radyolojik olarak lezyonların yaygınlığının bu süreyi olumsuz etkilediğini gözledik. Negatifleşme süresi uzayan hastalarda, primer ilaç direnci ya da tedavi uyumsuzluğu kararını vermeden önce, bu sürenin bazı faktörlerden etkilenebileceği unutulmamalıdır. Bu çalışmada, kültür negatifleşme sonuçlarını değerlendirmeye almadık. Çalışmanın amacı, sadece yayma negatifleşme süresine etkili faktörlerin araştırılması ile sınırlıydı. Yine çalışmamızda, diğer hematolojik parametreler (lenfosit sayısı ve eritrosit volümü gibi) ve biyokimyasal veriler de değerlendirmeye alınmamıştır. Ancak, kliniğimizde bu konuları da içeren daha geniş kapsamlı bir çalışma başlatılmıştır.

#### Kaynaklar

- Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de Tüberküloz Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara: 2003: 12.
- Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid fast-bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears posttreatment. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 264-268.

3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. 2nd ed. Geneva: 1997: 32-36.
4. Telzak EE, Fazal BA, Pollard CL, Turett GS, Justman JE, Blum S. Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 666-670.
5. Singla R, Osman MM, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Shaikh MA. Factors predicting persistent sputum smear positivity among pulmonary tuberculosis patients 2 months after treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 58-64.
6. Dominguez-Castellano A, Muniain MA, Rodriguez-Bano J, et al. Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 432-438.
7. Liu Z, Shilkret KL, Ellis HM. Predictors of sputum culture conversion among patients with tuberculosis in the era of tuberculosis resurgence. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1110-1116.
8. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Crofton & Douglas's Respiratory Diseases, 5th ed. Oxford: Blacwell Scientific Publications, 2000: 518.
9. Vidal R, Martin-Casabona NM, Juan A, Falgueras T, Miravittles M. Incidence and significance of acid-fast bacilli in sputum smears at the end of antituberculous treatment. *Chest* 1996; 109: 1562-1565.
10. Al-Moamary MS, Black W, Bessuille E, Elwood RK, Vedal S. The significance of persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest* 1999; 116: 729-731.
11. Aliyu MH, Salihu HM, Ratard R. HIV infection and sputum-culture conversion in patients diagnosed with *Mycobacterium tuberculosis*: a population-based study. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 340-346.
12. Ataç G, Sevim T, Güngör G ve ark. Akciğer tüberkülozlu olgularda yayma ve kültür negatifleşme süresini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2001; 2: 16-20.
13. Kolsuz M, Ersoy M, Küçükkepççi C ve ark. Akciğer tüberkülozu olgularında balgam tetkiklerinin sonuçları ve bunları etkileyen faktörler. *Solunum Hastalıkları* 2003; 14: 193-199.