

Akciğer tüberkülozu tanısında balgam örnek sayısının tanısal etkinliği

Ömer Deniz (*), Ergun Tozkoparan (*), Seyfettin Gümüş (*), Ergun Uçar (*), Özgül Kısa (**), Faruk Çiftçi (***), Hayati Bilgiç (*), Kudret Ekiz (*), Necmettin Demirci (*)

Özet

Akciğer tüberkülozundan kuşku edilen hastaların tanısında, genellikle üç balgam örneğinin incelenmesi önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı hastanemizde, akciğer tüberkülozu tanısı için gönderilen balgam örnek sayısının, tanısal etkinliğini belirlemektir. Bu amaçla, akciğer tüberkülozu tanısı konmuş ve en az üç balgam örneği alınan, yaş ortalaması 24.4±10.8 yıl olan 104 erkek hasta çalışmaya alındı. Hastalar, akciğer grafilerine göre kaviter ve non-kaviter akciğer tüberkülozu olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Yayma pozitiflik oranları birinci, birinci ve/veya ikinci ve birinci ve/veya ikinci ve/veya üçüncü balgamlar için sırasıyla %38 (40 hasta), %48 (50 hasta), %55 (57 hasta) idi. Birinci balgam yayması negatif olup, ikinci balgam yayması pozitif olan on (%10), ilk iki balgam yayması negatif olup son balgam yayması pozitif olan yedi (%7) hasta vardı. Kültür pozitiflik oranları birinci, birinci ve/veya ikinci ve birinci ve/veya ikinci ve/veya üçüncü balgamlar için sırasıyla %68 (71 hasta), %77 (80 hasta) ve %84 (87 hasta) idi. Birinci balgam kültürü negatif olup, ikinci balgam kültürü pozitif olan dokuz hasta (%9), ilk iki balgam kültürü negatif olup üçüncü balgam kültürü pozitif olan yedi hasta (%7) vardı. Kaviter ve non-kaviter akciğer tüberkülozlu hastalarda, balgam yayma ve kültür pozitiflikleri oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (her ikisi için de p<0.001). Bu çalışmanın sonuçları, akciğer tüberkülozu tanısı için en az 3 örnek gönderilmesinin, iki ya da daha az örnek gönderilmesine

göre, daha fazla tanısal etkinliğe sahip olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Akciğer tüberkülozu, balgam, tanı

Summary

Diagnostic efficacy of sputum number in the diagnosis of pulmonary tuberculosis
Microbiological examination of three sputum specimens is proposed for the diagnosis in patients suspected to have pulmonary tuberculosis. The aim of this study was to determine the diagnostic efficacy of number of sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. One hundred and four male patients, with a mean age of 24.4±10.8 years, who had pulmonary tuberculosis with at least three sputum specimens were enrolled into the study. Patients were divided into two groups as having cavitary pulmonary tuberculosis and non-cavitary pulmonary tuberculosis according to their chest X-rays. Smear positivity rates were 38% (40 patients), 48% (50 patients) and 55% (57 patients) for the first, first and/or second and first and/or second and/or third sputa, respectively. There were ten (10%) patients whose first sputum smear was negative but second smear was positive and seven (7%) patients whose first two sputum smears were negative but third sputum smear was positive. Culture positivity rates were 68% (71 patients), 77% (80 patients) and 84% (87 patients) for the first, first and/or second and first and/or second and/or third sputa, respectively. There were nine (9%) patients, whose first sputum culture was negative but second culture was positive and 7 (7%) patients whose first two sputum cultures were negative but third culture was positive. The differences between patients with cavitary and non-cavitary pulmonary tuberculosis for smear and culture results were statistically significant (p<0.001 for both). Results of this study suggest that examination of three sputum specimens has more diagnostic efficacy than that of two or less sputum specimens.

Key words: Pulmonary tuberculosis, sputum, diagnosis

Giriş

Dünyanın birçok yerinde, akciğer tüberkülozu (ATB), toplum sağlığını tehdit eden bulaşıcı hastalıkların en önemlilerinden birisidir. Özellikle, AIDS insidansının artmasıyla, tüberküloz insidansında da bir artış ortaya çıkmıştır. Yakınmaları nedeniyle ATB'den kuşku edilen hastalarda, ilk yapılan inceleme, akciğer grafisidir. Akciğer grafisinde tüberküloz hastalığını düşündüren lezyon görülen hastalarda yapılan ikinci işlem ise, balgam yaymadır. Ancak ATB tanısında altın standart *Mycobacterium tuberculosis* için kültür pozitifliğidir (1,2). ATB'den kuşku edilen hastalardan genellikle üç balgam örneğinin gönderilmesi önerilmektedir (3). Gönderilen örnekler hem mikroskopik olarak incelenir, hem de uygun besiyerlerinde kültüre edilir. İki balgam incelemesinin tanısal etkinliğinin üç balgam incelemesinden farklı olmadığını bildiren yayınlar da vardır (4,5).

Bu çalışmanın amacı hastanemizde, ATB tanısı için gönderilen balgam örnek sayısının tanısal etkinliğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2001 ile Haziran 2004 tarihleri arasında, GATA Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD Kliniğinde ATB tanısı konmuş olan 118 hastanın dosyaları incelendi. İki ve daha az balgam örneği incelenen hastalar ile, yalnızca gastrik lavaj ya da bronkoskopik lavaj örneği incelenmesi ile tanı konulan hastalar çalışmaya alınmadı.

* GATA Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD

** GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD

*** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Servisi

Ayrı basım isteği: Dr. Ömer Deniz, GATA Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Etlik-06018, Ankara

E-mail: omerdeniz@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 08.11.2004

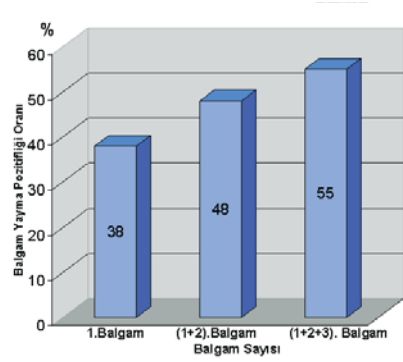
Kabul edilme tarihi: 19.04.2005

Ayrıca, balgam örneği göndermeden önce antitüberküloz tedavi alan hastalar da, ilaçların erken bakterisidal etkileri göz önünde bulundurularak, çalışmaya dahil edilmedi. En az üç balgam örneği alınan, yaş ortalaması 24.4 ± 10.8 olan 104 erkek hasta çalışmaya alındı. Üçten fazla balgam örneği incelenen hastaların yalnızca ilk üç balgam örnekleri değerlendirmeye alındı. Balgam örneklerinin N-asetil-L-sistein-NaOH yöntemi ile dekontaminasyon ve homojenizasyonu sonrasında mikroskopik inceleme ve kültür işlemleri, GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD Mikobakteriyoloji Laboratuvarında yapıldı. Örnekler, Löwenstein Jensen ve BACTEC TB 460 kültür sistemi (Becton Dickinson and Company, Sparks, MD) ile kültüre edildi. Hastalar akciğer grafilerine göre, kaviter ve non-kaviter ATB olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Birinci, ikinci ve üçüncü balgam yayma ve kültür sonuçları karşılaştırmaları, McNemar testi ile, kavite durumuna göre balgam yayma ve kültür sonuçları karşılaştırmaları ise, ki-kare testi ile yapıldı. Kavite varlığının balgam yayma ve kültür pozitifliği ile ilişkisi, Spearman korelasyon testi ile analiz edildi.

Bulgular

Birinci, ikinci ve üçüncü balgam örneklerinde yayma pozitifliği oranı sırasıyla %38 (40 hasta), %38 (40 hasta) ve %39 (41 hasta) idi. Birinci ya da ikinci balgam yaymalarından en az birisi pozitif olan hasta sayısı 50 (%48), bir, iki ya da üçüncü balgam yaymalarından en az birisi pozitif olan hasta sayısı ise 57 (%55) idi. Birinci balgam yayma pozitifliği ile ilk iki balgam yayma pozitifliği arasında, ilk iki balgam yayma pozitifliği ile üç balgam yayma pozitifliği arasında ve birinci balgam yayma pozitifliği ile üç balgam yayma pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.016$ ve $p=0.001$) (Şekil 1). Birinci balgam yayması negatif olup ikinci yayması pozitif olan on (%10), ilk iki balgam yayması negatif olup, son balgam yayması pozitif olan yedi (%7) hasta vardı. Birinci, ikinci ve üçüncü balgamların yayma ve kültür pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı (her üçü için de, $p=0.001$).

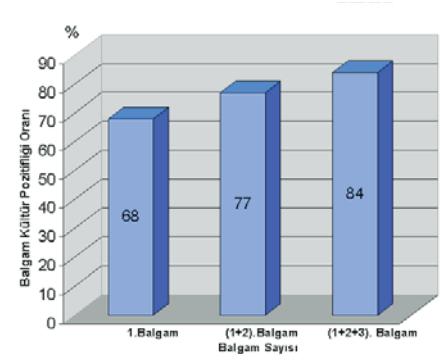


Şekil 1. Balgam yayma pozitifliğinin hasta sayılarına göre oranları

Kümülatif yayma pozitifliği ile kümülatif kültür pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.001$).

Birinci, ikinci ve üçüncü balgam örneklerinde kültür pozitifliği oranı sırasıyla %68 (71 hasta), %64 (67 hasta) ve %65 (68 hasta) idi. Birinci balgam kültürü için pozitif hasta sayısı 71 (%68), birinci ve/veya ikinci balgam kültürü için pozitif hasta sayısı 80 (%77) ve bir ve/veya iki ve/veya üçüncü balgam kültürü için pozitif hasta sayısı 87 (%84) idi. Birinci balgam kültür pozitifliği ile ilk iki balgam kültür pozitifliği arasında, ilk iki balgam kültür pozitifliği ile üç balgam kültür pozitifliği arasında ve birinci balgam kültür pozitifliği ile üç balgam kültür pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla, $p=0.004$, $p=0.016$ ve $p=0.0001$) (Şekil 2). Birinci balgam kültürü negatif olup ikinci balgam kültürü pozitif olan dokuz hasta (%9), ilk iki balgam kültürü negatif olup üçüncü balgam kültürü pozitif olan yedi hasta (%7) vardı.

Birinci balgam yayma ve/veya kültürü için pozitif hasta sayısı 72 (%69), birinci ve/veya ikinci balgam yayma ve/veya kültürü için pozitif hasta sayısı 80 (%77) ve bir ve/veya iki ve/veya üçüncü balgam yayma ve/veya kültürü için pozitif hasta sayısı 87 (%84) idi. Birinci balgam yayma ve/veya kültür pozitifliği ile ilk iki balgam yayma ve/veya kültür pozitifliği arasında, ilk iki balgam yayma ve/veya kültür pozitifliği ile üç balgam yayma ve/veya kültür pozitifliği arasında ve birinci balgam yayma ve/veya kültür pozitifliği ile üç balgam yayma ve/veya kültür pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla, $p=0.008$,



Şekil 2. Balgam kültür pozitifliğinin hasta sayılarına göre oranları

$p=0.016$ ve $p=0.001$).

Yayma pozitif, yani herhangi bir balgam örneğinin yayması pozitif olan hasta sayısı 57'di. Yayma negatif, yani her üç balgam örneği yayması da negatif olan hasta sayısı 47'di. Yayma pozitif hastaların tüm hastalara oranı %55, yayma negatif hastaların oranı ise %45'di. Yayma negatif hastaların %64'ünde, en az bir örnekte kültür pozitifliği vardı. Yayma pozitiflerde ise bu oran %100 olarak belirlendi. Bir başka deyişle, balgam yaymalarının herhangi birisi pozitif olan hastaların herhangi bir balgam kültürü de pozitif. Balgam yayma ve kültürü negatif olan hasta sayısı 17 idi. Bu hastaların dördüne bronkoskopik transbronşiyal biyopsi ile, geri kalanına ise klinik ve radyolojik bulguları ile ATB tanısı konmuştu.

Her bir balgam için balgam yayma ve kültür sonuçları aynı olan, aynı balgam örneğinin yayma ve kültür sonucu pozitif ya da negatif olan hasta sayıları ve oranları; birinci, ikinci ve üçüncü balgamlar için sırasıyla 71 (%68), 75 (%72) ve 75 (%72) idi. Balgam yayma ve kültür sonuçları arasında, pozitif ve anlamlı ($p<0.001$) korelasyonlar vardı. Bu korelasyonlar birinci, ikinci ve üçüncü balgamlar için sırasıyla $r=0.50$, $r=0.55$ ve $r=0.55$ idi. Hastaların balgam yayma ve kültür sonuçları Tablo I'de görülmektedir.

Kırkbeş (%43) hastada kaviter, 59 (%57) hastada non-kaviter ATB saptandı. Kaviter ATB'li hastaların %78'inde, non-kaviter ATB'li hastaların %37'sinde, en az bir örnekte balgam yayma pozitifliği saptandı. Kaviter ATB'li hastaların %98'inde, non-kaviter ATB'li hastaların %73'ünde, en az bir örnekte balgam kültür pozitifliği

Tablo I. ATB'li hastaların balgam yayma ve kültür sonuçlarının özeti

	Balgam No				
	1	2	3	1 ve/veya 2	1 ve/veya 2 ve/veya 3
Y (+) hasta sayısı	40 (38)	40 (38)	41 (39)	50 (48)	57 (55)
K (+) hasta sayısı	71 (68)	67 (64)	68 (65)	80 (77)	87 (84)
Y veya K (+) hasta sayısı	72 (69)	68 (65)	69 (66)	80 (77)	87 (84)

Y: Yayma, K: Kültür, parantez içindeki rakamlar yüzdeleri göstermektedir

saptandı. Kaviter ve non-kaviter ATB'li hastalarda balgam yayma ve kültür pozitiflikleri oranları arasındaki farklılıklar, istatistiksel olarak anlamlıydı (her ikisi için de, $p < 0.001$). Kavite varlığı ile balgam yayma ve kavite varlığı ile balgam kültürü arasında, ayrı ayrı orta derecede anlamlı korelasyonlar saptandı (sırasıyla $r = 0.40$, $r = 0.33$, her ikisi için de $p < 0.001$).

Tartışma

ATB tanısı ve izleminde, yayma ve kültürün oldukça büyük önemi vardır (1). Balgam incelemesi ile tanı konulamayan ATB olgularının tanısını koymak için, gastrik lavaj, bronş yıkama sıvısı, indükte balgam, transbronşiyal biyopsi gibi ekstra işlemlere gereksinim duyulabilmektedir. Ancak, bu yöntemlerin birçoğu, birinci basamak sağlık kuruluşlarında uygulanamamaktadır. Buralarda en kolay yöntem olan balgam yayma incelemesi ile, bu yöntemin devamı sayılabilecek kültür incelemeleri yapılabilmektedir. Bu nedenle öncelikle balgam yayma, daha sonra da kültür incelemelerinin, birinci basamak sağlık birimlerinde ATB tanısı ve izleminde çok önemli bir yeri vardır.

Çalışmamızda, yayma pozitif ATB'li hastaların tüm hastalara oranı %55 olarak bulunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ATB'li olguların en az %65'inin yayma pozitif olduğu bildirilmiştir (1). Çalışmamızda bulunan %55 değerinin, DSÖ tarafından bildirilen değerden düşük olması, hasta popülasyonlarının farklılığı ve örneğin alınmasından incelenmesine kadar geçen süreçteki farklılıklar ile açıklanabilir. Ayrıca incelemeyi yapan doktorun/teknisyenin deneyimi de son derecede önemlidir.

Balgam yayma pozitifliğini birinci balgam, birinci ve ikinci balgam birlikte ve birinci, ikinci ve üçüncü balgam birlikte olarak karşılaştığımızda; birinci bal-

gam yayma pozitifliği ile, ilk iki balgam yayma pozitifliği arasında ve ilk iki balgam yayma pozitifliği ile üç balgam yayma pozitifliği arasında ve birinci balgam yayma pozitifliği ile üç balgam yayma pozitifliği arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptadık. Yine birinci balgam yayması negatif olup ikinci yayması pozitif olan ve ayrıca ilk iki yayması negatif olup üçüncü yayması pozitif olan azımsanmayacak miktarda hasta vardı. Bu çalışma, iki hatta bir balgam örneğinin yeterli olabileceğini ve bununla maliyetin ve laboratuvarla harcanan işgücünün azalacağını savunan yayınların (4,5) aksine, basit ancak etkili olan bu işlemlerin tanılma etkinliğinin incelenen örnek sayısı ile birlikte arttığını, başka bir deyişle, balgam örnek sayısının artmasıyla yayma pozitiflik oranlarının arttığını düşündürmektedir. Bu çalışma, yalnızca balgam yaymanın tanılma değeri açısından bakıldığında bile, en az üç balgam almanın gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Balgam kültür pozitiflik oranları yayma pozitiflik oranları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı. Yayma pozitifliğini saptamak için ml'de yaklaşık 10^4 basil gerekirken kültür pozitifliği için bu sayının ml'de 100 dolayında olması bu durumu açıklayan başlıca sebep olarak düşünülmektedir.

Kültür sonuçlarını etkileyen önemli faktörlerden birisinin antitüberküloz ilaç kullanılması ya da antitüberküloz etkinliği olan, bir kısmı minör ilaç olarak kabul edilen ilaçların başka amaçlardan dolayı, ya da nonspesifik tedavi olarak kullanılması olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle, kinolon grubu ilaçlarla yapılan araştırmalar, bu ajanların *Mycobacterium tuberculosis* üzerine dikkate değer erken bakterisidal etkilerinin olduğunu göstermiştir (6,7). Balgam örneği göndermeden önce antitüberküloz tedavi alan hastaların ilaçların erken bakterisidal etkileri göz

önünde bulundurulmuş çalışmaya alınmaması, çalışmamızda yayma ve kültür pozitiflik sonuçlarının sağlıklı olması açısından son derece önemlidir.

Balgam yaymada olduğu gibi, kümülatif olarak kültür sayısı arttıkça, kültür pozitifliği oranı da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktaydı. Birinci balgam örneği kültürü negatif olup, ikinci balgam örneği kültürü pozitif olan dokuz, ilk iki balgam örneği kültürü negatif olup, üçüncü balgam örneği kültürü pozitif olan yedi hasta vardı. Her ne kadar kültür pozitifliği için iki örneğin de yeterli olabileceği bildirilse de (8), bizim sonuçlarımız, en az üç balgam örneğinin alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Kaviter ATB'li hastalar ile kavitesi olmayanları karşılaştığımızda; kaviter ATB'li hastalarda hem yayma hem de kültür pozitiflik oranının, beklenen şekilde, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Bu durum da, çok iyi bilindiği gibi, kaviter hastalarda basil yükünün aşırı miktarda olmasıyla açıklanabilir.

Balgam yayma ve kültürü negatif olan hastaların dördüne, bronkoskopi ile alınan örneklerin histopatolojik incelemesi ile, diğerlerine ise klinik ve radyolojik bulgularla, ATB tanısı konmuştu. Yayma ve kültür negatif hastaların bir kısmına, bronkoskopik biyopsi ile tanı konması anlamlıdır. Bu tür hastaların bir kısmında aktif/sekel hastalık ayrımı yapılmadığından, özellikle yaşlı ve/veya eşlik eden hastalığı bulunan olgularda, ilaçların yan etkileri de göz önünde bulundurulduğunda, tedavi başlamak oldukça zor olmaktadır. Bu nedenle, bu tür hastalarda ek tanılma yöntemlerine gereksinim vardır. Bronkoskopik biyopsi de, bunlardan bir tanesidir. Yayma negatif hastalarda bronkoskopik biyopsinin tanılma değeri, henüz tam olarak belirlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada, bu yöntemin tanıya katkısı olduğu gösterilmiştir (9).

Çalışmamızda, örneklerin hem BACTEC TB 460 sistemi, hem de Löwenstein Jensen besi yeri ile kültüre edilmeleri nedeniyle kültür sonuçlarının çalışmanın genel sonuçlarını etkileyebileceği düşünülebilir, ancak, yapılan araştırmalarda BACTEC TB 460 sistemi ve Löwenstein Jensen besi yeri kültür

sonuçları arasında büyük farklılıklar olmadığı ya da aradaki farkın az olduğu, farkın daha çok üreme zamanıyla ilgili olduğu bildirilmiştir (10,11). Bu nedenle, her iki yöntemle de örneklerin kültüre edilmesinin, kültür pozitiflik oranını önemsenecek miktarda artırabileceği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, ATB tanısında, her ne kadar iki balgam örneğinin tanısal etkinliğinin üç balgam örneğinden farklı olmadığını bildiren yayınlar varsa da, bizim bulgularımıza göre ATB tanısı için en az üç örnek gönderilmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz. Yayma pozitiflik oranını daha da artırmak için, balgam sayısını artırmak, kaliteli balgam incelemesi yapmak ya da indükte balgam incelemesi yapmak gibi yöntemlerden hangisinin ya da hangilerinin tercih edilmesi gerektiğini belirlemek için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis Guidelines for National Programmes, Geneva, 1997.
2. Dye C. Tuberculosis 2000-2010: control, but not elimination. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 146-152.
3. Washington JA. Microbiologic diagnosis of lower respiratory tract infection. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 585-609.
4. Finch D, Beaty CD. The utility of a single sputum specimen in the diagnosis of tuberculosis, comparison between HIV-infected and non-HIV-infected patients. *Chest* 1997; 111: 1174-1179.
5. Gopi PG, Subramani R, Selvakumar N, Santha T, Eusuff SI, Narayanan PR. Smear examination of two specimens for diagnosis of pulmonary tuberculosis in trivallur district, south India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 824-828.
6. Sirgel FA, Botha FJ, Parkin DP, et al. The early bactericidal activity of ciprofloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 901-905.
7. Pletz MW, De Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 780-782.
8. Nelson SM, Deike MA, Cartwright CP. Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 467-469.
9. Charoenratanakul S, Dejsomritrutai W, Chaiprasert A. Diagnostic role of fiberoptic bronchoscopy in suspected smear negative pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1995; 89: 621-623.
10. Brunello F, Favari F, Fontana R. Comparison of the MB/BacT and BACTEC 460 TB systems for recovery of mycobacteria from various clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1206-1209.
11. Somoskovi A, Kodmon C, Lantos A, et al. Comparison of recoveries of mycobacterium tuberculosis using the automated BACTEC MGIT 960 system, the BACTEC 460 TB system, and Lowenstein-Jensen medium. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2395-2397.