

# Tüberkülozda Plevral Tutulum: Tanısal Yaklaşım, Tedavi ve Komplikasyonların Yönetimi

## Pleural Involvement in Tuberculosis: Diagnostic Approach, Treatment and Management of Complications

Dr. Serir ÖZKAN

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

### ÖZET

Günümüzde Tüberküloz (TB) hala plevral effüzyonun önemli nedenlerinden birisidir. TB plörezi de plevral sıvı ek-südatif özelliktedir ve genellikle lenfosit hakimiyeti vardır. Özellikle TB prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, lenfositten zengin plevral effüzyon varlığında, ADA düzeyi 40 U/L'nin üzerinde ise TB plörezi akla getirilir. Plevral sıvı, doku ve balgam örneklerinde Mycobacterium tuberculosis için bakteriyolojik çalışmalar ihmal edilmemelidir. TB plörezinin tanısı konulmaz ve tedavi edilmez ise ilerleyen süreç içerisinde akciğer ya da akciğer dışı TB formları gelişme riski yüksektir. Antitüberküloz tedavi akciğer tüberkülozundaki medikal tedavi ile aynıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz, plörezi, adenozin deaminaz, plevral biyopsi

### SUMMARY

Tuberculosis (TB) remains one of the most frequent causes of pleural effusions. Pleural fluid with TB is an exudate that usually has a predominance of lymphocytes. In patients with lymphocytic pleural effusion, pleural fluid adenosine deaminase level above 40 U/L are suggestive of a diagnosis of TB, especially in areas with high prevalence of TB. Bacteriological examinations for M. Tuberculosis in pleural fluid, pleural biopsy specimens and sputum should not be neglect. TB pleural effusions should be diagnosed and treated, because if the diagnosis and treatment is not made, there is a risk for developing pulmonary or extrapulmonary TB. Antituberculous therapy for TB pleurisy is the same as for pulmonary TB.

**Keywords:** Tuberculosis, pleurisy, adenosine deaminase, pleural biopsy

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Serir ÖZKAN  
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir  
e-posta: aktogu@yahoo.com  
DOI: 10.5152/gghs.2015.069

## GİRİŞ

Plevra tüberkülozu lenf bezinden sonra ikinci sıklıkta saptanan akciğer dışı TB formudur ve insidansın yüksek olduğu toplumlarda plörezinin en önemli etkenlerindedir. Çocuk tüberkülozunda ve Human Immunodeficiency Virus-İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) pozitif bireylerde de sık görüldüğü bilinmektedir. Türkiye’de Verem Savaşı 2013 raporunda bildirilen 2011 yılı verilerine göre; 15679 TB hastasının %59’unda akciğer tutulumu %7’sinde akciğer dışı tutulum ve %4’ünde hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum saptanmıştır. Akciğer dışı TB formunda en sık plevra (%31) ve ekstratorasik lenf bezi (%30) tutulumu belirlenmiştir. Türkiye verilerine göre TB plözizli hastaların %64’ü erkek, %36’sı kadındır<sup>(1-3)</sup>.

## İMMÜNPAATOGENEZ

Tüberkülozla bağlı plevral tutulum hastalığın her döneminde ortaya çıkabilir. Primer, postprimer veya reaktivasyon TB formlarındaki oluşum mekanizmaları birbirinden farklı şekilde meydana gelmektedir. Klasik olarak primer enfeksiyondan 6-12 hafta sonra subplevral bir odağın plevral boşluğa açılması ve ortama salınan mikobakteriyel antijenlerin başlattığı geç tip hipersensitivite reaksiyonu temel immünolojik mekanizmadır. Sistemik ve pulmoner lezyonların bulunmaması ve plevral sıvının ve dokunun mikobakteriyel kültürlerinin çoğunlukla negatif olması, sıvının oluşumunda immün mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. İmmün mekanizmalara bir başka destek yapılan hayvan deneyleridir. Canlı olmayan basiller ile immünize edilmiş deney hayvanlarına (duyarlı kobaylara) purified protein derivative (PPD) ya da Bacillus Calmette-Guerin (BCG) intraplevral uygulandıktan 12-48 saat sonra eksüdatif ve lenfositten zengin plevral effüzyon meydana geldiği gözlenmiştir. Bu plevral effüzyon gelişimi, hayvanlara antilenfosit serum verilmesiyle baskılanmıştır. Bir TB plörezi modelinde; duyarlı tavşanların plevra boşluğuna BCG’nin enjeksiyonunu takiben oluşan plevral effüzyonda ilk 24 saat nötrofil hakimiyeti, 96. saatte makrofajın sayıca pik yaptığı değer ve sonra lenfosit hakimiyeti saptanmıştır. Plevral boşluktaki nötrofiller monosit kemotaksini sentezleyerek monositlerin toplanmasını sağlar ve sonuçta granülatöz formasyona katkı sağlar<sup>(4-8)</sup>.

Yukarıda açıklanan temel hipotezin yanı sıra, TB plörezi klasik reaktivasyon TB formuna eşlik edebilir. Akciğer ya da akciğer dışı TB’si olan bir hastada gelişen TB plözide, immünolojik mekanizmalardan çok enfeksiyöz yayılımının patogeneze rol oynadığını düşündürmektedir. Böylece immünolojik mekanizmaların ve enfeksiyöz yayımların patogeneze birlikte rol oynadığı ve yakın ilişki içinde oldukları kabul edilmektedir<sup>(4-6)</sup>.

## Plevra tüberkülozunda sıvı toplanması

İmmünolojik mekanizma ya da enfeksiyöz yayılıma bağlı olarak plevradaki kapillerlerin geçirgenliği artar ve plevral aralıkta protein birikimi başlar. Artan protein miktarına bağlı olarak plevral onkotik basıncı artar ve sıvı toplanmaya başlar. Bundan başka TB plözide, plevradan protein klirensinin azaldığı da bilinmektedir. Plevral sıvı ve protein klirensi parietal plevradaki lenfatikler yoluyla olmaktadır. Fazla miktardaki sıvı parietal plevradaki stomatalar yoluyla lenfatiklere geçer. TB plözide paryetal plevranın yaygın bir şekilde tutulmasına bağlı olarak plevral stomatalar hasarlanır ya da tıkanır ve böylece plevral lenfatiklerden sıvı ve protein klirensi azalarak plevral boşlukta sıvı toplanması meydana gelir<sup>(4-7)</sup>.

## KLİNİK ÖZELLİKLER VE DOĞAL SEYİR

Tüberküloz plözizli hastalar, genellikle parankim TB’li hastalardan daha gençtirler. TB insidansının yüksek olduğu toplumlarda, genç erişkin yaş grubunda daha sık görülmekte ve progressif primer TB formunda ortaya çıkmaktadır. İnsidansın düşük olduğu özellikle de gelişmiş toplumlarda daha ileri yaş gruplarında ve reaktivasyon formunda görülmekle birlikte tek taraflı plevral effüzyonun olduğu erişkin ya da yaşlı hastalarda ayırıcı tanıda tüberkülozu düşünmek gerekir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların yaş ortalamaları 30-35 arasında değişmektedir<sup>(4, 5, 8)</sup>. Buna karşılık Ak ve arkadaşlarının<sup>(9)</sup> yaptıkları araştırmada olguların yaş ortalaması 40’ın üzerinde bulunmuştur.

Tüberküloz plörezi, aktif akciğer tüberkülozuna göre daha akut başlangıç göstermektedir. Olguların 1/3’ünde semptomların başlangıç süresi bir haftadan daha kısa, 2/3’ünde bir aydan daha kısadır. Nadir olarak olgular bir aydan fazla bir süredir semptomatik olabilmektedir. En sık görülen semptomlar genellikle nonproduktif öksürük, ateş, plöretik göğüs ağrısı ve nefes darlığıdır. Semptomların sıklığı plevral sıvının miktarına bağlı olarak değişebilir. Diğer semptomlar gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizliktir<sup>(4, 5, 7, 8)</sup>.

Fizik muayenede hastaların %20’sinden azında plevral sürtünme sesi duyulur. Daha fazla sıvı toplandığında solunum seslerinde azalma, vibrasyon torasikte azalma ve perküsyonda matite saptanır. Sıvının üst sınırına yakın bölgelerde bronşiyal solunum sesi duyulabilir<sup>(4, 5, 7, 8)</sup>.

Plevral tüberkülozda basil sayısı azdır ve tedavi edilmeyen hastalarda gerek plevral sıvı gerekse de semptomlar 2-4 ay içerisinde tam ya da tam olmayan gerileme-düzelme gösterir. Ancak bu hastaların %40-65’inde ilk 5 yıl içerisinde daha mortal ve morbid olan aktif akciğer TB ya da diğer akciğer dışı TB

formları gelişebilmektedir. Antitüberküloz tedavi ile bu durumun gelişimi önlediği için TB plörezi tanısının konulması ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi çok önemlidir<sup>(3-5, 7, 8)</sup>.

### TANISAL YAKLAŞIM

Plevra tüberkülozu radyolojik olarak çoğunlukla tek taraflıdır, sıvı miktarı az ya da orta hacimde olabilir, nadiren bir hemitoraksın tamamını kaplayan masif effüzyon oluşur ve olguların %30 kadarında sıvı loküle özellikte olabilir. Bilateral sıvı toplanması da nadirdir ve beraberinde miliyer TB düşünülmalıdır. Plevral sıvı radyolojik olarak kaidede geniş homojen opasite, konkavitesi yukarı ve içe bakan bir parabol gösterir (Damoiseau çizgisi)<sup>(4, 7, 8)</sup>. İki yüz elli dört TB plözili hastanın analiz edildiği bir çalışmada; olguların akciğer grafisindeki pleval sıvı, %82 oranında, bir hemitotraksın üçte ikisinden az miktarda saptanmıştır<sup>(10)</sup>. Olguların %17-40'ında parankimal odak saptanabilir. Toraks bilgisayarlı tomografi uygulandığında olguların %86'sında parankimal lezyonlar bulunabilir<sup>(11)</sup>. Buna karşılık tanıda rutin kullanılacak bir yöntem değildir. Toraks ultrasonografisi pleval septasyonların ve kalınlaşmaların yerini belirler ve pleval girişimlere rehberlik eder<sup>(12)</sup>.

Tüberkülin cilt testinin (TCT) negatif olması TB plörezi tanısını dışlamaz. İmmüsupresyonu olmayan olguların %20-40'ında TCT negatif saptanmaktadır. Bundan başka bağışıklık sistemi sağlam, TB hastalığı olan çocukların %10'unda negatif TCT yanıtı saptandığı bildirilmektedir. Testin negatif saptandığı durumlarda, 8 hafta sonra test tekrarı pozitif sonucu gösterebilir. Buna karşılık bağışıklığı baskılanmış ve malnütrisyonlu hastalarda TCT negatif saptanmaya devam eder. Günümüzde TCT hastalığın tanısında önemli bir rol oynamamaktadır<sup>(5, 7, 8, 13)</sup>.

### Plevral Sıvı Analizi

Plevral sıvı için yapılan tanısız torasentezde; sıvı sarı saman renginde, berrak ya da hafif bulanık, bazen de kanlı olabilir. Eksüda özelliğinde olup lenfosit hakimiyeti izlenmektedir. Erken dönemde polimorfonüveli lökosit hakimiyeti saptanabilir. Ancak tekrarlayan torasentezler de lenfositlerin dominant hücre haline geçtiği görülür. Plevral sıvı protein düzeyi genellikle 5 gr/dL'den fazladır, düşük glukoz düzeyi (<40 mg/dL) görülmekle birlikte hastaların çoğunda pleval sıvı glukoz değeri 60 mg/dL'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir. Plevral sıvı pH'ı genellikle 7,30-7,40 arasındadır, nadiren de 7,30'un altındadır. Plevral sıvı laktik asid dehidrogenaz (LDH) düzeyi genellikle serum LDH düzeyinden daha yüksektir<sup>(7, 8, 12)</sup>.

Tüberküloza bağlı pleval effüzyonda mezotel hücreleri nadiren görülür. Visseral ve parietal plevrayı

kaplayan mezotel hücreleri birçok transudatif ve bazı eksudatif sıvılarda saptanır. Bununla birlikte TB'da her iki pleval yüzeyin yoğun lenfositik infiltrasyon ile kaplanması pleval boşluğa mezotel hücrelerinin dökülmesini engeller. Ayrıca pleval yüzeydeki başka inflamatuvar süreçlerde mezotel hücrelerinin pleval boşluğa dökülmesini engelleyebileceği için, mezotel hücrelerinin bulunmayışı TB plörezi için diyagnostik değildir. HIV infekte TB plözili hastalarda ise mezotel hücreleri görülebilmektedir. Serum CD4 düzeyi düşük hastalarda plevaldaki mezotel hücreleri anlamlı artmaktadır<sup>(7)</sup>.

### Bakteriyolojik yöntemler

Tüberküloz plözünün kesin tanısı pleval sıvı ya da pleval doku örneğinde ya da balgamda *M. tuberculosis* in idantifikasyonu ya da pleval biyopsi örneğinde kazeöz granülomların varlığına dayanır. TB ampiyem hariç tutulacak olursa, TB plözünün patogenezi özelliğinden dolayı pleval sıvısının direkt mikroskopik incelemesi ile basilin görülmesi nadirdir. Sıvının direkt mikroskopik pozitiflik oranı %3-8 gibi düşük düzeylerde olması nedeniyle, direkt mikroskopik inceleme rutin olarak önerilmemektedir. Buna karşılık HIV pozitif hastalarda pleval sıvıda basilin direkt pozitif görülme sıklığı %20 olarak bildirilmiştir ve immüsuprese hastalarda sıvının direkt bakışı önerilmektedir. Plevral sıvı kültür duyarlılığının %12-70 arasında değiştiği, sıvının yatak başı inokulasyonu ve radyometrik ya da nonradyometrik sıvı kültür sistemlerinin (BACTEC, MB/BacT, MGIT) kullanılması ile tanısız verimliliğin arttığı bildirilmiştir. Sıvı besiyerindeki tanı süresi katı besiyerine göre daha kısadır. Plevral sıvı kültürünün dezavantajı geç sonuç vermesidir ancak basilin kültürde izole edilmesi aynı zamanda ilaç duyarlılık testine de olanak sağlayacağı için vazgeçilmemesi gereken bir yöntemdir. Plevral dokunun direkt mikroskopisinde %30 oranında basil saptanabilmekte, kültüründe ise %88 oranında *M. tuberculosis* izole edilebilmektedir<sup>(7, 8, 12, 14-16)</sup>.

Conde ve arkadaşları<sup>(17)</sup> parankimal tutulumun eşlik etmediği TB plözili hastalarda indükte balgam kültür pozitiflik oranını %55 olarak saptamışlardır. Bu yüzden radyolojik olarak parankimal tutulumun eşlik etmediği durumlarda bile balgam direkt bakışı ve kültürü ihmal edilmemesi gereken bir yöntemdir.

### Plevral Biyopsi

Plevral doku örnekleri kapalı iğne biyopsisi, ya da torakoskopik incelemeler ile elde olunmaktadır. Kapalı iğne biyopsisi, 50 yılı aşkın bir süre boyunca TB plörezi tanısında en yaygın bir şekilde kullanılmış olan yöntemdir. Parietal plevrada granülomların varlığı

öncelikle TB plöreziyi düşündürür. Kazeöz nekrozun ya da basilin görülmesi şart değildir. Sarkoidoz, fungal hastalıklar, tularemi ve romatoid artrit granülo-matöz plörite neden olmakla birlikte, bu tarz plöritin saptandığı hastaların %95'ten fazlasında sorumlu hastalık tüberkülozdur<sup>(7)</sup>.

Plevral doku elde etmenin bir diğer yolu torakoskopik yöntemlerdir. Bu teknikle parietal ve visseral plevra, ayrıca diyafragmatik ve mediastinal plevra yüzeyleri doğrudan incelenebilir, patolojik görülen bölgelerden biyopsi alınabilir. TB plörezilerinde torakoskopinin tanısal verimliliği (%100) olup kapalı biyopsiden fazladır<sup>(7)</sup>.

Plevral dokunun bakteriyolojik ve histolojik (torakoskopik biyopsi dahil) yöntemlerle kombine incelenmesi sonucunda tanısal verimlilik %100'e ulaşabilmektedir<sup>(4, 8, 12)</sup>. Ülkemizde yapılan bir araştırmada bu oran %88 olarak saptanmıştır<sup>(18)</sup>.

Nükleik asit amplifikasyon (NAA) testleri plevral sıvı gibi örneklerde birkaç saat içerisinde *M.tuberculosis* saptayabilir ve antimikrobiyal direnç konusunu açığa çıkarabilir. Kırk çalışmayı içeren bir metaanalizde; test %98 gibi yüksek bir spesifisiteye sahip olmakla birlikte düşük ve değişken bir sensitivitesi vardır. Amplifikasyon tekniklerinin kültüre ek olarak %23 oranında katkı sağlayabildiği belirtilmiştir<sup>(4, 7, 12)</sup>.

Tüberküloz plöreziye plevra dokusunun bakteriyolojik ve histolojik incelemeleri her zaman tanı koydurucu özellikte olmayabilir. Biyopsi materyalinin histolojik incelemesinin tanı koyduramadığı bazı durumlarda basilin bakteriyolojik identifikasyonu mümkündür. Ancak bu da uzun zaman gerektiren bir işlemdir. Bu yüzden erken tanı için daha az invaziv, daha hızlı sonuç veren, kolay uygulanabilen, düşük maliyetli laboratuvar belirteçler gündeme gelmiştir. Plevral dokudan alınan biyopsi işlemi basit torasenteze göre daha zordur, plevral biyopsiye alternatif yöntemler olarak plevral sıvı belirteçleri şimdiye kadar çok yoğun bir şekilde araştırılmıştır.

### Plevral tüberkülozun tanısında kullanılan yeni testler ve belirteçler

#### Adenozin Deaminaz (ADA)

Tanıda son yıllarda en çok araştırılan ve klinik deneyime sahip olan test ADA'dır. Adenozinin inozine ve deoksiadenozinin deoksiinozine dönüşümünü sağlayan bir enzimdir. Aktive lenfositler, makrofajlar ve nötrofillerden salgılanan nonspesifik inflamasyon belirteçlerdir. TB plöreziye diğer eksüdalara oranla çok daha yüksek ADA düzeyi saptanmaktadır. Bundan başka parapnömonik plörezi, ampiyem, brusellozis ve Q ateşi gibi infeksiyöz

hastalıklar, romatoid plörezi, sistemik lupus eritematozis, lenfoma, kanser, mezotelyomada da yüksek ADA düzeyi görülebilir. ADA1 ve ADA2 olmak üzere iki izoenzimi belirlenmiştir. ADA1 tüm hücrelerde mevcuttur. ADA1m ve ADA1c olmak üzere iki dimere ayrılır. ADA2 ise yalnızca monosit ve makrofajlarda bulunur ve özellikle TB plöreziye yüksek düzeyde saptanmaktadır. TB plörezi dışındaki eksüdalarda yüksek saptanan ADA düzeyinin kaynağı ADA1'dir<sup>(6,11)</sup>.

Çalışmalarda yaygın olarak kabul gören ADA cut-off düzeyi 40 U/L'dir. Düşük ADA düzeyi TB plörezinin başlangıç döneminde saptanabilir ve tekrarlayan torasentezler de düzeyin arttığı görülmüştür, bu nedenle düşük ADA düzeyi TB plörezi tanısını dışlamamaktadır<sup>(7, 8, 12)</sup>.

İki bin yedi yüz doksan altı TB plörezi ve 5297 nonTB plörezi hastayı kapsayan 63 çalışmanın metaanalizinde; plevral ADA'nın sensitivitesi %92, spesifisitesi %90 olarak saptanmıştır<sup>(19)</sup>. TB plörezi tanısında ADA'nın değeri toplumdaki TB prevalansı ile yakından ilişkilidir. Prevalansın yüksek olduğu (TB'nin endemik olduğu) toplumlarda testin sensitivite ve spesifisite değerleri yüksektir. Buna karşılık prevalansın düşük olduğu toplumlarda yalancı pozitiflik oranı yükselmekte, testin spesifisitesi ve pozitif prediktif değeri düşmektedir. Bu durum malignite gibi gerçek etyolojilerin tanınmasını geciktirmekte ve gereksiz antiTB tedavilerin verilmesine yol açmaktadır<sup>(12)</sup>. ADA izoenzim tayini ile yalancı pozitif ve negatiflik probleminin üstesinden gelinebilir. ADA1/total ADA oranı ve ADA2 düzeyinin TB plöreziyi parapnömonik ve malign effüzyonlardan ayırabileceğini gösteren çalışmalar vardır. ADA1/total ADA oranının 0,42 den küçük oluşu sensitivite ve spesifisiteyi arttırmaktadır<sup>(20)</sup>. Ancak izoenzim tayini pahalı bir yöntemdir ve olguların büyük kısmında izoenzim ayırımına gitmeye gerek kalmamaktadır<sup>(12)</sup>.

ADA ile birlikte sıvıda lenfosit/nötrofil (L/N) oranının ölçümü testin spesifisitesini arttırmaktadır. Lenfositik effüzyonlarda; ADA >40 U/L, plevral sıvı Lenfosit/Nötrofil (L/N) oranı  $\geq$  % 50 değerleri, TB plörezi için genel kabul gören cut-off düzeyleridir. Plevral sıvı ADA düzeyi >70 U/L ve L/N in 0,75'in üstünde olması spesifisiteyi arttırmaktadır. Yüksek ADA düzeyinin saptandığı plörezilerin en sık rastlanan iki sebebi, TB plörezi ve parapnömonik plöreziye TB ve parapnömonik plörezi ayrıntı tanısı açısından, ADA düzeyi ile birlikte plevral sıvı L/N oranının birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir. Parapnömonik sıvılarda nötrofil baskın hücre olup, L/N oranı 0,75'in altında saptanmaktadır<sup>(12, 21, 22)</sup>.

#### İnterferon Gama (IFN)

Aktive CD4 T-lenfositlerden salınan ve makrofajların mikobakterisidal aktivitesini arttıran bir sitokindir.

Birçok çalışma TB plöreziye IFN-gama düzeyinin arttığını göstermiştir. Seksen iki TB plöreziyi kapsayan 595 hastadan oluşan bir çalışmada 3,7 cut-off düzeyinin sensitivitesi %98 ve spesifitesi %98 olarak rapor edilmiştir<sup>(23)</sup>. Yedi yüz seksen iki TB plörezi ve 1319 nontüberküloz plevral effüzyonlu hastanın yer aldığı 22 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde; IFN-gama sensitivitesi %89, spesifitesi %97'dir<sup>(24)</sup>. Bu testin parapnömonik effüzyon, pulmoner emboli, malign effüzyon ve otoimmün hastalıklara bağlı plörezilerde yüksek bulunması spesifiteyi düşürmektedir<sup>(11)</sup>. Köktürk ve arkadaşları<sup>(25)</sup> plevral sıvı/serum IFN-gama oranının, plevral sıvı IFN-gama düzeyine göre daha düşük sensitivite ancak daha yüksek spesifite sağladığını, her iki parametrenin kullanılması halinde sensitivite ve spesifitenin %100'lere ulaştığını ve TB plörezi ile nonTB plörezi ayırımını yapabileceğini göstermiştir. IFN-gama veya ADA'yı araştıran 13 çalışmanın oluşturduğu metanalizde, her iki immunolojik belirtecin TB plörezi tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu belirtilmiştir<sup>(26)</sup>. Buna karşılık ADA daha ucuz ve daha kolay bir yöntemdir ve rutin klinik kullanım açısından tercih edilmektedir<sup>(3, 7, 12)</sup>.

### İnterferon Gama Salınım Testleri

İnterferon gama salınım testleri (IGST) periferik kan ya da plevral sıvıdaki duyarlı T hücrelerinden salınan gama interferonu ölçen in-vitro testlerdir. T hücreleri, (ESAT)-6 veya (CFP)10 gibi *M. tuberculosis* spesifik antijenler ile karşılaştıkları zaman gama interferon sentezlerler. QuantiFERON-TB Gold ve T.SPOT.TB şu anda mevcut olan testlerdir. Bu testler *M. tuberculosis* ile infekte bireyleri belirler. İki yüz on üç hastayı kapsayan 7 çalışmadan oluşan bir metaanalizde plevral sıvıda IGST'lerinin sensitivitesi %75, spesifite %82'dir<sup>(27)</sup>. Plevral sıvıda gama interferon IGST'lerden daha üstün sensitivite ve spesifiteye sahiptir<sup>(28)</sup>. TB plörezinin tanısı için IGST'lerin kan ya da plevral sıvıda kullanımı önerilmemektedir<sup>(7)</sup>.

### Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Plevral sıvı gibi klinik örneklerde, *M. tuberculosis* polimeraz zincir reaksiyonu testleri ya da diğer nükleik asit amplifikasyon (NAAT) testleri direkt ve hızlı bir şekilde saptarlar. Yaygın kullanılan iki testten biri Amplicor *M. tuberculosis* test, diğeri Amplified *M. tuberculosis* Direkt testtir. Yirmi çalışmayı kapsayan bir metaanalizde; TB plörezinin tanısında NAAT yüksek spesifite (%95) buna karşılık zayıf spesifite (%62) göstermiştir. Dolayısıyla TB plörezi tanısı için NAAT kullanımı halen araştırma çalışmalarıyla sınırlıdır<sup>(7)</sup>.

Xpert MTB/RIF (GeneXpert) *M. tuberculosis* ve rifampisin direncini saptayan yeni NAAT testidir. Bu

test, balgam örneği kullanıldığında TB ve rifampisin direncini 2 saat den kısa bir sürede saptayan duyarlı bir yöntem olarak rapor edilmiştir. Balgam yayma ve kültür pozitif hastalarda testin sensitivitesi %99,8, balgam yayma negatif kültür pozitif de %90,2'dir<sup>(29)</sup>. Plevral sıvıda bu yöntemi araştıran bir çalışma bulunmaktadır. Yüz on üç plevral sıvı örneğinde sensitivite %98,1 olarak bulunmuştur. Buna karşılık spesifite bakılmamıştır<sup>(30)</sup>. Literatür ve randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle, TB plörezi tanısı için Xpert MTB/RIF önerilmemektedir<sup>(7)</sup>.

### TEDAVİ VE KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ

Plevral TB tedavisinin 3 temel amacı vardır: a) İzleyen süreçte daha mortal ve morbid olan aktif akciğer TB formunun gelişimini önlemek, b) Hastanın semptomlarını düzeltmek, c) Fibrotoraksın gelişimini engellemektir. TB plörezi için önerilen tedavi aktif akciğer tüberkülozundaki gibi standart tedavi rejimidir. İlk 2 ay süre ile izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve idame fazında 4 ay süre ile izoniazid ve rifampisin den oluşmaktadır. 2HRZE/4HR şeklinde özetlenebilir<sup>(31-32)</sup>.

Tüberküloz plörezinin tedaviye yanıtı genellikle iyidir, ateş yakınması 2 hafta içinde düzelir, nadiren 2 ay kadar devam edebilir. Ortalama 6 hafta içinde plevral sıvı rezorbe olmaktadır, bazen de 12 haftaya kadar uzayabilir. Bazı olgularda tedavi başladıktan sonra paradoksik bir şekilde sıvı miktarı artabilir. Bazen tedavinin 4. ile 6. haftasında karşı tarafta da plörezi meydana gelebilir. Fakat bunlar tedavi başarısızlığının göstergeleri değildir ve tedavi değişikliğini gerektirmemektedir. Olasılıkla açıklayıcı mekanizma; aşırı bir antijen yükü ile birlikte düzelen hücresel immünitinin oluşturduğu "immün rebound" dur<sup>(7, 33)</sup>.

Tedavide oral kortikosteroidin kullanımı halen tartışmalıdır. Terapötik torasentezinde uygulandığı randomize kontrollü iki klinik çalışmada kortikosteroid ek bir yarar sağlamamıştır<sup>(34, 35)</sup>. Terapötik torasentezin uygulanmadığı üçüncü bir klinik çalışmada steroid alan grupta semptom süresi ve sıvı rezorbsiyon süreleri azalmıştır, ancak rezidüel plevral kalınlaşma derecesi azalmamıştır<sup>(36)</sup>. Tbc plöreziye kortikosteroidlerin kullanımını destekleyen yeterli kanıt mevcut değildir<sup>(7, 31)</sup>.

Semptomların çok belirgin olduğu TB plözili olgularda terapötik torasentez önerilmektedir. Bununla birlikte hastanın şiddetli semptomları (ateş, halsizlik, plöretik göğüs ağrısı) torasentez sonrası hala devam ediyorsa günün başına 80 mg prednizon semptomlar hafifleyinceye kadar önerilmektedir. Daha sonra doz hızla azaltılarak kesilir. Kaposi sarkomu riskini arttırması nedeniyle HIV pozitif TB plözili hastalarda kortikosteroidin kullanımı önerilmemektedir<sup>(7, 31)</sup>.

Tüberküloz plörezi hastaların yaklaşık yarısında tedavi başlangıcından sonra 6-12 ay içinde rezidüel plevral kalınlaşma gelişebilir. Bu komplikasyon vital kapasitenin azalmasına neden olabilir. Tedavisini tamamlayan 81 hastayı kapsayan bir çalışmada; 8 (%10) olguda forced vital capacity (FVC) %80'in altında bulunmuştur. Bununla birlikte bu çalışmada plevral kalınlaşmanın derecesi ile FVC azalması arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur<sup>(37)</sup>. Plevral sıvı glukozun ve pH'nın düşük olduğu, LDH ve sitokin düzeyinin yüksek olduğu durumlarda plevral kalınlaşma görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir<sup>(3, 37)</sup>. Küçük çaplı torasik kateterler ile sıvının boşaltılması rezidüel plevral kalınlaşmanın miktarını azaltmamıştır<sup>(38)</sup>. 52 hastanın yer aldığı randomize kontrollü bir çalışmada, 2,5 mL hyaluronat bazlı bir jel intraplevral uygulandığında sıvının absorpsiyonu anlamlı derecede daha hızlı olmuş ve plevral kalınlaşma 3. ayda anlamlı derecede daha az saptanmıştır (0,57 karşılık 1,14 cm)<sup>(7)</sup>. Tanı aşamasında sıvının loküle özellikte olduğu durumlarda rezidüel plevral kalınlaşma daha sık ortaya çıkmaktadır<sup>(39)</sup>. Loküle plevral effüzyonlu hastalarda intraplevral fibrinolitik tedavinin uygulanması sonucunda rezidüel plevral kalınlaşmanın azalabileceği bildirilmiştir. Loküle plevral effüzyonlu hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmada ürokinaz küçük çaplı torasik kateter ile uygulanmış ve ortalama plevral kalınlık ürokinaz kolunda 0,46 cm, yalnızca anti TB tedavi uygulanan kontrol grubunda ise 1,86 cm olarak bildirilmiştir<sup>(7)</sup>. Klinik pratikte plevral ve pulmoner lezyonların iyileşmelerinin tedavinin 6-9. aylarına kadar sürebileceği de bilinmektedir. Plevral iyileşmenin devam ettiği ve belirgin bir solunum sıkıntısı olmayan hastalarda dekortikasyon kararı için beklenebilir. Rezidüel plevral kalınlaşmanın olduğu hastaların çoğu minimal sekel bırakarak iyileşmektedir. Günümüzde dekortikasyon, rezidüel plevral kalınlaşma ve restriktif ventilatuvar defektin bulunduğu hastalarda nadiren uygulanmaktadır. Plevral aralıktaki yoğun yapışıklıklar ve artan vaskülerite nedeniyle oldukça riskli bir prosedürdür<sup>(3-5, 7, 14, 15)</sup>.

HIV pozitif hastalardaki TB plörezi, HIV negatif hastalardaki ile benzer şekilde tedavi edilebilmektedir. Burada antiretroviral ilaçlar ile anti-TB ilaçların etkileşimleri bazı sorunlara yol açabilir.

### Tüberküloz Ampiyem

Tüberküloz plöreziye göre daha nadir görülen, plevra boşluğunun kronik aktif bir enfeksiyonu olup içinde bol miktarda püy vardır. Püy basilden çok zengindir. Kronik ampiyem sıklıkla bronkoplevral fistül gelişimi ile komplike hale gelir. Bu da *M. tuberculosis* ve yaygın piyojenlerle kontamine olmuş olan mikst ampiyemeye yol açar. Plevra sıklıkla kalsifiyedir. Halsizlik, ateş ve kilo kaybı gibi bulguların eşlik ettiği subakut

ya da kronik başlangıç gösterir. TB ampiyem nadiren ampiyem necessitates'e (göğüs duvarına drene olan ampiyem) yol açar. Akciğer grafisinde plevral effüzyon ve plevral kalınlaşma bulguları izlenir. Toraks BT'de yoğun ve kalsifik bir kabuğun kuşattığı loküle plevral effüzyon izlenebilir. Diyagnostik torasentez ile genellikle basilin pozitif saptandığı yoğun bir püy aspire edilir. Tedavide standart TB tedavisinin yanı sıra, kapalı sualtı drenajının uygulanması gerekir. Bu tedaviye yanıt vermeyen durumlarda dekortikasyon, torakomyoplasti gibi potansiyel mortal ve morbid cerrahi yöntemler uygulanabilmektedir<sup>(7, 14)</sup>.

Sonuç ve özet olarak; a) TB plözünün tanısı konulmalı ve medikal tedavisi düzenlenip tamamlanmalıdır, tanı konulmaz ve tedavi edilmez ise akciğer ya da akciğer dışı TB formları gelişme riski yüksektir, b) Plevral sıvı eksüdatif özelliktedir ve lenfosit hakimiyeti vardır, c) Plevral sıvı, doku ve balgam örneklerinde bakteriyolojik çalışmalar ihmal edilmemelidir, d) Özellikle TB prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, lenfositten zengin plevral effüzyon varlığında, ADA düzeyi 40 U/L'nin üzerinde ise TB plörezi düşünülür, e) Medikal tedavi akciğer TB daki medikal tedavi ile aynıdır.

### KAYNAKLAR

1. Özkan S. Tüberküloz Plörezi. *TTD Plevra Bülteni* 2010; 4: 1-2.
2. Türkiye'de Verem Savaşı 2013 Raporu Ankara 2014: 71-2.
3. Wong PC. Management of tuberculous pleurisy: Can we do better? *Respirology* 2005; 10: 144-8.
4. Aktoğu S. Tüberküloz plörezi. *Solunum* 2002; 4: 127-31.
5. Aktoğu Özkan S. Tüberküloz plörezi ve tüberküloz lenfadenit. *Klinik Gelişim* 2007; 20: 19-22.
6. Erer OF. Tüberküloz Plörezi Patofizyolojisi. *TTD Plevra Bülteni* 2010; 4: 3-4.
7. Cohen LA, Light RW. Tuberculous pleural effusion *Turk Thorac J* 2015; 16: 1-9.
8. Güler M. Tüberküloz Plörezi. In Özkar Ş, Kılıçaslan Z. (yazarlar) *Tüberküloz. İstanbul: Toraks Kitapları* 2010; 275-90.
9. Ak G, Alataş F, Metintaş M, Metintaş S, Uçgun İ, Erginel S, ve ark. Tüberküloz plörezi olgularının genel özellikleri. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 45-51.
10. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM, Garcia-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017-21.
11. Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, Yoon HI, Chung HS, Lee CT, et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. *Chest* 2006; 129: 1253-8.
12. Çetinkaya PD. Tüberküloz plörezi tanı yöntemleri. *TTD Plevra Bülteni* 2010; 5-9.

13. Gökçay G. Tüberkülin cilt testi. In Özkarar Ş, Kılıçaslan Z. (yazarlar) Tüberküloz İstanbul: Toraks Kitapları 2010: 206-17.
14. Yalçın YA, Erer OF, Bıçmen C, Özkan SA. Tüberküloza bağlı plevra sıvılarının yatakbaşı BACTEC sıvı besiyerine inokulasyonunun tanısall verimliliği. Türk Toraks Dergisi 2005; 6: 37-43.
15. Heyderman RS, Makunike R, Muza T, Odwee M, Kadzirange G, Manyemba J, et al. Pleural tuberculosis in Harare, Zimbabwe: the relationship between human immunodeficiency virus, CD4 lymphocyte count, granuloma formation and disseminated disease. Trop Med Int Health 1998; 3: 14-20.
16. Ruan SY, Chuang YC, Wang JY, Lin JW, Chien JY, Huang CT, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. Thorax 2012; 67: 822-7.
17. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 723-5.
18. Asan E, Kırbas G, Özekinci T, Topçu F, Gül K, Şenyiğit A, ve ark. Tüberküloz plörezi de plevral doku kültürünün tanı değeri. Solunum Hastalıkları 2001; 12: 279-83.
19. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Respir Med 2008; 102: 744-54.
20. Görgüner M, Cerci M, Görgüner I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. Respirology 2000; 5: 321-4.
21. Yurdakul M, Gözü A, Boyacı H, Şipit T, Uğurman F, Samurkaşoğlu B. Eksüdatif plözilerde plevral sıvı adenosin deaminaz (ADA) aktivitesi ve lenfosit/nötrofil oranının birlikte kullanılmasının ayrıntı tanıdaki değeri. Solunum Hastalıkları 2000; 11: 1-8.
22. Garcia-Zamalloa A, Taboada-Gomez J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase and lymphocyte proportion in pleural fluid for tuberculous pleurisy in different prevalence scenarios. PLoS One 2012; 7: e38729.
23. Villena V, Lopez-Encuentra A, Pozo F, Echave-Sustaeta J, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J, et al. Interferon gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. Am J Med 2003; 115: 365-70.
24. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Chest 2007; 131: 1133-41.
25. Köktürk O, Ekim N, Fırat H, Nadirler F. Tüberküloz plözilerinde plevra sıvısı/serum gamma interferon oranının tanısal değeri. Toraks Dergisi 2000; 1: 30-4.
26. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 777-86.
27. Zhou Q, Chen YQ, Qin SM, Tao XN, Xin JB, Shi HZ. Diagnostic accuracy of T-cell interferon- $\gamma$  release assays in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Respir 2011; 3: 437-80.
28. Chegou NN, Walzl G, Bollinger CT, Diacon AH, van den Heuvel MM. Evaluation of adapted whole-blood interferon-gamma release assays for the diagnosis of pleural tuberculosis. Respiration 2008; 76: 131-8.
29. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med 2010; 363: 1005-15.
30. Hillmann D, Rusch\_Gerdes S, Boehme CC, Richter E. Rapid Molecular Detection of Extrapulmonary Tuberculosis by the Automated GeneXpert MTB/RIF System. J Clin Microbiol 2011; 49: 1202-5.
31. Öztöpe A. Tüberküloz plörezi tedavisi. TTD Plevra Bülteni 2010; 10-2.
32. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Başak Matbaacılık, 2011.
33. Al-Majed SA. Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. Respir Med 1996; 90: 211-4.
34. Galarza I, Canete C, Granados A, Estopa R, Manresa F. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. Thorax 1995; 50: 1305-7.
35. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. Chest 1996; 110: 333-8.
36. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double blinded, placebo-controlled, randomized study. Chest 1988; 94: 1256-9.
37. Candela A, Andujar J, Hernandez L, Martín C, Barroso E, Arriero JM, et al. Functionale sequelae of tuberculous pleurisy in patients correctly treated. Chest 2003; 123: 1996-2000.
38. Lai YF, Chao TY, Wang YH, Lin AS. Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: a randomized study. Thorax 2003; 58: 149-51.
39. Han DH, Song JW, Chung HS, Lee JH. Resolution of residual pleural disease according to time course in tuberculous pleurisy during and after the termination of antituberculosis medication. Chest 2005; 128: 3240-5.