

# TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ VE DOĞAL SEYİR

Tülin SEVİM\*

Tüberküloz (TB) basili ilk kez 1882 yılında Robert Koch tarafından gösterilmiştir. Mikobakteri ailesinin bir üyesi olan *M. tuberculosis* 1-4  $\mu$  uzunluğunda 0.3-0.6 $\mu$  genişliğinde asit ve alkole dirençli aerobik bir basildir. Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin *M. tuberculosis* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu kadar büyük bir hastalık rezervine karşın, her yıl yaklaşık 8 milyon yeni hasta ortaya çıkmaktadır. Bu durum insan bağışıklık sisteminin hastalığın patogenezinde çok önemli rol oynadığını ve birçok kişide hastalık gelişimini önleyebildiğini göstermektedir (1).

## Tüberküloz iki dönemli bir hastalıktır.

- 1- Primer infeksiyon dönemi
- 2- Reeneksiyon dönemi

Daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmamış bir kişinin ilk kez basil ile karşılaşması sonucu gelişen immunolojik süreç "*Primer İnfeksiyon*" olarak tanımlanır. Primer infeksiyon süresince kişilerin %90-95'i asemptomatiktir veya soğuk algınlığına benzer yakınmaları olur. Primer infeksiyon geçirildiğinin tek bulgusu PPD'nin (+) leşmesidir. Olguların %5'inde ise hipersensitivite reaksiyonları, pulmoner ve plevral komplikasyonlar (TB pnömoni, lobar kolaps, plörezi) veya yaygın hastalık (lenf adenopati, TB menenjit, TB perikardit, miliyer TB) bulguları ortaya çıkar. Primer infeksiyon sırasında ortaya çıkan hastalık "*Primer Tüberküloz*" veya "*Primer İnfeksiyonun Progresyonu*" olarak tanımlanmaktadır (2,3).

Primer infeksiyonun iyileşmesinden yıllar sonra ortaya çıkan TB hastalığı ise "*Post Primer Tüberküloz*" veya "*Erişkin Tipi Tüberküloz*" olarak tanımlanır. Post primer TB gelişiminde iki mekanizma öne sürülmektedir. Birincisi; primer infeksiyon sırasında organizmada yerleşmiş ve metabolik aktivitesini kaybetmiş dormant basillerin yeniden metabolik aktivite kazanması sonucu oluşan "*Endojen Reaktivasyon*", ikincisi; daha önce primer infeksiyonu geçiren kişinin dışardan aldığı yeni basil ile hastalanmasına bağlı gelişen "*Eksojen Reinfeksiyon*". Bugün için post primer TB'un çoğu hastada endojen reaktivasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir. Ancak yapılan moleküler epidemiyolojik çalışmalar eksojen reinfeksiyonun (özellikle yüksek prevalansı olan toplumlarda, alkolizm, ileri yaş, immun sistemin

baskılanması gibi durumlarda) da önemli bir yeri olduğunu göstermektedir (4,5). Önümüzdeki yıllarda bu konudaki çalışmaların artmasıyla birlikte post primer TB gelişimiyle ilgili görüşlerin de değişebileceği düşünülmektedir.

## Primer İnfeksiyon:

Tüberküloz insandan insana solunum yoluyla bulaşan bir hastalıktır. Aktif akciğer veya larenks TB olan hasta öksürme, hapşırma, konuşma vb eylemler sırasında çok sayıda basil içeren partikülleri dış ortama saçar. Bu partiküller havada buharlaşıp parçalanarak "*Damlacık Çekirdeği*" olarak tanımlanan daha küçük partikülleri oluştururlar. Damlacık çekirdekleri 1-5 $\mu$ m çapında ve her biri 1-3 basil içeren, saatlerce havada asılı kalabilen ve bulaştırıcılıktan sorumlu olan partiküllerdir (6,7). Daha büyük çaptaki partiküller daha fazla basil ve kaseöz materyal içerirler ancak havada asılı kalamazlar, inhalasyonla alınsalar bile mukosilyer aktivite ile uzaklaştırılır veya yutulurlar. Hasta kişi tarafından dış ortama saçılan damlacık çekirdeklerinin aynı ortamı paylaşan sağlıklı kişi tarafından inhale edilmesi ile basil bulaşmış olur.

Duyarlı tavşanlarda ve kobaylarda infeksiyonun gelişmesi için tek bir damlacık çekirdeği yeterlidir. İnsanlarda ise infeksiyona karşı direnç bakterinin virülansı alveolar makrofajların yeteneğine bağlıdır ve değişkendir. İnsanlarda minimal enfekte edici doz bilinmemektedir ancak 5-200 damlacık çekirdeğinin alveollere ulaşması gerektiği tahmin edilmektedir (7). Zencilerde ve beyazlardaki, Eskimo'lardaki duyarlılığın farklılığı da makrofaj aktivasyonunun kontrolündeki genetik farklılığa bağlanmıştır (8). Gene HIV (+) kişiler bağışıklık sistemindeki baskılanma nedeniyle infeksiyona karşı daha duyarlıdır.

Primer infeksiyon sırasında damlacık çekirdekleri içinde alınan basiller öncelikle akciğerlerin orta ve alt alanlarında ve hemen plevranın altında yerleşirler. Basiller önce ortamda bulunan aktive olmamış alveolar makrofajlarla karşılaşır ve makrofajlar tarafından fagosite edilir. Makrofajlar fagosite ettikleri basilleri tamamen yok edebilir veya basilleri yok edemez ama inhibe edebilir veya basiller makrofaj içinde çoğalabilir. Makrofajların gücü (enzim ve mikrobisit içeriğine göre) ve basilin virülansı bu üç seçenekten hangisinin

\* SB Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul

gelişeceğini belirler. Eğer az sayıda, virülansı düşük basil ile karşılaşma söz konusu ise makrofajlar basilleri tümüyle yok edebilir ve bu durumda infeksiyon gelişmez. Makrofajlar tarafından yok edilemeyen basiller ise hücre içinde logaritmik olarak hızla çoğalmaya başlar, çoğalan basiller makrofajı parçalayarak hücre dışına çıkar, ortamdaki diğer makrofajlar tarafından fagosite edilir, onların içinde de çoğalmaya başlar ve aynı olaylar tekrarlar. Basiller bu dönemde sadece hücre içinde çoğalabilme yeteneğine sahiptir. Bu olayların devam etmesiyle ortamdaki basil sayısı hızla artar, kemotaktik faktörlerin de etkisiyle makrofajlar, monositler bu bölgede toplanır. İzleyen gün ve haftalarda epitelioid histiositlere dönüşür ve Langerhans dev hücrelerini oluşturur. Bunların oluşturduğu odak lenfositler tarafından çevrelenir ve böylece "tüberkül" veya "granülom" olarak tanımlanan ilk TB lezyonu oluşur (7,9,10).

Primer odakta çoğalan basiller önce bölgesel lenf bezlerine ulaşarak lenfadenite neden olur ve lenf bezinde granülomatöz doku gelişir. Primer odak ve bölgesel lenfadenit ikilisi "Primer Kompleks" veya "Gohn Kompleksi" olarak tanımlanır. Bölgesel lenf bezinde çoğalan basiller lenfatik dolaşıma karışır ve lenfo-hematojen yolla tüm organizmaya, primer odaktan bağımsız uzak bölgelere dağılır. Dolaşıma karışan basiller özellikle akciğerlerin üst alanları, böbrek parankimi, uzun kemiklerin epifizleri, beyin korteksi, periferik lenf bezleri gibi yerlere yerleşerek buralarda granülomlar oluşturur. Akciğer apekslerinde oluşan küçük granülomlar "Simon Odağı" olarak tanımlanır. Doku oksijen basıncı yüksekliğinin basillerin lokalizasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Enfeksiyonun bu döneminde kişilerde herhangi bir semptom yoktur ve PPD (-) dir (7,9,10).

BCG ile aşılanmış hayvanlarda da basiller ilk 2 hafta gene benzer şekilde çoğalır ancak doku reaksiyonu ve hematojen yayılım daha sınırlıdır. BCG aşısının infeksiyon gelişimini etkilemediği ancak duyarlı kişilerde özellikle çocuklarda primer progressif tüberkülozun TB menenjit, miliyer TB gibi ciddi formlarından koruduğu da bu şekilde açıklanabilmektedir.

Basillerin organizmada yayılımı sırasında 2-8 hafta içinde artık spesifik immünite hem hücresel immünite, hem de gecikmiş tip aşırı duyarlılık gelişir ve PPD (+)'leşir. Spesifik immün yanıtın gelişimiyle birlikte primer odak, lenf bezleri ve diğer uzak odaklardaki lezyonlar gerilemeye ve rezorbe olmaya başlar, basillerin çoğalması kontrol altına alınır, lenfo-hematojen yayılım durdurulur (2,7,9,10).

### İmmün Yanıt:

Tüberküloz seyri sırasında gelişen her iki immün yanıt da T lenfositlerle ilişkilidir. CD4<sup>+</sup> T lenfositlerin rol oynadığı hücresel immünite makrofaj aktivasyonunu sağlar. CD8<sup>+</sup> T lenfositlerin rol oynadığı gecikmiş tip aşırı duyarlılık ise basil yüklü aktive olmamış makrofajların yıkımından ve

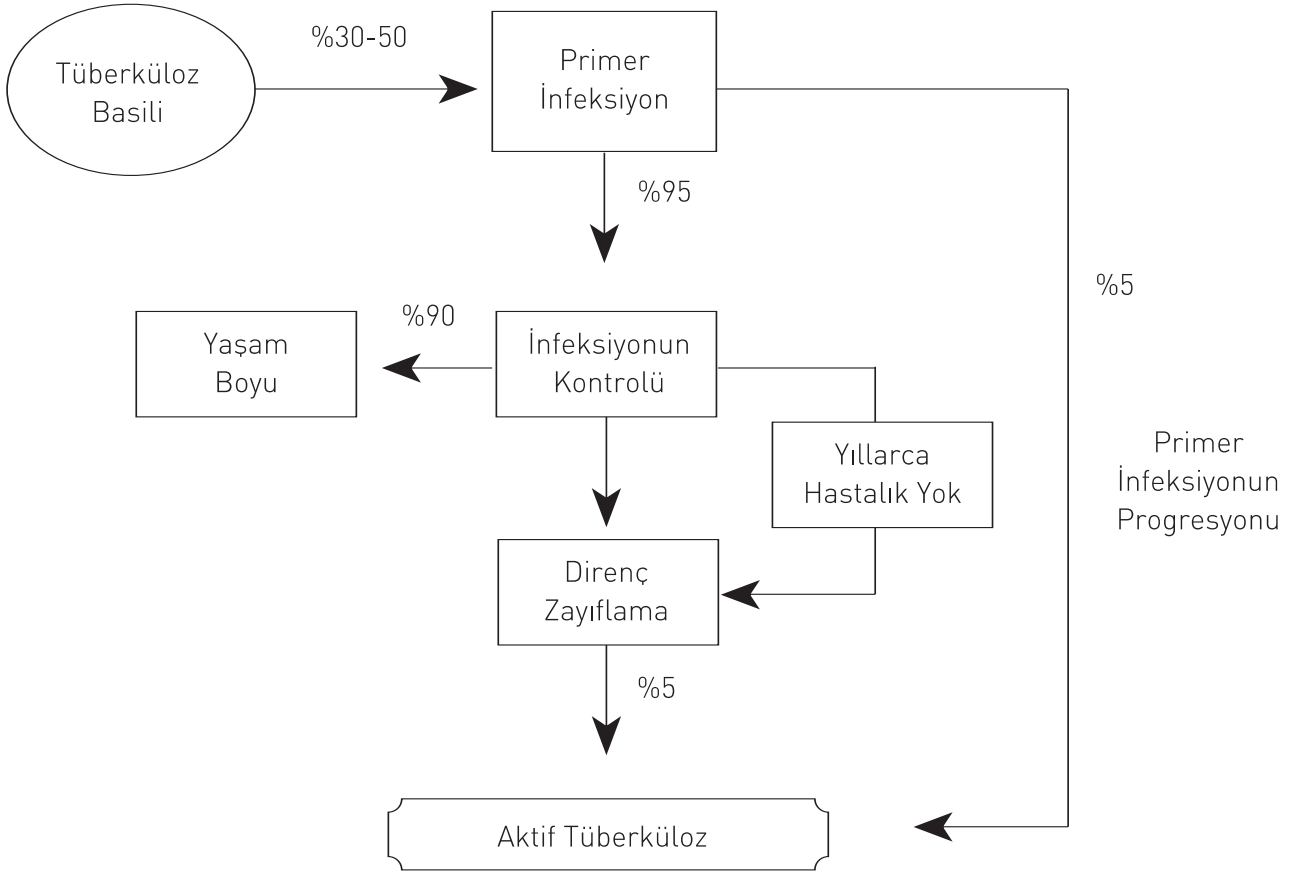
kaseöz nekroz oluşumundan sorumludur (7,8).

*M. tuberculosis*'e karşı oluşturulan immün yanıtta birçok immün bileşen rol almaktadır; T hücreleri (CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup>), sitokinler (IFN- $\gamma$ , IL-12, TNF- $\alpha$  ve IL-6) ve makrofajlar. Makrofajlar anahtar rol oynayan hücrelerdir, basiller aktive olmamış makrofajlar içinde çoğalabilir veya aktive makrofajlar tarafından yok edilebilirler. T lenfositler tarafından üretilen sitokinler makrofajların aktivasyonunda rol oynar (7). CD4<sup>+</sup> lenfosit sayısının azaldığı HIV (+) hastalarda TB'a yatkınlığın artışı da CD4<sup>+</sup> T lenfositlerin TB'a karşı verilen yanıtta önemli rol oynadığını göstermektedir. T helper Tip 1 (Th 1) yanıtın hakimiyeti TB infeksiyonuna karşı korunma ve infeksiyonun kontrol altına alınması ile ilişkilidir. IL-12 immün yanıtta rol oynayan en önemli sitokindir. Aktive makrofajlar tarafından yapılan IL-12, CD4<sup>+</sup> lenfositlerin IFN- $\gamma$  yapımını stimüle eden Th 1 yanıtının oluşumunda rol oynar. IFN- $\gamma$  makrofajlardan TNF- $\alpha$  salınımını uyarır. TNF- $\alpha$  ise granülom oluşumu ve infeksiyonun yayılmasının kontrol altına alınmasında rol oynamaktadır (7,9,10). Son yıllarda giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanan TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin (infliximab, etanercept, adalimumab vb) TB riskini arttırdığı bildirilmektedir. Bu durum da TNF- $\alpha$ 'nın TB patogeneziindeki rolünü göstermektedir (11).

İmmün yanıt geliştiğinde ilk TB lezyonu granülom içinde kaseöz nekroz oluşur. Bu küçük kaseöz merkez genişleyebilir, tamamen iyileşebilir veya stabilize edilebilir. Doku hasarı ve kaseöz nekroz oluşumunda çeşitli faktörler rol oynamaktadır (7,9,10):

- Sitotoksik T hücreleri ve NK hücreleri (basil yüklü makrofajları öldürürken komşu dokuda da hasar oluşturur),
- Anoksi (makrofajlardan salınan pıhtılaşma faktörlerine bağlı gelişen trombozise bağlı),
- Toksik hücre ürünleri (reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri, TNF- $\alpha$  vb sitokinler, hidrolitik enzimler, kompleman),
- Toksik basil ürünleri (TB basili nontoksiktir, ancak parçalandığında "cord faktör" gibi toksik ürünler ortaya çıkar)

Sonuç olarak TB hastalığı sırasında oluşan doku yıkımı basilin doğrudan neden olduğu bir durum değildir. Doku yıkımının direkt veya indirekt yoldan gecikmiş tip aşırı duyarlılıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. TB basilleri kaseöz materyal içinde yaşayabilirler. Ancak oksijen basıncının ve pH'ın düşük oluşu ve lokal yağ asidi birikimi nedeniyle inhibe edilmiş durumdadırlar ve çoğalamazlar. Buna karşın nekrozun çevresindeki granülasyon dokusu içindeki aktivasyonu zayıf makrofajlar içinde kolayca çoğalabilirler. Benzer şekilde kaseöz materyal makrofajlar için de uygun değildir ve kaseöz odak içine makrofajlar girmez. Bu nedenle kaseöz nekroz odağının genişleyip genişlemeyeceği çevresindeki makrofajların aktivasyonu ile ilişkilidir. Kaseöz odaktan kaçan basiller çevredeki makrofajlar tarafından



Resim 1:Tüberkülozda Doğal Seyir

tutulur. Bu makrofajların öldürme yeteneği iyi değilse basiller makrofaj içinde logaritmik olarak çoğalır ve kaseöz nekroz genişler, aksi takdirde makrofajlar basili yok eder ve lezyon küçülür (7,9,10). Eğer basil çoğalması ve immünolojik olaylara bağlı doku yıkımı olmaz ve infeksiyon kontrol altına alınırsa bu aşamada primer infeksiyon dönemi sona erer ve mevcut lezyonlar iyileşir. TB infeksiyonu iyileştikten sonra bir veya daha fazla sayıda solid veya semisolid kaseöz odaklar akciğer içinde kalır. Bu odaklarda metabolik aktiviteleri olmayan dormant basillerin bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca TB basilleri makrofajlar içersinde de hücre duvarı olmayan L formu halinde bulunabilirler. Bu basiller yaşamın herhangi bir döneminde metabolik aktivite kazanabilme potansiyeline sahiptir (7,9,10). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu latent dönemin daha önce sanıldığından daha kısa olduğu öne sürülmektedir (2).

### Tüberküloz Reaktivasyonu

TB'un ikinci dönemi olan TB hastalığı kaseöz odağın yumuşayarak likeifiye olması ile ortaya çıkar. Likeifikasyon primer infeksiyonu takiben (primer infeksiyonun progresyonu) veya daha geç dönemde (post primer TB) oluşabilir. Likeifikasyonun gerçek nedeni bilinmemektedir. Bazı

teoriler öne sürülmüştür. Ortamda biriken makrofajlardan salınan proteinaz, nükleaz ve lipaz gibi enzimler solid materalde hidroliz ve likeifikasyona neden olabilir. Bu likeifiye materyal basillerin çoğalabilmeleri için uygun bir ortamdır ve bu kez basiller hücre dışında hızla çoğalmaya başlar. Basiller çoğaldıkça lezyon alanı büyür ve komşu bronşa açılır. Bu şekilde kavite oluşur ve basiller bronşiyal yolla hem diğer akciğer alanlarına hem de dış ortama yayılır. Kavite içine giren oksijen basillerin daha hızlı çoğalmalarına neden olur (7,9,10). Bu sırada oluşan doku hasarı da immün yanıtla ilişkilidir, basilin neden olduğu olaylar değildir. Bu nedenle HIV (+)'liği gibi immün sistemin zayıfladığı hastalarda kaviteli hastalık görülmemektedir.

Sonuç olarak, TB hastalığı ajan ve konağın immün sistemi arasındaki ilişkiye iyi bir örnektir. *M. tuberculosis* ile karşılaşan kişilerin yaklaşık %30-50'sinde infeksiyon gelişir ve PPD (+) leşir. İnfekte olan kişilerin ise %95'inde infeksiyon kontrol altına alınırken %5'inde primer infeksiyonun progresyonu ve hastalık ortaya çıkar. Bu durum özellikle çocuklarda ve immün sistemi baskılanmış kişilerde görülmektedir. İnfekte olan insanların diğer %5'inde ise yaşamın herhangi bir döneminde ama sıklıkla ilk 2 yılda

endojen reaktivasyon sunucu TB hastalığı gelişebilmektedir (12) (Şekil 1). Aslında Tb basili ile infekte olan kişilerin sadece %10'unda hastalık ortaya çıkmaktadır. TB hastalığının ortaya çıkma nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Ancak DM, beslenme bozukluğu, böbrek yetmezliği, malign hastalıklar, kemoterapi, kortikosteroid ve diğer immunsupresif ilaçlar (TNF- $\alpha$  inhibitörleri gibi), silikozis, alkolizm, transplantasyon, ileri yaş vb nedenler hastalık gelişimini kolaylaştırır. Ancak TB hastalığı hiçbir risk faktörü olmayan sağlıklı kişilerde de gelişebilmektedir.

#### KAYNAKLAR:

1. Jose A. Caminero Luna. A tuberculosis guide for specialist physicians, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003;45-52.
2. Cardona P-J, Manzano JR. On the nature of Mycobacterium tuberculosis-latent bacilli. Eur Respir J 2004; 24:1044-1051
3. WHO. TB/HIV. A clinical manual, 2004. World Health Organization, Geneva. WHO/TB/2004.329
4. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implication of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. Epidemiol Infect 1997;119:183-201
5. Van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. N Engl J Med 1999; 341:1174-9
6. Edwards D, Kirkpatrick CH. The immunology of mycobacterial diseases. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 1062-71
7. Dannenberg AM Jr. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. Rev Infect Dis 1989; 11:369-378
8. Schluger NW. The pathogenesis of tuberculosis. The first one hundred (and twenty -three) years. Am J Respir Cell Mol Biol 2005; 33:251-56
9. Dannenberg AM Jr. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. Immunol Today 1991; 12:228-233
10. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia :Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 63-96
11. Kcanc J, Gershon S, Wisc RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345: 1098-1104
12. WHO. Tuberculosis control in refugee situations: an inter-agency field manual, 1997. World Health Organization, Geneva. WHO/TB/97.221