

Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Yayma ve Kültür Negatifleşme Süresini Etkileyen Faktörler

Güliz Ataç¹, Tülin Sevim¹, Gökay Güngör¹, Nuray Bayrak Erdal¹, İpek Gemci Özmen¹, Gülbanu Horzum¹, Günay Can², Kemal Tahaoğlu¹

¹ SSK Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, İstanbul

² Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada akciğer tüberkülozlu hastalarda yayma ve kültür negatifleşme süresini etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya Ocak 1997-Aralık 1999 döneminde kliniğimizde yatarak tedavi edilen yayma (+) akciğer tüberkülozlu 103 erkek hasta alındı. Hastalar duyarlık testlerinde direnç saptanmayan ve tedavi süresi içinde balgam negatifleşmesi sağlanabilen 74 yeni, 29 eski tüberküloz olgusu idi. Yayma negatifleşme süresine etkisi araştırılan yaş, tüberküloz öyküsü, diabetes mellitus, kavite varlığı, radyolojik yaygınlık parametreleri içinde sadece diabetes mellitus ve yayma negatifleşme süresinin uzaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.03$).

Anahtar sözcükler: akciğer tüberkülozu, balgam konversiyonu, diabetes mellitus

Toraks Dergisi, 2001;2(3):16-20

ABSTRACT

The Factors Influencing Time to Sputum Smear and Culture Conversion among Patients with Pulmonary Tuberculosis

This study was designed to investigate the factors influencing time to sputum smear and culture conversion among patients with pulmonary tuberculosis. One hundred-three patients with sputum smear positive pulmonary tuberculosis patients, who were treated in our clinic from January 1997 to December 1999, were included in this study. Seventy four of the patients had new and 29 had prior tuberculosis history and all of them had sputum smear conversion with a susceptibility to all the drugs used in the treatment. Among the factors investigated such as age, tuberculosis history, diabetes mellitus, cavitary disease, radiologically extensive disease, the only factor that prolonged time to sputum smear conversion was diabetes mellitus ($p=0.03$).

Key words: pulmonary tuberculosis, sputum conversion, diabetes mellitus

GİRİŞ

Modern kemoterapi ile akciğer tüberkülozlu hastalarda balgamdaki basil sayısı 2 haftanın sonunda önemli miktarda azalır [1]. Tedavinin 3. ayında ise hastaların %80-90'ında yayma negatifleşir [2]. Akciğer tüberkülozunda tedaviye cevap bakteriyolojik olarak değerlendirilir. Tedavinin 3. ayında kültür ve/veya 5. ayında yayma pozitifliği devam eden ol-

gular Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre tedavi başarısızlığı olarak tanımlanmaktadır [3]. Bazı özel durumlarda ise negatifleşme süresi, tedavi şifayla sonuçlanmasına rağmen uzayabilmektedir. Yayma ve kültür negatifleşme sürelerini etkileyen faktörlere ilişkin sınırlı veri vardır. Bu çalışmada kliniğimizdeki akciğer tüberkülozlu hastalarda balgam negatifleşme sürelerine etkileri açısından farklı parametrelerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yazışma adresi: Dr. Güliz Ataç
Suadiye mah. Aydın sok. Neşe Ap. B blok No:45/8
81070 Kadıköy, İstanbul
Tel: (0216) 416 29 26
Faks: (0216) 414 34 42
e-posta: guliza@ixir.com

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kliniğimizde Ocak 1997 ve Aralık 1999 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Bu dönemde yatırılarak tedavi

edilen yayma (+) akciğer tüberkülozlu 103 erkek hasta çalışmaya alındı. Bu olgular duyarlılık testlerinde direnç saptanmayan ve tedavi süresi içinde balgam konversiyonu sağlanabilen hastalardı. Yetmiş dördü yeni, 29'u ise eski tüberküloz olgusuydu. Tüm hastaların tedavilerinin başlangıç fazı hastanede yatırılarak uygulandı. Yayma negatifleşmeden hiçbir hasta taburcu edilmedi.

Olgu tanımlarında DSÖ klavuzu esas alındı;

*Yeni olgu:*Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş veya 1 aydan kısa süre tedavi görmüş hastalar.

*Eski olgu:*Daha önce 1 ay veya daha fazla süre tüberküloz tedavisi gören hastalar.

Tedaviler, Ulusal Kontrol Programı önerilerine göre uygulandı:

Yeni olgular için tedavi süresi toplam 6 ay; başlangıç fazı 2, idame fazı 4 ay olarak, [İzoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E)] 2 HRZE/4HR şeklinde uygulandı.

Eski olgular için ise tedavi süresi 8 ay olarak, 2 HRZE Streptomisin (S)/1 HRZE /5 HRE şeklinde verildi.

Tedavinin 1. 2. 4. ve 6. aylarında rutin yayma ve kültür kontrolü yapıldı. Başlangıç fazı sonunda yayma (+) kalan olgularda başlangıç fazı 1 ay uzatıldı. İkinci aydan sonra yayma negatifliği sağlanamayan hastalarda negatifleşme sağlanıncaya kadar her ay bakteriyolojik kontrol yapıldı.

Tedavi sonuçları DSÖ tanımlarına göre değerlendirildi [3]:

Şifa: Yayma (+) hastanın tedavi sonunda ya da 1 ay önce yayma negatifliğinin gösterilmesi.

*Tedavi tamamlama:*Tüberküloz tedavisi sonunda balgam incelemesi yapılamayan, fakat klinik ve radyolojik bulgularla düzelme saptanarak tedavisi tamamlanan hastalardaki tedavi sonlandırılması.

Nakil: Hastanın başka hastane veya dispanser bölgesine gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi.

*Tedavi başarısı:*Şifa ve tedavi tamamlama şeklinde sonuçlanan olguların toplamı olarak değerlendirildi.

Kültür için Lowenstein-Jensen besiyeri kullanıldı. Tüm olguların başlangıçta alınan balgamlarında mutlak konsantrasyon yöntemine

göre duyarlılık testleri yapıldı. On beş olguda rutin kültür takibi yapılamadı.

Hastalığın yaygınlığı P-A akciğer grafisine göre değerlendirildi. Toplam akciğer alanlarının %75 veya daha fazlasında lezyon varlığı ve/veya toplam kavite çapının 15 cm veya üzerinde olması "yaygın hastalık", diğer durumlar "sınırlı hastalık" olarak tanımlandı [4]. "Total kavite çapı" iki akciğerdeki kavitelemin P-A akciğer grafisinde ölçülen toplam çapı olarak belirlendi. Ayrıca, olgular kavite çapı gözönüne alınmaksızın kaviteli ve kavitesiz olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel analizlerde yayma ve kültür negatifleşme süreleri ay olarak hesaplandı. İstatistikler SPSS programında yapıldı. Veri analizlerinde student t, χ^2 , Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan HIV (-) 103 olgunun tümü yayma (+) akciğer tüberkülozudur; 4 olguda ek olarak plevra ve 1 olguda da larinks tutulumu vardır.

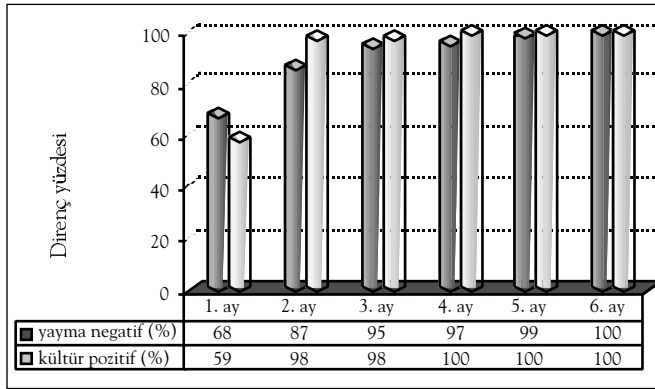
Hastaların yaş ortalaması 37.88 ± 13.71 'dir (15-75).

Ortalama yayma negatifleşme süresi 1.53 ± 0.98 ay (aralık: 1-6 ay); kültür negatifleşme süresi 1.45 ± 0.62 aydır (aralık: 1-4 ay).

Balgam yayma ve kültür negatifleşme sürelerinin kümülatif olarak aylara göre dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir. Başlangıç fazı sonunda olguların %87.4'ünde yayma, %97.7'sin-

Tablo 1. Olguların yayma ve kültür negatifleşme süreleri ve etkisi araştırılan faktörler

Faktör	Yayma (n=103)			Kültür (n=88)		
	Hasta sayısı	Ort. süre \pm SS	p	Hasta sayısı	Ort. süre \pm SS	p
Yaş						
<60	95	1.51 \pm 0.96	0.5	81	1.44 \pm 0.63	0.8
\geq 60	8	1.75 \pm 1.16		7	1.57 \pm 0.53	
Tbc öyküsü						
Yok	74	1.44 \pm 0.90	0.1	61	1.44 \pm 0.59	0.6
Var	29	1.75 \pm 1.12		27	1.48 \pm 0.70	
Yaygınlık						
Sınırlı	76	1.52 \pm 0.94	0.9	64	1.37 \pm 0.48	0.5
Yaygın	27	1.55 \pm 1.08		24	1.66 \pm 0.86	
Kavite						
Var	51	1.62 \pm 1.11	0.8	44	1.45 \pm 0.73	0.3
Yok	52	1.44 \pm 0.82		44	1.45 \pm 0.50	
D. mellitus						
Yok	91	1.46 \pm 0.88	0.03	78	1.46 \pm 0.63	0.8
Var	12	2.08 \pm 1.44		10	1.40 \pm 0.51	



Grafik 1. Yayma ve kültür negatifleşme oranlarının kümülatif olarak aylara göre değişimi

de kültür negatifliği sağlanmıştır.

Olgularda yayma ve kültür negatifleşme sürelerine etkisi araştırılan faktörler ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir. Araştırılan faktörler içinde sadece diabetes mellitus varlığı ile yayma negatifleşme süresinin uzaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış, kültür negatifleşme süresi içinse anlamlı bir fark bulunmamıştır.

On üç hastada başlangıç fazından sonra yayma negatifliği sağlanabildi. Bu olgulardaki risk faktörleri ile yayma ve kültür negatifleşme süreleri Tablo II'de gösterilmiştir. Bir olguda en çok 3 risk faktörü saptanırken, 1 olguda da hiçbir risk faktörü bulunmadı. En sık görülen risk faktörü olarak 6 olguda tüberküloz öyküsü (%46.1), ikinci sıklıkta 5 olguda (%38.4) kavite saptandı.

Tedavi sonunda 103 hastanın 58'inde (%56) şifa,

37'sinde (%35.9) tedavinin tamamlanması sağlanmış, yayma negatifleşmesi sağlanıp taburcu olduktan sonra 6 hasta (%5.8) tedaviyi terk etmiş ve 2 (%1.9) hasta tedavisini başka bölgelerde sürdürmek üzere nakledilmiştir. Toplam tedavi başarısı %92.2'dir. Yayma ve kültür negatifleşmesi 2. aydan sonra elde edilebilen 13 hastanın tümünde tedavi başarısı (8'inde şifa, 5'inde tedavinin tamamlanması) sağlanmıştır.

TARTIŞMA

Tüberkülozlu hastalarda kemoterapi ile 2. haftada balgamdaki basil sayısında büyük oranda azalma sağlanır ve bulaştırıcılık azalır [1]. Altı ay sonunda ise olguların tamamına yakınında yayma ve kültür negatifleşmesi sağlandığı araştırma sonuçlarıyla gösterilmiştir [2]. Ancak, balgam yayma ve kültürlerinde negatifleşme süresinin önceden tahmin edilebilmesine ilişkin ve bu süreyi etkileyen faktörlerle ilgili yeterli veri yoktur [5]. Günümüzdeki tüberküloz kemoterapisi ile tedavinin 3 ayı içinde %80-90 oranında yayma negatifliği sağlanır [2,6]. Yayma pozitifliğinin devam etmesine en sık yol açan neden hastanın ilaçlarını almaması veya yaygın hastalığı ile ilgilidir. Bu durum ender olarak ilaç direncine bağlı olabilir [3,7]. Çeşitli çalışmalarda HIV (+)'liği, kaviteli hastalık, tedavi öncesi balgamdaki basil sayısı, ilaç direnci, önceden geçirilmiş tüberküloz hastalığı öyküsünün yayma ve kültür negatifleşme süresini etkilediği öne sürülmüştür [5,8,9].

Kavite varlığının yayma negatifleşme süresinin uzamasına neden olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada kavitesiz ve kaviteli olgularda 1. ay sonunda negatifleşme oranı sırasıyla %71 ve %30 olarak bulunmuştur [2]. Telzak ve arkadaşlarının çalışmasında da kaviteli olguların yayma negatifleşme süresi 51 ± 17.2 gün, kavitesizlerinki ise 28 ± 6.9 gün olarak bulunmuştur [5]. Bir başka çalışmada bu süreler kaviteli olgularda 33 hafta, kavitesizlerde ise 22 hafta olarak saptanmıştır [10]. Bizim çalışmamızda da kaviteli olguların yayma negatifleşme süresi (1.62 ± 1.11 ay), kavitesiz olgularinkinden (1.44 ± 0.82 ay) daha uzun olarak saptanmış, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda yayma negatifleşme süresinin uzamasını istatistiksel olarak anlamlı derecede etki-

Tablo II. Başlangıç fazından sonra yayma negatifliği sağlanan olgularda risk faktörlerinin dağılımı

Olgu no	Negatifleşme süresi		Olguların risk faktörleri				
	Yayma	Kültür	Yaş >60	Kavite	Yaygınlık	D. mellitus	Tbc öyküsü
1	3	2	-	-	-	-	-
14	3	1	-	+	-	-	-
17	3	1	-	+	-	-	-
40	3	2	-	-	-	+	-
61	3	2	-	-	-	+	+
62	3	2	+	-	-	-	-
63	3	2	-	-	-	-	+
99	3	2	-	+	-	-	+
24	4	2	-	-	-	-	+
67	4	2	+	-	-	-	+
39	5	4	-	-	+	-	-
60	5	4	-	+	+	-	+
103	6	2	-	+	-	+	-

leyen tek faktör diabetes mellitusun varlığı olarak bulunmuştur. Diyabetli hastaların yayma negatifleşme süresi 2.08 ± 1.44 ay iken, diğer hastalarda 1.46 ± 0.88 aydır ($p=0.036$). Bayız ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetli olguların %30'unda yayma negatifleşme süresi 2 aydan uzun bulunurken, aynı oran diyabetli olmayan olgularda %15 olarak bildirilmiştir [11]. Diyabetin yayma negatifleşme süresini etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır. Tosun ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetli olguların %96'sında 1. ayda yayma negatifliği sağlanmıştır [12]. Türker ve arkadaşları ise diyabetli olgularla diğer tüberküloz olgularının yayma ve kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı fark saptamamıştır [13]. Diyabetli hastalarda bağırsıklık yanıtında bozulmanın diğer infeksiyonların yanı sıra tüberküloza direnci de azalttığı bilinmektedir. Özellikle T lenfositlerinin sayısal ve işlevsel bozukluğu hücresel bağırsıklığın etkisinin azalmasına neden olmaktadır. Kan glukoz konsantrasyonunda artışın lökositlerin hücre içi bakterisid aktiviteyi azalttığı da gözlemlenmiştir [14]. İnfeksiyonlara duyarlılığın artmasında yağ metabolizması sonucu artan gliserol de etkilidir. Gliserolün tüberküloz basillerinin büyümesini hızlandırdığı bilinmektedir [15]. Diyabetli hastalardaki tüberküloz lezyonlarının daha fazla basil içerdiği ileri sürülmektedir [16]. Söz edilen faktörler bizim diyabetli olgularımızda da yayma negatifleşme süresinin uzamasında rol oynayabilir.

Telzak ve arkadaşları, tüberküloz tedavi öyküsü bulunan olgularda yayma ve kültür negatifleşme süresini yeni olgulardan daha kısa olarak bulmuşlardır [5]. Bu sonucun daha önce tüberküloz geçiren hastalarda T lenfositlerin mikobakteriyel antijenlere duyarlılık kazanmasına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu hastalarda daha çok sayıda özgül T lenfositin infeksiyon alanlarına daha hızlı bir şekilde toplandığı ve lenfokinlerle makrofaj aktivasyonunun artırıldığı ve basilin daha hızlı yok edildiği ortaya konmuştur. Bizim olgularımızda tüberküloz öyküsü bulunanlarda yayma negatifleşme süresi daha uzun bulunmuş, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Çalışmamıza sadece duyarlı olgular alındığından, bazı çalışmalarda etkili faktörlerden biri olduğu bildirilen ilaç direnci incelenmemiştir.

Çalışmamızda 13 olguda yayma negatifleşmesi 2. aydan sonra elde edilebilmiştir. Bu olguların da ikisinde 5. ayda, birinde 6. ayda yayma negatifleşmiştir. İki olguda ise kültür negatifleşmesi 4. ayda elde edilebilmiştir. Ancak buna rağmen, bu olguların tümünde tedavi başarısı sağlanmıştır. Genellikle 3. ayda kültür ve 5. ayda yayma pozitifliği tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir [3]. Bizim olgularımızdan da 3'ü (2'sinde kültür negatifleşmesi 4. ayda, 1'inde yayma negatifleşmesi 6. ayda) tedavi başarısızlığı ta-

nımlamasına girmekle beraber, klinik ve radyolojik düzelenin sürdüğü bu hastalarda herhangi bir tedavi değişikliği yapılmamış, aylık bakteriyolojik ve radyolojik izlemleri sürdürülmüştür ve 3'ünde de tedavi başarısı sağlanmıştır, bu olgular tedavi kesilmesinden sonra (3-24 ay) yayma ve kültür negatif olarak izlenmiştir. Bazı çalışmalar bu durumun yaygın hastalık, kavite varlığı veya ilaç direnci ile ilişkili olabileceğini bildirmektedir [2,6,10] Bizim olgularımızın da birinde yaygın hastalık, birinde kavite, diğerinde ise hem kaviteli hem yaygın hastalık vardı. Kavite varlığı ile negatifleşme süresinin uzamasına, uzun süre balgamda ölü basil çıkarılmasına yol açarak artmış basil yükünün neden olabileceği öne sürülmektedir [6,10]. Özellikle yayma pozitifliğine rağmen radyolojik düzelleme görülen olgularda ölü basil varlığının gözönüne alınması gerektiği bildirilmektedir [6]. Beşinci ve 9. aylara kadar yayma negatifleşme süresi bildirilen 23 olguyu inceleyen bir çalışmada kavite ve yaygın hastalık bu duruma neden olabilecek faktörler olarak değerlendirilmiştir. Atipik mikobakterilerin de yayma pozitifliğine neden olabileceğini bildiren çalışmacılar 1 olguda *M. avium intracellulare* etmişlerdir [10]. Bir başka çalışmada da 453 tüberküloz hastasının izlenmesi sırasında 6-9 aylık tedavi sonunda 10 hasta yayma pozitif olarak bulunmuştur. Ancak, bu olguların hiçbirinde tedavi başarısızlığı saptanmamıştır. İki hastada atipik mikobakteri gösterilmiş, diğer 8 olgunun ise kültürleri negatif kalmıştır. Tedavi kesildikten sonra 1 yıl izlenen olgular şifa ile sonuçlanmıştır. Bu olgulardaki yayma pozitifliği ölü basil çıkarılmasına bağlanmıştır [6].

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda akciğer tüberkülozlu hastalarda yayma negatifleşme süresini istatistiksel olarak anlamlı derecede etkileyen tek faktör diabetes mellitustur. Ancak bu hastaların tümünde de şifa sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Iseman MD. Editorial response:an unholy trinity-three negative sputum smears and release from tuberculosis isolation. Clin Infect Dis 1997;25:671-2.
2. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, et al. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1984; 129:264-8.
3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis:Guidelines for national programmes, 2nd edition,1997, Geneva; 32-6.
4. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniasid and rifampin. N Engl J Med. 1993;328:527-32.
5. Telzak EE, Fazal BA, Pollard CL, et al. Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis 1997;25:666-70.
6. Vidal RF, Casabona NM, Juan A, et al. Incidence and significance of acid-fast bacilli in sputum smears at the end of antituberculous treatment. Chest 1996;109:1562-5.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preven-

- ting the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43 (suppl RR-13):1-132.
8. Telzak EE, Fazal BA, Pollard CL, et al. Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis, Correspondence. *Clin Infect* 1998;26:775-6.
 9. Brindle RJ, NunnPP, Githui W, et al. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:958-61.
 10. Al-Moamary MS, Black W, Bessuille E, et al. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest* 1999;116:726-31.
 11. Bayız H, Başay N, Mutluay Nİ ve ark. Diabetes mellitus ve akciğer tüberkülozu ilişkisi. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı 1996;283-9.
 12. Tosun GA, Umut S, Yıldırım N. Diabetes mellituslu olgularda akciğer tüberkülozu. *Solunum* 16, 1991;651-7.
 13. Türker H, Yılmaz B. Atipik yerleşimli akciğer enfeksiyonlarında diabetin yeri. *Solunum* 18, 1993; 404-8.
 14. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Inf Dis Clin of North Am* 1995;9:65-75.
 15. Hendy M, Stableforth D. The effect of established diabetes mellitus on the immigrations community of an innercity are of the United Kingdom. *Br J Dis Chest* 1983;77:87-90.