

## Histopatolojik inceleme gereksinimi duyulan yayma ve kültür negatif akciğer tüberkülozlu hastalarda klinik ve radyolojik özellikler

*The clinical and radiological features of patients with smear and culture-negative pulmonary tuberculosis requiring histopathological examination*

Oğuzhan Okutan, Dilaver Taş, Ersin Demirer, Faruk Çiftçi, Zafer Kartaloğlu

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Amaç:** Bu çalışmada yayma ve kültür negatifliği saptanan ve sonrasında histopatolojik inceleme ile tanı konulmuş akciğer tüberkülozlu hastaların klinik ve radyolojik özellikleri araştırıldı.

**Çalışma planı:** Ocak 2007 - Ocak 2011 tarihleri arasında kliniğimizde tedavi edilen 354 akciğer tüberkülozu tanılı erkek hastanın (ort. yaş 28.3±9.4; dağılım 21-47 yıl) tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 16'sının (%4.5) akciğer tüberkülozu tanısı histopatolojik olarak da kanıtlanmış idi.

**Bulgular:** En sık görülen semptomlar öksürük (%56), gece terlemesi (%25) ve göğüs ağrısı (%25) idi. On bir hastanın tüberkülin cilt testi (TCT) sonucuna ulaşıldı ve ortalama TCT ölçümü 15.1±2.7 mm (dağılım 12-20 mm) idi. Anormal laboratuvar bulgusu olarak sedimentasyon hızı yüksekliği saptandı. En sık görülen lezyonlar tüberküloz (%50), eksüdatif lezyon (%43), fibroproliferatif lezyon (%12), konsolidasyon (%12), tomurcuklu ağaç işareti (%12) idi. Bir hastada kavite (%6) ve bir başka hastada bronşiektazi (%6) saptandı. Beş hastada birden fazla lobda lezyon yerleşimi saptanır iken, 11 hastada tek lob yerleşimi mevcuttu. Sağ akciğerde 16 lezyon, sol akciğerde sekiz lezyon saptandı. Sağ üst lob tutulumu dokuz hastada (%56), sağ orta lob tutulumu bir (%6), sağ alt lob tutulumu altı (%37) ve sol üst lob tutulumu dört (%25), sol alt lob tutulumu dört hastada (%25) görüldü.

**Sonuç:** Çalışma bulguları, histopatolojik inceleme gereken formların başında tüberkülozun geldiğini göstermektedir. Akciğer tüberkülozu klinik ve radyolojik belirtileri diğer hastalıklarla karışabilir; bu nedenle mikrobiyolojik olarak kesin tanı konulamayan hastalarda histopatolojik incelemeler tüberküloz tanısına ulaşmamızı sağlayabilir.

**Anahtar sözcükler:** Klinik özellikler; histopatolojik inceleme; akciğer tüberkülozu; radyolojik özellikler.

**Background:** In this study, we investigated the clinical and radiological features of pulmonary tuberculosis patients with smear and culture-negative results and then made diagnoses by histopathological examination.

**Methods:** The medical records of 354 male patients (mean age 28.3±9.4; range 21 to 47 years) with pulmonary tuberculosis who were treated in our clinic between January 2007 and January 2011 were retrospectively analyzed. Sixteen of the patients (4.5%) had a confirmed diagnosis of pulmonary tuberculosis by histopathological examination.

**Results:** The most common symptoms included cough (56%), night sweats (25%), and chest pain (25%). The tuberculin skin test (TST) results of 11 patients were obtained, and the mean TST was 15.1±2.7 mm (range 12 to 20 mm). An elevated sedimentation rate was found to be an abnormal laboratory finding. Tuberculoma (50%), exudative lesions (43%), fibroproliferative lesions (12%), consolidation (12%), and tree in bud appearance (12%) were the most common lesions. A cavity was observed in one patient (6%) and bronchiectasis in another (6%). Multilobular localization was found in five patients while 11 had one lobe localization. Sixteen lesions were found in the right lung and eight in the left lung. Right upper lobe involvement was observed in nine patients (56%), right middle lobe in one (6%), right lower lobe in six (37%), left upper lobe in four (25%), and left lower lobe was seen in four patients (25%).

**Conclusion:** Our study results showed that tuberculoma is the leading tuberculosis form, and it requires histopathological examination. The clinical and radiological signs of pulmonary tuberculosis may be confused with other diseases; therefore, in patients without a definite microbiological diagnosis, histopathological examination may help in the diagnosis of tuberculosis.

**Key words:** Clinical features; histopathologic examination; pulmonary tuberculosis; radiological features.



Tüberküloz, Mycobacterium tuberculosis'in neden olduğu enfeksiyöz bir hastalıktır. Akciğer tüberkülozu çeşitli klinik ve radyolojik görünümlemler ile karşımıza çıkar. Klinik ve radyolojik görünüm patognomonik olmayıp ayırıcı tanı gerekir.<sup>1,21</sup> Bu nedenle çeşitli yöntemlerle tüberküloz varlığının kanıtlanması gereklidir. Kesin tanı hastaya ait örneklerde tüberküloz basiline gösterilmesi ile konulur.<sup>131</sup> Balgam mikroskopisi ve balgam kültürü, akciğer tüberküloz tanısı için kullanılan en önemli iki yöntemdir. Balgam yaymasının mikroskopik olarak incelenmesi ile %50-60 hastaya akciğer tüberküloz tanısı konulabilir iken, balgam kültürünün de eklenmesi ile tanı oranı %80'e kadar çıkmaktadır.<sup>14-61</sup> Geri kalan %20'lik hasta grubunda çeşitli tanı yöntemleri (gastrik lavaj, bronş lavajı incelenmesi vb.) denemektedir. Bütün mikrobiyolojik incelemeler sonucunda basilin gösterilemediği hastalar olmaktadır. Bu durumda ya klinik ve radyolojik olarak yayma negatif akciğer tüberküloz tanısı konulur ve antitüberküloz tedaviye başlanır ya da olası tanıları düşünerek diğer tanı yöntemlerine başvurulur. Bu nedenle bazı hastalarda tüberküloz varlığını göstermeye yönelik olarak akciğer ve bronş biyopsileri alınmaktadır. Buradan anlaşılacağı üzere yayma ve kültür negatifliği saptanan hastalarda ayırıcı tanı amacıyla fiberoptik bronkoskopi, transtorakal iğne aspirasyon ve doku biyopsisi, video yardımcı veya açık akciğer biyopsisi gerekebilmektedir. Bu çalışma yayma ve kültür negatifliği saptanan ve daha sonra histopatolojik inceleme sonrası tanı konulmuş akciğer tüberkülozlu hastaların klinik ve radyolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmada, 1 Ocak 2007 ile 1 Ocak 2011 tarihleri arasındaki dört yıllık sürede kliniğimizde akciğer tüberkülozu tanısı konulan 354 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif incelendi. Akciğer tüberkülozu tanısı konan hastalar arasından, 16'sında (%4.5) histopatolojik olarak kanıtlanmış akciğer tüberkülozu olduğu saptandı.

Çalışmaya yalnızca akciğer tüberkülozu tanısı konulan erkek hastalar (ort. yaş 28.3±9.4 yıl; dağılım 21-47 yıl) alındı. Akciğer tüberkülozu + ekstrapulmoner tüberküloz ve yalnızca ekstrapulmoner tüberküloz (tüberküloz plörezi, tüberküloz lenfadenit vb.) olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Akciğer tüberkülozlu hastalar arasında yayma ve kültür negatifliği saptanan ve histopatolojik olarak akciğer tüberkülozu olduğu kanıtlanmış hastaların klinik ve radyolojik özellikleri incelendi.

Hastaların semptomları, BCG aşı skarı sayısı, tüberkülin cilt testi sonuçları, rutin biyokimyasal test sonuçları, tomografik bulguları ve biyopsi yapıma şekli not edildi. Kliniğimizde yayma ve kültür negatifliği saptanan ve akciğer tüberkülozu şüphesi olan hastaların

hemen hemen tamamına toraks bilgisayarlı tomografisi çekilmiş idi. Bu nedenle hastaların radyolojik özellikleri tomografi sonuçlarına bakılarak değerlendirildi. Hastaların toraks tomografilerindeki bulgular; konsolidasyon, eksüdatif lezyon, fibroproliferatif lezyon, kavite, tomurcuklu ağaç işareti ve soliter/multipl pulmoner nodül (tüberküloz) olarak sınıflandırıldı.<sup>12,7,81</sup> Aynı zamanda tomografik olarak lezyonun yerleşim yeri (sağ, sol ve üst, orta ve alt lob) incelendi.

Tomografik bulgular aşağıdaki özelliklere göre değerlendirildi.

**Konsolidasyon:** Homojen, sınırları belirsiz hiperdens opasiteler

**Eksüdatif lezyon:** Yamalı görünümde heterojen özellikte, sınırları belirsiz -silik- opasiteler

**Fibroproliferatif lezyon:** Sınırları nispeten net olarak görülebilen -keskin sınırlı- retikülonodüler opasiteler

**Kavite:** Duvarları ince ve düzgün ya da kalın ve düzensiz milimetrik boyutlarda veya birkaç santimetre çaplı lezyon

**Tomurcuklu ağaç işareti:** Çapları 2-4 mm arasında değişen, lobar veya segmenter dağılım gösteren, dallanan lineer ve nodüler opasiteler.

**Tüberküloz:** Yuvarlak ya da oval görünümde, milimetrik boyutlarda ya da birkaç santimetre çapa kadar ulaşan nodüller.<sup>[2,3,7-11]</sup>

## BULGULAR

En sık görülen semptomlar; öksürük (%56), göğüs ağrısı (%25), gece terlemesi (%25), balgam çıkarma (%18) idi. Diğer semptomlar; nefes darlığı (%12), halsizlik (%6), kilo kaybı (%6), iştahsızlık (%6) idi. Bir hastada hemoptizi var idi. İki hastanın hiçbir yakınması yok idi. On dört hastada en az bir BCG aşı skarı mevcut idi. On bir hastanın tüberkülin cilt testi (TCT) sonucuna ulaşıldı ve ortalama TCT: 15.1±2.7 (dağılım 12-20) mm idi. Hastaların laboratuvar bulgularına bakıldığında; kan lokosit sayısı: 7521±1767/mm<sup>3</sup> (dağılım 5380-1140), hemoglobin: 14.4±1.3 gr/dL (dağılım 12.2-15.9), hematokrit: %43.7±3.0 (dağılım 37.6-46.1), LDH: 367.5±98.9 U/L (dağılım 266-522), albumin: 4.08±0.3 mg/dL (dağılım 3.60-4.50), AST: 28.9±9.6 U/L (dağılım 16-47), ALT: 30.1±17.4 U/L (dağılım 6-61), serum sodyum düzeyi: 139.42±6.1 mmol/L (dağılım 133-148), kalsiyum: 9.38±0.8 mg/dL (dağılım 8.60-10.30) olarak tespit edildi. Hastaların ortalama sedimentasyon düzeyleri 37.3±26.2 (dağılım 1-86) mm idi.

En sık görülen lezyonlar tüberküloz (%50), eksüdatif lezyon (%43), fibroproliferatif lezyon (%12),

**Tablo 1. Hastaların toraks bilgisayarlı tomografisi incelemesinde akciğerde görülen lezyonların yerleşim yerleri ve özellikleri**

Lezyon özellikleri	Sağ akciğer			Sol akciğer		Sayı
	Üst lob	Orta lob	Alt lob	Üst lob	Alt lob	
Eksüdatif lezyon*	2	–	2	2	1	7
Fibroproliferatif lezyon	2	–	–	–	–	2
Konsolidasyon	–	–	1	–	1	2
Tomurcuklu ağaç işareti*	–	1	–	–	1	2
Tüberküloz*	4	–	2	2	–	8
Kavite	1	–	–	–	–	1
Bronşiektazi*	–	–	1	–	1	2
<i>Toplam</i>	9	1	6	4	4	24

\*: Beş hastada birden fazla lob tutulumu veya birden fazla lezyon bulunmakta.

konsolidasyon (%12), tomurcuklu ağaç işareti (%12) idi. Bir hastada kavite (%6) ve bir hastada bronşiektazi (%6) saptandı. Lezyonların yerleşim yerlerine bakıldığında beş hastada birden fazla lobda yerleşim saptandı. On bir hastada tek lob yerleşimi vardı. Sağ akciğerde 16 lezyon, sol akciğerde sekiz lezyon saptandı. Sağ üst lob tutulumu dokuz (%56), sağ orta lob tutulumu bir (%6), sağ alt lob tutulumu altı (%37), sol üst lob tutulumu dört (%25) ve sol alt lob tutulumu ise dört hastada (%25) saptandı (Tablo 1).

On bir hastada yardımcı torakoskopik cerrahi (VYTC)/Torakotomi ile üç hastada fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile iki hastada da transtorakal doku biyopsisi ile histopatolojik tanıya ulaşıldı. Fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulan hastaların ikisinde eksüdatif lezyon ve birinde tomurcuklu ağaç işareti ve soliter nodül vardı.

## TARTIŞMA

Akciğer tüberkülozunda klinik ve radyolojik belirtiler diğer hastalıklarla karışabilir. Bunlar arasında sarkoidoz, bakteriyel ve viral pnömoni, histoplazmozis, nokardiozis gibi mantar infeksiyonları, akciğer apsesi, akciğer tümörleri, metastatik tümörler, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, Kaposi sarkomu, Pneumocystis carinii pnömonisi, kollajen doku hastalıkları sayılabilir.<sup>[12-14]</sup> Akciğer tüberkülozunda kesin tanı, alınan örneklerde *Mycobacterium tuberculosis* basilinin kültürde üretilmesi veya mikroskopik olarak tanımlanması ile konulmaktadır. Ancak bir kısım hastada basil identifiye edilememekte veya kültürde üretilmemektedir. Bu durumlarda göğüs hastalıkları uzmanı ya klinik ve radyolojik olarak yayma negatif akciğer tüberkülozu tanısı koyarak antitüberküloz tedaviye başlayacak ya da olası tanıları düşünerek diğer tanı yöntemlerine başvuracaktır.

Kliniğimizde ayırıcı tanı amacıyla histopatolojik incelemesi yapılmış ve akciğer tüberkülozu tanısı konmuş hastaların sayısı 16 (%4.5) idi. El-Khushman ve

ark.nın<sup>[15]</sup> yaptıkları bir çalışmada, histopatolojik inceleme ile tanı konulan olguların oranı %15 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada biyopsiler yalnız akciğer dokusundan alınmamış, tüberkülozun görülebildiği plevra, lenf nodu ve diğer organlardan da alınmış idi.

Bu araştırma sonucuna göre, histopatolojik inceleme gereken tüberküloz formlarının başında tüberküloz gelmektedir. Tüberküloz hem radyolojik hem de klinik olarak primer ve sekonder neoplastik lezyonların yanında hamartoma, kondrom, hemanjiyom ve pulmoner sekestrasyonları taklit edebilir. Tüberküloz, genelde iyi sınırlı, kalsifikasyon içeren ve satellit nodül(ler) olan lezyonlardır, ancak her zaman bu tipik bulgular olmayabilir veya olsa da diğer lezyonlardan ayırt edilemeyebilir.<sup>[16-18]</sup> Bu nedenle olası tüberküloz tanısı olan hastaların histopatolojik olarak incelenmesi bazen gerekli olmaktadır. Çalışma grubundaki hastalarımız genç ve orta yaşlı hastalardan oluşmakta idi. Tüberküloz çaplarına bakıldığında büyük çap oranı 29.8±16.0 (dağılım 10-52) mm ve küçük çap oranı 20.5±11.8 (dağılım 8-40) mm idi.

Bilindiği gibi akciğer tüberkülozu sinsi başlangıçlı ve kronik gidişat gösteren bir hastalıktır. Bakteriyel pnömoninin aksine yorgunluk, iştahsızlık, gece terlemesi ve kilo kaybı genellikle görülür. Ancak bu belirtiler, hastanın bir sağlık kuruluşuna başvurmasını sağlayacak kadar ağır olmayabilir. Çalışma grubumuzda en sık görülen yakınma öksürük idi. Daha sonra göğüs ağrısı ve gece terlemesi geliyor idi. Öksürük, tüberkülozlu hastalarda en sık görülen semptomdur.<sup>[3,15,19]</sup> Çalışmamızda öksürük diğer çalışmalarda olduğu gibi en sık görülen semptom olmakla beraber, balgam çıkarma yakınması daha az idi ve ateş yakınması olan hiç yok idi. İlginç olarak iki hastada (%12.5) hiçbir yakınma yok idi. Bu hastalar radyolojik tarama sonucu saptanmış idi. Bu iki hastanın birinde tüberküloz mevcut iken, diğer hastada sağ akciğer üst lob apikoposterior

segmentte yaklaşık 1 cm çaplı kalın cidarlı kavitasyon ve komşuluğunda peribronşiyal alanlarda yoğunluk artışı, fibroproduktif retikülonodüler infiltrasyon var idi. Bu durum özellikle görülme sıklığı yüksek olan bölgelerde tarama programlarının gerekliliğini ortaya koyması bakımından önemlidir.

Akciğer tüberkülozunda çeşitli laboratuvar anormallikleri görülebilir. Bunların başlıcaları; anemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, düşük serum albumin düzeyi, hiponatremi, anormal karaciğer enzim düzeyleri, lökositoz ve hipokalsemidir.<sup>[20]</sup> Hastaların laboratuvar incelemesinde; lökositoz, anemi, hiponatremi, hipoalbuminemi, anormal karaciğer enzim düzeyleri ve hipokalsemi görülmedi ancak eritrosit sedimentasyon hızı ortalaması normal üst sınırın üzerinde idi.

Hastalarda saptanan lezyonların yerleşim yerlerine baktığımızda; sağ ve sol üst lobda toplam 13 lezyon ve sağ orta ve alt lob ile sol alt lobda toplam 11 lezyon mevcut idi. Akciğer tüberkülozunda bazı radyolojik özellikler vardır. Apikal tutulum, iki taraflı dağılım gösterme bu özellikler arasındadır, ancak radyolojik olarak hiçbir özellik tüberküloz tanısı koydurmaz.<sup>[14]</sup> Hastalarımızın beşinde (%31.2) ne sağ ne de sol üst lobda lezyon var idi. Geri kalan 11 hastada üst loblarda lezyonlar var idi.

Bu çalışmada öntanılar arasında akciğer tüberkülozu olan ve histopatolojik inceleme sonucu non-tüberküloz hastalık tanısı konan hastalar araştırılmadı. Bu durum çalışmanın bir limitasyonu olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak, mikrobiyolojik olarak kesin tanı konulamayan hastalarda histopatolojik incelemeler tüberküloz tanısına ulaşmamızı sağlayabilmektedir. Özellikle öksürük, göğüs ağrısı ve gece terlemesi yakınması, TCT (15 ve üzeri) yüksekliği ve normalin üst sınırından hafif yüksek de olsa sedimentasyon yüksekliği bu grup hastalarda dikkate alınması gereken bulgulardır. Bu araştırma sonucuna göre, histopatolojik inceleme gereken tüberküloz formlarının başında tüberküloz gelmektedir.

### **Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### **Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## **KAYNAKLAR**

1. Curvo-Semedo L, Teixeira L, Caseiro-Alves F. Tuberculosis of the chest. *Eur J Radiol* 2005;55:158-72.
2. Taş D. Akciğer tüberkülozu radyolojisi. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi Özel Sayı* 2011;4:23-30.
3. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı; 2003.
4. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3:288-96.
5. Aber VR, Allen BW, Mitchison DA, Ayuma P, Edwards EA, Keyes AB. Quality control in tuberculosis bacteriology. 1. Laboratory studies on isolated positive cultures and the efficiency of direct smear examination. *Tubercle* 1980;61:123-33.
6. Levy H, Feldman C, Sacho H, van der Meulen H, Kallenbach J, Koornhof H. A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1989;95:1193-7.
7. Van Dyck P, Vanhoenacker FM, Van den Brande P, De Schepper AM. Imaging of pulmonary tuberculosis. *Eur Radiol* 2003;13:1771-85.
8. McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995;33:655-78.
9. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:497-506.
10. Sant'Anna C, March MF, Barreto M, Pereira S, Schmidt C. Pulmonary tuberculosis in adolescents: radiographic features. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1566-8.
11. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol* 2004;51:139-49.
12. Okutan O. Akciğer tüberkülozu: Klinik değerlendirme. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi Özel Sayı* 2011;4:15-22.
13. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:97-107.
14. Harries AD, Maher D, Nunn P. An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high-HIV-prevalence settings in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ* 1998;76:651-62.
15. El-Khushman H, Momani JA, Sharara AM, Haddad FH, Hijazi MA, Hamdan KA, et al. The pattern of active pulmonary tuberculosis in adults at King Hussein Medical Center, Jordan. *Saudi Med J* 2006;27:633-6.
16. Lee JY, Lee KS, Jung KJ, Han J, Kwon OJ, Kim J, et al. Pulmonary tuberculosis: CT and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:691-8.
17. Zheng Z, Pan Y, Guo F, Wei H, Wu S, Pan T, et al. Multimodality FDG PET/CT appearance of pulmonary tuberculoma mimicking lung cancer and pathologic

- correlation in a tuberculosis-endemic country. *South Med J* 2011;104:440-5.
18. Narla LD, Newman B, Spottswood SS, Narla S, Kolli R. Inflammatory pseudotumor. *Radiographics* 2003;23:719-29.
19. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. Does aging modify pulmonary tuberculosis?: A meta-analytical review. *Chest* 1999;116:961-7.
20. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, Um SW, Lee SM, Yoo CG, et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2006;21:1028-32.