

Tüberküloz Patogenezi

Emine Koçyiğit

Tüberküloz kronik, nekrotizan, bakteriyel bir enfeksiyondur. Vücut bu hastalığı hücrel immünite ile kontrol altında tutmaya çalışır. Hücrel immünite esas olarak lokal bir olaydır ve bu immunitede başlıca etken makrofajlardır. Makrofajlar enfeksiyon bölgesinde lokal olarak lenfositler ve bunların lenfokinleriyle aktive edilir. Bu durum hücrel (gecikmiş) duyarlılık ile ilgilidir.

İnsanlarda tüberküloz patogenezinde genetik faktörlerin rolü hayvanlardaki kadar aydınlanamamıştır. Ancak genetik yapının tüberküloz gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Mesela HLA antijeni BW 15 zenciler diğerlerinden daha yüksek tüberküloz insidensi gösterir. Ayrıca bunlarda tüberküloz diğer genotiplerdeki zencilerden daha ağır ve süratli seyredir. Bütün zencilerin tüberküloza karşı beyazlardan daha hassas olup olmadıkları ise tam olarak değerlendirilememiştir (1, 6). Son yıllarda HLA antijeni ve tüberküloz arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bildirilmiştir. Fakat bunlardan kesin bir sonuç çıkarmak için çalışmaların daha da çoğaltılması gereklidir (4). Tüberkülozlu bir kişide hastalık ne şekilde seyredecektir, ilerleyecek mi yoksa gerileyecek midir? Bu sorunun cevabı esas olarak basili kendi bünyesine alan makrofajın kuvvetine bağlıdır. Makrofaj içinde tüberküloz basillerinin nasıl olup da yaşayabildikleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Muhtemel bir sebep bu basillerin, içinde yaşadıkları vakuol ile primer lisosomların birleşmesine mani olmalarıdır. Primer lisosomlar basili öldüren hidrolitik enzimler taşır. Yapılan çalışmalar hem genetik hem de lokal faktörlerin hastalığın seyrinde etkili olduklarını göstermektedir (4).

Pulmoner tüberküloz en sık hava yolu ile bulaşır. Bir ila üç basillik küçük üniteler halinde olan basiller solunduğunda alveol boşluklarına kadar ulaşabilirler. Daha büyük basil grupları ise burun ve bronş sistemindeki mukosilier yüzeyde tutulurlar ve hastalığa sebep olamazlar. Alveollerde basiller, pulmoner alveoler makrofajlar tarafından yutulur ve büyük kısmı harab edilir. Fakat çok virulan bir basil, oldukça zayıf bir alveoler makrofaj tarafından yutulursa, basil intrasellüler olarak çoğalır ve neticede fagositi öldürür. Açığa çıkan basil kemotaktik olarak kan akımındaki makrofajları cezbeder ve küçük bir tüberkül meydana getirir. Bu durumda kandan gelen makrofajlar basili yutar fakat basilleri harab edebilmeleri için önceden aktive edilmeleri şarttır. Alveoler makrofajlar ise basili yuttuklarında zaten aktive olmuş durumdadırlar. Bu aktivasyon daha önceden alveollere ulaşmış olan toz ve diğer maddelerle oluşur. Kandan gelen makrofajların aktivasyonu, lenfositlerin meydana getirdiği lenfokinlerle oluşan stimülasyona bağlıdır. Lenfokinler biyolojik aktif maddelerdir. Lenfositler tarafından yapılır ve salınırlar. Kemotaktik faktörler, mitojenik faktörler, migrasyon inhi-

bisyon faktörleri, lenfotoksinler lenfokinlere örnek teşkil eder.

Bu durumda hücrel hipersensitivitenin lokal olarak lenfosit ve makrofaj birikimi ile karakterize olduğu açıktır. Tüberküloz granülomunda bütün makrofajlar aynı fonksiyonu yapmaz. Bazıları basilleri öldürür ve hazmeder. Bazıları lenfositleri stimüle eder. Diğerleri nötral proteaz, elastaz ve kollagenazları salgılar. Bir başka grup da kemik iliğindeki monosit ve granulositlerin yapımını stimüle etmek için koloni stimüle eden faktörü meydana getirir (8,9). Hücrel aşırı duyarlılıkta lenfosit ve makrofajların lokal birikiminde T lenfositlerin (muhtemelen B lenfositlerin de) kemotaktik lenfokinlerin rolü açıktır. T hücreleri hücrel duyarlılığı pasif olarak transfer edebilir.

Dokuda basil veya tüberküline benzer antijenlerin bulunduğu her yerde makrofajlar ve lenfositler süratle birikir ve aktive edilir. Bu reaksiyon hızlı tüberkül teşekkülüne neden olur. Bu da, alveoler makrofajlar tarafından harab edilemeyen inhale edilmiş tüberküloz basillerinin ölmesini mümkün hale getirir. Diğer bir ifadeyle eksojen reinfeksiyonun yayılımı başlangıçta durdurulur. Aynı şekilde hızlanmış tüberkül teşekkülü dalak, karaciğer böbrek gibi organlarda da hematogen orijinli küçük lezyonların ilerlemesine mani olur. Böylece endojen reinfeksiyon kontrol altına alınır. Bu yüzden hücrel aşırı duyarlılık hasta yararına bir olay olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak büyük dozda basil veya antijen söz konusu olunca gecikmiş hipersensitivite (hücrel aşırı duyarlılık) faydalı değildir.

Uzun yıllardır aşırı duyarlılık mekanizmalarının insana hem faydalı hem de zararlı etkileri olabileceği bilinmektedir. Çünkü bu mekanizma sadece tüberküloz basillerinin harab olmasına neden olmaz, aynı zamanda hastanın dokularını da harab edebilir. Neticede kazeöz nekroz gelişir ve bu materyel eriyebilir. Kazeöz nekrozun erimesi kaviteleşmeye yol açar. Böyle durumlarda basil sayısı ileri derecede artar. Diğer bir ifadeyle hızlanmış tüberkül teşekkülüne sebep olan gecikmiş aşırı duyarlılık hücrel immunitenin meydana getirdiği bir olaydır. Basil veya antijenin bulunduğu lokal bir alanda, spesifik olarak lenfositlerin birikimini stimüle eder. Etkisiz olan kan makrofajları aktive edilerek etkili duruma geçirilir. Bunlar da sitoplazmalarındaki basili inhibe ve harab ederler. Ancak makrofajların antimikrobik gücü basili öldürmek için yeterli olmazsa, çoğalan basiller makrofajları öldürür ve hastalık ilerler.

Aktif fakat terminal olmayan bir tüberkülozda tüberkülinin çapının teşhis değeri yoktur. Tüberküloz hastalığı göstermeyen fakat tüberkülin reaksiyonu pozitif olan bir kimsede ilerde aktif tüberküloz olma riski % 5-10 arasındadır (3, 5). Tüberküloz olduğu halde tüberkülin reaksiyonu negatif olan hastalarda bu durumun izahı şöyle yapılmaktadır. Muhtemelen lenfositlerin ve makrofajların çoğu esas lezyonun infiltrasyonunda kullanılmışlardır. Tüberkülin injekte edilen bölgeyi infiltre edecek çok az sayıda lenfosit ve makrofaj kalmıştır. Bundan dolayı reaksiyon negatif kalır. Diğer bir olasılık fazla antijen yükü ile meydana gelen desensitizasyondur. Bu, lenfositlerdeki anti-

İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çapa-İstanbul

2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları
Kongresi'nde (20-22 Eylül 1988, İstanbul) bildirilmiştir.

jen reseptörlerinin satürasyonuna sebep olur veya süpressör lenfositleri stimüle eder. Ayrıca prostaglandinlerin T lenfositler üzerinde süpressif etkileri gösterilmiştir. Kleinhenz ve arkadaşları mikobakteriyel arabinogalaktanların antijene bağlı lenfosit aktivasyonunu süprese eden maddeler (muhtemelen prostaglandinler) meydana getiren makrofajları stimüle ettiğini göstermişlerdir (7). Bu etkinin mekanizması belli değildir. Bundan dolayı bozuk T lenfosit cevabının mekanizmalarından birisinin direkt olarak mikrob antijeni ile ilgili olduğu varsayılmaktadır. Bu antijen prostaglandin husulüne sebep olur.

Geçmiş senelerde pozitif tüberkülin testinin şahsın vücudunda canlı tüberküloz basili bulunduğunu gösterdiği zannedilirdi. Bu fikir hiçbir zaman isbatlanamamıştır ve muhtemelen doğru değildir. Tüberkülin hassasiyetinin kan nakli, böbrek nakli, dializabl transfer faktör ile pasif olarak tüberkülin negatif kimselere taşınabileceği gösterilmiştir (4, 10). Bu durumda tüberkülin hassasiyeti için canlı tüberküloz basilleri gerektiğine dair hiçbir delil yoktur.

Kazeöz materyelin erimesi (Liquefaction) olayı da gecikmiş hipersensitivite ile ilgili bir reaksiyondur. Likefaksiyon kazeöz dokunun protein, lipid ve nukleik asid komponentlerinin makrofajların hidrolitik enzimleriyle hidrolizinden meydana gelir. Kazeöz dokuda enzim inhibitörlerinin tedrici olarak azalması likefaksiyona katkıda bulunur.

Likefaksiyon esnasında tüberküloz basili ekstrasellüler olarak çoğalır ve sayıca çok büyük değerlere ulaşır. Lezyon bronşlara açıldığında akciğerin diğer kısımlarına yayılım olur. Bu takdirde fazla antijen yükü mevcut immunitiyi kırar. Likefaksiyon ve sonuçta meydana gelen kavite teşekkülü ile basilin hava alması tüberküloz hastalığının devamına neden olur.

Tüberküloz lezyonu, tedavi ile veya tedavi olmadan hastanın müdafaa sistemi ile basilin çoğalması inhibe edilirse düzelir. Kazeöz odağın duvarlarının fibrozisi ve kavitenin kapanması iyileşme olayının bir kısmını teşkil eder. İnsanlarda pulmoner tüberküloz çeşitli şekillerde gelişebilir. (1) Enkapsüle nodül: Kazeöz ve likefiye veya kalsifiye bir nodüldür. Fibröz kapsül lezyonun yayılmasına mani olur. (2) Proliferatif tip: Böyle lezyonlarda granülasyon dokusu mevcuttur. Bu dokuda makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri, fibroblastlar, kapillerler, lenfatikler, kollagen ve ara madde vardır. İyi bir müdafaa mekanizması mevcut ise bu lezyonlar düzelebilir. (3) Eksüdatif tip: Bu tipin karakteristik örneği tüberküloz pnömonisidir. Kavite muhtevası bronşa açıldığında plazma komponentlerinin, makrofaj, lenfosit ve bazı granülositlerin pulmoner alveollere eksüstasyonuna sebep olur. Bu hipersensitivite reaksiyonu genellikle hasta dokusunda kazeöz nekrozla sonuçlanır. (4) Tüberküloz kavitesi: Bu durumda tüberküloz basilleri çok fazla ürerler. Antibiotiklere karşı rezistans meydana gelebilir. Bu durum erişkin tüberkülozundaki başlıca problemlerden birisidir.

Bu dört misal klinik tüberkülozun temel lezyonlarıdır. Ayrıca tüberküloz hematojen orijinli küçük tüberküllerin lokalize veya diffuz olarak dağıldığı milier tüberküloz şeklinde, bronş dağılımlı ve kaviter lezyonlu şekillerde ve progressif lokal destrüktif tüberküloz şekillerinde olabilir.

Pulmoner tüberküloz birçok lokal odağın birbirinden bağımsız olarak davrandığı bir hastalıktır. Lezyonların bir kısmı iyileşirken diğerleri ilerler. Bazıları stabilize olurken bazıları yeniden aktive olur. Hastalık alevlenme ve remisyonlarla seyredir.

Tüberküloz tedavi edilip hasta tamamen şifaya kavuştuğunda bile akciğerler basillerden tamamen arınmaz. Basiller yıllarca sessiz halde kalabilirler. Kişinin immun sisteminin zayıf olduğu bir sırada yeniden alevlenirler. Tüberkülozlu bir hasta uygun tedaviye başlandıktan iki hafta sonra bulaşıcı olma özelliğini kaybeder.

Pulmoner tüberkülozun aksine lenf bezi tüberkülozları daha az kazeifikasyon, daha çok tüberkül ve daha düşük sayıda basil içerir. Mevcut kazeöz alanlar daha küçüktür. Basil sayısının az olması lenf bezinin immunolojik gücünün daha fazla olmasıyla veya lenf nodülünde oksijen basıncının daha az olmasıyla ilgili olabilir. 1964 yılında Canetti ve arkadaşları çeşitli aktif lezyonlardaki tüberküloz basillerinin sayısını araştırmışlardır. En fazla bakteri sayısı pulmoner kavitelerde bulunmuştur (10^7 - 10^9). Kazeöz kitle veya nodüllerde 10^2 - 10^5 miktarda basil sayısı, Pott hastalığında ise 10^5 miktarda basil bildirilmiştir (2).

Kaynaklar

- 1- Al-Arif L I, Goldstein R A, Affronti L F, Janicki B W: HLA-Bw 15 and tuberculosis in a North American black population. *Am Rev Respir Dis* 120: 1275, 1979.
- 2- Canetti G: Host factors and chemotherapy of tuberculosis. In: Barry V C (Ed): *Chemotherapy in Tuberculosis*. London, Butterworths, p 180, 1964.
- 3- Comstock G W, Edwards P Q: The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. *Am Rev Respir Dis* 111: 573, 1975.
- 4- Dannenberg A M Jr: Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 125 (Suppl): 25, 1982.
- 5- Grzybowski S, Enarson D: Tuberculosis. In: Simmons D H (Ed): *Current Pulmonology*. Year Book Medical Publishers, Chicago, Vol 7, p. 73, 1986.
- 6- Katz J, Kunofsky S: Environmental versus constitutional factors in the development of tuberculosis among negroes. *Am Rev Respir Dis* 81: 17, 1960.
- 7- Kleinhenz M E, Ellner J J, Spagnuolo P J: Suppression of lymphocyte responses by tuberculous plasma and mycobacterial arabinogalactan. *J Clin Invest* 68: 153, 1981.
- 8- Silverstein S C, Steinman R M, Cohn Z A: Endocytosis. *Am Rev Biochem* 46: 669, 1977.
- 9- Sugimoto M, Dannenberg A M Jr, Wohl L M, et al: Extracellular hydrolytic enzymes of rabbit dermal tuberculous lesions and tuberculin reactions collected in skin chambers. *Am J Pathol* 90: 583, 1978.
- 10- Unanue E R: The regulation of lymphocyte functions by the macrophage. *Immunol Rev* 40: 227, 1978.