

Uygun Antitüberküloz Tedaviye Rağmen Paradoks Radyolojik Progresyon

Paradoxical Radiologic Progression Despite Appropriate Anti-Tuberculous Therapy

Uğur GÖNLÜGÜR¹, Şule KOŞAR², Arzu MİRİCİ¹

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale.

¹ Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Çanakkale, Turkey.

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

² Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Çanakkale, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 26.07.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 23.08.2011

ÖZET

Tüberkülozlu hastalarda, tedavinin başlamasından sonra, önceki lezyonlarda klinik veya radyolojik olarak kötüleşme görülmesi ya da yeni lezyonların ortaya çıkmasına paradoks yanıt adı verilmektedir. Paradoks yanıtın tanımlanmasındaki zorluklar nedeniyle, bu konu sadece tıbbi değil hukuki açıdan da önem taşımaktadır. Bu raporda, antitüberküloz tedavi esnasında paradoks kötüleşme gösteren bir olgu sunulmaktadır. İnsan immünyetmezlik virusu (HIV) negatif olan 68 yaşındaki bir erkek hasta, öksürük, göğüs ağrısı ve kilo kaybı şikayetiyle başvurmuştur. Toraks bilgisayarlı tomografide sağ akciğer üst lobun apikal ve posterior segmentlerini tutan düzensiz sınırlı homojen olmayan bir opasite saptanmıştır. Balgam örneğinde aside dirençli basil (ARB) varlığının saptanması üzerine, eş zamanlı başka bir hastalığı olmayan olguya aktif akciğer tüberkülozu tanısı konulmuş ve dörtlü tedavi (izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, pirazinamid 2 g/gün, etambutol 1.5 g/gün) başlanmıştır. Tedavinin birinci ayının sonunda radyolojik lezyonlarda artış gözlenmiş; bronkoskopide endobronşiyal lezyon izlenmemiştir. Bronşiyal lavaj sıvısında ARB saptanmamıştır. Tedavi protokolü değiştirilmemiş ancak radyolojik lezyonlar tedrici olarak gerileme göstermiştir. Sonuç olarak, uygun antitüberküloz tedavi alan olgularda önceki pulmoner infiltrasyonlarda geçici bir kötüleşme ortaya çıkabileceği ve takipte altın standardın, radyolojik değil mikrobiyolojik yöntemler olduğu akıldaki tutulmalıdır. Ayırıcı tanıda, eş zamanlı hastalık varlığı, ilaç reaksiyonu, hasta uyumsuzluğu ve tedavi başarısızlığı dikkate alınmalıdır. Bu olgu, tüberkülozun ülkemizdeki yaygınlığı nedeniyle konunun önemini bir kez daha vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Tüberküloz; akciğer; tanı; paradoks reaksiyon.

İletişim (Correspondence): Dr. Uğur Gönlügür, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 286 218 0018/2114, **E-posta (E-mail):** gonlugur@gmail.com

ABSTRACT

Clinical or radiological deterioration of tuberculosis despite appropriate anti-tuberculous therapy is defined as paradoxical response. Since identification of paradoxical response presents difficulties, this issue is not only of medical importance but also of legal importance. In this report, a tuberculosis case who got worse paradoxically during the course of anti-tuberculous therapy, was presented. Human immunodeficiency virus (HIV)-negative 68-year-old male patient was admitted to the hospital with the complaints of cough, chest pain, and weight loss. Computed tomography of the chest revealed an irregular non-homogenous opacity involving the apical and posterior segments of superior lobe of the right lung. Since acid-fast bacilli were detected in the sputum sample, active pulmonary tuberculosis was diagnosed and four-drug regimen treatment (isoniazid 300 mg/day, rifampicin 600 mg/day, pyrazinamide 2 g/day, etambutole 1.5 g/day) was initiated. At the end of the first month of therapy radiological lesions increased. There was no endobronchial lesion on bronchoscopy, and no acid-fast bacilli in bronchial lavage fluid. Therapy protocol was not changed, however radiological lesions regressed gradually. It was concluded that temporary deteriorations might occur in previous pulmonary infiltrates in patients who were under appropriate anti-tuberculous therapy. The gold standard for monitorization of anti-tuberculous therapy is microbiological methods rather than the radiological ones. Comorbid conditions, drug reactions, patient compliance and treatment failure are important parameters in the differential diagnosis. This case was presented to emphasize the importance of tuberculosis which is still prevalent in Turkey.

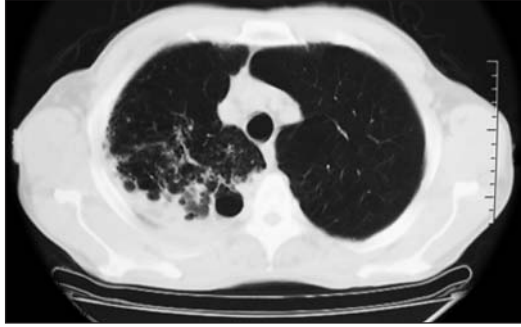
Key words: Tuberculosis; pulmonary; diagnosis; paradoxical reaction.

GİRİŞ

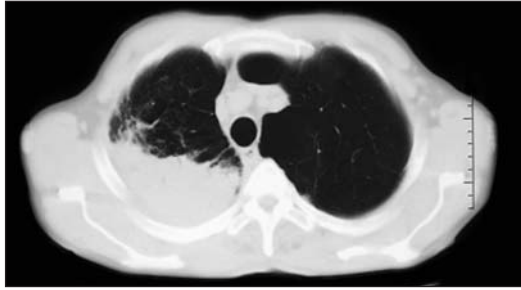
Tedavi başladıktan sonra, önceki tüberküloz lezyonlarında klinik veya radyolojik olarak kötüleşme görülmesine ya da yeni lezyonlar ortaya çıkmasına “paradoks yanıt” adı verilmektedir¹⁻³. Bu tür durumlar hekimde, tüberküloz tanısının doğruluğu, ilaç reaksiyonu, tedavinin başarısızlığı (hasta uyumu) veya ikinci bir hastalık olup olmadığı şüphesini uyandırdığı için klinik açıdan önemlidir. Paradoks yanıt tanısını koyduracak bir tetkik olmaması nedeniyle konu sadece tıbbi açıdan değil hukuki açıdan da özellik arz etmektedir. Ülkemizde bu konuyla ilgili sadece birkaç yayın bulunmaktadır⁴⁻⁶. Tüberkülozun ülkemizdeki yaygınlığı nedeniyle konunun önemini bir kez daha vurgulamak amacıyla, bu raporda paradoks yanıt gözlenen bir tüberküloz olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Altmış sekiz yaşında erkek hasta, Çanakkale-Biga ilçesindeki bir ikinci aşama sağlık kurumuna öksürük, göğüs ağrısı ve kilo kaybı yakınmasıyla başvurmuştur. Çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ akciğer üst zonda parankimal infiltrasyonlar gözlenmesi üzerine (Resim 1), balgamda aside dirençli basil tetkiki istenmiştir. Tetkik sonucu pozitif gelen ve eş zamanlı başka bir hastalığı olmayan olguya, aktif akciğer tüberkülozu tanısıyla dördümlü tedavi (isoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, pirazinamid 2 g/gün, etambutol 1.5 g/gün) başlanmıştır. Bir ay sonra çekilen kontrol toraks bilgisayarlı tomografisinde radyolojik lezyonlarda progresyon gözlenen (Resim 2) hasta ileri tetkik amacıyla kurumumuza sevk edilmiştir. Anti-insan immünyetmezlik virusu (HIV) negatif hastanın hemoglobin değeri 13.8 g/dl, lökosit sayısı 10.800/mm³, total protein düzeyi 8.7 g/dl, ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi 1.64 mg/dl olup, diğer rutin biyokimyasal tetkiklerin-



Resim 1. Sağ üst lob posterior periferini tutan parankimal infiltrasyonlar.



Resim 2. Sağ üst lob posteriorunda konsolidasyon.

de anormallik saptanmamıştır. Bronkoskopide endobronşiyal lezyon izlenmeyen hastanın bronş lavaj sıvısı hem patolojik hem de mikobakteriyolojik incelemeye gönderilmiştir. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda malign hücre gözlenmemiştir. Tedavi rejimi değiştirilmeyen hasta bir ay sonra kontrole geldiğinde, bronş lavajı tüberküloz kültüründe üreme olmamış, iki ay sonraki bilgisayarlı tomografi kesitinde kısmi radyolojik regresyon izlenmiştir (Resim 3). İki ay dördü, sonraki dört ay ise ikili tedavi alan hasta kür olarak kabul edilmiştir.



Resim 3. Sağ üst lobdaki konsolide alanın rezolüsyonu.

TARTIŞMA

Paradoks yanıt, ilk kez 1955 yılında Choremis ve arkadaşları tarafından tüberküloz tedavisi alan çocuklarda ateş atakları ve akciğer grafisi bulgularıyla tarif edilmiştir⁷. Uygun tedaviye rağmen, bazı tüberküloz hastalarında klinik veya radyolojik kötüleşmenin nedeni tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bu durumdan, basillerin parçalanmasıyla açığa çıkan tüberküloprotein ve bazı duvar elemanlarına karşı oluşan immünolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır^{1,2}. Bu tür olgularda miliyer tüberküloz, santral sinir sistemi tüberkülozu (tüm olguların %49'u) veya HIV enfeksiyonu olması da bu tezi desteklemektedir. Bağışıklık sistemi normal hastaların %5-10'unda ve HIV ile enfekte olanların %28-35'inde bu tür paradoks yanıt gözlenebilmektedir³. Paradoks reaksiyon genellikle (%83) ekstrapulmoner tüberkülozda gözlenmekte olup, kötüleşme bulguları sıklıkla tedavinin ikinci ayında ortaya çıkmaktadır². Ancak paradoks yanıtın süresi ve şiddeti çok değişken olabilmektedir. Bazen tedavinin 18. ayında da görülebilir⁴. Paradoks yanıtların $\frac{1}{4}$ 'ü diğer organların tutulumuyla ortaya çıkabilir². Lenf nodu tutulumu veya vertebra tüberkülozu olan bir hastada tedavi esnasında intrakraniyal tüberkülomlar gelişebilir^{2,6}. Menenjit veya kemik tüberkülozlu hastalarda tedavinin 3-19. haftalarında cilt altı apseleri ortaya çıkabilir. Akciğer tutulumunda ise en sık plevra etkilenmektedir. Bizim hastamızda, tek taraflı akciğer tutulumu olması dikkat çekici bir bulgu olup, diğer olgulardan farklılık göstermektedir.

Paradoks yanıt veren olguların bir kısmında tüberkülin cilt testinin önceden negatif olup paradoks yanıt sonrası pozitifleşmesi, immünolojik mekanizma hipotezini güçlendirmektedir². Ancak bizim olgumuzda tedavi öncesi ve paradoks yanıt sonrası tüberkülin cilt testi titrasyonu yapılmadığı için hastadaki mekanizma konusunda bir yorum yapılamamıştır. Paradoks reaksiyon gösterenlerde bazal lenfosit sayılarında artış olduğu ifade edilmekteyse de², bizim hastamız, tedavisi başladıktan sonra kurumumuza başvurduğu için önceki değerleri bilinmemektedir. Paradoks reaksiyonun yaş veya cinsiyetle ilişkisi yoktur; ancak bazal anemi, hipoalbuminemi ve lenfopeninin paradoks reaksiyon açısından risk faktörü oluşturduğu belirtilmektedir⁸. Buna karşın bizim olgumuzda bu faktörler de saptanmamıştır.

Akciğer dokusunda klasik ağrı reseptörleri olmadığından, akciğer tüberkülozunda göğüs ağrısı beklenen bir bulgu değildir. Dolayısıyla göğüs ağrısı ve radyolojik olarak apikal dansite artışları, klinisyeni neoplastik hastalık yönünde uyarmalıdır. Diğer yandan uygun antitüberküloz tedaviye rağmen radyolojik progresyon gözlenmesi durumunda da neoplastik hastalığın akla gelmesi gerektiği ifade edilmektedir⁹. Bu nedenle hastamıza bronkoskopi endikasyonu konulmuştur. Ancak tüberkülozda inflamatuvar süreç pariyetal plevraya ulaşabilir ve pariyetal plevrada da ağrı reseptörleri bulunmaktadır. Dolayısıyla bu olgu, göğüs ağrısının varlığı ve uygun antitüberküloz tedaviye rağmen, radyolojik progresyon gelişmesinin tüberküloz olasılığını dışlamadığını göstermiştir.

Ülkemizde antitüberküloz ilaçlara direnç önemli bir sorundur¹⁰. Bir olasılık olarak, hastamızın dirençli bir suş ile enfekte olduğu ve antitüberküloz tedaviye yanıt vermediğinden radyolojik lezyonlarda progresyonun ortaya çıktığı düşünülebilir. Böyle bir hatalı ta-

nımlama, hastanın tedavisinin etkisiz kabul edilerek kesilmesine ya da değiştirilmesine yol açabilir. Literatürde bu tür hastaların üçte birine steroid, üçte ikisine cerrahi tedavi yapıldığı ifade edilmektedir². Oysa tedavi başarısızlığı kararına varabilmek için, tedavinin 5-6. ayında balgam yayması ya da kültürde pozitiflik saptanmalıdır¹¹. Bu olgu bize, tedavi rejiminin beşinci aya kadar değiştirilmemesi gerektiğini bir kez daha göstermiştir. Diğer taraftan, steroid alanlarda da paradoks reaksiyon gözlenebilmektedir. Bir diğer önemli nokta da, paradoks kötüleşme gösteren hastaların %95'inin duyarlı suşlarla enfekte olduğudur^{2,3}. Paradoks progresyon tanısının konulmasında diğer olasılıkların (hastanın ilaçlarını düzenli alması, akciğerde başka bir hastalık olmaması, ilaç reaksiyonu olmaması, mikrobiyolojik tanı varlığı) ekarte edilmesi uygun bir yöntem olabilir. Sonuç olarak bu olgu, akciğer tüberkülozu olan hastaların takibinde radyolojik yöntemlerin değil mikrobiyolojik yöntemlerin altın standart olduğunu vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59(8): 704-7.
2. Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during anti-tuberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(11): 803-9.
3. Park JA, Park SS, Park SE. A paradoxical reaction during antituberculosis therapy for congenital tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2009; 13(5): e279-81.
4. Karagoz T, Altinoz H, Senol T, Kula O, Yarkin T, Yazicioglu O. Paradoxical response to antituberculous therapy. *Turkish Respiratory Journal* 2003; 4(1): 17-20.
5. Sivrel Arısoy A, Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Borand H, Selçuki M. Tedavi sırasında intrakraniyal tüberkülozların paradoksal yayılımı: Olgu sunumu. *İnfeksiyon Dergisi* 2002; 16(1): 103-8.
6. Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, Birengel S, Sözen TH. Pott hastalığı tedavisi sonrasında tüberküloz gelişen olgu. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17(1): 89-91.
7. Lee LP, Chiu WK, Chan HB. Enlarging tuberculous lymph node despite treatment: improving or deteriorating? *HK J Paediatr* 2009; 14(1): 42-5.
8. Cheng SL, Wang HC, Yang PC. Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(12): 1290-5.
9. Curvo-Semedo L, Teixeira L, Caseiro-Alves F. Tuberculosis of the chest. *Eur J Radiol* 2005; 55(2): 158-72.
10. Gonlugur U, Bakici MZ, Gonlugur TE, Hasbek M. Resistance rates to anti-tuberculosis drugs in Sivas province. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41(3): 459-63.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. 2003, Rekmay, Ankara.