

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KÜLTÜR İLE TANISI DOĞRULANMIŞ EKSTRAPULMONER
TÜBERKÜLOZ VAKALARINDA TAKİP VE TEDAVİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sibel ALTUNIŞIK TOPLU
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Üner KAYABAŞ**

MALATYA-2011

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KÜLTÜR İLE TANISI DOĞRULANMIŞ EKSTRAPULMONER
TÜBERKÜLOZ VAKALARINDA TAKİP VE TEDAVİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sibel ALTUNIŞIK TOPLU
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Üner KAYABAŞ**

TEŞEKKÜR

Birlikte geçirdiğimiz uzmanlık eğitim sürecinde büyük emekleri olan değerleri hocalarım; Doç.Dr. Yaşar BAYINDIR, Doç.Dr. Yasemin ERSOY, Yrd. Doç. Dr. Funda YETKİN'e,

Hem eğitim sürecimde, hemde tez hazırlama döneminde büyük yardımları ve desteğini gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Üner KAYABAŞ'a,

Uyum içinde birlikte çalıştığımız doktor arkadaşlarım, hemşire, sekreter, personel, biyolog arkadaşlarımın hepsine,

Tez hazırlanması sırasında desteklerinden dolayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Engin AYDIN'a, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç Dr. Barış OTLU'ya, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet GÜL'e, Malatya Verem Savaş Dispanseri Sorumlu Hekimi ve Tüberküloz İl Kordinatörü Dr. Zeynep KAZGAN ARICA'ya

Her zaman desteklerini gördüğüm annem, babam, kardeşim ve eşim Dr. Yüksel TOPLU'ya, ayrıca ihtiyaçlarından özveride bulunan kızım Ayşe'ye,

Teşekkür ederim.

Dr.Sibel ALTUNIŞIK TOPLU

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji	3
2.3. Patogenez	4
2.4. Klinik görünümler	5
2.4.1.Tüberküloz Lenfadenit	5
2.4.2. Miliyer/Dissemine Tüberküloz	6
2.4.3. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu	7
2.4.4. Plevra Tüberkülozu	8
2.4.5. Perikard Tüberkülozu	9
2.4.6. Kas-İskelet Sistem Tüberkülozu	9
2.4.7. Genitoüriner Sistem Tüberkülozu	10
2.4.7.1. Erkek Genital Sistem Tüberkülozu	11

2.4.7.2. Kadın Genital Sistem Tüberkülozu	11
2.4.8. Gastrointestinal Sistem Tüberkülozu	11
2.4.8.1. Periton Tüberkülozu	12
2.4.9. Deri Tüberkülozu	12
2.4.10. Diğer Organ Tüberkülozları	13
2.5. Tanı	13
2.5.1. Aside rezistan boyama (ARB)	14
2.5.2. Kültür Yöntemleri	14
2.5.3. Nükleik Asit Amplifikasyonu	14
2.5.4. Histopatolojik İnceleme	15
2.5.5. PPD (Purified Protein Derivative) testi	15
2.5.6. Quantiferon-TB ve ELİSPOT Testleri	16
2.6. Tedavi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta seçimi ve tanımlar	19
3.2. Mikrobiyolojik incelemeler	20
3.2.1. Örneklerin hazırlanması	20
3.2.2. Aside rezistan boyama	20
3.2.3. Tüberküloz kültürü	21
3.2.4. Antibiyotik duyarlılık testleri	23
3.2.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	24
3.3. Histopatoloji ve sitoloji incelemeleri	25
3.3.1. Örneklerin kasetlenmesi	25
3.3.2. Doku takibi	25
3.3.3. Bloklama	25
3.3.4. Kesit alma	25
3.3.5. Deparafinizasyon	25

3.3.6. Boyama	26
3.3.6.1. Hematoksilen-eosin boyama	26
3.3.6.2. Erlich-Ziehl-Neelsen metodu ile aside rezistan basil boyama	26
3.3.7. Mikroskopik inceleme ve degerlendirme	26
3.4. İstatistiksel Yöntemler	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	60
7. ÖZET	62
8. SUMMARY	64
9. KAYNAKLAR	66
10. EK	76

TABLolar DİZİNİ

	<u>SAYFA</u>
Tablo 1. Ülkemizde PPD testi değerlendirilme kriterleri	15
Tablo 2. Ekstrapulmoner tüberkülozlu hastaların demografik bilgileri	27
Tablo 3. Ekstrapulmoner tüberkülozlu hastaların alt hastalıklarının dağılımı.	29
Tablo 4. Ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların semptomları	31
Tablo 5. Ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların bulguları	33
Tablo 6. Mycobacterium tuberculosis'in kültürde ürediği materyaller	36
Tablo 7. Ekstrapulmoner tüberkülozlu hastaların bazı laboratuvar bulguları	37
Tablo 8. ETB'lu hastaların McCabe sınıflamasına göre alt hastalıklar ile mortalite arasındaki ilişki.	40
Tablo 9. Ekstrapulmoner tüberkülozlu olgulara ait sürekli değişkenlerle mortalite arasındaki ilişki	40
Tablo 10. Ekstrapulmoner tüberkülozlu olgulara ait bazı kategorik değişkenlerle mortalite arasındaki ilişki	41
Tablo 11. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların başvuru sırasındaki BOS bulgularının hastalara göre sonuçları	42
Tablo 12. Santral sinir sistemi tutulumu olan 10 hastanın BOS biyokimyasal inceleme sonuçları	43
Tablo 13. Ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerle ait sonuçları.	43
Tablo 14. Lenf nodu örnekleri incelenen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.	44
Tablo 15. BOS örnekleri incelenen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların,	44

mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.

Tablo 16.	Kas-iskelet sistemi örnekleri incelenen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.	45
Tablo 17.	Deri rnekleri incelenen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.	45
Tablo 18.	Üriner sistem örnekleri incelenen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.	45
Tablo 19.	Genital sistem örnekleri incelenen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.	46
Tablo 20.	Abdominal rnekleri incelenen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.	46
Tablo 21.	Plevral sıvı örnekleri incelenen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.	47
Tablo 22.	Hastaların tutulumlarına göre antitüberküloz ilaç dirençleri	47
Tablo 23.	Antitüberküloz ilaç duyarlılıklarının mortaliteyle karşılaştırılması	47
Tablo 24.	Hastaların tedavi takipleri	50

RESİMLER DİZİNİ

	<u>SAYFA</u>
Resim 1. Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) boyamasında <i>M. tuberculosis</i> .	21
Resim 2. Otomatize kültür sistemi MGIT'te üreme olan ve olmayan hastalara ait kültür tüpleri	22
Resim 3. Lewenstein-Jensen besiyerinde <i>M. tuberculosis</i> kolonileri.	22
Resim 4. <i>M. tuberculosis</i> 'in IS6110 gen bölgesinin 123 bç'lik bölgesine yönelik uygulanan PZR'nin agaroz jelde elektroforez görüntüsü.	24

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADA	adenozin deaminaz
AGP	arabinogalaktan
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
ARB	aside rezistan boyama
BCG	Bacille Calmette Guerin
BOS	beyin omirilik sıvısı
BT	bilgisayarlı tomografi
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DGT	direk gözlem tedavisi
EMB	etambutol
EZN	Ehrlich Ziehl Neelsen
GC	cihaz kontrol
GU	üreme ünitesi
HIV	human immunodeficiency virus
IFN	interferon
INH	izoniazid
LAP	lenfadenopati
LJ	Lowenstein Jensen

LP	lomber ponksiyon
OAKB	ortalama kan arteriyel basınç
mAGP	mikolilarabinogalaktan peptidoglikan
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
MTC	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleks
PPD	purified protein derivate
PZR	polimeraz zincir reaksiyonu
PZA	pirazinamid
RIF	rifampisin
SIRE	streptomisin-izoniazid-rifampisin-etambutol
SM	streptomisin
SSS	santral sinir sistemi
TB	tüberküloz
TDT	tüberkülin deri testi
TU	tüberkülin ünitesi
VSD	verem savaş dispanseri
VSDB	Verem Savaş Daire Başkanlığı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB) genellikle, *Mycobacterium tuberculosis* tarafından oluşturulan, akciğer başta olmak üzere her organı tutabilen bir hastalıktır. Bilinen en eski hastalıklardan biri olan TB, genellikle kronik seyirli sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık granülomlarla karakterizedir. Akciğer dışında yerleşen ve ekstrapulmoner tüberküloz (ETB) adı altında incelenen çeşitli doku ve organların tüberkülozu, birincil enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkabileceği gibi, hızla ilerleyerek akut bir tabloya da yol açabilir (1,2).

Son yıllarda özellikle gelişmiş toplumlarda doğumsal veya “human immunodeficiency virus”(HIV), lösemiler, diabet, alkol ve uyuşturucu bağımlılığının neden olduğu kazanılmış immün yetmezliği olan kişilerin sayısının artışına bağlı olarak TB insidansı tekrar artmaya başlamıştır.

Çalışmamızda hastanemizde, 2004 ile 2010 yılları arasında ETB tanısı kültür ile kesinleştirilmiş olguların yıllara göre dağılımını, klinik formlarını, hastaların demografik verilerini, klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçlarını geriye dönük araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarına göre dünya nüfusunun 1/3'ü TB ile enfektedir (3, 4). Bu nedenle özellikle TB'un endemik olduğu ülkelerde hemen hemen her enfeksiyonun ayırıcı tanısında TB akla gelmelidir. Robert Koch'un 1882'de TB etkenini bulmasına, 1921'de BCG aşısının geliştirilmesine ve 1950'li yılların ortasından bu yana etkili bir şekilde tedavi edilebiliyor olmasına karşılık, bu hastalık tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, önemli bir sağlık sorunu olarak varlığını sürdürmektedir (2, 5).

Gelişmiş ülkelerde gerek hastaların senatoryumlarda izolasyonu, gerekse sosyoekonomik gelişmenin bir sonucu olarak TB olgu bildirimlerinde 1900'lü yılların başlarından itibaren bir azalma başlamış, 1950'lerde kemoterapinin tedaviye girişiyle bu azalma daha da hızlanmıştır.1946'da streptomisin (SM), 1952'de izoniazid (INH)'in kullanıma başlanması ile tüberküloz hastalarının çoğu tedavi edilebilir olmuş, 1970'de rifampisin (RIF)'in de tedaviye girmesiyle çok daha etkili bir tedavi kombinasyonu oluşmuştur (2). 1970'lere gelindiğinde hastalığın eradikasyonunun yakında gerçekleşeceği umuluyordu. Fakat 1985'den itibaren bu ülkelerde hastalık yoksulluğun artması, tüberküloz ile savaşımın gevşetilmesi, dünya nüfusunun ve yaşlı popülasyonunun artması ve özellikle HIV enfeksiyonu gibi immünsuprese hasta kitlesinin artması gibi çeşitli etmenlere bağlı olarak tekrar artmaya başlamıştır. Özellikle gelişmiş ülkelerde 1985'den sonra, kazanılmış

immün yetmezlik sendromu “acquired immunodeficiency syndrome” (AIDS) epidemisiyle birlikte tüberkülozda yeni bir artış gözlenmiştir (6, 7). Ülkemizde de TB endemik bir hastalıktır. TB kontrol çalışmaları 1950 yılında başlamıştır. Bu tarihten sonraki 25 yıllık süreçte TB savaşımının çok iyi organize edildiği görülmüştür (5). TB ile savaşım toplumun sosyoekonomik gelişmesi, hastaların izolasyonu, olgu bulma ve tedavi çalışmaları ile kitlesel “Bacille Calmette-Guerin” (BCG) aşı kampanyaları oldukça etkili olmuştur. Fakat 1970’li yıllarda TB’un artık kontrol altına alındığı izlenimlerinden sonra bu hastalıkla savaşım gevşetilmiştir. “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC), 2005 yıllık kayıtlarına göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’de, ETB formları; %42 lenf bezi, %18 plevra, %11.1 kemik ve eklem, %6.3 santral sinir sistemi, %5.5 periton, %5.2 genitoüriner sistem ve %11.9 diğer bölgeler olarak belirtilmiştir (8).

Tüberküloz, Türkiye’de 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanununa göre bildiri zorunlu bir hastalık olmasına rağmen, Sağlık Bakanlığı bünyesinde olmayan sağlık kuruluşları verilerini düzenli olarak bildirmemektedir. Bundan dolayı Türkiye’deki ETB verileri kısıtlıdır. Verem Savaş Daire Başkanlığı’nın (VSDB) verilerine göre ülkemizde TB insidansı 1965’den 2000’li yılların başına kadar 1980’li yıllar dışında heryıl azalmıştır. 2000 yılından sonra ise ülkemizde TB insidansında hafif bir artma olmuştur. Fakat bu insidans artışı; 2005, 2006 ve 2007 yıllarının TB rakamlarının, verem savaş dispanserleri (VSD)’den her bir hasta için bireysel olarak toplanan verilerle elde edilmesine bağlı olmuş olabilir (9, 10).

Ekstrapulmoner tüberküloz, akciğer dışı TB’un klinik formlarına verilen genel bir isimdir. Türkiye’deki ETB verileri kısıtlıdır. Bu konuda yayımlanmış makalelerde genellikle olgu sunumları ve olgu sayılarının az olduğu derleme serileri şeklindedir. Bununla ilgili olarak ülkemizde VSDB, 2009 raporuna göre, 2006’da kayıtlı ETB hasta sayıları plevra TB 2560, ekstratorasik LAP (lenfadenopati) TB 1913, intratorasik LAP TB 323, gastrointestinal TB 386, genitoüriner TB 327, menenjit-merkezi sinir sistemi TB 184, vertebra TB 187, vertebra dışı kemik eklem TB 233, miliyer TB 130 olarak saptanmıştır (10).

2.2. Etiyoloji

Mikobakteriler, *Mycobacteriaceae* familyasında bulunan tek genustur. Bu familyada zor boyanan, boyandıktan sonrada asit ve alkole karşı boyalarını bırakmayan yani başka bir deyişle asit ve alkole dirençli basil şeklinde bakteriler bulunur. İnsanda TB hastalığını oluşturan bakteriler sıklıkla, *Mycobacterium tuberculosis*, daha az sıklıkta *Mycobacterium bovis* ve *Mycobacterium africanum*’dur. TB basilleri denilince bu bakteriler anlaşılır. *M. tuberculosis* kompleksi içinde insanda hastalık yapan bu bakterilere ek olarak fare TB basili olan *M. microti* de yer almaktadır (11). İnsan, *M. tuberculosis* için tek rezervuardır.

Mikobakteriler hücre duvarlarında taşıdıkları bazı yapı elemanları ile konağın immün cevabını da etkileyerek asemptomatik taşıyıcılıktan, kronik granümatöz, tedaviye cevap vermeyen yüksek mortalite ile seyreden enfeksiyonlara kadar değişen klinik tablolara yol açar (11).

Mikobakterilerin hücre duvarı kompleksinde en iç tabaka plazma membranıdır. Orta tabakanın koru ve duvarın iskeletini arabinogalaktan peptidoglikan (AGP)'ın mikolik asit esterinden oluşan mikolilarabinogalaktan peptidoglikan (mAGP) oluşturur. Mikolik asitlerin dışında çok sayıda farklı polar veya apolar yapıda nonkovalent bağlı lipid ve glikolipidler hücre duvarında yer alır (12).

Mikobakterilerin kapsülünde en dışında polisakkarit proteinler, polisakkaritler ve az miktarda da lipidlerden oluşan kapsül yer almaktadır. Bu yapılar içerisinde alfa-1,4 glukan, bir arabinomannan ve mannan içeren lipomannan ve lipoarabinomannan gibi kapsüller polisakkaritler bulunmaktadır. Mikobakterilerin hücre duvarında gram negatif bakterilerde olan porin proteinleri de bulunur. Polisakkarit içeren lipidler immünojeniktir, polisakkarit yapının verdiği güçlü antijenik özelliğe sahiptir. Fosfatidilinositolün glikozil derivatları mikobakterilerle konak arasındaki immünolojik ilişki yaşamada önemli rol oynarlar. Kapsül, bakterinin patojenitesinde rolü büyüktür. Kapsülde lokalize olan enzimler oksijen radikallerini detoksifiye eder ve mikroorganizmanın korunmasında son derece etkilidir. Kapsülde bulunan toksik lipidler ve temasla aktive olan diğer litik maddeler makrofaj aktivasyonunu ve lenfosit proliferasyonunu engeller. Mikobakterilerin bu olağan üstü hücre duvarı yapıları bu bakterileri diğer bakterilerden ayırt eden intrasellüler yaşam ve kronik enfeksiyon yapma, asit ve alkali ortama direnç, antibiyotiklere direnç, dezenfektan, enzimler, serbest radikaller gibi kimyasal toksik maddelere direnç özelliğini kazandırmaktadır (12-17).

2.3. Patogenez

Tüberkülozda en sık akciğer tutulumu olmakla beraber, hastalığın vücutta herhangi bir organa yerleşebilmesi, tanı ve tedavisindeki güçlükler akciğer dışı TB'ü önemli bir problem haline getirmektedir. TB tüm dünyada her yıl 1.3 milyon yeni olgu ve 450.000 ölüme neden olmaktadır (18). TB basilinin genellikle ilk yerleştiği yer akciğer dokusudur. Buradan kısa süre içerisinde lenf nodlarına taşınır. Sıklıkla hücreli immünite bakteriyi eradike eder veya yayılımını sınırlayarak klinik bulgu vermeyen bir odak oluşur. "Primer kompleks" adı verilen bu yapının oluşumu sırasında veya ilerleyen dönemde immün sistemin herhangi bir nedenle baskılanması sonucu basiller kan dolaşımına geçerek akciğer dışı bir organa geçebilir.

Lenfohematojen yol dışında enfeksiyon bir odaktan diğerine komşuluk yolu ile de yayılabilir ve burada latent olarak kalabilir. Tutulum gösteren organ ve sistemlere göre latent dönemin süresi değişmektedir. Bu süre plevra ve meninks TB'unda üç ay olmak üzere en kısa süre olarak belirlenirken, genitoüriner sistem TB'unda 10 yıla kadar uzayabilmektedir (19).

2.4. Klinik Görünümler

2.4.1. Tüberküloz Lenfadenit

Lenfadenit, ETB'un en sık görülen formudur. Servikal adenopati en sıktır, ancak inguinal, aksiler, mesenterik, mediastinal, ve intramamariyal tutulumların hepsi tanımlanmıştır (20, 21). Her ne kadar önceleri, çocukluk çağı hastalığı olarak düşünülse de, lenfadenit, yirmili yaşların başı ile kırklı yaşlar arasında pik yapar. HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda tipik olarak, kronik, hassas olmayan lenfadenopati ile karakterizedir (22-25). HIV enfeksiyonu birlikteliğinde genellikle birlikte ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gözlenir (26, 27). Lenf nodları; ayrı, sert ve hassas olmayan; zamanla nodların birleşmesi ile görülebilir hale gelir. Eğer tedavi edilmezse, nodlar fluktuasyon verebilir ve sinüs yolu oluşturarak spontan olarak drene olabilir. Deriye penetrasyon sonucu kronik fistüle lezyon ortaya çıkar. Retrofarengeyal ve retroözefagiya apsel gelişebilir (28).

Hastaların çoğu, pozitif tüberkülin deri testi (TDT), normal göğüs radyografisi sonucuna sahiptir (21-23). Seçilecek tanısal prosedürler; lenf nodlarının eksizyonel biopsisi ile birlikte histoloji, aside dirençli boyama (ARB) ve mikobakteriyel kültürdür (24, 25). İnce iğne aspirasyon biopsisinin faydası, HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda değişkendir. HIV enfeksiyonu olan hastalarda, yüksek bakteriyel yük nedeni ile sonuç çok daha güvenilirdir, bu hastalarda başlangıç tanısal işlemler sırasında yapılmalıdır (25). Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), *Mycobacterium tuberculosis* için ince iğne aspirasyon örneklerinde testin duyarlılığını artırır. Ayırıcı tanıda lenf bezinin akut bakteriyel enfeksiyonları, aktinomikoz, mantar enfeksiyonları, kedi tırmığı hastalığı, enfeksiyöz mononükleoz, maligniteler, toksoplazmoz akla getirilmelidir (29).

Antitüberküloz tedavi sırasında, mikobakterilerin öldürülmesi sonucu görülen bir immün yanıt olarak lenf nodlarında büyüme ve yeni lenf nodları gözlenebilir. Benzer bir fenomen; antiretroviral tedavinin birlikte başlandığı HIV enfeksiyonlu hastalarda, immün rekonstitüsyonun bir sonucu olarak görülebilir. Lenf nodu eksizyonu genellikle endike

değildir. Lenf nodları fluktan ve drene olmaya hazır olduğunda, aspirasyon veya insizyon ve drenaj faydalı görülebilir (9).

2.4.2. Miliyer/Dissemine Tüberküloz

Miliyer TB terimi, adını ilk olarak patolojik görüntüsü sarımsı darı tanesine (“millet seeds”) benzeyen granulom odaklarından almıştır. Şimdi ise herhangi progresif dissemine TB’u tanımlayabilir (2). TB basillerinin yoğun bir hematogen yayılımla vücuda dağılması ve birçok organda çok sayıda granulom gelişmesi dissemine TB’a sebep olur. Birçok organ tutulabilir. Bu patern tüm TB olgularının %1-3’ünde görülebilir (30, 31). Hastalık primer hastalıkta yayılım veya tedavi edilmemiş olgularda yıllar sonra görülebilir. Miliyer hastalık, AIDS ve pulmoner TB hastalarının %10’unda, AIDS ve ETB hastalarının %38’inde görülür (27, 31). Primer enfeksiyon sırasında, az sayıda TB basili lenfohematojen yolla dolaşıma geçer, oksijenizasyonun iyi olduğu karaciğer, dalak, kemik iliği ve beyin gibi organlara yerleşir. Primer enfeksiyon sırasında lezyonların iyileşmemesi ve ilerlemesi veya sessiz birer odak haline gelen bu lezyonların ileri dönemlerde tekrar aktive olması, kazeöz materyalin venlere açılması sonucu akut miliyer TB oluşur (32). Akut miliyer TB, kemoterapi öncesi dönemde daha çok çocuklarda ve tedavi edilmemiş kronik organ TB’lu olgularda gözlenmekteydi. Son yıllarda ise özellikle altta yatan bir hastalığı olan veya immunsupresif tedavi alan, ileri yaştaki hastalarda görülmektedir (33, 34).

Klinik tablo yaşlılarda sinsi başlayabileceği gibi özellikle çocuklarda akut başlangıç gösterebilir. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi yorgunluk gibi özgül olmayan semptomlar vardır. Organ tutulumları olduğunda, baş ağrısı, plöretik göğüs ağrısı, karın ağrısı gibi lokalize semptomlar ortaya çıkar. Fulminan hastalık durumunda, septik şok, akut respiratuar distres sendromu ve çoğul organ yetmezliği tanımlanmıştır (9).

Miliyer TBun tanısı zordur. Tanıda, akciğer filmi, deri testi, balgam ve vücut sıvılarının (mide suyu, plevra, periton, eklem ve perikard) analizi, gerekirse akciğer, plevra, karaciğer, periton ve kemik iliği biyopsileri yapılmalıdır (28, 34-36). Göğüs grafisi veya BT (bilgisayarlı tomografi) de hastaların %85 inden fazlasında akciğerlerde yaygın çok sayıda 2-3 mm’lik nodüller görülür (24, 37). Yaygın laboratuar bulguları, normokrom anemi, lökopeni veya lökositoz, sedim yüksekliği ve hiponatremidir (20, 38). TDT (tüberkülin deri testi) pozitifliği %28-84 arasında bulunmuştur (39, 40).

2.4.3. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

Santral sinir sistemi (SSS) TB'ü; aktif TB olgularının %1'ini oluşturur. Primer pulmoner enfeksiyonun hematojenez yayılımı sonucu, beyinde ve spinal kordda küçük subependimal ve subpial odaklar oluşur (41, 42). TB menenjit (en sık prezentasyon), intrakranial tüberküloz, spinal TB araknoidit olmak üzere farklı klinik tablolar görülebilir. Menenjit, subependimal tüberkülozün subaraknoid alana rüptürü sonucu inflamasyonun yayılması sonucudur (20, 43). Araknoidit oluşumu hem kranial sinir ve damarları etkileyerek, kranial sinir palsi ve kranial hidrosefaliye neden olabilir. Kranial vaskülit, fokal nörolojik defisitlere neden olabilir. Tüberküloz proteinlere hipersensitivite, meningismus ve tipik beyin omirilik sıvısı (BOS) bulgularına sebep olabilir. Tüberkülozlar, yer kaplayıcı bir lezyon gibi davranabilirken, serebral ödem; bilinç bulanıklığı, nöbet ve intrakranial basınç artışına sebep olur (20, 44).

Nörolojik tutulumu göre klinik üç evrede sınıflandırılır:

Evre 1. Bilinç açık, fokal nörolojik semptom ve hidrosefali yok.

Evre 2. Konfüzyon ve fokal nörolojik bulgular; kranial olabilir.

Evre 3. Stupor veya belirgin parepleji, hemipleji olabilir.

Tüberküloz menenjitin ortaya çıkmasında direk hematojenez yayılımdan çok subependimal tüberkülozün subaraknoid aralığa rüptürü görülür (2). Başlangıç fazda iki ile üç haftalık dönemde kırılgılık, baş ağrısı, ateş ve kişilik değişikliklerini uzamış baş ağrıları, meningismus, kusma, konfüzyon ve nörolojik bulgular takip eder. Eğer tedavi edilmezse, stupor ve koma gibi mental durum bozukluklarına gidebilir (20, 45). Atipik prezentasyonlar; piyojenik menenjit benzeri hızlı bir progresyon, demansı taklit eden hafif kognitif bozukluklar ve bir ensefalit sendrom hakimiyetini düşündürebilir.

Tanıda BOS incelemesi gereklidir. BOS'ta lökosit artışı (10-1000 hücre/mm³, çoğunlukla lenfositler), protein artışı (100-500 mg/dl), BOS/plasma glukoz <%50 olarak saptanır (41, 46-48)

BOS'ta ARB, hastaların %10-90'ında pozitiftir (20, 44, 45). Erişkinlerde pozitiflik %80'lere ulaşmakta, çocuklarda bu %15-20'ye düşmektedir (41, 49, 50). Pozitif BOS yayma ve kültürü için; alınan BOS'un 6 ml'den fazla olması, tekrarlayan lomber ponksiyonların yapılması önerilmektedir (46, 51).

M. tuberculosis için BOS kültürü vakaların %45-90'ında pozitiftir. Fakat kültürde etkenin üremesi konvansiyonel yöntemlerle 4-6 hafta sürer. Otomatize kültür yöntemlerinde

1-3 haftada üreme olur. PZR duyarlılığı %56, özgüllüğü %98'dir, bu sebeple negatifliği TB menenjit tanısını dışlamaz (52). Yüksek BOS adenozin deaminaz (ADA) düzeyi tanıyı destekler. Kontrastlı beyin tomografisi veya beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de, basiler araknoidit, infark, hidrosefali veya tüberkülomlar saptanabilir (53).

2.4.4. Plevra Tüberkülozu

Plevra TB'ü erişkin ve yaşlı hastalarda eksüdatif plörezinin en önemli nedenidir (54). Genç erişkinlerde ve adölesanlarda geçirilmiş TB enfeksiyonunun sekeli olarak görülüp, subplevral yerleşimli TB odaklarının plevral aralığa açılmasıyla oluşur. Son yıllarda plevra TB'ü ileri yaşta klasik reaktivasyon TB'ü olarak görülmektedir (54, 55). Amerika' da plevral TB tüm TB vakalarının %5'i kadardır (20, 56). TB efüzyon, erken primer enfeksiyon sonrası, kronik pulmoner veya miliyer TBu takip edebilir. Plevral TB sıklıkla öksürük, plöretik göğüs ağrısı, ateş ve dispnenin eşlik ettiği akut bir hastalıkla karakterizedir (56).

Göğüs radyografisi tipik olarak azdan ileri seviyeye, unilateral plevral efüzyon ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %20'si eşlik eden pulmoner lezyonlar vardır (20, 57). Toraks bilgisayar tomografisi (BT), düz grafide açık olmayan lenfadenopati, pulmoner infiltrasyonlar veya kavitasyonları gösterebilir. 1 cm'den fazla plevral kalınlaşma örneklerin birçoğunda görülmektedir (58).

Plevral sıvı, lenfosit hakimiyeti (BK' nin %50 den fazlası) olan eksüdatif vasıftadır (24, 57). Semptomların iki haftadan kısa süredir görüldüğü hastalarda başlangıçta nötrofil hakimiyeti görülebilir. Plevral sıvıda glukoz ve pH düşük veya normal olabilir. Hastada TB'a bağlı ampiyem görülmedikçe plevral sıvıda ARB nadiren pozitifdir (vakaların %5'i) . Plevral sıvı kültürü vakaların %40'ından azında pozitifdir. Plevral doku örneklerinde (kazeifiye granülom, ARB ve kültür) birlikte duyarlılık analizleri %90'dan fazladır (57). TDT hastaların üçte ikisinde pozitifdir. Plevral sıvıda; ADA, interferon gama, ve lizozim gibi biokimyasal markerler faydalı olabilir. Yapılan bir çalışmada; ADA düzeyinin 47 U /L den yüksek olması TB efüzyonların %99'undan fazlasında saptanmıştır. TB'un ABD gibi düşük prevelansta görüldüğü ülkelerde plevral sıvıda düşük düzey ADA yüksek negatif prediktif değere sahiptir. TB plörezinin dışlanmasında kullanılabilir (59, 60). Plevral sıvıda, *M. tuberculosis* için PZR %80 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahiptir. TB plörezi medikal tedaviye iyi yanıt verir ve 6-12 hafta içinde plevral sıvının resorbsiyonu ile sonuçlanır. Efüzyon tedavisiz resorbe olabilir ancak sonrasında TB tekrarlar. Bronkoplevral fistül, ampiyem ve fibrotoraks nadir komplikasyonlarıdır (61).

2.4.5. Perikard Tüberkülozu

Genellikle *M. tuberculosis* ile enfekte mediastinal veya hiler lenf bezinin perikard aralığına rüptürü sonucu TB perikardit gelişir. TB perikardit, mediastinal nodlar, akciğerler, omurga, sternum direk yayılımı veya miliyer yayılım sırasında görülebilir. Başlangıç ani veya sinsi olabilir. Göğüs ağrısı, dispne ve ayak bileği ödemi gibi semptomlar görülebilir. Muayenede kardiomegali, taşikardi, ateş, perikardial 'rub', pulsus paradoksus, distandü boyun venleri bulunabilir. Perikardiyal biopsi, tek başına perikardiyal sıvıya göre kesin tanıda daha değerlidir (62). Ekokardiyografide çoklu yerleşim gösteren efüzyon görülmesi TB akla getirmelidir (28, 34). Olguların %75- 100'ünde TDT pozitifdir. Perikardiyal sıvıdan alınan örnekte basil görülme oranı düşükken, kültürde %25-60 arasında üreme saptanmaktadır (32). ADA seviyesinin tanısal değeri net olarak belirlenememiştir. PZR tanıda yardımcı olabilir (28). HIV pozitif hastalarda erken dönemde perikard TB gelişebilir (63).

2.4.6. Kas-İskelet Sistem Tüberkülozu

Kas iskelet sistem TB'u, ETB vakalarının %35'ini oluşturabilir. İskelet TB'u en sık omurga, takiben ağırlık binen eklemlerde TB artrit ve ekstraspinal TB osteomyeliti görülür (64-66). Hematojen veya daha nadiren yakın bir odaktan lenfatik yayılım sonrası ortaya çıkar. İskelet TB'unun en sık görüldüğü bölge vertebral kolonun tutulduğu "TB spondilit" veya "Pott" hastalığıdır.

Spinal TB (Pott hastalığı) en yaygın olarak torasik vertebraları tutar. En sık alt torakal vertebralar tutulur, bunu lomber, servikal ve sakral vertebralar izler. Enfeksiyon, vertebra gövdesinin anteroinferior yüzünde, intervertebral disk ve komşu vertebralarda destrüksiyon ile başlar. Anterior sıkışma (kamalaşma), komşu vertebra gövdesinde angulasyon ve disk aralığında obliterasyon, klasik radyografik görüntünün ve klasik spinal prominensin (gibbus) nedenidir. Yüzey ve komşu dokulara yayılım sonucu paraspinal ve psoas absesi gelişebilir. Hastalar lokal ağrı, konstutisyonal semptomlar ve kord basısına bağlı parapleji ile gelebilir (65, 66).

Eklem TB, yavaş ilerleyen, diz veya kalçanın progresif monoartriti şeklinde görülebilir. Prezantasyon, ağrıya bağlı yavaşlama, eklem şişliği ve hareket kısıtlılığı ile karakterizedir. Sinüs drenajı ve abseler kronik vakalarda görülebilir. Sistemik semptomlar

genellikle yoktur. Radyografik değişiklikler nonspesifiktir, yumuşak doku şişliği, jukstartikuler osteopeni, eklem aralığında daralma ve subkondral erozyonları iğerir (66).

TB spondilitte paraspinal abseler %50 veya daha fazla oranda görülür (28). İlerleyen hastalık retrofarengeal boşluğa, akciğere, psoas kasına, perine veya gluteal bölgeye ve spinal kanala yayılabilir. İyileşme sürecinde fibröz doku ve kalsifikasyon oluşur (67). Araknoidit, vaskülit veya basıya bağlı iskemik değişiklikler sonucu parapleji, spastisite, derin tendon reflekslerinde artma, ęeřitli derecelerde motor bozukluklar, mesane ve anorektal fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir (28, 33, 34, 68).

Ekstraspinal TB osteomiyeliti sıklıkla lokal ağrı ile karakterizedir, herhangi bir kemiği tutabilir. Komşu yapıların tutulumu, karpal tünel sendromu, tenosinovit, ve fasiyal palsi gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilir (68).

Göğüs radyografisi, osteoartiküler TB'lu hastaların yarısında pulmoner hastalığı gösterir ancak aktif pulmoner hastalık nadirdir. MR, kemik destrüksiyonunun derecesi ve yumuşak dokulara yayılımı, komşu yapılara geçişi (rn. spinal kord) ayırt etmede yardımcı olabilir (64).

Mikobakteriyel kültür için sinovyal sıvının artrosentezi, TB artritli hastaların %80'ine varan pozitif sonuçlar verebilir. Sinovyal biopsi aynı zamanda tanısız olabilir. Histolojide kazeifiye granülomlar veya pozitif mikobakteriyel kültür görülür. Kültür için kemik biopsisi ve histoloji TB osteomiyelit tanısı için gereklidir (65, 66).

2.4.7. Genitoüriner Sistem Tüberkülozu

Üriner Sistem TB'u, genellikle hematogen yayılım ile gelişir (69, 70). Üriner TB'da, ağrılı ve sık idrara çıkma %30-35, yan ağrısı %10-26,5 önde gelen semptomlardır. Ateş, halsizlik ve belirgin hematüri %17,6-27 oranlarında görülür. Böbrek tberklozunda steril pyri %36-46, hematüri %10-12 ve proteinüri en sık saptanan idrar bulgularıdır (70). Böbrek TB'unda hastalık genellikle tek taraflı olmasına rağmen mikroskopik değişiklikler çift taraflıdır.  sabah üst üste alınan idrarda *M. tuberculosis* için kültür pozitifliği %80-90'dır (28). İdrar kültürü negatif olan şüpheli olgularda böbrek biopsi materyalinin sitolojik incelemesi ve kültürü ile tanı konabilir. Nefroktomi, persiste yan ağrısı ve ya hipertansiyonu olan hastalarda nadiren endikedir. Böbrek fonksiyonları, TB'a bağlı interstisyel nefrit gelişimi haricinde korunmuştur (71).

2.4.7.1. Erkek Genital Sistem Tüberkülozu

Erkek genital sistem TB, genellikle renal TB ile ilişkilidir. TB basilinin lenfohematojen yolla yayılması veya böbrekteki enfekte odaktan direkt yayılım sonucu gelişir. Olguların %80'inde birlikte böbrek tutulumunda vardır. İnsidans sırasına göre prostat, seminal vezikül, epididim ve testisler tutulabilir (28, 33, 35). Hastalar genellikle skrotal kitle ile prezente olur ve tanı cerrahi ile konur. Oligospermi yaygındır ve persistan olabilir. Ejakülat volümü, sperm sayısı ve motilitenin azalması sonucu infertilite gelişir (35).

2.4.7.2. Kadın Genital Sistem Tüberkülozu

Bayanlarda genital TB endosalpinklerde başlar ve peritoneum, endometrium, overler, serviks ve vajinaya yayılabilir (71). Hemotojen yolla oluşan bir TB odağının diğer genital organlara yayılımı sonucu oluşur. Endometriyum %50, overler %30, serviks %5-15 ve vajen %1 oranında tutulur (28). Hastalar pelvik ağrı, infertilite, ve vajinal ağrı ile başvurabilir. Genital TB'un tüm formlarında, medikal tedaviye cevap çok iyidir, büyük tuboovaryan abse varlığında cerrahi gerekebilir (72). Servikste granüloamatöz ülsere kitleler karsinom ile karışabilir (28).

2.4.8. Gastrointestinal Sistem Tüberkülozu

Tüberküloz enterit, enfekte balgamin yutulması, kontamine yiyeceklerin sindirilmesi, hematojen yayılım ve komşu organlardan direkt yayılım sonucu oluşabilir. İntestinal lezyonlar ülseratif (en yaygın), hipertrofik veya ülserohipertrofik olabilir. Semptomlar; abdominal ağrı, diyare, kilo kaybı ve ateştir. Melena, rektal kanama, ve aynı zamanda abdominal hassasiyet olabilir. Hastaların %25-50'sinde sağ alt kadranda bir kitle palpe edilebilir (73).

En sık ileum ve ileoçekal bölge tutulur. Daha sonra sırasıyla kolon, apendiks ve jejunum, rektum, duodenum, mide ve özefagus yerleşimi görülür. Komplikasyonlar; obstrüksiyon, perforasyon ve fistül oluşumudur. Rektal lezyonlar genellikle anal fissür, fistül veya perirektal abseler şeklinde görülür (24). Genellikle batında palpe edilebilen bir kitle vardır. Anal bölge TB ülsere lezyonlara, fistül ve perirektal abselere yol açabilir (28, 33, 74) Baryum kontrast ve kolonoskopi ülserleri, striktürleri, deforme çekumu, ileoçekal valv

bozukluğunu veya fistülleri gösterebilir. Abdominal BT, ekstralüminal patolojileri özellikle lenfadenopatileri saptayabilir (73, 74).

Tüberküloz enteriti, Crohn hastalığından ayırmak çok önemlidir. Çünkü TB enteritli hastada immünsüpresif tedavinin başlaması diseminasyona neden olabilir. Abdominal TB'lu hastaların akciğer grafilerinde %25-39 oranında geçirilmiş TB ait bulgular saptanmıştır. Kesin tanı, kolonoskopi veya laparotomi ile alınan biopsi materyalinin kültürü ve histopatolojisi ile konulur. TB enteritin ayırıcı tanısı; Crohn hastalığı, amibiyaz, neoplazmlar, Yersinia enfeksiyonu ve aktinomikozu içerebilir (73).

2.4.8.1. Periton Tüberkülozu

Hematojen yolla, TB salpenjit, intestinal, abdominal lenf bezi TB gibi komşu bölgelerden direk yayılımla veya miliyer TB sırasında gelişir. Hastalarda genellikle eşlik eden plevral efüzyon bulunur (28). Periton TB'unda uzun süreli karın ağrısı, karında şişlik, ateş, kilo kaybı gibi şikayetler vardır. Seröz ve plastik tip olarak görülebilir. Daha nadir görülen plastik tipte abdominal bir kitle vardır. Seröz tip ise asit ile ortaya çıkar. Eş zamanlı peritonit bulguları bulunabilir veya bulunmayabilir. Akut bakteriyel peritonit gibi başlayabileceği gibi rutin herni tamiri için opere edilirken tanı alan hastalarda bildirilmiştir (76). Periton dializ hastalarında tedaviye yanıt vermeyen peritonit tablosunun ayırıcı tanısında da periton TB düşünülmelidir (77). TB peritonitte periton sıvısı eksüda karakterindedir. Hücre sayısı 500-2000 /mm³ arasındadır. Lenfosit hakimiyeti mevcuttur. ARB nadiren görülür. 1 litre periton sıvısının santrifüjü, TB kültürü ve ARB'nin saptanma şansını artırır (78). Kültür pozitiflik oranı ise %25'tir. Asit sıvısında ADA aktivitesinin ölçülmesinin tanısal duyarlılığı %85, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir (79). TB peritonitte gama interferon (IFN) seviyesinin yüksek olmasının tanısal değeri bulunmaktadır (80). PZR tanıda yardımcı olabilir (28).

2.4.9. Deri Tüberkülozu

Çeşitli klinik şekiller tanımlanmıştır. Daha önce *M. tuberculosis* ile karşılaşmış hastalarda yaygın deri lezyonları veya TB şankırı oluşur. Duyarlı hale gelmiş hastalarda ise lupus vulgaris veya TB verrukoza kütis gelişir. TB'a bağlı gelişen diğer lezyonlar arasında liken skofulosorum, papülonekrotik tüberküloid, eritema induratum ve eritema nodozum yer alır. Deri TB'unun en fazla görülen formlarından biri lupus vulgaristir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada 10 yıl içerisinde eritema nodozum tanısıyla izlenen 50 hasta değerlendirilmiş ve

primer TB enfeksiyonu %20 oranı ile etiyolojiden en fazla sorumlu neden olarak rapor edilmiştir (81). Kesin tanı biopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ve kültürü ile konulur (32).

2.4.10. Diğer Organ Tüberkülozları

Tüberküloz bahsedilen tutulumlar haricinde; yumuşak damak, tonsil, dil, larenks, larenks, kulak göz, meme, adrenal bez, torakal ve abdominal aorta tutulumları da yapabilir. Adrenal bez tutulumu sonrası Addison hastalığı gelişebilir (28, 33, 69).

2.5. Tanı

Tüberküloz tanısında birçok laboratuvar teknikleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte yöntemlerin kendi içinde avantaj ve dezavantajları vardır. *M. tuberculosis* izolasyonunda kültür altın standart olarak kabul edilmektedir. Özellikle katı besiyerleri [yumurta bazlı ortamdaki Lowenstein-Jensen (LJ) veya agar bazlı ortamdaki Middlebrook] 10-100 organizma/ml saptayabilmesi ile avantaj sağlar. Koloni morfolojisini gösterir, karışık enfeksiyonu saptayabilir, tür izolasyonu ve duyarlılık testlerinde kullanılabilir. Ancak 3-8 haftalık süre gerektirir. Sıvı besiyerleri, katı besiyerlerine benzer duyarlılık ve özgüllüktedir. Otomatize sistemler işgücünü azaltır. 7-21 günde üremenin saptanması (katı besiyerlerine göre daha hızlı) avantajdır. Ancak koloni morfolojisini gösterememesi, karışık kültürlerin saptanamaması dezavantajdır. ARB, kolay ve ucuz bir yöntem olup kısa zamanda sonuçlanır. Ancak duyarlılığı kültürden düşüktür, pozitiflik için 10.000 organizma/ml gerektirir. Ayrıca *M. tuberculosis*' i diğer mikobakterilerden ayıramaz. Nükleik asid amplifikasyon yöntemleri (örn. PZR) kısa zamanda sonuçlanır. Duyarlılığı ARB ve kültür arasındadır. Ancak ileri laboratuvar teknikleri gerektirir. Yaşayan ve ölü organizma arasında ayırım yapamaz. Tür ayırımı, duyarlılık testleri açısından kültüre ihtiyaç vardır (2).

2.5.1. Aside rezistan boyama (ARB)

Aside rezistan boyama mikobakterilerle özdeşleşmişse de, *Nocardia* gibi bazı diğer organizmalarda aside dirençli boyanma özelliği gösterir. Klinik örneklerde standart boyanma yöntemi Ziehl-Neelsen boyamadır. Bu yöntemde karbol-fuksin ile kapatılan fiske edilmiş materyal ısıtılır, asit-alkol ile dekolore edilerek metilen mavisi ile tekrar boyanır. Bir başka boyama yöntemi de fenolik auramin veya auramin-rodamin ile fluorokrom boyamasıdır. Daha hızlı ve duyarlı bir yöntemdir. Duyarlılık sonuçları ile ilgili çalışmalar da %50-90 arasında oranlar bildirilmiştir (11).

2.5.2. Kültür Yöntemleri

Kültür, klinik örneklerde mikobakterilerin saptanmasında altın standart yöntemdir. Mikobakterilerin kültüründe kullanılan üç tip ortam vardır. Katı yumurtalı (örn. LJ), katı agarlı (örn. Middlebrook 7H11), sıvı broth (örn. Middlebrook 7H12) . Sıvı broth besiyerinde inkübasyon için 1-3 hafta gerekirken, katı besiyerlerinde 3-8 hafta gerekir. %5-10 karbondioksit üremeyi hızlandırır (2). Otomatize hızlı kültür yöntemlerinden “Mycobacterium growth indicator tube” (MGIT) 960 sistemi, BACTEC 460 TB sistemi, BACTEC 9000 MB sistemi, MB/ BACT Myco E SP 2 sistemi gibi sistemler sayılabilir. Bu yöntemlerle mikobakterilerin hızlı primer izolasyonu, “*Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC)” ve TB dışı mikobakterilerin ayrımı ile mikobakterilerin antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının saptanması gerçekleştirilmektedir (82).

2.5.3. Nükleik Asit Amplifikasyonu

Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile mikobakteriyel nükleik asitlerin çoğaltılmasını esas alan çeşitli sistemler oluşturulmuştur. En çok hedef alınan bölge MTC’te bulunan IS 6110 DNA dizisi veya rRNA’nın çoğaltılmasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda kültür altın standart yöntem olarak alındığında, PZR için yüksek sensitivite ve spesivite bildirilmekle birlikte, laboratuvarların %70’inin alınan örneklerde 100000 *M.tuberculosis* bulunduğunda pozitif sonuç verebildiği bildirilmektedir (83). Nükleik asit yöntemlerinin duyarlılığı, ARB ve kültür arasındadır. Pozitif smear örneklerinde nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinin duyarlılığı

%95'e ulaşabilmektedir. Smear negatif örneklerde ise duyarlılık %40-77, özgüllük %95'in üzerindedir (2).

2.5.4. Histopatolojik İnceleme

Tüberkülozda görülen patolojik değişiklikler büyük oranda basil antijen konsantrasyonuna ve aşırı duyarlılık reaksiyonunun derecesine bağlıdır. Yerel antijen yükünün ya da doku hasarlayıcı immün yanıtın fazla olduğu durumlarda eksudatif lezyonlar; antijen yükünün ve doku hasarlayıcı az olduğu durumlarda proliferatif lezyonlar ortaya çıkar. Fakat çoğu vakada bu iki lezyon tipinin bir arada olduğu karışık lezyonlar daha yaygındır (84,85).

Primer enfeksiyonun seyri sırasında akciğer ve diğer dokularda oluşan ilk lezyonları sınırlamak üzere inaktif makrofajlar bu bölgelerde toplanarak granülom oluşum sürecini başlatırlar. Bu granülomlarda merkezde konsantrik kitleler halinde yan yana dizilen makrofajlar ile bunları çevreleyen lenfositler ve fibröz doku bulunur. Zamanla makrofajlar epitelioid hücrelere dönüşürken iki veya daha fazla makrofajın birleşmesi ile "langhans tipi dev hücreler" oluşur. Tipik bir tüberkül; merkezde bulunan (veya bulunmayan) bir kazeöz nekroz alanı, bunu çevreleyen epitelioid hücreler ve langhans tipi dev hücreler, daha dışta monosit ve lenfositler ile en dışta da fibroblastlar bulunur. Epitelioid hücreler, mononükleer hücreler ve fibroblastlardan oluşan bu üç tabakalı yapı TB granülasyon dokusu olarak tanımlanır (84-86).

2.5.5. PPD (Purified Protein Derivative) testi

PPD veya TDT pozitifliği geçmiş veya mevcut enfeksiyonu gösterir. Etkenin alınmasından 8-12 hafta sonra pozitifleşir. Kültürden elde edilen *M.tuberculosis*'in öldürülmesi ile elde edilir. Test için 5 TU (tüberkülin ünitesi) veya 0,1 ml, ön kol iç yüzüne intradermal olarak uygulanır. 48-72 saat sonra oluşan endurasyonun çapı ölçülerek değerlendirilir. Pozitif PPD için değişik gruplarda farklı çaplar kullanılmaktadır:

Kabul edilen değerlerin altındaki endurasyonlara (yalancı pozitiflik) atipik mikobakteri enfeksiyonları veya BCG aşılması yol açmaktadır. Yalancı negatif sonuçlar ise etkin TB'li hastaların en az %20'sinde görülmektedir. Ayrıca protein malnütrisyonu olanlarda, sarkoidozda, viral enfeksiyonlarda, Hodgkin lenfoma, kortikosteroid tedavi almakta olanlarda da yalancı negatiflik görülebilir (88).

Tablo 1. Ülkemizde PPD testi değerlendirilme kriterleri (87).

BCG'lilerde	
0-5 mm	negatif
6-14 mm	BCG pozitifliği
≥15 mm	Pozitif, enfeksiyon mevcut
BCG'sizlerde	
0-5 mm	Negatif
6-9 mm	Şüpheli reaksiyon, 1 hafta sonra test tekrarı, Tekrar sonrasında 6-9 mm negatif, 10 mm üzerinde pozitif
≥10 mm	pozitif

2.5.6. Quantiferon-TB ve ELİSPOT Testleri

Quantiferon-TB (QFT) ve ELİSPOT testleri yeni yöntemlerdir. QFT yönteminde bir gece bekletilen tam kan örneğinde IFN- α miktarı ölçülür. ELİSPOT testinde ise *M. tuberculosis* antijenlerine karşı oluşan T hücrelerinin saptanması esastır (86).

2.6. Tedavi

Tüberküloz tedavisinde amaç; tüberküloz basillerini hızla azaltmak, edinsel ilaç direnci gelişmesini önlemek, nüksleri önlemek için sterilizasyonu sağlamaktır. Erken bakterisidal aktivitenin sağlanmasında en etkiliden başlanarak ilaçlar sıralanacak olursa; INH, EMB, RIF, SM, pirazinamid (PZA) şeklinde sayılabilir. İlaç direncini önlemede en etkiliden başlanarak sıralama yapılacak olursa; INH, RIF, SM, EMB, PZA söylenebilir. Sterilizasyonda en etkiliden başlanarak ilaçlar sayılacak olursa; RIF, PZA, INH, SM, EMB şeklinde sıralanabilir. Tüberküloz tedavisinde temel ilkeler; en etkili ve en kısa süreli tedavi seçilmeli, basillerin duyarlı olduğu kombine ilaçlar kullanılmalı, ilaçlar düzenli bir şekilde ve yeterli sürede kullanılmalıdır. Erişkinde ilaç dozları; INH 5 mg/kg, RIF 10 mg/kg, PZA 15-30 mg/kg, morfozinamid (MZIP) 40 mg/kg, SM 15 mg/kg ve EMB 15-25 mg/kg dozlarında uygulanır (89).

Ekstrapulmoner tüberküloz, kaviter akciğer enfeksiyonlarına göre genellikle tedaviye daha çabuk yanıt verir. Altı ile dokuz aylık rejimler [iki ay INH, RIF, PZA ve EMB ve takip eden dört veya yedi ay INH ve RIF] ETB'un bütün formları için, organizmanın ilk basamak ilaçlara dirençli olduğu bilinmedikçe veya yüksek ihtimalle şüphelenilmedikçe, başlangıç tedavi olarak önerilir (20, 72).

İlk iki ay dörtlü (INH, RIF, PZA ile beraber EMB veya SM) devamındaki 4 ayda da INH, RIF birlikte altı aylık tedavi çoğunlukla yeterlidir. Tedavi süresinin uzatıldığı perikard TB, osteomyelit ve miliyer/dissemine TB da sürenin 12 ay olması önerilmektedir (89). Lenf nodu TB'unun tedavisinde, tedavi sırasında veya sonrasında hastaların %25-30'unda TB antijenlerine karşı gelişmiş reaksiyon sonucu lenf nodunda ağırlı büyüme, süpürasyon, sinüs oluşumu ve yeni ortaya çıkan lenfadenopatiler gözlenebilir. Bu durum tedavi başarısızlığının sonucu olarak değerlendirilmemelidir. Kısa süreli steroid tedavisi faydalı olabilir (28, 35, 69)

Meninkslerin inflamasyonu halinde, hem INH hem de PZA BOS'a eşit düzeyde geçer. RIF'in kan-beyin bariyerini geçişi biraz daha iyi ancak hemen eşit düzeydedir. SSS TB'unda da, INH ve RIF rejimin anahtar ilaçlarıdır. INH, BOS'a serbestçe geçer ve erken bakterisidal aktiviteye sahiptir. RIF BOS'a daha az geçer (plazma konsantrasyonunun %30'u). Fakat RIF dirençli TBM'deki yüksek mortalite, SSS hastalığındaki önemli rolünü desteklemektedir. PZA, BOS'a iyi geçip oral olarak iyi absorbe olsada SSS TB'unda sonuçları iyileştirdiğine dair kesin deliller yoktur. Seçilecek dört ilacın belirlenmesine yönelik kontrollü çalışmalar yoktur. Otörlerin çoğu SM veya EMB'ü önermektedir. Her ikisinde inflamasyon haricinde BOS'a iyi geçmez. Ciddi yan etkileri olabilir. SM gebelerde ve böbrek yetmezliği olanlarda verilmemelidir. EMB optik nöropatiye neden olabilir. BOS'taki farmakokinetiği ile ilgili bilgiler sınırlı olsada florokinolonlar etkili ajanlardır. Florokinolonlardan, gebelerde ve emziren annelerde kaçınılmalıdır. Çocuklarda da uzun süre kullanımı önerilmemektedir. Hastalar en az 12 ay süreyle tedavi edilmelidir (41). Birçok otör, TB menenjitte steroid kullanımını önermektedir. İlk 1-2 hafta süresince prednizon 60-80 mg/gün daha sonrasında semptomlara göre doz azaltılarak 4-6 haftaya kadar devam edilir (2). Kemik ve eklem TB'unda, daha öncede belirtildiği gibi tedavi süresi 12 aya uzatılmalıdır. Takipler sırasında ortaya çıkan araknoidit ve vaskülitte steroid tedavisinin faydası gösterilmiştir (28). Genitoüriner sistem TB'unun tedavisinde genel TB tedavi protokolü haricinde obstrüksiyon ve fibrozisi önlemek amacı ile steroid tedavisi kullanılabilir (28, 33, 69, 70). Gastrointestinal sistem TB'u tedavi süresinin, altı ay ile oniki aylık dönemlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grupta da benzer kür oranları bildirilmiştir (90).

Uygun tedaviye rağmen suboptimal yanıtta; ilaç direnci, uyumsuzluk ve malabsorbisyon olası nedenler arasında düşünölmelidir. Direk gözlem tedavisi (DGT), tedaviye uyumu teşvik etmek için şiddetle önerilmektedir (75, 91).

Tedaviye uyumsuzluk, ilaç direnci ve yan etkileri gibi olumsuzluklar haricinde tedavi sırasında problem oluşturabilecek başka bir durum ise paradoksik reaksiyonlardır. Bu durum antitüberküloz tedavinin başlangıç döneminde iyileşme gösteren hastalarda tedavi öncesindeki lezyonların klinik olarak ve beraberinde radyolojik olarak kötüleşmesi ya da yeni lezyonlar gelişmesidir. Özellikle HIV ile enfekte hastalarda antiretroviral tedavi ile eş zamanlı olarak antitüberküloz tedavi verilmesi sırasında sık bildirilen bir fenomendir (92). Bu durumdaki hastaların steroid tedavisinden fayda gördüğü bildirilmiştir (93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve tanımlar

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2004-2010 yılları arasında gönderilen akciğer dışı örneklerden *M. tuberculosis* üremesi saptanan hastalar tez olguları olarak seçildi. Hastaların demografik bilgileri, şikayetleri, muayene bulguları, biyokimya, patoloji ve mikrobiyoloji laboratuvarı bulgularına retrospektif olarak değerlendirilmek üzere, hasta dosyalarından ulaşıldı. Uygulanan tedaviler ve tedavi takipleri hastanemizdeki hasta dosyalarından ve Malatya'daki VSD kayıtlarından elde edildi. Bu bilgiler "Kültür ile Ekstrapulmoner Tüberküloz Tanısı Doğrulanmış Hastalarda Tanı ve Tedavi" olgu formuna kaydedildi.

Ateşin 36°C'nin altında saptanması hipotermi, 38°C'nin üzerinde saptanması ateş yüksekliği olarak değerlendirildi. Hemoglobinin erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl'nin altında olması anemi olarak değerlendirildi. Kan basıncı, ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) olarak kayıt edildi. OAKB, sistolik kan basıncından diastolik kan basıncı çıkartılıp üçe bölünerek diastolik kan basıncıyla toplanması ile hesaplandı. OAKB'nın normal değeri 70-100 mmHg arasında alındı.

Hastaların tedavi süreçleri aşağıdaki şekilde tanımlandı:

Tedaviyi tamamlayan hasta: Önerilen antitüberküloz ilaçları düzenli ve hekimin önerdiği süre kullanan hasta.

Tedavisi devam eden hasta: Önerilen antitüberküloz ilaçları düzenli kullanan ancak hekimin önerdiği tedavi süresini, 01.07.2011 tarihinde henüz tamamlamayan veya tedavisi devam ederken ölen hasta.

Nakil giden hasta: Önerilen antitüberküloz ilaçları düzenli kullanmaya başlayan ve başka bir VSD bölgesine gittiği için, tedavisini gittiği yerde sürdüren ve tedavi sonuçlarına ulaşılamayan hasta.

Tedavi sonucuna ulaşılamayan hasta: Önerilen antitüberküloz ilaçları kullanıp kullanmadığı ve prognozu hakkında bilgiye ulaşılamayan hasta.

Tedavi başlanamadan ölen hasta: Hasta ölmeden önce alınan örnekte, *M. tuberculosis*'nin üremesinin hasta öldükten sonra saptandığı hasta.

3.2. Mikrobiyolojik incelemeler

3.2.1. Örneklerin hazırlanması:

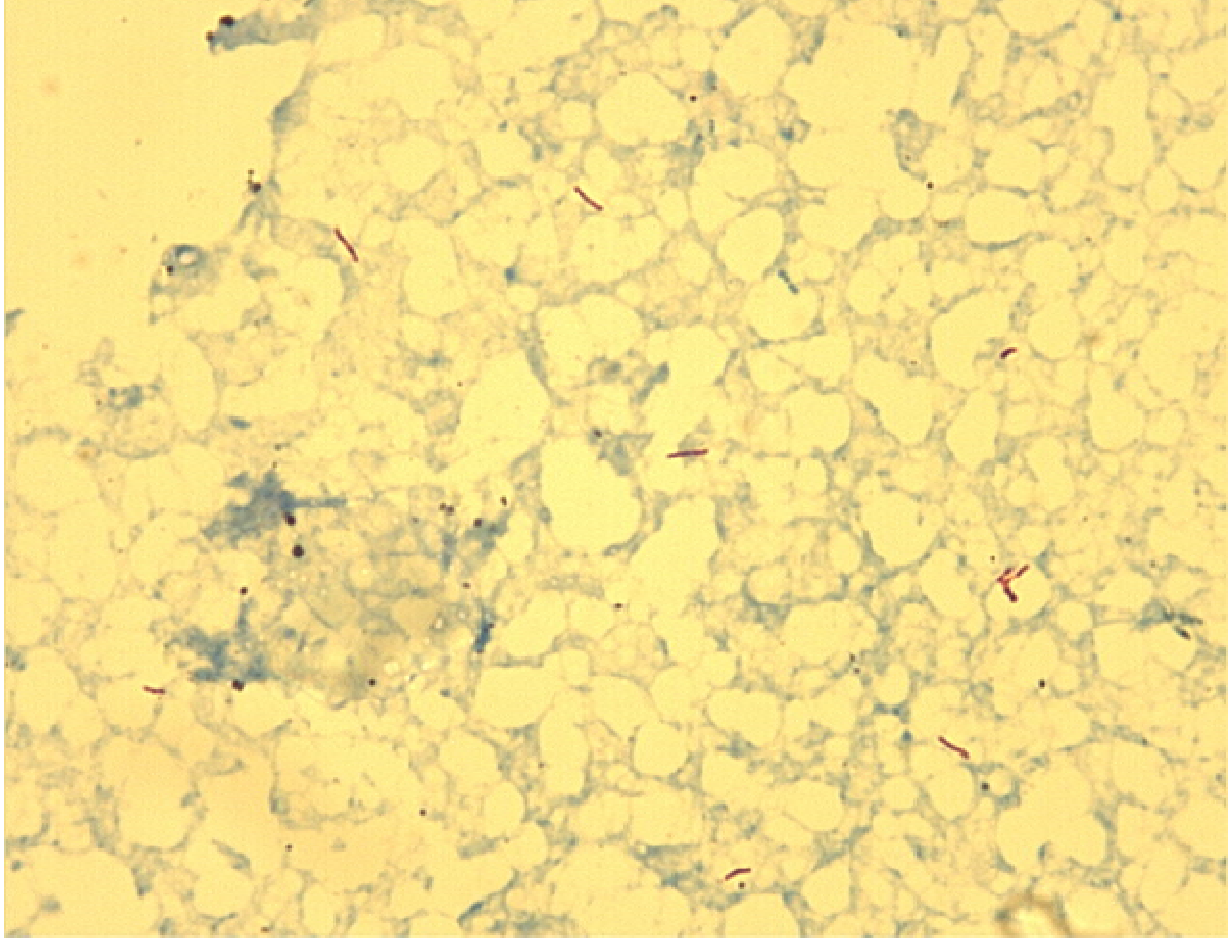
Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na TB tanısı için gönderilen her örnek, öncelikle ekstrapulmoner orjinliler olarak ayrıldı. Genel olarak, işleme alınacak tüm örnekler, işleme alınması gecikecekse buzdolabında saklandı. Örneklerin dondurulmamasına ve içinde dezenfektan bulunan kaplarda saklanmamasına özen gösterildi. Çalışmanın tüm aşamalarında eldiven giyilmesine, işlemin kabin içinde yapılmasına ve işlem bittikten sonra kabinin dezenfektan ile temizlenip ultraviyole ile kontaminasyonun önlenmesine dikkat edildi. ARB ve kültür çalışmaları için, numunenin dekontaminasyon ve homojenizasyonu amacı ile öncelikle gelen numunenin miktarı kadar üzerine NALC-NaOH çözeltisi ilave edildi. Oda ısısında 20 dk ara ara vortekslendi. Numunenin üzerine 50 ml'ye tamamlayacak kadar fosfat tamponu çözeltisi eklendi ve tekrar vortekslendi. Santrifüjde 3800 rpm de 20 dk santrifüj edildi. Üzerindeki sıvı döküldü, dipteki peletin pH'sı 7 olacak şekilde HCl ve NaOH ile ayarlandı. Uygun pH'ya ulaşıldığında ekim ve diğer işlemlere geçildi. 100 mikrolitre LJ besiyerine, 500 mikrolitre "mycobacteria growth indicator tube"(MGİT) besiyerine ekim yapıldı. 100 mikrolitre lama damlatılarak ARB hazırlandı, 1 ml PZR için ayrıldı.

3.2.2. Aside rezistan boyama:

Temiz lama yayıldıktan sonra alkol ile tespit edilen preparatın üzeri karbolfuksin boyası ile kaplandı, buhar çıkıncaya kadar alttan ısıtıldı. Boyanın kaynamamasına dikkat edildi. 3-5 dakika bu işleme devam edildi. Preparatın soğuması beklendi. Sonrasında boya dökülerek su ile yıkandı. %3'lük HCl ile renksizleşinceye kadar 2-3 dk dekolarizasyon yapıldı. Tekrar su ile yıkandı. Preparatın üzeri metilen mavisi ile kaplanarak 20-30 sn

boyandı. Boya dökülüp su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra 100x objektifte incelendi. Bakılan alanlarda basil saptanmaması halinde negatif olarak, basil saptanması halinde pozitif olarak değerlendirildi.

Resim 1. Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) boyamasında *M. tuberculosis*.



3.2.3. Tüberküloz kültürü:

MGİT 960 çalışma akışı, 15 ml MGİT Growth Supplemantın tamamı steril enjektör ile çekilerek MGİT PANTA liyofilize şişesinin içerisine eklendi. Çalkalanmadan iyice çözülmesi beklendi. Hasta kaydı tüp üzerine yazıldı. MGİT 7 ml tüpünün kapağı açılarak, 0.8 ml MGİT PANTA karışımından ml dekontaminasyonu ve homojenizasyonu yapılmış materyalden eklendikten sonra tüpün kapağı kapatılıp bir defa alt üst edildi. Barkot okutularak cihaza yerleştirildi. Üremenin saptandığı gün 0. gün olarak kabul edildi. Üreme saptandıktan sonra 1-2 gün içinde, steril boş bir tüp içerisine 1 ml pozitif MGİT tüpünden alınan örnek 4 ml steril distile su ile sulandırıldı. GC kontrol ve pNBA testi için 2 yeni MGİT tüpüne hasta kaydı yapıldı. GC kontrol ve pNBA tüpüne PANTA karışımından her bir tüpe 0,5 ml olacak şekilde eklendi. pNBA tüpüne 0.1 ml pNBA reaktifi eklendi. Pozitif MGİT tüpünden ¼ oranında

sulandırılmış süspansiyondan her iki tüpede 0,5 ml eklendi. İkili barkot taşıyıcısına GC tüpü sola pNBA tüpü sağa gelecek şekilde yerleştirildi. Barkot okutularak cihaza yerleştirildi.

Resim 2. Otomatize kültür sistemi MGIT’te üreme olan ve olmayan hastalara ait kültür tüpleri (*M. tuberculosis* üreyen sağdaki tüpte bulanıklık mevcut, üreme olmayan soldaki tüp berrak)



Üreme saptandıktan sonra 3-5 gün içinde, pozitif MGİT tüpündeki bulanıklığın 0.5 McFarlandı geçip geçmediği kontrol edildi. 0,5 McFarland’dan daha bulanık olduğu durumlarda yeni bir steril tüp içerisinde, steril distile su ile dilue ederek en fazla 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlandı. Pozitif MGİT tüpündeki bulanıklık 0.5 McFarlandı geçmemişse 0.0 McFarland bulanıklığına ayarlanmış 1 ve 2. gündeki prosedürlere tabi tutuldu. Yorum olarak; cihaz kontrol (GC) MGİT tüpünün GU (üreme ünitesi) 400’e ulaşınca cihaz pozitif sinyal verecektir. pNBA test tüpünün GU<10 ise hassastır. *Mycobacterium tuberculosis* olarak değerlendirilir. Bu değerden yükseği dirençli yani MOTT olarak değerlendirilir.

Resim 3. Lewenstein-Jensen besiyerinde *M. tuberculosis* kolonileri.



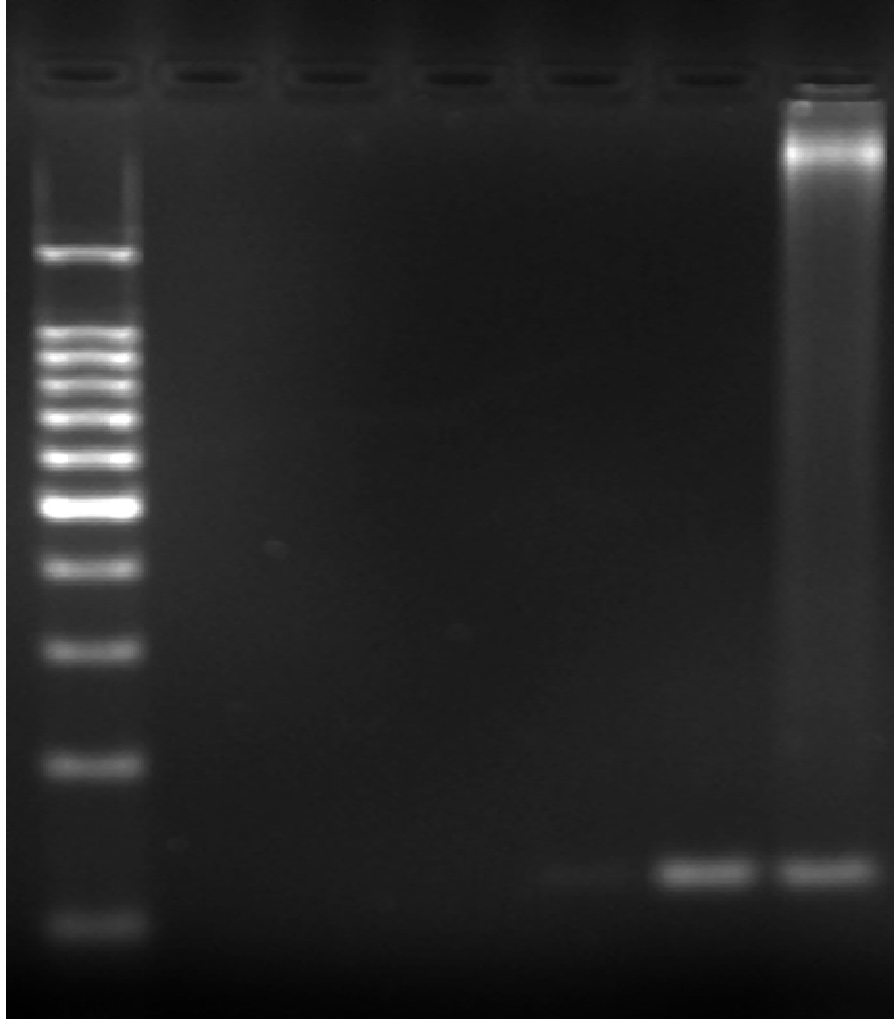
3.2.4. Antibiyotik duyarlılık testleri:

Üreme saptandıktan 1-2 gün içerisinde ambalajdaki SM, INH, RIF ve EMB (SİRE) ilaçları 4'er ml steril distile su ile sulandırıldı. GC kontrol ve SİRE testi için 5 yeni MGİT tüpüne hasta kaydı yapıldı. Pozitif MGİT tüpünden 0.1 ml örnek alınarak steril bir tüp içerisinde 10 ml steril distile su ile sulandırıldı. GC kontrol ve SİRE tüpleri içerisinde SİRE suppleentinden 0,8 ml her 5 tüpede eklendi. SİRE işaretlenmiş tüpler içerisinde 0.1 ml SİRE antibiyotikleri eklendi. 1/100 sulandırılmış süspansiyondan GC kontrol tüpüne 0.5 ml eklendi. Pozitif MGİT tüpünden 0.5 ml SİRE antibiyotiğın eklendiği ilaçlı şişelere eklendi. 5'li barkot taşıyıcısına GC tüpü en sola SİRE tüpleri ise sırayla sağa yerleştirildi. Barkot okutularak sırayla cihaza yerleştirildi. 3-5. günler içinde, steril boş tüp içerisinde 1 ml pozitif MGİT tüpünden alınan örnek, 4 ml steril distile su ile sulandırıldı. Bu tüp pozitif MGİT tüpü olarak kabul edildi. Sonrasında üremenin 1 ve 2. günündeki prosedürler aynen takip edildi.

3.2.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR):

Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarımızda, “In house” PZR ve ticari olarak geliştirilmiş PZR kiti (COBAS AMPLICATOR *Mycobacterium tuberculosis* test) birlikte kullanılmaktadır. “In house” PZR yöntemi, MTC genomunda bulunan 1355 baz çifti uzunluğundaki IS6110 gen bölgesinin 123 bç’lik kısmı amplifiye eden T4 (CCT GCG AGC GTA GGC GTC GG) ve T5 (CTC GTC CAG GGC CGC TTC GG) primerleri kullanılarak amplifikasyon yapılmaktadır. Amplifikasyon ürünü brom fenol mavisi içinde $\frac{3}{4}$ oranında seyreltilir. Bu karışımın 6 µl’si, içinde etidyum bromür bulunan %2’lik agaroz jelde elektroforeze tabi tutulur. Ultraviyole ışık altında DNA moleküler ağırlık standartı (QX 174/Haell) ve kontroller (pozitif ve negatif) yardımıyla oluşan bantların değerlendirilmesi yapılır (94).

Resim 4. *M. tuberculosis*’in IS6110 gen bölgesinin 123 bç’lik bölgesine yönelik uygulanan PZR’nin agaroz jelde elektroforez görüntüsü.



3.3. Histopatoloji ve sitoloji incelemeleri

3.3.1. Örneklerin kasetlenmesi:

1 cm çaplı doku örneklerinin alınması sonrası standart patolojik piyes kasetlerine her kasete 1 parça olacak şekilde materyal yerleştirilmiştir. Materyaller numaralandıktan sonra işleme konuluncaya kadar yine nötral-tamponlu % 10 formol çözeltisi içinde fiksasyon için oda sıcaklığında bekletilmiştir. Sonra doku takibine geçilmiştir.

3.3.2. Doku takibi:

Dokuların mikroskopik incelemeye hazır hale getirilmesi amacı ile yapılan, gömme ile sona eren işlemler dizisine doku takibi denilmektedir. Sırasıyla dehidratasyon, seffaflandırma ve infiltrasyondan oluşan doku takibi aşamaları patoloji laboratuvarında otomatik olarak gerçekleştirilmiştir.

3.3.3. Bloklama:

Doku gömme ya da bloklama; dokuların infiltrasyon ortamı ile kaplanmasıdır. Doku takip işlemi biten kasetler Thermo SHANDON Histocentre 2 blok cihazına alınmıştır. Burada manuel olarak çalışılmıştır. Kasetlerinden parafini eritilerek çıkarılan örnekler yeniden doğru oryante edilerek 56°C eriyik parafinle kasetlere gömülerek bloklanmıştır. Parafinin hızlı bir şekilde soğutulup kristal yapısına dönmesi sağlanmıştır. Dokular bloğun ortasına ve bir bloğa bir parça olacak şekilde yerleştirilmiştir. Daha sonra soğutucuda 1 saat kadar bekletilip sertleşmesi sağlanan parafine gömülü dokunun kesit işlemine geçilmiştir.

3.3.4. Kesit alma:

Leica HI 1210 marka termostatlı, içi distile su dolu, su sıcaklığı 46°C ayarlı doku su banyosu; kesitlerin manipulasyonu için ince uçlu bir fırça ve iyi kalitede, 76 x 25 mm boyutlarında 1-1,2 mm kalınlığında, kenarı kursun kalemle numaralandırılmış lamalar hazırlanmıştır. Kesit alma işlemi için Leica RM 2135 Rotary (çarklı) mikrotom kullanılmıştır. Mikrotoma SHANDON MX 35 Premier+ çelik mikrotom bıçağı blok ve bıçak arasındaki açı 5°C olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bıçak açısı ayarlanıp bıçak tutucuya sabitlendikten sonra blok ilgili yuvaya sabitlenip ön traslama yapılmıştır. İyi kesit alınacak dokuya ulaşıldığına kanaat getirildikten sonra 5 mikron kalınlıkta kesit alınmıştır. Kesit suya bırakılıp, dikkatli bir şekilde lama alınmış, arada kâğıt havlu ile su banyosu temizliği yapılmış, her bloktan 2 cam hazırlanmış ve lamalar deparafinizasyon işlemi için çelik taşıma sepetlerine konmuştur. Daha sonra deparafinizasyon işlemine geçilmiştir.

3.3.5. Deparafinizasyon:

Dokunun iyi boyanması için lamalar etüvde 56°C'de 1 saat tutularak deparafinize edilmiştir.

3.3.6. Boyama

3.3.6.1. Hematoksilen-eosin boyama

Boyamada histolojik boyalar içinde en geniş kullanımı olan, dokunun farklı bölgelerini farklı olarak boyayan Hematoksilen-eosin seçilmiştir. Lamlar nukleusu mavi-siyah renkte boyayarak intranükleer detayı iyi gösteren hematoksilen ve hücre sitoplazmasını ve bağ dokusu elemanlarını çeşitli varyasyonlarda pembe, turuncu ve kırmızı renkte boyayan eosin ile rutindeki gibi SHANDON Varistain 24 – 4 otomatik sistem boyama cihazı kullanılarak boyandı. Hematoksilen ve eosin boyaları prosedüre uygun olarak hazırlandı. Progresif hematoksilen boyama (Mayer metodu) uygulanmıştır.

3.3.6.2. Erlich-Ziehl-Neelsen metodu ile aside rezistan basil boyama

Doku iyi bir şekilde fiske edildi. Deparafinize edildi ve distile su ile yıkandı. Yeni filtre edilmiş karbol fuksin solusyonu ile 30 dakika boyandı. Musluk suyu ile iyice yıkandı. Kesitler soluk pembe oluncaya kadar %1 asid alkol solusyonu ile dekolarize edildi. Akan suda 8 dakika yıkandı. Bir lam metilen mavisi ile boyandı. Kesit açık mavi olmalıdır. Daha fazla bekletmek basilleri maskeleyecektir. Önce musluk suyu ile sonra sonra distile su ile yıkandı. Saf etil alkol ve %95 etil alkol ile hızlı bir şekilde dehidrate edildi. Ksilen ile silindi. Aside rezistan basiller parlak kırmızı, diğer doku elemanları mavi olarak görülmektedir (98).

3.3.7. Mikroskopik inceleme ve değerlendirme

Örneklerden hazırlanan her iki preparat binoküler ışık mikroskopunda patoloji uzmanı tarafından incelenmiş ve değerlendirildi. İncelemeler sırasında tüm büyütmelemler kullanıldı. Normal doku ve beraberindeki tüm hücresel ve yapısal değişiklikler histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

“Kültür ile Ekstrapulmoner TB Tanısı Doğrulanmış Hastalarda Tanı ve Tedavi” formundaki bilgiler SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kaydedildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ile standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler ise median değeri ile “interquartile“ (IQ) olarak kaydedildi. Grupların karşılaştırılması devamlı değişkenler, normal dağılım gösteriyorsa “Student’s t” testi, normal dağılım göstermiyorsa “Mann-Withney U” testi kullanılarak yapıldı. Gruplar içindeki devamlı değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği “Shapiro Wilk” testi ile saptandı. Kategorik değişkenler, “Pearson Chi Square” veya “Fisher’s exact test” ile karşılaştırıldı. p değeri < 0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ekstrapulmoner tüberküloz tanısı kültür ile doğrulanmış toplam 73 hastanın bilgilerine tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak ulaşıldı. Bu hastaların 23 (%31.5)'ü erkek, 50 (%68.5)'si kadındı. Yaş ortalaması 46.4 ± 18.2 ve yaş aralığı 17-83 yılı. Hastaların demografik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların 3 (%4,1)'ü 2004 yılında, 7 (%9,6)'si 2005 yılında, 9 (%12,3)'u 2006 yılında, 13 (%17,8)'ü 2007 yılında, 12 (%16,4)'si 2008 yılında, 15 (%20,5)'i 2009 yılında, 14 (%19,2)'ü de 2010 yılında tanı almışlardı. Yerleşim bilgilerine ulaşılan 68 (%93.2) hastanın 37 (%54,4)'si il merkezinde, 26 (%38,2)'si ilçe merkezinde, 5 (%7,4)'i köyde yaşamaktaydı. Hastaların 10 (%13,7)'unda sigara içiciliği mevcuttu. Kronik alkol kullanımı olan hasta yoktu. Geçirilmiş TB öyküsü 5 (%6,8) hastada mevcuttu. Bunlardan 3 (%60)'ü akciğer TB, 2 (%40)'si lenf nodu TB'ü geçirmişti. Ailede geçirilmiş TB öyküsü 9 (%12,3) hastada vardı. Bu hastaların 3 (%33,3)'ünün annesinde, 2 (%22,2)'sinin babasında, 1 (%11,1)'inin amcasında, 1 (%11,1)'inin ablasında ve 2 (%22,2)'sinin de daha uzak akrabalarında TB öyküsü vardı.

Tablo 2. ETB'lu hastaların demografik bilgileri

	Tüm hastalar (N=73)	Lenf bezi TB (N=23)	Üriner TB (N=6)	TB menenjit (N=5)	Kas-iskelet sistemi TB (N=16)	Genital TB (N=4)	Cilt TB (N=3)	Abdominal TB (N=4)	Dissemine TB (N=11)	Plevra TB (N=1)
Cinsiyet										
Kadın; n, (%)	50 (68.5)	20 (86.9)	3 (50)	5 (100)	7 (43.8)	2 (50)	2 (66.6)	3 (75)	8 (72.7)	
Erkek; n, (%)	23 (31.5)	3 (13)	3 (50)	0	9 (56.3)	2 (50)	1 (33.3)	1 (25)	3 (27.3)	1 (100)
Yaş (yıl)										
Ort±SS	46,4±18,2	41.3±1.7	49±14.1	42.8±21.6	54.1±18.3	34.8±17	46±1	61±14.4	42.3±19.6	77
Yaş aralığı										
18-25; n, (%)	11 (15)	3 (13)		1 (20)	2 (12.5)	2 (50)			3 (27.3)	
26-34; n, (%)	12 (16.4)	6 (26)	1 (16.7)	1 (20)	1 (6.3)	1 (25)			2 (18.2)	
35-44; n, (%)	7 (9.6)	3 (13)	1 (16.7)	1 (20)	1 (6.3)				1 (9.1)	
45-54; n, (%)	17 (23.3)	3 (13)	2 (33.3)	1 (20)	3 (18.8)		3 (100)	2 (50)	3 (27.3)	
55-64; n, (%)	13 (17.8)	5 (21.7)	2 (33.3)		4 (25)	1 (25)		1 (25)		
≥65; n, (%)	11 (15.1)	2 (8.7)		1 (20)	5 (31.3)			1 (25)	2 (18.2)	1 (100)

Tablo 2'nin devamı

Şikayetlerin süresi

Ort±SS (gün)	774.2±2430	590.6±979.4	45±17.3	11.3±16.2	1268.6±2626	80±62.5	5040±8106	30	18.6±22.4	Bilinmiyor
1-7 gün; n, (%)	6 (14.6)			2 (66.7)					4 (57.1)	
8-14 gün; n, (%)	0 (0)									
15-28 gün; n, (%)	9 (22)	3 (18.8)	2 (50)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (33.3)		1 (100)	2 (28.6)	
2-3 ay; n, (%)	8 (19.5)	4 (25)	2 (50)		1(14.3)	1 (33.3)			1 (14.3)	
4-6 ay; n, (%)	7 (17.1)	5 (31.3)			1 (14.3)	1 (33.3)				
7-12 ay; n, (%)	4 (9.8)				2 (28.6)		2 (66.7)			
> 12 ay; n, (%)	7 (17.1)	4 (25)			2 (28.6)		1 (33.3)			

Hastaların 24 (%32,9)'ünde en az bir alt hastalık bulunmaktaydı. Alt hastalıkların dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. ETB'lu hastaların alt hastalıklarının dağılımı.

	n	(%)
Alt hastalık olmayan	42	(57.5)
Alt hastalık olan	31	(42.5)
Kronik böbrek yetmezliği	3	(4.1)
Hipertansiyon	3	(4.1)
Diabetes mellitus	2	(2.7)
Lenfoma	2	(2.7)
Diabetes mellitus + Hipertansiyon	2	(2.7)
Romatoid artrit	2	(2.7)
Tiroid hastalığı	2	(2.7)
Diabetes mellitus + kronik böbrek yetmezliği	1	(1.4)
Gastrit	1	(1.4)
Morbid obezite	1	(1.4)
Parkinson	1	(1.4)
Epilepsi	1	(1.4)
Kronik osteomyelit	1	(1.4)
Koroner arter hastalığı	1	(1.4)
Reflü özefajit	1	(1.4)
Perikardit	1	(1.4)
Hipertroidi	1	(1.4)
Geçirilmiş subaraknoid kanama	1	(1.4)
Diabetes mellitus + alzheimer hastalığı	1	(1.4)
Kronik böbrek yetmezliği +epilepsi	1	(1.4)
Kronik HBsAg taşıyıcılığı	1	(1.4)
Diabetes mellitus + hipertansiyon +guatr	1	(1.4)

ETB'lu olguların geliş semptomları ve bulguları, tüm hastalarda ve ETB tipine göre Tablo 4 ve Tablo 5.'de verilmiştir.

Tablo 4. ETB'lu olguların semptomları

Semptom	Tüm hastalar (N=73)		TB lenfadenit (N=23)		Dissemine TB (N=11)		Kas-iskelet TB (N=16)		TB menenjit (N=5)		Üriner TB (N=6)		Genital TB (N=4)		Abdominal TB (N=4)		Cilt TB (N=3)		Plevra TB (N=1)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ateş	27	(37)	4	(17.4)	8	(72.7)	4	(25)	4	(80)	3	(50)	2	(50)	1	(25)			1	(100)
Boyunda şişlik	23	(31.5)	19	(82.6)	2	(18.2)					2	(33.3)								
Terleme	18	(24.7)	8	(34.8)	1	(9.1)	2	(12.5)	3	(60)			2	(50)	1	(25)	1	(33.3)		
İştahsızlık	17	(23.3)	5	(21.7)	2	(18.2)	3	(18.8)	2	(40)			2	(50)			2	(66.7)	1	(100)
Kilo kaybı	17	(23.3)	5	(21.7)	3	(27.3)	3	(18.8)	2	(40)	1	(16.7)	2	(50)			1	(33.3)		
Baş ağrısı	18	(24.7)	3	(13)	6	(54.5)			5	(100)	1	(16.7)	1	(25)	1	(25)	1	(33.3)		
Halsizlik	17	(23.3)	8	(34.8)	1	(9.1)	4	(25)	2	(40)							1	(33.3)	1	(100)
Öksürük	8	(11)	2	(8.7)	3	(27.3)								2	(50)				1	(100)
Bulantı	15	(20.5)	2	(8.7)	3	(27.3)	1	(6.3)	4	(80)	2	(33.3)			2	(50)	1	(33.3)		
Kusma	14	(19.2)			4	(36.4)	1	(6.3)	5	(100)	2	(33.3)			1	(25)	1	(33.3)		
Eklem ağrısı	13	(17.8)	1	(4.3)	2	(18.2)	7	(43.8)	1	(20)	1	(16.7)	1	(25)						
Karın ağrısı	10	(13.7)			2	(18.2)	1	(6.3)	1	(20)	2	(33.3)			3	(75)	1	(33.3)		
Distüri	8	(11)					1	(6.3)			5	(83.3)	1	(25)			1	(33.3)		

Tablo 4'ün devamı

Myalji	6	(8.2)	1	(4.3)		3	(18.8)	1	(20)		1	(33.3)	
Yan ağrısı	5	(6.8)				1	(6.3)			3	(50)	1	(25)
Göğüs ağrısı	4	(5.5)	1	(4.3)	1	(9.1)		1	(20)			1	(100)
Bilinç bulanıklığı	5	(6.8)			2	(18.2)		3	(60)				
Yürüyememe	3	(4.1)			2	(18.2)		1	(20)				
Noktüri	2	(2.7)								2	(33.3)		
Çift görme	2	(2.7)						2	(40)				
Görme azlığı	1	(1.4)						1	(20)				
Nefes darlığı	2	(2,7)			1	(9.1)						1	(100)
Elde kitle	2	(2.7)					2	(12.5)					
İdrar kaçırma	1	(1.4)								1	(16.7)		
Boyunda akıntılı yara	2	(2.7)										2	(66.7)
Kasıkta ağrı	1	(1.4)								1	(16.7)		
Genital yara	1	(1.4)									1	(25)	
Koltuk altı şişlik	1	(1.4)	1	(4.3)									
Skrotal ağrı	1	(1.4)									1	(25)	

Tablo 4'ün devamı

Ses kısıklığı	1	(1.4)	1	(4.3)															
Konvülzyon	1	(1.4)	1	(9.1)															
Polidipsi	1	(1.4)																	1 (16.7)

Tablo 5. ETB'lu olguların bulguları

Bulgu	Tüm hastalar		TB Lenfadenit		Dissemine TB		Kas-iskelet TB		TB menenjit		Üriner TB		Genital TB		Abdominal TB		Cilt TB		Plevra TB	
	(N=73)		(N=23)		(N=11)		(N=16)		(N=5)		(N=6)		(N=4)		(N=4)		(N=3)		(N=1)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ateş	18/69	(26.1)	3/22	(13.6)	4/9	(44.4)	3/16	(18.8)	2/4	(50)	2/6	(33.3)	2/4	(50)	1/4	(25)			1	(100)
Hipotermi	1/69	(1.5)													1/4	(25)				
Hipertansiyon	10/61	(16.3)			4/9	(44.4)			4/4	(100)	1/5	(20)			1/3	(33.3)				
Hipotansiyon	1/61	(1.6)					1/11	(9.1)												
Taşikardi	12/61	(19.7)			5/9	(55.6)	1/11	(9.1)	3/4	(75)	1/5	(20)			2/3	(66.7)				
Taşipne	8/60	(13.3)	1/21	(4.8)	3/9	(33.3)			1/3	(33.3)	1/5	(20)			1/3	(33.3)			1	(100)
Şuur değişikliği	9/73	(12.3)			6/11	(54.6)			3/5	(60)										
Boyunda kitle	20/70	(28.6)	17/23	(73.9)	3/8	(37.5)														
Cilde fistülize kitle	2/73	(2.7)	2/23	(8.7)																

Tablo 5'in devamı

Dil kuruluğu	2/68	(2.9)	1/8	(12.5)		1/3	(33.3)			
Pupiller midriazis	1/70	(1.4)	1/8	(12.5)						
Nistagmus	1/71	(1.4)				1/3	(33.3)			
Pitoz	1/71	(1.4)				1/3	(33.3)			
Dışa bakış kısıtlılığı	1/71	(1.4)				1/3	(33.3)			
Bilateral papil ödemi	1/71	(1.4)				1/3	(33.3)			
Ral	4/73	(5.5)	4/11	(36.4)						
Solunum seslerinde azalma	6/73	(8.2)	2/11	(18.2)	2/16	(12.5)	1/4	(25)	1	(100)
Solunum seslerinde kabalaşma	1/73	(1.4)	1/11	(9.1)						
Apikal bronşial ses	1/73	(1.4)	1/11	(4.3)						
Kardiyak üfürüm	1/73	(1.4)	1/11	(9.1)						
Abdominal hassasiyet	5/73	(6.8)	3/11	(27.3)	1/16	(6.3)	1/4	(25)	2/4	(50)
Abdominal distansiyon	4/73	(5.5)	2/11	(18.2)				2/4	(50)	
Rebound	1/73	(1.4)						1/4	(25)	
Epigastirik hassasiyet	1/73	(1.4)	1/11	(9.1)						
Kostovertebral açđ hassasiyeti	3/73	(4.1)					3/6	(50)		

Tablo 5'in devamı

Suprapubik hassasiyet	4/73	(5.5)						4/6	(66.6)
Alt ekstremitede güçsüzlük	3/73	(4.1)	1/11	(9.1)	2/16	(12.5)			
Babinski işareti	1/73	(1.4)	1/11	(9.1)					
Kernig	3/72	(4.2)	1/11	(9.1)			2/4	(50)	
Ense sertliği	5/73	(6.8)					5/5	(100)	
Laseque	1/73	(1.4)			1/16	(6.3)			
Yaygın artrit	1/73	(1.4)						1/6	(16.7)
El bilekte şişlik	1/73	(1.4)			1/16	6.3			
Hemiparezi	7/72	(9.7)	3/11	(27.3)	1/16	6.3	2/4	50	1/4 (25)
Aksiller kitle	1/73	(1.4)	1/11	(4.3)					
Perianal papül	1/73	(1.4)						1/4	(25)
Yaygın hiperpigmentasyon	1/73	(1.4)							1/4 (25)
Boyunda ülsere lezyon	1/73	(1.4)							1/3 (33.3)
Boyunda skar	1/73	(1.4)							1/3 (33.3)
Sağ uylukta hiperkeratotik plaklar	1/73	(1.4)							1/3 (33.3)

M. tuberculosis kültür pozitifliğinin saptandığı materyaller Tablo 7’de sunulmuştur. Hastalardan hem plevral sıvı hem de BOS’da üreme olan biri dışındakilerin hepsinde sadece bir bölgede üreme vardı.

Tablo 6. *Mycobacterium tuberculosis*’in kültürde ürediği materyaller

	Sayı	(%)
Lenf nodu	26	(35.6)
Servikal	17	(65.4)
Supraklavikular	4	(15.4)
Submandibuler	3	(11.5)
Aksiller	1	(3.8)
Nazofarengeal	1	(3.8)
BOS	10	(13.7)
Kemik	8	(11)
Vertebra	5	(6.8)
El bileği	2	(2.7)
Torokanter major	1	(1.4)
Paravertebral abse	4	(5.4)
İliopsoas absesi	3	(4.1)
Cilt	3	(4.1)
İntraabdominal abse	2	(2.7)
Over absesi	2	(2.7)
Plevral mayi	2	(2.7)
Periton mayi	2	(2.7)
Skrotal akıntı	2	(2.7)
Kalça eklemi	1	(1,4)
Toplam	73	(100)

Ekstrapulmoner tüberküloz tanısı konan hastaların 23 (%31.5)’ü TB lenfadenit, 16 (%21.9)’sı kas-iskelet sistemi TB, 11 (%15)’i dissemine TB, 6 (%8.2)’sı üriner TB, 5 (%6.8)’i TB menenjit, 4 (%5.5)’ü genital TB, 4 (%5.5)’ü abdominal TB, 3 (%4.1)’ü cilt TB, 1 (%1.4)’ i plevral TB olarak değerlendirildi.

Hastaların kanda çalışılan bazı laboratuvar değerleri Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. ETB'lu hastaların kanda çalışılan bazı laboratuvar bulguları

	Tüm hastalar (N=73)	Lenf bezi TB (N=23)	Üriner TB (N=6)	TB Menenjit (N=5)	Kas-iskelet TB (N=16)	Genital TB (N=4)	Cilt TB (N=3)	Abdominal TB (N=4)	Dissemine TB (N=11)	Plevra TB (N=1)
Hemoglobin çalışılan hasta sayısı, (%)	68 (93,2)	21 (91.3)	5 (83.3)	5 (100)	14 (87.5)	4 (100)	3 (100)	4 (100)	11 (100)	1 (100)
Ort±SS (g/dl)	12.2±1.9	12.2±1.7	13.1±2.2	13.1±1	11.8±2.3	12.6±2.2	12.4±2.6	11.9±2	11.8±1.5	10.1
<10 g/dl; n (%)	12 (17.6)	3 (14.2)	1 (20)		5 (35.7)		1 (33.3)	1 (25)	1 (9)	
10-13 g/dl; n (%)	32 (47)	11 (52.4)	1 (20)	3 (60)	4 (28.6)	3 (75)		2 (50)	7 (63.6)	1 (100)
≥13 g/dl; n (%)	24 (35.3)	7 (33.3)	3 (60)	2 (40)	5 (35.7)	1 (25)	2 (66.6)	1 (25)	3 (27.3)	
Lökosit çalışılan hasta sayısı (%)	67 (91.8)	21 (91.3)	5 (83.3)	5 (100)	14 (87.5)	3 (75)	3 (100)	4 (100)	11 (100)	1 (100)
Ort±SS (10 ³ /ml)	8.6±3.8	6.9±2.2	10.1±4.1	11.5±7.2	7.6±3.7	9.1±1.8	10.5±3.2	11.2±6.9	9.5±2.7	11.1
< 4000/ml ; n (%)	4 (5.5)	2 (8.7)			2 (14.3)					
4000- 10000/ml; n (%)	46 (63)	16 (69.5)	4 (80)	3 (60)	10 (71.4)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (50)	7 (63.6)	
> 10000/ml; n (%)	17 (23.3)	3 (13)	1 (20)	2 (40)	2 (14.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50)	4 (36.4)	1 (100)

Tablo 7'nin devamı

Trombosit çalışılan

hasta sayısı (%)	67 (91.8)	21 (91.3)	5 (83.3)	5 (100)	14 (87.5)	3 (75)	3 (100)	4 (100)	11 (100)	1 (100)
Ort±SS	325.4±131.1	299.7±98	318.8±80.3	276.6±124.8	306.4±176.8	354±92.8	313±86.4	432.3±179.2	368.4±141.7	460
<50000/ml; n (%)	1 (1.5)				1 (7.1)					
50000-100000/ml; n (%)										
100000- 150000/ml;n (%)	5 (7.5)	2 (9.5)		1 (20)	2 (14.3)					
>150000/ml; n (%)	61 (91)	19 (90.5)	5 (100)	4 (80)	11 (78.6)	3 (100)	3 (100)	4 (100)	11 (100)	1 (100)
ESH çalışılan hasta sayısı (%)	62 (84.9)	20 (86.9)	5 (80)	5 (100)	13 (81.2)	3 (75)	3 (100)	2 (50)	10 (90.9)	1 (100)
Ort±SS (mm/sa)	49.5±33.5	43.8±33.7	33.8±24.8	24±12.1	60.3±36	53±37.4	41±18.4	83±49.5	55±29.2	120
< 20 mm/sa; n (%)	14 (22.6)	6 (30)	2 (40)	2 (40)	2 (15.4)	1 (33.3)			1 (10)	
21-30 mm/sa; n (%)	6 (9.7)	2 (10)		1 (20)	2 (15.4)		1 (33.3)			
31-40 mm/sa; n (%)	12 (19.4)	6 (30)		2 (40)			1 (33.3)		3 (30)	
41-50 mm/sa; n (%)	3 (4.8)		1 (20)					1 (50)	1 (10)	
≥50 mm/sa; n (%)	27 (43.5)	6 (30)	2 (40)		9 (69.2)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (50)	5 (50)	1 (100)

Tablo 7'nin devamı

CRP çalışılan hasta sayısı

n; (%)	63 (86.3)	21 (91.3)	4 (66.7)	5 (100)	13 (81.3)	2 (50)	3 (100)	4 (100)	10 (90.9)	1 (100)
Ort±SS (mg/dl)	36.1±44.9	20.3±28.4	41.3±30.1	14.7±11.9	30±38.5	61±70.7	41±45.5	134±81.2	37.8±30.9	25
1-5 (mg/dl); n (%)	19 (30.2)	10 (47.6)	1 (25)	2 (40)	4 (30.8)				2 (20)	
6-10 (mg/dl); n (%)	7 (11.1)	2 (9.5)			2 (15.4)		1 (33.3)		2 (20)	
11-20 (mg/dl); n (%)	7 (11.1)	2 (9.5)		1 (20)	2 (15.4)	1 (50)		1 (25)		
21-30 (mg/dl); n (%)	9 (14.3)	4 (19)		2 (40)	1 (7.7)		1 (33.3)			1 (100)
31-50 (mg/dl); n (%)	4 (6.3)		1 (25)		1 (7.7)				2 (20)	
≥50 (mg/dl); n (%)	17 (26.9)	3 (14.3)	2 (50)		3 (23.1)	1 (50)	1 (33.3)	3 (75)	4 (40)	

Hastaların çeşitli demografik, klinik ve laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmak için; tedaviyi terk eden, nakil giden ve sonucuna ulaşamayan hastalar çıkarılarak geriye kalan 56 (%76.7) hasta değerlendirildi. Bu hastaların 9 (%16.1)'u ölmüştü. Yukarıda tanımlanan hasta grubunun McCabe ve Jackson'a göre sınıflandırılan alt hastalıklarla mortalite arasındaki ilişki Tablo 8'de gösterilmiştir. Alt hastalığı olmayan 34 hasta ile , ölümcül alt hastalığı olan 6 hasta karşılaştırıldığında mortalite ölümcül alt hastalığı olanlarda anlamlı yüksekti ($p<0.001$).

Tablo 8. ETB'lu hastaların McCabe sınıflamasına göre alt hastalıklar ile mortalite arasındaki ilişki.

	Yaşayan hastalar Sayı (%)	Ölen hastalar Sayı (%)	p
Alt hastalığı yok	31 (91.20)	3 (8.8)	0.133
Alt hastalığı var	16 (100)	6 (0)	
Ölümcül olmayan	16 (100)	0 (0)	0.542
Sonunda ölümcül	0 (0)	4 (100)	<0.001
Hızla ölümcül	0 (0)	2 (100)	0.016

Mortalite açısından değerlendirmeye alınan ETB'lu olgulara ait sürekli değişkenlerle, bazı kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları Tablo 9 ve Tablo 10'da yer almaktadır.

Tablo 9. ETB'lu olgulara ait sürekli değişkenlerle mortalite arasındaki ilişki

	Yaşayan hastalar	Ölen hastalar	p
Yaş (yıl); median (IQR)	43 (27-54)	59 (31-72)	0.199
Şikayetlerin süresi (gün); median (IQR)	90 (30-360)	30 (2-45)	0.026
Ateş (°C) ; median (IQR)	36 (36-38)	37.1 (36-38.9)	0.267
Nabız (/dk) ; median (IQR)	77 (70-81.5)	91.5 (80-98.5)	0.085
Solunum sayısı (/dk); median (IQR)	20 (20-22)	24 (22-36)	0.009
Ortalama arteriyel kan basıncı (mmHg); median (IQR)	87 (80-97)	99.5 (72.3-117.3)	0.622
Hemoglobin (g/dl); ort±SS	12.7±1.7	11±1.9	0.015
Lökosit ($10^3/ml$); ort±SS	8.2±2.9	11.2±6.9	0.037
Trombosit ($10^3/ml$); ort±SS	314.8±111.1	347.7±200.5	0.492

Tablo 9'un devamı

Nötrofil (%); ort±SS	71.6±11	79.8±14.6	0.071
Lenfosit (%);ort±SS	18.5±8.8	11.9±10.2	0.062
Eozinofil (%);median (IQR)	0.7 (0.2-2.6)	0.2 (0.1-1.4)	0.374
Bazofil (%);median (IQR)	0.4 (0.3- 0.7)	0.2 (0.1-0.3)	0.080
Monosit (%); ort±SS	7.9±3.1	7,8±2.8	0.946
Sedim (mm/sa); median (IQR)	37.5 (20.5-62.8)	61.5 (18.5-112.8)	0.538
CRP (mg/dl); median (IQR)	12.4 (3.6- 29.8)	77 (60.2-170)	0.013
AST (U/L); median (IQR)	21.5 (16-30)	15 (12-23)	0.078
ALT (U/L); median (IQR)	16 (10-30.5)	11 (9.3-17.3)	0.193
GGT (U/L); median (IQR)	33 (22.5-79.5)	61 (28-169.5)	0.300
Total protein (g/dl); median (IQR)	7.3 (6.8-7.9)	6.7 (5.9-7.1)	0.037
Albumin (g/dl); ort±SS	4.0±0.7	2.9±0.6	0.001
BUN (mg/dl)); median (IQR)	11 (9.8-15)	22 (13-48.5)	0.004
Kreatinin (mg/dl); median (IQR)	0.7 (0.6- 0.8)	1.3 (0.6-6.1)	0.047
Sodyum (mmol/l); median (IQR)	138 (134.5-140)	135 (131.8-139)	0.182
Potasyum (mmol/l); ort±SS	4.1±0.6	4.1±1.1	0.942
Klor (mmol/l) ; median (IQR)	104 (101-105)	100 (92.8-108.5)	0.539

Tablo 10. ETB'lu olgulara ait bazı kategorik değişkenlerle mortalite arasındaki ilişki

	Yaşayan hastalar (N=47)	Ölen hastalar (N=9)	p
Cinsiyet			
Kadın; n (%)	35 (89.7)	4 (10.3)	0.112
Erkek; n (%)	12 (70.6)	5 (29.4)	

Tablo 10'un devamı

Geçirilmiş TB			
Yok; n (%)	45 (83.3)	9 (16.7)	1.000
Var; n (%)	2 (100)	0 (0)	
Ateş			
36-37.9 ⁰ C; n (%)	31 (91.2)	3 (8.8)	0.157
≥38 ⁰ C; n (%)	13 (76.5)	4 (23.5)	
Şuur durumu			
Değişiklik yok ; n (%)	40 (85.1)	7 (14.9)	0.447
Değişiklik var; n (%)	7 (77.8)	2 (22.2)	
Ortalama arteriyel kan basıncı			
Normal; n (%)	32 (91.4)	3 (8.6)	0.113
Yüksek; n (%)	7 (70)	3 (30)	
Nabız (/dk)			
Normal; n (%)	32 (91.4)	3 (8.6)	0.138
Taşikardik; n (%)	8 (72.7)	3 (27.3)	
Solunum sayısı (/dk)			
≤ 20/dk	35 (92.1)	3 (7.9)	0.166
> 20/dk	5 (71.4)	2 (28.6)	
Kooperasyon			
Koopere	45 (86.5)	7 (13.5)	0.117
Koopere değil	2 (50)	2 (50)	
Oryantasyon			
Oryente	43 (87.8)	6 (12.2)	0.049
Oryente değil	3 (50)	3 (50)	

BOS'ta *M. tuberculosis* üremesi olan hastaların başvuru sırasındaki BOS bulgularının hastalara göre sonuçları Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. SSS tutulumu olan hastaların başvuru sırasındaki BOS bulgularının hastalara göre sonuçları

Hasta No	Protein (mg/dl)	Glukozu (mg/dl)	BOS/ kan glukozu	ARB	PZR	Sonuç
1	103	17	0.12	Negatif	Bakılmamış	Öldü
2	641	24	0.23	Negatif	Negatif	Yaşadı
3	721	12	0.10	Pozitif	Bakılmamış	Yaşadı
4	158	33	0.36	Negatif	Negatif	Yaşadı
5	134	28	0.28	Negatif	Bakılmamış	Yaşadı
6	197	15	0.14	Negatif	Negatif	Yaşadı
7	401	22	0.23	Negatif	Bakılmamış	Yaşadı
8	160	32	0.30	Negatif	Negatif	Yaşadı
9	156	45	0.37	Negatif	Negatif	Yaşadı
10	95	24	0.19	Negatif	Negatif	Yaşadı

Tablo 12. SSS tutulumu olan 10 hastanın BOS biyokimyasal inceleme sonuçları

	Ortalama±SD	En düşük	En yüksek
Protein (mg/dl)	276.6±230.4	95	721
Glukoz (mg/dl)	25.2±9.8	12	45
Klor (mmol/l)	110.2±7.1	94	119
BOS/kan glukoz	0.23±0.1	0.1	0.37

Mikrobiyoloji laboratuvarında TB kültür pozitifliği saptanan hastalarda, ARB boyama ve PZR yöntemlerinin pozitiflik oranları ile histopatolojik inceleme sonuçları Tablo 13-21'de görülmektedir.

Tablo 13. ETB'lu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerle ait sonuçları.

	Sayı	(%)
Mikrobiyoloji laboratuvarı		
ARB pozitifliği (n=73)	8	(11.0)
PZR pozitifliği (n=57)	10	(17.5)
Patoloji laboratuvarı		

Tablo 13'ün devamı

Doku örnekleri		
ARB pozitifliği (n=22)	11	(50.0)
Nekrotizan granülatöz inflamasyon (n=36)	28	(77.8)
Granülatöz inflamasyon (n=36)	8	(22.2)
Sıvı örnekler		
Süpürasyon materyali (n=8)	1	(12.5)
Lenfosit zengin yayma (n=8)	4	(50.0)
Yoğun nötrofil, az sayıda lenfosit (n=8)	2	(25.0)
Plazma hücreli ve makrofaj (n=8)	1	(12.5)

Tablo 14. Lenf nodu örnekleri incelenen ETB'lu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.

	Sayı	(%)
Mikrobiyoloji laboratuvarı		
ARB pozitifliği (n=26)	1	(3.9)
PZR pozitifliği (n=18)	2	(11.1)
Patoloji laboratuvarı		
Doku örnekleri		
ARB pozitifliği (n=13)	7	(53.8)
Nekrotizan granülatöz inflamasyon (n=23)	18	(78.3)
Granülatöz inflamasyon (n=23)	5	(21.7)
Sıvı örnekler (n=3)		
Süpürasyon materyali	1	(33.3)
Lenfosit zengin yayma	1	(33.3)
Yoğun nötrofil, az sayıda lenfosit	1	(33.3)

Tablo 15. BOS örnekleri incelenen ETB'lu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.

	Sayı	(%)
Mikrobiyoloji laboratuvarı (n=10)		
ARB pozitifliği	1	(10)
PZR pozitifliği	0	(0)

Tablo 15'in devamı

Sitoloji (n=3)

Lenfosit zengin yayma	2	(66.6)
Lenfosit, plazma hücreleri, makrofaj	1	(33.3)

Tablo 16. Kas-iskelet sistemi örnekleri incelenen ETB'lu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.

	Sayı	(%)
Mikrobiyoloji laboratuvarı (n=17)		
ARB pozitifliği	3	(17.7)
PZR pozitifliği	6	(35.3)
Patoloji laboratuvarı		
Doku örnekleri		
ARB pozitifliği (n=5)	1	(20)
Nekrotizan granülomatöz inflamasyon (n=6)	5	(83.3)
Granülomatöz inflamasyon (n=6)	1	(16.7)
Sıvı örnekler (n=1)		
Nötrofilden zengin yayma	1	(100)

Tablo 17. Deri örnekleri incelenen ETB'lu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.

	Sayı	(%)
Mikrobiyoloji laboratuvarı (n=3)		
ARB pozitifliği	0	(0)
PZR pozitifliği	0	(0)
Patoloji laboratuvarı	3	
ARB pozitifliği (n=2)	2	(100)
Nekrotizan granülomatöz inflamasyon (n=3)	2	(66.6)
Granülomatöz inflamasyon (n=3)	1	(33.3)

Tablo 18. Üriner sistem örnekleri incelenen ETB'lu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.

	Sayı	(%)
Mikrobiyoloji laboratuvarı		
İdrar (n=6)		
ARB pozitifliği	3	(50)
PZR pozitifliği	2	(33,3)
Patoloji laboratuvarı	1	
Mesane biyopsisi (n=1)		
ARB pozitifliği	0	(0)
Nekrotizan granümatöz inflamasyon	1	(100)

Tablo 19. Genital sistem örnekleri incelenen ETB'lu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.

	Sayı	(%)
Mikrobiyoloji laboratuvarı		
Testis (n=2)		
ARB pozitifliği	0	(0)
PZR pozitifliği	0	(0)
Over		
ARB pozitifliği (n=2)	0	(0)
PZR pozitifliği (n=1)	0	(0)
Patoloji laboratuvarı		
Testis (n=1)		
Granümatöz inflamasyon	1	(100)
Over		
ARB pozitifliği (n=1)	1	(100)
Nekrotizan granümatöz inflamasyon (n=2)	2	(100)

Tablo 20. Abdominal örnekleri incelenen ekstrapulmoner TB'lu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.

	Sayı	(%)
Mikrobiyoloji laboratuvarı		
Periton sıvısı (n=2)		
ARB pozitifliği	0	0
PZR pozitifliği	0	0

Tablo 20'nin devamı

İntraabdominal abse (n=2)

ARB pozitifliği	0	0
PZR pozitifliği	0	0

Tablo 21. Plevral sıvı örnekleri incelenen ekstrapulmoner TB'lu olguların, mikrobiyoloji laboratuvarında ve patoloji laboratuvarında çalışılan örneklerinin sonuçları.

	Sayı	(%)
Mikrobiyoloji laboratuvarı		
Plevral sıvı (n=3)		
ARB pozitifliği	0	(0)
PZR pozitifliği	0	(0)
Patoloji laboratuvarı		
Sitoloji (n=1)		
Lenfositten zengin yayma	1	(100)

Çalışmaya dahil edilen 73 hasta değerlendirildiğinde 55 (%75.3)'ünde çeşitli antitüberküloz ilaçlara duyarlılık çalışılmıştı. Hastaların tutulum bölgelerine göre üreyen *M. tuberculosis* izolatlarının çeşitli antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Hastaların tutulumlarına göre antitüberküloz ilaç dirençleri

	Duyarlılık çalışılan hastalar		En az bir ilaca direnç		INH dirençli		Rifampisin dirençli		Streptomisin dirençli		Etambutol dirençli	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Lenfadenit (N=23)	21	(91.3)	4	(19)	2	(9.5)	0	(0)	2	(9.5)	0	(0)
Kas-iskelet (N=16)	11	(68.8)	1	(9.1)	1	(9.1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Dissemine (N=11)	8	(72.7)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0)	1	(12.5)	0	(0)
Üriner (N=6)	2	(33.3)	1	(50)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(50)
Menenjit (N=5)	3	(60)	2	(66.7)	2	(66.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Genital (N=4)	4	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Abdominal (N= 4)	2	(50)	1	(50)	1	(50)	1	(50)	1	(50)	1	(50)
Cilt (N=3)	3	(100)	1	(33.3)	1	(33.3)	0	(0)	1	(33.3)	0	(0)
Plevra (N=1)	1	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Toplam (N=73)	55	(75.3)	11	(20.0)	8	(14.5)	1	(1.8)	5	(9.1)	2	(3.7)

Hastalarda antitüberküloz ilaç duyarlılıkları ile mortalitenin karşılaştırılması Tablo 23’ de görülmektedir.

Tablo 23. Antitüberküloz ilaç duyarlılıklarının mortaliteyle karşılaştırılması

	Yaşayan hastalar	Ölen hastalar	p
SM duyarlılığı çalışılan hastalar;			
Duyarlı; n (%)	33 (89.2)	4 (10.8)	0.338
Dirençli; n (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	
INH duyarlılığı çalışılan hastalar			
Duyarlı; n (%)	30 (88.2)	4 (11.8)	1.000
Dirençli; n (%)	5 (83.3)	1 (16.7)	
RIF duyarlılığı çalışılan hastalar			
Duyarlı; n (%)	35 (89.7)	4 (10.3)	0.125
Dirençli; n (%)	0 (0)	1 (100)	
ETM duyarlılığı çalışılan hastalar			
Duyarlı; n (%)	35 (92.1)	3 (7.9)	0.103
Dirençli; n (%)	0 (0)	1 (100)	
Tek ilaca direnç saptanan hastalar			
Yok; n (%)	29 (87.9)	4 (12.1)	1.000
Var; n (%)	6 (85.7)	1 (14.3)	
Çift ilaca direnç saptanan hastalar			
Yok; n (%)	34 (89.5)	4 (10.5)	0.237
Var; n (%)	1 (50)	1 (50)	
Dört ilaca direnç saptanan hastalar			
Yok; n (%)	35 (89.7)	4 (10.3)	0.125
Var; n (%)	0 (0)	1 (100)	

Çalışmaya alınan 73 ETB'lu olgunun 01.07.2011 tarihi itibarı ile takipleri Tablo 24'de yer almaktadır. Tedavisi tamamlanan TB lenfadenit, kas-iskelet sistemi TB, dissemine TB, TB menenjit, üriner TB, genital TB ve cilt TB hastaların ortalama tedavi süreleri±SS (en az-en uzun) hafta olarak sırası ile; 40.4±8.7 (25-58), 53.1±8.7 (39-64), 71±17.8 (51-87), 90.2±41.9 (56-151), 37.5±4.4 (31-40), 39±15.1 (19-55), 41.5±17.7 (29-54) idi. Plevra TB'li bir hasta 36 hafta tedavi almıştı. Tedavisi tamamlanan 43 hastadan SSS tutulumu ile giden dissemine TB'li bir hasta nüks sonrası gelişen komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi. Ekstrapulmoner TB'li hastalardan antitüberküloz tedavi başlanamadan, tedavisi tamamlandıktan sonra veya tedavi devam ederken ölen hastaların sayısı 56 hasta içinde 9 (%16.1) idi. Bu ölümlerin tutulum bölgelerine göre dağılımı kas iskelet TB'li hastalarda 2/16 (%12.5), dissemine TB'de 2/9 (%22.2), üriner TB'de 1/6 (%16.7), TB menenjitte 1/5 (%20), abdominal TB'de 3/4 (%75) saptandı. TB lenfadenit, genital TB, cilt TB ve plevra TB'li hastalarda ölüme rastlanmadı.

Tablo 24. Hastaların tedavi takipleri

	Tedaviyi tamamlayan				Tedavisi devam eden				Nakil giden		Tedavi sonucuna ulaşılamayan		Tedavi başlanamadan ölen	
	Yaşayan		Ölen		Yaşayan		Ölen							
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Lenfadenit (N=23)	13	(56.5)	0	(0)	2	(8.7)	0	(0)	4	(17.4)	4	(17.4)	0	(0)
Kas-iskelet (N= 16)	9	(56.3)	0	(0)	0	(0)	2	(12.5)	0	(0)	5	(31.3)	0	(0)
Dissemine (N=11)	5	(36.4)	0	(0)	1	(18.2)	1	(9.1)	0	(0)	3	(9.1)	1	(9.1)
Üriner (N=6)	4	(66.7)	0	(0)	0	(0)	1		0	(0)	1	(16.7)	0	(0)
Menenjit (N=5)	4	(80)	1	(20)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Genital (N=4)	4	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Abdominal (N= 4)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(75)
Cilt (N=3)	2	(66.7)	0	(0)	1	(33.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Plevra (N=1)	1	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Toplam (N=73)	42	(57.5)	1	(1.4)	5	(6.9)	4	(5.5)	4	(5.5)	11	(15.1)	4	(5.5)

5. TARTIŞMA

Önceki dekadlardaki belirgin bir düşüşün ardından, 1980'lerde insanlarda AIDS epidemisi ile birlikte TB hızında yeni bir yükselme başlamıştır. Hastalığın paterninin değişmesiyle birlikte, öncekine göre ekstrapulmoner ve dissemine hastalık daha fazla gözlenmeye başlamıştır (30).

Türkiye VSDB 2010 Raporu'na göre, 2008 yılında ülkemizde saptanan tüberküloz olgularının toplam sayısı 18.452 iken bunların 5639 (%30.6)'u ETB'dir (95). Yapılan bir çalışmada hastalığın en düşük insidansı 5-20 yaş grubunda, en yüksek insidansı ise 60 yaş üstündekilerde gözlenmiştir (138). Çalışmamızda incelediğimiz olguların %56.2'si 45 yaşında veya daha büyüktü. TB lenfadenit ve dissemine TB'li olguların çoğu 45 yaşından küçük iken; kas-iskelet sistemi TB ve abdominal TB'li hastaların çoğunluğu 45 yaşında veya büyüktü. Üriner ve genital sistem birlikte değerlendirildiğinde 45 yaş altı ve üstü hastalar eşit oranda idi. Yine Türkiye VSDB 2010 Raporu'na göre ETB oranları bayanlarda daha sık iken, pulmoner TB oranları erkeklerde daha sık bildirilmiştir (95). Bizim çalışmamızda da VSDB 2010 raporuna benzer şekilde olguların çoğunluğunu kadın hastalar oluşturdu.

Hastalarda ETB; ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik gibi nonspesifik şikayetler ve tutulan organın anatomik yerleşimine özgü semptom ve bulgulara yer açabilir (32). Yapılan çalışmalarda semptomların tutulum yerine göre ortalama 3.1 ay önce başladığı bildirilmiştir. Dissemine tüberküloz olgularının incelendiği çalışmada şikayetlerin başlaması ile hastaneye başvuru ve tanı arasındaki sürenin 7 gün olduğu bildirilmektedir (30). Olgularımızın şikayetlerin süresi değerlendirildiğinde TB lenfadenitli hastaların çoğunun 3 aydan uzun, kas-iskelet sistemi TB'li hastaların çoğunun 6 aydan uzun, cilt TB'li hastaların tamamının 6 aydan uzun süredir yakınmaları olduğu gözlemlendi. Ürogenital sistem TB'li hastaların ise 4 aydan kısa, TB menenjit ve dissemine TB gibi hayatı tehdit eden durumlarda hastaların şikayetlerinin başlamasını takip eden ilk haftada sağlık kuruluşuna başvurdukları saptandı. Çalışmamızda

ölen hastalardaki şikayetlerin süresinin yaşayanlara göre anlamlı kısa olmasının nedeni de bu durum ile ilişkili olarak değerlendirildi. Ölüm gerçekleşen ETB'lu hastalarda ölüme neden olabilecek bir alt hastalığın bulunması, mortalitenin artışı da beraberinde getirmektedir. Çalışmamızdaki hastaların kan laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında; ölen hastalar arasında hemoglobin ve albumin düzeyleri anlamlı düşüken; nötrofil oranı, CRP, BUN değerleri anlamlı yüksek saptandı. Hastaların fizik muayene bulguları ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde oryantasyonda bozulma olan hastalarda mortalite anlamlı yüksek bulundu.

Tüberkülozun tanısında altın standart etkenin çeşitli örneklerde üretilmesidir. Kültür LJ besiyerinde ekim yapıldığında 3-8 haftada, otomatize sistemlerde ise 5-14 günde sonuçlanmaktadır (82). Bu nedenle TB tanısı için kültür dışında alınan örneklerden boyamalar yapılması, PZR ve histopatolojik incelemeler erken tanıda önemlidir. Buna karşın bu yöntemlerin duyarlılığı kültüre göre düşüktür. ARB çabuk ve ucuz bir yöntem olmasına rağmen, kültüre göre duyarlılığı düşüktür. *M. tuberculosis*'i diğer mikobakterilerden ayıramaz. Duyarlılık kültür ile karşılaştırıldığında yaklaşık %60'dır. PZR gibi nükleik asit amplifikasyon testleri yine kültüre göre daha kısa sürede sonuçlanır. Duyarlılığı ARB ile kültür arasındadır. Ancak ileri laboratuvar teknikleri gerektirir. Tür tayini ve duyarlılık sonuçları için kültür sonuçlarına ihtiyaç vardır (82). Çalışmamızdaki tedavi başlanmadan ölen 4 hastanın tamamından alınan örneklerde ARB pozitifliği ve PZR pozitifliği saptanamamıştır. Hastalarımızın mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan örneklerindeki ARB pozitifliği %11.0, PZR pozitifliği ise %17.5 iken; histopatolojik örneklerde ARB pozitifliği %50 idi. Çalışmamızda histopatolojik incelemeleri yapılan örneklerin tümünde granülatöz değişiklik varken bunların %77.8'inde nekrozlaşma da mevcuttu. Sıvı örnekleri sitolojik incelemesinde en sık (%50) lenfositlerin yoğunluğu dikkat çekti. Mikrobiyoloji laboratuvarı incelemelerinde ARB pozitifliği en sık kas-iskelet sistemine ait örneklerde (%17.7) saptanırken; histopatolojik incelemede en sık lenf nodu (%53.8) örneklerinde saptandı. Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerde ARB pozitiflik oranı, patoloji laboratuvarına gönderilene göre düşük olmasının nedeni olarak; mikrobiyoloji laboratuvarında yapılan incelemelerde hem sıvı hem de doku örneklerinin yer alması; patoloji laboratuvarına gönderilen örneklerin ise sadece doku örneklerinden oluşması ve patoloğun incelediği örnekte granülamatoz iltihabi değişiklikler gibi tüberkülozda sıklıkla gözlenen değişiklik olan olgularda kendi istemi ile ARB boyanması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Lenfadenit ETB'un en sık görülen formudur (2). CDC, ABD'de TB lenfadenit, ETB'lu hastalar içinde %43.2 ile en yoğun hasta grubunu oluştururken, plevra (%18.5) ve

kas-iskelet (%10.9) tutulumlarının bunu takip ettiğini bildirmiştir (96). Hindistan'dan yapılan bir çalışmada HIV negatif hastalarda ETB'un en sık sebebi, %35 ile lenf nodu TB olarak bildirilmektedir. Bunu %20 ile plevral TB, %10 ile kas iskelet TB'u takip etmektedir (97). Ancak, TC. Sağlık Bakanlığı'nın 2010 yılı verilerine göre en sık görülen ETB formları; plevra (%37.4) ve ekstratorasik lenfadenit (%30.2) olarak belirlenmiştir (95). Bizim çalışmamızda incelenen kültür pozitif 73 hastanın 26 (%35,6)'sında lenf nodlarında TB basili üredi. Hastaların 23 (%88.4)'ünde yalnızca lenf nodu tutulumu varken, 1 (%3.8) hasta lenf nodu üremesi olmasına rağmen menenjit ile birlikte olması, 1 (%3.8) hasta beraberinde plevral tutulumu olması ve 1 (%3.8) hasta da beraberinde peritoneal tutulum olması nedeni ile dissemine TB olarak değerlendirildi. Lenf drenajına göre TB, çoğunlukla servikal ve supraklavikuler lenf bezlerini etkilemektedir. Ülkemizde TB lenfadenitlerin değerlendirildiği bir çalışmada, en sık servikal lenf bezi tutulumu saptanırken bunu mediastinal ve aksiller bölge izlemiştir (1). Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunda da servikal lenf bezleri tutulmuştu (%65.4). Bunu supraklavikuler, submandibuler, aksiller, nazofarengeal lenf bezlerinde tutulum izlemektedir. TB lenfadenitin kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (2). Bizim de TB lenfadenit tanısı ile takip edilen hastalarımızın çoğunluğu kadınlardı (%86.9). Yapılan bir analizde TB lenfadenitli olguların çoğunda başvuru yakınması boyunda ağrısız şişliktir. Akciğer TB'unda sık saptanan ateş, gece terlemesi, halsizlik ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan bulgular daha az görülür. Benzer şekilde hastalarımızda en sık başvuru yakınması boyunda şişlikti (Tablo 4). Ateş, terleme, halsizlik ve kilo kaybı gibi şikayetler daha düşük oranlarda görülmekteydi. TB lenfadenitin tanısı, biopsi materyalinden TB basilinin üretilmesi veya histopatolojik incelemede granülomatöz inflamasyon ve kazeifikasyon nekrozunun saptanması ile konmaktadır. Yaymada TB basilinin gösterilmesi ve bakterinin kültürde üretilmesi güçtür. Lenf bezi TB'unda kültür pozitifliği yapılan çalışmalarda %10-69 arasında bildirilmiştir (99-102). Lenf nodundan yapılan ince iğne aspirasyon örneklerinde, ARB saptamasını %52.9 bildiren bir çalışmada, TB lenfadenit tanısında ince iğne aspirasyon biopsinin duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla %88 ve %96 olarak bildirilmektedir (103). Ancak, 35 lenfadenitli hastanın incelendiği bir başka çalışmada İİAB ile tüm olgularda ARB mikroskopisi negatif bulunmuş, kültür pozitifliğini ise %33 olguda saptanmıştır. Bakteriyolojik ve patolojik çalışmalar için yeterli materyali sağlayan cerrahi eksizyonel biyopsinin de önemini vurgulanmıştır (104). Çeşitli çalışmalarda TB lenfadenitlerde ARB pozitifliği %10-77 arasında bildirilmektedir (104-108). Klinik olarak şüphelenilen TB lenfadenit olgularında PZR pozitifliğini %25- 65 bildiren çalışmalar vardır (105, 109). Ancak bulunan değerlerin yüksekliği HIV enfeksiyonunun yüksek prevalansına

bağlanmıştır. Başka bir çalışmada, kültür altın standart olarak kabul edildiğinde, PZR'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %94.4 ve %38.2 olarak bildirilmiştir (110). Çalışmamızdaki hastaların hepsi, TB kültürü pozitif olan hastalardı. Mikrobiyoloji laboratuvarımızdaki incelemelerde ARB %3.8, PZR %11.1 hastada pozitif saptandı. Çeşitli araştırmalarda patolojik incelemelerde, kazeifikasyon nekrozlu granüloamatöz lenfadenit olguların %80'inde rastlanılmaktadır (111, 112). Benzer şekilde bizim çalışmamızda patolojik değerlendirilmesi yapılan hastaların tamamında granülomatoz inflamasyon vardı ve çoğunda (%78) nekroz da olaya eşlik etmekteydi. Patoloji laboratuvarına gönderilen materyaller içinde ARB boyaması yapılanlarda pozitiflik oranı (%53.8), mikrobiyoloji laboratuvarında yapılan ARB incelemesinden daha yüksek saptandı. Bu durum patolojiye gönderilen materyallerin ince iğne aspirasyonundan çok eksizyonel biopsi materyali olmasına bağlandı.

TB menenjit, TB'un en ağır klinik formlarından biridir. SSS TB'u, aktif TB'lu hastaların yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (41). TB enfeksiyonu geçirenlerin %5-10'unda TB menenjit görülür. TB'un endemik olduğu Hindistan gibi ülkelerde %45'e varan oranlar bildirilmektedir (113-115). Hastalarımızın 10 (%13,6)'unda BOS'da TB basili üretildi. Hastalardan 1 (%10)'inde hem BOS hem de plevral mayi örneğinde kültür pozitifliği. Hastalardan 2 (%20)'si menenjit ile birlikte kemik tutulumu, yine 2 (%20)'si de menenjitte prezente olmasına rağmen miliyer akciğer paterni göstermesi nedeni bu 5 (%50) olgu dissemine TB olarak değerlendirildi. Geri kalan 5 (%50) olgu TB menenjit olarak değerlendirildi. Çalışmamızdaki tüm olguların %6.8'ini TB menenjit oluşturmaktaydı. SSS TB'de başlangıç fazda iki ile üç haftalık dönemde kırınglık, baş ağrısı, ateş ve kişilik değişikliklerini uzamış baş ağrıları, meningismus, kusma, konfüzyon ve nörolojik bulgular takip eder. Eğer tedavi edilmezse, stupor ve koma gibi mental durum bozukluklarına gidebilir (45). Yapılan çalışmalarda, başvuru sırasındaki semptomlar en sık baş ağrısı (%88.9-92), ateş (%83-94), kusma (%26- 52.8) olarak bildirilmiştir. Bunu terleme (%32-36.1), kilo kaybı (%32- 36.1), iştahsızlık (%26-27.7), ekstremitelerde güçsüzlük (%5-25), görme bozuklukları- çift görme (%13-16.7) takip eder (116, 117). Ense sertliği (%80.5-87), bilinç değişikliği (%66) olguda bildirilmektedir (116, 117). Başvuru sırasında hastalarımızın hepsinde baş ağrısı ve kusma vardı. Bununla birlikte, bulantı (%80) ve ateş (%80) ön plandaki diğer semptomlardı. Şuur değişikliği bu hastaların %60'ında görülüyordu. Yine olguların hepsinde ense sertliği mevcuttu. SSS TB'lu hastaların laboratuvar incelemesinde orta düzeyde anemi gözlemlenebilir. Bizim hastalarımızda belirgin anemi saptanmadı. SSS TB'de BOS incelemesi tanıyı koydurucu temel laboratuvar yöntemidir. Hastalarımızın tümünün BOS proteininde artış izlendi. BOS proteini hastaların %50'sinde 3 kat ve üzeri, %30'unda 10 katın üzeri,

%20'sinde 2 kat ve üzeriydi. Tüm hastalarımızda BOS/serum glukoz oranı 0.4'ün, %40'ında da 0.2'nin altındaydı. SSS tutulumu olan TB hastalarında BOS'ta ARB, hastaların %10-90'ında pozitifdir (24, 44, 45). Erişkinlerde pozitiflik %80'lere ulaşmakta, çocuklarda bu %15-20'ye düşmektedir (49, 50). Çalışmamızda BOS'ta ARB saptanma oranı %10'du. Bu durumun gönderilen BOS miktarının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü. *M.tuberculosis* için BOS kültürü vakaların %45-90'ında pozitifdir. *M. tuberculosis* için PZR duyarlılığı %56, özgüllüğü %98 olan bir testtir, bu sebeple negatifliği TB menenjit tanısını dışlamaz (52). Çalışmamızda BOS'ta çalışılan PZR testinde hiç pozitif sonuç elde edilemedi. Bu durum PZR negatifliği halinde ETB tanısının dışlanamayacağını desteklemektedir.

Miliyer TB'un tanısı zordur. Yapılan çalışmalarda ise dissemine TB'lu hastaların göğüs graflerinde tipik miliyer görüntü %40 ile 100 arasında bildirilmiştir (118-120). Yaygın laboratuvar bulguları, normokrom anemi, lökopeni veya lökositoz, sedim yüksekliğidir. Miliyer tüberkülozlu hastaların üçte ikisinde normokrom normositer anemi bildirilmektedir (38, 143). Miliyer/dissemine tüberkülozlu olgularda akciğerler gibi dalak, karaciğer, kemik iliği, böbrekler, adrenal bezler veya herhangi bir doku tutulumu görülebilir (143). Miliyer TB'da semptomlar arasında; ateş, kilo kaybı ve halsizlik sayılabilir. Bulgular arasında taşikardi taşipne ve yüksek ateş yaygındır. Dissemine tüberkülozla takip ettiğimiz 11 hastanın 3 (%27.3)'ünde kemik tutulumu ve menenjit ile prezentasyon, 2 (%18.2)'sinde akciğerde miliyer patern, 1(%9.1)'inde plevral tutulum ve menenjit ile prezentasyon, 1 (%9.1)'inde lenf nodu tutulumu ve menenjit prezentasyonu, 1 (%9.1)'i lenf nodu ve peritoneal tutulum, 1(%9.1)'inde lenf nodu ve plevra, 1(%9.1)'inde de eklem ve üriner tutulum saptandı. Dissemine TB olarak değerlendirdiğimiz hastalarımızın 2 (%18.2)'sinde akciğerde miliyer patern mevcuttu. Hastalarımızda başvuru sırasında önde gelen semptomlar ateş, baş ağrısı, halsizlik ve kilo kaybıydı. Saptanan bulgular arasında ölçülen ateş yüksekliği, taşikardi, taşipne ilk sıralarda gelmekteydi (Tablo 4 ve Tablo 5). Hastalarımızda da anemi ve ESH yüksekliği mevcuttu.

Kas-iskelet sistemi TB'u, ETB vakalarının %35'ini kapsayabilir (9). İskelet TB'unun en sık görüldüğü bölge, vakaların yaklaşık üçte birinde görülen, vertebral kolonun tutulduğu "TB spondilit" veya "Pott" hastalığıdır (2, 129). İngiltere'den yapılan bir çalışmada erişkinlerde TB'un kemik ve eklem tutulumunda vakaların %50'si spondilit olarak bildirilmektedir (121). Periferik TB artrit %90 vakada kronik yavaş seyirli monoartrit şeklinde görülür, çoğunlukla sistemik semptomlar görülmez. En çok kalça ve diz eklemine tutar. Yüzey ve komşu dokulara yayılım sonucu paraspinal ve psoas absesi gelişebilir. Hastalar lokal ağrı, konstutisyonal semptomlar ve kord basısına bağlı parapleji ile gelebilir.

TB spondilitte paraspinal abseler %50 veya daha fazla oranda görülür (2). İlerleyen hastalık retrofarengeal boşluğa, akciğere, psoas kasına, perine veya gluteal bölgeye ve spinal kanala yayılabilir. İyileşme sürecinde fibröz doku ve kalsifikasyon oluşur (67). Mikobakteriyel kültür için sinovyal sıvının artrosentezi, TB artritli hastaların %80'ine varan pozitif sonuçlar verebilir. Sinovyal biopsi aynı zamanda tanısız olabilir. Histolojide kazeifiye granülomlar veya pozitif mikobakteriyel kültür tanı koymayı sağlar (65, 66). Hastalarımızın %22'si kas iskelet sistem TB'ü olarak değerlendirildi. Hastaların %5.5'inde kemik veya eklem tutulumu mevcuttu ancak başka tutulumları da olduğundan dissemine TB olarak değerlendirildiler. Kemikte TB basil üremesi olan hastalarımızın %62,5'inde vertebra tutulumu mevcuttu. Hastalarımızın %25'inde paravertebral abse, %18.8 iliopsoas absesi saptandı. Bizim eklem ponksiyon kültüründe üreme olan tek hastamızda monoartrit olup kalça eklemi tutulmuştu. Spinal tutulumu olan TB hastalarında araknoidit, vaskülit veya basıya bağlı iskemik değişiklikler sonucu parapleji, spastisite, derin tendon reflekslerinde artma, çeşitli derecelerde motor bozukluklar, mesane ve anorektal fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir (28, 33, 34, 68). Sistemik semptomlar arasında ateş yüksekliği, kilo kaybı ve halsizlik görülür. Hastaların çoğunda kan sayımı normaldir, ancak ESH hızı genellikle yükselmiştir (143). Kas-iskelet TB ile takip ettiğimiz hastalarımızda ateş, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık önde gelen semptomlardı (Tablo 4). ESH yüksekliği ve sınırdan anemi mevcuttu (Tablo 8). Vertebral kültür pozitifliği saptanan bir hastamızda araknoidit, parapleji ve mesane fonksiyon bozukluğu gelişmişti. Aynı hastada menenjit kliniği de mevcuttu. Dolayısı ile dissemine TB olarak kabul edildi. Çalışmamızdaki hastalarda, kemik dokusu örneklerinde ARB pozitifliği ve PZR pozitifliği saptanamadı. Tek olan eklem ponksiyon örneğinde ise hem ARB hem de PZR pozitifliği mevcuttu (%100). Patolojide incelenen kemik örneklerinin (%80)'inde nekrotizan granümatöz inflamasyon saptandı.

Üriner TB'lu hastaların (%52-76)'sında aktif veya geçirilmiş TB söz konusudur. Genelde primer enfeksiyonu takip eden 5-25 yıl içerisinde ortaya çıkar (28). Asemptomatik renal kortikal odak, TB'un tüm formlarında ortaya çıkabilir (2). Çoğunlukla orta yaş grubunda görülür. Erkeklerde 1,5 kat daha fazladır (70). Üriner TB tanısı ile takip ettiğimiz hastaların hiçbirinde geçirilmiş TB öyküsü yoktu. Bizim hastalarımızın %50'si erkekti. Yaş ortalamaları 49 ± 14.1 yıldır. Üriner TB'da ağrılı ve sık idrara çıkma %30-35, yan ağrısı %10-26,5 önde gelen semptomlardır. Ateş, halsizlik ve belirgin hematüri %17, 6-27 oranlarında görülür. İki büyük seriden oluşan vakaların oluşturduğu çalışmalarda klinik bulgular; primer genitoüriner semptomlar %61-71 arasında bel ve yan ağrısı %10-27, disüri %31-34 saptanmıştır (70). Hastalarımızın %83.3'ünde disüri, %50'sinde yan ağrısı önde gelen semptomlardı. Üriner

sistem TB'de üç sabah üst üste alınan idrarda *M. tuberculosis* kültür pozitifliği %80-90 saptanmıştır (2, 139, 140). Renal bozukluklar mevcutsa ancak idrar kültürü negatifse ince iğne aspirasyon biopsisi tanıda yardımcı olabilir (2). Hastalarımızdan birinde tanı mesane biopsisi ile kondu. Bu hasta aynı zamanda kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takip ediliyordu ve idrar çıkaramıyordu. Hastaların böbrek fonksiyonları sıklıkla normaldir. Hastalarımızdan %83.3'ünde herhangi bir böbrek fonksiyon bozukluğu yoktu.

Erkek genital TB, insidans sırasına göre prostat, seminal vezikül, epididim ve testisler tutabilir (28, 33, 35). En sık orşit ve epididimit görülür (33). Hastalarımızın %50'sinde skrotal akıntı ve fistül mevcuttu. Oligospermi yaygındır ve persistan olabilir. Skrotal TB'da cerrahinin komplikasyonu olarakta sterilite gelişebilir (128). Yapılan çalışmalarda, erkekler de genital TB, ETB'un %0.43-15'i olarak bildirilmektedir (122-127). Skrotal materyalden kültür pozitifliği %80 olarak bildirilmiştir (122). Hastalar genellikle skrotal kitle ile gelir, bölgede gerginlik olur veya sinüs ile drene olur (2). Bizim hastalarımızın her ikisi de orşit tanısı ile takip edilmişti. Hastalardan alınan örneklerde ARB ve PZR pozitifliği saptanmadı. Patolojiye gönderilen bir örnekte granülomatöz inflamasyon saptandı.

Bayanlarda genital TB endosalpinklerde başlar ve hemotojen yolla diğer genital organlara yayılımı sonucu endometriyum %50, overler %30, serviks %5-15 ve vajen %1 oranında tutulur (2). Hastalar infertilite veya menstrüel bozukluklar ve karın ağrısı gibi lokal semptomlar ile başvurabilir. Sistemik semptomlar nadirdir. Pelvik TB halinde gebelik ortaya çıkacak olursa sıklıkla ektopik olacaktır (2). Kadın genital sistem TB'u ile ettiğimiz hastalarımızın hepsinde (%100) over absesi vardı. Hastalardan %50'si infertilite şikayeti ile başvurmuştu. Yapılan bir çalışmada infertilite ile takip edilen laparotomi sırasında endo-TB PZR pozitifliği %86.4 bulunmuş ve metodun yüksek özgüllüğe sahip olduğu vurgulanmıştır. Ancak PZR negatif vakalar TB tanısının dışlanmasında yeterli değildir (130). Hastalarımızda patolojik incelemede %100'inde nekrotizan granülomatöz inflamasyon saptandı. PZR pozitifliği saptanmadı.

Deri TB'unun çeşitli klinik şekilleri tanımlanmıştır. Lupus vulgaris, TB verrükoza kutis, skrofuloderma gibi formlarda ortaya çıkabilir. Çeşitli çalışmalarda en sık görülen formula ilgili farklı veriler vardır. Fransa'dan yapılan bir çalışmada (131) başlıca klinik formlardan birinin skrofuloderma olduğu, Nepal'den yapılan başka bir çalışma da (132) en sık görülen formun TB verrükoza kutis olduğu bildirilmiştir. Tanıda kültür en güvenilir yöntemdir. Duyarlılığı %80-85, özgüllüğü %98,5 olarak bildirilmektedir (133- 135). Yapılan çalışmalarda PZR duyarlılığı %50-72 bulunmuştur (136). Bizim çalışmamızdaki deri TB'lu

hastaların hepsi de skrofuloderma tanısı ile takip edilmekteydi. Bu hastalarda PZR pozitifliği saptanmadı.

Abdominal TB ifadesi; gastrointestinal sistem, periton, omentum, mezenter, karaciğer, dalak, pankreas gibi intraabdominal solid organları kapsar. Genelde batında palpe edilebilen bir kitle vardır. (137). Periton diyaliz hastalarında tedaviye yanıt vermeyen peritonit tablosunun ayırıcı tanısında da periton TB düşünülmelidir (77). Hastalarımızın %50'sinde intraabdominal abse vardı. Periton TB'ü durumunda eş zamanlı peritonit bulunabilir veya bulunmayabilir. TB peritonit tanısı güçtür. Abdominal distansiyon, ateş yüksekliği ve kilo kaybı gözlemlenebilir (143). Hastalarımızda ateş yüksekliği, abdominal distansiyon, taşikardi, hipertansiyon önde gelen bulguları (Tablo 5). Hastalarımızın %50'si peritonit ile prezente olmuştu. Peritonit tanısı olan hastalarımızdan biri (%50) kronik böbrek yetmezliği nedeni ile takip edilmekteydi.

Plevra TB erişkin ve yaşlı hastalarda eksüdatif plörezinin en önemli nedenidir. TC. VSDB verilerine göre en sık görülen ETB formudur (95). Ancak çalışmamızda plevra TB'ü tanısı alan bir hastamız bulunmaktaydı. Bunun sebebi olarak açık plevra biopsisi veya plevroskopinin tanı değerinin yüksek olması olarak düşünüldü. Plevral sıvıda direk boyama da basil gösterilme oranı düşüktür. Kültür %25-30 olguda pozitifdir (28). Hastanemizde alınan örnekler plevral biopsiden ziyade plevral mayi örnekleridir.

Son yıllarda özellikle gelişmiş toplumlarda doğumsal veya HIV, lösemiler, diabet, alkol ve uyuşturucu bağımlılığının neden olduğu kazanılmış immün yetmezliği olan kişilerin sayısının artışına bağlı olarak, TB insidansının tekrar yükselmeye başlaması, *M. tuberculosis* suşları arasında çoklu ilaç direnci gösteren isolatların artması, mikobakterilerle ilgili çalışmaların yeniden hız kazanmasına neden olmuştur. 1960'lı yıllarda iki ilaca karşı %1-2 oranında olan direnç, 1991 yılında dört ilaca karşı %13 gibi yüksek oranlara ulaşmıştır (138). Çalışmamızda antitüberküloz ilaçlara duyarlılık hastaların %75.3'ünde çalışılmıştı ve hastaların %20.0'sinde en az bir antitüberküloz ilaca karşı direnç vardı. INH direnci %14.5, SM direnci %9.1, EMB direnci %3.7, RİF direnci %1.8 olguda saptandı. Hastalarımızdaki tekli veya çoklu ilaç direnci ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Buna karşın RIF'e tekli ya da diğer ilaçlarla birlikte direnç gelişmesi durumunda hastalığın mortal seyretmesi arasında ilişki bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (142)

Yine VSDB'nin 2010 raporuna göre yıllara göre tedavi tüm mortalite oranları; 2005'te (%2.7), 2006'da (%3) ve 2007'de (%2.9) olarak bildirilmektedir (95). Ekstrapulmoner TB'li hastalardan antitüberküloz tedavi başlanamayan, tedavisi tamamlanan veya tedavi devam hastaların sayısı 32 idi ve bunların 9 (%32)'si ölmüştü. Mortalite kas iskelet TB'li hastalarda

2/11 (%18.2), dissemine TB'de 2/8 (%25), üriner TB'de 1/4 (%25), TB menenjitte 1/5 (%20), abdominal TB'de 3/4 (%75) saptandı.

Tanıda, TB ihtimalinin klinisyenin aklına gelmesi ve uygun örneklerden kültür alınması çok önemlidir. Sıvı örneklerde doku örneklerine göre üretilme oranı daha düşüktür. Burada dilüsyon faktörü önemlidir (143). Çalışmamızda olduğu gibi tüm örneklerde kültür pozitifliğinin sağlandığı hastalardan oluşan başka bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Tüberkülozda çoğunlukla klinik, histopatolojik, radyolojik, daha az oranlarda direk mikroskopi ve kültür pozitifliği ile tanıya gidilmektedir. Özellikle tanıda kültür pozitifliğinin altın standart olarak kabul edildiği göz önünde bulundurulacak olursa çalışmamız; klinik özelliklerin değerlendirilmesi ve histopatolojik karşılaştırma açısından önemlidir.

Ekstrapulmoner TB'de çoğunlukla klinik, histopatolojik, radyolojik, daha az oranlarda direk mikroskopi ve kültür pozitifliği ile tanıya gidilmektedir. Ancak mikrobiyolojik tanıdaki güçlükler nedeni ile, özellikle de ağır hastaların tedavilerindeki gecikme mortalite riskinin artışı beraberinde getirmektedir. Bu nedenle ülkemiz gibi TB'nin sık görüldüğü ülkelerde, ETB de ayırıcı tanıda akılda tutulması, klinik tanımlamayı destekleyen hastaların uygun klinik örneklerinin alındıktan sonra antitüberküloz tedavisinin başlanması önemlidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan toplam 73 hastanın 23 (%31.5)'ü erkek, 50 (%68.5)'si kadındı. Yaş ortalaması 46.4 ± 18.2 ve yaş aralığı 17-83 yıldı.
2. Hastaların 24 (%32,9)'ünde en az bir alt hastalık bulunmaktaydı. Ölümcül alt hastalığı olan ETB'li hastalarda mortalite, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti.
3. Ekstrapulmoner tüberküloz tanısı konan hastaların 23 (%31.5)'ü TB lenfadenit, 16 (%21.9)'sı kas-iskelet sistemi TB, 11 (%15)'i dissemine TB, 6 (%8.2)'sı üriner TB, 5 (%6.8)'i TB menenjit, 4 (%5.5)'ü genital TB, 4 (%5.5)'ü abdominal TB, 3 (%4.1)'ü cilt TB, 1 (%1.4)' i plevral TB idi.
4. Tüm hastalar değerlendirildiğinde en sık semptom 27 (%37) hastada olan ateşti. Bunu 23 (%31.5) hastadaki boyunda şişlik, 18 (%24.7) hastadaki terleme idi.
5. Hastaların ensik muayene bulgusu boyunda kitle 20/70 (%28.6) idi. Bunu ateş 18/69 (%26.1) ve taşikardi 12/61 (%19.7) izliyordu.
6. Mycobacterium tuberculosis kültürde en sık lenf nodu (%35.6) örneklerinde üretimişti. En sık üretildiği lenf nodu ise servikal lenf nodu (% 65.4) idi.
7. Hastaların laboratuvar incelemesinde çoğunluğunda hafif anemi, ESH'ında yükseklik, CRP yüksekliği vardı.
8. Hastaların incelenen sürekli değişkenleri açısından mortalite ile, şikayetlerin süresinin kısa olması, solunum sayısının hızlı olması, kan hemoglobin, total protein ve albümin düzeyinin düşük olması; kan lökosit, CRP, BUN ve kreatinin düzeyinin yüksek olması arasında istatistiksel anlamlı fark vardı.
9. Hastaların incelenen kategorik değişkenleri açısından mortalite ile hastanın oryantasyonunun bozuk dışında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.
10. BOS bulguları incelenen tüm ETB'li olguların BOS protein düzeyi yüksek, BOS/kan glukoz oranları düşüktü.
11. Hastaların mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan örneklerdeki ARB pozitifliği %11.0, PZR pozitifliği %17.5 iken; histopatolojik örneklerde ARB pozitifliği %50 idi.
12. Histopatolojik incelemeleri yapılan örneklerin tümünde granümatöz değişiklik varken bunların %77.8'inde nekrozlaşma da mevcuttu. Sıvı örnekleri sitolojik incelemesinde en sık (%50) lenfositlerin yoğunluğu dikkat çekti. Mikrobiyoloji laboratuvarı incelemelerinde ARB pozitifliği en sık kas-iskelet sistemine ait örneklerde (%17.7) saptanırken; histopatolojik incelemede en sık len nodu (%53.8) örneklerinde saptandı.

13. Antitüberküloz ilaçlara duyarlılık hastaların 55 (%75.3)'inde çalışılmıştı ve hastaların 11(%20.0)'inde en az bir antitüberküloz ilaca karşı direnç vardı. INH direnci 8 (%14.5), streptomisin direnci 5 (%9.1), etambutol direnci 2 (%3.7), rifampisin direnci 1 (%1.8) olguda saptandı.
14. Hastalardaki ilaç direnci ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
15. Tedaviyi tamamlanan TB lenfadenit, kas-iskelet sistemi TB, dissemine TB, TB menenjit, üriner TB, genital TB ve cilt TB hastaların "ortalama tedavi süreleri±SS" (en az- en uzun) hafta olarak sırası ile; 40.4±8.7 (25-58), 53.1±8.7 (39-64), 71±17.8 (51-87), 90.2±41.9 (56-151), 37.5±4.4 (31-40), 39±15.1 (19-55), 41.5±17.7 (29-54) idi. Plevra TB'li bir hasta 36 hafta tedavi almıştı. Tedavisi tamamlanan 43 hastadan SSS tutulumu ile giden dissemine TB'li bir hasta nüks sonrası gelişen komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi.
16. Ekstrapulmoner TB'li hastalardan antitüberküloz tedavi başlanamadan, tedavisi tamamlandıktan sonra veya tedavi devam ederken ölen hastaların sayısı 56 hasta içinde 9 (%16.1) idi. Öldükten sonra kültürde *M. tuberculosis* üreyen hasta sayısı 4 idi ve ölenlerin %44.4'ünü oluşturuyordu. Bu ölümlerin tutulum bölgelerine göre dağılımı kas iskelet TB'li hastalarda 2/16 (%12.5), dissemine TB'de 2/9 (%22.2), üriner TB'de 1/6 (%16.7), TB menenjitte 1/5 (%20), abdominal TB'de 3/4 (%75) saptandı. TB lenfadenit, genital TB, cilt TB ve plevra TB'li hastalarda ölüme rastlanmadı.

7. ÖZET

KÜLTÜR İLE TANISI DOĞRULANMIŞ EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ VAKALARINDA TAKİP VE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve amaç: Tüberküloz (TB) genellikle, Mycobacterium tuberculosis tarafından oluşturulan, akciğer başta olmak üzere her organı tutabilen bir hastalıktır. Son yıllarda özellikle gelişmiş toplumlarda doğumsal veya “human immunodeficiency virus”(HIV), lösemiler, diyabet, alkol ve uyuşturucu bağımlılığının neden olduğu kazanılmış immün yetmezliği olan kişilerin sayısının artışına bağlı olarak TB insidansı tekrar artmaya başlamıştır. Çalışmamızda hastanemizde, 2004 ile 2010 yılları arasında ETB tanısı kültür ile kesinleştirilmiş olguların yıllara göre dağılımını, klinik formlarını, hastaların demografik verilerini, klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçlarını geriye dönük araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na 2004-2010 yılları arasında gönderilen akciğer dışı örneklerden M. tuberculosis üremesi saptanan hastalar tez olguları olarak seçildi. Hastaların tıbbi kayıtlarından demografik bilgileri, klinik ve laboratuvar bilgilerine ulaşılarak hasta formuna kaydedildi. Hastaların bulgularının karşılaştırılmasında “Student’s t” testi, “Mann-Withney U” testi, “Pearson Chi Square” veya “Fisher’s exact test” ile kullanıldı. p değeri < 0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 73 hastanın 23 (%31.5)’ü erkek, 50 (%68.5)’si kadındı. Yaş ortalaması 46.4±18.2 ve yaş aralığı 17-83 yıldır. Ekstrapulmoner tüberküloz tanısı konan hastaların 23 (%31.5)’ü TB lenfadenit, 16 (%21.9)’sı kas-iskelet sistemi TB, 11 (%15)’i dissemine TB, 6 (%8.2)’sı üriner TB, 5 (%6.8)’i TB menenjit, 4 (%5.5)’ü genital TB, 4 (%5.5)’ü abdominal TB, 3 (%4.1)’ü cilt TB, 1 (%1.4)’i plevral TB idi. Mycobacterium tuberculosis kültürde en sık lenf nodu (%35.6) örneklerinde ürettiği. En sık ürettiği lenf nodu ise servikal lenf nodu (% 65.4) idi. Hastaların mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan örneklerdeki ARB pozitifliği %11.0, PZR pozitifliği %17.5 iken; histopatolojik örneklerde ARB pozitifliği %50 idi. Histopatolojik incelemeleri yapılan örneklerin tümünde granümatöz değişiklik varken bunların %77.8’inde nekrozlaşma da mevcuttu. Antitüberküloz ilaçlara duyarlılık hastaların 55 (%75.3)’ünde çalışılmıştı ve hastaların 11(%20.0)’ünde en az bir antitüberküloz ilaca karşı direnç vardı. INH direnci 8 (%14.5), SM direnci 5 (%9.1), EMB direnci 2 (%3.7), RIF direnci 1 (%1.8) olguda saptandı. Tedavisi tamamlanan 43 hastadan SSS tutulumu ile giden dissemine TB’li bir hasta nüks sonrası

gelişen komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi. Öldükten sonra kültürde *M. tuberculosis* üreyen hasta sayısı 4 idi ve ölenlerin %44.4'ünü oluşturuyordu. Ekstrapulmoner TB'li hastalardan antitüberküloz tedavi başlanamadan, tedavisi tamamlandıktan sonra veya tedavi devam ederken ölen hastaların sayısı 56 hasta içinde 9 (%16.1) idi.

Sonuç: Ekstrapulmoner TB'de çoğunlukla klinik, histopatolojik, radyolojik, daha az oranlarda direk mikroskopi ve kültür pozitifliği ile tanıya gidilmektedir. Ancak mikrobiyolojik tanıdaki güçlükler nedeni ile, özellikle de ağır hastaların tedavilerindeki gecikme mortalite riskinin artışı beraberinde getirmektedir. Bu nedenle ülkemiz gibi TB'nin sık görüldüğü ülkelerde, ETB de ayırıcı tanıda akılda tutulması, klinik tanılamayı destekleyen hastaların uygun klinik örneklerinin alındıktan sonra antitüberküloz tedavisinin başlanması önemlidir.

8. SUMMARY

EVALUATION OF FOLLOWING AND TREATMENT RESULTS IN EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS CASES WHO DIAGNOSED WITH CULTURE

Background and aim: Tuberculosis (TB) is a disease which can please on every organ especially the lungs occurring, caused by *Mycobacterium tuberculosis*. In recent years, especially in the developed countries, incidence of TB has increased due to the increase in the people with acquired immunodeficiency that HIV, leukemia, diabetes, alcohol and drug addiction or congenital syndromes cause. In our study, we aimed to investigate the distribution of the cases with extrapulmonary tuberculosis (ETB) diagnosed by the culture annually, clinical forms, demographic data, clinical laboratory and treatment results in our hospitals between 2004 and 2010 retrospectively.

Materials and methods: The cases were selected according to the ETB species in which grows *M. tuberculosis* in Inonu University Medical Faculty, Department of Microbiology and Clinic Microbiology, Molecular Microbiology Laboratory between 2004 to 2010. The demographic, clinical and laboratory data were recorded on the patient form. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson Chi Square test or Fisher's exact test were used for the comparison of the patients' findings. The ones with $p < 0.05$ were accepted as statistically significant.

Results: The study included 73 patients, 23 (31.5%) were male and 50 (68%) were female. The mean age was 46.4 ± 18.2 and age interval was 17-83 years. Of the patients ETB diagnosed 23 (31.5%) were TB lymphadenitis, 16 (21.9%) were musculoskeletal TB, 11 (15%) were disseminated TB, 6 (8.2%) were urinary TB, 5 (6.8%) were TB meningitis, 4 (5.5%) were genital TB, 4 (5.5%) were abdominal TB, 3 (4.1%) were skin TB, 1 (1.4%) was pleural TB.

M. tuberculosis grew in the lymph node species (35.6%) at most, the lymph node that grew at most was the servical lymph nodes (65.4%). In the species that was observed in microbiology laboratory, the ratio of ARB positiveness was 17.5%, whereas ARB positiveness in the histopathologic species was 50%. There was granulomatous changes in all the species which were histopathologically evaluated and there was necrosis in 77.8%. The sensitivity of anti-TB drugs was studied in 55 (75.3%) patients and in the 11 (20%) of the patients there was a resistance against at least one anti-TB drug. The resistance of INH, SM, EMB, RIF was detected in 8 (14.5%), 5 (9.1%), 2 (3.7%), 1 (1.8%) case, respectively. One

patient of 43 patients who went on with CNS TB died due to the complications that developed after recurrence. The number of the patients who produced *M. tuberculosis* in the culture after death was 4 and composed 44.4% of the deads. The number of the patients who died whose treatments were completed or the treatment continued or the treatment couldn't be started was 9 (16.1%) of 56.

Conclusions: ETB is diagnosed mostly by clinical, histopathological, radiological and lesser microscopy and culture positiveness. However, because of the difficulties in microbiologic diagnosis, especially the delay in the treatment of severe disease, the mortality risk increases. So that in the countries where TB is seen often like our country, ETB should be mentioned and it is important that to start anti-TB treatment after taking appropriate clinical specimens in the patients that support clinical descriptions.

9. KAYNAKLAR

1. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi OR ve ark. Türkiye’de 1997-2009 yılları arasında yayınlanan 694 tüberküloz lenfadenit olgusunun havuz analiz yöntemiyle değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 385-93.
2. Fitzgerald DW, Streling TR, Hass DW. *Mycobacterium tuberculosis*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed(s). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia:Elsevier 2010; 3129-319.
3. Doğru T, Karakaş A, Karadurmuş N ve ark. HIV Enfeksiyonu Olmayan Genç Erkek Hastalarda Lenf Nodu Tüberkülozu: 33 Olgunun Retrospektif Analizi. TAF Prev Med Bull 2010; 9: 271-6.
4. Maher D, Raviglione MC. The global epidemiologic of tuberculosis: a World Health Organization perspective. Eds:schlossberg D:tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company 1999; 104-15.
5. Kılıçaslan Z. Dünyada ve Türkiye’de Tüberküloz epidemiyolojisi ve kontrolü. İnfeksiyon hastalıkları serisi . 2001; 4: 5-13.
6. Dye C, Scheele S, Dolin P et al. Consensus statemer tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country, JAMA 1999; 282: 677-86.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis, MMWR Morb M 2004; 53: 209-14
8. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2005. <http://www.cdc.gov/Tüberküloz/statistics/reports/surv2005/default.htm>
9. Aygen B, Metan G. Akciğer Dışı Tüberkloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds) In: Enfeksiyon Hastalıkları Mikrobiyolojisi, 3. Baskı. Ankara: Nobel Kitabevleri 2008; 850-9.
10. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, Türkiye’de Verem Savaşı 2009 Raporu. Üçler Matbaası-Ankara, 24 Mart 2009.
11. Mycobacteria. In: Winn W, Allen S, Janda W, et al. Konemans’color atlas and textbook of diagnostic microbiology 6. ed. In:Lippincott Williams and wilkins. Philadelphia 2006; 19: 1064-150.
12. Jerome N, Martine G, Germain P. Lipoarabinomannans: from structure to biyosentesis, Biochimie 2003; 83: 153-66.
13. Brennan P. J Structure, function, and biogenesis of the cell wall of Mycobacterium tuberculosis, Tuberculosis 2003; 83: 91-7.

14. Daffe M, Draper P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Adv. Microb. Physiol.* 1998; 39: 131-203.
15. Belisle J T. Role of the major antigen of *Mycobacterium tuberculosis* in the cell wall biogenesis. *Science* 276. 1997; 1420-2.
16. Chatterjee D. The mycobacterial cell wall: Structure, biosynthesis and site of drug action. *Current opinion in Chemical Biology* 1 1997; 579-88.
17. Jarlier V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiol. Lett.* 1994; 123: 11-8.
18. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220-6.
19. Vasakova M. Ekstrapulmonary tuberculosis. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 1998; 47: 23-6.
20. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary Tuberculosis :An Overview. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1761-8.
21. Mert A, Tabak F, Özaras R ve ark. Tuberculous lymphadenopathy in adults: a review of 35 cases. *Acta Chir Belg.* 2002;102:118-21.
22. Ebdrup L, Storgaard M, Jensen-Fangel S et al. Ten years of extra-pulmonary tuberculosis in a Danish University clinic. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35: 244-6.
23. Jha BC, Dass A, Nagarkar NM, Gupta R et al. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J.* 2001;77:185-7.
24. American Thoracic Society, CDC, Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161: 1376-95.
25. Artenstein AW, Kim JH, Williams WJ et al. Isolated peripheral tuberculosis. Current clinical and diagnostic issues. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 876-82.
26. Shriner KA, Mathisen GE, Geotz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis.* 1992;15: 601-5.
27. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70: 384-97.
28. Haas DW, Des Prez RM. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practise of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia:Elsevier-Churchill Livingstone 2005; 2875-86.
29. Başer Y. Lenf Bezi Tüberkülozu. Kocabaş A, (ed). *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü.* Adana.1991; 155-8

30. Hasibi M, Rasoulinejad M, Hosseini SME et al. Epidemiological, Clinical, Laboratory Findings and Outcomes of Disseminated Tuberculosis in Tehran, Iran. *Southern Med. Association*. 2008; 101: 910-3.
31. Klautau GB, Kuschnaroff TM. Clinical forms and outcomes of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005; 9: 464-78.
32. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 316-53.
33. Weg JG. Clinical forms of Mycobacterial Disease. In: Fishman AP (ed). *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company 1988; 1843-65.
34. Weir MR, Thornton GF. Extrapulmonary tuberculosis. Experience of a community hospital and review of the literature. *Am J Med* 1985; 79: 467-78.
35. Lawrence RM. Extrapulmonary tuberculosis. In: Hoeprich PD, Jordan MC (eds). *Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippicott Company 1988; 435-40.
36. Biehl JP. Miliary tuberculosis. A review of sixty-eight adult patients admitted to a municipal general hospital. *Am Rev Tuberc* 1958; 77: 605-22.
37. Munt PW. Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 American adults. *Medicine (Baltimore)*. 1972; 51: 139-55.
38. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis, clinical manifestation, diagnosis and outcome. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 583-90
39. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med*. 1990; 89: 291-6.
40. Munt PW. Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 American adults. *Medicine* 1972; 51: 139-55.
41. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C et al. British Infection Society Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Tuberculosis Of The Central Nervous System In Adults And Children British Infection Society Guidelines. *Journal Of Infection* 2009; 59: 167-87.
42. Rich AR, McCordock HA. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull John Hopkins Hosp* 1933; 52: 5-37.
43. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1719-20. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/351/17/1719>

44. Molavi A, LeFrock JL. Tuberculous meningitis. *Med Clin North Am.* 1985; 69: 315-31.
45. Kennedy DH, Follan RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA.* 1979; 241: 264-8.
46. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, et al. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect* 2000; 41: 61-8.
47. Davis LE, Rastogi KR, Lambert LC et al. Tuberculous meningitis in the southwest United States: a community-based study. *Neurology* 1993; 43: 1975-8.
48. Curless RG, Mitchell CD. Central nervous system tuberculosis in children. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 270-4.
49. Stewart SM. The Bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *Journal of Clinical Pathology* 1953; 6: 241-2.
50. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979; 241: 264-8.
51. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 378-9.
52. Pai M, Flores LL, Pai N et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 633-43.
53. Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I et al. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adult *J Infect Dis.* 1987;155: 603-7.
54. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM et al. Tuberculous pleural effusions. *Chest.* 1987; 91: 106-9.
55. Antoniskis D, Amin K, Barnes PF. Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis. *Am J Med* 1990; 89: 447-50.
56. Seibert AF, Haynes J Jr, Middleton R et al. Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. *Chest* 1991; 99: 883-6.
57. Valdes L, Alvarez D, San Jose E et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2017-21.
58. Yılmaz MU, Kumcuoğlu Z, Utkaner G et al. Computed tomography findings of Tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2:164-7.
59. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest.* 2001; 120: 334-6.
60. Light RW. Establishing the diagnosis of tuberculous pleuritis *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1967-8.

61. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK et al. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of mycobacterium tuberculosis in pleural fluid. *Chest*. 2001; 119:1737-41.
62. Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 954-61.
63. Taelman H, Kagame A, Batungwanayo J, et al. Pericardial effusion and HIV infection. *Lancet* 1990; 335: 924.
64. Grosskopf I, Ben David A, Charach G et al. Bone and joint tuberculosis a 10-year review. *Isr J Med Sci*. 1994; 30: 278-83.
65. Lifeso RM, Weaver P, Harder EH. Tuberculous spondylitis in adults. *J Bone Joint Surg Am*. 1985; 67:1405-13.
66. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78: 288-98.
67. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Pediatr Respir Rev* 2001; 2: 113-9.
68. Tözün R. Kemik ve eklem tüberkülozu. *Klimik Dergisi* 1989; 2: 78-80.
69. Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical Tuberculosis*. London: The MacMillan Pres Ltd 1992; 117-41.
70. Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Munoz Bellido JL et al. Genitourinary tuberculosis in Spain: review of 81 cases. *Clin Infect Dis* 1994; 557-61.
71. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, et al. Genitourinary tuberculosis. Clinical Features in a general hospital population. *Am J Med* 1977; 63: 410-20.
72. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis [published correction appears in *MMWR Recomm Rep* 2005; 3: 1203]. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52: 1–77.
73. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 989–99.
74. Lupatkin H, Brau N, Flomenberg P, Simberkoff MS. Tuberculous abscesses in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992; 14: 1040-4.
75. Blumberg HM, Leonard MK Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005; 293: 2776–84.
76. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120: 305-15.
77. Cheng IKP, Chan PCK, Chan PK. Tuberculous peritonitis complicating long-term peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1989; 9:155-61.

78. Talwani R, Horvath JA. Tuberculous peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: case report and review. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 70–5.
79. Fernandez-Rodriguez CM, Perez-Arguelles BS, Ledo L, et al. Ascites adenosine deaminase activity is decreased in tuberculous ascites with low protein content. *Am J Gastroenterol*. 1991; 86: 1500-3.
80. Ribera E, Martínez Vásquez JM, Ocaña I, et al. Diagnostic value of ascites gamma interferon levels in tuberculous peritonitis. Comparison with adenosine deaminase activity. *Tubercle*. 1991; 72: 193-7.
81. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R. Primary tuberculosis cases presenting with erythema nodosum. *J Dermatol*. 2004; 31: 66-8.
82. Pfyffer G, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Mycobacterium: General characteristic, isolation, and staining procedures. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. *Manuel of Clinical Microbiology*. 8th edition. ASM Pres, Washington USA 2003; 532-60.
83. Laal S. Immunodiagnosis. In: Rom WN, Garay SM (ed). *Tuberculosis*. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia USA 2004; 185-93.
84. Ottenhoff THM. Putting numbers on Mycobacterium Activated T cell subsets. *Clin Exp Immunol* 1996;104: 381-83.
85. Samuelson J, Von Lichtenberg F. *Infectious Diseases*. Robbins Pathologic Basis of Diseases 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Comp 1994; 305-78.
86. Yüce A, Şener A. Akciğer Tüberkülozu. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds) *Enfeksiyon Hastalıkları Mikrobiyolojisi*, 3. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 832-49.
87. T.C. Sağlık Bakanlığı VSDB, Türkiye’de Tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı, Ankara 2003.
88. Tabak F. *Enfeksiyon Hastalıkları*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2003; 203-16.
89. Özkara Ş. Tüberküloz Tedavisi ve Hasta Takibi. *ANKEM dergisi* 2001; 3: 321-9.
90. Balasubramanian R, Nagajaran M, Balambal R et al. Randomised controlled clinical trial of short course chemotherapy in abdominal tuberculosis: A five year report. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 44-51.
91. Blumberg HM, Leonard MK Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005; 293: 2776–84.
92. Orlovic D, Smego RA. Paradoxical tuberculous reactions in HIV infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 370-75.

93. Cheng VCC, Ho PL, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 803-9.
94. Durmaz R. *Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji*; 2. baskı. Ankara, 2001.
95. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, Türkiye’de Verem Savaşı 2010 Raporu. Başak Matbaacılık ve Tan. Hiz. Ltd. Şti-Ankara, 2010.
96. Center for Disease Control Surveillance Reports. <http://www.cdc.gov/nchstp/tb/surv/surv2003/default.htm>DCweb
97. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis, Review Article, *Indian J Med.* 2004; 120: 316-53
98. Prophet EB, Mills B, Arrington JB et al. *Laboratory Methods in Histotechnology.* American Registry of Pathology Armed Forces Institute of Pathology Washington, D.C., USA, 1992.
99. Bayazit YA, Bayazit N, Namiduru M. Mycobacterial cervical lymphadenitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66: 275-80.
100. Kanlıkama M, Mumbuc S, Bayazit Y, Sirikci A: Management strategy of mycobacterial cervical lymphadenitis. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 274–8.
101. Gupta SK, Chugh TD, Sheikh ZA, et al. Cytodiagnosis of tuberculous lymphadenitis. A correlative study with microbiologic examination. *Acta Cytol* 1993; 37: 329–32.
102. Kanlikama M, Ozsahinoglu C, Akan E, Ozcan K: Mycobacterial species causing cervicofacial infection in Turkey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250: 237–9.
103. Evans MJ, Smith NM, Thornton CM, Youngson GG, Gray ES: Atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood – a clinicopathological study of 17 cases. *J Clin Pathol* 1998; 51: 925–7.
104. Harrison AC, Jayasundera T. Mycobacterial cervical lymphadenitis in Auckland. Diagnosis by fine needle aspirate. *NZ Med J* 1999; 22: 112, 7-9.
105. Aljafari AS, Khalil AG, Elsiddig EK et al. Diagnosis Of Tuberculous Lymphadenitis By Fnac, Microbiological Methods And Pcr: A Comparative Study Original Article *Cytopathology* 2004; 15: 44–8
106. Radhika S, Gupta SK, Chakabarti A, et al. The role of culture of mycobacteria in fine needle aspiration diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Diagn Cytopathol* 1989; 5: 260–2.

107. Finfer M, Perchick A, Bursyein DE. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of tuberculous Lymphadenitis in patients with and without the acquired immune deficiency syndrome. *Acta Cytol* 1991; 35: 325–32.
108. Gupta SK, Chugh TD, Sheikh ZA, Al-Rubah NA. Cytodiagnosis of tuberculous lymphadenitis: a correlative study with microbiologic examination. *Acta Cytol* 1993; 37: 329–32.
109. Yassin MA, Olobo JO, Kidnae D et al. Diagnosis of tuberculous lymphadenitis in Butajira, rural Ethiopia. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 240–3.
110. Goel MM, Ranjan V, Dhole TN et al. Polymerase chain reaction vs. conventional diagnosis in fine needle aspirates of tuberculous lymph nodes. *Acta Cytol* 2001; 45: 333-40.
111. Alvarez S, McCabe WR. Ekstrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine* 1984; 63: 25-55
112. Dandapat MC, Mishra M, Dash SP et al. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990; 77: 911-2
113. Verdon R, Chevret S, Laissy JP et al. Tuberculous meningitis in adults review of 48 patients. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 982-8.
114. Doğanay M, Aygen B. Tüberküloz menenjit ve tedavisi. *İnfeks Bül* 1996; 1: 17-20
115. Zuger A, Lowy FD. Tuberculosis of the central nervous system In Scheld WM Whitley RJ, Durack DJ, eds. *Infection of the Central Nervous System*. New York: Raven Pres, 1991; 425-56.
116. Karaoğlan İ, Zer Y, Namıduru M ve ark. Tüberküloz Menenjit: 36 Olgunun Klinik, Laboratuvar, Radyolojik Bulgularının ve Prognozlarının Değerlendirilmesi, *Klimik Dergisi* 2008; 21: 105-8.
117. Gökteş P, Ceran N, Coşkun D ve ark. Otuz Sekiz Erişkin Tüberküloz Menenjit Olgusunun Değerlendirilmesi, *Klimik Dergisi* 1998; 11: 15-8.
118. Al Jahdali H, Al Zahrani K, Amene P, et al. Clinical aspects of miliary tuberculosis in Saudi adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 252–5.
119. Kwong JS, Carignan S, Kang EY et al. Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest* 1996; 110: 339–42.
120. Long R, O'Connor R, Palayew M, et al. Disseminated tuberculosis with and without miliary pattern on chest radiography: a clinical pathological radiologic correlation. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 52–8.

121. Sandher DS, Al-Jibury M, Paton RW et al. Bone and joint tuberculosis: cases in Blackburn between 1988 and 2005. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89: 1379-81.
122. Lee IK, Yang WC, Liu JW. Scrotal tuberculosis in adult patients: a 10-year clinical experience. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 714-8.
123. Gorse GJ, Belshe RB, Male genital tuberculosis: a review of the literature with instructive case reports. *Rev Infect Dis* 1985; 75: 511-2.
124. Wise GJ, Marella VK. Genitourinary manifestations of tuberculosis. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 111-21.
125. Gow JG, Barbosa S. Genitourinary tuberculosis. A study of 1117 cases over a period of 34 years. *Br J Urol* 1984; 56: 449-55
126. Farer LS, Lowell AM, Meador MP. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 205-17.
127. Sporer A, Oppenheimer J. Tuberculosis of the prostate and seminal vesicles. *J Urol* 1975; 78: 278-86.
128. Veenema RJ, Lattimer JK. Genital tuberculosis in the male: clinical pathology and effect on fertility. *J Urol* 1957; 78: 65.
129. Huelskamp L, Anderson S, Bernhardt M. tuberculosis of the spine: Pott's disease. *Orthop Nurs* 2000; 19: 31-5.
130. Jindal UN, Bala Y, Sodhi S, Verma S, Jindal S. Female genital tuberculosis: Early diagnosis by laparoscopy and endometrial polymerase chain reaction. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14: 629-34.
131. Gallouj S, Harmouch T, Karkos FZ, et al Cutaneous tuberculosis: a 36-case series from Morocco]. *Med Trop* 2011; 71: 58-60.
132. Dwari CB, Ghosh A, Paudel R et al. A clinicoepidemiological study of 50 cases of cutaneous tuberculosis in a tertiary care teaching hospital in pokhara, Nepal. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 233-7.
133. Frankel A, Penrose C, Emer J. Cutaneous tuberculosis: a practical case report and review for the dermatologist. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2: 19-27.
134. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-95.
135. API Consensus Expert Committee. API TB Consensus Guidelines 2006: Management of pulmonary tuberculosis, extra-pulmonary tuberculosis and tuberculosis in special situations. *J Assoc Physicians India* 2006; 54: 219-34.

136. Hsiao PF, Tzen CY, Chen HC, Su HY. Polymerase chain reaction based detection of *Mycobacterium tuberculosis* in tissues showing granulomatous inflammation without demonstrable acid-fast bacilli. *Int J Dermatol* 2003; 42: 281–6.
137. Ibrarullah M, Mohan A, Sarkari A, Abdominal tuberculosis: diagnosis by laparoscopy and colonoscopy. *Trop Gastroenterol* 2002; 23: 150-3.
138. Catena E, De Simone G, Caramori G, et al. Extrapulmonary tuberculosis. *European Respiratory Monograph Tuberculosis*. UK European Respiratory Society Journals Ltd.: 1997; 175.
139. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, et al. Genitourinary tuberculosis: clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977; 63: 410-20.
140. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine* 1974; 53: 377-90.
141. Carter JR. Unusual presentations of genital tract tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet*. 1990; 33: 171-6.
142. Martin A, Portaels F. Drug resistance and drug resistance detection. In: Palamino JC, Leao SC, Ritacco V (eds). *Tuberculosis 2007- From Basic Science to Patient Care*. 1st ed. 2007; 635-60.
143. Fanning A. Tuberculosis: Extrapulmonary disease. *CMAJ* 1999; 160: 1597-603.

10. EK

İ.Ü.T.F. ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI TÜBERKÜLOZ KÜLTÜRÜ İLE EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ TANISI DOĞRULANMIŞ HASTALARDA TANI VE TEDAVİ TAKİP FORMU:

Adı -Soyadı:	Dosya No:	Form No:
Yaş -Cins :	Telefon :	
Tarih:	Adres:	
Meslek :		

Özgeçmiş:

Hastalık:
İlaç:
Operasyon:
Alkol:
Sigara:
Soygeçmiş:
Hastalık:

Semptomlar:

Ateş:	İştahsızlık:	Baş ağrısı :	Terleme :
Bulantı :	Eklem ağrısı:	Halsizlik :	Kusma :
Bel ağrısı :	Kilo kaybı :	Karın ağrısı :	Öksürü
Disüri	Myalji :	Diğer :	

FİZİK MUAYENE:

Ateş:	KB:	N:	SS:	
Genel durum:		Şuur:	Kooperasyon:	Oryantasyon:

Baş-Boyun:

Toraks:

Kalp:

Batın:

Ekstremiteler:

Nörolojik Muayene:

Cilt:

LABORATUVAR

Testler	0. gün												
Hb													
BK													
Trombosit													
Lök. Formülü (N; L; M; E; B) (%)													
ESH													
CRP													
AST													
ALT													
GGT													
T.pro./alb													
BUN/Krea													
Na													
K													
Cl													
Kan kültürü													
Brusella agl													

	BOS	Vücut SIVISI (.....)	Lenf bezi	Karaciğer	Diğer (.....)	Diğer (.....)
ARB						
Kültür						
PZR						
Protein			X	X	X	X
Glukoz			X	X	X	X
Eş zamanlı kan şekeri			X	X	X	X
LDH			X	X	X	X

	Tarih	Tarih
Patoloji	Doku:	Doku:
Sitoloji	Doku/Sıvı:	Doku/Sıvı:

GÖRÜNTÜLEME

PA Akciğer Grafisi:

Diğer radyolojik inceleme:

Batın USG:

Diğer USG (.....):

MRG (.....):

BT (.....):

Sintigrafi:

TUTULUM

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Tüberküloz lenfadenit | <input type="checkbox"/> Genitoüriner tüberküloz:
-Üriner
-Erkek genital
-Kadın genital |
| <input type="checkbox"/> Miliyer tüberküloz | <input type="checkbox"/> Gastrointestinal tüberküloz
-Periton |
| <input type="checkbox"/> Plevra tüberkülozu | <input type="checkbox"/> Deri tüberkülozu |
| <input type="checkbox"/> Kemik eklem tüberkülozu | <input type="checkbox"/> Diğer organ:
-Larinks/ tonsil/ yumuşak damak/ dil/ orta kulak/ göz: |
| <input type="checkbox"/> Perikard tüberkülozu | |

TEDAVİ

GÜN	
0	