

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON  
HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİNDE  
EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ TANISI KONULAN  
HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE  
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. İsa Ahmet BAL**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe SAĞMAK TARTAR**

**ELAZIĞ  
2018**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Dr. Öğr. Üyesi Ayşe SAĞMAK TARTAR** \_\_\_\_\_ **Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yanımda çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel bilgi ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ayşe SAĞMAK TARTAR'a teşekkür ederim.

Uzmanlık süresince eğitimimde emeği geçen, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen öncelikle değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan AKBULUT, Prof. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Eğitimim süresince destekleriyle yanımda olan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum doktor arkadaşlarım Hatice ÜDÜRGÜCÜ, Büşra TANIR, Mesut BATUR ve Murat ENEZ'e teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve sağlık personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman benimle hissettiğim, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemi sağlayan sevgili anneme ve babama, sevgisiyle beni her zaman güçlendiren canım oğlum Faruk Yağız ve kızım Elif Rana BAL'a, sevgisini ve desteği esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili eşim Merve BAL'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Tüberküloz genellikle, *Mycobacterium tuberculosis*'in etken olduğu, her organı tutabilen bir hastalıktır. İmmün sistemi baskılayan hastalıklar ve ilaç kullanımının artışına bağlı olarak TB insidansı artmaya başlamıştır. ETB tanısı çoğunlukla klinik, histopatolojik, radyolojik, daha az oranlarda mikrobiyolojik olarak konulmaktadır. Dolayısıyla tanısı zor konulmaktadır. Çalışmamızda ETB olguların demografik, klinik, laboratuvar verileri, tedavi yan etki ve sonuçları retrospektif olarak incelenerek, tanıya yardımcı verilerin ortaya çıkarılması planlandı.

Fırat Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, Ocak 2012 ve Mart 2017 yılları arasında ETB tanısı konulan ve tedavisi başlanılan hastalar tez olgusu olarak seçildi. Çalışmadan elde edilen veriler "Statistical Packages for the Social Science" 22 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

Çalışmaya dahil edilen 125 hastanın %71,2'si kadın, %28,8'i erkek ve yaş ortalaması 46,3±17 idi. ETB tanısı konulan hastaların %49'u lenfadenit, %14'ü kas iskelet sistemi, %3'ü miliyer, %10'u genitoüriner sistem, %4'ü santral sinir sistemi, %6'sı gastrointestinal sistem, %5'i mastit, %9'u diğer organ tutulumu gösterdi. Hastalar en sık şişlik, terleme ve ateş şikayetleri ile başvurdu. CRP ve ESH değerlerinin genellikle yüksek olduğu saptandı. Hastaların %61,1'inde TDT pozitif ve %71'inde quantiferon testi pozitif olarak saptandı. Hastalarımızın %12,8'inde mikobakteri kültüründe üreme, %6,4'ünde PZR pozitifliği, %16,8'inde de ARB pozitifliği tespit edildi. Histopatolojik inceleme yapılan hastaların %81,9'unda granülom yapıları görüldü ve granülom yapılarının %64,7'sinde kazeifikasyon nekrozu saptandı.

Ülkemiz gibi TB'un sık görüldüğü bölgelerde, etyolojisi tespit edilmeyen enfeksiyon hastalıklarının ayırıcı tanısında tüberküloz mutlaka düşünülmesi gerekmektedir. ETB tanı yöntemlerin hiçbirinin tek başına kullanılabilecek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı, hala TDT ya da quantiferon değerlendirilmesinin tanıda kullanılabileceği düşünüldü. ETB tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü yüksek yeni testlere ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

**Anahtar kelimeler:** ekstrapulmoner tüberküloz, epidemiyoloji, tüberkülin deri testi, quantiferon testi

## ABSTRACT

### **RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY PROPERTIES OF PATIENTS WHO EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS DIAGNOSED IN FIRAT UNIVERSITY HOSPITAL INFECTIOUS DISEASES AND CLINICAL MICROBIOLOGY DEPARTMENT**

Tuberculosis is a disease which can please on every organ, caused by *Mycobacterium tuberculosis*. The incidence of TB has increased due to the increase immunosuppressive patients by diseases and drug use. The diagnosis of ETB is mostly clinical, histopathologic, radiologic, less frequent microbiological diagnosis. Therefore, the diagnosis is difficult. In our study, it was planned to uncover the helper diagnostic data the clinical, laboratory data, treatment side effects and outcomes of ETB patients in a retrospective manner.

The cases were selected patients who extrapulmonary tuberculosis diagnosed and treatment initiated between January 2012 and March 2017 in Firat University Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department. Data obtained from the study were analyzed using the “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 22 statistical program.

The study included 125 patients, 28,8% were male and 71,2% were female. Of the patients ETB diagnosed 49% were lymphadenitis, 14% were musculoskeletal system, 10% were miliary, 4% were genitourinary system, 4% were meningitis, 5% were gastrointestinal system, 5% were mastitis, 9% was other organ. Patients most frequently presented with complaints of swelling, sweating and fever. CRP and ESR values were generally found to be high. TDT were positive for 61,1% of the patients and quantiferon test were positive for 71% of the patients. It was detected produce mycobacterial cultures in 12,8% of our patients, PZR positiveness in 6,4% of our patients, ARB positiveness in 16,8% of our patients. Granuloma structures were seen in 81.9% of the patients who underwent histopathologic examination and caseitization necrosis was detected in 64.7% of the granulomas.

Tuberculosis must be considered in the differential diagnosis of infectious diseases in which no etiology is detected in areas where TB is common, such as our country. It is thought that none of the ETB diagnostic methods have the sensitivity

and specificity that can be used alone, and that the evaluation of TST or quantiferon can still be used for diagnosis. There is a need for new tests that high sensitivity and specificity for the diagnosis of ETB.

**Keywords:** extrapulmonary tuberculos, epidemiology, tuberculin skin test, quantiferon test



## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Tarihçe	2
1.1.1. Dünyada Tüberkülozun Tarihi	2
1.1.1.1. Türkiye’de Tüberküloz Tarihi	4
1.1.1.2. Epidemiyoloji	4
1.1.3. Mikrobiyoloji	8
1.1.4. Bulaşma	10
1.1.5. Patogenez	10
1.1.6. Klinik ve Ekstrapulmoner Tüberküloz Tipleri	13
1.1.6.1. Tüberküloz Lenfadenit	14
1.1.6.2. Miliyer/Dissemine Tüberküloz	15
1.1.6.3. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu	15
1.1.6.4. Plevra Tüberkülozu	17
1.1.6.5. Perikard Tüberkülozu	18
1.1.6.6. Kas-İskelet Sistemi Tüberkülozu	18
1.1.6.7. Genitoüriner Sistem Tüberkülozu	19
1.1.6.7.1. Erkek Genital Sistem Tüberkülozu	20
1.1.6.7.2. Kadın Genital Sistem Tüberkülozu	20
1.1.6.8. Gastrointestinal Sistem Tüberkülozu	20
1.1.6.8.1. Periton Tüberkülozu	21
1.1.6.9. Deri Tüberkülozu	21
1.1.6.10. Diğer Organ Tüberkülozları	22
1.1.7. Tanı	22

1.1.7.1. Mikroskopik İnceleme	22
1.1.7.2. Kültür	25
1.1.7.3. Serolojik Tanı Yöntemleri	26
1.1.7.3.1. Antijen Tespitine Dayanan Testler	27
1.1.7.3.2. Antikor Tespitine Dayanan Testler	27
1.1.7.3.3. İnterferon Gamma (IFN- $\gamma$ ) Üretiminin Ölçülmesi	28
1.1.7.4. Tüberkülin Deri Testi (TDT)	30
1.1.7.5. Nükleik Asit Çoğaltma Yöntemleri	32
1.1.8. Tedavi	33
1.1.8.1. Birinci Seçenek (primer) İlaçlar	36
1.1.8.1.1. İzonyazid	36
1.1.8.1.2. Rifampisin	37
1.1.8.1.3. Streptomisin	37
1.1.8.1.4. Etambutol	38
1.1.8.1.5. Pirazinamid	38
1.1.8.2. İkinci Seçenek (sekonder) İlaçlar	39
1.1.8.2.1. Etiyonamid	39
1.1.8.2.2. Para-Aminosalisilik Asit (PAS)	39
1.1.8.2.3. Aminoglikozidler	40
1.1.8.2.4. Florokinolonlar	40
1.1.8.2.5. Linezolid	40
1.1.8.2.6. Rifabutin (RFB)	41
1.1.8.2.7. Sikloserin	41
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>42</b>
2.1. Hasta seçimi	42
2.2. Tüberkülin deri testi	44
2.3. Direkt Mikroskopik İnceleme	42
2.4. Tüberküloz Kültürü	42
2.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	43
2.6. Quantiferon	43
2.7. Hepatotoksisite	44
2.8. İstatistiksel Yöntemler	44



<b>3. BULGULAR</b>	<b>45</b>
3.1. Şikâyetler, fizik muayene ve laboratuvar bulguları	46
3.2. Klinik formları	50
3.2.1. Tüberküloz lenfadenit	51
3.2.2. Kas-iskelet sistemi tüberkülozu	52
3.2.3. Genitoüriner sistem tüberkülozu	53
3.2.4. Gastrointestinal sistem tüberkülozu	54
3.2.5. Tüberküloz mastit	54
3.2.6. Santral sinir sistemi tüberkülozu	54
3.2.7. Miliyer tüberküloz	55
3.3. Tanı	56
3.4. Tüberkülin deri testi	59
3.5. Quantiferon	60
3.6. Tedavi	60
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>63</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>91</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>112</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Yıllara göre yeni ve nüks TB olgu sayısı, 2005-2013 Türkiye	7
<b>Tablo 2.</b>	İnsanlarda hastalığa neden olan atipik mikobakteri türlerinin sınıflandırılması	9
<b>Tablo 3.</b>	Preparatlarda görülen ARB miktarı ile kantitatif değerlendirme	24
<b>Tablo 4.</b>	Mikobakteri kültürü ekimi için besiyerleri	25
<b>Tablo 5.</b>	Ülkemizde TDT Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri	31
<b>Tablo 6.</b>	TDT Yanıtı Azaltan Faktörler	31
<b>Tablo 7.</b>	Yaş aralığına göre vakaların dağılımı	45
<b>Tablo 8.</b>	Ekstrapulmoner TB tanılı hastaların başvuru şikâyetler	47
<b>Tablo 9.</b>	Ekstrapulmoner TB tanılı hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları	48
<b>Tablo 10.</b>	Ekstrapulmoner TB tanılı hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları	49
<b>Tablo 11.</b>	Klinik türlere göre hastaların cinsiyet dağılımı	50
<b>Tablo 12.</b>	Lenf nodu tutulum bölgesi	51
<b>Tablo 13.</b>	Tb spondilodiskit tanısı konulan hastaların MRG bulguları	52
<b>Tablo 14.</b>	Ölen hasta ile yaşayan hastaların BOS bulguları	55
<b>Tablo 15.</b>	Klinik formlara göre tanı yöntemleri	56
<b>Tablo 16.</b>	Klinik türlere göre kültür pozitif, ARB pozitif ve TB PZR pozitif hasta sayıları	57
<b>Tablo 17.</b>	Klinik türlere göre patoloji sonucu	58
<b>Tablo 18.</b>	BCG'ye göre TDT sonucu	59
<b>Tablo 19.</b>	Klinik türe göre TDT sonucu	59
<b>Tablo 20.</b>	Klinik türe göre Quantiferon sonucu	60
<b>Tablo 21.</b>	Tedavi protokollerine göre gelişen yan etkiler	61
<b>Tablo 22.</b>	İlaç direnci tespit edilen hastaların bilgileri	61
<b>Tablo 23.</b>	Hepatotoksisite nedeniyle tedavisi kesilen hastaların, tedavi kesildiği sıradaki çeşitli laboratuvar bulguları	62

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Tahmini TB insidans oranları, 2015	5
<b>Şekil 2.</b>	Yeni TB vakalarında tahmini HIV prevalansı, 2015	5
<b>Şekil 3.</b>	Dünyada 2000-2015 yılları arasında bölgesel tahmini TB insidans ve TB ölüm oranı	6
<b>Şekil 4.</b>	Yeni, Önceden Tedavi Görmüş ve Toplam Olgularda Olgu Hızları, 2005-2013 Türkiye	7
<b>Şekil 5.</b>	Mikobakteri hücre duvar yapısı	10
<b>Şekil 6.</b>	ARB'nin mikroskoptaki görünümü	23
<b>Şekil 7.</b>	Florokrom boyamada basillerin görünümü	24
<b>Şekil 8.</b>	Cinsiyete göre vaka sayılarının yıllara göre dağılımı	45
<b>Şekil 9.</b>	Klinik türlere göre ETB hastalarının dağılımı	50

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADA</b>	: Adenozin deaminaz
<b>AIDS</b>	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
<b>AK</b>	: Amikasin
<b>ARB</b>	: Aside rezistan basil
<b>BCG</b>	: Bacile Calmette Guerin
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CFP10</b>	: Kültür filtrat protein 10
<b>ÇİD-TB</b>	: Çok ilaca dirençli tüberküloz
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBYS</b>	: Elektronik bilgi yönetim sistemi
<b>ELISPOT</b>	: The enzyme-linked immunospot
<b>EMB</b>	: Etambutol
<b>ESAT-6</b>	: Erken sekretuar antijen hedef-6
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>ETB</b>	: Ekstrapulmoner tüberküloz
<b>ETH</b>	: Etiyonamid
<b>EZN</b>	: Ehrlich Ziehl Neelsen
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GÜS</b>	: Genitoüriner sistem
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon-gama
<b>İGST</b>	: İnterferon-gama salınım testi
<b>INH</b>	: İzonyazid
<b>KA</b>	: Kanamisin
<b>KAP</b>	: Kapreomisin
<b>LAM</b>	: Lipoarabinomannan
<b>LP</b>	: Lomber ponksiyon
<b>LJ</b>	: Löwenstein Jensen

<b>LTB</b>	: Latent tüberküloz
<b>LTBE</b>	: Latent tüberküloz enfeksiyonu
<b>MAC</b>	: Mikobakterium avium complex
<b>MGIT</b>	: Mycobacterium growth indicator tube
<b>MRG</b>	: Magnetik rezonans görüntüleme
<b>MTBC</b>	: Mycobacterium tuberculosis kompleks
<b>NAA</b>	: Nükleik asit amplifikasyon
<b>PAS</b>	: Para-aminosalisilat sodium
<b>PMNL</b>	: Polimorf nüveli lökosit
<b>PPD</b>	: Pürifiye protein derives
<b>PSA</b>	: Prostat spesifik antijen
<b>PZA</b>	: Pirazinamid
<b>PZR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RIF</b>	: Rifampisin
<b>SM</b>	: Streptomisin
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>TB</b>	: Tüberküloz
<b>TDT</b>	: Tüberkülin deri testi
<b>THİ</b>	: Thiasetazon
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör alfa
<b>WBC</b>	: Beyaz kan hücresi
<b>XXDR-TB</b>	: Tüm ilaçlara dirençli tüberküloz
<b>YİD-TB</b>	: Yaygın ilaca dirençli tüberküloz

## 1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis*'un etken olduğu, akciğer başta olmak üzere her organı tutabilen bir hastalıktır. Bilinen en eski hastalıklardan biri olan tüberküloz, genellikle kronik seyirli sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık granülomlarla karakterizedir. Ekstrapulmoner tüberküloz ise akciğer dışında yerleşen ve çeşitli doku ve organların tüberkülozudur. Primer enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkabileceği gibi, hızla ilerleyerek akut bir tabloya da yol açabilir (1, 2).

Tüberküloz; tedavi edilebilen ve önlenebilen bir hastalıktır. Buna rağmen günümüzde gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık problemidir. Dünya nüfusunun üçte biri tüberküloz ile enfektedir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) yaygınlığı ve artan göç oranının bir sonucu olarak gelişmiş ülkelerde bir sağlık sorunu olarak yeniden ortaya çıkmaktadır (3). Ayrıca özellikle gelişmiş toplumlarda lösemiler, diyabet, kronik böbrek hastalığı, alkol ve madde bağımlılığı, doğumsal veya HIV enfeksiyonunun neden olduğu kazanılmış immün yetmezliği olan kişilerin sayısının artışına bağlı olarak tüberküloz insidansı artmaktadır.

Son yıllarda kanser, otoimmün ve alerjik hastalıkların tedavisi ve transplant reddinin önlenmesi için immünsüpressif ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. İmmünsüpressif ilaçların kullanımları sırasında latent tüberküloz (LTB) enfeksiyonunun aktivasyonu ile karşılaşılabilir. Bundan dolayı, immünsüpresif ilaçlar uygulanmaya başlamadan önce hastaların latent enfeksiyon yönünden araştırılması gerektiği belirtilmektedir (4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Tüberküloz 2016 Raporu'na göre dünya genelinde tüberküloz mortalite, insidans ve prevalans hızları azalmaktadır. TB ölümlerinin sayısı 2000'de 1,8 milyon iken 2015'te 1,4 milyona düşmüştür. 2015 yılında dünya genelinde 5,9 milyon erkek, 3,5 milyon kadın ve 1,0 milyon çocuk olmak üzere toplam 10,4 milyon kişinin tüberküloz ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. 2015'te 400.000'i HIV ile enfekte olmak üzere toplam 1,4 milyon insan tüberküloz nedeniyle kaybedilmiştir (5).

Türkiye'de 2013 yılında 13.409 tüberküloz hastası verem savaş dispanserleri kayıtlarına girmiştir. 2012 yılında yüz binde 19,4 olan toplam olgu hızı, 2013 yılında yüz binde 17,5'e düşüş göstermiştir. Hastaların 7.881'i (%58,8) erkek, 5.528'i

(%41,2) kadındır. Anti-HIV testi 8787 hastada çalışılmış ve 32 hastada pozitif tespit edilmiş (6).

Çalışmamızda; hastanemizde Ocak 2012 ile Mart 2017 yılları arasında ekstrapulmoner tüberküloz tanısı konulan ve tedavi başlanılan olguların klinik formları, tanı yöntemleri, demografik, klinik, laboratuvar verileri, tedavi yan etki ve sonuçlarının, klinik formlar arasındaki prognoz farklılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

## **1.1. Tarihçe**

### **1.1.1. Dünyada Tüberkülozun Tarihi**

Tüberküloz insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır. Tüberküloz basilinin kökeninin 150 milyon yıl öncesine dayandığı varsayılmaktadır (7). Ancak insanların tüberküloz basili ile karşılaşmalarının milattan önce (M.Ö.) 8000’li yıllara dayandığı tahmin edilmektedir (8). Hayvanların evcilleştirilmesi, tarım dönemine ve toplu yaşama geçilmesi nedeniyle tüberküloz hastalığının insanlarda görülmeye başladığı düşünülmektedir. Almanya’da bulunan M.Ö. 5000’li yıllara ait insan iskeletlerinde aside rezistan basil (ARB) saptanmıştır (9). Milattan önceki yıllara ait farklı yüzyıllarda bulunan Mısır mumyalarında ve Ürdün’de bulunan insan iskeletlerinde de tüberküloz (Pott hastalığı ve Psoas apseleri) bulguları görülmüştür. Mısır’da M.Ö. 1500’lü yıllara ait bir belgede, tüberküloz hakkında bilgilerin olduğu görülmüştür (9). Milattan önce 1000’li yıllarda yaşamış olan Rahip Nesperehân’ın mumyasında ileri derecede gibbsiteye neden olan Pott apsesi ve psoas apsesi görülmüştür (8). Milattan önce 700’lü yıllarda ölen, Pott hastalığı bulguları olan Peru’lu bir çocuğun mumyasında, *M.tuberculosis* saptanmıştır (9).

Milattan Önce 460-375 yıllarında yaşayan Hipokrates, tüberkülozlu hastaları anlatırken elden ayaktan düşmek anlamına gelen 'Phitisie' kelimesini kullanmıştır. Kitabında, hastalığın 18-35 yaşları arasındaki insanlarda daha sık görüldüğünü ve en yaygın ve ölümcül hastalık olduğunu belirtmiştir (10).

Tarihte tüberküloz hastalığı birçok farklı isimle anılmıştır. Enfekte kişilerde kilo kaybına sebep olduğu için “tüketim hastalığı” (consumption), ciddi anemiye yol açtığı için “beyaz ölüm” (white death) ve yüzyıllar boyu birçok kişinin ölümüne

sebebi olduğu için “ölümün kaptanı” (captain of the death) denilmiştir. Dilimizde de “ince hastalık” olarak adlandırılmıştır (11).

Rönesans döneminde anatomik çalışmalara izin verilmesi ile Andres Vesalius tarafından TB’li hastaların otopsilerinde kaviter lezyonların bulunduğu bildirilmiştir. 1790 yılında ilk kez Benjamin Marten tarafından TB’nin enfeksiyon kaynaklı olabileceği söylenmiştir. Fransız askeri cerrah Jean-Antoine Villemin, tüberkülozdan ölen bir kişinin otopsisinde, tüberküloz kavitesinden elde ettiği az miktarda pürülan sıvıyı bir tavşana enjekte etmesinden 3 ay sonra tavşana yapılan otopside TB bulgularına rastlandığını belirtmiştir (12).

Onsekizinci yüzyılda yaşanan sanayi devriminin etkisi ile kötü, yetersiz beslenen, fakir ve kalabalık şehir şartlarında yaşayan insanlarda tüberküloz salgınları görülmüştür. On dokuzuncu yüzyılın başlarında Avrupa nüfusunun %70’inin TB ile enfekte olduğu biliniyordu. Manchester fabrikalarında çalışan, göçmen İrlandalıların birçoğu genç yaşta veremden ölmüşlerdir (13).

Robert Koch tarafından 1882’de TB basili keşfedilmiştir. Koch 1884’de klinik örneklerden basili izole etmiş, daha sonra saf kültürünü üretmiş, deneysel olarak sağlam hayvanlarda hastalık oluşturmuş ve infekte olan hayvanlardan pasajlar alarak bakteriyi yeniden üretmiştir. Buna ‘Koch postülası’ adını vermiştir (8). 1890 yılında Koch TB basilinden ısı ile elde ettiği kültür filtratına ‘tüberkülin’ adını vermiş ve bunun tanısala amaçlı kullanılabilceğini öne sürmüştür. Charles Mantoux tüberkülini ilk defa kanüllü bir iğne ve şırınga kullanarak intradermal uygulamıştır. Daha sonra Florence Seibert günümüzde kullanılmaya devam edilen Pürifiye Protein Derivesi’ni (PPD) geliştirmiştir (12).

Albert Calmette ve Camille Guérin, uzun ve yoğun çalışmaları sonucunda TB’a karşı bağışıklık kazandıracak, Bacille Calmette-Guerin (BCG)’i geliştirmiştir (13). BCG, *Mycobacterium bovis* kültüründen 231 seri pasaj sonucu elde edilmiştir (14).

Paris’te 1921’de ilk aşılama çalışması başlatılmış, anneleri tüberkülozlu olan 600 çocuk aşılanmış, hiçbirinin hastalanmaması üzerine aşı uygulaması hızla yaygınlaştırılmıştır (13).

Tedaviye yönelik ilk önemli buluş, 1944’de Selman Waksman’ın bakterisidal etkili streptomisini keşfi olmuştur (8). 1946’da Para-Aminosalisilat Sodyum



(PAS)'un basile etkisi gösterilmiş, 1952 yılında Robizeg ve Selikof tarafından izoniyazid (INH) bulunarak, 18-24 ay süreyle üçlü tedavi uygulanmıştır. 1954 yılında pirazinamid (PZA), 1962 yılında etambutol (EMB), 1966 yılında rifampisin (RIF) bulunarak tedavi süresi altı aya indirilmiştir (9).

#### **1.1.1.1. Türkiye’de Tüberküloz Tarihi**

Yirminci yüzyılda İstanbul'un nüfusu 1,2 milyon iken, her yıl 2.800 kişinin akciğer tüberkülozundan kaybedildiği kaydedilmiştir. İzmir’de 1892-1914 yılları arasında ölen 92.942 kişinin 14.700 (%15,8)’ü tüberkülozdan kaybedilmiştir (15, 16).

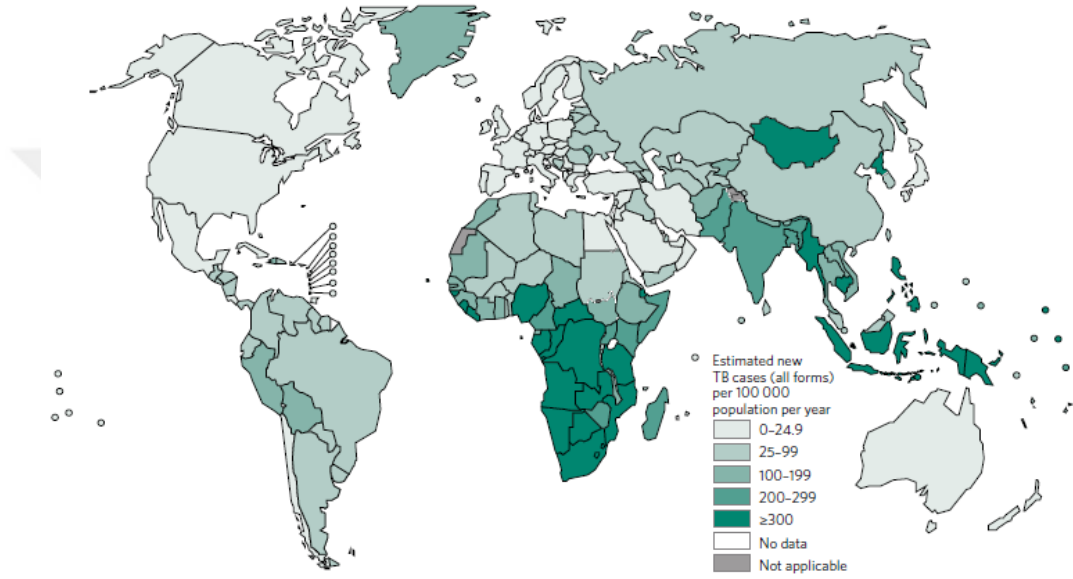
Türkiye’de TB ile mücadele çalışmaları ilk olarak 1895 yılında II. Abdulhamit döneminde başlamıştır. Daha sonra 1918 yılında gönüllü verem savaş dernekleri kurulmuş. İlk çocuk verem hastanesi 1906 yılında Şişli Etfal Hastanesi'nde faaliyete geçmiştir. 1925’de İstanbul’da Heybeliada Sanatoryumu açılmıştır. 1960 yılına kadar yürütülen çalışmalarla dispanser, personel ve cihazlarla alt yapısı kurulan, dünyadaki gelişmelerle ülkemizin ihtiyaçları gözetilerek belirlenen hedeflere ulaşmak üzere ‘ulusal verem savaş programı’ oluşturulmuştur. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’nun yayımladığı 2015 yılı raporuna göre 2014 yılı sonunda ülkemizdeki verem savaşı dispanseri sayısı 179 olarak belirtilmiştir (6).

#### **1.1.1.2. Epidemiyoloji**

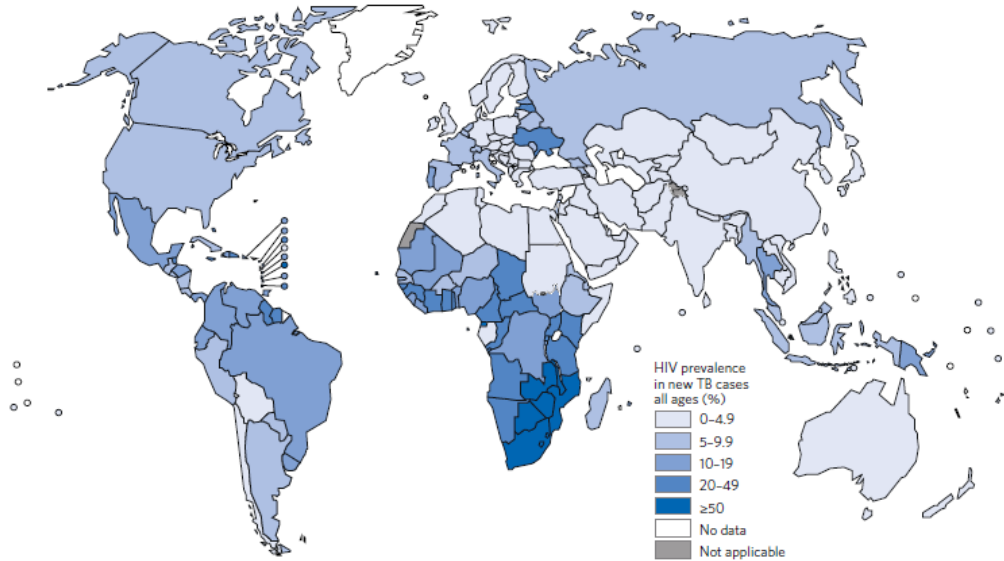
Tüberküloz hastalığı etkili bir şekilde tedavi edilebilmesine rağmen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Avrupa ülkelerinde 18. ve 19. yüzyıllarda ciddi salgınlara ve ölümlere neden olmuştur. 20. yüzyıl başından bu yana ölüm oranları azalmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise yoksulluk, tüberküloza karşı etkin programların olmaması, HIV ile enfekte hasta sayısının artışı nedeniyle hastalık 20. yüzyılda da salgınlara neden olmuştur (17). Tüm dünya nüfusunun yaklaşık 1/3 tüberküloz basili ile enfektedir. Enfekte kişilerin %5-10'u yaşamlarının herhangi bir döneminde hastalığı geçirmektedir (18).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Tüberküloz 2016 Raporu’na göre dünya genelinde tüberküloz mortalite, insidans ve prevalans hızları azalmaktadır. Şekil 1’de 2015 yılındaki tahmini TB insidans oranları görülmektedir. Yeni vakaların %60’ı Hindistan, Endonezya, Çin, Nijerya, Pakistan ve Güney Afrika’da görülmektedir.

Yeni TB vakalarının 1,2 milyon (%11)'u HIV ile enfektedir. HIV ile enfekte hasta oranı Afrika ülkelerinde en yüksek seviyededir ve Güney Afrika'nın bir bölümünde %50'den fazladır. 2015'te 400.000'i HIV ile enfekte olmak üzere toplam 1,4 milyon insan tüberküloz nedeniyle kaybedilmiştir. Tüberküloza bağlı ölümler 2000 ile 2015 yılları arasında %22 azalmış olsa da TB, 2015 yılında dünyanın en büyük 10 ölüm nedeni arasında yer almıştır. Şekil 2'de 2015 yılındaki yeni TB vakalarında tahmini HIV prevalansı görülmektedir (5).

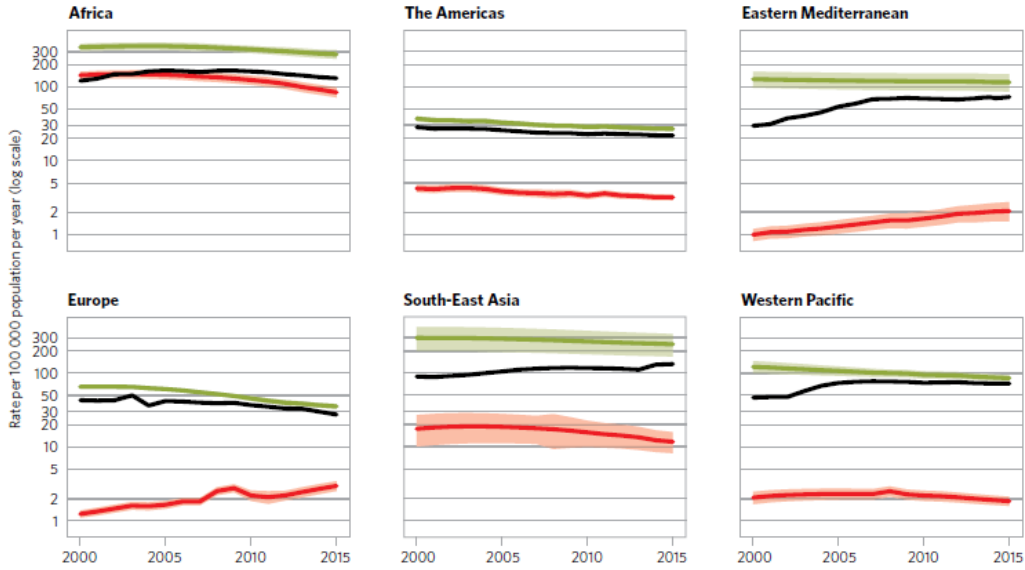


Şekil 1. Tahmini TB insidans oranları, 2015 (5)



Şekil 2. Yeni TB vakalarında tahmini HIV prevalansı, 2015 (5)

Aynı rapora göre vakaların çoğunun Asya (%61) ve Afrika kıtasında (%26) meydana geldiği, daha az oranlarda Doğu Akdeniz Bölgesi (%7), Avrupa Bölgesi (%3) ve Amerika Bölgeleri'nde (%3) görülmektedir. Vakaların %87'si tüberkülozun yaygın olduğu 30 ülkede tespit edilmiştir. Çin, Hindistan ve Endonezya tek başına küresel vakaların %45'ini oluşturmaktadır. Şekil 3'de Dünyada 2000-2015 yılları arasında bölgesel tahmini TB insidans ve TB ölüm oranı görülmektedir.



**Şekil 3:** Dünyada 2000-2015 yılları arasında bölgesel tahmini TB insidans ve TB ölüm oranı (5)

**Yeşil çizgiler** tüm TB insidans oranını, **kırmızı çizgiler** HIV pozitif TB insidans oranını, **siyah çizgiler** toplam insidans oranlarının tahmini ile yeni ve relaps olguların bildirimlerinin karşılaştırmasını göstermektedir. Gölge alanlar belirsizlik aralıklarıdır.

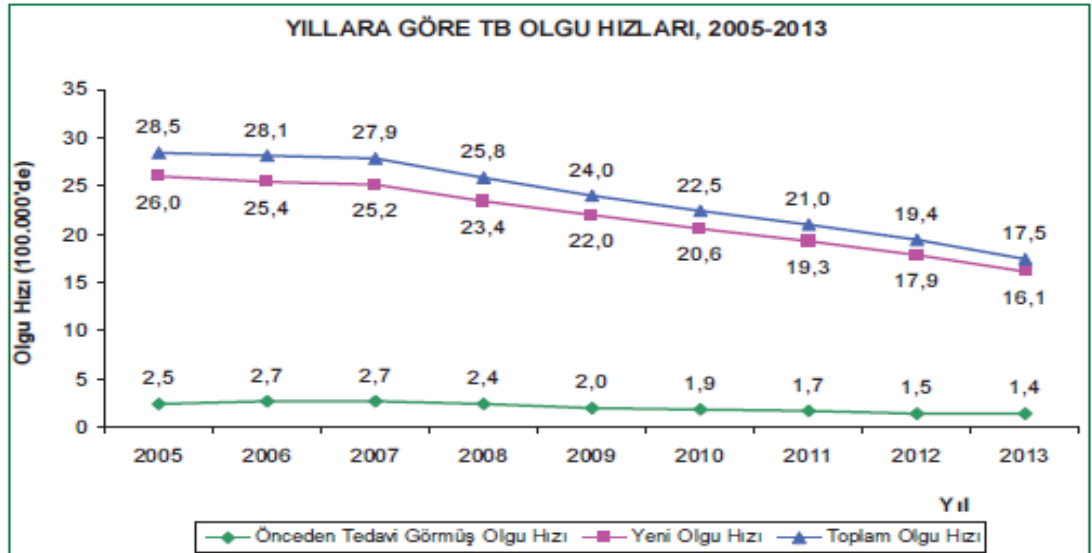
Tüberküloz, dünya çapındaki en büyük ölüm nedenlerinden biridir ve 2015'te HIV/AIDS'ten daha fazla ölüme neden olmuştur. Ülkeler arasında önemli farklılıklar olmakla birlikte küresel olarak, HIV negatif insanlarda TB ölümlerinin sayısı 2015 yılında yüzde 19 ve HIV pozitif kişiler arasında TB ölümleri dahil edildiğinde yüzde 24 olarak gözlenmektedir. Yüksek gelirli birçok ülkede yüzde 1'den daha az tüberküloza bağlı ölüm gözlenirken, Asya'da beş ülkede (Bangladeş, Kamboçya, Kore Demokratik Halk Cumhuriyeti, Myanmar ve Papua Yeni Gine) ve Afrika kıtasının çoğunda yüzde 40'tan fazla ölüm gözlenmiştir.

Türkiye'de 13.409 tüberküloz hastası 2013 yılında verem savaşı dispanserleri kayıtlarına girmiştir. Hastaların 7.881'i (%58,8) erkek, 5.528'i (%41,2) kadındır. Toplam 13.409 hastanın 12.352 (%92,1)'si yeni olgu iken, 1057 (%7,9)'si önceden

tedavi görmüş olgulardı. Önceden tedavi görmüş olguların; 818 (%6,1)'i nüks, 165 (%1,2)'i tedaviyi terkten dönen, 67 (%0,5)'si tedavi başarısızlığından gelen ve 7 (%0,1)'si kronik olgudur. Hastaların %60'ında (8.042) akciğer tutulumu, %35,4'unda (4.754) akciğer dışı organ tutulumu, %4,6'sında (613) hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum olduğu görülmüştür. Türkiye'de 2005-2013 yılları arasında yeni ve nüks TB olgu sayısı Tablo 1'de; yeni, önceden tedavi görmüş ve toplam olgularda olgu hızları Şekil 4'te görülmektedir (6).

**Tablo 1.** Yıllara göre yeni ve nüks TB olgu sayısı, 2005-2013 Türkiye

Yıllar	Nüfus	Yeni olgu	Nüks olgu	Yeni + Nüks olgu
2005	72.065.000	18.753	1.509	20.262
2006	72.974.000	16.544	1.534	20.078
2007	70.586.256	17.781	1.460	19.241
2008	71.517.100	16.760	1.314	18 .074
2009	72.561.312	15.943	1.177	17.120
2010	73.722.988	15.183	1.070	16.253
2011	74.724.269	14.417	990	15.407
2012	75.627.384	13.535	870	14.405
2013	76.667 .864	12.352	818	13.170



**Şekil 4.** Yeni, Önceden Tedavi Görmüş ve Toplam Olgularda Olgu Hızları, 2005-2013 Türkiye (6)

### 1.1.3. Mikrobiyoloji

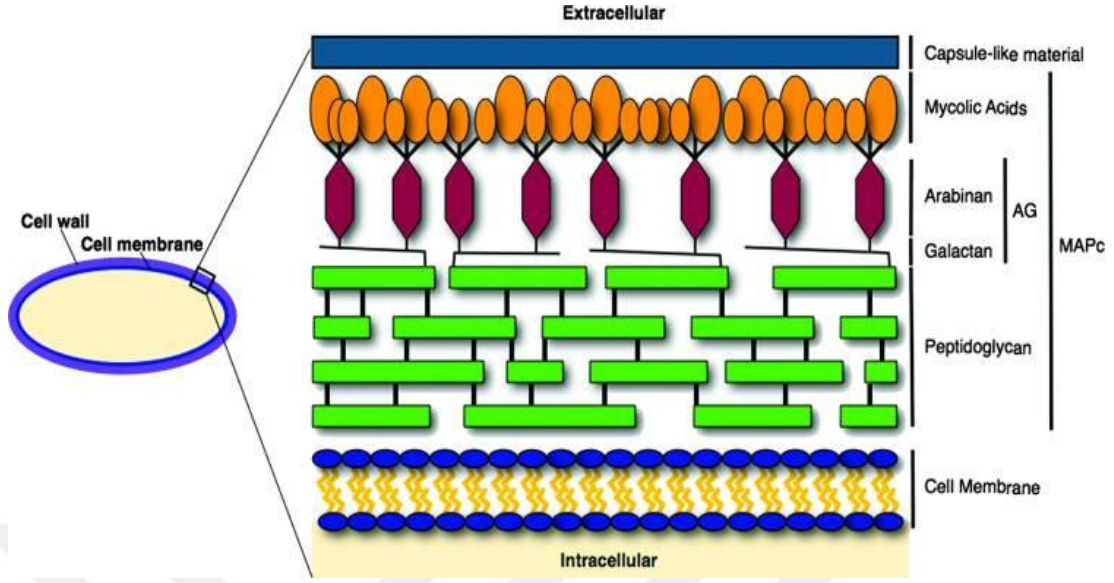
*Mycobacterium tuberculosis* basili 1882 yılında Robert Koch tarafından gösterilmiştir. *Mycobacterium tuberculosis* asit ile boyayı bırakmaması nedeniyle ARB olarak isimlendirilmektedir. Tüberküloz basili eni 0,2–0,6 mikron, boyu 1–10 mikron, aerobik, sporsuz, hareketsiz, kapsülsüz hafif kıvrık veya düzgün çomak şeklindedir (19).

*Mycobacterium tuberculosis*; Actinomycetales sınıfı, Mycobacteriaceae ailesi, Mycobacterium cinsine ait olan hücre içi bir bakteridir (20). *Mycobacterium* cinsi bakterilerin temel özellikleri besiyerinde yavaş üremeleri, aside rezistan olmaları, hücre duvarlarının bol miktarda mikolik asit (lipid) içermesidir. Genomlarındaki guanin-citozin oranı %59-65'dir. Mycobacterium genusu içinde 50'den fazla tip bulunmaktadır. Bakteriyolojik özellikleri ve DNA benzerlikleri sebebiyle birbirleriyle yakın ilişkili türler 'kompleks' olarak adlandırılır. Mycobacterium genusu içinde yer alan *Mycobacterium tuberculosis complex*; *M. bovis*, *M. microti*, *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. pinnipedii* tarafından oluşturulmaktadır (21). TB vakalarında en sık etken olarak *M. tuberculosis* görülmektedir. *M.bovis* genellikle akciğer dışı organ tutulumuna neden olurken, *M. africanum*, Batı Afrika'da nadiren hastalık meydana getiren bir türdür. *M. microti*'nin ise kemirici hayvanlar için patojen olduğu gösterilmiştir. Farklı konaklarda etken olarak görülmesine karşın genetik yapılarının büyük benzerlik göstermesi, türlerin binlerce yıl önceki ortak bir atadan evrimleştiklerini düşündürmektedir (22). *M.tuberculosis complex* dışında kalan mikobakteriler ise atipik mikobakteriler, tüberküloz basili dışındaki mikobakteriler gibi isimler ile adlandırılırlar (23). 1954 yılında mikobakterilerin üreme süresi, koloni özelliği ve pigment üretim özelliklerine göre Tablo 2'de görülen Runyon sınıflandırması yapılmıştır.

**Tablo 2.** İnsanlarda hastalığa neden olan atipik mikobakteri türlerinin sınıflandırılması (Runyon sınıflandırması)

Yavaş Üreyen Mikobakteriler	Fotokromojenler (Grup 1)	<i>M. simiae</i>	<i>M. kansasii</i>
		<i>M. intermedium</i>	<i>M. marinum</i>
	Skotokromojenler (Grup 2)	<i>M. gordonae</i>	<i>M. xenopi</i>
		<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. parascrofulaceum</i>
		<i>M. flavescens</i>	<i>M. szulgai</i>
	Nonkromotojenler (Grup 3)	<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. interjectum</i>
		<i>M. avium complex</i>	<i>M. ulcerans</i>
		<i>M. avium-intracellulare</i>	<i>M. malmoense</i>
		<i>M. haemophilum</i>	<i>M. asiaticum</i>
		<i>M. terrae complex</i>	<i>M. genavense</i>
Hızlı Üreyen Mikobakteriler (Grup 4)		<i>M. branderi</i>	<i>M. shimoidei</i>
		<i>M. celatum</i>	
		<i>M. fortuitum</i>	<i>M. mucogenicum</i>
		<i>M. chelonae</i>	<i>M. peregrinum</i>
		<i>M. abscessus</i>	

Mycobacterium ailesini diğer bakterilerden farklı kılan en önemli özelliği hücre duvarı yapısıdır (Şekil 3). TB basilinin hücre duvarı diğer bakterilere kıyasla daha kalındır ve fazla miktarda lipit içerir. Hücre duvarındaki lipit miktarının yüksek olması üreme ve patojenitesini etkilemektedir (24). Üreme zamanı 15 ile 20 saat arasındadır. Basilin gözle görünür bir koloni oluşturması için 3-8 hafta süre gerekmektedir. Hücre duvar iskeleti peptidoglikan, arabinogalaktan ve mikolik asitin birbirine kovalant bağlarla bağlanması ile oluşmaktadır. Bir beta hidroksi yağ asidi olan mikolik asit, hücre duvar ağırlığının %50'den fazlasını oluşturmaktadır. Glikolipidler mikolik asit tabakası ile birleşerek hücre duvarının dış yüzeyinde yerleşmişlerdir. Glikolipid bileşenleri Kord (trehaloz 6-6'dimikolik asit) formasyonunun oluşumunda yer alırlar (25). Arabinogalaktan tabakası, mikolik asitlerle peptidoglikan arasında köprü vazifesi gören arabinoz ve galaktozdan oluşan bir polisakarittir. Arabinogalaktan molekülleri aracılığıyla mikolik asitler iç kısımdaki peptidoglikan tabakasına bağlanırlar. Hücre duvarının iç kısmını oluşturan peptidoglikan tabakası, TB basilinin şeklini veren ana yapıdır ve hücre duvarına bütünlük ve sertlik kazandırır. Mycobacterium hücre duvar yapısı Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Mikobakteri hücre duvar yapısı (24)

#### 1.1.4. Bulaşma

Tüberküloz basilinin asıl bulaşma yolu, solunum yoludur. Hasta bireyin hapşırma, konuşma ve öksürmesi ya da basil olan damlacıkların havaya karışması ile bulaşır. Bu damlacık çekirdekleri saatler boyunca havada asılı kalabilir (26). Hasta kişi ile temas süresi, ortamdaki hava sirkülasyonunun az olması ve temiz hava girişinin azalması ile bulaştırıcılık doğru orantılı olarak artmaktadır. Tüberküloz basilinin akciğerlere yerleşip çoğalabilmesi için alveollere kadar ulaşması gerekmektedir. Büyüklüğü 1-5 mikron olan basilli damlacıklar alveollere ulaşabilir. Daha büyük damlacıklar alveolere ulaşmadan mukosilyer aktivite ile uzaklaştırılmaktadır (27).

Akciğer veya larinks tutulumu olan, balgamda yayma pozitif olan, akciğerde kavitesi olan tüberküloz olgularının hastalığı bulaştırma ihtimali daha yüksektir (27). Yapılan bir çalışmada 0-14 yaş arası ev içinde yayma pozitif olgularla karşılaşan çocukların %50,2'sinde tüberkülin deri testi (TDT) pozitifliği olduğu; ancak yayma negatif, kültür pozitif olgularla temasta bu oranın %5 olduğu görülmüştür (2).

#### 1.1.5. Patogenez

*M. tuberculosis* genellikle havada asılı basillerin duyarlı kişilerce inhale edilmesi ile insanlara bulaşır. Alveollere ulaşan basiller burada aktive olmamış

alveoler makrofajlarca fagosite edilir. TB basilinin, virülansı ve alveoler makrofajların bakterisidal aktivitesi olayın seyrini belirleyici etkenlerdendir. Fagositozdan sonra 4 ihtimal vardır.

1. Konağın yanıtı güçlüdür, makrofaj içinde basil öldürülür ve enfeksiyon gelişmez.

2. Konağın yanıtı güçsüzdür, basil öldürülemez ve makrofaj içinde çoğalmaya başlar. Daha sonra gelişen immün yanıtla enfeksiyon kontrol altına alınır. Koruyucu immünitinin geliştiği, tüberkülin deri testinin pozitifleştiği bu duruma 'primer enfeksiyon' denir. Kişide klinik veya radyolojik bulgular yoktur.

3. Basiller primer enfeksiyonu takiben çoğalmaya devam eder ve 'primer tüberküloz' meydana gelir. Yani klinik hastalık ortaya çıkar.

4. Primer enfeksiyon sonrası meydana gelen kazeöz nekroz içinde canlı kalan basiller, hayatın herhangi bir devresinde, herhangi bir nedene bağlı olarak reaktive olabilir ve 'reaktivasyon tüberkülozu veya sekonder tüberküloz' olarak bilinen klinik tabloya neden olur (28).

Makrofajlarda bulunan canlı basiller öldürülemezse çoğalarak alveoler makrofajları parçalar ve basiller aktif hale gelir. Makrofajların parçalanmasıyla ortaya çıkan kemotaktik faktörlerin etkisiyle monositler ve PNL lezyon bölgesine gelmeye başlar. Makrofajların parçalanmasıyla açığa çıkan basilleri fagosite ederler. Basillerin ve parçalanmış makrofajların etrafını çevirerek granülom (tüberkül) oluşturulmaya başlanır. Bu lezyonlar lenfositler, epiteloid hücreler ve dev hücreler gibi aktive makrofajlardan oluşur. Makrofajlar, hücre içindeki basilleri oksijen radikalleri gibi çeşitli toksik ürünler üreterek öldürmeye çalışır. Basil de bu mekanizmayı çeşitli yollarla engellemeye çalışır. Eğer makrofajlar basili öldüremez ise, apopitoz ile kendini parçalayarak basil yükünü azaltmaya çalışır (28).

Hücre duvarında bulunan zengin lipit tabakası sayesinde mikobakteriler oldukça korunaklıdır. Virülan faktör olan, Kord faktörü olarak da adlandırılan trehaloz 6,6 dimikolat sadece virülan suşlarda bulunur. Mikobakteriler, makrofaj üzerindeki reseptörlere bağlanmayı sağlayan ligantlara sahiptir. Makrofaj içerisine giren basiller bu sayede, makrofajın öldürücü etkisinden korunmuş olurlar ve canlı kalırlar. *M.tuberculosis* ortama NH<sub>3</sub> salarak, hem lizozom-fagozom oluşumunu engeller hemde birleşme olsa dahi asidik ortamı alkali hale getirerek litik enzimlerin



fonksiyonlarını bozarak etkisizleştirir. Kord faktörü fagozom-lizozom birleşmesini engeller. Basiller hücre duvarındaki lipoarabinomannan (LAM) ve fenolik glikolipidler sayesinde, makrofajlarca üretilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve diğer oksijen radikallerinin öldürücü etkisini bloke ederler. Ayrıca LAM protein kinaz C'yi de inaktive eder. LAM'ın ucuna mannoz molekülünün bağlanması sonucu IL-10 sentezi uyarılarak hücrel immün yanıt hümoral yöne kayar ve TNF- $\alpha$ , IL-12 gibi sitokinlerin salınımı azalır. TNF- $\alpha$  ve IL-12 yapımının azalması, reaktif oksijen radikallerinin sentezinin azalmasına, makrofajların öldürme fonksiyonlarının bozulmasına ve makrofajlarda apoptosise neden olur (29).

Hücrel immün yanıt gelişmediği ve makrofajlar aktive olmadığı için basilleri fagosite etseler bile çoğalmalarına engel olamazlar. Basiller lenfo-hemotojen yolla tüm vücuda yayılarak yeni granülomlar oluştururlar (30). *M. tuberculosis*'in inhalasyonundan sonra 2-6 hafta içinde, etkene karşı hücrel immün yanıt ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı gelişir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı, tüberkülin testi pozitifliğine ve kazeifikasyon nekrozuna, likeifikasyon ve kaviteye neden olur. Konağın bu yanıtı, basil içeren makrofajlar ile çevre dokularda hasar yaparak, inaktif makrofajlar içindeki basillerin çoğalmalarını durdurur ve granülom merkezinde kazeöz nekroz dokular oluşturur. Makrofaj ve polimorf nüveli lökosit kaynaklı hidrolitik enzimler ile toksik oksijen radikallerinin etkisiyle doku harabiyeti artar. Oluşan kazeöz nekroz ortamında basiller çoğalamazlar, yıllarca dormant halde kalırlar. Bu dönemde tüberkülin deri testi pozitifdir (30). Akciğerdeki ilk yerleşim yeri olan bu yere ghon odağı denir. Sıklıkla aynı taraf hiler veya mediastinel lenf bezleri olaya katılır ve büyür. İlk yerleşim yeri ile birlikte olaya katılan bu oluşumlar primer kompleks ya da ghon kompleksi olarak bilinir.

Granülomlarda kazeöz odağın etrafında toplanan aktif makrofajlar, kaçan basilleri fagosite ederek sindirirler. Basiller çoğalmayı sürdürürse, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı devreye girer ve doku harabiyeti artar. Kazeöz odak erimezse, hücrel immün yanıt tarafından primer enfeksiyonun ilerlemesi engellenir. Akciğer ve lenfo-hemotojen yolla vücudun diğer bölgelerine ulaşan basillerin oluşturdukları küçük kazeöz odaklar makrofajlar tarafından temizlenir. Büyük kazeöz odaklar ise bir fibröz kapsülle çevrilerek sınırlandırılır (tüberküloba). İmmün sistemi baskılanmış kişilerde oluşan kazeöz odaklardan kaçan basiller, makrofajlar

tarafından fagosite edilir, fakat öldürülemezler. Basil çoğalmasını durdurabilmek için, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı tekrar devreye girer. Bu yanıt tekrarladıkça kazeöz nekrozlar genişler ve primer tüberküloz oluşur. Lenfo-hematojen yolla basiller akciğerden vücudun diğer bölgelerine dağılır ve pulmoner ven duvarında oluşan kazeöz odağın açılması ile miliyer ve dissemine tüberküloz gelişir (30).

Primer infeksiyon sonrası dormant halde kalan basillerin yıllar sonra çoğalmaya başlaması ile sekonder TB (postprimer TB) gelişir. Primer infeksiyon döneminde lenfo-hematojen yolla akciğerin apikal veya subapikal bölgelerine gelip yerleşen Simon ve Hubschman odaklarındaki düşük metabolizma ile yaşamlarını sürdüren dormant basillerin yıllar sonra yeniden reaktif olması sonucu hastalık oluşur. Eğer reaktivasyon akciğer dışındaki odaklarda olursa ekstrapulmoner TB tipleri ortaya çıkmaktadır. Akciğer TB'unun en sık rastlanan şekli endojen basillerin reaktivasyonu olduğu için reaktivasyon TB'u adı da verilmektedir. Canetti yaptığı çalışmalarda eksojen reenfeksiyonun da mümkün olduğunu savunmuştur (31). İmmün yanıtı olan kişiler eksojen basili aldıkları halde aktive makrofajlar bu basillerin çoğalmasını durdurur. Ancak kronik böbrek hastalığı ve maligniteli, kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi alan, silikozis ve HIV gibi immüniteyi zayıflatan durumlarda endojen reaktivasyon olabileceği gibi, eksojen reenfeksiyonun da ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Özellikle çok ilaca dirençli basillerle eksojen bulaşma söz konusu olabilmektedir (29).

#### **1.1.6. Klinik ve Ekstrapulmoner Tüberküloz Tipleri**

Tüberküloz basilinin genellikle ilk yerleştiği yer akciğer dokusudur. Buradan kısa süre içerisinde lenf nodlarına taşınır. Sıklıkla hücrel immünite sayesinde bakteri eradike edilir 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 komşuluk yolu ile de yayılabilir ve burada dormant olarak kalabilir. Tutulum gösteren organ ve sistemlere göre latent dönemin süresi değişmektedir. Bu süre plevra ve meninks TB'unda 3 ay olmak üzere en kısa süre olarak belirlenirken, genitoüriner sistem TB'unda 10 yıla kadar uzayabilmektedir (32).

Akciğer dışı tüberküloz olan hastalar, ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik gibi nonspesifik şikayetler ve tutulan organın anatomik yerleşimine özgü semptom ve bulgularla başvurur (33).

#### **1.1.6.1. Tüberküloz Lenfadenit**

Ekstrapulmoner tüberkülozun en sık görülen formu lenfadenittir. En sık servikal lenf bezi tutulumu görülürken bunu mediastinal ve aksiller lenf bezi tutulumları takip eder. Ayrıca inguinal, mezenterik ve intramamariyal tutulumlar da görülmektedir (34, 35).

Lenfadenit, yirmili yaşların başı ile kırklı yaşlar arasında pik yapar. HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda tipik olarak, kronik, hassas olmayan lenfadenopati ile karakterizedir (36). HIV enfeksiyonu birlikteliğinde genellikle birlikte ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gözlenir (37). Lenf nodları ilk başta ayrı, sert ve ağrısızdır, zamanla nodların birleşmesi sonucu görülebilir hale gelir. Tedavi edilmemiş olgularda, lenf nodları fluktuasyon verebilir ve kendiliğinden drene olabilir. Deriye penetrasyon sonucu kronik fistüle lezyon ortaya çıkar. En sık servikal ve supraklavikular lenf benzleri drene olmaktadır. Retrofarengeal ve retroözefagial bölgeye fistülize olarak bu bölgelerde apse gelişimine neden olabilir (2).

Hastaların çoğunda TDT pozitifdir, ancak göğüs radyografisinde patolojik bulgu olmayabilir (35). Eksizyonel biyopsi ile alınan lenf nodlarının patolojik incelemesi, ARB aranması ve mikobakteriyal kültürü ile tanı konulur (36). Yayımda tüberküloz basilinin gösterilmesi ve kültürde üretilmesi zordur. Yapılan çalışmalarda lenfadenitte kültür pozitifliği %10-69, ARB pozitifliği %10-77 arasında bulunmuştur (38). Başka bir çalışmada ise polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitifliği %25-65 olarak bildirilmektedir (39).

Antitüberküloz tedavi sırasında, mikobakterilerin öldürülmesi sonucu görülen bir immün yanıt olarak lenf nodlarında büyüme ve yeni lenf nodları gözlenebilir. Lenf nodu eksizyonu genellikle gerekmemektedir ancak aspirasyon veya insizyon ve drenajdan fayda görülebilir (40). Ayırıcı tanıda lenf bezinin akut bakteriyel enfeksiyonları, aktinomikoz, mantar enfeksiyonları, kedi tırnağı hastalığı, enfeksiyöz mononükleoz, maligniteler, toksoplazmoz, tularemia, bruselloz akla getirilmelidir (41).

### **1.1.6.2. Miliyer/Dissemine Tüberküloz**

Dissemine TB basillerin yoğun bir hematojen yayılımla vücuda dağılması ve birçok organda çok sayıda granülom gelişmesiyle oluşur. Bu durum TB olgularının %1-3'ünde görülebilir (42, 43). Hastalık primer hastalıkta yayılım veya tedavi edilmemiş olgularda yıllar sonra görülebilir. HIV ile enfekte pulmoner TB hastalarının %10'unda görülürken, ETB olgularının %38'inde görülür (44). Primer enfeksiyon döneminde, az sayıda TB basili lenfohematojen yolla dolaşıma geçer. Oksijenizasyonun iyi olduğu karaciğer, dalak, kemik iliği ve beyin gibi organlara yerleşir ve burada dormant halde kalır. Bu lezyonların yaşamın ileri dönemlerinde tekrar aktive olması, kazeöz materyalin venlere açılması sonucu akut miliyer TB oluşur (33). Önceden çocuklarda ve tedavi edilmemiş olgularda görülürken, son yıllarda özellikle altta yatan bir hastalığı olan veya immunsupresif tedavi alan, ileri yaştaki hastalarda görülmektedir (45).

Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi yorgunluk gibi nonspesifik 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 çoklu organ yetmezliği tanımlanmıştır (40).

Miliyer TB, tanısı zor bir hastalıktır. Tanıda, akciğer filmi, tüberkülin deri testi, balgam ve vücut sıvılarının (mide suyu, plevra, periton, eklem ve perikard) analizi, gerekirse akciğer, plevra, karaciğer, periton ve kemik iliği biyopsileri yapılmalıdır (2, 43). Laboratuvar bulguları genellikle, normokrom anemi, lökopeni veya lökositoz, sedim yüksekliği ve hiponatremidir (34). TDT pozitifliği vakaların %28-84'ünde saptanmıştır (46, 47).

### **1.1.6.3. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu**

Santral sinir sistemi (SSS) TB'u; aktif TB olgularının %1'ini oluşturur. Primer pulmoner enfeksiyonun hematojen yayılımı sonucu SSS'ne ulaşır. Beyinde ve spinal kordda küçük subependimal ve subpial odaklar oluşur (48, 49). En sık TB menenjit olarak kendini gösterse de, intrakranial tüberküloz, spinal TB, araknoidit olmak üzere farklı klinik tablolara neden olabilir. Menenjit, subependimal olarak yerleşmiş tüberküllerin subaraknoid alana rüptürü sonucu oluşur (36). Araknoidit,

kranial sinir ve damarları etkileyerek (vaskilüt vs.) kranial sinir paralizisi ve fokal nörolojik defisit yapabilir. Ayrıca kominikan hidrosefaliye de neden olabilir. Tüberküloproteinlere karşı hipersensitivite reaksiyonları ve meningismusa sebep olabilir. Tüberkülomlar, yer kaplayıcı bir lezyon gibi davranabilirken, serebral ödem yaparak bilinç bulanıklığı, nöbet ve intrakranial basınç artışına sebep olur (34, 50).

Klinik nörolojik tutulumu göre üç evrede sınıflandırılır:

**Evre 1:** İki, üç hafta sürer. Sinsi başlangıçlı, halsizlik, bitkinlik, baş ağrısı, fazla yüksek olmayan ateş ve kişilik değişiklikleri ile seyreder. Bu evrede hastaların bilinci açıktır. Fokal nörolojik semptom veya hidrosefaliye ait belirtiler bulunmaz.

**Evre 2.** Meninks irritasyon bulguları, geçmeyen baş ağrısı, kusma, letarji, konfüzyon, kranial sinir ve piramidal yol tutulum bulguları vardır. Bu evrede hastalarda konfüzyon ve ya kranial sinir paralizisi gibi fokal nörolojik bulgular olabilir.

**Evre 3.** Hastalığın ileri dönemidir. Bu dönemde hastalığın seyri birdenbire hızlanır. Konfüzyon, stupor ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri ortaya çıkar. Deliryum, konvülsiyonlar, birden çok kranial sinir tutulumu veya ağır hemipleji olabilir.

SSS tüberkülozu tanısında bu klinik bulgulara ek olarak, BOS incelemesi gereklidir. BOS'ta lökosit artışı (10-1000 hücre/mm<sup>3</sup>, çoğunlukla lenfositler), protein artışı (100-500 mg/dl), BOS/plazma glukoz oranı <%50 olarak saptanır (48, 51, 52). BOS'ta ARB, hastaların %10-90'ında pozitifdir (34). Erişkinlerde pozitiflik %80'lere ulaşmakta, çocuklarda %15-20'ye düşmektedir (48) Pozitif BOS yayma ve kültürü için; alınan BOS'un 6 ml'den fazla olması, tekrarlayan lomber ponksiyonların yapılması önerilmektedir (53).

*M. tuberculosis* için BOS kültürü vakaların %45-90'ında pozitifdir. Fakat kültürde etkenin üremesi konvansiyonel yöntemlerle 4-6 hafta sürer. Otomatize kültür yöntemlerinde 1-3 haftada üreme olabilmektedir (28). BOS'da *M. tuberculosis* DNA'sının PZR yöntemiyle tespit edilmesinin duyarlılığı %56, özgüllüğü %98'dir, bu sebeple negatifliği TB menenjit tanısını dışlamaz (54). BOS'ta adenozin deaminaz (ADA) düzeyinin yüksek olması tanıyı destekler. Kontrastlı beyin tomografisi veya beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) araknoidit, enfarkt, hidrosefali veya tüberkülomlar saptanabilir (55).

#### 1.1.6.4. Plevra Tüberkülozu

Plevra TB’u erişkin ve yaşlı hastalarda eksüdatif plörezinin en sık görünen nedenidir (56). Genç erişkinlerde ve adölesanlarda geçirilmiş TB enfeksiyonunun sekeli olarak görülür. Subplevral yerleşimli kazeöz odakların plevral aralığa açılmasıyla meydana gelir. Plevra TB’u ileri yaşta klasik reaktivasyon TB’u olarak görülmektedir (57). Amerika’ da tüm TB vakalarının %5’i kadarını oluşturur (34). TB efüzyon; erken primer enfeksiyon sonrası, kronik pulmoner veya miliyer TB’den sonra oluşabilir. Sıklıkla öksürük, plöretik tipte göğüs ağrısı, ateş ve dispnenin eşlik ettiği akut bir hastalıkla karakterizedir (58).

Akciğer radyografisinde tipik görünüm değişen seviyelerde, tek taraflı plevral efüzyon ile karakterizedir. Pulmoner lezyonlar hastaların yaklaşık %20’sine eşlik eder (34). Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)’si ile görüntülenmesi, akciğer radyografisinde görünmeyen lenfadenopati, pulmoner infiltrasyonlar veya kavitasyonları gösterebilir. Birçok hastada BT’de 1 cm’den fazla plevral kalınlaşma görülmektedir (59). Plevral sıvı, lenfosit hâkimiyeti olan eksüdatif vasıftadır (36). Başlangıçta nötrofil hakimiyeti görülebilir. Plevral sıvıda glukoz ve pH düşük veya normal olabilir. Hastada TB’a bağlı ampiyem görülmedikçe plevral sıvıda ARB pozitifliği %5 oranındadır. Plevral sıvı kültürü vakaların %40’ından azında pozitifdir. Plevral doku örneklerinde histolojik olarak kazeifiye granülomların varlığı, ARB pozitifliği ve kültürde üreme birlikte olması durumunda duyarlılık %90’dan fazladır (60). TDT hastaların üçte ikisinde pozitifdir.

Plevral sıvıda; ADA, interferon gama ve lizozim gibi biyokimyasal markerların yüksekliği tanıyı destekler. ADA düzeyinin 47 U/L den yüksek olması TB efüzyonların %99’undan fazlasında saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi tüberkülozun düşük prevalansta görüldüğü ülkelerde plevral sıvıda düşük düzey ADA’nın negatif prediktif değeri yüksektir. TB plörezinin dışlanmasında kullanılabilir (61). Plevral sıvıda, *M. tuberculosis* için PZR duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %100 olarak belirtilmiştir. TB plörezi medikal tedavi ile 6-12 hafta içinde plevral sıvının resorpsiyonu ile sonuçlanır. Efüzyon tedavisiz rezorbe olabilir ancak sonrasında TB tekrarlayabilir. Bronkoplevral fistül, ampiyem ve fibrotoraks nadir komplikasyonlar olarak görülebilir (62).

#### 1.1.6.5. Perikard Tüberkülozu

Genellikle *M. tuberculosis* ile enfekte mediastinal veya hiler lenf bezinin perikard aralığına rüptürü sonucu TB perikardit gelişse de akciğerler, omurga, sternumdan direkt yayılım veya miliyer yayılım sırasında da görülebilir. Başlangıç ani şekilde olabileceği gibi sinsi başlangıçta gösterebilir. Göğüs ağrısı, nefes darlığı ve bacaklarda şişme gibi şikâyetler görülebilir. Muayenede kardiyomegali, taşikardi, ateş, perikardial frotman, paradoks nabız, boyunda venöz dolgunluk bulunabilir. Perikardiyal biopsi, tek başına perikardiyal sıvı araştırmasına göre kesin tanıda daha değerlidir (63). Ekokardiyografide multipl yerleşim gösteren efüzyonun varlığı TB’u düşündürmelidir (64). Vakaların %75-100’ünde TDT pozitifdir. Perikardiyal sıvıda ARB pozitifliği düşük görülürken, kültürde %25-60 arasında üreme saptanmaktadır (33). ADA seviyesinin tanısal değeri net olarak belirlenememiştir. *M. tuberculosis* DNA’sının PZR yöntemiyle tespit edilmesi tanıda yardımcı olabilir (64). HIV pozitif hastalarda erken dönemde perikard TB’u gelişebilir (65).

#### 1.1.6.6. Kas-İskelet Sistemi Tüberkülozu

Kas-iskelet sistemi TB’u, ETB vakalarının %10’unu oluşturur (6). İskelet sisteminde en sık vertebralara yerleşir. Vertebral kolonun tutulduğu bu duruma ‘TB spondilit’ veya ‘Pott’ hastalığı denir. İkinci sıklıkla diz gibi ağırlık binen eklemlerde TB artrit ve ekstras spinal TB osteomyeliti görülür (66, 67). Hematojen veya daha nadiren yakın bir odaktan lenfatik yayılım sonrası gelişir.

Vertebral TB en sık olarak alt torakal vertebralarda görülür, 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 açılanma ve disk aralığında daralma sonucu klasik radyografik görüntü oluşur. Hastaların %50’den fazlasında yüzey ve komşu dokulara yayılım sonucu paraspinal apse ve psoas apsesi görülebilir. Hastalar lokal ağrı, konstutisyonal semptomlar ve kord basısına bağlı parapleji ile gelebilir (67, 68). İlerleyen hastalık retrofarengeal boşluğa, akciğere, psoas kasına, perine veya gluteal bölgeye ve spinal kanala yayılabilir. İyileşme sürecinde fibröz doku ve kalsifikasyon oluşur (69). 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 (64, 70).

Eklem TB'ü diz veya kalçanın progresif monoartriti şeklinde görülebilir. Sistemik semptomlar sıklıkla görülmemekle beraber ağrıya bağlı eklem hareketlerinde yavaşlama, eklemde şişlik ve hareket kısıtlılığı ile karakterizedir. Sinüs drenajı ve apseler kronik vakalarda görülebilir. Radyografik değişiklikler nonspesifiktir, yumuşak doku şişliği, eklem komşuluğunda osteopeni, eklem aralığında daralma ve subkondral erozyonları içerir (67).

Ekstraspingal TB osteomyeliti sıklıkla lokal ağrı ile karakterizedir, herhangi bir kemiği tutabilir. Komşu yapıların tutulumu, karpal tünel sendromu, tenosinovit ve fasiyal paralizi gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilir (70). Göğüs radyografisi, osteoartiküler TB'lu hastaların yarısında pulmoner hastalığında bulunduğunu gösterir ancak aktif pulmoner hastalık nadirdir. MRG, kemik hasarının derecesini ve yumuşak dokulara yayılımı, komşu yapılara geçişi (örn. spinal kord) ayırt etmede yardımcı olabilir. Hastaların çoğunda beyaz küre normal olsa da artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) görülür (70).

TB artritli hastalarda, sinovyal sıvının mikobakteriyel kültürü %80'e varan pozitif sonuçlar verebilir. Sinovyal biopsi aynı zamanda tanısal olabilir. Histolojik incelemede kazeifiye granülomlar veya ARB görülebilir. Kültür ve histolojik inceleme için kemik biopsisi gereklidir (67).

#### **1.1.6.7. Genitoüriner Sistem Tüberkülozu**

Genitoüriner sistem (GÜS) tüberkülozu, sıklıkla hematogen yayılım ile gelişir. En sık böbrek tutulumu görülür. Hastalarda, ağrılı ve sık idrara çıkma %30-35, yan ağrısı %10-26,5 görülmektedir. Ateş, halsizlik ve belirgin hematüri %17,6-27 oranlarında görülür. Böbrek tüberkülozunda steril piyüri, hematüri ve proteinüri en sık saptanan idrar bulgularıdır (71). Böbrek TB'unda hastalık sıklıkla tek taraflı olmasına rağmen mikroskopik değişiklikler çift taraflıdır. Üç gün üst üste sabah alınan idrarda *M. tuberculosis* için kültür pozitifliği %80-90'dır (64). İdrar kültürü negatif olan şüpheli olgularda böbrek biyopsi materyalinin histolojik incelemesi ve kültürü ile tanı konabilir. Persistan yan ağrısı veya hipertansiyonu olan hastalarda



nadiren nefrektomi yapmak gerekebilir. İnterstisyel nefrit gelişmeyen hastalarda böbrek fonksiyonları normaldir (72).

#### **1.1.6.7.1. Erkek Genital Sistem Tüberkülozu**

Tüberküloz basilinin lenfohematojen yolla yayılması veya böbrekteki enfekte odaktan direkt yayılım sonucu gelişir. Olguların %80'inde birlikte böbrek tutulumu da vardır. Sıklık sırasına göre prostat, seminal vezikül, epididim ve testisler tutulabilir (64). Hastalar genellikle skrotal kitle ile hastaneye başvurur. Tanı, kitlenin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra patolojik incelenmesi ile konur. Oligospermi yaygındır ve persistan olabilir. Ejakülat volümü, sperm sayısı ve motilitenin azalması sonucu infertilite gelişir (43).

#### **1.1.6.7.2. Kadın Genital Sistem Tüberkülozu**

Bayanlarda genital TB endosalpinklerde başlar ve peritoneum, endometrium, overler, serviks ve vajinaya yayılabilir (72). Hematojen yolla oluşan bir TB odağının diğer genital organlara yayılımı sonucu oluşur. Endometrium %50, overler %30, serviks %5-15 ve vajen %1 oranında tutulur (64). Hastalar genellikle infertilite, pelvik ve vajinal bölgede ağrı ile başvurur. Genital TB'un tüm formlarında, medikal tedaviye cevap çok iyidir, büyük tubaovaryan apse varlığında cerrahi girişim gerekebilir (36). Servikste granülomatöz ülser, karsinom ile karışabilir (64).

#### **1.1.6.8. Gastrointestinal Sistem Tüberkülozu**

Gastrointestinal sistem (GİS) tüberkülozu, enfekte balgamın yutulması, kontamine yiyeceklerin sindirilmesi, hematojen yayılım ve komşu organlardan direkt yayılım sonucu oluşabilir. İntestinal anslarda sıklıkla ülseratif lezyonlar görülür. Abdominal ağrı, diyare, melena, rektal kanama, kilo kaybı ve ateş gibi semptomlarla hastalar başvurabilir. Abdominal hassasiyet olabilir. Hastaların %25-50'sinde sağ alt kadranda kitle palpe edilebilir (73).

En sık ileum ve ileoçekal bölge tutulur. Daha az sıklıkla kolon, apendiks ve jejunum, rektum, duodenum, mide ve özefagus yerleşimi görülür. Obstrüksiyon, perforasyon ve fistül oluşumu gibi komplikasyonlar görülebilir. Rektal lezyonlar genellikle anal fissür, fistül veya perirektal apseler şeklinde görülür (64). Baryumlu kontrast grafi ve kolonoskopi ile ülserler, striktürler, deforme çekum, ileoçekal valv

bozukluğu veya fistüller gösterilebilir. Abdominal BT, ekstralüminal patolojileri özellikle lenfadenopatileri saptayabilir (73, 74).

Tüberküloz enteritini, Crohn hastalığından ayırt etmek çok önemlidir. Çünkü TB enteritli hastada immünsüpresif tedavinin başlanması basilin yayılmasına neden olabilir. Abdominal TB'lu hastaların akciğer grafilerinde %25-39 oranında geçirilmiş TB'a ait bulgular saptanmıştır. Kesin tanı, kolonoskopi veya laparotomi ile alınan biyopsi materyalinin kültürü ve histopatolojik incelenmesi ile konulur. Ayırıcı tanıda crohn hastalığı, amebiyazis, neoplazmlar, yersinia enfeksiyonu ve aktinomikoz düşünülmelidir (73).

#### **1.1.6.8.1. Periton Tüberkülozu**

Hematojen yolla, genital TB ve gastrointestinal TB gibi komşu bölgelerden direkt yayılımla veya miliyer TB sırasında gelişir. Periton TB'na genellikle plevral efüzyon eşlik eder (64). Periton TB'unda uzun süreli karın ağrısı, karında şişlik, ateş, kilo kaybı gibi şikayetler vardır. Seröz ve plastik tip olarak iki şekilde görülebilir. Plastik tip nadir olarak görülür ve abdominal bir kitle vardır. Seröz tipte ise asit görülür ve peritonit bulguları bulunabilir veya bulunmayabilir. Akut bakteriyel peritonit gibi başlayabileceği gibi rutin herni tamiri için opere edilirken tanı alan hastalar da bildirilmiştir (75). Periton diyaliz hastalarında tedaviye yanıt vermeyen peritonit tablosunun ayırıcı tanısında da periton TB düşünülmelidir (76). TB peritonitte periton sıvısı eksüda karakterindedir. Hücre sayısı 500-2000 /mm<sup>3</sup> arasındadır. Lenfosit hakimiyeti mevcuttur. ARB pozitifliği nadiren görülür. 1 litre periton sıvısının santrifüjü, TB kültürü ve ARB'nin saptanma şansını artırır (77). Kültür pozitiflik oranı ise %25'tir. TB peritonitte asit sıvısında ADA seviyesinin >40 u/l olmasının tanısal duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %97; gama interferon (IFN) seviyesinin 3 ile 9 u/ml arasında olmasının duyarlılık ve özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir (78). PZR yöntemiyle *M. tuberculosis* DNA'sının tespit edilmesi de tanıda yardımcı olabilir (64).

#### **1.1.6.9. Deri Tüberkülozu**

*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. Eritema nodozum tanısıyla izlenen 50 hasta değerlendirilmiş ve primer TB enfeksiyonu %20 ile etiolojiden en fazla sorumlu neden olarak rapor edilmiştir (79). Kesin tanı biopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ve kültürü ile konulur (33).

#### **1.1.6.10. Diğer Organ Tüberkülozları**

Tüberküloz bahsedilen tutulumlar haricinde; yumuşak damak, tonsil, dil, larenks, kulak göz, meme, adrenal bez, torakal ve abdominal aorta tutulumları da yapabilir (64, 80).

#### **1.1.7. Tanı**

Tüberkülozun tanısı klinik, histopatolojik, immünolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle konulmaktadır. Tüberkülozun kesin tanısı ise mikrobiyolojik olarak klinik örneklerde tüberküloz basilinin gösterilmesi ile konur. Mikrobiyolojik tanıda kullanılan yöntemler, mikroskopik inceleme, kültür ve moleküler testlerdir (28).

##### **1.1.7.1. Mikroskopik İnceleme**

Mikroskopik inceleme hızlı, basit ve ucuz bir yöntemdir. Hem tanı amacıyla, hem de tedavi alan hastaların izleminde kullanılır. Yöntemin özgülüğü %98'den fazla olmasına rağmen, duyarlılığı örneğin türü ve kalitesine, içerdiği bakteri miktarına, uygulanan tekniğe, uygulama ve değerlendirme yapan personelin deneyimine bağlı olarak %20 ile %85 arasında değişmektedir. Mikroskopik incelemede, ARB pozitifliğini saptayabilmek için yayma yapılan örneğin mililitresinde 5.000-10.000 bakteri bulunması gerekmektedir (81). En yüksek yayma pozitiflik oranı solunum örneklerinde saptanır. Boyama işlemi esnasında lamların çapraz kontaminasyonu ve tüberküloz dışı mikobakteri ile kontamine suyun kullanılması yanlış pozitif sonuçlara neden olur (82).

Mikobakteriler hücre içine aldıkları boyayı asit-alkol çözeltisi ile bırakmadıkları için ARB olarak adlandırılır. Bu özellik kullanılarak başlıca iki tip boyama tekniği geliştirilmiştir (83):

1- Karbol fuksin boyaları: fuksinin karbolik asitle karışımıdır.

a. Ehrlich Ziehl Neelsen yöntemi (sıcak teknik)

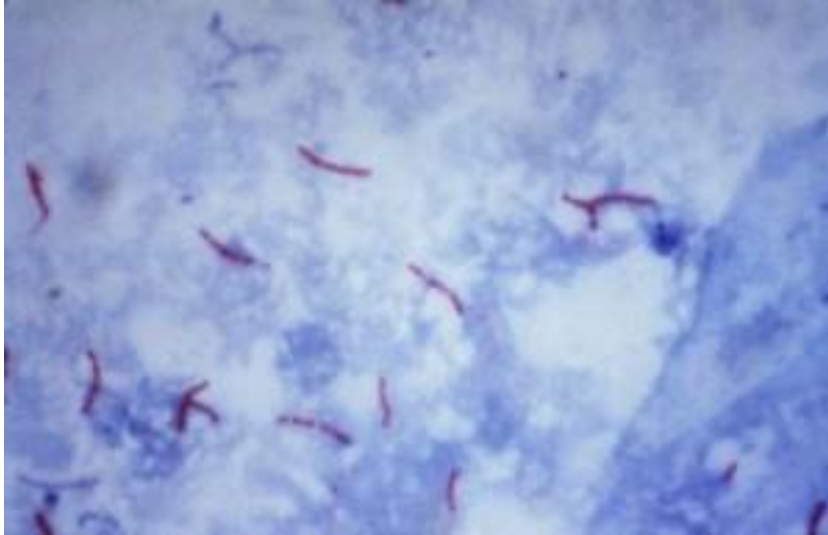
b. Kinyoun yöntemi (soğuk teknik)

2- Florokrom boya:

a. Auromine O boyası

b. Auromine-rhodamin boyası

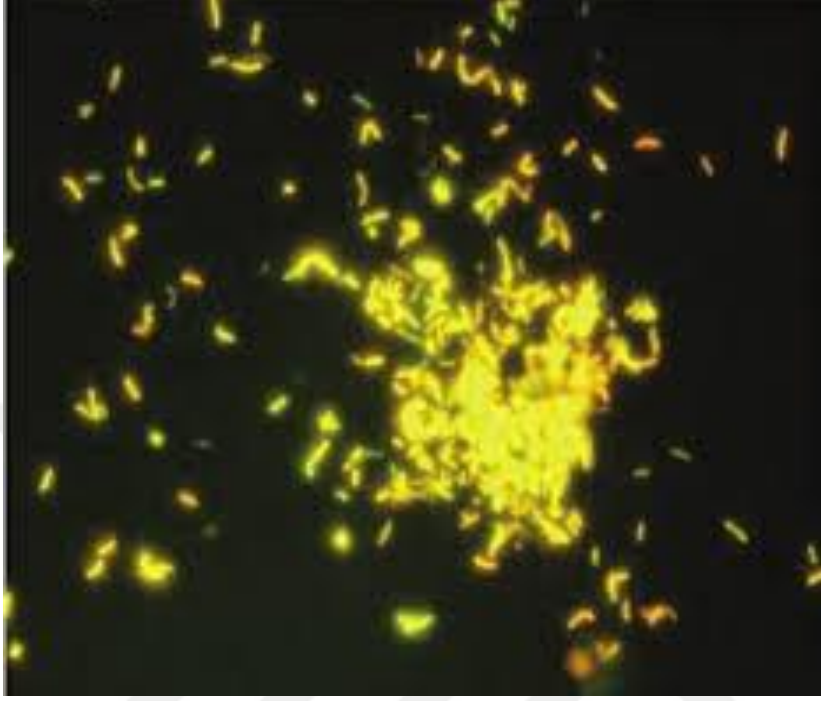
En yaygın kullanılan yöntem Ehrlich Ziehl Neelsen yöntemidir. Preparatın üzerine karbol fuksin boyası kaplanır. Beş dakika boyunca alttan belli aralıklarla ısıtılır. Isıtma işlemi sırasında buhar çıkabilir ancak kaynamamasına dikkat edilmelidir. Çeşme suyu ile yıkanıp iyice durulanır. Boyanan preparata %3'lük asit-alkol karışımı ile dekolorizasyon işlemi uygulanır ve sonra zıt bir boya (metilen mavisi, brillant yeşili) ile ilk aşamada rengini kaybetmiş hücreler mavi renge boyanır (Şekil 6). Boyanan preparat immersiyon objektifi (1000X büyütme) ile incelendiğinde diğer hücreler ve bakteriler mavi görünürken, mikobakteriler mavi zemin üzerinde kırmızıya boyanmış olarak ortaya çıkar. İnceleme sonunda yaymada gözlenen ARB sayısı kantitatif olarak rapor edilir (Tablo 3). Yaymanın negatif olarak rapor edilmesinden önce, en az 300 alan incelenmelidir (84).



**Şekil 6.** ARB'nin mikroskoptaki görünümü

Florokrom boyamada ise preparatın üzeri karbol auramin boyası ile kaplanır. On beş dakika beklenir (filtre kağıdı konmaz ve ısıtma yapılmaz). Çeşme suyu ile yıkanıp iyice durulanır. Dekolorizasyon için preparat üzerine asit alkol dökerek 2 dakika beklenir. Su ile yıkanır ve durulanır. Preparat üzerine potasyum permanganat

dökülerek 2 dakika beklenir. Su ile durulanır, kurumaya bırakılır. Floresan mikroskopta kuru objektif (25X veya 40X) ile incelenir. Mikobakteriler koyu (siyah) zeminde sarı turuncu parlak renkte görülür (Şekil 7) (85).



**Şekil 7.** Florokrom boyamada basillerin görünümü

**Tablo 3.** Preparatlarda görülen ARB miktarı ile kantitatif değerlendirme

Sonuç	Görülen ARB miktarı		
	Karbolfüksin boyama 100X büyütme	Florokrom boyama 25X büyütme	Florokrom boyama 45X büyütme
<b>Negatif</b>	0	0	0
<b>Şüpheli, Tekrar</b>	1-2/300 alan	1-2/30 alan	1-2/70 alan
<b>1+</b>	1-9/100 alan	1-9/10 alan	2-18/50 alan
<b>2+</b>	1-9/10 alan	1-9/1 alan	4-36/10 alan
<b>3+</b>	1-9/1 alan	10-90/1 alan	4-36/1 alan
<b>4+</b>	>9/1 alan	>90/1 alan	>36/1 alan

Balgam yaymasında ARB'nin pozitif olabilmesi için örneğin 1 ml'sinde 5.000–10.000 basil bulunması gereklidir. Akciğerde kaviter lezyonları olan hastalar yaklaşık 200 milyon basil içerdiğinden dolayı bu lezyonlardan kolaylıkla pozitif sonuç alınmaktadır. Yayma pozitif olgular asıl bulaştırıcı olgular olduğu için tüberkülozun kontrolünde önemlidir. Klinik örnek içerisindeki yemek artıkları, boya

parçacıkları, lamdaki çizikler, laboratuvar bulaşı gibi nedenlerle yanlış ARB pozitifliği saptanabilir. Ayrıca *Rhodococcus*, *Nocardia* türleri ve *Legionella micdadei* gibi mikobakteri dışı organizmalar ile *Cryptosporidium* kistlerinin ve *Isospora*, *Cyclospora* ve *Microsporidium* sporlarının değişik derecelerde aside rezistan boyama özelliği göstermelerinden karıştırılabilmektedir (86).

### 1.1.7.2. Kültür

Günümüzde hızlı sonuç alınabilen moleküler testler kullanıma girmiş olmasına rağmen, bakterilerin koloni morfolojilerinin incelenebilmesi ve tür tayini ile ilaç duyarlılık testlerine olanak sağlaması açısından, kültür yöntemleri tanıda halen altın standarttır. Kültürde mikobakterilerin üretilmesi için hasta örneklerinin mililitresinde 10-100 canlı basilin olması yeterlidir. *M.tuberculosis*'in bölünme süresi 18-24 saate kadar uzadığından diğer bakterilere göre kültürde üremesi uzun zaman almaktadır. Bu nedenle kültürde üremeleri, sıvı ve katı besiyerlerinde farklılık göstermekle birlikte, ortalama 7-21 gün sürmektedir (87).

Üreme için ortamda özel maddelerin bulunması gerektiğinden *M. tuberculosis* genel üretim besiyerlerinde üretilmez; özgün besiyerlerine ihtiyaç duyulur.

*Mycobacterium tuberculosis* kompleksin (MTBC) üretilmesi için sıklıkla gliserol ve asparajin içeren yumurta temelli besiyerleri, agar bazlı besiyerleri, serum ve sığır albümini ile zenginleştirilmiş sıvı besiyerleri kullanılır (Tablo 4). Besiyerlerine diğer kontaminant mikroorganizmaların üremesini engellemek için malaşit yeşili gibi inhibitörler veya çeşitli antibiyotikler eklenebilir. Kültür yöntemlerini katı ve sıvı kültür sistemleri olmak üzere ikiye ayırabiliriz.

**Tablo 4.** Mikobakteri kültürü ekimi için besiyerleri

Katı Besiyeri		Sıvı Besiyeri	
Yumurta temelli besiyeri	Agar temelli besiyeri	Manuel sıvı besiyeri	Otomatize sıvı besiyeri
•Löwenstein jensen	• Middlebrook 7H10	• Middlebrook 7H9	• MGIT 960
•Ogawa	• Middlebrook 7H11	• MGIT Manuel	• Versa TREC
			• Bact/Alert 3D

\* MGIT: Mycobacterium growth indicator tube

Katı besiyerleri, yumurta bazlı ve agar bazlı besiyerleri diye ikiye ayrılırlar. Yumurta bazlı besiyerleri; tam yumurta ya da yumurta sarısı, patetes, gliserol, malaşit yeşili ve tuzların karışımından oluşmakta olup günümüzde en bilineni Löwenstein Jensen (LJ) besiyeridir. LJ besiyeri tüberkülozu tanımlamada yeterli olmakla birlikte, diğer mikobakterileri tanımlamada yetersiz kalmaktadır. LJ besiyerinde *M. tuberculosis*'in tipik koloni oluşturması nedeniyle ilk izolasyon çalışmalarında tercih edilmektedir. *M. bovis* türü için gliserinsiz LJ besiyeri tercih edilmektedir. Agar bazlı besiyerleri, kimyasal olarak daha iyi tanımlanmışlardır ve şeffaftır, dolayısıyla kolonilerin inokulum artefaktlarından ayırt edilmesine, erken üreyen kolonilerin saptanmasına olanak sağlarlar. Agar bazlı besiyerlerinden en sık kullanılanı Middlebrook 7H10 ve 7H11'dir. Bu besiyerleri kontaminantların üremesini bloke eder, ancak pahalı olmaları ve raf ömürlerinin (buzdolabında bir ay) kısa olması kullanımlarını kısıtlamaktadır (88).

Middlebrook besiyeri MAC'ın üremesini hızlandıran %2 oranında gliserol içerir. *M.bovis*'den şüphe ediliyorsa %0,2'lik pirüvik asit eklenmesi faydalıdır (89).

Middlebrook 7H9 ve Dubos Tween besiyerleri basil miktarı düşük olduğu düşünüldüğü örneklerden primer izolasyon, subkültürlerin tesbiti, ilaç duyarlılık testleri için kullanılır. Sıvı bazlı kültürler, katı kültür ortamına göre daha hızlı sonuç verirler (7-14 gün) ve izolasyon oranları daha yüksektir. Bu besiyerlerinde ortama eklenen Tween 80 mikobakteri kümelerinin homojen dağılmasını sağlar. Günümüzde ticari olarak kullanılan MGIT (BD) ve MB Redox gibi basit şişe ve tüplerden oluşan sistemler yanında yarı otomatize sistemler (BACTEC 460 TB system, BD) ve tam otomatize sistemler de (BACTEC 9000 MB ve BACTEC MGIT 960, ESP Culture System II ve MB/ BacT ALERT 3D System gibi) geliştirilmiştir (90, 91).

### **1.1.7.3. Serolojik Tanı Yöntemleri**

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, TB tanısında kullanılacak bir serolojik testin duyarlılığı %80'in; özgüllüğü ise %95'in üzerinde olmalıdır (92). BCG aşılınması, tüberküloz dışı mikobakteriye maruz kalma, HIV ile birlikte hastalık gibi çeşitli faktörler immunolojik temelli testlerin performansını etkilemektedir (93). Aktif TB tanısı için kullanılacak immünolojik testlerin; aktif TB'li kişilerde pozitif latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) için ise negatif sonuç vermeli, aktif hastalıkların

tümü veya çoğunda immün cevaba yol açmalı, ya *M. tuberculosis*'e spesifik olmalı yada serodominant spesifik epitoplara sahip olmalıdır (94). İmmunolojik tanıda hem klinik örneklerde mikobakteriyel antijenlerin gösterilmesi, hem de bu antijenlere karşı oluşan antikorların saptanması hedeflenir. Serolojik tanı için; immunodiffüzyon, pasif hemagglütinasyon, ELİSA, floresan antikor testi, solid faz radyoimmunoassay yöntemleri kullanılmaktadır (95).

#### **1.1.7.3.1. Antijen Tespitine Dayanan Testler**

Mikobakteri antijenlerinin parçalara ayrılması, izolasyonu ve analizi için bir çok teknik geliştirilmiştir. *M. tuberculosis*'in, bazılarında karbonhidrat ve glikolipid kısımları bulunan çeşitli protein antijenleri gösterilmiş ve detaylı yapısal özellikleri tanımlanmıştır. Bu tekniklerle TB hastaların kan serumunda, dolaşan antijenler izole edilmiş ve bunları tanımak amacıyla kullanılabilirlikleri araştırılmıştır. Ayrıca, mikobakterilerin plazma membranında bulunan antijenler, antijen 5, LAM, sitoplazmik antijenler ve diğer antijenleri tespit eden çeşitli serolojik test kitleri hazırlanmıştır (96).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada; *M.tuberculosis*'e daha özgül olan erken sekreter antijen hedef-6 (ESAT-6), kültür filtrat protein 10 (CFP10) antijenler, ETB vakaları da dahil olmak üzere tüm aktif TB enfeksiyonlarının tanısında kullanılabilir. NanoDisk-MS yöntemi, CFP-10 ve ESAT-6 antijenlerin tespiti için kullanılan yeni bir testtir. Aktif TB hastalarının tespiti için hızlı, özgül ve yüksek hassasiyete sahiptir. Kültürde pozitif pulmoner TB (%91.3) ve ekstrapulmoner TB (%92.3) vakalarında benzer güçlü duyarlılıklar göstermektedir. Ayrıca HIV-pozitif hastalarda kültür negatif akciğer TB'ü (%82.4) ve ETB (%75.0) için elde edilen duyarlılıkların, diğer mevcut testlere oranla anlamlı düzeyde daha iyi olduğu bildirilmiştir (97).

#### **1.1.7.3.2. Antikor Tespitine Dayanan Testler**

Tüberküloz hastalarının serumunda mikobakteri antijenlerine karşı monoklonal veya poliklonal antikorlar oluşur. Ancak; çevredeki mikobakterilerle çapraz reaksiyon ile de bu antikorlar ortaya çıkabileceği için yanlış pozitif test sonuçları alınabilmektedir. Ayrıca mikobakteri hastalıklarında ortaya çıkan bağışık yanıtı HLA class 2 allotipleri ile ilişkili olduğundan, farklı hastalarda aynı antijenler



tanınmayabilir. Tüberkülozlu hastalarda özgül antikorları tespit etmek için birçok serolojik test incelenmiştir. Bu tür serolojik testlerde, antijenik proteinler (A65, A60, A38, A14, A19, A90, A34, A55 kd'luk antijenler) ve polisakkaritler dışında ısı şok proteinleri, diaçil trehaloz gibi ELİSA tekniğine uygun birçok antijen denenmiştir (98).

Tüberküloz hastalarının kan veya serumlarında bulunan antikorları tespit etmek amacıyla, immünokromatografik temelli hızlı testler geliştirilmiştir. Bu testlerde membrana bağlanmış TB antijeni kombinasyonları ve kolloid haldeki altın partiküllerini birleştirilen antikor bağlayıcı bir protein kullanılır. Kart test şeklinde bulunmaktadır. Kart testin kuyucuk kısmına numune eklenir ve antikor bağlayan protein-kolloid altın kompleksi arasında ilerlemesi için beklenir. İlerleme sırasında örnekte tüberküloza karşı oluşmuş antikorlar varsa bağlanır ve bir kompleks oluşur. Oluşan kompleks, üzerinde sabitleştirilmiş antijen bulunan membrandan geçirilince antikorlar antijene bağlanır. Kart test üzerindeki B zonunda pembe renge bir bant görülür. Bağlanmayan kompleksler kontrol alanına doğru göç etmeye devam eder ve bu alanda pembe renge bir bant oluşturur. Bu bandın oluşması testin doğru yapıldığını göstermektedir. Bu test, aktif tüberkülozlu hastaların taranmasında kullanılır. Negatif sonuçlar tüberkülozu ekarte ettirmezken, pozitif sonuçların da doğrulanması gerekmektedir. İmmünokromatografik temelli testlerin duyarlılığı %75-97 ve özgüllüğü ise %95-98'dir. Aktif TB ve LTBE arasında ayırım yapabilmemesi nedeniyle, endemik ülkelerde denenebilir (96).

#### **1.1.7.3.3. İnterferon Gamma (IFN- $\gamma$ ) Üretiminin Ölçülmesi**

Tüberküloz antijenleri ile daha önceden duyarlılaşmış T hücrelerinin, mikobakteri antijenleri ile tekrar karşılaşmaları sonucu salgıladıkları interferon- $\gamma$ 'nın (IFN- $\gamma$ ) in-vitro olarak saptanması esasına dayanır (99). İnterferon gama salınım testleri TDT'ye alternatif olarak geliştirilmiştir. TDT ve İnterferon gama salınım testi (İGST) LTBE tanısında kullanılmasına rağmen aktif TB enfeksiyonunu dışlamaz. Aktif hastalığa progresyon açısından yeterli fikir vermeyen testlerdir.

Ülkemizde İGST'nin aşağıdaki durumlarda TDT ile birlikte yapılması önerilir (100).

- Kronik hastalarda ve HIV (+) kişilerde
- Çocukta klinik ve radyolojik tanı şüphesini desteklemek için
- Akciğer dışı TB şüpheli hastalarda tanıyı desteklemek için
- İmmün süpresyon durumunda koruyucu tedavi kararı için
- Kronik böbrek yetmezliği olanlarda
- Organ transplantasyonundan önce
- Yüksek doz steroid kullanımı öncesi
- TNF- $\alpha$  blokeri kullanmadan önce

Periferik kandan elde edilen mononükleer hücreler, in vitro şartlarda uyarılır ve duyarlılaşan T lenfositlerinden salınan IFN- $\gamma$  ELISA yöntemi ile ölçülür. PPD yanıtından sonra, kanda IFN- $\gamma$  tespiti yapan testler (CSL/QuantiFERON TB testi) geliştirilmiş ve tüberküloz tanısında yayma ve kültür yerine kullanılabilceği bildirilmiştir. Ticari olarak bulunan IFN- $\gamma$  testleri orijinal QuantiFERON-TB, onun geliştirilmiş versiyonları olan QuantiFERON-TB Gold ve QuantiFERON-TB Gold in tube assays (Cellestis International, Carnegie, Australia) ve the enzyme-linked immunospot (ELISpot) T SPOT-TB assay (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom)'dır.

Geliştirilen ilk testlerde uyarıcı antijen olarak PPD kullanılmasına karşın yeni testlerde ise *M.tuberculosis*'e daha özgül olan ESAT-6, CFP10 ve TB7.7 (Rv2654) kullanılmaktadır. Bu proteinler, hiçbir BCG alt türünde bulunmaz. Bundan dolayı BCG'den etkilenmezler. Ayrıca *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium flavescens* ve *Mycobacterium gastrii* dışındaki birçok tüberküloz dışı mikobakteride de bulunmamaktadır (101, 102). İGST testlerinin ilki IFN- $\gamma$  salgılayan T hücrelerinin sayıldığı ELISpot (T-SPOT. TB) ve ikincisi salgılanan IFN- $\gamma$  konsantrasyonunun ölçüldüğü tam kan ELISA (QuantiFERON-TB Gold ve QuantiFERON-TB Gold In-Tube) testidir.

Yapılan bir çalışmada aktif TB tanısı alan 67 olguda Quantiferon TB Gold testi duyarlılığı %89, Elispot test duyarlılığı %92 ve TDT duyarlılığı %68 olarak bulunmuştur (103).

Hematolojik ve solid organ malignansileri, diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği, kortikosteroid kullanımı, antineoplastik ilaçlar, immünsüpresif tedaviler (kemoterapi ve organ transplantasyonu için) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) antagonistleri kullanımı gibi durumlar, tüberkülin deri testi cevabını ve aynı zamanda ELISA-IGRA sonucunu, IFN- $\gamma$  üretimindeki azalma sebebiyle etkileyebilmektedir (104).

ELISA-IGRA'nın avantajı, özgülüğü artırarak BCG ile aşılı veya non tüberküloz mikobakterilere maruz kalmış kişilerdeki yanlış pozitif sonuçları azaltarak LTB tedavisi için kullanılan ilaçların potansiyel toksisitesinden ve ilave masrafindan korumasıdır. Ayrıca LTB vakalarının çoğunun aktif hastalığa ilerlemeden önce tanı konulmasında olanak sağlar (105).

#### **1.1.7.4. Tüberkülin Deri Testi (TDT)**

Tüberkülin deri testi tüberküloz infeksiyonunu gösteren deri testlerinin genel ismidir. Bu testler basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberküloz basili ile infekte olan kişilerde geç tip bir aşırı duyarlılık yapması temeline dayanır. TDT için en sık kullanılan antijen PPD (saflaştırılmış protein türevi= **Purified Protein Derivative**)'dir. PPD solüsyonu, tüberküloz basili kültüründen protein presipitatlarının filtrasyonu ile elde edilir. Elde edilen protein presipitatlarına "tüberkülinler" denir.

Tüberkülin testi PPD solüsyonuyla sol önkolun 2/3 üst iç kısmına, mümkün olduğunca kılsız ve venlerden uzak bir bölgeye yapılmalıdır. Beş tüberkülin ünitesi içeren 0,1 cc solüsyon insülin enjektörüyle (27 gauge iğne) deri içine verilir. Bu yöntem Mantoux yöntemi denir. Enjeksiyon yapılırken iğnenin kesik ucunun yukarı gelmesine özen gösterilmelidir. Enjeksiyondan sonra test deri içine yapıldıysa 6-10 mm'lik beyaz renkli bir kabarcık oluşur. Bu oluşmadıysa hemen ikinci test dozu birkaç cm uzak bir yere yapılmalıdır. TDT, okunurken oluşan kızarıklık dikkate alınmamalıdır. Sertlik (endürasyon) incelenmelidir. Testin ideal olarak 48-72 saatte değerlendirilmesi önerilmektedir (106).

Booster fenomeni (hatırlatma fenomeni): Tek bir TDT ile ufak bir endürasyon oluşabilir, fakat önceden oluşmuş bir bağışıklık yanıtını uyarabilir. Konversiyondan ayırmak için bir haftadan sonra (en erken dönemde) TDT yapılmalıdır. 10 mm ve

üzeri pozitif kabul edilir. Böylece bir haftadan bir yıla kadar bir sürede yapılacak ikinci TDT ile daha büyük yanıt oluşur.

Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir (Tablo 5). Kızamık veya boğmaca geçirenler, HIV enfeksiyonu, AIDS, diabetes mellitus, lenfoma ve lösemi gibi hematolojik bozukluklar, kronik malabsorpsiyon sendromları, orofarenks ve üst gastrointestinal sistem karsinomları, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi gerektiren durumlarda immün süpresyon gerçekleşir (2–4 hafta süreyle, günde 15 mg veya üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir) (107).

**Tablo 5.** Ülkemizde TDT Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri

<b>BCG Yapılanlar</b>	
0-5 mm	Negatif
6-14 mm	BCG pozitifliği
15 mm ve üzeri	Pozitif, infeksiyon (+)
<b>BCG Yapılmayanlar</b>	
0-5 mm	Negatif
6-9 mm	Şüpheli reaksiyon; 1 hafta sonra test tekrarı, 6-9 mm negatif >10 mm Booster fenomeni
10 mm ve üzeri	Pozitif
Bağışıklığı	baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir

Tüberkülin deri testi spesifitesi ve sensitivitesi düşük bir testtir. Çünkü yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları oldukça yüksektir. Yalancı pozitiflik oranları dünyanın değişik bölgelerinde farklılık gösterebilir, genel olarak %17-25 civarındadır. TDT’de yalancı negatiflik oranları ise %17-32 düzeyinde bildirilmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6.** TDT Yanıtı Azaltan Faktörler

Test edilen kişiye ait faktörler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anergizan hastalık (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV, tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın Tb, Tb plörezisi)</li><li>• Canlı virüs aşılama (Kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği)</li><li>• Metabolik bozukluklar (Kronik böbrek yetmezliği)</li><li>• Protein eksikliği (afibrinojenemi, ciddi protein eksikliği)</li><li>• Lenfoid organ hastalıkları (Hodgkin hastalığı, lenfoma, lösemi, sarkoidoz)</li><li>• İlaçlar (Kemoterapi ilaçları, kortikosteroid)</li><li>• Yaş (Yenidoğan, yaşlı hastalar)</li><li>• Stress ( büyük cerrahi operasyonlar, yanıklar, mental hastalık, graft versus host reaksiyonları)</li></ul>
Kullanılan tüberküline ait faktörler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet)</li><li>• Uygunsuz sulandırmalar</li><li>• Kimyasal denatürasyon</li><li>• Kontaminasyon</li><li>• Yapışma (Tween 80'le engellenmektedir)</li></ul>
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Çok az antijen enjekte etmek</li><li>• Cilt altına enjeksiyon</li><li>• Enjektörde solüsyonun beklemesi</li><li>• Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon</li></ul>
Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Deneyimsiz okuyucu</li><li>• Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar</li><li>• Kayıt hataları</li></ul>

Sonuç olarak TDT, tüberküloza yaklaşımda dikkatle yorumlanması gereken bir test olarak değerlendirilmelidir.

#### **1.1.7.5. Nükleik Asit Çoğaltma Yöntemleri**

Nükleik asit çoğaltma yöntemleri iki yöntemle yapılır. Bunlar; nükleik asit prob hibridizasyon ve nükleik asit amplifikasyon (NAA) yöntemleridir.

Nükleik asit prob hibridizasyon yöntemleri, örnekteki hedef nükleik asit dizisi, komplementeri olan işaretli bir prob ile hibritlenmekte ve tanı konmaktadır (108).

Nükleik asit amplifikasyon yöntemleri: Nükleik asit teknolojisinin en kompleks ve duyarlı olanıdır. Hedef DNA'yı çoğaltmak için enzim kullanılır. Ortaya çıkarılan ampliconu tespit için nükleik asit problemleri kullanılır ve agaroz jelde ampliconlar boya alarak görülürler. Üç farklı yöntem kullanılır (108):

- Hedef amplifikasyon yöntemleri: Polimeraz zincir reaksiyonu
- Prob hibridizasyon bazlı NAA: Ligaz zincir reaksiyonu
- Sinyal amplifikasyona dayalı yöntemler

Polimeraz Zincir Reaksiyonu, nükleik asitlerin in vitro şartlarda replikasyonu için geliştirilmiş bir test tüp sistemidir. Hedef DNA/RNA'nın selektif olarak amplifikasyonuna imkan sağlar. TB laboratuvarlarında klinik örneklerde bulunabilecek etkenin kısa sürede gösterilmesi, erken identifikasyonu, moleküler tiplendirilmesi ve ilaç direncinin saptanmasında kullanılmaktadır (108).

### **1.1.8. Tedavi**

Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör kür sağlayacak bir ilaç kombinasyonu ile tedavi rejimi oluşturulmasıdır. Tedavinin başlangıcında basil sayısı en yüksek düzeyde olduğundan dirençli mutant suşların ortaya çıkma olasılığı en yüksektir. Ülkemizde olduğu gibi INH direncinin %4'ten yüksek olduğu yerlerde başlangıç döneminde dört ilaç kullanılmalıdır. İdame döneminde en az iki ilaç kullanılmalıdır. Bu tedavide ilaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması büyük önem taşımaktadır. Aksi halde, ilaç direnci ve tedavi başarısızlığı ortaya çıkmaktadır (19).

Tüberküloz tedavisinin başlıca amaçları:

1. Balgam kültürlerini en kısa sürede negatifleştirmek
2. İlaç direnci gelişimini önlemek
3. Relaps olmaksızın tam kür sağlamak
4. Toplumda, enfeksiyonun yayılmasını önlemek
5. En etkili, en güvenli ve en kısa süreli tedavi seçilmelidir

Tedavi başladıktan 15-20 gün sonra bulaştırıcılık ortadan kalkar. Tüberküloz, kombine ilaçlardan oluşan doğru bir tedavi rejiminin, hasta tarafından uygun şekilde, yeterli süre ve eksiksiz kullanılması halinde %100'e yakın oranlarda tedavi edilebilir bir hastalıktır.

Ekstrapulmoner tüberküloz, kaviter akciğer TB'na göre genellikle tedaviye daha hızlı cevap verir. Altı ile dokuz aylık rejimler ETB'un bütün klinik formları için, basilin ilk basamak ilaçlara dirençli olduğu bilinmedikçe veya yüksek ihtimalle şüphelenilmedikçe, başlangıç tedavisi olarak önerilir (34, 109).

İlk iki ay dörtlü (INH, RIF, PZA ile beraber EMB veya SM), devamındaki 4 ayda da INH, RIF birlikte altı aylık tedavi çoğunlukla yeterlidir. Perikard TB'u, osteomyelit ve miliyer/dissemine TB'da tedavi süresinin 12 ay olması

önerilmektedir (110). 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 (64).

Meninkslerin inflamasyonu halinde, INH ve PZA BOS'a eşit düzeyde geçer. RIF'in BOS'a geçişi biraz daha iyi fakat hemen hemen eşit düzeydedir. SSS TB'unda da, INH ve RIF rejimin anahtar ilaçlarıdır. SM ve EMB, her ikisinde inflamasyon haricinde BOS'a iyi geçmez. Ciddi yan etkileri olabilir. BOS'taki farmakokinetiği ile ilgili bilgiler sınırlı olsa da florokinolonlar etkili ajanlardır. Hastalar en az 12 ay süreyle tedavi edilmelidir (48). TB menenjitte steroid kullanımı önerilmektedir. 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 tedavi süresi 12 aya uzatılmalıdır. Genitoüriner sistem TB'unun tedavisinde genel TB tedavi protokolü haricinde obstrüksiyon ve fibrozisi önlemek amacı ile steroid tedavisi kullanılabilir (71). Gastrointestinal sistem TB'u tedavi süresinin, altı ay ile oniki aylık tedavi rejimlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arasında benzer kür oranları bildirilmiştir (111).

Tedaviye uyumsuzluk, ilaç direnci ve yan etkileri gibi olumsuzluklar haricinde tedavi sırasında problem oluşturabilecek başka bir durum ise paradoksik reaksiyonlardır. Bu durum antitüberküloz tedavisinin başlangıç döneminde iyileşme gösteren hastaların tedavi öncesindeki lezyonlarında klinik ve radyolojik olarak kötüleşmesi olması ya da yeni lezyonların gelişmesidir. Özellikle HIV ile enfekte hastalarda antiretroviral tedavi ile eş zamanlı olarak antitüberküloz tedavi verilmesi sırasında sık bildirilen bir durumdur (112). Bu durumdaki hastaların steroid tedavisinden fayda gördüğü bildirilmiştir (113).

Günümüzde DSÖ'nün önerileri doğrultusunda tüberküloz tedavisi, birinci seçenek ilaçların iki ay boyunca verilmesi ve devamında dört ay daha INH ve RIF ile idame tedavisi gerçekleştirilmesi, tedavi başarısızlığı veya dirençli TB vaka durumunda ise ikinci seçenek ilaçlar ile tedaviye devam edilmesi temeline dayanır (114).

DSÖ TB ilaçlarını 5 gruba ayırmıştır:

**Grup 1- Birinci seçenek oral antitüberkülozlar:** İzonyazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid ve yeni rifampisinler (rifabutin, rifapentin). Bunlardan duyarlı olanlar tedavide kullanılır.

**Grup 2- Parenteral antitüberkülozlar:** Streptomisin, kanamisin, amikasin, kapreomisin. Bu ilaçlardan bir tanesi kullanılır.

**Grup 3- Florokinolonlar:** Ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin. Bu gruptan bir ilaç kullanılır.

**Grup 4- Oral bakteriyostatik ikinci seçenek ilaçlar:** Etiyonamid, protiyonamid, sikloserin, terizidon (benzer ilaçlar olduklarından etiyonamid ve protiyonamid'den birisi, sikloserin ve terizidon'dan birisi kullanılır) ve PAS. Bu ilaçlar, ilk üç gruptan seçilen ilaçlara eklenir.

**Grup 5- Yeni ilaçlar ve etkinliği şüpheli ilaçlar:** Klofazimin, linezolid, amoksisilin-klavulonat, thiasetazon (THİ), imipenem/cilastatin, yüksek doz izonyazid, klaritromisin, bedakulin, delamanid. Bu ilaçların rutin kullanımını DSÖ önermemektedir. İlk dört grupta yer alan ilaçlarla yeterli bir tedavi rejimi oluşturulamadığı durumlarda tercih edilmelidir (115, 116).

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların farklı gruplandırmasında, primer ve sekonder antitüberküloz ilaçlar olmak üzere iki grupta incelenmektedir:

a) Primer ilaçlar: INH, RIF, PZA/morfozinamid, EMB, SM,

b) Sekonder ilaçlar: AK, KA, KAP, etionamid, protionamid, PAS, sikloserin, ofloksasin, siprofloksasin, moksifloksasin, klofazimin ve tiasetazon'dur (116).

Tüberküloz tedavisinde kullanılan en etkili iki antitüberküloz ilaç olan izonyazid ve rifampisine karşı direnç olmasına çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB, MDR-TB) denilmektedir. Tüberkülozda en sık rastlanan direnç şeklidir. Bu hastalarda, primer seçenek ilaçlarla tedavi başarısızdır ve sekonder ilaçların kullanımını gerekir. Bu ilaçların maliyeti ve yan etki potansiyeli yüksek olup, tedavi süreleri daha uzundur. Çok ilaca direnç durumuna ek olarak herhangi bir florokinolon ile birlikte ikinci grup parenteral verilen ilaçlardan en az birine karşı (kanamisin, kapreomisin, amikasin) direnç olması durumunda yaygın ilaca dirençli TB (YİD-TB, XDR-TB) denilmektedir. İkinci grup ilaçların uygun olmayan şekilde kullanımını sonucu ortaya çıkmıştır. ÇİD-TB ve YİD-TB'ye ek olarak birinci ve ikinci



basamak antitüberküloz ilaçların hepsine dirençli tüberküloz formu tüm ilaçlara dirençli tüberküloz (XXDR-TB) şeklinde tanımlanmıştır (117).

### **1.1.8.1. Birinci Seçenek (primer) İlaçlar**

Yeni, nüks ve terkten dönen tüberküloz olgularının standart tedavilerinde kullanılan ilaçlar birinci seçenek ilaçlar olarak adlandırılmaktadır. Bu ilaçlar tüberküloz basiline oldukça etkili olup, iyi tolere edilirler. Tüberküloz hastalarının çoğu bu ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (118). Yeni vakalarda birinci seçenek ilaçlarla %85 ve daha fazla tedavi başarısı sağlandığı DSÖ tarafından bildirilmiştir (5).

#### **1.1.8.1.1. İzonyazid**

İzonikotinic asidin hidrazididir. İzonyazid 1912 yılında kimyasal olarak sentezlenmiş ancak antitüberküloz etkinliği 1952 yılında ortaya konmuştur (116). Bakterisidal bir ilaç olan INH tüberküloz tedavisinin temel taşıdır. Antitüberküloz ilaçların en güçlüsüdür. Dormant basiller üzerinde bakteriyostatik, hızlı çoğalanlar üzerinde bakterisid etki gösterir. Ayrıca makrofajlar ve kazeöz lezyonlar içine girebilmesi, iyi absorbe edilmesi, kolay alınması ve ucuz olması bu ilacın diğer avantajlarıdır. Direnç gelişme hızı diğer ilaçlara göre daha yavaştır. Biyolojik membranlardan kolayca geçebilir. Böylece bütün vücut sıvıları ve hücrelere dağılmaktadır (118). Genel anlamda iyi tolere edilebilen bir ilaç olup, en sık görülen yan etkileri sinir sistemi ve karaciğer üzerinedir. INH'a düşük derecede direnç etionamid direncinin habercisi olabilir. Çünkü INH ve etionamid benzer aktivasyon mekanizmalarına sahiptirler ve mikolik asit sentezini bozarlar (119, 120).

İzonyazid karaciğerde birçok (CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2C9) mikrozomal oksidaz enzimini inhibe eder, bunlarla yıkılan ilaçların plazma düzeyini artırabilir. Böbreklerden INH'ın sadece küçük bir kısmı atıldığı için doz sadece ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda azaltılmalıdır. Oral ve parenteral olarak uygulanabilir. INH'ın erişkinlerdeki günlük olağan dozu maksimum 300 mg olmak üzere, 5 mg/kg'dır. INH'ın toksik etkileri profilaktik piridoksin tedavisi ve hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesi ile azaltılabilir. Piridoksinin (günlük 15-50 mg) özellikle malnütre hastalara ve nöropati predispozisyonu olan kişilere (örn. yaşlılar, gebe kadınlar, diabetliler, alkolikler ve üremikler) verilmesi gerekir (121).

### 1.1.8.1.2. Rifampisin

Bir rifampisin türüdür. Rifampisin 1971 yılında FDA onayı alarak altı aylık standart tedavinin temel ilacı olmuştur (116). Tüberküloz tedavisinin INH'dan sonraki ikinci önemli ilacıdır. Yarı sentetik bir ilaç olup, hücre içinde ve dışında oldukça güçlü bakterisid etkilidir. Tek doz halinde alınabilmesi, bütün tüberküloz ilaçları içinde etki gücü bakımından INH'a en yakın olması, yan etkilerinin INH'dan daha az olması ve diğer ilaçlara dirençli suşlara karşı da etkili olması bu ilacın değerini artırır. Hem hızlı çoğalan, hem de dormant duruma geçmiş mikobakterilere etkilidir (118). Lipofilik yapısı nedeniyle mikobakteri hücre duvarından kolaylıkla geçer ve RNA polimeraz enzimini inhibe ederek RNA sentezini engeller (120). Genellikle iyi tolere edilse bile hepatotoksisite ve grip benzeri yan etkiler göstermektedir (114). Mikobakterilerde rifampisine direnç gelişmesi diğer bakterilerde olduğundan daha yavaştır. Direnç gelişimini önlemek için izoniyazid, pirazinamid, etambutol veya başka bir ilaçla birlikte kullanılmaktadır (118).

Rifampisin karaciğerde bazı mikrozomal enzimleri (CYP2C9 ve CYP3A4 gibi) güçlü ve selektif bir şekilde indükler. Varfarin, östrojenlerin yıkımını artırır. Oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır. Oral antidiyabetiklerin, prednisolon ve diğer glukokortikoid ilaçların da yıkımını artırarak etkinliklerini azaltır. Rifampisin tüberküloz tedavisinde oral olarak günde tek doz halinde ya yemekten 1 saat önce ya da yemekten 2 saat sonra verilir. Dozu maksimum 600 mg olmak üzere, 10 mg/kg'dır (121).

### 1.1.8.1.3. Streptomisin

*M. tuberculosis*'e karşı etkin olduğu gösterilen ilk ilaçtır. Streptomisin parenteral olarak kullanılan bir ilaçtır. 1946 yılından beri tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadır. Aminoglikozid grubundan olup düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik, yüksek konsantrasyonlarda bakterisid etkilidir (116, 118).

Streptomisin diğer aminoglikozid grubu antibiyotikler gibi bakterinin 30s ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bütün dokulara yayılır. Menenjitte olduğu gibi inflamasyon durumu haricinde kan beyin bariyerini geçemez. En önemli yan etkisi ototoksisite ve nefrotoksisitedir. Plasentadan geçer ve hamilelikte kullanımı bebekte işitme kaybına yol açar. Önceden birinci seçenek ilaç

grubunda bulunan streptomisin ABD’de ikinci seçenek ilaç grubuna alınmıştır (116, 120). Günlük dozu maksimum 1 gr olmak üzere 15 mg/kg’dır (115).

#### **1.1.8.1.4. Etambutol**

1966 yılından beri kullanılan bu ilaç daha çok RIF ve INH'a karşı direnç gelişimini önlemek amacıyla kullanılan sentetik bir ilaçtır (116). Bakteriyostatik etkili olup, etkinliği izoniyazid ve rifampisine göre düşüktür; ancak kendisine karşı yavaş direnç gelişmesi teröpatik değerini artırır. Mikolik asit sentezini bozamaz, fakat onun mikobakteri hücre duvarına katılmasını inhibe eder (118). Sadece aktif olarak üreyen basillere karşı etkili olup çoğalmayan mikobakterilere karşı etkisi yoktur (120).

Vücutta çoğunlukla biyotransformasyona uğramaz. Tamamıyla böbreklerden atılır, itrahi oldukça hızlıdır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılması zorunludur. Etambutolün tüberküloz tedavisindeki normal yetişkin dozu günde bir kez verilen 15-20 mg/kg’dır. Maksimum dozu 1500 mg’dır (115).

#### **1.1.8.1.5. Pirazinamid**

Nikotinanamid’in sentetik pirazin analogudur. 1954 yılından beri bilinmesine karşılık hepatotoksik olduğu sanılarak uzun zaman tüberküloz menenjitte ve diğer ilaçlara dirençli olgularda minör ilaçlarla beraber kullanılmıştır. Ancak standart tedavinin INH ve RIF’den sonraki en önemli üçüncü ilacıdır ve majör ilaçlar grubuna dahil edilmiştir (116). Monositler ve makrofajlar içindeki yavaş çoğalan mikobakteriler üzerinde en etkili tüberkülosittir. Kazeöz lezyonlardaki mikobakterilere rifampisin kadar etkilidir. Etkisini hem aktif olarak çoğalan, hem de dormant duruma geçmiş mikobakteriler üzerinde gösterir. Bu ilaç tedavi süresinin kısaltılmasında çok önemli rol oynar. Çünkü pirazinamid diğer tüberküloz ilaçların yok edemediği asidik ortamdaki yarı dormant basil popülasyonunu öldürür (118).

Esas olarak böbreklerden atılır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılması zorunludur. Pirazinamid’in tüberküloz tedavisindeki normal yetişkin dozu günde bir kez verilen 20-30 mg/kg’dır. Maksimum dozu 2000 mg’dır (115).

### **1.1.8.2. İkinci Seçenek (sekonder) İlaçlar**

Dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılan ikinci seçenek ilaçlardır. Daha toksiktir. Hastalar tarafından daha az tolere edilir. Yeni ve etkinlikleri henüz geniş klinik çalışmalarda araştırılmamış olan deneme aşamasındaki ilaçlar (kinolonlar amikasin, rifabutin, klofazimin ve betalaktam-betalaktamaz inhibitör kombinasyonları) da bu grup içinde değerlendirilebilir (122).

#### **1.1.8.2.1. Etionamid**

Tiyonamidler (etionamid, protiyonamid), ÇİD-TB'un tedavisinde kullanılan ikinci seçenek antitüberküloz ilaçlardır. Etionamid (ETH), ilk olarak 1956 yılında sentezlenmiş ve 1959 yılında antitüberküloz etkinliği gösterilmiştir. Etionamid, izoniyazid gibi izonikotinic asidden üretilmiştir ve bakterisidal etkilidir. Gerçek etki mekanizması bilinmemekle birlikte, izoniyaziddeki gibi mikobakteriyel hücre duvarında mikolik asid sentezini inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir. Teratojenik etkisi nedeniyle gebelerde kullanılmamaktadır. Diğer antitüberküloz ilaçlarla beraber kullanıldığında bu ilaçların yan etkileri artmaktadır (119).

Yetişkinler için başlangıç dozu günde iki kez 250 mg'dır; doz 15-20 mg/kg oluncaya kadar artırılır. Gastrik irritasyonu azaltmak için yemeklerle birlikte bölünmüş dozlarda verilir (121).

#### **1.1.8.2.2. Para-Aminosalisilik Asit (PAS)**

1946'dan beri kullanılan bu ilaç yan etkileri sebebiyle sık kullanılmamaktadır. Sadece *M. tuberculosis*'e etkili, çok dar spektrumlu bir ilaç olup ÇİD-TB tedavisinde kullanılmaktadır. PAS, paraaminobenzoik asidin yapısal analogudur ve para-aminobenzoik asidin folik aside konversiyonunu yarışmalı olarak bloke ederek *M. tuberculosis* üzerinde bakteriyostatik etki yapar. Gastrointestinal sistemden iyi absorbe edilmez ve belirgin yan etkilere neden olur. Bu ilaca karşı mikobakteride direnç gelişmesi, streptomisin ve rifampisinden daha geç ve güç olur. Ayrıca birlikte kullanıldığı ilaçlara karşı direnç gelişmesini de geciktirir (116, 118).

### **1.1.8.2.3. Aminoglikozidler**

Parenteral uygulanan antitüberküloz ilaçlardır. Tüberküloz basiline etkisi olduğu bilinen kapreomisin, viomisin, kanamisin ve bir kanamisin derivesi olan amikasin. Bu ilaçlardan streptomisin birinci seçenek, amikasin ve kanamisin ise ikinci seçenek ilaçlardır. Protein sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler. Aminoglikozidler potansiyel olarak ototoksik ve nefrotoksik olduklarından, bu gruptan iki ilaç bir arada kullanılmamalıdır (116, 118).

### **1.1.8.2.4. Florokinolonlar**

Florokinolonlar, rifamisinler dışındaki diğer tüberküloz ilaçları içinde tedavide kullanılan en etkili ikinci seçenek ilaçlardır. DNA giraz enzimini inhibe ederek bakterisid etki gösterirler. DNA giraz inhibisyonu DNA replikasyonunda ve protein sentezinde yetersizliğe yol açar. Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin, ÇİD-TB vakalarına invitro aktiviteleri olan florinlenmiş karboksikinolonlardır (114, 116, 120). Kinolonlar genellikle oral iyi absorbe edilmelerine rağmen, birlikte alınan antiasidler absorpsiyonu azaltır.

1980'li yılların ortalarında klinik kullanıma girmiş geniş spektrumlu antibiyotikler olan florokinolonların yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla direnç sorunu baş göstermiş, bunun üzerine 1990'lı yıllarda C-8-metoksi-florokinolonlar (moksifloksasin, gatifloksasin) geliştirilmiştir. Bu ilaçlar ÇİD-TB tedavisinde ve bu hastalarla temaslarda koruyucu tedavi rejimi dahilinde kullanılırlar (116).

Moksifloksasin yeni florokinolonlardan olup, kinolonlar arasında antitüberküloz etkinliği en fazla olan ilaçtır ve tedavi süresini kısaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Moksifloksasinin rifampisine benzer in vitro aktivite gösterdiği belirtilmektedir (114, 116).

### **1.1.8.2.5. Linezolid**

2000 yılında FDA tarafından onay almış olup protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki gösterir. Gup 5 içerisinde yer alan linezolid oldukça geniş bakteriyel spektruma sahiptir. İn vitro çalışmalarda dirençli suşlar dahil farklı mikobakteriyel türlere de etkili olduğu gösterilmiştir. Linezolidin uzun süreli kullanılmasıyla gelişen

hematopoetik baskılanma, optik ve periferik nöropati ilacın kullanımını sınırlamaktadır (114, 116).

#### **1.1.8.2.6. Rifabutin (RFB)**

Uzun etkili rifamisin türevidir. Mikobakteriyel RNA polimeraz enzimini inhibe ederek tüberkülostatik etki yapar. MAC mikobakterilerine karşı rifampinden daha güçlü etki yapar. AIDS’li hastaların MAC’a karşı korunmasında, nontüberküloz mikobakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde ve *M. tuberculosis*’e bağlı akciğer tüberkülozunun tedavisinde kullanılır. İn vivo ve in vitro olarak yavaş üreyen *M. tuberculosis*’e karşı, RIF’e göre daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. RIF ile arasında çapraz direnç bulunmaktadır (116, 118).

#### **1.1.8.2.7. Sikloserin**

Sikloserin *Streptococcus orchidaceus* tarafından üretilen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. D-alanin analogudur ve alanin rakemaz ve D-alanil-D-alanin sentetaz’ın hareketini yarışmalı olarak inhibe eder. Bu enzimler hücre duvarının prekürsörlerini inhibe ederler ve bunların inhibisyonu hücre büyümesinde gerilemeye ve büyük olasılıkla lizis yolu ile hücre ölümüne neden olmaktadır. Sikloserin bütün mikobakterilere karşı etkilidir ve BOS da dahil olmak üzere tüm vücuda yayılır. Diğer antitüberküloz ilaçlarla çapraz direnç göstermez. İlacın depresyon, intihara eğilim gibi yan etkileri söz konusudur (116, 118). Renal yetmezlik durumunda ilaç toksik konsantrasyonlarda birikebilir. Tüberküloz tedavisi için kullanıldığında diğer efektif ilaçlarla birlikte verilmelidir. Yetişkinler için günde iki kez 250- 500 mg önerilmektedir (121).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hasta seçimi

Fırat Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, Ocak 2012 ve Mart 2017 yılları arasında ekstrapulmoner tüberküloz tanısı konulan ve tedavisi başlanılan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik bilgileri, şikayetleri, muayene bulguları, biyokimya, patoloji ve mikrobiyoloji bulguları retrospektif olarak değerlendirilmek üzere, hasta dosyalarından ve Elektronik Bigi Yönetim Sistemi (EBYS)'den ulaşıldı. Uygulanan tedaviler ve tedavi takipleri hastanemizdeki hasta dosyalarından ve EBYS'deki epikriz kayıtlarından elde edildi. Bu bilgiler “ekstrapulmoner tüberküloz tedavisi başlanan hastalarda tanı ve tedavi” olgu formuna kaydedildi.

Dışlama kriterleri:

- 18 yaş altındaki hastalar
- Akciğer TB tanılı hastalar
- Preemptif olarak anti-TB tedavisi başlanılan ve sonrasında farklı tanı konularak TB tedavisi kesilen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

### 2.2. Tüberkülin deri testi

Tüberkülin deri testi pozitifliği, risk faktörü olmayan ve BCG aşısı olanlarda  $\geq 15$  mm, BCG aşısı olmayanlarda  $>10$  mm, risk faktörü olanlarda  $>5$  mm olarak kabul edildi. Aşağıdaki durumlar risk faktörü olarak değerlendirildi:

- İki-dört haftadan uzun süre 15 mg/gün prednizolon veya eş değeri dozda steroid ya da diğer immünosüpressif ilaç kullanımı
- Bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda: Malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, HIV pozitif hastalar, onkolojik, hematolojik veya retikuloendotelial sistem maligniteleri (lösemi, lenfoma vb.)

### 2.3. Direkt Mikroskopik İnceleme

Hastalardan enfeksiyon düşünülen bölgelerden alınan numuneler (BOS, plevral mayi, periton mayi, idrar vb.) temiz lama yayıldı. Daha 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. Boyanan yayma preparatı kuruduktan sonra immersiyon objektifi ile (X100) mikroskopta ARB yönünden incelendi. Mavi zemin üzerinde parlak pembe olarak boyanan basillerin görüldüğü örnek için sonuç 'ARB (+)' olarak değerlendirildi. En az 300 objektif alanı taranıp basillerin görülmemesi halinde ise sonuç 'ARB (-)' olarak raporlandı.

#### **2.4. Tüberküloz Kültürü**

Örnek türleri, MGIT tüpünde birincil izolasyon için işlendi. İşlenen örnek bir MGIT tüpüne inoküle edildi ve pozitif sonuç alana veya test protokolü sonlandırılana kadar sürekli olarak izlenmek üzere BACTEC MGIT cihazına yerleştirildi. Cihaz, tüp içinde milimetresinde en az  $10^5$ - $10^6$  koloni (CFU/mL) oluştuğu zaman pozitif sonuç vermektedir. En az 42 gün (en çok 56 gün) boyunca negatif sonuç veren ve hiçbir pozitif belirti göstermeyen kültür şişeleri cihazdan alınarak negatif olarak değerlendirilmiştir.

#### **2.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu**

Hastalardan alınan numunelerde MTB kompleksi ve RIF direncini tespit etmek amacıyla GeneXpert firmasına ait Xpert MTB/RIF kartuş ve solüsyonları kullanıldı. Bu sistemde klinik örnek bir kartuş içerisine konup üzerine iki karışım eklenir ve cihaza yerleştirilir. Cihaz bu kartuş içerisinde hem DNA saflaştırmayı gerçekleştirir, hem de real-time PZR yaparak, bir yandan MTB varlığını saptarken diğer yandan RIF direncine yol açan mutasyonları belirler. Sistem, RIF direncini saptamak amacı ile RIF direncine yol açan, *rpoB* geninde mutasyonların en sık görüldüğü bölgeyi beş adet prob ile inceler. Örnekte MTB bulunmaması durumunda, tepkimenin çalışıp çalışmadığını denetlemek amacı ile kartuş içerisinde pozitif kontrol olarak *Bacillus globigii* sporları ve bunun DNA'sına özgü bir prob bulunur. GeneXpert Dx Sistemi ölçülen floresan sinyallere ve varolan hesaplama algoritmalarına göre sonuçları yorumlar ve sonuçlar cihazın View Results penceresinde görülür.



## 2.6. Quantiferon

Quantiferon yöntemi QIAGEN firmasının Quantiferon-TB Gold Plus kiti ile çalışıldı. QFT-Plus testi, önceki Quantiferon testlerinden farklı olarak TB antijen Tüp 1 (TB1) ve TB antijen Tüp 2 (TB2) olarak 2 farklı antijen tüpü içerir. Her iki tüp de antijen olarak *M. tuberculosis*'e daha özgül olan ESAT-6 ve CFP10 proteinlerine benzer peptid yapılar kullanılmaktadır. TB1 tüpü CD4+ T hücrelerinden TB2 tüpü ise CD8+ T hücreleri uyararak IFN- $\gamma$  salınımını sağlamaktadır. ELISA yöntemi ile IFN- $\gamma$  konsantrasyonu ölçülmektedir. Üretici firmanın verdiği referans aralıkları ile değerlendirilerek sonuç pozitif ve negatif olarak değerlendirildi.

## 2.7. Hepatotoksisite

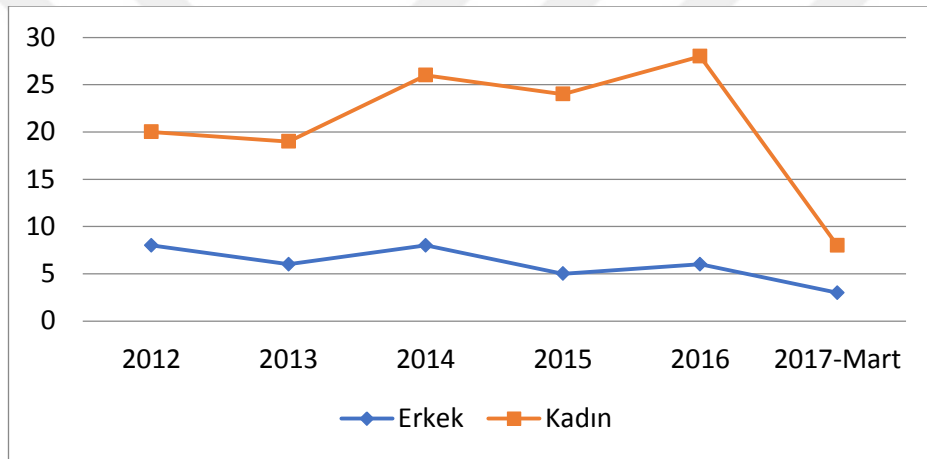
Hastalara aralıklarla karaciğer enzimleri ve bilirubin takibi yapıldı. Semptom olsun olmasın transaminaz değerlerinin normalin üst sınır değerinin 5 katını aşması, semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması durumlarında ya da bilirubin değerinin 1,5mg/dl üzerine çıkması durumunda hepatotoksisite kabul edilerek hastaların tedavisi kesildi. İlaça bağlı hepatotoksisitede karaciğer fonksiyonları normal değerlere düşünce aynı ilaçlara aynı dozlarla tekrar başlandı. Tekrar hepatotoksisite gelişmesi durumunda ilaçlar kesilerek bilirubin ve transaminazların normale gelmesi beklendi. Bilirubin ve transaminazlar normal değerlere düşünce bu sefer ilaçlar birer birer eklenerek toksisite yapan ilaç bulunarak tedaviden çıkarıldı.

## 2.8. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışma formundaki veriler SPSS Statistics 22 programına kaydedildi. Başlangıç demografik verileri ve klinik özellikleri tanımlamak için kategorik değişkenler için frekanslar veya yüzdeler; sürekli değişkenler için ortalama ( $\pm$  standart sapma) ya da median (min-max) gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler tablolarda verildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip, göstermediklerini belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Farklı gruptaki oranların karşılaştırılmasında Fisher's Exact test, Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Testlerde  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmamıza, ekstrapulmoner tüberküloz tanısı konulan ve tedavisi başlanılan toplam 125 hasta dahil edildi. Hastaların 89 (%71,2)'u kadın, 36 (%28,8)'sı erkek ve yaş ortalaması  $46,3\pm 17$  idi. Ekstrapulmoner tüberküloz hastalığının kadınlarda daha sık görüldüğü saptandı (Şekil 8). Yıllara göre değerlendirildiğinde ETB olgularının kadınlarda 2016, erkeklerde 2014 yılında daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Kadınların yaş ortalaması  $47,1\pm 16,6$  ve yaş aralığı 19-89'du. Erkeklerin yaş ortalaması  $44,2\pm 17,9$  ve yaş aralığı 19-78'di. Hastaların yaşa göre dağılımı incelendiğinde, yaş ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p: 0,317$ ). Hastalığın en fazla 40-49 yaş aralığında görüldüğü saptandı (Tablo 7).



Şekil 8. Cinsiyete göre vaka sayılarının yıllara göre dağılımı

Tablo 7. Yaş aralığına göre vakaların dağılımı

Yaş	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Toplam
Kadın	14	18	19	19	10	6	3	89
Erkek	10	5	7	3	7	4	0	36
Toplam	24	23	26	22	17	10	3	125

Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde en az bir ek hastalığı mevcut olan 53 (%44,4) hastanın olduğu, 72 (%57,6) hastada ise ek hastalığın olmadığı tespit edildi. Ek hastalığı olanlardan 20 (%16) hastada hipertansiyon, 15 (%12) hastada diabetes mellitus, 12 (%10) hastada iskemik kalp hastalığı, 5 (%4) hastada kronik böbrek yetmezliği ve 5 (%4) hastada da malignite olduğu gözlemlendi. Kronik hepatit B tanısı olan 3 hasta, kronik hepatit C tanısı olan 1 hasta bulunmaktaydı. HIV pozitif tespit

edilen hasta yoktu. Geçirilmiş TB öyküsü olan 7 (%5,6) hasta ve ailede geçirilmiş TB öyküsü olan 31 (%24,8) hasta bulunmaktaydı.

### **3.1. Şikâyetler, fizik muayene ve laboratuvar bulguları**

Hastalar en sık ateş, vücudun farklı bölgelerinde şişlik, terleme, iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybı şikâyetleri ile başvurdu (Tablo 8). Hastalara yapılan fizik muayene bulguları incelendiğinde, en sık servikal lenf nodlarının etkilendiği ve fistüle olduğu görülmüştür. Ayrıca TB lenfadenit vakalarının bir kısmında akciğerlerde muayene bulgularına rastlanılmıştır (Tablo 9). Ekstrapulmoner TB hastalarının sadece 13 (%10,4)'ünde WBC (White blood cell; beyaz kan hücresi) değerlerinin 10000 /ml'nin üstünde, Hb değerleri 10 g/dl'nin altında gözlenirken, ESH hastaların 87 (%69,6)'sinde 20-100 mm/h arasında ve 3 (%2,4)'ünde 100 mm/h üstünde gözlenmiştir. Akut faz reaktanlarından olan CRP ise 75 (%60) hastada 5-100 mg/dl arasında ve 5 (%4) hastada ise 100 mg/dl üstünde saptanmıştır (Tablo 10).

**Tablo 8.** Ekstrapulmoner TB tanılı hastaların başvuru şikayetleri

	<b>Lenfadenit n(%)</b>	<b>Kas-iskelet n(%)</b>	<b>GÜS n(%)</b>	<b>GIS n(%)</b>	<b>Mastit n(%)</b>	<b>SSS n(%)</b>	<b>Miliyer n(%)</b>	<b>Diğer n(%)</b>	<b>Tüm hastalar n(%)</b>
Şişlik	56(91,8)	2(11,8)	1(8,3)	-	6(85,7)	-	1(25)	3(27,3)	<b>69(55,2)</b>
Terleme	25(41)	9(52,9)	4(33,3)	7(87,5)	-	3(60)	3(75)	7(63,6)	<b>57(45,6)</b>
Ateş	13(21,3)	8(47,1)	3(25)	7(87,5)	-	4(80)	3(75)	8(72,7)	<b>46(36,8)</b>
İştahsızlık	18(29,5)	8(47,1)	3(25)	8(100)	1(14,3)	1(20)	2(50)	5(45,5)	<b>46(36,8)</b>
Halsizlik	14(23)	6(35,3)	-	7(87,5)	-	3(60)	3(75)	7(63,6)	<b>39(31,2)</b>
Kilo kaybı	11(18)	5(29,4)	5(41,7)	6(75)	-	1(20)	1(25)	5(45,5)	<b>34(27,2)</b>
Öksürük ve balgam	5(8,2)	2(11,8)	3(25)	3(37,5)	-	-	4(100)	3(27,3)	<b>20(16)</b>
Bulantı	2(3,3)	1(5,9)	2(16,7)	6(75)	-	3(60)	-	2(18,2)	<b>16(12,8)</b>
Karın ağrısı	2(3,3)	-	3(25)	6(75)	-	-	-	2(18,2)	<b>13(10,4)</b>
Eklem ağrısı	2(3,3)	5(29,4)	1(8,3)	-	-	-	1(25)	3(27,3)	<b>12(9,6)</b>
Bel, sırt, boyun ağrısı	-	10(58,8)	-	-	-	-	2(50)	-	<b>12(9,6)</b>
Kusma	-	1(5,9)	-	4(50)	-	3(60)	-	1(9,1)	<b>9(7,2)</b>
İdrarda yanma	-	-	6(50)	-	-	-	2(50)	-	<b>8(6,4)</b>
Baş ağrısı	1(1,6)	-	-	-	-	4(80)	-	2(18,2)	<b>7(5,6)</b>
Nefes darlığı	1(1,6)	-	1(8,3)	2(25)	-	-	1(25)	1(9,1)	<b>6(4,8)</b>
Göğüs ağrısı	-	1(5,9)	1(8,3)	-	-	-	1(25)	2(18,2)	<b>5(4)</b>
Kas ağrısı	1(1,6)	1(5,9)	-	1(12,5)	-	-	1(25)	1(9,1)	<b>5(4)</b>
İdrar kaçırma	-	-	3(25)	-	-	-	1(25)	-	<b>4(3,2)</b>
Kasıkta ağrı	-	-	3(25)	-	-	-	-	-	<b>3(2,4)</b>
İnfertilite	-	-	3(25)	-	-	-	-	-	<b>3(2,4)</b>
Bilinç bulanıklığı	1(1,6)	-	-	-	-	-	1(25)	1(9,1)	<b>3(2,4)</b>
Yürüme problemi	-	3(17,6)	-	-	-	-	-	-	<b>3(2,4)</b>
Baş dönmesi	-	-	-	-	-	2(40)	-	-	<b>2(1,6)</b>
Yan Ağrısı	-	-	2(16,7)	-	-	-	-	-	<b>2(1,6)</b>
Skrotal ağrı	-	-	2(16,7)	-	-	-	-	-	<b>2(1,6)</b>
Kasılma	-	-	-	-	-	-	-	2(18,2)	<b>2(1,6)</b>
Kulakta ağrı	-	-	-	-	-	-	-	1(9,1)	<b>1(0,8)</b>

**Tablo 9.** Ekstrapulmoner TB tanılı hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları

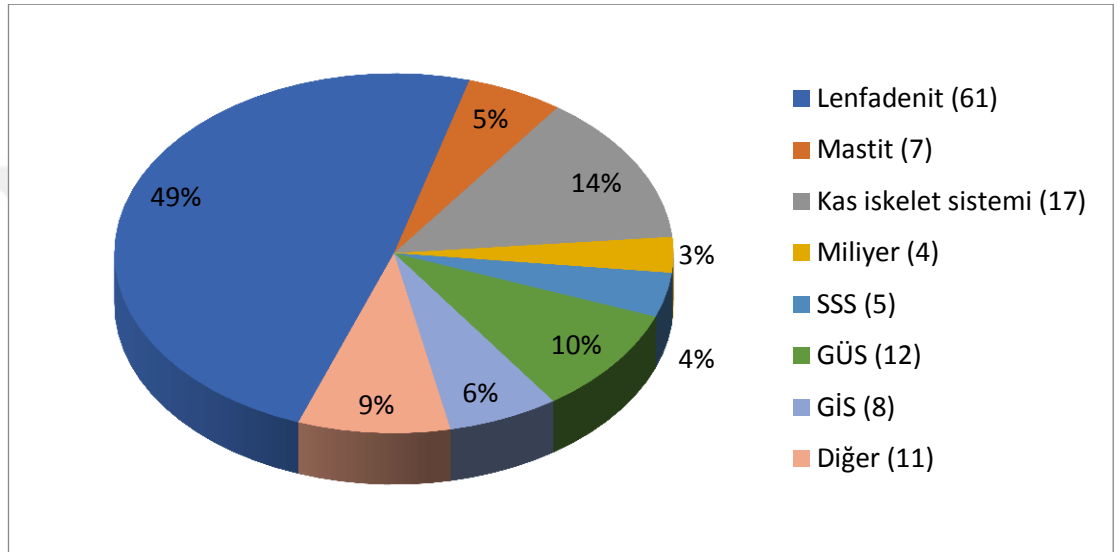
	<b>Lenfadenit</b>	<b>Kas-iskelet</b>	<b>GÜS</b>	<b>GİS</b>	<b>Mastit</b>	<b>SSS</b>	<b>Miliyer</b>	<b>Diğer</b>	<b>Tüm hastalar</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
Ateş	5(8,2)	2(11,8)	2(16,7)	2(25)	-	3(60)	2(50)	3(27,3)	<b>17(13,6)</b>
Hipertansiyon	2(3,3)	1(5,9)	1(8,3)	-	-	1(20)	1(25)	1(9,1)	<b>7(5,6)</b>
Hipotansiyon	-	-	-	1(12,5)	-	-	1(25)	1(9,1)	<b>3(2,4)</b>
Taşikardi	1(1,6)	1(5,9)	-	-	1(14,3)	-	-	-	<b>3(2,4)</b>
Konfüzyon	1(1,6)	-	-	-	-	1(20)	-	-	<b>2(1,6)</b>
<b>Kitle</b>									
Servikal LAP	38(62,2)	-	-	-	-	-	-	1(9,1)	<b>39(31,2)</b>
Aksiller LAP	11(18)	-	-	-	-	-	-	-	<b>11(8,8)</b>
Ekstremitelerde	-	2(11,8)	-	-	-	-	-	1(9,1)	<b>3(2,4)</b>
<b>Fistülize kitle</b>									
Servikal LAP	8(13,1)	-	-	-	-	-	-	1(9,1)	<b>9(7,2)</b>
Aksiller LAP	2(3,3)	-	-	-	-	-	-	-	<b>2(1,6)</b>
İnguinal	1(1,6)	-	-	-	-	-	-	-	<b>1(0,8)</b>
Meme	-	-	-	-	7(100)	-	-	-	<b>7(5,6)</b>
<b>Akciğer dinleme bulgusu</b>									
Ral	10(16,3)	2(11,8)	1(8,3)	2(25)	-	-	2(50)	1(9,1)	<b>18(14,4)</b>
Ronküs	2(3,3)	-	-	-	-	-	-	-	<b>2(1,6)</b>
Kabalaşma	9(14,7)	1(5,9)	-	-	1(14,3)	1(20)	1(25)	2(18,2)	<b>15(12)</b>
Azalma	2(3,3)	3(17,6)	3(25)	4(50)	-	1(20)	-	3(27,3)	<b>16(12,8)</b>
Sistolik üfürüm	-	-	-	1(12,5)	-	-	-	2(18,2)	<b>3(2,4)</b>
<b>Batın muayenesi</b>									
Hassasiyet	3(4,9)	-	4(33,3)	8(100)	-	-	-	2(18,2)	<b>17(13,6)</b>
Distansiyon	1(1,6)	-	2(16,7)	7(87,5)	-	-	-	1(9,1)	<b>11(8,8)</b>
<b>Nörolojik muayenesi</b>									
Kuvvet kaybı	-	1(5,9)	-	-	-	-	-	-	<b>1(0,8)</b>
Ense sertliği	-	-	-	-	-	-	-	4(80)	<b>4(3,2)</b>
Kernig, Brudzinski	-	-	-	-	-	-	-	2(18,2)	<b>2(1,6)</b>
<b>Üriner sistem muayenesi</b>									
KVAH	-	-	2(16,7)	2(25)	-	-	-	-	<b>4(3,2)</b>
SPH	2(3,3)	1(5,9)	4(33,3)	1(12,5)	-	-	-	-	<b>8(6,4)</b>
Ekstremitelerde kızarıklık, ısı farkı	-	2(11,8)	-	-	-	-	-	-	<b>2(1,6)</b>
Spinal süreçlerde hassasiyet	-	10(58,8)	-	-	-	-	1(25)	-	<b>11(8,8)</b>
Eritema nodosum	-	-	-	-	-	-	-	1(9,1)	<b>1(0,8)</b>

**Tablo 10.** Ekstrapulmoner TB tanılı hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları

	<b>Lenfadenit</b>	<b>Kas-iskelet</b>	<b>GÜS</b>	<b>GİS</b>	<b>Mastit</b>	<b>SSS</b>	<b>Miliyer</b>	<b>Diğer</b>	<b>Tüm hastalar</b>
<b>WBC</b>									
Ort±SS (10 <sup>3</sup> /ml)	7,4±2,6	6,8±1,4	6,9±2,3	6,4±1,8	8,8±3,6	7,5±3,3	9,7±3,8	6,7±2,7	7,3±2,5
<4000/ml n(%)	3(4,9)	1(5,9)	1(8,3)	-	-	1(20)	-	2(18,2)	8(6,4)
4000- 10000/ml n(%)	52(85,2)	16(94,1)	10(83,4)	8(100)	5(71,4)	3(60)	2(50)	8(72,7)	104(83,2)
>10000/ml n(%)	6(9,8)	-	1(8,3)	-	2(28,6)	1(20)	2(50)	1(9,1)	13(10,4)
<b>HB</b>									
Ort±SS (g/dl)	12,6±1,6	11,7±1,5	13±1,9	11,7±1,7	11,9±1,4	12,9±2	11,7±0,8	11,1±2	12,3±1,7
<10 g/dl n(%)	3(4,9)	3(17,6)	-	1(12,5)	1(14,3)	1(20)	-	4(36,4)	13(10,4)
10-16 g/dl n(%)	56(90,2)	14(82,4)	11(91,7)	7(87,5)	6(85,7)	4(80)	4(100)	7(63,6)	108(86,4)
>16 g/dl n(%)	3(4,9)	-	1(8,3)	-	-	-	-	-	4(3,2)
<b>ESH</b>									
Ort±SS (mm/h)	34±21	51±31	29±20	56±31	22±9	34±18	62±11	57±29	39±25
< 20 mm/h n(%)	19(31,1)	3(17,6)	6(50)	1(12,5)	3(42,9)	1(20)	-	2(18,2)	35(28)
20-100 mm/h n(%)	42(68,9)	12(70,6)	6(50)	6(75)	4(57,1)	4(80)	4(100)	9(81,8)	87(69,6)
> 100 mm/h n(%)	-	2(11,8)	-	1(12,5)	-	-	-	-	3(2,4)
<b>CRP</b>									
Ort±SS (mg/dl)	13,4±20,5	35,8±49,2	21,1±37,5	37,5±28	12,5±10,1	7,4±2,7	25,4±15	47,4±41,1	21,8±30,8
<5 mg/dl n(%)	30(49,2)	5(29,4)	5(41,7)	-	2(28,6)	1(20)	-	2(18,2)	45(36)
5-100 mg/dl n(%)	30(49,2)	10(58,8)	6(50)	8(100)	5(71,4)	4(80)	4(100)	8(72,7)	75(60)
>100 mg/dl n(%)	1(1,6)	2(11,8)	1(8,3)	-	-	-	-	1(9,1)	5(4)

### 3.2. Klinik formları

Klinik türlere göre ekstrapulmoner tüberkülozun en sık 61 (%49) hasta ile lenfadenit formununun, 17 (%14) hasta ile kas-iskelet sistemi tutulumu olduğu görüldü (Şekil 9). Cinsiyete göre klinik formlar incelendiğinde, TB lenfadenitin diğer klinik türlere göre kadın hastalarda daha fazla oranda görüldüğü saptandı (p: 0,028; Tablo 11).



Şekil 9. Klinik türlere göre ETB hastalarının dağılımı

Tablo 11. Klinik türlere göre hastaların cinsiyet dağılımı

	Lenfadenit	Kas- iskelet	GÜS	GİS	Mastit	SSS	Miliyer	Diğer
Kadın	49	8	6	7	7	3	2	7
Erkek	12	9	6	1	0	2	2	4
Toplam	61	17	12	8	7	5	4	11

Diğer organ tutulumu olan hastalar incelendiğinde; 1 (%0,8)'inde plevral, 1 (%0,8)'inde perikart, 1 (%0,8)'inde tonsil, 1 (%0,8)'inde kıkırdak doku, 1 (%0,8)'inde sinüzit, 2 (%1,6)'sinde yumuşak doku tutulumu mevcuttu. Dört (%3,2) hastada tedaviden tanıya gidildi.

### 3.2.1. Tüberküloz lenfadenit

Tüberküloz lenfadenit hastaların %49 (61)'unda saptandı. Hastaların 49 (%80,3)'u kadın ve 12 (%19,7)'si erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması 50,2±16,5 ve yaş aralığı 19-89'du. Erkek hastaların, yaş ortalaması 35,2±13 ve yaş aralığı 19-60'tı. Tüberküloz lenfadenitin, erkek hastalara göre kadın hastalarda ileri yaşlarda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,05). Hastaların lenf nodu tutulum bölgeleri değerlendirildiğinde en sık servikal bölgede lenfadenopatinin olduğu görüldü (Tablo 12). Hastaların 8'inde servikal, 2'inde Aksiller ve 1'inde inguinal olmak üzere 10 (%16,3) hastada fistülize lenfadenit tespit edildi.

**Tablo 12.** Lenf nodu tutulum bölgesi

Tutulan lenf nodu	n	%
Servikal	46	75,4
Aksiller	8	13,3
Servikal ve aksiller	3	4,9
Aksiller ve inguinal	2	3,2
İntraabdominal ve inguinal	1	1,6
Toraks ve intraabdominal	1	1,6
<b>Toplam</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

Hastaların 26 (%42,6)'sının lenf bezinden tüberküloz kültürü için örnek alındı. Tüberküloz kültürü alınan örneklerin 6 (%23)'sında *Mycobacterium tuberculosis complex* üredi. Lenf bezinden alınan örnekten PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı aranan 7 örneğin 4 (%57)'ünün, ARB aranan 29 örneğin 10 (%34,4)'unun pozitif olduğu saptandı. Akciğer tüberkülozunu dışlamak için, 9 hastada balgamda ARB arandı ve balgamdan mikobakteri kültürü yapıldı. Balgamda ARB pozitifliği saptanan ve kültüründe üreme olan hasta yoktu.

Tedavi başlamadan önce lenfadenopati ön tanısıyla 53 hastaya yüzeysel doku USG yapıldı. Hastaların 10 (%18,8)'unda apse, 7 (%13,2)'sinde konglomera LAP, 7 (%13,2)'sinde nekrotik LAP tespit edildi. Tedavi sonunda 34 hastanın yüzeysel doku USG sonucuna ulaşıldı. Bu hastaların 2 (%5,9)'sinde tedavi öncesi saptanan lenfadenopati boyutunda değişme olmazken, 18 (%52,9) hastanın LAP boyutunda ise küçülme olduğu görüldü. Hastaların 14 (%41,2)'ünde ise LAP kayboldu. Tedavi



süresince kontrol yüzeysel doku USG ile değerlendirilen hastaların 7 (%13,2)'sinde paradoksal yanıt gözlemlendi.

### 3.2.2. Kas-iskelet sistemi tüberkülozu

Klinik türlere göre dağılımda kas-iskelet sistem TB'ü hastaların %14 (17)'ünde saptandı. Hastaların yaş ortalaması 53,4±17 idi. Bu hastaların 2 (%11,8)'si artrit, 1 (%5,9)'i bursit, 1 (%5,9)'i fasiit, 1 (%5,9)'i osteomyelit, 1 (%5,9)'i psoas apsesi, 1 (%5,9)'i sinovit ve 10 (%58,8)'u spondilodiskit olarak değerlendirildi.

Tüberküloz spondilodiskit tanısı konulan 10 hastaya radyolojik olarak görüntüleme yapıldı. Hastaların 9 (%90)'unda MRG görüntülemesinde TB enfeksiyonunu düşündüren bulgulara rastlandı (Tablo 13). İki hastaya apse drenajı yapıldı. Apseden alınan örnekten mikobakteri kültürü yapıldı ve ARB arandı. Bir hastadan alınan örnekte mikobakteri kültüründe üreme oldu, ARB negatif olarak sonuçlandı. Diğer hastadan alınan örnekte ARB aranması pozitif saptanmasına rağmen mikobakteri kültüründe üreme olmadı. Bir başka hastada ise tedaviden tanıya gidildi. Bu hastada nonspesifik antibiyotik tedavisine klinik yanıt alınmadı ve kontrol MRG bulgularında ilerleme görüldü. TDT'nin pozitif sonuçlanması üzerine antitüberküloz tedavi başlandı.

**Tablo 13.** TB spondilodiskit tanısı konulan hastaların MRG bulguları

	MRG bulgusu
1. Hasta	L5-S1'de spondilodiskit, milimetrik apse
2. Hasta	L3-L4'de spondilodiskit, mikroapse
3. Hasta	L5-S1'de spondilodiskit
4. Hasta	L2-L3'de spondilodiskit, yumuşak doku enfeksiyonu
5. Hasta	L5-S1'de spondilit ve apse
6. Hasta	T5-6-7'de spondilodiskit ve paravertebral apse
7. Hasta	L2-L3'de spondilodiskit, psoas apsesi
8. Hasta	L2-L4' de spondilodiskit, epidural flegmon, psoas apsesi ve yumuşak doku enfeksiyonu
9. Hasta	L1-L2'de spondilodiskit, pott apsesi
10. Hasta	C3-C6 paravertebral mikroapseler

Tüberküloz spondilodiskit tanısı konulan hastaların laboratuvar sonuçları incelendiğinde tüm hastaların WBC (Ort.±SS: 6,8±1,4 10<sup>3</sup>/ml) değerlerinin tedavi

başlangıcında normal seviyelerde olduğu görüldü. Ayrıca hastaların 14 (%82,4)'ünde ESH (Ort.±SS: 51±31 mm/h) ve 12 (%70,6)'sinde CRP (Ort.±SS: 35,8±49,2 mg/dl) değerlerinin yüksek seviyelerde olduğu saptandı.

### 3.2.3. Genitoüriner sistem tüberkülozu

Genitoüriner sistem TB'ü 12 (%10) hastada görüldü. Bu hastaların 6 (%50)'sı kadın, 6 (%50)'sı erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması 40,3±15 erkek hastaların yaş ortalaması 44,6±14,9 idi.

Kadın hastaların 3 (%50)'ünde endometrit, 1 (%16,7)'inde sistit vardı. Hastaların 2 (%33,3)'sinde ise servisit, endometrit, salpenjit ve ooforit birlikteliği saptandı. Tüberküloz endometrit tanısı konulan üç kadın hastanın hepsi infertilite şikayeti ile başvurmuştu ve yaş ortalaması 28±4 bulundu. Tüberküloz endometrit tanısı konulan kadın hastaların WBC (ortalama±SS: 5,7±0,5 10<sup>3</sup>/ml), ESH (ortalama±SS: 8±6 mm/h), CRP (ortalama±SS: 3,3±0,1 mg/dl) ve CA-125 (ortalama±SS: 17,1±6,6 U/mL) değerlerinin tedavi başlangıcında normal seviyelerde olduğu saptandı. Servisit, endometrit, salpenjit ve ooforit birlikteliği olan kadın hastalarda infertilite şikayeti yoktu ve hastaların yaş ortalaması 57±8,4 bulundu. Bu hastaların ESH (ortalama±SS: 53±9 mm/h), CRP (ortalama±SS: 24,3±1,0 mg/dl) ve CA-125 (ortalama±SS: 505±131 U/mL) değerlerinin tedavi başlangıcında yükselmiş olduğu ancak WBC (ortalama±SS: 4,1±1,3 10<sup>3</sup>/ml) değerlerinin tedavi başlangıcında normal seviyede olduğu saptandı. Hastaların birinde tedavi sonunda ESH ve CRP değerlerinin normal seviyelere gelirken diğer hastada ise gerileme olduğu saptandı.

Erkek hastaların 2 (%33,3)'si orşit, 2 (%33,3)'si prostatit, 1 (%16,7)'i pyelonefrit ve 1 (%16,7)'i sistitti. Erkek hastalarda tedavi başlangıcında 3 (%50) hastada prostat spesifik antijen (PSA) değerlerinin yüksek olduğu ve ortalama 5,47±6,2 ng/mL olduğu saptandı. Prostatit tanılı hastaların tedavi başlangıcında PSA değerleri ortalaması 3,2±4 ng/mL olarak bulundu. Prostatik spesifik antijen değerleri yüksek olan 3 hastanın 2'sinde tedavi sonu kontrol PSA sonuçlarına ulaşılabilir ve normal seviyelere gerilediği gözlemlendi.

Üriner sistem tutulumu olan 6 hastadan nonspesifik idrar kültürü yapıldı. Ayrıca idrarda ARB arandı ve mikobakteri kültürü yapıldı. Nonspesifik idrar kültürlerinde üreme olmadı. Hastaların 1 (%16,6)'inde idrar örneğinden yapılan

mikobakteri kültüründe *Mycobacterium tuberculosis complex* üremesi ve idrar örneğinin 3 (%50)'ünde ARB pozitifliği tespit edilmiştir. Steril piyüri, 3 (%50) hastada saptandı. Bunların 1'i orşit, 1'i pyelonefrit, 1'i prostatit olarak değerlendirilmiştir.

#### **3.2.4. Gastrointestinal sistem tüberkülozu**

Gastrointestinal sistem TB %6 (8) oranında görüldü. Hastaların yaş ortalaması 31±10,2 idi. Hastaların 6 (%75)'sı peritonit, 1 (%12,5)'i ileit ve 1 (%12,5)'i kolitti. Gastrointestinal sistem TB tanısı konulan hastaların ESH (ortalama±SS: 56±31 mm/h) ve CRP (ortalama±SS: 37,5±20 mg/dl) değerlerinin tedavi başlangıcında yükselmiş olduğu ancak WBC (ortalama±SS: 6,4±1,8 10<sup>3</sup>/ml) değerlerinin tedavi başlangıcında normal seviyede olduğu saptandı. Tedavi sonunda ESH (ortalama±SS: 21±22 mm/h) ve CRP (ortalama±SS: 5,1±4,1 mg/dl) değerlerinin gerilediği gözlemlendi.

Peritonit hastalarının 4'ünden CA-125 değerleri araştırılmış olup ortalama 384±390 U/mL olarak saptandı. Dört hastadan alınan periton mayi hücre sayımı yapıldı ve ortalama beyaz küre sayısı 620±191/ml, PMNL (polimorf nüveli lökosit) sayısı 60±25/ml, lenfosit sayısı 402±133/ml olarak bulundu.

#### **3.2.5. Tüberküloz mastit**

Tüberküloz mastit %5 (7) oranında görüldü. Hastaların yaş ortalaması 36,2±6,5 idi. Hastaların 5 (%71,4)'inde tedavi başlamadan yapılan meme USG'de apse tespit edildi. Apseler tespit edilen 4 hastanın meme USG ile takipleri yapıldı. Hastaların 3 (%75)'ünde apsenin kaybolduğu, bir (%25) hastada apse boyutunda değişiklik olmadığı görüldü. Tedavi ile apsenin kaybolduğu iki hastada tedavi sonunda meme USG'de 1 cm boyutunda hipoekoik alan görüldü. İki (%28,3) hastada tedavi başlamadan yapılan meme USG'de hipoekoik alan görüldü. Tedavi sonunda yapılan kontrol meme USG'de hipoekoik alan görülmedi.

#### **3.2.6. Santral sinir sistemi tüberkülozu**

Santral sinir sistemi TB 5 (%4) hastada görüldü. Hastaların yaş ortalaması 36,4±15,8 idi. Hastaların ikisinde TB PZR pozitifliği saptanırken, bir hastada ise ARB pozitif saptandı. Kültürde üreme olan hasta yoktu. Bir hasta malignite ön tanısı

ile opere edildi ve patolojiye gönderilen örnek sonucu kazeifiye granümatöz lezyon gelmesi üzerine antitüberküloz tedavisi başlandı. Dört hastadan BOS örneği alındı. Bir hastada BOS görünümü ksantokromik olarak değerlendirildi. Hastalardan birinde BOS basıncı artmıştı. BOS hücre sayısı açısından değerlendirildiğinde en az 130 mm<sup>3</sup>, en çok 1000 mm<sup>3</sup> hücre saptandı ve hücre sayısı ortalaması 460 mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Alınan BOS örneklerine giemsa boyama yapıldı. Üç hastada lenfosit hâkimiyetinin olduğu görüldü. Bir hastada başlangıçta PMNL hâkimiyeti olmasına rağmen yapılan seri lomber ponksiyonunda hâkim hücre tipinin lenfosit lehine kaydığı görüldü. Ortalama BOS proteini 135,7 mg/dl (min-max: 41-180 mg/dl) idi. BOS glikozu ortalama 57 mg/dL olarak ölçüldü. BOS glikozunun kan glikozuna oranı 2 hastada 0,5'in altındaydı.

Bir hasta (%25) kaybedildi. Ölen hasta ile yaşayan hastaların BOS bulguları karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p: 0,261; Tablo 14). Ölen hastadan alınan BOS kültüründe üreme olmamasına rağmen BOS örneğinde ARB pozitifliği ve TB PZR pozitifliği saptandı. Ayrıca, aynı hastada PZR yöntemi ile rifampisin direnci de tespit edildi.

**Tablo 14.** Ölen hasta ile yaşayan hastaların BOS bulguları

	Ölen hasta	Yaşayan hastalar (min-max)*
Hücre sayısı (mm <sup>3</sup> )	260	526 (130-1000)
Hakim hücre	Lenfosit	Lenfosit
Protein (mg/dl)	160	127 (41-180)
Glikoz (mg/dL)	47	60 (34-85)
BOS glikozu / Kan glikozu	0,38	0,56 (0,25-0,78)
Na (mmol/L)	142	136 (134-139)
Cl (mmol/L)	112	116 (115-118)

\*Yaşayan hastaların BOS bulgularının ortalama değerleri alındı

### 3.2.7. Miliyer tüberküloz

Miliyer TB 4 (%3) hastada saptandı. Hastaların yaş ortalaması 65,5±24,7 idi. Hastaların 3 (%75)'ünde akciğer ve vertebra tutulumu vardı. Bir hastada ise plevra ve prostat biyopsisi patoloji sonucu kazeifiye granümatöz lezyon olarak saptandı. Hastaların birinin balgam örneğinden, başka bir hastanın ise paravertebral bölgedeki apse örneğinden mikobakteri kültürü yapıldı ve *Mycobacterium tuberculosis complex*

üremesi tespit edildi. Apsenin histopatolojik inceleme sonucu kronik iltihabi infiltrasyon olarak sonuçlandı.

Miliyer TB tanısı konulan hastaların tedavi başlangıcında 2 (%50) hastada lökositöz (ortalama±SS: 9,7±3,8 10<sup>3</sup>/ml) gözlenirken, hastaların tümünde ESH (ortalama±SS: 62±11 mm/h), CRP (ortalama±SS: 25,4±15 mg/dl) yüksekliği mevcuttu. Tedavi sonunda hastaların tümünde WBC (ortalama±SS: 6,3±2 10<sup>3</sup>/ml), CRP (ortalama±SS: 4±0,5 mg/dl) değerleri normal bulundu ve ESH (ortalama±SS: 23±11 mm/h) değerlerinde gerileme tespit edildi.

### 3.3. Tanı

Hastaların 34 (%27)'üne mikrobiyolojik, 74 (%60)'üne histopatolojik, 8 (%6,4)'üne ise klinik ve radyolojik olarak tanı konuldu. Dokuz (%7,2) hastada ise tedaviden tanıya gidildi (Tablo 15).

**Tablo 15.** Klinik formlara göre tanı yöntemleri

	Patolojik n(%)	Mikrobiyolojik n(%)	Radyolojik ve Klinik n(%)	Tedaviden tanıya n(%)
Lenfadenit	45(73,8)	15(24,6)	-	1(1,6)
Kas-iskelet	3(17,6)	6(35,3)	7(40,3)	1(5,8)
GÜS	8(66,7)	4(33,3)	-	-
GİS	6(75)	2(25)	-	-
Mastit	7(100)	-	-	-
SSS	1(20)	2(40)	-	2(40)
Miliyer	1(25)	2(50)	1(25)	
Diğer	3(27,3)	3(27,3)	-	5(45,4)

Mikrobiyolojik olarak tanı konulan 34 hastanın 16 (%47)'sında kültür pozitifliği, 8 (%23)'ünde PZR pozitifliği, 21 (%61)'inde de ARB pozitifliği tespit edildi. En fazla örnek lenf nodundan alındı. Mastit tanısı konulan 7 hastanın 2'sinden örnek alındı. Alınan örneklerin mikobakteri kültüründe üreme olmadı. ARB saptanmadı ve TB PZR negatif sonuçlandı. Klinik türlere göre kültür pozitif, ARB pozitif ve TB PZR pozitif hasta sayıları Tablo 16'da görülmektedir.

**Tablo 16.** Klinik türlere göre kültür pozitif, ARB pozitif ve TB PZR pozitif hasta sayıları

	Kültür pozitif n/N(%)	ARB n/N(%)	PZR n/N(%)
Lenfadenit	6/26(23)	10/29(34,4)	4/7(57,1)
GÜS	2/7(28,5)	3/7(42,8)	-
Pyeloenfrit	1/1(100)	1/1(100)	-
Endometrit	1/1(100)	0/1(0)	-
Sistit	0/2(0)	2/2(100)	-
Prostatit	0/2(0)	0/2(0)	-
Orşit	0/1(0)	0/1(0)	-
GİS	1/4(25)	1/4(25)	0/2(0)
Peritonit	1/4(25)	1/4(25)	0/1(0)
İleit	-	-	0/1(0)
Kas-iskelet	4/10(40)	3/10(30)	1/3(33,3)
Spondilodiskit	1/3(33,3)	1/3(33,3)	-
Sinovit	0/1(0)	0/1(0)	-
Psoas apsesi	1/1(100)	1/1(100)	-
Osteomyelit	1/1(100)	0/1(0)	-
Fasiit	1/1(100)	0/1(0)	1/1(100)
Bursit	0/1(0)	0/1(0)	-
Artrit	0/2(0)	1/2(50)	0/2(0)
Mastit	0/2(0)	0/2(0)	0/2(0)
Miliyer	2/2(100)	1/2(50)	-
SSS	0/3(0)	1/4(0)	2/3(66,6)
Diğer			
Maksiller sinüs	1/1(100)	1/1(100)	-
Yumuşak doku	-	1(100)	-
Perikardit	0/1(0)	0/1(0)	1/1(100)
Plevra	0/1(0)	0/1(0)	-

(n: pozitif hasta sayısı, N: alınan örnek sayısı)

104 (%83,2) hastadan alınan örnekler histopatolojik olarak incelendi (Tablo 17). Hastaların 55 (%53)'ünde kazeifiye granümatöz lezyon bulundu. Mikrobiyolojik olarak tanı konulan hastaların 8 (%23)'ünde, kültür pozitifliği ile tanı konulan hastaların 4 (%25)'ünde kazeifiye granümatöz lezyon görüldü.

**Tablo 17.** Klinik türlere göre patoloji sonucu

	<b>Lenfadenit</b>	<b>Kas-iskelet</b>	<b>GÜS</b>	<b>GİS</b>	<b>Mastit</b>	<b>SSS</b>	<b>Miliyer</b>	<b>Diğer</b>	<b>Toplam</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
Kazeifiye granülatöz	35(61,4)	5(41,7)	5(50)	4(50)	-	1(100)	1(33,3)	4(66,7)	<b>55(53)</b>
Non-kazeifiye granülatöz	15(26,3)	1(8,3)	4(40)	2(25)	7(100)	-	-	1(16,7)	<b>30(28,9)</b>
Kronik iltihabi infiltrasyon	-	3(25)	-	1(12,5)	-	-	2(66,7)	-	<b>6(5,9)</b>
Nekrotik odaklar, kronik iltihabi infiltrasyon	2(3,5)	1(8,3)	1(10)	-	-	-	-	-	<b>4(3,8)</b>
Akut iltihabi reaksiyon	-	1(8,3)	-	-	-	-	-	1(16,7)	<b>2(1,9)</b>
Lökositler	1(1,8)	1(8,3)	-	-	-	-	-	-	<b>2(1,9)</b>
Nekrotik odaklar	2(3,5)	-	-	-	-	-	-	-	<b>2(1,9)</b>
Lenfositler	-	-	-	1(12,5)	-	-	-	-	<b>1(0,9)</b>
Histiyositler	1(1,8)	-	-	-	-	-	-	-	<b>1(0,9)</b>
Kazeifikasyon nekrozu	1(1,8)	-	-	-	-	-	-	-	<b>1(0,9)</b>
<b>Toplam</b>	<b>57(100)</b>	<b>12(100)</b>	<b>10(100)</b>	<b>8(100)</b>	<b>7(100)</b>	<b>1(100)</b>	<b>3(100)</b>	<b>6(100)</b>	<b>104(100)</b>

### 3.4. Tüberkülin deri testi

Tüberkülin deri testi sonuçlarına 103 hastada ulaşıldı. Hastaların 63 (%61,1)'ünde TDT pozitif olarak saptandı. TDT pozitifliği, BCG skarı olan hastaların 42 (%57,5)'inde, BCG skarı olmayan hastaların 21 (%70)'inde saptandı. BCG skarı ile TDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,238$ ). TDT sonuçlarında klinik formlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,06$ , Tablo 18, 19) İmmünsüpresif olmayan 3 hastada TDT sonrası vezikül gelişti. 15 hasta anerjik olarak saptandı. Bu hastaların 10 (%66,6)'unda BCG skar izi vardı. TDT anerjik olan hastaların, 2'sinde malignite, 1'inde kronik böbrek yetmezliği, 3'ünde diabetes mellitus, 1'inde sarkoidoz hastalığı olmak üzere 7 hastada immünsüpresyona neden olan ek hastalık mevcuttu.

**Tablo 18.** BCG'ye göre TDT sonucu

TDT	BCG		Toplam (%)
	Var (%)	Yok (%)	
0-4 mm	13 (17,8)	5 (16,7)	18 (17,5)
5-9 mm	10 (13,7)	3 (10)	13 (12,6)
10-14 mm	11 (15,1)	7 (23,3)	18 (17,5)
15-19 mm	18 (24,7)	10 (33,3)	28 (27,2)
20 mm ve üstü	21 (28,8)	5 (16,7)	26 (25,2)
<b>Toplam</b>	<b>73 (100)</b>	<b>30 (100)</b>	<b>103 (100)</b>

**Tablo 19.** Klinik türe göre TDT sonucu

Klinik türü	TDT		Toplam (%)
	Pozitif (%)	Negatif (%)	
Lenfadenit	26 (56,5)	20 (43,5)	46 (100)
Kas-iskelet	11 (73,3)	4 (26,7)	15 (100)
GÜS	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)
GİS	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (100)
Mastit	1 (20)	4 (80)	5 (100)
Miliyer	4 (100)	0 (0)	4 (100)
SSS	1 (20)	4 (80)	5 (100)
Diğer	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (100)
<b>Toplam</b>	<b>63 (61,2)</b>	<b>40 (38,8)</b>	<b>103 (100)</b>



### 3.5. Quantiferon

Quantiferon testi 31 hastada çalışıldı. Bu hastaların 22 (%71)'sinde quantiferon testi pozitif olarak saptandı (Tablo 20). Quantiferon testi pozitif olarak sonuçlanan hastaların 10 (%45,4)'unda TDT pozitif, 9 (%40,9)'unda TDT negatif ve 3 (%13,6) hastada TDT sonucuna ulaşamadı. Quantiferon testi negatif sonuçlanan 9 hastanın 2 (%22,2)'sinde TDT'nin pozitif, 2 (%22,2)'sinde TDT'nin anejrik, 3 (%33,4)'ünde TDT'nin negatif olduğu saptandı ve 2 (%22,2) hastada ise TDT sonucuna ulaşamadı. Quantiferon testi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0,391).

**Tablo 20.** Klinik türe göre Quantiferon sonucu

Klinik türü	QUANTİFERON		Toplam (%)
	Pozitif (%)	Negatif (%)	
Lenfadenit	12 (92,3)	1 (7,7)	13 (100)
Kas-iskelet	3 (75)	1 (25)	4 (100)
GÜS	4 (100)	0 (0)	4 (100)
GİS	1 (50)	1 (50)	2 (100)
Mastit	0 (0)	4 (100)	4 (100)
SSS	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Diğer	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)
<b>Toplam</b>	<b>22 (71)</b>	<b>9 (29)</b>	<b>31 (100)</b>

### 3.6. Tedavi

Tedavi süresi tamamlanan 96 hastanın verilerine ulaşıldı. 73 hastaya HRZE, 20 hastaya HRZS, 1 hastaya HRE, 1 hastaya HZE-MXF, 1 hastaya HZE-OFL tedavisi verildi. Ortalama tedavi süresi; lenfadenit'te  $9,1\pm 3,4$  ay, GİS'te  $13,5\pm 3,1$  ay, GÜS'te  $10,1\pm 3,9$  ay, kas-iskelet sisteminde  $19,2\pm 7,8$  ay, mastitte  $11\pm 1,7$  ay, miliyer hastalarda 18 ay, SSS'da  $15\pm 3,4$  ay, diğer hastalarda  $10\pm 3$  ay idi. Ethambutol tedavisi başlanılan 1 (%1,2) hastada görme problem, 1 (%1,2) hastada döküntü gelişmesi üzerine streptomisin tedavisine geçildi. Rifampisin tedavisi başlanılan 2 (%2) hastada döküntü gelişmesi ve ateş olması üzerine kesilerek mevcut tedavisine florokinolon tedavisi eklendi. Streptomisin kullanan 1 (%5) hastada 50. günde kulak çınlaması başlaması üzerine kesildi. Hastalarda yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapılmadan önce başlanılan tedavide, görülen yan etkiler Tablo 21'de görülmektedir. Hastalarda en sık görülen yan etki %83 oranı

ile ürik asit seviyesinin yükselmesi olarak tespit edilmiştir. Başlanılan tedavi ile yan etkiler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 21.** Tedavi protokollerine göre gelişen yan etkiler

	<b>HRZE</b> <b>(n:100)</b>	<b>HRZS</b> <b>(n:24)</b>	<b>HRE</b> <b>(n:1)</b>	<b>p</b>
Bulantı-kusma	10(10)	3(12,5)	0	0,714
Karın ağrısı	5(5)	0	0	0,226
İştahsızlık-halsizlik	2(2)	2(8,3)	0	0,112
Cilt reaksiyonu	4(4)	1(4,2)	0	0,963
Ürik asit yüksekliği	84(84)	20(83,3)	0	0,590
Kaşıntı	6(6)	2(8,3)	0	0,649
Grip benzeri semptom	4(4)	3(12,5)	0	0,129
Hipersensitivite reaksiyonu	0(0)	1(4,2)	0	0,432
Görme problem	1(1)	0	0	1,000
Hepatotoksisite	11(11)	1(4,2)	0	0,459
Baş dönmesi	2(2)	2(8,3)	0	0,112
İşitme kaybı	0	1(4,3)	0	0,432

Hastaların 2'sinde ilaç direnci tespit edildi. Bir hastada mikobakteri kültüründe üreme oldu, antibiyogram sonucu rifampisin ve izoniyazid direnci mevcuttu. Bir hastada da PZR ile rifampisin direnç geni tespit edildi (Tablo 22).

**Tablo 22.** İlaç direnci tespit edilen hastaların bilgileri

	<b>1.Hasta</b>	<b>2.Hasta</b>
Klinik türü	Lenfadenit	Meningoensefalit
Kültür alınan örnek	LAP	BOS
Kültür	Mycobacterium tuberculosis complex	Üreme yok
Antibiyogram	Rifampisin ve İzoniyazid	-
PZR	Pozitif	Pozitif
Rifampisin direnç geni	Var	Var
ARB	Negatif	Pozitif
Quantiferon	-	-
PPD	Anerjik	Anerjik

Tedavi sürecinde 12 (%9,6) hastada hepatotoksisite gelişti. Hepatotoksisite gelişen hastaların 9 (%75)'u kadın, 3 (%25)'ü erkek, yaş ortalaması 49±14,4 olarak tespit edildi. Hastalarda hepatotoksisite gelişme zamanı 40,3±60,9 gün olarak bulundu. Hepatotoksisite nedeniyle 5 hastanın tedavisi kesildi. Bu hastalarda hepatotoksisite gelişme zamanı ortalama 14,8±11,3 ve tedavinin

kesilme zamanı ortalama  $19\pm 17,3$  gün olarak tespit edildi. Tedavi kesilen hastalardan 4'üne tekrar aynı tedavi başlandı. Bir hasta başka bir merkeze başvurmak üzere sevk edildi. Tedaviye ortalama  $8\pm 1,1$  gün ara verildi (Tablo 23).

**Tablo 23.** Hepatotoksisite nedeniyle tedavisi kesilen hastaların, çeşitli laboratuvar bulguları

	1.Hasta	2.Hasta	3.Hasta	4.Hasta	5.Hasta
AST (U/L)	299	396	633	249	36
ALT (U/L)	111	437	195	168	7
LDH (U/L)	235	361	341	549	201
ALP (U/L)	162	98	306	82	83
GGT (U/L)	118	54	255	77	47
T.BİL (mg/dL)	1,89	0,6	3,2	2,9	11,9
D.BİL (mg/dL)	0,85	0,3	2,8	1,9	10,2
PTZ (mg/dL)	32,7	15,8	16,1	12,1	24,2
INR (mg/dL)	2,6	1,3	1,3	0,9	1,9

Hastaların tümüne antitüberküloz tedavisine ek olarak B6 vitamini (piridoksin) eklendi. Ürik asit takibi yapılan 110 hastanın 104 (%94,5)'ünde ürik asit yüksekliği görüldü. Ürik asit yüksekliği saptanan 51 (%49) hastaya allopurinol tedavisi başlandı.

#### 4. TARTIŞMA

Tüberküloz hastalığı, etkili bir şekilde tedavi edilebilir olmasına rağmen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Tüberküloz hastalığına bağlı ölüm oranları 20. yüzyıl başından bu yana azalmaya başlamıştır. Gelişmekte olan ülkelerde yoksulluk, ek hastalıklar, tüberküloza karşı etkin programların olmaması, HIV ile enfekte hasta sayısının fazla olması nedeniyle yeniden artış göstermiştir (17). Dünya Sağlık Örgütü, Küresel Tüberküloz 2016 Raporu'nda dünya genelinde tüberkülozun mortalite, insidans ve prevalans hızlarının azaldığı belirtilmektedir. 2015 yılında dünya genelinde 5,9 milyon (%56,7) erkek, 3,5 milyon (%33,6) kadın ve 1 milyon (%9,7) çocuk olmak üzere toplam 10,4 milyon kişinin tüberküloz ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. 2015 yılında 1,4 milyon insan tüberküloz nedeniyle kaybedilmiştir (5).

Türkiye'de Verem Savaşı 2015 Raporu'na göre 2013 yılında 13.409 tüberküloz hastası tespit edilmiştir. Olgu hızının yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; 15-24 yaş grubundan başlayarak yükseldiği, 65 yaş ve üzeri yaşlarda en yüksek düzeye (yüz binde 36,2) ulaştığı görülmektedir. Hastaların %60'ı akciğer tutulumu, %35,4'ü akciğer dışı organ tutulumu, %4,6'sı hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum göstermiştir. Akciğer dışı TB tespit edilen hastaların %43,9'u erkek, %56,1'i kadındır. Ekstrapulmoner TB hastalarının %39,9'unda lenf nodu, %26,7'sinde plevra, %7,8'inde kas-iskelet sistemi, %5,9'unda gastrointestinal sistem, %4,2'sinde genitoüriner sistem, %2,7'sinde millier, %2,6'sında santral sinir sistemi ve %10,3'ünde diğer organ tutulumu olduğu gösterilmiştir (6). "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC)'nin 2015 yılında yayınlanan tüberküloz raporuna göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, ekstrapulmoner tüberküloz formları; %35,2 lenf nodu, %17,2 plevra, %9,6 kas-iskelet sistemi, %6,2 periton, %4,5 genitoüriner sistem, %4,5 santral sinir sistemi ve %22,8 diğer bölgeler olarak belirtilmiştir (123). Ülkemizde yapılan bakteriyolojik olarak tanı konulmuş 397 olgunun dâhil edildiği bir çalışmada, ETB oranı %25,9 bulunmuştur. Aynı çalışmada ETB olgularının, en sık görülen klinik formu genitoüriner TB (%27,2) olarak bulunmuştur. Bunu takiben %19,4 SSS TB, %10,7 kas-iskelet sistemi TB, %10,7 plevra tüberkülozu ve %9,7 TB lenfadenit, %0,9 milliyer TB ve %21,4 diğer klinik formlar olarak

sıralanmıştır (124). Çalışmamız incelendiğinde; Türkiye’de Verem Savaşı 2015 Raporu ile benzer şekilde olguların %71,2’si kadın, %28,8’i erkek hasta olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalaması  $46,3 \pm 17$  idi. Olguların tutulum bölgelerine göre dağılımı; %49 lenfadenit, %14’ünde kas-iskelet sistemi, %6’sında gastrointestinal sistem, %10’unda genitoüriner sistem, %5’inde meme, %4’ünde santral sinir sistemi, %3’ünde millier ve %9’unda diğer organ tutulumu saptandı. Plevral tüberkülozlu hastamızın olmaması, kliniğimizde akciğer tüberkülozunun takip ve tedavisinin yapılmamasına bağlı olabilir. Ayrıca hastalarımızda ek olarak en sık kalp damar hastalıkları, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı görülmüştür.

### **1. Tüberküloz lenfadenit**

Ekstrapulmoner tüberkülozun en yaygın formu lenfadenittir (123). Hindistan’dan yapılan bir çalışmada HIV testinin negatif olarak saptandığı hastalarda ETB’un en sık sebebinin, %35 ile lenf nodu TB’u olduğu bildirilmiştir. Bunu %20 ile plevral TB, %10 ile kas-iskelet TB’u takip etmektedir (33). Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalara benzer şekilde en sık %49 oranında TB lenfadenit tespit edildi. Tüberküloz lenfadenitin yaş ve cinsiyet dağılımının pulmoner tüberkülozdan farklı olduğu görülmüştür. Tüberküloz lenfadenit, kadınlarda ve genç yaş gruplarında daha sık olarak saptanırken, pulmoner tüberküloz erkeklerde ve ileri yaş gruplarında daha sık olduğu bildirilmiştir (3). Dandapat ve ark. (125) bu durumu, erkek egemen topluluklarda kadınların daha kötü yaşam koşullarına maruz kalmalarına ve bedendeki değişiklikleri genellikle erkeklerden daha erken farketmelerine bağlamışlardır. Jha ve ark.’nın (126) yaptığı çalışmada, TB lenfadenit hastalarının %57’si kadın ve %43’ü erkek olarak bulunmuştur. Bunun aksine Chiesa ve ark.’nın (127) yaptığı bir çalışmada hastaların %43,8’inin kadın ve %56,2’sinin erkek olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların %62,4’ünün kadın ve %37,6’sının erkek olduğu saptanmıştır (1). Bizim çalışmamızda yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde hastalığın %80,3 ile kadınlarda daha sık görüldüğü tespit edildi. Kadın hastalarımızın yaş ortalaması  $50,2 \pm 16,5$  erkek hastalarımızın yaş ortalaması  $35,2 \pm 13$  olarak bulundu. Dandapat ve ark.’nın (125) bulgularından farklı olarak çalışmamızda TB lenfadenit tanısı konulan kadın hastaların erkek hastalardan daha ileri yaşlarda tanı aldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu

(p:0,05). Kadın olguların yüksek oranda bulunması ve geç tanı almasının nedeni bölgemizde kadınların sosyokültürel şartlarının yetersiz olması ve TB hakkında ciddi eğitim yetersizliğine bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca, erkek hastaların daha genç yaşta tanı alması, erkeklerde sigara içme alışkanlığının daha yüksek olması ve kahvehane gibi sigara içilen ortamlarda daha sık bulunmasının bir sonucu olabileceği düşünüldü.

Tüberkülozda lenf nodu tutulumu, çoğunlukla servikal ve supraklavikuler lenf bezlerinde görülmektedir. Ülkemizde TB lenfadenit hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, en sık servikal lenf bezi (%61,4) tutulumu gözlenirken bunu mediastinal (%20,5) ve aksiller (%6,4) bölgedeki lenf bezleri tutulumu izlemiştir (1). Chiesa ve ark.'nın (127) yaptığı çalışmada, %72,6 ile en sık servikal lenf nodu tutulumu görülmüştür. Servikal lenf nodu tutulumuyla seyreden TB lenfadenit hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların yaklaşık %10'unda lenf nodunun cilde fistülize olduğu görülmüştür (128). Jha ve ark.'nın (126) yaptığı bir çalışmada ise, her üç hastadan birinde lenf nodunun cilde fistülize olduğu saptanmış ve en sık fistülizasyon supraklavikular bölgedeki lenf nodlarında görülmüştür. Polesky ve ark.'nın (129) yaptığı çalışmada hastaların %8'inde lenf nodunun fistülize olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde, hastalarda en sık servikal lenfadenopati (%75,4) görüldü. Bunu aksiller lenfadenopati (%13,3) takip etti. Hastaların %16,3'ünde lenf nodunun cilde fistülize olduğu tespit edildi. En sık servikal bölge lenf nodlarının cilde fistülize olduğu görüldü. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak lenf nodlarının daha fazla oranda drene olduğu gözlemlendi. Bunun sebebi bölgemizde hastaların kendi hastalıklarını önemsememeleri nedeniyle sağlık kuruluşuna geç başvurmaları olabileceği düşünüldü. Ayrıca, fistülize olmuş veya olmamış servikal LAP saptandığında özellikle ETB'nin akla getirilmesi gerekliliği düşünüldü.

Tüberküloz lenfadenit tanılı hastalarda en sık görülen şikâyetler ateş (%15,8), kilo kaybı (%14,5), halsizlik, yorgunluk (%13,1) ve terleme (%12,4) olmuştur (1). Polesky ve ark.'nın (129) yaptığı çalışmada, hastaların %98'i kitle şikâyeti ile başvurmuştur. Hastalar tarafından bildirilen diğer şikâyetler ateş (%19), öksürük (%18), kilo kaybı (%16), terleme (%13) ve yorgunluk (%12)

olmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaların %91,8'i kitle nedeniyle başvurdu. Hastaların diğer şikâyetleri sorgulandığında %41'inde terleme, %29,5'inde iştahsızlık, %23'ünde halsizlik, %21,3'ünde ateş ve %18'inde kilo kaybı olduğu saptandı.

Tüberküloz lenfadenit tanılı hastaların lenf nodundan alınan örneklerin yaymalarında TB basilinın gösterilmesi ve kültürde üretilmesi güç olmaktadır. Bazı çalışmalarda lenf bezi örneklerinden yapılan mikobakteri kültürlerinde %10-69 oranında üreme olduğu bildirilmiştir (130). Bir çalışmada lenf nodundan yapılan ince iğne aspirasyon örneklerinde ARB pozitifliği %52,9 bildirilmiştir. Aynı çalışmada, TB lenfadenit tanısı konulmasında ince iğne aspirasyon biyopsinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %88 ve %96 bulunmuştur (131). Klinik olarak şüphelenilen durumlarda PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı aranması tanıda yardımcı bir test olarak belirtilmektedir. Servikal lenfadenopatisi olan hastaların lenf nodu aspiratlarında PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılmış, duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %41-75, %97,3-%100 olarak bildirilmiştir (132). Polesky ve ark.'nın (129) yaptığı çalışmada, mikobakteri kültürü yapılan örneklerin %64,8'inde üreme saptanmış ve EZN boyaması yapılan örneklerin %34,4'ünde ARB pozitif bulunmuştur. Tüberkülozda diğer bir tanı yöntemi ise doku biyopsisinin histopatolojik incelenmesidir. Seksen tüberküloz lenfadenit hastasının dahil edildiği bir çalışmada lenf dokusunun histopatolojik incelemelerinde, %80'inde kazeifikasyon nekrozu olan granümatöz lenfadenit saptanmıştır (125). Polesky ve ark.'nın (129) yaptığı çalışmada ise, hastaların %42,7'sinde kazeifiye granümatöz, %28,2'sinde non-kazeifiye granümatöz lenfadenit tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda tüberküloz lenfadenit tanılı hastalarda, mikobakteri kültürü yapılan örneklerin %35,2'sinde *Mycobacterium tuberculosis complex* üretilmiştir. TB PZR çalışılan örneklerin %57'sinde *M. tuberculosis* DNA'sı, EZN boyaması yapılan örneklerin %34,4'ünde ARB'nin pozitif olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca tüberküloz lenfadenit tanılı hastalarımızın %93,4'ünde histopatolojik inceleme yapılmış olup diğer çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da örneklerin %87,7'sinde granümatöz inflamasyon gözlenmiştir. Granümatöz inflamasyon tespit edilen hastaların %70'inde kazeifikasyon nekrozu saptanmıştır. TB lenfadenit tanısında hastalardan

lenf dokusundan örnek alınarak basilin üretilmesi ve gösterilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. PZR yönteminin duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle alınan örneklerin tamamında PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılmalıdır. Ayrıca, endemik bölgelerde lenfadenit hastalarında doku biyopsisi yapılması ve histopatolojik incelemede granülom yapılarının görülmesi durumunda, ayırıcı tanıda tüberküloz öncelikle düşünülmelidir.

Ülkemizde 694 TB lenfadenit hastasının incelendiği bir çalışmada TDT, hastaların %78,9'unda pozitif bulunmuştur (1). Chiesa Estomba ve ark.'nın (127) yaptığı çalışmada, hastaların %64,4'ünde TDT pozitif olarak saptanmıştır ve TDT'nin ortalama çapı 14,8 mm olarak bulunmuştur. Jha ve ark.'nın (126) yaptığı bir çalışmada, hastaların %94,6'sında TDT pozitif olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada, TB lenfadenit tanılı hastaların tümünde TDT pozitif sonuçlandığı görülmüştür (133). Çalışmamızda, Chiesa Estomba ve ark.'nın bulgularına benzer şekilde hastaların %56,5'inde TDT pozitifliği ve ortalama çapı 13,2 mm olarak saptanmıştır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının yayınladığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde TDT, BCG aşısı bulunan kişilerde 15 mm ve üzeri pozitif olarak kabul edilmektedir. Ülkemiz için; standardize edilmiş çok merkezli olarak planlanmış ve olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalarla TDT'nin boyutunun yeniden değerlendirilmesinin gerektiği düşünüldü.

Uygun antitüberküloz tedavisine rağmen, hastalarda klinik veya radyolojik kötüleşmenin olmasına paradoksal yanıt denilmektedir. Bu durumdan, basillerin parçalanmasıyla açığa çıkan tüberküloproteini ve bazı duvar elemanlarına karşı oluşan immünolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (134). Yapılan bir çalışmada tüberküloz lenfadenit tanısı ile takip edilen hastaların %20'sinde paradoksal yanıt görülmüş ve tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda lenfadenopatinin düzeldiği bildirilmiştir (129). Bizim çalışmamızda hastaların %13,2 (7)'sinde paradoksal yanıt gözlemlendi ve %41,2 (14)'sinde tedavi sonunda lenfadenopatinin düzeldiği saptandı. Hastaların kliniğinde kötüleşme olması, hastaya yanlış tanı konulduğunu veya hastanın dirençli bir mikobakteri ile enfekte olduğunu düşündürülebilir. Bu gibi hatalı bir tanımlama hastanın tedavisinin kesilmesine veya değiştirilmesine neden olabilir. Genel olarak bu klinik duruma



dikkat edilmeli ve TB hastalarında paradoksal yanıt gelişebileceği unutulmamalıdır.

## **2. Kas-iskelet sistemi tüberkülozu**

Kas-iskelet sistemi TB’u, ETB olgularının %10’unu oluşturur (6, 123, 124, 135). Yapılan bir çalışmada hastalık en sık 40-50 yaş aralığında görülmüş ve hastaların %60’nı erkeklerin, %40’nı kadınların oluşturduğu bildirilmiştir (136). Kas-iskelet TB’unun en sık görüldüğü yer ise vertebral bölgenin tutulduğu, “Pott” hastalığı olarak da tanımlanan TB spondilittir. TB spondilit, kas-iskelet TB olgularının yaklaşık üçte birini oluşturduğu bildirilmiştir (2). Danimarka’da yapılan bir çalışmada vertebral tüberküloz, kas-iskelet sistemi tüberkülozunun %54,3’ünü oluşturmuştur. Başka bir çalışmada ise vertebral tutulum %70 oranında görülürken, en sık 45-60 yaş aralığında olduğu saptanmıştır (136, 137). Bizim çalışmamızda kas-iskelet sistem TB’u %14 oranında görülmüştür. Hastalarımızın yaş ortalamasının 53,4±17 olduğu ve %52,7’sini erkeklerin, %47,3’ünü kadınların oluşturduğu görüldü. Hastaların %58,8’inde vertebral tutulum görüldü.

Tüberküloz artritte ise en sık kalça (%12,3) daha sonra diz (%7) eklemi tutulumu görülmektedir. Hastaların %90’ında kronik yavaş seyirli monoartrit şeklinde seyreder. Çoğunlukla sistemik semptomlar yoktur ve eş zamanlı periferik eklem tutulumu da görülebilir. Ancak bu klinik formlara daha az rastlanılmaktadır (2). Çalışmamızda TB spondiliti %11,8 ile artrit takip etti. Tüberküloz artrit tanısı konulan 2 hastanın birinde diz eklemi, diğerinde ise dirsek eklem tutulumu görüldü. Tüberküloz artrit tanılı hasta oranının yapılan çalışmaların verilerine göre farklı olarak saptanmasının sebebi, hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çin’de yapılan bir çalışmada, kas-iskelet sistemi tüberkülozu tanılı 592 hastanın %19’una bakteriyolojik olarak tanı konulduğu bildirilmiştir (136). Çalışmamızda da benzer şekilde, hastaların %23,5’inde bakteriyolojik tanı konulmuştur. Aynı çalışmada lokal ağrı ilk ortaya çıkan semptom olarak saptanmış ve hastaların %83,1’inde görülmüştür. Olguların %11,5’inde vücudun çeşitli bölgelerinde ödem ve %3,5’inde fonksiyon bozukluğu izlendiği bildirilmiştir. Vertebral TB tanısı konulan vakalarının değerlendirildiği bir

çalışmada ise, hastalar en sık ağrı (%91,2), kilo kaybı (%48), ateş (%45,4) ve terleme (%37) şikâyetleri ile başvurmuştur (136, 137). TB spondilodiskit tanısı konulan hastalarımızın tümünde, diğer kas-iskelet sistemi TB'ü olan hastalarımızın da %71,4'ünde lokal ağrı şikâyeti mevcuttu. Hastalarımızın %52,9'unda terleme, %47,1'inde ateş, %47,1'inde iştahsızlık, %29,4'ünde kilo kaybı ve %17,6'sında yürümede fonksiyon kısıtlılığı mevcuttu.

Kas-iskelet sistemi TB'ü tanısı konulan hastaların dâhil edildiği çalışmalarda, kan hücre sayımı normal sınırlarda bulunurken, ESH'nin genellikle yükseldiği saptanmıştır (135). Johansen ve ark.'nın (137) yaptığı çalışmada, hastaların %74'ünde hemoglobinin düşük olduğu ve %78'inde ise beyaz küre sayısının normal sınırlarda olduğu görülmüştür. CRP, hastaların %90'ından fazlasında yükselmiştir. Vertebral TB tanısı konulan hastaların %95'inde ve vertebra TB'ü dışı kas-iskelet sistemi TB'ü tanısı konulan hastaların %83,7'sinde eritrosit sedimentasyon hızı yüksek bulunmuştur. TDT %89,8 oranında pozitif tespit edilmiştir. Quantiferon testi çalışılan hastaların %82,1'inde pozitif sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamızda benzer şekilde, hastaların %94,1'inde beyaz küre sayıları normal sınırlarda ve %82,4'ünde ise ESH artmış olarak bulundu. Johansen ve ark.'nın bulgularına benzer şekilde hastaların %70,6'sında CRP değerleri artmış bulunurken hemoglobin düşüklüğü sadece hastaların %17,6'sında görüldü. Hastaların %73,3'ünde TDT pozitif tespit edilirken, quantiferon testi çalışılan hastaların %75'inde pozitif bulundu. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda görüldüğü gibi hastalar özgül olmayan şikâyetler ile başvurmaktadır ve laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Kas-iskelet sistemi tüberkülozunda özellikle vertebral bölgenin tutulumlarında, anatomik olarak sinir ve kan damarlarına komşuluğu nedeniyle her zaman örnek alınarak bakteriyolojik tanı konulabilmesi mümkün olmamaktadır. Bundan dolayı tanısal testlerle sonuç alınamadığı durumda klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak quantiferon testi ve TDT pozitifliği ile preempitif olarak antitüberküloz tedavisinin değerlendirilmesinin farklı bir seçenek olabileceği düşünüldü.

### **3. Genitoüriner sistem tüberkülozu**

Genitoüriner sistem TB'ü, ETB vakalarının %20-40'ını oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ikinci ve gelişmiş ülkelerdeki üçüncü en yaygın

görülen ETB klinik formu olduğu bildirilmiştir (138). Ürogenital tüberküloz vakalarında böbrekler sıklıkla etkilenmektedir. Böbrek tutulumu yavaş, ilerleyici, asemptomatik ve yüksek oranda doku harabiyetine neden olur. Genellikle tek taraflı böbrek fonksiyonu bozukluğu ve böbrek yetmezliği şeklinde ortaya çıkmaktadır (139). Gupta ve Mundada (140)'nın 241 hasta ile yaptığı çalışmada, en sık böbrek (%53,9) tutulumu bildirilmiştir. Genital TB'un en sık tutulum bölgeleri erkeklerde epididim ve kadınlarda fallop tüpleridir (141). Bizim çalışmamızda genitoüriner sistem TB'u, diğer çalışmalara göre daha az oranda (%10) görüldü. Ancak benzer şekilde bizim çalışmamızda da üçüncü sıklıkla görülen ETB'un klinik formu olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması 42,2 ve kadın erkek hasta oranı eşitti. Kadın hastalarda en sık endometrium (%66,7) tutulumu görülürken, erkek hastalarda alt üriner sistemi (%83,3) tutulumu görüldü.

Üriner tüberküloz olgularının laboratuvar bulguları arasında, mikroskopik veya makroskopik hematüri, steril piyüri ve asidik idrar sayılabilir. Bazı çalışmalarda bu bulguların spesifik olmadığı ve ancak vakaların %20'sinde bulunabileceği belirtilmiştir (142). Çalışmamızda üriner sistem tutulumu olan 6 hasta mevcuttu. Altı hastadan alınan idrar örneğinden, idrar kültürü yapıldı ve üreme saptanmadı. Steril piyüri %50, mikroskopik hematüri %33 oranında saptandı, ancak makroskopik hematürisi olan hasta yoktu.

Tüberküloz tanısında etkenin üretilmesinin altın standart olmasına rağmen, %10,7 ile %80 arasında değişen bir duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. ARB pozitifliğinin duyarlılığı %37,1 ile %52,1 arasında bildirilmiştir (140, 143). İdrarda tüberküloz tanımlaması için PZR yöntemi ideal tanı aracı haline gelmiştir. Çünkü 24-48 saat içinde sonuç alınabilmektedir. PZR yönteminin duyarlılığı %95,6, özgüllüğü %98,1 olarak bildirilmiştir (143). Hastalarımızın %16,6'sında *Mycobacterium tuberculosis complex* üremesi oldu ve %50'sinde ARB pozitifliği tespit edildi. Genitoüriner TB tanısı ile takip edilen hastalar arasında PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılan olmamıştır. Hastalarımızın hiç birinde PZR yönteminin kullanılmamasının sebebi gelişen teknoloji ile yöntemin duyarlılığının ve özgüllüğünün artması ayrıca, hastanemizde son yıllarda çalışılmaya başlamasından kaynaklanabileceği

düşünülmüştür. ARB pozitifliği, mikobakterinin kültürde üretilmesinde daha duyarlı olması rağmen diğer mikobakteriler ve aside dirençli boyanan diğer patojenler ile karışabilmektedir. Mikobakterinin kültürde üretilmesi güç olmasına rağmen antibiyotik duyarlılık testi çalışılabilirdi için avantaj olarak değerlendirilmeli ve yapılmasına özen gösterilmesi gerektiği düşünüldü. Bölgemizde TB'un endemik olması nedeniyle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ya da steril piyüri tespit edilen hastalar için, hastanemiz bünyesinde bulunan üroloji kliniği ile eğitim toplantıları yapılmalı ve bir konsensus oluşturulmalıdır.

Prostat spesifik antijen (PSA) özellikle prostat dokusunda üretilen bir enzimdir. Üretilen PSA'nın çok az bir kısmı kan dolaşımına geçmektedir. Prostatın iyi huylu büyümesi, prostat enfeksiyonları ve prostat kanseri gibi hastalıklarda PSA değişen miktarlarda kana geçmektedir. Lee ve ark.'nın (144) yaptığı bir çalışmada 18 TB prostatit tanılı hastada, PSA düzeyi ortalama 2,7 ng/mL (min-max: 0,3-31 ng/mL) olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada PSA düzeyi 6 hastada (%33.3) 4 ng/mL'den yüksek bulunmuş ve tedavi sonrası 3 (%50) hastada normal düzeylere gerilediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise, hastaların PSA değerleri ortalama 5,47±6,2 ng/mL (min-max: 0,4-17,4 ng/mL) olarak tespit edildi. Hastaların %50'sinde PSA seviyeleri 4 ng/mL'den yüksekti ve PSA seviyeleri yüksek olan hastaların %67'sinde tedavi sonu PSA değerlerinin normal düzeylere gerilediği görüldü. Bir hastamızda PSA seviyelerinin normal düzeye inmediği gözlemlendi. Fakat bu hastamızda tedavi başlangıcındaki PSA seviyesinin (17,4 ng/mL) çok yüksek olduğu ve tedavi sonu bakılan PSA seviyesinde (4,4 ng/mL) belirgin gerileme olduğu tespit edildi. Ayrıca bu hastanın özgeçmişinde BPH tanısı mevcuttu. PSA düzeylerinde gerileme olumlu bir laboratuvar bulgusu görünmekle birlikte prostat dokusunun diğer hastalıklarından da etkilenmesine dikkat ederek TB prostatit tanısı koymada destek olabileceği düşünülmektedir.

Bayanlarda genital TB sıklıkla endosalpinklerde yerleşir. Buradan hemotojen yolla diğer genital organlara yayılımı sonucu endometriyumda (%50), overlerde (%30), servikste (%5-15) ve vajende (%1) tutulum görülebilmektedir. Hastaların infertilite, menstrüel bozukluklar ve karın ağrısı gibi lokal semptomlar ile başvurduğu görülmüştür (2). *M. tuberculosis* kadın genital organlarını,

özellikle fallop tüplerini etkileyerek infertiliteye neden olur. Her yaş grubunda ortaya çıkabilir, ancak üreme çağındaki (15-45 yaş) kadınlarda daha sık görülür (145). Bir çalışmada infertilite ile takip edilen hastaların laparoskopi ile alınan örneklerinden, TB PZR pozitifliği %86,4 oranında saptanmıştır. Fakat PZR yöntemi ile araştırmanın negatif sonuçlanmasının TB tanısının dışlanmasında yeterli olmadığı bildirilmiştir (146). Hastaların çoğu asemptomatik olabileceği gibi hastalar pelvik ağrı, anormal vajinal akıntı, dismenore ve metroraji gibi menstrüel düzensizlikler ile başvurabilir. Postmenapozal dönemde kanama gibi endometrial maligniteye benzeyen semptomlarla ortaya çıkabilir (147). Bizim çalışmamızda hastaların %50'sinde sadece endometrium tutulumu görülürken, %33,3'ünde serviks, endometrium, fallop tüpleri ve over tutulumu birlikteliği vardı. Hastalarımızın %25'i infertilite şikayeti ile başvurdu. Genital TB kadınlarda infertilitenin önemli sebeplerindedir. Tüberkülozun atipik klinik prezentasyon göstermesi ve tüberküloz tanısı konulmasında yaşanan zorluklar nedeniyle hastalara geç tanı konulabilmektedir. Ayrıca, genç hastalarının infertilite şikayeti ile başvurduğu ve akut faz reaktanlarının (CRP, ESH) normal olduğu gözlemlendi. Ancak 50 yaş üstü hastalarda ise infertilite şikayeti olmadığı ve akut faz reaktanlarında yükselme olduğu saptandı. Bu durum dikkatimizi çekmiş ancak, hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırılama yapılamamıştır. İnfertilite ve menstrüel anormallikler ile başvuran kadın hastalarda özellikle akut faz reaktanları normal olsa bile klinik durumu açıklayacak başka bir hastalık yoksa TB ayırıcı tanıda unutulmamalıdır.

Abdelrub ve ark. (148) yaptıkları çalışmada, genital TB hastalarında TDT'yi %42,6 oranında pozitif bulmuşlardır. Raut ve ark. (149) laparoskopik olarak TB tanısı alan kadın hastaların dâhil edildiği çalışmada, TDT'nin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %55 ve %80 olarak bildirmişlerdir. Hastalarımızın %50'sinde TDT pozitif tespit edildi.

Tüberküloz tanısı kültürde *M. tuberculosis*'in üretilmesi ile doğrulanır. Thangappah ve ark.'nın (150) 72 genital TB hastasını değerlendirildikleri çalışmalarında; genitoüriner TB'da ARB ve kültür pozitifliği %1,3 ve %3,3 olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise ARB ve kültür pozitifliği sırasıyla %1,8 ve %8,8 oranında bulunmuştur (151). Thangappah ve ark.'ları (150) bu

durumu sadece fallop tüplerinin enfekte olması, enfekte olmayan alandan örnek alınması, mikroorganizma sayısının az olması ve endometriumun periyodik olarak dökülmesinden kaynaklanabileceğini bildirmiştir. Çalışmamızda, bir hastanın mikobakteri kültüründe üreme oldu ve ARB negatif saptandı. PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı aranan hasta yoktu. Genital TB düşünülen, hastalar dikkatli bir şekilde muayene edilmeli ve enfeksiyon olan bölgeler iyi tespit edilmelidir. Bu bölgelerden mümkünse bir kaç farklı odaktan örnekler toplanmalıdır. ARB ve mikobakteri kültürü pozitiflik oranlarının düşüklüğü göz önüne alındığında, PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sında aranmasının önemi aşıkardır. Kadın hastalıkları ve doğum, üroloji ve kliniğimizin ortaklaşa düzenleyeceği eğitim toplantılarıyla bu konudaki bilgi düzeyimizin ve şüpheli hastalarda bu testlerin çalışılma oranlarının artırılmasının erken tanıya katkı sağlayacağı düşünüldü.

#### **4. Gastrointestinal sistem tüberkülozu**

Gastrointestinal TB, ETB hastalarının %11'ini oluşturmaktadır. Etkin antitüberküloz ilaçların başlangıcından önce, pulmoner tüberküloz hastaları üzerinde yapılan otopsilerde, bağırsak tutulumu %55-90 oranında görülmüştür. Gastrointestinal TB'de en sık görülen tutulum bölgeleri ileum ve çekumdur; olguların %75'inde görülmektedir. Bağırsak lezyonlarının sıklıkla ülser, striktür ve hipertrofik olduğu görülmüştür. Ülseratif lezyonların skatris yaparak iyileşmesi nedeniyle barsakta darlıklar oluşabilir (152). Filion ve ark. (153) yaptığı çalışmada, hastaların yaş ortalaması 51 (min-max: 20-85) ve %42,8'i erkek, %57,2'si kadın olarak bulunmuştur. En sık tutulan bölgenin %67 ile periton olduğu bildirilmiştir. Rana ve ark.'nın (154) yaptığı çalışmada ise hastaların yaş ortalamasının  $29,6 \pm 14,4$  ve %43'ünün erkek, %57'sinin kadın olduğu bildirilmiştir. Makharia ve ark.'nın (155) yaptığı çalışmada hastaların %90,5'i karın ağrısı, %83'ü kilo kaybı, %69,8'i iştahsızlık, %49'u kabızlık, %41,5'i ateş ve %37,7'si ishal şikâyeti ile başvurmuştur. Başka bir çalışmada ise hastaların %80,6'sının karın ağrısı, %74,6'sının kilo kaybı, %62,7'sinin iştahsızlık, %25'inin kabızlık, %40,3'ünün ateş ve %16,4'ünün ishal şikâyeti ile başvurduğu belirtilmiştir (156). Bizim çalışmamızda ise gastrointestinal sistem TB'ü, ETB olgularının %6'sını oluşturmaktadır. Hastaların yaş ortalaması  $31 \pm 10,2$  olarak bulunmuştur. Olguların çoğunu kadın (%87,5) hastalar oluşturmuştur. Hastalarımız

diğer çalışmalardaki bulgulara benzer şekilde, en sık karın ağrısı (%75), kilo kaybı (%75), iştahsızlık (%100), halsizlik (%87,5), ateş (%87,5) ve bulantı (%75) şikayeti ile başvurmuştur. Genel semptomlarının sıklığının yüksekliği hasta sayımızın az olmasının yanında hasta dağılımlarının farklılığına bağlı olabileceği düşünöldü.

Gastrointestinal TB tanılı hastaların çoğunda laboratuvar testlerinin spesifik olmadığı bildirilmiştir. Filion ve ark.'nın (153) yaptığı çalışmada, hastaların %79'unda ESH'nin genellikle ılımlı bir şekilde yükseldiği ve anemi (%76) olmasına rağmen nadiren lökositoz (%10) göröldüğü tespit edilmiştir. C-reaktif protein seviyesi, hastaların %90,4'ünde yüksek tespit edilmiş ve ortanca değeri 43 mg/L bulunmuştur. Albümin değeri bakılan hastaların %40'ında hipoalbüminemi görölmüş, ancak karaciğer fonksiyon testlerinin %71 hastada normal seviyelerde olduğu görölmüştür. Rana ve ark.'nın (154) yaptığı çalışmada hastaların %87'sinde anemi ve %79,3'ünde ESH yüksekliği görölmüştür. Bizim çalışmamızda ise ESH hastaların %75'inde 20 ile 100 mm/h arasında, %12,5'inde 100 mm/h üzerinde tespit edilmiştir. Gastrointestinal TB tanısı konulan hastalarımızın tümünde CRP (ortalama 37,5 mg/L) yüksekliği tespit edilirken, hiçbir hastada lökositoz saptanmamıştır. Hastaların %50'sinde anemi tespit edilirken, albümin düşüklüğü olan hasta gözlenmemiştir.

Ölkemizde yapılan, TB peritonit tanılı 22 kadın hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, ortalama yaş 36,9 (min-max: 21-68) ve ortalama CA-125 seviyesinin 564,95 U/ml (min-max: 3-2021 U/ml) olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada TB peritonitin, pelvik inflamatuvar hastalık veya over kanseri ile karıştırılabileceği belirtilmiştir (157). Bizim çalışmamızda benzer şekilde, kadın hastaların yaş ortalaması 32,1 (min-max: 20-52) ve ortalama CA-125 seviyesi 311,08 U/ml (min-max: 15-956 U/ml) bulunmuştur. Asit mayisi, batın içi kitlesi olan ve CA-125 seviyeleri yüksek olan hastalar GIS ve GÜS maligniteleri ile karışabilmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda biyopsi yapılarak histopatolojik olarak değerlendirilip, TB ve malignite ayrımı yapılması gerekmektedir.

Alvares ve ark.'nın (158) yaptığı çalışmada histopatolojik inceleme yapılan hastaların %54'ünde granöloom yapıları tespit edilmiştir. Hastaların %5'inde alınan biyopsilerde aside dirençli basiller saptanmıştır. Başka bir

çalışmada histopatolojik inceleme yapılan hastaların %94,7'sinde granülom yapılarının olduğu görülmüştür. (153). Rana ve ark.'nın (154) yaptığı çalışmada ise 192 hastadan 21 (%10,9)'ine biyopsi yapılmış ve hastaların %48'inde kazeifikasyon nekrozu gösteren granümatöz inflamasyon, %33'ünde nekroz olmayan granülom yapıları görülmüştür. Çalışmamızda benzer şekilde histopatolojik inceleme yapılan hastaların %75'inde granümatöz inflamasyon saptanmıştır. Granülom yapılarının %66,7'sinde kazeifikasyon nekrozu görülürken, bir hastada EZN boyaması yapılmış ve aside dirençli basil görülmemiştir.

Chow ve ark.'nın (159) yaptığı çalışmada, periton mayide ARB pozitifliği %5'ten daha az oranda bulunmuştur, ancak mikobakteri kültürü yapılan hastaların %40'ında üreme tespit edilmiştir. Tüberküloz peritonit tanılı 26 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada hastalardan alınan asit mayisinde ARB pozitifliği %3,8 ve mikobakteri kültüründe üreme %7,6 oranında bildirilmiştir (160). Diğer bir çalışmada ise hastalardan alınan 1 litre asit mayi kullanılarak yapılan mikobakteri kültürlerinin %83'ünde üreme tespit edilmiştir (161). Tüberküloz peritonit tanısında diğer bir seçenek PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sının asit mayide aranmasıdır. Bir çalışmada duyarlılığının %87,5 olduğu bildirilmiş ve tanı için güvenilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir (162). Amarapurkar ve ark.'nın (163) çalışmasında, intestinal tüberküloz tanısında PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sının aranmasının özgülüğü %95 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda TB peritonit tanısı ile takip edilen 4 hastanın periton mayiden alınan örneklerinden mikobakteri kültürü yapılarak, ARB aranmıştır. Bir hastada (%25) ARB pozitifliği tespit edilmiştir. Başka bir hastanın (%25) kültüründe *Mycobacterium tuberculosis complex* üremiştir. Kültürde üreme olan hastanın periton mayisinden PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı aranmış ancak saptanmamıştır. Peritonit hastalarında TB ayırıcı tanıda unutulmamalıdır. Asit mayi de ARB pozitifliği ve kültürde mikobakteri üremesi TB tanısında altın standarttır, fakat duyarlılıklarının düşük olması dezavantajdır. Bundan dolayı özellikle tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde asit etyolojisi araştırılan hastalarda daha invazif girişimlerden önce asit mayide PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı aranması, alınabilen en fazla miktardaki asit mayide ARB



aranması ve mikobakteri kültürü yapılması unutulmamalıdır. Bu yöntemlere ek olarak periton mayisi mutlaka histopatolojik olarak da incelenmelidir. Tanı konulamayan hastalarda peritoneal biyopsi yapılarak histopatolojik inceleme yapılması gereklidir.

Chow ve ark. (159) çalışmalarında periton mayisinde hücre sayımı yapılan hastaların %40'ında  $>250 /\text{mm}^3$  PMNL saptadıklarını ve başlangıçta spontan bakteriyal peritonit ile karışabileceğini bildirilmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise periton mayisinden yapılan hücre sayımında ise lenfosit hakimiyeti gözlenmiştir. TB peritonitte, periton mayisinde hakim hücre tipi lenfosit olarak bilirse de hastalığın dönemine göre farklı hücre tipleri hakim olabilmektedir. Dolayısıyla periton mayi analizinde hücre artışı olan hastalarda ayırıcı tanıda TB'da düşünülmalıdır.

Quantiferon testinin, ekstrapulmoner TB için tanı değeri düşüktür. Bir meta-analizde; 1711 ETB hastasında quantiferon testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %72 ve %82 olarak bildirilmiştir (164). Crohn hastalığından bağırsak TB'unun ayırıcı tanısında klinik yararlılığının araştırıldığı bir başka meta-analizde, düşük duyarlılık %74, fakat %87'lik tatmin edici bir özgüllük bulunmuştur. (165). Bizim çalışmamızda ise iki hastada quantiferon testi çalışılmış, bir (%50) hastada pozitif bulunmuştur. Rana ve ark.'nın (154) çalışmasında TDT hastaların %84,8'inde pozitif saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise TDT pozitifliği %62,5 hastada görülmüştür. GİS TB tanılı hastalar karın ağrısı, ateş, kilo kaybı, ishal gibi özgül olmayan şikayetler ile başvurabilir. Ayrıca hastalarda tümör markerı olan CA-125 seviyelerinin de yüksek olması nedeniyle tanıda chron hastalığı ve GİS maligniteleri ile karışabilir. Klinik ve görüntüleme yöntemlerinde şüphe olan hastalardan biyopsi alınması ve basilin gösterilmesi önemlidir. Tüberküloz bölgemizde endemik görülmesi nedeniyle özgül olmayan ve inatçı GİS semptomları ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında akılda tutulmalı ve gerektiğinde tanıya yönelik ileri tetkikler istenmelidir.

## **5. Tüberküloz mastit**

Meme tüberkülozu nadir görülen ekstrapulmoner tüberküloz formudur. Meme tüberküloz vakası ilk olarak 'Sir Astley Cooper' tarafından 1829'da memenin kabarık şişmesi olarak tanımlanmıştır (166). Hindistan'da

yapılan bir çalışmada TB mastitin, ETB olgularının %4'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (167). Genellikle üreme çağındaki (20-40 yaş) kadınları etkilediği tespit edilmiştir (168, 169). Tanrikulu ve ark. (170) 2004 ile 2008 yılları arasında 27 TB mastit olgusunu inceledikleri çalışmada yaş ortalaması  $31,5 \pm 8,4$  olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların şikayetleri incelendiğinde %48,1'i memede şişlik, %18,5'de memede ağrı, %40,7'de memede kitle oluşumu ve fluktuasyon ile başvurduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, hastaların %26'sı meme ağrısı nedeniyle başvurmuştur (169). Yapılan çalışmalarda hastaların %10'undan azında geçirilmiş TB öyküsü olduğu bildirilmiştir (170, 171). Bizim çalışmamızda TB mastit, ETB olgularının %5'ini oluşturdu. Yaş ortalaması  $36,2 \pm 6,5$  idi. Hastaların %85,7'si memede şişlik şikâyeti ile başvurdu. Hastalarımızın birinde (%14,2) ailede geçirilmiş TB öyküsü vardı. Tüberküloz mastit olgularının düşüklüğü, meme bezi dokusunun *M. tuberculosis*'in çoğalmasına ve canlı kalmasına dirençli olmasına bağlanılmıştır.

Harris ve ark.'nın (169) yaptığı bir araştırmada meme dokusunda, sıklıkla tek taraflı solit bir kitlenin olduğunu, memenin orta veya üst dış kadranında yer aldığını, katı, düzensiz ve bazen kas, deri veya göğüs duvarına yapışık olabileceğini bildirilmişlerdir. Elli iki TB mastit olgusunun dâhil edildiği başka bir çalışmada, olguların %40,3'ünde aksiller lenfadenopati görülmüştür (171). TB mastit tanılı 5 olgunun sunulduğu başka bir çalışmada hastaların tümünde tek taraflı tutulum bildirilmiştir (172). Bilateral tutulum veya birden çok kitle varlığı (%3) nadiren görülmüştür (173). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %14,2 (1)'sinde bilateral aksiller LAP, %28,3 (2)'ünde ise aynı bölgedeki aksillada LAP izlendi. Hastalarımızın %57,5 (4)'ünde lenfadenopati saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda hastaların %71,4'ünde tek taraflı abse tespit edilmiştir.

Tüberküloz mastit tanısı için altın standart, basilin EZN boyama yöntemi ile gösterilmesi veya mikobakteri kültüründe üretilmesidir. Ancak, EZN boyamada ARB nadir olarak tespit edilmektedir. Histopatolojik inceleme en yaygın kullanılan tanı yöntemidir (174). Khurram (175) ve Kalaç (172) yaptıkları bir çalışmalarında TB mastit hastalarının hiçbirinde ARB pozitifliği bildirmemişlerdir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastaların %96'sında histopatolojik inceleme sonucu ile TB tanısı konulmuştur (171). Yapılan bir

çalışmada PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılmış ve hastaların %50'sinde pozitif bulunmuştur (175). Bizim çalışmamızda hastaların tümüne histopatolojik olarak tanı konulmuştur. Hastalarımızın hepsinde alınan örneklerin histopatolojik incelemesi, kazeifikasyon nekrozu olmayan granümatöz inflamasyon şeklinde raporlanmıştır. İki hastadan örnek alınarak ARB aranması, mikobakteri kültürü yapılmış ve PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı aranmıştır. Hiçbir hastada ARB pozitifliği, TB PZR pozitifliği saptanmamış ve mikobakteri kültüründe üreme olmamıştır. Bakteriyolojik olarak tanı konulamamasının nedeni meme bezi dokusunun basilin çoğalmasına dirençli olması ve enfeksiyonun az miktarda basil ile oluşmasına bağlı olabilir. Memede abse tespit edilen hastalarda ARB negatif olması ve mikobakteri kültüründe üreme olmaması TB tanısını dışlamamaktadır. Bu nedenle memede şişlik ve abse olan hastalarda mutlaka histopatolojik inceleme yapılmalıdır.

#### **6. Santral sinir sistemi tüberkülozu**

*Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu santral sinir sistemi tüberkülozu (SSS TB) tüm tüberküloz vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturmasına rağmen yüksek bir mortaliteye ve ileri seviyede bir nörolojik morbiditeye sahip olmaktadır (176). CDC verilerine göre SSS TB'ü, ETB vakalarının %4,5'ini oluşturmaktadır (123). Lee ve ark.'nın (177) yaptığı çalışmada ise hastaların %75,6'sını erkek, %24,4'ünü kadın hastalar oluşturmuştur. Başka bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 33 (min-max: 14-87) ve kadın/ erkek oranı eşit bulunmuştur (178). Çin'de yapılan SSS TB'ü tanı 45 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların yaş ortalaması 46 (min-max: 20-85), erkek ve kadın hasta oranları sırasıyla %66,7/ %33,3 bulunmuştur (179). Bizim çalışmamızda santral sinir sistemi TB'ü, ETB vakalarının %4'ünü oluşturmuştur. Hastaların yaş ortalaması 36,4±15,8 ve %60'ı erkek, %40'ı kadın hastadan oluşmaktaydı.

Bir değerlendirme çalışmasında hastaların en sık ateş (%100), baş ağrısı (%64,4), bulantı-kusma (%60) ve bilinç bulanıklığı (%24,4) şikâyetleri ile başvurduğu görülmüştür. Hastaların %86,7'sinde ense sertliği, %40'ında kernig ve brudzinski fenomeni, %33,3'ünde kranial sinir paralizisi saptanmıştır (179). Bizim hastalarımızda benzer şekilde en sık ateş (%80), baş ağrısı (%80), bulantı (%60) ve kusma (%60) ile başvurdu. Fizik muayene bulguları incelendiğinde

hastaların %80'sinde ense sertliği, %40'ında kernig ve brudzinski fenomeni pozitif bulunmuştur.

Santral sinir sistemi tüberkülozu tanısı konulan hastaların çoğunda laboratuvar testlerinin spesifik olmadığı bildirilmiştir. Erdem ve ark. (180) yaptığı çalışmada hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde lökosit sayısı ortalama  $9,5 \pm 4,3$  (min-max: 1-27,3)  $\times 10^3/\text{mm}^3$ , ESH ortalama  $43,7 \pm 26,4$  (min-max: 2-140) mm/h olarak bulunmuştur. BOS bulguları incelendiğinde; lökosit sayısı ortalama  $320 /\text{mm}^3$ , BOS glukozunun kan glukozuna oranı 0,28, protein değeri ortalama 307 mg/dL olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise BOS bulguları incelendiğinde lökosit sayısı ortalama  $303 /\text{mm}^3$ , glukoz değeri ortalama 38,3 mmol/L (Hastaların %92,5'inde BOS glukozunun kan glukozuna oranı 2/3'den az bulunmuş.), protein değeri ortalama 170 mg/dL olarak bulunmuştur (181). Çalışmamızda hastalarımızın laboratuvar bulguları incelediğinde lökositoz tespit edilmedi (lökosit sayısı ortalama  $7,5 \pm 3,3 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) ve ESH değerlerinde hafif yükselme görüldü (ESH ortalama  $34 \pm 18$  mm/h). Çalışmamızda hastalardan alınan BOS örneklerinde, lökosit sayısı ortalama  $460 /\text{mm}^3$ , BOS glukozunun kan glukozuna oranı 0,52 ve protein değeri ortalama 180 mg/dL olarak bulundu. Çalışmamızdaki hastaların BOS proteini ve hücre sayısı incelendiğinde diğer çalışmalar ile benzer olduğu görüldü. Ancak, BOS glikozunun kan glukozuna oranı hastaların %50'sinde 2/3'ün altında olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca SSS tüberkülozu tanısı alan hastalarımızda başlangıçta PMNL hakimiyeti olup sonra lenfosit hakimiyetine dönüşmüştür. Bu durum hastalığın başlangıç dönemlerinde farklı hücre morfolojisi ile karşımıza çıkabileceğini göstermektedir. Tedavi başladıktan sonra özellikle yanıt alınamayan veya yavaş yanıt alınan menenjitli hastalarda kontrol LP yapılarak BOS bulgularında düzelmenin gösterilmelidir. Aksi takdirde tüberküloz menenjit gibi ayırıcı tanılar gözden kaçabilir.

Türkiye'den 88 SSS TB'lu hastanın incelendiği çalışmada, BOS örneklerinde mikobakteri kültürü, ARB ve PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılmıştır. Hastaların %20,9'unda ARB pozitifliği, %82,9'unda BOS kültüründe *Mycobacterium tuberculosis complex* üremesi ve %44,4'ünde PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA pozitifliği saptanmıştır (178). Santral sinir sistemi TB'unun tanısı için kullanılan PZR yönteminin duyarlılığı %56 ve

özgüllüğü %98 olarak bildirilmiştir (54). Bizim çalışmamızda 4 hastanın BOS örneğinden ARB aranmış, 3 hastanın BOS örneğinde mikobakteri kültürü ve PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılmıştır. Hastaların %50'sinde ARB pozitifliği ve %33,3'ünde TB PZR pozitifliği saptanmıştır. BOS örneklerinin hiçbirinde mikobakteri kültüründe üreme olmamıştır. Hastalarımızın bize başvurmadan önce başka merkezlere başvurması ve bu merkezlerde verilen nonspesifik antibiyotikler kültür sonuçlarımızı negatif yönde etkilemiş olabilir.

Santral sinir sistemi TB'ü tanısı konulan hastalar için TDT pozitifliği; Kilpatrick ve ark.'nın (182) çalışmasında %10-20, Mahadevan ve ark.'nın (183) yaptığı çalışmada ise %50 oranında bulunmuştur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise hastaların %67,8'de TDT pozitifliği tespit edilmiştir (184). Bizim çalışmamızda TDT pozitifliği %20 gibi düşük düzeyde saptanmıştır.

Tayvan'da yapılan bir araştırmada, 1997 ve 2001 yılları arasındaki TB nedeniyle ölümlerin %1,5'inin SSS TB'una bağlı olduğu bildirilmiştir (185). Başka bir çalışmada mortalite oranı %6 bulunmuştur (178). Yaşlılık, bilinç bozukluğu, EEG'de orta/ şiddetli anormallik, hidrosefalinin varlığı, BOS protein seviyelerinin yüksekliği ve BOS'ta lökosit sayısının fazla olması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (179). Çalışmamızda SSS TB'ü tanısıyla takip edilen bir hasta kaybedildi. Mortalite oranı ETB vakalarının içinde %0,8 ve SSS TB'ü vakalarının içinde %20 olarak saptanmıştır. Ölen hasta ile yaşayan hastalarımızın BOS bulguları karşılaştırıldığında (hücre sayısı ve hakim hücre, protein, BOS glikozu/kan glikozu oranı) anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sadece PZR yöntemi ile direnç saptanmış, mikrobiyolojik olarak üreme olmadığından diğer antitüberküloz ilaçlarına dirençli olup olmadığı değerlendirilememiştir. Hastanın kaybı dirençli *M. tuberculosis* ile enfekte olmasına bağlanmıştır.

## **7. Miliyer tüberküloz**

Miliyer tüberküloz, *M. tuberculosis*'in lenfo-hematojen yayılması ile gelişir ve TB'un nadir görülen bir formudur (186). Miliyer TB, iki veya daha fazla komşu olmayan organın eş zamanlı tutulumu ile karakterizedir (35). 1986'da ABD'de TB'lu 22506 hastanın 289'unda (%1) miliyer TB tespit edilmiştir (187). Hastalar, çeşitli organ sistemlerin tutulumunu gösteren semptom ve bulgularla başvurmuştur. Hussain ve ark.'nın (188) yaptığı çalışmada miliyer TB,

tüberkülozlu yetişkin hastaların %10-30'unda tanımlanmıştır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada miliyer TB oranı %14 ve hastaların yaş ortalaması 41 (min-max: 16-76) bulunmuştur (189). Bizim çalışmamızda milier TB, %4 görüldü. Hastaların yaş ortalaması 65 ve kadın erkek oranı eşit bulundu. Bu da, özellikle bölgemizde 65 yaş ve üstü hastalarda miliyer TB aranması gerekliliğini desteklemektedir.

Endemik alanlarda bile, miliyer tüberküloz tanısını koymak zor olmaktadır. Klinik semptomların spesifik olmaması, akciğer radyografilerinde klasik miliyer değişikliklerin her zaman oluşmaması ve atipik tutulumlara sık rastlanması nedeniyle, miliyer TB tanısını koymak için yüksek bir klinik şüphe ve tanı testlerine sistematik yaklaşım gerekmektedir (190). Mert ve ark.’nın (189) 38 hastayı değerlendirdiği çalışmasında; hastaların tamamı ateş, halsizlik-güçsüzlük, kilo kaybı ve gece terlemesi şikâyetleri ile başvurmuştur. Çalışmamızda da, hastalar en sık halsizlik, terleme, ateş, öksürük ve balgam şikayetleri ile başvurmuştur.

Miliyer TB’li hastalarda; kronik hastalık anemisi, lökositoz, lökopeni, lökomoid reaksiyonlar ve trombositopeni gibi hematolojik ve biyokimyasal anormallikler görülebilir. Bu hastalarda ESH genellikle yükselmiştir (190). Bizim çalışmamızda da hastaların tümünde ESH yüksekliği, %50’sinde lökositoz mevcuttu. Anemi tespit edilen hasta yoktu.

Miliyer TB tanısında akciğer, karaciğer, kemik iliği ve lenf düğümleri gibi organların ikisinde granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi tanıda yardımcıdır. İki seri çalışmada yapılan transbronşiyal biyopside, histopatolojik incelemede sırasıyla %63 ve %75 granülom yapıları tespit edilmiştir (47, 191). Başka bir çalışmada olguların %85’inde akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde granülom yapıları tespit edilmiştir (189). Bizim çalışmamızda bir (%25) hastada plevra ve üriner sistemde granülom yapıları tespit edildi. İki (%50) hastada mikobakteri kültüründe üreme olmasına rağmen histopatolojik incelemede granülom yapıları saptanmadı, kronik iltihabi infiltrasyon görüldü.

Miliyer TB tanılı hastalarda TDT’nin anerjik görülme sıklığı, akciğer TB’u ve ETB hastalarına göre daha fazla oranda bulunmaktadır. Başarılı bir tedaviden sonra TDT’nin anerjik durumdan pozitif duruma dönüşümünün meydana gelebileceği bildirilmiştir (190). Yapılan çalışmalarda, miliyer TB tanılı hastalarda

TDT'nin anerjik saptanma oranı sırasıyla %74 ve %70 olarak görülmüştür (189, 192). Hastalarımızın tümünde TDT pozitifliği saptanmış olup, 2 hastada mikobakteri kültüründe üreme tespit edilmiştir. Bir hastada ise iki komşu olmayan doku biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde kazeifikasyon nekrozu gösteren granülom yapılarının görülmesi ile tanı konulmuştur. Özellikle ileri yaşlarda TB'nin, miliyer seyir gösterebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle herhangi bir organda TB tanısı konulan hastalar diğer organların tutulumu açısından da dikkatlice taranmalıdır.

Miliyer TB'a bağlı ölüm yaklaşık %25-%30 oranında görülmektedir (193). Mortalite; yaş, mikobakteriyel yük, kemoterapi başlangıcındaki gecikme, lenfopeni, trombositopeni, hipoalbüminemi ve artmış karaciğer transaminazları gibi hastalığın ciddiyetini gösteren laboratuvar belirteçleriyle ölüm oranı güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (47, 191). Çalışmamızda mortal seyreden hasta olmamıştır.

## **7. Diğer organ tüberkülozu**

Plevral tüberküloz, ETB'un sık görülen (%20) bir klinik türüdür ve dünya çapında plevral efüzyonun en yaygın nedeni olarak bilinmektedir (194). Plevral sıvıda direkt boyamada basil gösterilme oranı düşüktür. Plevral sıvıda *M. tuberculosis* üretilme oranı %25-30 olarak bildirilmiştir (64). Conde ve ark.'nın (195) plevral TB tanılı 84 hasta ile yaptıkları çalışmada; vakaların %12'sinde ARB pozitifliği ve %52'sinde mikobakteri kültüründe üreme saptanmıştır. ADA, monosit-makrofaj aktivasyonunun bir enzim markerıdır. Plevral TB tanısında ADA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü 33 ile 79 IU/L arasındaki cut-off değerleri kullanıldığında %89-100 olarak bildirilmiştir (196). Hastanemizde akciğer tüberkülozu ve plevral efüzyonu olan hastaların ağırlıklı olarak göğüs hastalıkları kliniğinde takip edilmesi nedeniyle plevra TB'u tanısı alan bir (%0,8) hastamız vardı. Bizim olgumuzdan alınan plevral mayiden mikobakteri kültüründe üreme saptanmamıştır ve ARB negatif olarak sonuçlanmıştır. Ancak, plevral mayide ADA değeri 144 IU/L olarak sonuçlanması nedeniyle plevral TB tanısı konmuş ve tedavi ile hasta iyileşmiştir.

Tüberküloz perikardit, otopsi yapılan tüm tüberküloz vakalarının yaklaşık %1'inde ve pulmoner tüberküloz olgularının %1-2'sinde saptanmıştır (197).

Tüberküloz perikarditte mortalite %26 oranında bildirilmiştir. Bu sebeple erken tanı ve tedavi önemlidir. (198). Perikardiyal biyopsinin tanısal duyarlılığı %10 ile %64 arasında değişmekte ve normal bir perikardiyal biyopsi sonucu tüberküloz perikarditi dışlamamaktadır (199). Tüberküloz perikardit tanısında perikard sıvısında PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sının aranması önerilmektedir (200). Cegielski ve ark. (201) tüberküloz perikardit tanılı hastalardan alınan 28 perikardiyal mayi örneğinin 14'ünde (%50) PZR pozitifliği tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bir hastaya (%0,8) TB perikardit tanısı konuldu. Hastamıza TB tedavisi başlamadan önce perikardit nedeniyle 3 hafta nonspesifik antibiyoterapi uygulanmıştı. Hastaya perikardiyal biyopsi yapıldı ve histopatolojik incelemede akut iltihabi reaksiyon görüldü. Perikardiyal mayiden mikobakteri kültürü, ARB aranması ve PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılmıştır. ARB negatif ve PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı pozitif saptanmış, ancak mikobakteri kültüründe üreme olmamıştır. Hastaya nonspesifik antibiyoterapinin 3. haftasında TB PZR sonucu pozitif saptanması üzerine antitüberküloz tedavi başlanmış olup hasta iyileşmiştir.

*M. tuberculosis*'in ağız yapılarına yerleşimi nadir görülür. Tüm ETB enfeksiyonlarının %0.1-5'ini oluşturur (202). Oral TB, ağız mukozasının herhangi bir yerinde olabilir, ancak en sık dil tutulumu görülür. Tutulum gösteren diğer bölgeler damak, dudaklar, bukkal mukoza, gingiva, palatin, tonsil ve ağız tabanı olabilmektedir (203). Tonsil tüberkülozu son derece nadir görülen bir klinik formdur (204). Hastalar en sık boğaz ağrısı şikayeti ile başvurmakla beraber boyunda şişlik, öksürük, yutma güçlüğü, ağız içinde ülser yara ve beyaz lekeler gibi şikayetlerde görülebilir (205). Das ve ark. (206) tekrarlayan boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve kilo kaybı şikâyetiyle başvuran 76 yaşında bir hastaya tonsil TB tanısı koymuşlardır. Hastanın fizik muayenesinde bilateral servikal lenfadenopati ve laboratuvar bulgularında sadece anemi olduğu bildirilmiştir. Hastaya bilateral tonsillektomi yapılmış ve rezeke edilen doku histopatolojik olarak incelenmiş. Histopatolojik incelemede germinal merkezli lenfoid folliküller, langerhans ve yabancı cisim dev hücreleri bulunan, kazeifikasyon nekrozu gösteren epitelioid granülomlar görülmüş ve ziehl neelsen boyamada ARB görülmediği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada histopatoloji örneklerinin sadece %7,8'inde ARB pozitifliği



tespit edilmiştir (202). TB tonsillit tanısı konulan hastamız boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü şikayeti ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde servikal LAP mevcuttu ve tonsiller hipertrofikti. Hasta serumundan tularemi mikroaglutinasyon testi ve brucella standart tüp aglutinasyon testi çalışılmış olup iki testte negatif olarak sonuçlanmıştır. Hastaya tonsillektomi yapılarak alınan doku örneği histopatolojik olarak incelenmiş kazeifikasyon nekrozu gösteren granülom yapıları görülmüştür. Quantiferon testi çalışılmış ve pozitif sonuçlanmıştır.

Tüberküloz sinüzit tanısı konulan hastamız ise burun akıntısı ve geniz akıntısı şikâyeti ile başvurdu. Hastaya 'endoskopik sinüs cerrahisi + septoplasti + caldwell luc' operasyonu yapıldı ve hastada operasyon sonrası oroantral fistül gelişti. Operasyon sırasında maksiller sinüsten alınan örnekten histopatolojik inceleme yapılmıştır. Histopatolojik incelemede nekroz alanları, nekrotik materyal içerisinde çok sayıda basil ve nekroz alanları etrafında kazeifiye granülom yapılarına rastlanmıştır. Fistül bölgesinden alınan örnekten mikobakteri kültürü yapıldı ve ARB arandı. Hastanın kültüründe *Mycobacterium tuberculosis complex* üremiş ve ARB pozitif saptanmıştır. Hastamızda TDT' de pozitif olarak sonuçlanmıştır. Hastalarımız antitüberküloz tedavi ile iyileşmiştir.

Kutanöz tüberküloz, gelişmiş ülkelerdeki ekstrapulmoner tüberküloz vakalarının %0,5-2'sini oluşturan nadir görülen bir klinik formdur (207). Gelişmiş ülkelerde tüberkülozun en sık rastlanan deri lezyonu lupus vulgaris, gelişmekte olan ülkelerde ise skrofulodermadır (208). Sıklıkla gövde ya da ekstremitelerde bulunan tekli veya çoklu lezyonlar olarak görülür. Başlangıçta, eritemli, ağrısız, dalgalanan subkütan nodüller gözlenebilir. Bazen fistülize olup pürülan akıntı gelişebilir (209). Vashisht ve ark. (210) örnek alınan vakaların %18,4'ünde ARB pozitifliği ve %10,7'sinde mikobakteri kültüründe üreme saptamışlardır. Bir olgumuzda, 64 yaşında kadın hasta yaklaşık 8 ay önce sağ elinde travma sonrası şişlik gelişmiş. Hastanın sağ eline yaklaşık 3 ay atel takılmış. Eldeki ödemde gerileme olmaması üzerine hasta opere edilmiş. TDT pozitif saptanan hastada operasyon esnasında alınan materyalin histopatolojik incelemesinde granülom yapıları görülmüş ve EZN boyamasında ARB pozitifliği saptanmıştır.

Olgularımız arasında literatürde rastlanılmayan tüberküloz kondrit tanısı konulan bir hasta bulunmaktaydı. Ek hastalığı olmayan 54 yaşında erkek hasta sol

kulakta ağrı, kızarıklık ve şişlik şikâyeti mevcuttu ve hastaya relaps polikondrit ön tanısı ile metotreksat tedavisi başlanmıştı. Tedaviye rağmen şikâyetlerinde ve klinik bulgularda gerileme olmaması üzerine sol kulak kıkırdak dokusundan biyopsi yapılmış. Histopatolojik incelemede nekroz olmayan granülom yapılarının yanısıra, langerhans tipi dev hücreler görülmüştür. TDT ve quantiferon testi de pozitif saptanmıştır. Hastaya antitüberküloz tedavisi başlanılmış ve hasta iyileşmiştir.

Tiroid tüberkülozu, tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde bile nadir görülen klinik formdur ve olgu sunumları şeklinde yayınlar bulunmaktadır (211). Ülkemizde yayınlanan olgu sunumunda, 42 yaşında bayan hasta total tiroidektomi sonrası boyunda şişlik ve akıntı şikâyeti ile başvurmuş. Boyundaki akıntıdan alınan sürüntü materyalinin incelemesinde ARB görülmemiş ama, mikobakteri kültüründe üreme olduğu bildirilmiştir. Hastaya tiroidektomi yapılmış, alınan materyalin histopatolojik incelemesinde ‘lenfositik tirodit ve minimal nekrozlaşma gösteren granümatöz iltihap’ saptanmıştır (212). Başka bir olgu sunumunda, 43 yaşında bayan hastada rutin kontrollerde tiroid USG’de ‘17 mm olan bir izoekoik katı kistik nodül’ tespit edilmiştir. Bu nedenle, hastaya sol hemitiroidektomi yapılmıştır. Alınan materyalin histopatolojik incelemesinde ‘kazeifikasyon nekrozu gösteren granülom yapıları ve multinükleer dev hücreler’ görülmüştür. Ayrıca alınan dokudan PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA’sı aranmış ve pozitif olarak sonuçlanmıştır (213). Bizim olgumuz, 42 yaşında bayan hasta 5 yıl önce total tiroidektomi yapıldıktan sonra başlayan ve ara ara tekrarlayan boyunda akıntı şikâyeti ile başvurdu. Hastaya yapılan MRG’de trakeadan cilde uzanan fistül tespit edildi. Hasta opere edilip fistül traktı diseksiyonu yapılmış ve alınan doku örneğinin histopatolojik incelemesinde kazeifikasyon nekrozu gösteren granülom yapıları saptanmıştır. Quantiferon testi negatif olarak sonuçlanmıştır. Hastaya tiroid TB’u tanısı konulmuş ve HRZE tedavisi başlanmıştır. Tedavi sonunda hastanın fistül traktı kapanarak akıntı kesilmiş ve hasta iyileşmiştir.

Tüberküloz insidansının tekrar yükselmeye başlaması, *M. tuberculosis* suşları arasında çoklu ilaç direnci gösteren izolatların 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 (214). Bizim çalışmamızda mikobakteri kültüründe üreme olan 15 hastaya antibiyotik duyarlılık testi çalışılmıştır. Bir (%6,6) antibiyogram sonucunda rifampisin ve izoniyazid direnci tespit edilmiştir. Hastalardan alınan örneklerin 18'inde PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılmış ve 8 örnekte pozitif saptanmıştır. TB PZR pozitifliği saptanan bir örnekte (%12,5) *M. tuberculosis* DNA'sında rifampisin direnç geni saptanmıştır.

Tüberküloz tedavisinin en önemli yan etkilerinden biri olan hepatotoksisite sıklığı %1-10 oranında görülebilmektedir (215). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hepatotoksisite insidansının %0,8-18 arasında olduğu bildirilmiştir (216). Başka bir çalışmada ise 1443 hastanın 116 (%7,3)'sında hepatotoksisite geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda tedavinin ortalama 20. gününde hepatotoksisite geliştiği ve ortalama 14 gün sürdüğü belirtilmiştir (217). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer oranda hastaların %9,6'sında hepatotoksisite gelişmiştir. Hepatotoksisite gelişme zamanı ortalama  $40,3 \pm 60,9$  gün olmasına rağmen tedavinin kesilmesini gerektirecek boyutta toksisite gelişme zamanı  $14,8 \pm 11,3$  gün olduğu gözlemlendi. Ayrıca ürik asit yüksekliğinin de ilk 2 hafta içinde gözlemlendiği saptandı. Bu nedenle antitüberküloz tedavi alan hastalara ilk 2 hafta doktor gözetiminde tedavi verilmesine ve hepatotoksisite, ürik asit yüksekliği açısından yakın takip edilmesine kanaat getirildi.

Sonuç olarak, tüberküloz, tüm organ ve dokuları tutabilen önemli bir sağlık problemidir. Etkili bir şekilde tedavi edilebilmesine rağmen geriatrik hasta sayısının artması, ileri yaşta diyabet, kronik böbrek hastalığı, akciğer hastalıkları, artan HIV insidansı, immün sistemin zayıflaması gibi nedenlerden dolayı TB insidansı artmaktadır. Risk faktörleri bulunan hastalarda var olan LTBE'nin aktive olabileceği unutulmamalıdır. Tüberkülozun erken tanı ve tedavisi; hastanın iyileşmesinin yanı sıra tüberküloz ile mücadelede enfeksiyonun toplumdaki diğer bireylere bulaşmasını da engellediği için önemlidir.

Tüberküloz lenfadenit ekstrapulmoner tüberkülozun en yaygın formudur. Sağlık kuruluşuna geç başvuran hastalarda lenfadenopati cilde fistülize olabilir. Lenfadenopatili hastaların ayırıcı tanısında tüberküloz mutlaka akılda tutulmalıdır. Cilde fistülize olmayan hastalarda örnek alınarak basilin gösterilmesi ve kültürde üretilmesi güç olmaktadır. Bundan dolayı lenfadenopatili hastalarda tanı sıklıkla

histopatolojik inceleme sonucunda konulmaktadır. Ayrıca antitüberküloz tedavisi başlanılan hastalarda paradoksal yanıt gelişebileceği unutulmamalı ve tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir.

Tüberküloz, kas-iskelet sisteminde en sık vertebral bölgeyi tutar. Ayrıca artrit, fasiit, psoas apsesi ve vertebra dışı osteomyelitte de neden olabilir. Bu hastalar sıklıkla ağrı ve fonksiyon kısıtlılığı ile başvurmaktadır. Ayırıcı tanıda mekanik nedenlere, nonspesifik enfeksiyonlara ve tüberküloz enfeksiyonuna yönelik hastalara görüntüleme (MRG vs.) yapılmalıdır. Vertebral bölgenin tutulumlarında örnek alınmasında yaşanan problemler nedeniyle çoğunlukla bakteriyolojik olarak tanı konulabilmesi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle quantiferon testi ve TDT'nin tüberküloz tanısında önemi artmaktadır. Bölgemizde TB endemik olarak görüldüğü için klinik ve radyolojik olarak şüpheli hastalarda quantiferon testi ve TDT pozitifliği ile antitüberküloz tedavisi başlanması düşünülebilir.

Üriner TB'da, idrar miktarının artırılması veya farklı günlerde en az 3 defa idrar alınması ile ARB pozitifliği ve mikobakteri kültüründe üreme ihtimali artırılabilir. PZR yönteminin TB tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Bizim çalışmamızda idrarda PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılan hasta yoktu. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, steril piyüri tespit edilen hastalarda üroloji ile bir konsensus oluşturulmalıdır. Bu hastalarda idrarda ARB aranması ve mikobakteri kültürüne ek olarak PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılmalıdır.

Genital TB kadınlarda infertiliteye neden olabilmektedir. Tüberküloz genital organların tutulumu sonucu yapışıklık veya menstrüel anormallikler yaparak infertiliteye neden olmaktadır. Hastalar bu şikâyetlerle sıklıkla kadın hastalıkları ve doğum uzmanına başvurmaktadır. Bu nedenle kadın hastalıkları ve doğum uzmanının tüberküloz hakkında yeterli bilgisi olmalıdır. Ayrıca tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde infertilite ve menstrüel anormallikler ile başvuran hastaların ayırıcı tanılarında TB unutulmamalıdır.

GİS TB tanılı hastaların şikâyetlerinin nonspesifik olması nedeniyle ayırıcı tanıda chron hastalığı ve GİS maligniteleri ile karışabilir. Tanıda ARB aranması, mikobakteri kültürü yapılması ve biyopsi yapılarak alınan örneğin histopatolojik

incelemesi önemlidir. Ancak invazif girişimsel işlemlerden önce mümkünse en az 1 lt asit mayi alınması daha sonra asit mayi santrifüj edildikten sonra yoğunlaşan kısımdan PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sı araştırılması gerektiği kanaatindeyiz. Bölgemizin tüberküloz için endemik olması nedeniyle özellikle tanı konulamayan asit etyolojisi araştırılan hastalar başta olmak üzere asiti bulunan tüm hastalarda bu hususlara dikkat edilmesi gerektiğinden gastroenteroloji kliniğiyle ortaklaşa eğitim toplantısı düzenlenmeli ve TB peritonit ile ilgili farkındalık artırılmalıdır.

Tüberküloz mastitte meme az miktarda basil ile enfekte olmaktadır. Bu nedenle bakteriyolojik testlerin duyarlılığı düşüktür. Çalışmamızda da görüldüğü gibi hastalar sıklıkla meme de şişlik şikayeti ile başvurmaktadır. Bu nedenle TB mastitiden şüphelenilen hastalarda diğer lezyonlar ile ayırıcı tanısını da yapabilmek için biyopsi ile örnek alınmalı ve histopatolojik inceleme yapılmalıdır.

Tüberküloz menenjitte erken tanı ve tedavi prognozu etkileyecek en önemli parametre olduğundan hasta ilk değerlendirdiğinde menenjit şüphesi olan durumda kontrendikasyon yok ise lomber ponksiyon yapılarak BOS örneği alınmalıdır. EZN boyama ile basilin gösterilmesi veya mikobakteri kültüründe üreme ile kesin tanı konulmasına rağmen negatif olması ekarte ettirmektedir. SSS tüberkülozunun mortalitesi çalışmamızda ve diğer çalışmalarda da görüldüğü üzere yüksektir. Bu nedenle SSS tüberkülozundan klinik olarak şüphelenildiğinde BOS bulguları dikkatli bir şekilde yorumlanmalı ve kontrol LP'ler yapılarak BOS bulgularında düzelme gösterilmelidir.

Miliyer TB, görülme sıklığı düşük fakat mortalitesi yüksektir. Sağlık Bakanlığı, TB'un mortal seyreden komplikasyonlarını azaltmak için doğumdan sonra BCG aşısı yapılmasını önermektedir. Çalışmamızda miliyer TB oranının diğer çalışmalardan düşük olduğu görülmüştür. Bunun muhtemel sebebi diğer çalışmaların önceki yıllarda yapılmış olması ve son zamanlarda aşılama kampanyalarının etkin bir şekilde yürütülüyor olmasıdır. Bu konu hakkında toplantılar düzenlenerek, broşürler dağıtılarak toplum aşı hakkında bilinç düzeyi ve farkındalığı daha da artırılmalıdır.

Çalışmamızda da görüldüğü üzere tüberküloz, farklı doku ve organlarda nadir de olsa tutulum göstermektedir. Bu da klinisyenlerin çoğu zaman ayırıcı

tanıda tüberkülozu unutmamasına neden olmaktadır. Bu yüzden hastalar sıklıkla birçok defa doktora başvurabilmektedir. Ayrıca tüberküloz tanısı konulmasında yaşanan zorluklar nedeniyle tanıda gecikmeler olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların birinde perikart, birinde tonsil, birinde maksiller sinüs, ikisinde yumuşak doku, ayrıca literatür taramasında rastlamadığımız kıkırdak doku tutulumu görülmüştür. Tüberküloz bazı dokulara nadiren yerleşse de tüm dokuları tutabileceğini çalışmamız doğrular niteliktedir.

Ekstrapulmoner tüberküloz tanısında mikroskopi ve kültür yöntemlerinin yüksek özgülüğüne rağmen duyarlılığın düşük olması ve kültür yöntemlerinin uzun sürede sonuç vermesi nedeniyle tanı ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır. Bundan dolayı kısa sürede tanı koyabilen ve ilaç direncini saptayabilen testlere ihtiyaç duyulmaktadır. PZR yöntemi ile *M. tuberculosis* DNA'sının aranması pahalı bir yöntem olmasına rağmen TB tanısında hızlı sonuç vermesi, direnç genlerini saptayabilmesi, duyarlılığının ve özgülüğünün yüksek olması nedeniyle ideal bir yöntem olarak görülmektedir. PZR yöntemi kullanımının artırılması gerekmektedir. TB tanısında daha çok yardımcı olacağını düşünülmektedir.

Tüberküloz tanısında, hastanemizde daha çok histopatolojik tanının ön planda olduğu saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak tanı konulmasının az olmasının nedeninin klinisyenlerin mikrobiyolojik yöntemleri isteme sıklığının az olmasından ayrıca, istenilen hastalarda ise doku örneğinin formol solüsyonunda laboratuvara gönderilmesi nedeniyle mikobakteri tespitinin güç olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle doku örneği laboratuvara gönderilirken histopatolojik inceleme için dokunun formol solüsyonu içinde, mikrobiyolojik inceleme için ise serum fizyolojik içinde gönderilmesine dikkat edilmesi gerekir. Bu konuyla ilgili farkındalığı artırmak adına cerrahi branşlar ve girişimsel radyoloji birimleriyle ortak eğitim toplantılarının yapılmasının faydalı olacağı düşünüldü.

Çalışmamızda histopatolojik inceleme yapılan hastaların %18,2'sinde granülom yapılarına rastlanılmamıştır. Ayrıca, mikrobiyolojik olarak tanı konulan hastaların histopatolojik incelemesinin %51,8'inde, kültür pozitifliği ile tanı konulan hastaların %60'ında granülom yapıları görülmemiştir. Bu nedenle

histopatolojik incelemede granülom yapıları görülmesi bile TB ayırıcı tanıda unutulmamalıdır.

Quantiferon testi ve TDT aktif ya da latent tüberküloz enfeksiyonu ayırımını yapamamaktadır. Tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde sağlıklı insanlarda da pozitif olabilir. Ayrıca TDT'in yalancı pozitiflik ve negatiflik oranı yüksektir. Bu nedenle aktif TB enfeksiyonu tanısında kullanılması önerilmemektedir. Ancak bizim çalışmamızda da olduğu gibi ETB olguların büyük çoğunluğunda örnek alınamamaktadır. Örnek alınan durumlarda da ARB pozitifliği ve mikobakteri kültüründe üreme ihtimali düşüktür. Bundan dolayı örnek alınmadığı durumda klinik olarak tüberkülozdan şüphelenilen hastalarda quantiferon testi ve TDT pozitifliği ile tedaviden tanıya gitmek için antitüberküloz tedavisi başlanılabilir.

Tüberküloz hemen hemen her organı tutabilir, farklı yaş gruplarında ve her iki cinsten de görülebilir. Hastalar çok farklı şikâyetler ile başvurabilir ve hastaların fizik muayene bulguları nonspesifik olabilir. Tüberkülozun, özellikle endemik bölgelerde etyolojisi saptanamayan enfeksiyon hastalıklarının ayırıcı tanısında ön planda mutlaka düşünülmesi gerekmektedir. Ayrıca, ETB tanı yöntemlerinin hiçbirinin tek başına kullanılacak duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı, hala TDT ya da quantiferon değerlendirilmesinin tanıda kullanılacağı düşünüldü. ETB tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü yüksek yeni testlere ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

## 6. KAYNAKLAR

1. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi OR. Türkiye’de 1997-2009 yılları arasında yayınlanan 694 tüberküloz lenfadenit olgusunun havuz analiz yöntemiyle değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 385-393.
2. Fitzgerald DW, Streling TR, Hass DW. Mycobacterium tuberculosis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010: 3129-319.
3. Tatar D, Senol G, Alptekin S, Gunes E. Assessment of lymph node tuberculosis in two provinces in Turkey. Jpn J Infect Dis 2011; 64: 316–321.
4. Oral HB. Immunomodülatörler, Immünsüpresifler ve İnfeksiyon Riski. ANKEM Derg 2007: 21(Ek 2): 106-108.
5. Global Tuberculosis Report, 2016, [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2015\\_executive\\_summary.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_executive_summary.pdf).
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Türkiye’de Verem Savaşı 2015 Raporu. Ankara. 2016.
7. Hayman J. Mycobacterium ulcerans: an infection from Jurassic time? Lancet 1984; 2: 1015–1016.
8. Barış İ, Bilgiç H, Karadağ M (editors). Tüberküloz. 1. Baskı, İstanbul: Türk Toraks Derneği, 2010: 1-18.
9. Seber E. Tüberkülozun dünü. ANKEM Derg 2010: 24; 52-60.
10. Coar T. The aphorisms of Hippocrates with a translation into Latin, and English. Birmingham, AB: Gryphon Editions, 1982.
11. Barış Yİ. Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi. Toraks Dergisi 2010: 5; 1-25
12. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respir Med 2006; 100: 1862-1870.



13. Tüberküloz Tarihi, 2016,  
[http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.klinikgelisim.org.tr%2Fkg\\_23\\_3%2F3.pdf&date=2016-06-10](http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.klinikgelisim.org.tr%2Fkg_23_3%2F3.pdf&date=2016-06-10).
14. Herzog H. History of tuberculosis. *Respiration* 1998; 65: 5–15.
15. Unat EK. Osmanlı İmparatorluğu'nun son 40 yılında Türkiye'nin tüberküloz tarihçesi. *CTFD* 1979; 10: 273-284.
16. Yenel F. Türkiye'de son yüzyılda akciğer tüberkülozu tedavisinde aşamalar. *CFTD* 1981; 12: 266-270.
17. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2014, [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf?ua=1).
18. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan, S, Ecevit H. Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı (Birinci Baskı). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Yayınları, 2003.
19. Parker T, Deverden B (editors): *Topley Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. Vol II.* 1990: 74–97.
20. Skerman VBD, McGowan V, Sneath PHA. Approved lists of bacterial names. *Int J Syst Bacteriol* 1980; 30: 225-420.
21. Alp A. Tüberküloz basili ve özellikleri. *Türk Toraks Derneği* 2010; 11: 48-51.
22. Ernst JD, Trevejo-Nunez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *J Clin Invest* 2007; 117: 1738-1745.
23. Durupınar B. Mikobakteriler ve çevre koşullarına dayanıklılıkları. *O.M.Ü Tıp Dergisi* 1996; 13: 297-304.
24. Hett EC, Rubin EJ. Bacterial growth and cell division: a mycobacterial perspective. *Microbiol and Mol Biol Rev* 2008; 72: 126-156.
25. Brennan PJ, Draper P. Ultrastructure of *Mycobacterium tuberculosis*. Bloom BR (editor). *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. Washington DC. American Society of Microbiology 1994; 271-284.

26. Wilfret C, Hotez P. Tuberculosis. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (editors) Krugman's Infectious Disease of Children (Çev. Karna. G) s.731-762. 11th. Ed St. Louis Missouri: Mosby, 2006; 731-762.
27. Sünbül M. Tüberküloz infeksiyonunda risk faktörleri ve bulaşıcılık. O.M.Ü Tıp Dergisi 1996; 13: 305-312.
28. Yüce A, Şener A. Akciğer Tüberkülozu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler) Enfeksiyon Hastalıkları Mikrobiyolojisi, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2017: 810-825
29. Dannenberg AM. Immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. Hosp Prac Hospital Practice 1993; 15: 51-58.
30. Eyüpoğlu ÖF. Tüberküloz Patogenezi. Tüberküloz İmmünolojisi. Türk Toraks Derneği, 2010; 11: 66-78.
31. Conetti G. Endogen reactivation and exogenous reinfection. The relative importance with regard to the development of nonprimary tuberculosis. Bull Int Un Tuberc 1972; 47: 116-122.
32. Vasakova M. Ekstrapulmonary tuberculosis. Epidemiol Mikrobiol Immunol 1998; 47: 23-26.
33. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res 2004; 120: 316-353
34. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. Am Fam Physician 2005; 72: 1761-1768.
35. Mert A, Tabak F, Özaras R. Tuberculous lymphadenopathy in adults: a review of 35 cases. Acta Chir Belg 2002; 102: 118-121.
36. American Thoracic Society, CDC, Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395.

37. 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: 601-605.
38. Gupta SK, Chugh TD, Sheikh ZA. Cytodiagnosis of tuberculous lymphadenitis. A correlative study with microbiologic examination. *Acta Cytol* 1993; 37: 329–332.
39. Aljafari AS, Khalil AG, Elsidig EK. Diagnosis of tuberculous lymphadenitis by FNAC, microbiological methods and PCR: a comparative study. *Cytopathology* 2004; 15: 44–48.
40. Kayabas Ü, Toplu SA. Akciğer Dışı Tüberkloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları Mikrobiyolojisi*, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2017: 827-834.
41. Başer Y. Lenf Bezi Tüberkülozu. Kocabaş A (editör). *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*, Adana: 1991: 155-158.
42. Hasibi M, Rasoulinejad M, Hosseini SME. Epidemiological, clinical, laboratory findings and outcomes of disseminated tuberculosis in Tehran, Iran: *Southern Med Association*, 2008: 101: 910-913.
43. Lawrence RM. Extrapulmonary tuberculosis. Hoeprich PD, Jordan MC (editors). *Infectious Diseases*, 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippicott Company, 1988: 435-440.
44. 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: 464–478.
45. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 384-397.
46. Weg JG. Clinical forms of Mycobacterial Disease. Fishman AP (editor). *Pulmonary Diseases and Disorders*, 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1988: 1843-1865.

47. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990; 89: 291-296.
48. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C. 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: 167-187.
49. Rich AR, McCordock HA. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull John Hopkins Hosp* 1933; 52: 5-37.
50. Molavi A, LeFrock JL. Tuberculous meningitis. *Med Clin North Am* 1985; 69: 315-331.
51. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect* 2000; 41: 61-68.
52. Curless RG, Mitchell CD. Central nervous system tuberculosis in children. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 270-274.
53. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 378-379.
54. Pai M, Flores LL, Pai N. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 633-643.
55. Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adult. *J Infect Dis* 1987; 155: 603-607.
56. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987; 91: 106-109.
57. Antoniskis D, Amin K, Barnes PF. Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis. *Am J Med* 1990; 89: 447-450.

58. Seibert AF, Haynes J, Middleton R. Tuberculous pleural effusion: twenty-year experience. *Chest* 1991; 99: 883-886.
59. Yılmaz MU, Kumcuoğlu Z, Utkaner G. Computed tomography findings of Tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 164-167.
60. Valdes L, Alvarez D, San Jose E. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017-2021.
61. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2001; 120: 334-336.
62. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of mycobacterium tuberculosis in pleural fluid. *Chest* 2001; 119:1737-1741.
63. Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 954-961.
64. Haas DW, Des Prez RM. Mycobacterium tuberculosis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors). *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone, 2005: 2875-2886.
65. Taelman H, Kagame A, Batungwanayo J. Pericardial effusion and HIV infection. *Lancet* 1990; 335: 924.
66. Grosskopf I, Ben David A, Charach G. Bone and joint tuberculosis a 10-year review. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 278-283.
67. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 288-298.
68. Lifeso RM, Weaver P, Harder EH. Tuberculous spondylitis in adults. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67: 1405-1413.
69. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Pediatr Respir Rev* 2001; 2: 113-149.
70. Tözün R. Kemik ve eklem tüberkülozu. *Klimik Dergisi* 1989; 2: 78-80.

71. Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Munoz Bellido JL. Genitourinary tuberculosis in Spain: review of 81 cases. *Clin Infect Dis* 1994; 557-561.
72. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS. Genitourinary tuberculosis. Clinical Features in a general hospital population. *Am J Med* 1977; 63: 410-420.
73. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 989-999.
74. Lupatkin H, Brau N, Flomenberg P, Simberkoff MS. Tuberculous abscesses in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1040-1044.
75. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 305-315.
76. Cheng IKP, Chan PCK, Chan PK. Tuberculous peritonitis complicating long-term peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1989; 9: 155-161.
77. Talwani R, Horvath JA. Tuberculous peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 70-75.
78. 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: 193-197.
79. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R. Primary tuberculosis cases presenting with erythema nodosum. *J Dermatol* 2004; 31: 66-68.
80. Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical Tuberculosis*. London: The MacMillan Pres Ltd 1992; 117-141.
81. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları. Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi (UTTR) 2014. [tb.thsk.gov.tr/UTTR.pdf](http://tb.thsk.gov.tr/UTTR.pdf).
82. Babacan F, Hasdemir U. Mycobacterium tuberculosis kompleks. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları Mikrobiyolojisi*, 3. baskı. İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008: 2283-2302.

- 83.** Kocagöz T. Mycobacterium türlerinin genel özellikleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları Mikrobiyolojisi, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008: 2277-2283.
- 84.** Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (editors). Manual of Clinical Microbiology 2009: 1-36.
- 85.** Smith CV, Huang CC, Miczak A. Biochemical and structural studies of malate Synthase from Mycobacterium tuberculosis. J Biol Chem 2003; 278: 1735-1743.
- 86.** Somoskovi A, Hotaling JE, Fitzgerald M, O Donnell D, Parsons LM, Salfinger M. Lessons from a proficiency testing event for acid-fast microscopy. Chest 2001; 120: 250-257.
- 87.** Ceyhan İ. Tüberkülozda örnek alma, mikroskopi ve mikroskopinin kalite kontrolü. Özkara Ş, Kılıçaslan Z (editörler). Tüberküloz, Toraks Kitapları. İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010: 79-91.
- 88.** Kent PT, Kubica GP. Public Health Mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta: Centers for Disease Control, 1985.
- 89.** Dixon JMS, Cuthbert EH. Isolation of tubercül bacilli from uncentrifuged sputum on pyruvic acid medium. Am Rev Respir Dis 1967; 96: 119-122.
- 90.** Isenberg HD, D'Amato RF, Heifets L, Murray PR, Scardamaglia M, Jacobs MC, Alperstein P, Niles A, Collaborative feasibility study of a biphasic system (Roche Septi-Chek AFB) for rapid detection and isolation of mycobacteria. J Clin Microbiol 1991; 29: 1719-1722.
- 91.** Pfyner GE, Cieslak C, Welscher HM, Kissling P, Rüscher-Gerdes S. Rapid detection of mycobacteria in clinical specimen by using the automated BACTEC 9000 MB System and comparison with radiometric and solid culture systems. J Clin Microbiol 1997; 35: 2229-2234.
- 92.** World Health Organization. WHO Tuberculosis Diagnostics Workshop: product development guidelines. WHO, Geneva, Switzerland, 1997: 1-27.

93. Devaux I, Kremer K, Heersma H, van Soolingen D. Clusters of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* cases, Europe. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1052-1060.
94. Heldal E, Docker H, Caugant DA, Tverdal A. Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, re-infection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment length polymorphism analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 300-307.
95. Özdemir Ö. Tüberküloz tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1994: 420–424.
96. Özerol Hİ. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun; Tüberkülozun serolojik tanısı. Malatya: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2010.
97. Chang L, Zhen Z, Jia F, Christopher J. L, Hung-Jen W, Dobrin N, et al. Quantification of circulating *Mycobacterium tuberculosis* antigen peptides allows rapid diagnosis of active disease and treatment monitoring. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(15): 3969–3974.
98. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis*: pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 463-496.
99. Lalvani A, Manish P. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 22: 26-35.
100. Çağlayan V. Hastane Çalışanlarında Latent Tüberküloz İnfeksiyonu Tanısında Tüberkülin Cilt Testi ile Quantiferon-TB Gold Testinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp-Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, 2004.
101. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356: 1099–1104.
102. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-776.



103. Lalvani A, Pathan AA, McShane H. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 824-828.
104. Çöplü N. Tüberkülozda Mikrobiyolojik Tanı. *Enfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2010; 4: 30-34.
105. Quantiferon-TB Gold, 2013, [http://www.hshc.com.tw/data/files/201612/o\\_1b2vd080mcmg16nh1c3gg8v1hsd9.pdf](http://www.hshc.com.tw/data/files/201612/o_1b2vd080mcmg16nh1c3gg8v1hsd9.pdf).
106. Kılınc O. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun; Tüberkülin Deri Testi (TDT), yorumu ve son gelişmeler. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 2010.
107. Ravn P, Munk ME, Andersen AB. Prospective evaluation of a whole-blood test using Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn. Lab. Immunol* 2005; 12: 491-496.
108. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 365-370.
109. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Published correction appears in *MMWR Recomm Rep* 2005; 3: 1203.
110. Özkara Ş. Tüberküloz tedavisi ve hasta takibi. *ANKEM Derg* 2001; 3: 321-329.
111. Balasubramanian R, Nagajaran M, Balambal R. Randomised controlled clinical trial of short course chemotherapy in abdominal tuberculosis: A five year report. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 44-51.
112. Orlovic D, Smego RA. Paradoxical tuberculous reactions in HIV infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 370-375.
113. Cheng VCC, Ho PL, Lee RA. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 803-809.

- 114.** Evranos AB. Tüberküloz tedavisinde yeni ilaç adayları. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2014; 71: 207-220.
- 115.** Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011, <http://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/9042,tuberkuloz-tani-tedavi-rehberipdf.pdf?0>.
- 116.** Köksal D. Antitüberküloz ilaçlar. Özkara Ş, Kılıçaslan Z (editörler) Tüberküloz, Toraks Kitapları, İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010: 425-454.
- 117.** Tuberculosis (TB): MDR/XDR-TB, 2017, <http://www.who.int/tb/en>.
- 118.** Çilli A. Antitüberküloz ilaçlar ve etki mekanizmaları. Samsun: 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı, 2003: 163-172.
- 119.** Kiraz N. Antitüberküloz ilaçlara direnç mekanizmaları ve yeni ilaçlar. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu. Samsun 2003; 173-177.
- 120.** Albay A. Mycobacterium: Genel özellikleri, laboratuvar tanısı ve boyama işlemleri. Klinik Mikrobiyoloji. (Çeviri ed. Başustaoglu A, Kubar A, Yıldiran ŞT, Tanyüksel M) s.543-573. 9. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009.
- 121.** Mandell GL, Petri WA. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, Mycobacterium avium complex disease Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, 1996: 1155-1169.
- 122.** Çimen Özışık N. Çok İlaça Dirençli Tüberküloz Hastalarında Bactec ve Agar Proporsiyon Yöntemleri ile Saptanan Etionamid Direncinin Klinik Önemi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, 2006.
- 123.** Reported tuberculosis in the United States, 2015, [https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2015/pdfs/2015\\_surveillance\\_report\\_full\\_report.pdf](https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2015/pdfs/2015_surveillance_report_full_report.pdf).
- 124.** Gunal S, Yang Z, Agarwal M, Koroglu M, Arici ZK, Durmaz R. Demographic and microbial characteristics of extrapulmonary tuberculosis cases diagnosed in Malatya, Turkey, 2001-2007. BMC Public Health 2011; 11: 154.

125. Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, Kar PK. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990; 77: 911–912.
126. Jha BC, Dass A, Nagarkar NM, Gupta R, Singhal S. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J* 2001; 77: 185–187.
127. Chiesa Estomba CM, Betances Reinoso FA, Rivera Schmitz T, Ossa Echeverri CC, González Cortés MJ, Santidrian Hidalgo C. Head and neck tuberculosis: 6-year retrospective study. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2016; 67: 9–14.
128. Asano S. Granulomatous lymphadenitis. *J Clin Exp Hematop* 2012; 52: 1–16.
129. Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 350–362.
130. Bayazit YA, Bayazit N, Namiduru M. Mycobacterial cervical lymphadenitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66: 275-280.
131. 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: 925–927.
132. Chakravorty S, Sen MK, Tyagi JS. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by smear, culture, and PCR using universal sample processing technology. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4357-4362.
133. Cinar F, Cinar S, Yilmaz B, Gürsel O. Purified protein derivative: the vital part of the cervical tuberculous adenitis diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 245–247.
134. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59: 704-707.
135. Fanning A. Tuberculosis: Extrapulmonary disease. *CMAJ* 1999; 160: 1597-1603.

136. Su-Ting Chen, Li-Ping Zhao, Wei-Jie Dong. The clinical features and bacteriological characterizations of bone and joint tuberculosis in China. *Sci Rep* 2015; 5: 110-184.
137. Johansen IS, Nielsen SL, Hove M. Characteristics and clinical outcome of bone and joint tuberculosis from 1994 to 2011: a retrospective register-based study in Denmark. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 554–562.
138. Abbara A, Davidson RN. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 678-688.
139. Kerr WK, Gale GL, Peterson KS. Reconstructive surgery for genitourinary tuberculosis. *J Urol* 1969; 101: 254–266.
140. Gupta NP, Mundada OP. Reconstructive surgery for the management of genitourinary tuberculosis: a single center experience. *J Urol* 2006; 175: 2150-2154.
141. Kapoor R, Ansari MS, Mandhani A, Gulia A. Clinical presentation and diagnostic approach in cases of genitourinary tuberculosis. *Indian J Urol*. 2008; 24(3): 401–405.
142. Cek M, Lenk S, Naber KG. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol* 2005; 48: 353-362.
143. Moussa OM, Eraky I, El-Far MA. Rapid diagnosis of genitourinary tuberculosis by polymerase chain reaction and non-radioactive DNA hybridization. *J Urol* 2000; 164: 584-588.
144. Lee Y, Huang W, Huang J. Efficacy of chemotherapy for prostatic tuberculosis-a clinical and histologic follow-up study. *Urology* 2001; 57: 872-877.
145. Qureshi RN, Samad S, Hamid R, Lakha SF. Female genital tuberculosis revisited. *J Pak Med Assoc* 2001; 51: 16–18.
146. 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: 629-634.

147. Sharma JB. Current diagnosis and management of female genital tuberculosis. *J Obstet Gynaecol India* 2015; 65: 362–371.
148. Abdelrub AS, Al Harazi AH, Al-Eryani AA. Genital tuberculosis is common among females with tubal factor infertility: Observational study. *Alex J Med* 2015; 51: 321–324.
149. Raut VS, Mahashur AA, Sheth SS. The Mantoux test in the diagnosis of genital tuberculosis in women. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72: 165–169.
150. Thangappah RBP, Paramasivan CN, Narayanan S. Evaluating PCR, culture & histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis. *Indian J Med Res* 2011; 134: 40–46.
151. Prasad S, Singhal M, Negi SS, Gupta S, Singh S, Rawat DS, et al. Targeted detection of 65 kDa heat shock protein gene in endometrial biopsies for reliable diagnosis of genital tuberculosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160: 215-218.
152. Rathi P. Gambhire P. Abdominal Tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 2016; 64: 38-47.
153. Fillion A, Ortega-Deballon P, Al-Samman S, Briault A, Brigand C, Deguelte S, et al. Abdominal tuberculosis in a low prevalence country. *Med Mal Infect* 2016; 46: 140–145.
154. Rana S, Farooqui MR, Rana S, Anees A, Ahmad Z, Jairajpuri ZS. The role of laboratory investigations in evaluating abdominal tuberculosis. *J Family Community Med* 2015; 22: 152–157.
155. Makharia GK, Srivastava S, Das P. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 642–665.
156. Mukewar S, Mukewar S, Ravi R. Colon tuberculosis: Endoscopic features and prospective endoscopic follow-up after anti-tuberculosis treatment. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: 24-25.

157. Koç S, Beydilli G, Tulunay G, Öcalan R, Boran N, Özgül N. İleri evre over kanserini taklit eden peritoneal tüberküloz: 22 olgunun retrospektif olarak gözden geçirilmesi. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 565-569.
158. Alvares JF, Devarbhavi H, Makhija P. Clinical, colonoscopic, and histological profile of colonic tuberculosis in a tertiary hospital. *Endoscopy* 2005; 37: 351-356.
159. Chow KM, Chow VC, Hung LC. Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 409-413.
160. Demir K, Okten A, Kaymakoğlu S, Dinçer D, Besisik F, Çevikbaş U, et al. Tuberculous peritonitis-reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Gastroenterol. Hepatol* 2001; 13: 581–585.
161. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculous peritonitis: an evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures. *N Engl J Med* 1969; 281: 1091-1094.
162. Wani MU, Parvez M, Kumar SH, Naikoo GM, Jan M, Wani HA. Study of surgical emergencies of tubercular abdomen in developing countries. *Indian J Surg* 2015; 77: 182–185.
163. Amarapurkar DN, Patel ND, Amarapurkar AD, Agal S, Baigal R, Gupte P. Tissue polymerase chain reaction in diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 863–867.
164. Fan L, Chen Z, Hao XH, Hu ZY, Xiao HP. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65: 456-466.
165. Chen W, Fan JH, Luo W, Peng P, Su SB. Effectiveness of interferon-gamma release assays for differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2013; 19: 8133-8140.
166. Banerjee SN, Ananthkrishnan N, Mehta RB, Parkash S. Tuberculous mastitis: A continuing problem. *World J Surg* 1987; 11: 105–109.

167. Tse GM, Poon CS, Ramachandram K, Ma TK, Pang LM, Law BK. Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases. *Pathology* 2004; 36: 254–257.
168. Tewari M, Shukla HS. Breast tuberculosis: Diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res* 2005; 122: 103–110.
169. Harris SH, Khan MA, Khan R, Haque F, Syed A, Ansari MM. Mammary tuberculosis: Analysis of thirty-eight patients. *ANZ J Surg* 2006; 76: 234–237.
170. Tanrikulu AC, Abakay A, Abakay O, Kapan M. Breast tuberculosis in southeast turkey: Report of 27 cases. *Breast Care (Basel)* 2010; 5: 154–157.
171. Khanna R, Prasanna GV, Gupta P, Kumar M, Khanna S, Khanna AK. Mammary tuberculosis: report on 52 cases. *Postgrad Med J* 2002; 78: 422–424.
172. Kalaç N, Ozkan B, Bayiz H, Dursun AB, Demirağ F. Breast tuberculosis. *Breast* 2002; 11: 346–349.
173. Kervancıoğlu S, Kervancıoğlu R, Özkur A, Sirikçi A. Primary tuberculosis of the breast. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11: 210–212.
174. Marinopoulos S, Lourantou D, Gatzionis T, Dimitrakakis C, Papaspyrou I, Antsaklis A. Breast tuberculosis diagnosis, management and treatment. *Int J Surg Case Rep* 2012; 3: 548–550.
175. Khurram M, Tariq M, Shahid P. Breast cancer with associated granulomatous axillary lymphadenitis: A diagnostic and clinical dilemma in regions with high prevalence of tuberculosis. *Pathol Res Pract* 2007; 203: 699–704.
176. Cherian A, Thomas SV. Central nervous system tuberculosis. *African Health Sciences* 2011; 11: 116–127.
177. Lee HG, William T, Menon J. Tuberculous meningitis is a major cause of mortality and morbidity in adults with central nervous system infections in Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia: an observational study. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 296.

- 178.** Çağ Y, Öztürk ED, Gencer S. Hydrocephalus and vasculitis delay therapeutic responses in tuberculous meningitis: Results of Haydarpara-III study. *Neurol India* 2016; 64: 896-905.
- 179.** Huang HJ, Ren ZZ, Dai YN. Old age and hydrocephalus are associated with poor prognosis in patients with tuberculous meningitis: A retrospective study in a Chinese adult population. *Medicine* 2017; 96: 26.
- 180.** Erdem H, Ozturk-Engin D, Elaldi N, Gulsun S, Sengoz G, Crisan A, Somuncu-Johansen I. The microbiological diagnosis of tuberculosis meningitis: results of Haydarpara-1 study. *Clin Microb Infect* 2014; 20: 600–608.
- 181.** Kaur H, Sharma K, Modi M. Prospective analysis of 55 cases of tuberculosis meningitis (TBM) in North India. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: 15–19.
- 182.** Kilpatrick ME, Girgis NI, Tribble D, Farid Z. The value of the tuberculin skin test in patients with tuberculous meningitis. *J Egypt Public Health Assoc* 1996; 71: 1–8.
- 183.** Mahadevan B, Mahadevan S, Serane VT, Narasimhan R. Tuberculin reactivity in tuberculous meningitis. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 213–215.
- 184.** Hosoglu S, Geyik MF, Balik I. Tuberculous meningitis in adults in Turkey: epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 337–343.
- 185.** Lu TH, Huang RM, Chang T D, Tsao S M, Wu TC. Tuberculosis mortality trends in Taiwan: a resurgence of non-respiratory tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 105–110.
- 186.** Gibson MS, Puckett ML, Shelly ME. Renal tuberculosis. *Radiographics* 2004; 24: 251–256.
- 187.** Rieder HL, Snider De, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 347–351.
- 188.** Hussain SF, Irfan M, Abbasi M. Clinical characteristics of 110 military tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 493–499.



- 189.** Mert A, Bilir M, Tabak F. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology* 2001; 6: 217–224.
- 190.** Ray S, Talukdar A, Kundu S, Khanra D, Sonthalia N. Diagnosis and management of miliary tuberculosis: current state and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 9-26.
- 191.** Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 583–590.
- 192.** Sharma SK, Mohan A. Disseminated and miliary tuberculosis. Sharma SK, Mohan A, editors. *Tuberculosis*. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers, 2009: 493–518.
- 193.** Matsushima T. Miliary tuberculosis or disseminated tuberculosis. *Int Med* 2005; 44: 687.
- 194.** Lazarus AA, McKay S, Gilbert R. Pleural tuberculosis. *Dis Mon* 2007; 53: 16–21.
- 195.** Conde MB, Loivos AC, Rezende VM. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 723-725.
- 196.** Valdes L, San Jose E, Alvarez D. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosinedeaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993; 103: 458–465.
- 197.** Suman A, Sarin JL, Grant SC, Bazaraa TA. A case of tuberculous pericardial effusion. *Age Ageing* 2003; 32: 450-452.
- 198.** Mayosi BM, Wiysonge CS, Ntsekhe M, Gumedze F, Volmink JA, Maartens G, et al. Mortality in patients treated for tuberculous pericarditis in sub-Saharan Africa. *S Afr Med J* 2008; 98: 36–40.
- 199.** Koh KK, Kim EJ, Cho CH, Choi MJ, Cho SK, Kim SS, et al. Adenosine deaminase and carcinoembryonic antigen in pericardial effusion diagnosis, especially in suspected tuberculous pericarditis. *Circulation* 1994; 89: 2728–2735.

- 200.** Lee JH, Lee CW, Lee SG, Yang HS, Hong MK, Kim JJ, et al. Comparison of polymerase chain reaction with adenosine deaminase activity in pericardial fluid for the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Am J Med* 2002; 113: 519–521.
- 201.** Cegielski JP, Devlin BH, Morris AJ, Kitinya JN, Pulipaka UP, Lema LEK, Lwakatare JL, Reller LB. Comparison of PCR, culture and histopathology for the diagnosis of tuberculous pericarditis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3254–3257.
- 202.** Jain P, Jain I. Oral Manifestations of Tuberculosis: Step towards Early Diagnosis. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 18-21.
- 203.** Eng HL, Lu SY, Yang CH, Chen WJ. Oral tuberculosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 415–420.
- 204.** Anim JT, Dawlatly EE. Tuberculosis of the tonsil revisited. *West Afr J Med* 1991; 10: 194–197.
- 205.** Balasubramanian T, Geetha R, Venkatesan U. Secondary tuberculosis of tonsil case report and literature review. *Online J Otolaryngol* 2012; 2: 59–67.
- 206.** Das A, Das SK, Pandit S, Basuthakur S. Tonsillar tuberculosis: a forgotten clinical entity. *J Family Med Prim Care* 2015; 4: 124-126.
- 207.** García-Rodríguez JL, Monteagudo-Sánchez B, Mariño-Callejo A. Tuberculosis cutánea: estudio descriptivo de 15 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 205-211.
- 208.** Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 319-328.
- 209.** 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.
- 210.** Vashisht P, Sahoo B, Khurana N, Reddy BSN. Cutaneous tuberculosis in children and adolescents: a clinicohistological study. *J Euro Acad Dermatol Venereology* 2007; 21: 40-47.
- 211.** Kang BC, Lee SW, Shim SS. US and Ct findings of tuberculosis of the thyroid. Three cases reports. *J Clin Imaging* 2000; 24: 283-286.

- 212.** Dilek İ, Özşeker F, Ünver E, Bilgin S, Akkaya E. Tiroid Tüberkülozu. *Göztepe Tıp Dergisi* 2004; 19: 60-61.
- 213.** Ortiz-Flores A, Gioia F, Montánez-Fernández L, Santacruz E, Martín-Dávila P, Pian-Arias H. Incidental finding of a primary thyroid tuberculosis. *Oxf Med Case Reports* 2017; 6: 2017.
- 214.** Goyal M, Shaw RJ, Banerjee DK, Coker RJ, Robertson BD, Young DB. Rapid detection of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10(5): 1120-1124.
- 215.** Tost JR, Vidal R. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 534-540.
- 216.** Kiter G, Coskunol I. Hepatotoxicity during the anti-tuberculosis treatment: a retrospective survey of 5-year-period. *Tuberk Toraks* 2000; 48: 20-25.
- 217.** Babalık A, Arda H, Bakırcı N, Ağca S, Oruç K, Kızıldağ Ş, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks* 2012; 60: 136-144.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

09.09.1988 tarihinde Osmaniye'nin Düziçi ilçesinde doğdum. 1994 yılında Düziçi İlkokulu'nda eğitim öğretim hayatıma başladım, daha sonra Düziçi ÇEAŞ Anadolu Lisesi'nde devam ettim. 2012 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2012-2013 yılları arasında Şanlıurfa Birecik Toplum Sağlık Merkezi'nde tabip olarak görev yaptım. 2013 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen devam etmekteyim.