

Ekstrapulmoner Tüberküloz Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Extrapulmonary Tuberculosis Cases

Ertuğrul Topcu¹ , Habibe Tülin Elmaslar-Mert¹ , Emine Bal¹ , Hüsnüye Figen Kuloğlu¹ 

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, ekstrapulmoner tüberküloz (EPTB) tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Yöntemler: 01 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında infeksiyon hastalıkları kliniğinde ve polikliniğinde, EPTB tanısı ile takip ve tedavi edilen 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, klinik ve laboratuvar bulguları, mikrobiyolojik tetkikleri, histopatolojik inceleme sonuçları, radyolojik bulguları, verilen tedaviler ve tedavi sürelerine dair bilgiler hasta dosyalarından ve elektronik belge yönetim sisteminden elde edildi.

Bulgular: Çalışmada yer alan 81 hastanın 49 (%60.4)'u kadın, 32 (%39.6)'si erkekti. Yaş ortalaması 49.55±18.85 yıl olarak saptandı. Hipertansiyon ve diabetes mellitus en sık görülen komorbiditelerdi. Gastrointestinal sistem (GİS) tüberkülozu, kas-iskelet sistemi tüberkülozu, lenf bezi tüberkülozu ve santral sinir sistemi tüberkülozu en sık görülen klinik formlardı.

Sonuç: Dünyada EPTB oranı artmakta olup ayırıcı tanıda tüberküloz, her zaman akla getirilmesi gereken bir hastalıktır. Çalışmamızda, literatürdeki verilerden farklı olarak, GİS tüberkülozu en sık görülen EPTB formu olarak saptandı ve EPTB tanısında histopatolojik incelemelerin en az mikrobiyolojik tetkikler kadar önemli ve değerli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: ekstrapulmoner tüberküloz, tüberküloz, antitüberküloz tedavi

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate retrospectively extrapulmonary tuberculosis patients followed and treated in the infectious diseases clinic and outpatient clinic.

Methods: The study included patients aged 18 years and older who were followed and treated with a diagnosis of extrapulmonary tuberculosis between January 1, 2013, and December 31, 2019. Data on the patient's demographics, clinical and laboratory findings, microbiological tests, histopathological examination results, radiological findings, treatments, and treatment durations were collected from patient files and the electronic document management system.

Results: Of the 81 patients in the study, 49 (60.4%) were female, and 32 (39.6%) were male. The mean age was 49.55±18.85 years. Hypertension and diabetes mellitus were the most common comorbidities. Gastrointestinal system tuberculosis, musculoskeletal system tuberculosis, lymph node tuberculosis, and central nervous system tuberculosis were the most frequently observed clinical forms.

Conclusions: Contrary to literature data, gastrointestinal system tuberculosis was found to be the most common form of extrapulmonary tuberculosis. Histopathological examinations were found to be at least as important and valuable as microbiological tests in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. The rate of extrapulmonary involvement in tuberculosis is increasing worldwide. Tuberculosis should always be considered in differential diagnosis.

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, tuberculosis, antituberculosis treatment

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* complex olarak adlandırılan bir grup mikobakterinin etken olduğu, granülomatöz lezyonlarla seyreden bir infeksiyon hastalığıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2023 yılı raporunda, tüm dünyada 2022 yılında 7.5 milyon yeni TB olgusu saptandığı bildirilmiştir. Bu sayı DSÖ'nün küresel izlem yapmaya başladığı 1996 yılından beri saptanan en yüksek olgu sayısıdır. Önceki iki yılda bildirilen yeni olgu sayısı 6.4 milyon ve 5.8 milyondur; COVID-19 pandemisi kaynaklı olarak sağlık hizmetlerinde oluşan teşhis ve tedavideki gecikmelerin bu azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Ancak günümüzde, tüberküloz hala önemli bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir (2). Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin latent TB infeksiyonuna sahip olduğu düşünülmektedir (3). Tüberküloz başta akciğerler olmak üzere bütün organları etkileyebilir. Ekstrapulmoner tüberküloz (EPTB) terimi akciğer dışındaki organlarda ortaya çıkan TB olgularını tanımlar; sıklıkla lenf bezlerinde, plevrada, kemiklerde ve eklemlerde, gastrointestinal sistem (GİS)'de, genitoüriner sistem (GÜS)'de ve santral sinir sistemi (SSS)'nde görülür (4). Verem Savaşı 2021 Raporu verilerine göre 2005 yılında ülkemizde yeni tanı alan TB olgu sayısı 18 753 iken, EPTB olgu sayısı 5359 (%28.6)'dur. 2020 yılında ise yeni tanı alan TB olgu sayısı 8925'tir ve bunların 3710 (%41.6)'u ise EPTB olgusudur. Ülkemizde yeni tanı TB olgu sayısı azalırken EPTB oranı artmaktadır (5). Çalışmamızda, EPTB tanısı ile izlenmiş 81 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

YÖNTEMLER

İnfeksiyon hastalıkları kliniği ve polikliniğinde, 01 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında, EPTB tanısı ile takip ve tedavi edilen, 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların verilerine hasta dosyalarından ve elektronik belge yönetim sisteminden ulaşıldı. Çalışmaya akciğer tüberkülozuna ait bulguları olan hastalar dahil edilmedi.

Mikrobiyolojik inceleme ve tetkiklerde hastalardan alınan numuneler için yapılan TB kültürü, Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama, mikobakteri PCR testlerinden en az birinin pozitif sonuçlanmasının EPTB tanısında kullanıldığı tespit edildi. Histopatolojik incelemelerde; granü-

lomatoz iltihap, nekrotizan granülomatöz iltihap ve kazifikasyon nekrozu içeren granülomatöz iltihap ile uyumlu bulgular EPTB uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Santral sinir sistemi tüberkülozu olgularının beyin görüntülemelerinde; leptomeningeal tutulum, bazal meningeal tutulum, tüberküloz, hidrosefali, intrakranial ödem, vaskülit bulgularının varlığı, klinik, mikrobiyolojik ve histopatolojik bulgularla da desteklendiği takdirde tüberküloz ile uyumlu bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Yukarıdaki tanı yöntemleri ile tanı konulamayan, klinik olarak EPTB şüphesi olan ancak başka bir hastalık saptanamayan hastalara antitüberküloz tedavisi verilmiş; klinik ve laboratuvar yanıt alınan hastalar "tedaviden tanıya" giden hasta olarak kaydedilmiştir.

Aşağıdaki durumlarda, laboratuvar değerlerindeki anormalliği açıklayacak başka bir durum saptanmadığı takdirde ilaca bağlı hepatotoksisite geliştiğine karar verildi:

1. Herhangi bir semptom olup olmadığına bakılmaksızın aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin normal üst sınır değerinin beş katını aşması,
2. İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, sarılık gibi semptomlarla birlikte AST ve ALT değerlerinin normal üst sınır değerinin üç katını aşması,
3. Bilirubin değerlerinin 1.5 mg/dl'nin üzerine çıkması.

Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24 Ağustos 2020 tarihinde 2020/303 karar numarasıyla onaylandı.

BULGULAR

Çalışmada yer alan EPTB tanılı 81 hastanın 49 (%60.4)'u kadın, 32 (%39.6)'si erkek olup yaş ortalaması 49.55 ± 18.85 ve yaş aralığı 18-89 yıl olarak saptandı (kadınlar için 48.75 ± 18.57 ve 18-89; erkekler için 50.7 ± 19.5 ve 18-80).

Tutulum bölgelerine göre değerlendirildiğinde; GİS TB 18 (%22.3), kas-iskelet sistemi TB 17 (%20.9), lenf bezi TB 16 (%19.7), SSS TB 15 (%18.5), GÜS TB 8 (%9.9), deri TB 3 (%3.8), adrenal TB 2 (%2.5), perikard TB 1 (%1.2) ve nazofarenks TB 1 (%1.2) hastada saptandı (Tablo 1).

Hipertansiyon (%50) ve diabetes mellitus (%17) en sık görülen ek hastalıklardı. Hastaların hiçbirinde akciğer tutulumu yoktu. Geçirilmiş tüberküloz öyküsü olan hasta sayısı 13 (%16) iken 8 (%9.8) hastanın tüberküloz tanılı kişiyle teması olduğu belirlendi (Tablo 2).

Gastrointestinal sistem TB tanısı alan hasta sayısı 18 (%22.3) idi ve çalışmamızda tüm EPTB olguları içinde en sık görülen klinik formdu; 13 (%72.2) hastada peritonit, 5 (%27.8) hastada ileit görüldü. Karında şişlik (%72.2), karın ağrısı (%55.6) ve kilo kaybı (%44.4) en sık karşılaşılan başvuru şikayetleriydi.

Peritonit tanısı alan hastaların, periton sıvısı beyaz küre sayısı ortalama 1297.4 ($56-3200$ arasında) hücre/mm³ saptandı. Tüm periton sıvı örneklerindeki hücreler, %70-90 oranında lenfosit hakimiyetindeydi. Adenozin deaminaz (ADA) enzim aktivitesi testi yapılan hastalarda ortalama aktivite 93.9 Ü/lt saptanırken; en düşük değer 54 Ü/lt, en yüksek değer 126 Ü/lt idi. Pearson korelasyon analizi sonucuna göre periton sıvısı beyaz küre sayısı ile ADA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı ($r=0.278$, $p=0.438$, $p>0.05$).

Tablo 1. Klinik Formlar ve Cinsiyet Dağılımları

Klinik Formlar	Cinsiyet		
	Toplam n (%)	Kadın n (%)	Erkek n (%)
GİS TB	18 (100)	12 (66.6)	6 (33.3)
Kas-İskelet Sistemi TB	17 (100)	9 (53)	8 (47)
Lenf Bezi TB	16 (100)	12 (75)	4 (25)
SSS TB	15 (100)	7 (46.7)	8 (53.3)
GÜS TB	8 (100)	6 (75)	2 (25)
Deri TB	3 (100)	1 (33.3)	2 (66.6)
Adrenal TB	2 (100)	1 (50)	1 (50)
Perikard TB	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Nazofarenks TB	1 (100)	1 (100)	0 (0)
Toplam	81 (100)	49 (100)	32 (100)

TB: Tüberküloz, **GİS:** Gastrointestinal sistem, **SSS:** Santral sinir sistemi, **GÜS:** Genitoüriner sistem.

Tablo 2. Hastaların Özellikleri

Özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	49 (60.4)
Erkek	32 (39.6)
Toplam	81 (100)
Yaş Ortalaması	
Kadın	48.75±18.57
Erkek	50.7±19.5
Tüm hastalar	49.55±18.85
Tüberküloz Teması	
Var	8 (9.8)
Yok	73 (90.2)
Toplam	81 (100)
Tüberküloz Öyküsü	
Var	13 (16)
Yok	68 (84)
Toplam	81 (100)
Komorbiditeler	
Hipertansiyon	23 (28.3)
Diabetes mellitus	8 (9.8)
Malignite	7 (8.6)
Hipotiroidi	6 (7.4)
Kronik böbrek hastalığı	5 (6.1)
Romatolojik hastalık	5 (6.1)
HIV enfeksiyonu	1 (1.2)
Organ transplantasyonu	1 (1.2)
Komorbiditesi olmayan	35 (43.2)

Kas-iskelet sistemi TB tanısı ile izlenen hasta sayısı 17 (%20.9) idi. Hastalarda en sık karşılaşılan başvuru şikayetleri bel (%41.2) ve sırt ağrısı (%23.5) olup; 12 (%70.5) hastaya spondilodiskit ve diğer hastalara tenosinovit (2), osteomyelit (2) ve apse (1) tanısı konulmuştu. On iki spondilodiskit olgusunun yedisinde torakal, beşinde lomber vertebra tutulumu görüldü.

Lenf bezi tüberkülozu, hastaların 16 (%19.7)'sında görüldü; en sık olarak servikal lenf bezi tutulumu saptandı (Tablo 3). Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre; 9 (%64.3) hastada nekrotizan granülomatöz iltihap, 3 (%21.4) hastada kazeifikasyon içeren nekrotizan granülomatöz iltihap ve 2 (%14.3) hastada granülomatöz iltihap vardı.

Santral sinir sistemi TB tanısı alan 15 (%18.5) hasta meningoensefalit kliniği ile takip edilmişti. En sık karşılaşılan başvuru şikayetleri; ateş yüksekliği, baş ağrısı ve bilinç bulanıklığıydı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerine göre ortalama beyaz küre sayısı 336.7 (0-1760 arasında) hücre/mm³ idi. Bir hastanın insan bağışıklık yetmezliği virusu (human immunodeficiency virus - HIV) enfeksiyonu mevcuttu ve BOS incelemesinde beyaz küre saptanmamıştı; ancak PCR test sonucunda

Tablo 3. Lenf Bezi Tutulum Bölgeleri

Lenf Bezi Bölgesi	n (%)
Servikal	8 (50)
İnguinal	3 (19)
Aksiller	2 (12.5)
Supraklavikular	2 (12.5)
Submandibular	1 (6)
Toplam	16 (100)

M. tuberculosis DNA'sı pozitif saptanmıştı. Bu hasta dışındaki hastaların BOS incelemesinde, beyaz kürelerin %85.7 oranında lenfosit hakimiyetinde olduğu görüldü. Ortalama BOS proteini 409.6 (94-3400 arasında) mg/dl, ortalama BOS glikozu 53.9 (7-114 arasında) mg/dl idi. Beyin omurilik sıvısındaki glikoz miktarının eş zamanlı kan glikozuna oranı ortalama 0.46 olarak tespit edildi. Beyin omurilik sıvısı örneklerinde 1 (%6.7) hastada EZN boyama pozitif sonuçlanmıştı, 6 (%40) hastanın TB kültüründe *M. tuberculosis* üremiş ve 2 (%13.4) hastanın PCR test sonucu *M. tuberculosis* DNA'sı için pozitif sonuçlanmıştı. İntrakranial kitle sebebiyle opere edilen bir hastaya yapılan beyin biyopsisinde granülomatöz iltihap saptanmıştı.

Çalışmamız kapsamında değerlendirilen 8 (%9.4) hastada GÜS TB, 3 (%37.5) hastada böbrek tutulumu, iki hastada over, birer hastada da serviks, prostat ve mesane tutulumları görüldü. Beş (%62.5) hastaya histopatolojik inceleme ile, 3 (%32.5) hastaya mikrobiyolojik tetkiklerle tanı konulmuştu. Sadece üriner sistem tutulumu olan hastaların 3 (%60)'ünde idrar EZN boyama pozitif saptanırken 2 (%40)'sinde idrar TB kültürü pozitif sonuçlanmıştı.

Tanı Yöntemleri

Ekstrapulmoner tüberküloz tanısı 32 (%39.6) hastaya sadece histopatolojik, 30 (%37) hastaya ise sadece mikrobiyolojik yöntemlerle konulmuştu; histopatolojik incelemelerde yer alan hasta sayısı 44 (%54.3), mikrobiyolojik incelemelerde yer alan hasta sayısı 44 (%54.3) idi (Tablo 4). Hastaların 71 (%87.6)'inden alınan örneklerle EZN boyama ve TB kültürü yapılmış olup 27 (%38)'sinde kültür pozitifliği saptanmıştı (Tablo 5). Histopatolojik inceleme yapılmış olan olgularda en sık saptanan bulgu nekrotizan granülomatöz iltihaptı (Tablo 6).

Tedavi

Seksen (%98.7) hastaya başlangıçta izoiazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve ethambutol (EMB) ile standart dördümlü antitüberküloz tedavisi başlanmıştı. Bir hastaya kronik viral hepatit C tanısı olması sebebiyle başlangıç tedavisinde PZA verilmemiş olup hasta INH, RIF ve EMB ile toplam yedi ay tedavi görmüştü. Ortalama tedavi süresi 8.69±3.38 ay, en kısa tedavi süresi bir ay, en uzun tedavi süresi 19 ay olarak tespit edildi. Yaygın ürtikeryal döküntü ve kaşıntı gelişen bir hastanın tedavisi birinci ayda kesilmişti. Kliniği geriledikten sonra tekrar ulaşılan bu hasta tedaviye devam etmeyi reddetmişti. On dokuz ay tedavi verilmiş olan bir hasta kas-iskelet sistemi TB tanısıyla takip edilmiş olup tedavinin ikinci ayından sonra şiddetli bulantı şikâyeti olması sebebiyle ilaç kullanmayı aralıklarla bırakmıştı; hastanın ilaçları temin etmesine rağmen kullanmadığı dönemler mevcuttu. Şiddetli bulantı yan etkisi ve hasta uyumsuzluğu sebebiyle tedavi süresi 19 aya kadar uzamıştı.

Tablo 4. Klinik Formlara Göre Tanı Yöntemleri

	GİS n (%)	Kas-İskelet Sistemi n (%)	Lenf Bezi n (%)	SSS n (%)	GÜS n (%)	Deri n (%)	Diğer* n (%)	Tüm Hastalar n (%)
Sadece Histopatolojik	8 (44)	4 (23.5)	11 (68.7)	-	5 (62.5)	2 (66.6)	2 (50)	32 (39.6)
Sadece Mikrobiyolojik	8 (44)	5 (29.4)	2 (12.5)	10 (66.7)	3 (37.5)	1 (33.4)	1 (25)	30 (37)
Histopatolojik ve Mikrobiyolojik	2 (12)	5 (29.4)	3 (18.8)	1 (6.7)	-	-	-	11 (13.6)
Klinik ve Radyolojik	-	2 (11.7)	-	-	-	-	1 (25)	3 (3.7)
Mikrobiyolojik, Klinik ve Radyolojik	-	-	-	3 (20)	-	-	-	3 (3.7)
Histopatolojik ve Radyolojik	-	1 (5.8)	-	-	-	-	-	1 (1.2)
Tedaviden Tanıya	-	-	-	1 (6.7)	-	-	-	1 (1.2)
Toplam	18 (100)	17 (100)	16 (100)	15 (100)	8 (100)	3 (100)	4 (100)	81 (100)

GİS: Gastrointestinal sistem, SSS: Santral sinir sistemi, GÜS: Genitoüriner sistem.

Santral sinir sistemi TB olgularının en uzun süre tedavi verilen olgular olduğu tespit edildi; ortalama tedavi süresi 11.3 ± 4.5 aydı. Tedavi süresinin en uzun olduğu ikinci hasta grubu ise kas-iskelet sistemi TB olguları olup ortalama tedavi süresi 10.2 ± 3.4 aydı.

Farklı yan etkilerin görüldüğü hasta sayısı 29 (%35.8) olarak tespit edildi. Hepatotoksisite (%23.4) ve bulantı (%20.9) antitüberküloz tedavi sırasında en sık görülen yan etkilerdi (Tablo 7).

Tedavileri devam ederken hayatını kaybeden üç hasta saptanmış olup hepsi SSS TB tanısıyla takip edilmişti. Bir hasta tedavisinin üçüncü ayında aspirasyon pnömonisi sonrası gelişen solunum yetmezliği sebebiyle, bir hasta ise tedavisinin altıncı ayında nöbet geçirdikten sonra takip edildiği yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni ve çoklu organ yetmezliği sonrasında hayatını kaybetmişti; üçüncü hastanın ölüm sebebi belirlenemedi.

İRDELEME

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2023 yılı raporu verileri son üç yılda insidansın arttığını ve tüberkülozun hala önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir (2). Ülkemizde 2020 yılında görülen EPTB olgularının; %42'sinin lenf bezi, %22.3'ünün plevra, %8.2'sinin kas-iskelet sistemi, %7.1'inin GİS, %4.6'sının GÜS, %4.6'sının SSS, %3.3'ünün millier ve %7.8'inin ise diğer organ tutulumları olduğu bildirilmiştir (5). Taşbakan ve arkadaşları (6) tarafından yapılan bir çalışmada, kültür ile kanıtlanmış 165 EPTB olgusu değerlendirilmiş ve en sık karşılaşılan tutulum bölgeleri lenf bezi (%36.3), plevra (%19.3), kemik (%15.1) olarak bildirilmiştir. Tanyel ve arkadaşları (7) tarafından yapılan çalışmada yer alan 119 EPTB olgusunda, tutulum bölgeleri %50.4 lenf nodu, %12.6 merkezi sinir sistemi, %17.7 vertebra ve diğer kemikler, %5.9 GÜS, %10 periton ve GİS olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızdaki olgular klinik formlara göre değerlendirildiğinde bir EPTB formu olarak literatürden farklı bir şekilde en sık GİS TB (%21.2) tespit edildi; bunu kas-iskelet sistemi TB (%20), lenf bezi TB (%18.8) ve SSS TB (%17.6) izlemekteydi. Merkezimizde gastroenteroloji, onkoloji ve girişimsel radyoloji kliniklerinde malignite ön tanısıyla yapılan GİS örneklemelerinden elde edilen materyaller sıklıkla TB ön tanısıyla da tetkik edilmekte olup çalışmamızdaki hastaları takip eden hekimlerin ön

Tablo 5. Klinik Formlara Göre Tanı Yöntemleri

	EZN boyama (+) n/N (%)	Kültür (+) n/N (%)	PCR (+) n/N (%)
GİS	4/18 (22.2)	6/18 (33.3)	1/18 (5.5)
Kas-İskelet Sistemi	3/16 (18.7)	11/16 (68.7)	1/16 (6.2)
Lenf Bezi	0/8 (0)	1/8 (12.5)	1/5 (20)
SSS	1/15 (6.7)	6/15 (40)	2/15 (13.3)
GÜS	3/7 (42.8)	2/7 (28.5)	0/7 (0)
Deri	0/3 (0)	1/3 (33.4)	0/3 (0)
Diğer*	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)
Toplam	11/71 (15.5)	27/71 (38)	5/68 (7.3)

N: Toplam olgu sayısı, n: Pozitif sonuçlanan olgu sayısı.

*Adrenal TB iki olgu, perikard TB bir olgu, nazofarenks TB bir olgu.

tanılarının arasına tüberküloz da almaları sebebiyle GİS TB'nin daha fazla saptandığı düşünüldü.

Gastrointestinal sistem tüberkülozunda en sık tutulan bölgeler ileum ve çekum olarak bildirilmiştir (8). Çalışmamızdaki olgular değerlendirildiğinde 13 (%72.2) hastada peritonit, 5 (%27.8) hastada ileit görüldü. Periton sıvısı ADA aktivitesinin 30 Ü/lt'nin üzerinde olması TB peritonit tanısı için anlamlı kabul edilmektedir (9). Riquelme ve arkadaşları (10) tarafından yapılan çalışmada, ADA aktivitesi için sınır değerler 36-40 Ü/lt olarak kabul edildiğinde duyarlılık %100, özgüllük %97 olarak bildirilmiştir; tüberküloz peritonit tanısında kullanılmak üzere optimum sınır değer ise 39 Ü/lt olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ortalama ADA düzeyi 93.9 Ü/lt saptanırken, en düşük değer 54 Ü/lt, en yüksek değer 126 Ü/lt idi ve tüm hastalarda önerilen optimum değer üzerindeydi.

Ülkemizde, kas-iskelet sistemi TB olguları, tüm EPTB olgularının %8.2'sini, ABD'de ise %13.7'sini oluşturmaktadır (5,11). Bir çalışmada EPTB olguları içindeki kas-iskelet sistemi olgularının oranı Danimarka'da %15,

Tablo 6. Klinik Formlara Göre Tanı Yöntemleri

	GİS n (%)	Kas-İskelet n (%)	Lenf Bezi n (%)	SSS n (%)	GÜS n (%)	Deri n (%)	Diğer* n (%)	Toplam n (%)
Nekrotizan Granülomatöz İltihap	6 (33.4)	5 (38.4)	9 (64.2)	-	2 (40)	-	-	22 (41.5)
Granülomatöz İltihap	6 (33.4)	4 (30.7)	2 (14.2)	1 (100)	1 (20)	2 (66.6)	1 (33.3)	17 (32.1)
Kronik İnflamasyonlu Uyumlu Bulgular	4 (22.3)	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (11.3)
Kazifikasyon Nekrozu İçeren Granülomatöz İltihap	-	1 (7.6)	3 (21.4)	-	2 (40)	-	1 (33.3)	7 (13.2)
Mikst Tipte İltihabi Hücreler	-	1 (7.6)	-	-	-	-	-	1 (1.9)
Toplam	16	11	14	1	5	3	3	53 (100)

GİS: Gastrointestinal sistem, **SSS:** Santral sinir sistemi, **GÜS:** Genitoüriner sistem.

*Adrenal TB bir olgu (kazeifikasyon nekrozu içeren granülomatöz iltihap), nazofarenks TB bir olgu (granülomatöz iltihap), perikard TB (kronik inflamasyon) bir olgu.

Hollanda'da %10.6, ABD'de %11.3 ve Türkiye'de %11 olarak bildirilmiştir (12). Çalışmamızda kas-iskelet sistemi TB olguları tüm olguların %20'sini oluşturmaktadır. Spondilodiskit tanısı alan olgularda en sık L4-L5 (%25), T7-T8 (%16.6), T9-T10 (%16.6), L1-L2 (%16.6) seviyelerinde tutulum saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda en sık tutulumun torakal ve lomber seviyelerde olduğu belirtilmiştir (13,14).

Lenf bezi TB en sık bildirilen EPTB formu olup en sık servikal lenf bezinde görüldüğü bildirilmiştir (15,16). Taşbakan ve arkadaşları (17) tarafından yapılan çalışmada 694 lenf bezi TB olgusu incelenmiş, tutulan lenf bezleri servikal (%61.4), mediastinal (%20.5), aksiller (%6.4) bölgede saptanmıştır. Başka çalışmalarda en sık tutulumun servikal ve aksiller lenf bezlerinde olduğu bildirilmiştir (18,19). Bizim çalışmamızda da en sık servikal lenf bezi (%50) tutulumu görülmüştür; ikinci sırada ise %19 oranı ile inguinal lenf bezi tutulumu saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda, SSS TB olgularında en sık karşılaşılan başvuru şikayetleri baş ağrısı, ateş yüksekliği, kusma ve bilinç bulanıklığı olarak bildirilmiştir (20,21). Çalışmamızda da benzer şekilde en sık karşılaşılan başvuru şikayetleri ateş yüksekliği (%66.7), baş ağrısı (%66.7), bilinç bulanıklığı (%40), bulantı (%33) ve kusma (%33) olarak tespit edildi.

Erdem ve arkadaşları (22) tarafından yapılan çalışmada BOS bulguları incelendiğinde ortalama beyaz küre sayısı 320.5 hücre/mm³, ortalama protein değeri 307.1 (21-3500) mg/dl, ortalama BOS glikozu/serum glikozu oranı 0.28 olarak bildirilmiştir. Tayland'da yapılan bir çalışmada ise ortalama beyaz küre sayısı 139 hücre/mm³, ortalama protein değeri 175 mg/dl, BOS glikozu/serum glikozu oranı 0.32 saptanmıştır (23). Bizim bulgularımız da söz konusu çalışmalarla benzer olup ortalama BOS beyaz küre sayısı 336.7 hücre/mm³, BOS proteini 409.6 mg/dl ve BOS glikozu/serum glikozu oranı 0.46 olarak tespit edildi.

Tüberküloz tedavisinde başlangıç döneminde etkili ve güçlü bir kombine tedavi verilmesi, dirençli mutant suşların oluşmasını engellemek için önem arz etmektedir. Başlangıç döneminde standart dördü tedavinin INH, RIF, PZA, EMB ile iki ay olması önerilmektedir. Başlangıç dönemi tamamlandıktan sonra standart idame tedavinin INH ve RIF ile sürdürülmesi, tedavi süresinin bu iki ajanla tamamlanması önerilmektedir (24,25). Güney Kore'de yayımlanan rehberler kas-iskelet sistemi TB olgularına 9-12 ay, SSS TB olgularına ciddi morbidite ve mortalite riski sebebiyle en az 12 ay tedavi verilmesini önermektedir. (26). Ülkemiz

Tablo 7. Tedavi Sırasında Görülen Yan Etkiler (N=29)

Yan Etkiler	n (%)
Hepatotoksisite	19 (23.4)
Bulantı	17 (20.9)
Hiperürisemi	11 (13.5)
Kusma	8 (9.8)
Kaşıntı	8 (9.8)
Döküntü	7 (8.6)

yayımlanan ulusal rehberde bunlara paralel olarak SSS TB olgularına 12 ay, kas-iskelet sistemi TB olgularına dokuz ay tedavi verilmesi önerilmektedir (24). Çalışmamızda en uzun süre tedavi verilen olgular sırasıyla SSS TB (11.3±4.5 ay) ve kas-iskelet sistemi TB (10.2±3.4 ay) olgularıydı. Olgularımızın tamamının ortalama tedavi süresi 8.47±3.4 aydı. Ortalama tedavi süresinin altı aydan uzun olmasının sebebi SSS TB ve kas-iskelet sistemi TB olgularının tüm olguların %43.2'sini oluşturmasıdır.

Sonuç olarak; DSÖ'nün güncel raporlarında da görüldüğü üzere, TB ve EPTB hala önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Ayırıcı tanıda TB mutlaka akla getirilmelidir.

Hasta Onamı

Veriler retrospektif olarak incelendiği için hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24 Ağustos 2020 tarihinde 2020/303 karar numarasıyla onaylanmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – E.T., H.F.K.; Tasarım – E.T., H.F.K.; Denetleme – E.T., H.F.K., H.T.E.M.; Kaynak ve Fon Sağlama – E.T., E.B.; Malzemeler/Hastalar – E.T.,

H.T.E.M., E.B.; Veri Toplama ve/veya İşleme – E.T., E.B.; Analiz ve/veya Yorum – E.T., H.F.K., H.T.E.M., E.B.; Literatür Taraması – E.T., E.B., H.F.K.; Makale Yazımı – E.T., E.B., H.T.E.M., H.F.K.; Eleştirel İnceleme – E.T., H.F.K., E.B., H.T.E.M.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

- Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-Bennett, J.E., Dolin, R. and Blaser, M.J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Amsterdam: Elsevier Inc., 2015.
- Global tuberculosis report 2023 [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO). [erişim 28 Şubat 2024]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
- Yang Z, Kong Y, Wilson F, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2004;38(2):199-205. [CrossRef]
- Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(12):20431.
- Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. [erişim 28 Şubat 2024]. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2021_Raporu.pdf
- Taşbakan MS, Akdağ D, Kahraman H, Akyol D, Taşbakan M, Çavuşoğlu C. [Culture proven extra pulmonary tuberculosis: drug susceptibility and genetic profile analysis]. *Tuberk Toraks*. 2018;66(3):234-8. Turkish. [CrossRef]
- Tanyel E, Deveci A, Şensoy L, Temoçin F, Öztomurcuk D. [Evaluation of adult extrapulmonary tuberculosis patients]. *Klimik Derg*. 2023;36(1):52-7. Turkish. [CrossRef]
- Rathi P, Gambhire P. Abdominal tuberculosis. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(2):38-47.
- Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis--presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(8):685-700. [CrossRef]
- Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):705-10. [CrossRef]
- Reported tuberculosis in the United States, 2021 [Internet]. Atlanta: U.S. Centers for disease Control and Prevention. [erişim 4 Mayıs 2023]. <https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2021/table23.htm>
- Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. *Eur Spine J*. 2013;22 Suppl 4(Suppl 4):556-66. [CrossRef]
- Hagan G, Piper J, Bagnall H, Ahmed I, Nathani N. P262 Skeletal tuberculosis – a retrospective review at two inner City UK Hospitals. *Thorax*. 2015;70(3):A210.
- Colmenero JD, Jiménez-Mejías ME, Reguera JM, et al. Tuberculous vertebral osteomyelitis in the new millennium: still a diagnostic and therapeutic challenge. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(6):477-83. [CrossRef]
- Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician*. 2005;72(9):1761-8.
- Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(6):555-62. [CrossRef]
- Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi OR, Işıkgöz Taşbakan M, Ozkören Çalık S, Yamazhan T. [Evaluation of 694 tuberculous lymphadenitis cases reported from Turkey between 1997-2009 period by pooled analysis method]. *Mikrobiyol Bul*. 2010;44(3):385-93. Turkish.
- Garça M, Aslan M, Demir G, Bilgen S, Uysal M. Evaluation of patients with lymph node tuberculosis. *Eastern Journal of Medicine*. 2013;18(3):118-22.
- 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(905):185-7. [CrossRef]
- Petridou C, Appleby T, Jayaratnam A. A 10-year retrospective observational study of TB meningitis in east London. *Euro Respirat J*. 2012;40(Suppl 56):P2584.
- Huang HJ, Ren ZZ, Dai YN, et al. Old age and hydrocephalus are associated with poor prognosis in patients with tuberculous meningitis: A retrospective study in a Chinese adult population. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7370. [CrossRef]
- Erdem H, Ozturk-Engin D, Elaldi N, et al. The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: results of Haydarpaşa-1 study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):O600-8. [CrossRef]
- Kirdlarp S, Srichatrapimuk S, Kiertburanakul S, Phuphuakrat A. Clinical features of adult patients with a definite diagnosis of central nervous system tuberculosis in an endemic country: A 13-year retrospective review. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2020;21:100190. [CrossRef]
- Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Mayıs 2019 [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. [erişim 19 Ekim 2023]. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
- Gilpin C, Korobitsyn A, Migliori GB, Raviglione MC, Weyer K. The World Health Organization standards for tuberculosis care and management. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1800098. [CrossRef]
- Park JS. Issues related to the updated 2014 Korean Guidelines for Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(1):1-4. [CrossRef]