

# Altmış Ekstrapulmoner Tüberküloz Olgusunun İncelenmesi

## Investigation of Sixty Extrapulmonary Tuberculosis Cases

Uz.Dr. Berna BOZCA,<sup>a</sup>  
Doç.Dr. Onur ÖZGENÇ,<sup>a</sup>  
Uz.Dr. Meltem AVCI,<sup>a</sup>  
Uz.Dr. Evrim Şefika YÜCEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 03.12.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Uz.Dr. Meltem AVCI  
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY  
meltema1@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde ekstrapulmoner tüberküloz (EPTB) tanısı alan olguların irdelenmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2004-Mart 2009 tarihleri arasında izlenmiş olan EPTB olguları geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların öyküleri, semptom, fizik ve laboratuvar bulguları, tedavi ve sonuç ayrıntılı olarak incelendi ve kaydedildi. Ekstrapulmoner tüberküloz tanısı, klinik bulgular, tedaviye yanıt ile mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik ve/veya radyolojik bulgularla kondu. **Bulgular:** Altmış hasta çalışma kapsamına alındı. Olguların 35 (%58)'i kadın olup, yaş ortalaması  $49,5 \pm 17,8$  (18-76) idi. Kemik-eklem tüberkülozu ve tüberküloz menenjit, olguların yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktaydı. Diğer EPTB olguları sıklık sırasına göre; lenf bezi, plevra, periton, üriner sistem ve meme tüberkülozu olarak belirlendi. Olguların %23'ünde çoklu-organ tutulumu saptandı. Yirmi bir (%35) olguda altta yatan hastalık bulunmaktaydı. Olguların genel ve klinik özellikleri belirlendi ve gösterildi. Radyolojik bakıda akciğer grafisinde, 25 (%42) olguda sekel lezyon, yedi (%12) olguda miliyer tutulum bulunmaktaydı. Çeşitli örneklerin Ehrlich-Ziehl-Neelsen yöntemi ile doğrudan mikroskopik incelemesinde 16 (%26,7) olguda asido-rezistan basil görüldü, 25 (%42) olguda *Mycobacterium tuberculosis* kompleks üretildi. Biyopsi uygulanan 27 olgunun 16'sının histopatolojik incelemesi, granümatöz yangı (%59) olarak değerlendirildi. Mortalite oranı %8,3 ve sekel oranı %3,3 olarak saptandı. **Sonuç:** Tüberküloz, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkeler için hâlâ önemli bir sağlık sorunudur. Ekstrapulmoner tüberküloz olgularının irdelenmesi sonucunda, erken tanı ve tedaviyle mortalite ve sekel oranlarının düşük olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mikobakteriyum tüberkülozis; mikobakteriyum enfeksiyonları

**ABSTRACT Objective:** The aim of this study was to examine cases diagnosed with extrapulmonary tuberculosis (EPTB) in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department of our hospital. **Material and Methods:** EPTB cases followed up between January 2004-March 2009 were analyzed retrospectively. Medical histories, symptoms, physical, and laboratory findings, treatment and outcome of the cases were analyzed in detail and recorded. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis was made with bacteriologic and/or histopathologic and/or radiologic findings along with clinical findings, and response to treatment. **Results:** Sixty patients were included in the study. Of the cases, 35 (58%) were females and mean age was  $49.5 \pm 17.8$  years (range 18-76). Bone-joint tuberculosis and tuberculous meningitis constituted approximately two-thirds of the cases. Other EPTB cases involved lymph node, pleura, peritoneum, urinary system and breast tuberculosis respectively in terms of frequency. Twenty-three percent of the cases multi-organ involvement. An underlying disease was present in 21 (35%) cases. General and clinical features of the cases were determined and indicated. On radiologic examination, sequel lesion was present in 25 (42%) cases and miliary involvement was present in 7 (12%) cases on chest X-ray. Acid-resistant bacilli were seen in 16 (26.7%) cases in direct microscopic examination of various samples with Ehrlich-Ziehl-Neelsen method. *Mycobacterium tuberculosis* complex was recovered in 25 (42%) cases. Histopathologic evaluation of 16 out of 27 cases (59%) revealed as granulomatous inflammation. Mortality rate was 8.3% and sequela rate was 3.3%. **Conclusion:** Tuberculosis is still an important health problem in developing countries such as Turkey. The review of EPTB cases revealed that mortality and sequela rates were low due to early diagnosis and treatment.

**Key Words:** *Mycobacterium tuberculosis*; mycobacterium infections

doi: 10.5336/medsci.2010-22032

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(1):66-73

**T**überküloz (TB), tüm doku ve organları tutabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın akciğer dışı yerleşimleri ekstrapulmoner tüberküloz (EPTB) olarak adlandırılır. Ekstrapulmoner tüberkülozun başlıcaları; miliyer TB, TB menenjit, TB lenfadenit, kemik-eklem TB'si, plevra ve perikart TB'si, genitoüriner TB ve gastrointestinal TB'dir. Ekstrapulmoner tüberküloz, primer akciğer enfeksiyonu ile beraber akut olarak görülebilmekle birlikte, primer enfeksiyondan yıllar sonra reaktivasyon enfeksiyonu olarak da görülebilir.<sup>1-3</sup>

Ekstrapulmoner tüberküloz, sıklığı yıllar içinde akciğer TB'si sıklığındaki değişimlerden çok etkilenmeden, yavaş ama sürekli bir artış göstermiştir. "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC), Amerika'da 1993-2006 yılları arasında tüm tüberküloz olgularında EPTB oranının 1993'te %15,7 iken, 2006'da %21'e çıktığını bildirmiştir.<sup>4</sup> Ülkemizde vaka bildirimlerinin düzenli olmayışından ötürü sağlıklı verilere ulaşmak pek mümkün değildir. Ancak, ülkemizde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2008 yılı raporuna göre TB insidansı yüzde 29 olup, tüm TB olgularının %29'unu EPTB olguları oluşturmaktadır.<sup>5</sup>

Bu çalışmada kliniğimizde izlenen EPTB'li olguların dağılımı, demografik özellikleri, fizik muayene-laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi, tedavi yan etkileri, sekel ve mortalite oranlarının irdelenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### HASTALAR

Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Ocak 2004-Mart 2009 tarihleri arasında izlenmiş olan, 18 yaş üstü 60 EPTB'li hasta çalışmaya alındı. Hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar, demografik özellikler, yakınma, öykü, altta yatan hastalıkların varlığı, tutulan organ ya da sistem, fizik bakı ve laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi rejimleri, antitüberküloz ilaçlara direnç, tedavi yan etkileri, sekel ve mortalite oranları açısından incelendi. Hastalardan bilgilendirme ve tedavi onam formu alındı.

### TANIMLAMALAR

Akciğer dışı organ ya da sistemlerin TB enfeksiyonu, EPTB olarak tanımlandı. Miliyer TB; birbirine bitişik olmayan en az iki organda tutulumun olduğu bir klinik tablo olarak tanımlandı. Akciğer grafisinde tipik miliyer görüntünün saptanması, miliyer TB tanısının güçlü destekleyicisi olarak görüldü.<sup>6</sup>

### TANI

Beyin-omurilik sıvısı (BOS), apse, steril vücut sıvıları ve doku örneklerinde Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyamasında asido-rezistan basil (ARB) pozitifliğinin saptanması, Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerinde *Mycobacterium tuberculosis*'in izole edilmesi ve/veya doku örneklerinin histopatolojik incelemesinde kazeifikasyonlu ya da kazeifikasyonsuz granülom gösterilmesi ve/veya TB enfeksiyonuna özgü klinik bulguların olması ve TB tedavisine yanıt vermesi tanı kriteri olarak belirlendi. Etkenin kültürde izole edilmesi kesin tanı olarak kabul edildi. Tüberküloz menenjit olgularında; BOS'un EZN boyamasında ARB görülmesi ve/veya BOS kültüründe Löwenstein-Jensen besiyerinde *M. tuberculosis* üremesi ve/veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme bazal tutulum ve tüberküloz ile uyumlu yapıların saptanması yanında, uygun BOS bulguları (protein yüksekliği, glukoz düşüklüğü ve lenfosit hakimiyeti gösteren pleositoz olması) ile ve gerekli görülen olgularda BOS polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) incelemesinde TB basilinun gösterilmesi ile tanı konuldu. Tüberküloz menenjitin nörolojik evreleri, British Medical Council tarafından bildirilen 3 evreye göre tanımlandı.<sup>7</sup>

### ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇ DUYARLILIK TESTLERİ

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından önerilen proporsiyon yöntemi ile yapıldı.<sup>8</sup> Antibiyotik duyarlılık testlerinde ticari olarak sağlanan izoniyazit (0,2 ve 1 µg/ml), rifampisin (20 ve 40 µg/ml), etambutol (2 ve 4 µg/ml) ve streptomisin (4 ve 8/µg/ml) içeren L-J besiyerleri (Diomed A.Ş, İstanbul) kullanıldı. Kültürde üretilmiş bakteriden 1.0 Mc Farland bulanıklığında süspansiyon hazırlandı. Bakteri süspansiyonlarının 10<sup>-2</sup> ve 10<sup>-4</sup>'lük dilüsyonları ilaç

ve ilaçsız (kontrol) besiyerlerine ekildi. Ekim yapılmış tüpler 3-4 hafta inkübe edildikten sonra oluşan koloniler sayıldı. İlaç içeren besiyerindeki üreme oranı kontrol besiyerindeki üremenin %1'ine eşit veya daha büyük ise sonuç dirençli, %1'inden az ise duyarlı olarak değerlendirildi. Her test için *M. tuberculosis* H37Rv suşu kontrol olarak kullanıldı.

## TEDAVİ

Sağaltımda, izoniazit (INH) 300 mg/gün, menenjitlerde 400 mg/gün, rifampisin (RIF) 600 mg/gün, pirazinamid (PZA) 15-30 mg/kg/gün (veya morfozinamid 25-50 mg/kg) ile streptomisin (SM) 1 gr/gün ya da etambutol (EMB) 15-25 mg/kg/gün uygulandı. Tüberküloz menenjit, dissemine TB ve kemik TB'sinde tedavi süreleri 9-12 ay olarak sürdürüldü. Hastanın klinik ve laboratuvar izlemine göre bu süre 18 aya kadar uzatıldı. Diğer organ TB'lerinde tedavi süresi 6 ay olarak uygulandı. Hastalara tedavinin ilk iki ayı dördümlü antitüberküloz tedavi verildi, daha sonra tedaviye INH + RIF olarak devam edildi. Meninks tutulumu varlığında 40-60 mg/gün prednizolon 4-6 hafta verildi. Hastalar kliniğimizde yattıkları süre içinde ve poliklinik kontrollerinde, ortaya çıkabilecek ilaç yan etkileri ve hastalık komplikasyonu açısından izleme alındı.

## BULGULAR

Öndört olguda iki ya da daha fazla odakta birden çok tutulum olmak üzere toplam 60 olguda EPTB saptandı. Olguların 35 (%58)'i kadın, 25 (%42)'i erkekti. Yaş ortalaması  $49,5 \pm 17,8$  (yaş aralığı 18-76) olarak bulundu. Gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik gibi non-spesifik konstitüsyonel semptomlar 49 (%82) olguda, ateş 43 (%72) olguda saptandı. Yakınmaların başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre 17 (%28), 23 (%38) ve 20 (%33) olguda sırasıyla <1 ay, 1-4 ay arası ve >4 ay olarak gözlemlendi. Yirmi bir (%35) olguda altta yatan hastalık bulunmaktaydı. Radyolojik bakıda akciğer grafisinde, 25 (%42) olguda sekel lezyon, yedi (%12) olguda miliyer tutulum bulunmaktaydı. Çeşitli örneklerin Ehrlich-Ziehl-Neelsen yöntemi ile doğrudan mikroskopik incelemesinde 16 (%26,7) olguda asido-rezistan basil görüldü, 25

(%42) olguda *Mycobacterium tuberculosis* kompleks üretildi. Biyopsi uygulanan 27 olgunun 16'sının histopatolojik incelemesi, granülomatöz yangı (%59) olarak belirlendi. Olgulara ait genel özellikler Tablo 1'de gösterildi. Tanı; 55 olguda klinik bulgulara ek olarak radyolojik veri ve/veya patolojik veri ve/veya mikrobiyolojik veri ile, beş olguda klinik bulgular ve tedaviye yanıtı göre konuldu. Klinik bulgular ve hastanın tedaviye yanıtına göre tanı konulan olguların ikisi izole spondilodiskit, biri izole lenfadenit, biri menenjit ve sakroiliit ve biri menenjit ve lenfadenitti. Tüberküloz duyarlılık testinde, çoklu ilaç dirençli suş saptanmadı; üç suşta izole INH direnci, bir suşta streptomisine azalmış duyarlılık izlendi.

Ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların çoğunluğunu santral sinir sistemi ve iskelet TB'sinin oluşturduğu gözlemlendi (Tablo 2).

Önüç olguda izole, oniki olguda çoklu-organ tutulumunun komponenti olarak toplam yirmibeş olguda TB menenjit gözlemlendi. Tüberküloz menenjitli olguların 20 (%80)'inde gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik gibi non-spesifik konstitüsyonel semptomlar, 20 (%80)'inde baş ağrısı, 18 (%72)'inde ateş ve fizik bakıda 23 (%92) olguda meninks irritasyon bulguları saptandı.

**TABLO 1:** Ekstrapulmoner tüberküloz olgularına ait genel özellikler (n= 60).

| Özellikler                           | Sayı        |
|--------------------------------------|-------------|
| Yaş ortalaması                       | 49,5 ± 17,8 |
| Cinsiyet (kadın/erkek)               | 35/25       |
| Altta yatan hastalık                 | 21/60       |
| Tüberküloz ile karşılaşma            | 25/60       |
| ESH* (>20 mm/saat)                   | 46/60       |
| CRP** (>0,8 mg/dL)                   | 47/60       |
| Hemoglobin (<12 g/dL)                | 40/60       |
| Beyaz küre (>10000/mm <sup>3</sup> ) | 26/60       |
| Akciğer grafisinde infiltrasyon      | 32/60       |
| Sekel lezyon                         | 25/60       |
| Miliyer patern                       | 7/60        |
| Biyopside granülomatöz yangı         | 16/27       |
| Kültür pozitifliği                   | 25/60       |
| ARB*** pozitifliği                   | 16/60       |

\*ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, \*\*CRP: C-reaktif protein; \*\*\*ARB: asido-rezistan basil.

**TABLO 2:** Ekstrapulmoner tüberkülozlu olgularda tutulum bölgelerine göre dağılım.

| Organ/Sistem          | İzole organ ve/veya sistem | Başka organ tutulumu | Toplam |
|-----------------------|----------------------------|----------------------|--------|
| Kemik-eklem           | 20                         | 5                    | 25     |
| Santral sinir sistemi | 13                         | 12                   | 25     |
| Lenf bezi             | 11                         | 3                    | 14     |
| Plevra                | 1                          | 1                    | 2      |
| Periton               | 0                          | 2                    | 2      |
| Üriner sistem         | 0                          | 1                    | 1      |
| Meme                  | 1                          | 0                    | 1      |

Laboratuvar bakıda, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), değerleri sırasıyla,  $39,1 \pm 24,1$  mm/saat,  $4,5 \pm 3,4$  g/dL, olarak bulundu. Radyolojik bakıda, akciğer grafisinde 13 (%52) olguda sekel lezyon görüldü. Manyetik rezonans görüntüleme, 11 (%46) olguda bazal menenjit, 7 (%29) olguda hidrosefali, 5 (%21) olguda tüberküloz ve iskemi/infarkt saptandı. Beyin-omurilik sıvısı bulguları incelendiğinde; olguların tümünde başlangıç BOS basıncı artmış, görünüm ksantokromik, BOS glikozu kan glikozunun 2/3'ünden az olarak saptandı. Hücre sayısı 13 (%52) olguda  $11-100/\text{mm}^3$  arasında idi ve mononükleer hücre hakimiyeti 19 (%76) olguda gözlemlendi. Beyin-omurilik sıvısı proteini; 11 (%44) olguda  $100-200$  g/dL, 12 (%48) olguda  $201-500$  g/dL arasında bulundu. Beyin-omurilik sıvısının mikrobiyolojik incelemesinde; altı (%24) olguda ARB pozitifliği, 12 (%48) olguda LJ besiyerinde *M. tuberculosis* üremesi saptandı. Tüberküloz menenjitli olgulara ait klinik özellikler, klinik evrelendirme ve BOS bulguları Tablo 3'te gösterildi.

Yirmi olguda izole, beş olguda çoklu-organ tutulumunun komponenti olarak toplam 25 olguda kemik-eklem TB'si saptandı. Bu olguların 21'i izole spondilodiskit, biri spondilodiskit ve sakroiliit, biri tibia osteomyeliti, biri diz eklemi artrit, biri sakroiliyak eklem tüberküloz artrit idi. Spondilodiskitli olgulara ait klinik özellikler Tablo 4'te gösterildi.

Laboratuvar bakıda, olguların hepsinde ESH ve CRP değerleri yüksekti; ortalama değerler sırasıyla,  $88,4 \pm 15,9$  mm/saat ve  $9,1 \pm 4,7$  mg/dL olarak saptandı. Radyolojik bakıda, akciğer grafisinde 15

**TABLO 3:** Tüberküloz menenjitli olguların klinik özellikleri, evrelendirme ve beyin-omurilik sıvısı bulguları (n= 25).

|  | Sayı (%) |
|--|----------|
| <b>Klinik özellikler</b>               |          |
| Konstitüsyonel semptomlar              | 20 (80)  |
| Baş ağrısı                             | 20 (80)  |
| Ateş                                   | 18 (72)  |
| Meninks irritasyon bulguları           | 23 (92)  |
| <b>Klinik evrelendirme</b>             |          |
| Evre I                                 | 13 (52)  |
| Evre II                                | 8 (32)   |
| Evre III                               | 4 (16)   |
| <b>Beyin-omurilik sıvısı bulguları</b> |          |
| Hücre sayısı/mm <sup>3</sup> 11-100    | 13 (52)  |
| Hücre sayısı/mm <sup>3</sup> 101-500   | 8 (32)   |
| Hücre sayısı/mm <sup>3</sup> ≥ 501     | 4 (16)   |
| Mononükleer hücre tipi                 | 19 (76)  |
| Protein düzeyi ≥ 100 mg/dL             | 25 (100) |
| BOS* glukozu < 2/3 kan glukozu         | 25 (100) |
| Kültür pozitifliği                     | 6 (24)   |
| ARB** pozitifliği                      | 12 (48)  |

\*BOS: Beyin-omurilik sıvısı; \*\*ARB: Asido-rezistan basil.

(%65) olguda TB lehine bulgular saptanmış olup, bunların biri miliyer tutulum ve ondördü sekel lezyon olarak görüldü. Manyetik rezonans görüntüleme, ağırlıklı olarak torakal (%41) ve torakolumbal (%32) tutulum izlendi. Spondilodiskitli olgularda saptanan tutulum bölgeleri ve diğer MR görüntüleme bulguları Tablo 5'te gösterildi. Spondilodiskitli olguların 16 (%73)'sına biyopsi yapıldı. Tamı dört (%25) olguda ARB pozitifliği, beş (%31,3) olguda LJ besiyerinde kültür pozitifliği ve yedi (%43,75) olguda patolojik incelemede granüloma-

**TABLO 4:** Tüberküloz spondilodiskitli olgularda klinik özellikler (s= 22).

| Klinik özellikler         | Sayı (%) |
|---------------------------|----------|
| Bel ağrısı                | 21 (96)  |
| Konstitüsyonel semptomlar | 18 (82)  |
| Ateş                      | 17 (77)  |
| Bacaklarda güçsüzlük      | 15 (68)  |
| Nörolojik kusur           | 13 (59)  |
| Paraparezi                | 8 (36)   |
| Parapleji                 | 2 (9)    |
| Kuadrparezi               | 2 (9)    |
| Düşük ayak                | 1 (5)    |

**TABLO 5:** Tüberküloz spondilodiskitli olgularda tutulum bölgeleri ve diğer manyetik rezonans görüntüleme bulguları (%).

| Tutulmuş bölgeleri              | Sayı (%) |
|---------------------------------|----------|
| Serviko-torakal                 | 1 (5)    |
| Torakal                         | 9 (41)   |
| Torako-lumbal                   | 7 (32)   |
| Lumbal                          | 3 (14)   |
| Lumbo-sakral                    | 2 (9)    |
| Diğer görüntüleme bulguları     |          |
| Kifoz                           | 15 (68)  |
| Medulla spinalis basısı         | 14 (64)  |
| Yumuşak doku dansitesinde artış | 12 (55)  |
| Paravertebral apse              | 9 (41)   |
| Psoas apsisi                    | 6 (27)   |

töz yangı sonucuna göre kondu. Biyopsi yapılmayan altı spondilodiskitli olgunun beşinde kemik-eğim dışı organ tüberkülozları da mevcut olup, ikisinde BOS'dan, birinde balgamdan ve birinde idrardan basil izole edilerek tanı kondu. Klinik bulgular ve tedaviye yanıtı göre tanı bir spondilodiskitli olguda konuldu.

Tibiya osteomyeliti ve aşı tendonu etrafında paratendinal apsisi olan olguda tanı paratendinal direnç materyalinde ARB pozitifliği saptanması ve LJ'de basil izole edilmesi ile kondu. İki olgu tüberküloz artritli olup, birinde diz eklemi, diğerinde sakroiliyak eklem tutulumu mevcuttu. Diz eklemi tüberkülozlu olgunun tanısı, diz ponksiyon sıvısının incelenmesi ile kondu; ARB pozitif saptandı ve kültürde LJ besiyerinde üreme oldu. Sakroiliyak

eklem tüberkülozlu hastanın ise tetkikleri sırasında menenjit kliniği gelişti ve BOS bakışı ile tüberküloz tanısı kondu.

Tüberküloz lenfadenitli 14 olgunun üçünde çoklu-organ tutulumu mevcuttu. Eşlik eden EPTB formları; miliyer TB, peritonit ve menenjitti. Ele gelen kitle olguların tümünde saptandı. Yakınmaların başlangıcı tümünde 1 aydan fazla, %85,7'sinde 4 aydan fazlaydı. İki (%14) olguda TB öyküsü, üç (%21) olguda temas öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede en sık saptanan bulgu, ağrısız, sert lenfadenopatiydi. İki olguda fistülizasyon görüldü. Laboratuvar bakıda, olguların ESR ve CRP ortalama değerleri sırasıyla,  $60,4 \pm 33,6$  mm/saat ve  $6,1 \pm 6,1$  mg/dL olarak saptandı. Hemoglobin değerleri ortalama  $10,7 \pm 1,8$  g/dL şeklindeydi. Beyaz küre ortalama değeri  $8620 \pm 4288$  /mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Akciğer grafisinde bir olguda sekel lezyon gözlemlendi. Tüberküloz lenfadenitli olguların 10 (%71)'una biyopsi yapıldı, mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeleri sonucunda tanı kondu. Fistülize olan iki olguya, akıntı örneğinin mikrobiyolojik incelemesi ile tanı kondu. Çoklu organ tutulumu olan iki olgunun birinde BOS'tan, birinde periton sıvısından yapılan kültür pozitif saptandı.

Akciğer grafisinde tipik miliyer patern saptanan yedi olgumuzun beşinde menenjit, birinde kemik-eklem tutulumu ve birinde de lenfadenit mevcuttu.

Tedavi sırasında ilaç yan etkisi olarak 14 (%23) olguda hepatotoksite, üç (%5) olguda ototoksite gelişti. Menenjitli iki olguda hidrosefali sekeli saptandı. Altmış EPTB'li olgunun beşi (%8) kaybedildi. Kaybedilen olguların üçü TB menenjit, ikisi kemik eklem TB'siydi.

## TARTIŞMA

Ekstrapulmoner tüberküloz kliniği genellikle sessiz seyirlidir. Bu nedenle, yakınmaların başlaması ile tanı arasında geçen süre çoğu zaman uzundur. Bu çalışmada, bu süre tüm EPTB'li olguların %71'inde bir ayın üzerinde bulundu. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda<sup>9,10</sup> da benzer sonuçlar bildirilmektedir. Bütün bu verilerin de gösterdiği gibi, EPTB'li olguların çoğu, hastalığın geç dönemlerinde saptanabilmektedir.



Ekstrapulmoner tüberkülozda mikrobiyolojik tanı, olguların yaklaşık üçte birinde mümkün olabilmektedir.<sup>11</sup> İncelenen klinik örnekte, kültür ile basili elde edebilmek için, materyalin mililitresinde 10-100 basil olmalıdır. Aynı klinik örneğin mikroskopik bakışında basilin görülebilmesi için, incelenen klinik örneğin mililitresinde 5000-10000 basil bulunmalıdır.<sup>12</sup> Bu çalışmada, tüm EPTB'li olguların %42'sinde kültür pozitifliği, %27'sinde ARB pozitifliği saptandı. Kültür pozitifliğinin oranı, yurtiçinden bildirilen çoğu çalışmaya<sup>9,10,13,14</sup> göre yüksek saptanırken, yurtdışı çalışmalara<sup>15,16</sup> göre düşük bulundu. Asido-rezistan basil pozitiflik oranı Ertuğrul ve ark.nın<sup>17</sup> çalışma sonucuna benzerlik göstermekteydi.

Ekstrapulmoner tüberküloz tanısında histopatolojik bakı, en az mikrobiyolojik değerlendirme kadar yol göstericidir.<sup>1</sup> Çalışmamızda, EPTB'li olgularında biyopsi yapılabilir. Bu olguların üçte ikisinde sonuç granulomatöz yangı olarak değerlendirildi. Taşova ve ark., çalışmalarında biyopsi yapılan olguların %86'sında histolojik olarak granulomatöz yangı saptandığını ve bu olguların %67'sinde kazeifikasyon nekrozunun gösterildiğini belirtmiştir.<sup>9</sup>

Ekstrapulmoner tüberkülozda yapılan çalışmalarda lenfadenit çoğunlukla ilk sırada saptanmaktadır.<sup>1,4,14</sup> Bu çalışmada tüm EPTB olguları incelendiğinde, en sık gözlenen EPTB formları, TB menenjit ve kemik-eklem TB'si olarak bulunmuştur. Menenjit olgularının sık saptanmasının nedeni, bu olguların sadece enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji servisinde izlenmesinden, kemik-eklem TB'li olguların sık gözlenmesinin nedeni olarak da ortopedi ve nöroşirürji kliniklerinin enfeksiyon hastalıkları kliniği ile koordine çalışmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ülkemiz hastanelerinde TB menenjit dışında kalan organ TB'leri sıklıkla farklı kliniklerce takip ve tedavi edilmektedir.

Tüberküloz menenjit, erken tanı olanakları ve tedavideki gelişmelere karşın yüksek ölüm (%10-60) ve kalıcı sekel (%10-30) oranına sahiptir.<sup>1-3,9,10,18-21</sup> Beş yaş altı, 50 yaş üstünde görülmesi, geç tanı konması, özellikle semptomlarla tanı ara-

sında geçen sürenin 2 aydan uzun olması, klinik evrenin ileri olması, mortalite oranını artırıcı faktörlerdir.<sup>1-3,9,10,18-21</sup> Çalışmamızda, mortalite oranı %8, sekel oranı %3 olarak bulundu. Kaybedilen üç olgu ileri yaşta olup, ikisi evre 2, biri evre 3'tü. Tüberküloz menenjitte, BOS'ta ARB pozitifliği %10-90, kültür pozitifliği %0-90 oranları arasında, bildirilmektedir.<sup>2,9,10,22</sup> Çalışmamızda olguların %24'ünde ARB ve %48'inde kültür pozitifliği saptandı.

Tüm ekstrapulmoner TB olgularının %35'i kemik-eklem TB'sidir. En sık tutulan bölge omurgalardır. Spondilodiskitte, tutulan kemik ve eklem bölgesinde ortaya çıkan yerel ağrı en belirgin yakınmadır. Ayrıca ağrıya nörolojik defisit ve konstitüsyonel semptomlar eşlik edebilir. Yakınmaların başlama süresi ise, oldukça uzundur.<sup>1-3,9,10</sup> Bu çalışmada da olguların çoğunluğunda ağrı, konstitüsyonel semptomlar ve üçte ikisinde nörolojik defisit saptanmıştır. Şikayetlerin başlaması ile tanı arasında geçen süre, olguların çoğunluğunda bir ayın üzerinde bulunmuştur. Ekstrapulmoner tüberkülozun bu formunda tanıda gecikmeler oldukça sık yaşanmaktadır. Kronik bel, sırt, boyun ağrıları ile başvuran hastalarda TB'nin bu formunun ayırıcı tanıda mutlaka akla getirilmesi gerekmektedir.

Tüberküloz spondilodiskitinde, alt torakal ve üst lomber vertebralarda en sık tutulan bölgeler olup, servikal ve sakral vertebra tutulumu çok daha az görülür. Karakteristik MR görüntüleme bulguları; birden fazla vertebra tutulumu, kifoz, yumuşak doku dansitesinde artış, çeşitli düzeylerde apseler ve eşlik eden psoas apsesisidir.<sup>1-3,9,23-25</sup> Asido-rezistan basil ya da kültür pozitifliğinin %89,5 oranlarına ulaştığı bildirilmektedir.<sup>26</sup> Çalışmada olguların büyük çoğunluğunda torakal ve lumbal vertebra tutulumu gözlenmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme, %80'inde birden fazla vertebra tutulumu, %68'sinde kifoz deformitesi, %54,6'sında yumuşak doku dansitesinde artış, %63,6'sında çeşitli düzeyde spinal bası, %41'inde paravertebral apse, %54,6'sında psoas apsisi saptanmıştır. Olguların dörtte birinde ARB ve üçte birinde kültür pozitifliği saptanmıştır.

Tüberküloz lenfadenit, genellikle genç kadınlarda, en sık baş ve boyun bölgesi lenf bezlerinde saptanmaktadır. Tek veya birden fazla lenf

nodu tutulabilmektedir. Multifokal tutulum %39-90 oranları arasında bildirilmektedir. En sık başvuru yakınması kronik ele gelen lenfadenopattir. Kesin tanı, lenf bezi örneğinde tüberküloz basilinin gösterilmesi ve patolojik olarak granülo-matöz yangının belgelenmesi ile konur. Biyopsi materyalinde mikroskopi pozitifliği %10,6-47 arasında değişirken, kültür pozitifliği %15,9-54'lerdedir.<sup>1-3,9,27-29</sup> Çalışmamızda olguların tamamında baş-boyun bölgesi tutulumu mevcuttu; olguların %64,3'ü kadını ve %50'si 18-40 yaş arasıydı. Tümünde ele gelen kitle yakınması, %86'sında ESH yüksekliği saptandı. Olguların %78,6'sına biyopsi ile tanı konuldu. Biyopsi yapılan olguların tamamında histopatolojik tanıya ulaşılrken, ARB pozitifliği %36,4, kültür pozitifliği %54,6 idi.

Miliyer TB, tüm TB olgularının ~%1'ini, EPTB'lerin %7'sini oluşturmaktadır. Steroit/alkol kullanımı, gebelik, immünsüpresyon yaratan durum ve hastalıklar, kolaylaştırıcı faktörlerdir. Miliyer tüberkülozda tedaviye rağmen mortalite oranı %28 gibi oldukça yüksektir. Meninkslerin tutulumu, altta yatan hastalığın varlığı, ileri yaş, semptomların hızlı gelişmesi, tanıda gecikme kötü prognostik faktörlerdir.<sup>1-3,6</sup> Bu çalışmada, %12 olguda, kliniğe yatışlarında çekilen akciğer grafilerinde tipik miliyer görünüm saptandı. Bu tabloya

çoğunlukla menenjit eşlik etmekteydi. Kolaylaştırıcı faktör olarak bir olguda HIV pozitifliği ve bir olguda ileri yaş (>65) bulunmaktaydı. Olguların hiçbirini kaybedilmedi. Tedavi başarısının yüksekliği, olguların çoğunluğunun genç, eşlik eden hastalık sayısının az olmasına, tanının erken konulmasına, etkili tedavinin erken başlanmasına ve hasta izleminin organ tutulum bulgularının gerilemesi eşliğinde yapılmasına bağlandı.

Sonuç olarak EPTB, nonspesifik semptomlarla seyreden, tüm organ ve sistemleri tutabilen geniş klinik spektrumlu bir hastalıktır. Kuşkulanılmaması durumunda EPTB tanısı atlanabilmektedir. Tanı ve tedavideki gecikmeler ise mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır. Klinik ve laboratuvar tanı kriterlerinin iyi bilinmesinin önemi büyüktür. Mortalite ve sekel oranlarının düşük gözlemlendiği bu çalışmada da görüldüğü gibi, EPTB'den kuşkulanıldığında, tüm invazif ve non-invazif tetkikler yapılarak, hızla ve ülke direnç verileri göz önüne alınarak uygun kombinasyon ve sürede tedavi uygulanmalıdır. Ekstrapulmoner tüberkülozlu olgu izleyen her kliniğin enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları ile iletişim içinde olması ve olguların sağlıklı bildirimini yapılması daha güvenilir veriler elde edilmesi açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

- Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120(4):316-53.
- Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72(9):1761-8.
- Aygen B, Metan G. [Extrapulmonary tuberculosis]. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.850-9.
- Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1350-7.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing*. WHO Report 2008. Geneva: World Health Organization, (WHO/HTM/ TB/2008.393); 2008. p.291.
- Mert A. [Miliary tuberculosis]. *ANKEM Derg* 2004;18(2):127-32.
- Molavi A, LeFrock JL. Tuberculous meningitis. *Med Clin North Am* 1985;69(2):315-31.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Antimycobacterial Susceptibility Testing for Mycobacterium tuberculosis; Approved Standard*. Wayne, PA: NCCLS, 2003: M24-T.
- Taşova Y, Saltoğlu N, Mıdıklı D, Kandemir Ö, Aksu HSZ, Dündar İH. [Extrapulmonary tuberculosis in adults. An analysis of 98 patients]. *Klimik Journal* 2000;13(1):17-23.
- Hitit GÖ, Göktaş P, Erdem İ, Özyürek SÇ, Yüksel S. [Extrapulmonary tuberculosis in adults: an analysis of 67 cases]. *Turkish Journal of Infection* 2005;19(4):407-13.
- Fitzgerald D, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Benett J, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p.2852-86.
- Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1376-95.
- İlgazli A, Boyacı H, Basyigit I, Yıldız F. Extrapulmonary tuberculosis: clinical and epidemiologic spectrum of 636 cases. *Arch Med Res* 2004;35(5):435-41.
- Turunç T, Habeşoğlu MA, Demiroğlu YZ, Karataşlı M, Şen N, Ermiş H, et al. [Comparative evaluation of 113 cases with severe and mild forms of extrapulmonary tuberculosis]. *Bulletin of Microbiology* 2008;42(3):399-406.

15. Weir MR, Thornton GF. Extrapulmonary tuberculosis. Experience of a community hospital and review of the literature. *Am J Med* 1985; 79(4):467-78.
16. Gonzalez OY, Adams G, Teeter LD, Bui TT, Musser JM, Graviss EA. Extra-pulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12):1178-85.
17. Ertuğrul MB, Karaaslan T, Ertuğrul Ö. [Extrapulmonary tuberculosis in adults: an analysis of eleven patients]. *ANKEM Derg* 2005; 19(1):5-8.
18. Avcı M, Özgenç O, Arı A, Mermut G, Coşkuner A, Kuruüzüm Z. [The evaluation of cases of tuberculous meningitis]. *Turkish Journal of Infection* 2007;21(3):117-22.
19. Yıldız O, Aygen B. [Tuberculous meningitis]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(28):75-81.
20. Arıbaşı ET, Yılmaz A, Erayman İ, Bitirgen M. [Tuberculosis meningitis: review of 38]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1998;18(3):156-60.
21. Eker A, Tansel Ö, Yüksel P, Çelik AD. [Evaluation of twelve patients with tuberculous meningitis]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28(6):909-15.
22. Çam M, Pekün F, Kotan E. [The prognosis of tuberculous meningitis cases]. *Turkish Journal of Infection* 1987;1(2):145-9.
23. Tali ET. Spinal infections. *Eur J Radiol* 2004; 50(2):120-33.
24. Balcı A, Karazincir S, Manisalı M, Özaksoy D. [MR imaging findings in spinal infections]. *The Journal of Turkish Spinal Surgery* 2002;13(1-2):9-17.
25. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(2): 288-99.
26. Mondal A. Cytological diagnosis of vertebral tuberculosis with fine-needle aspiration biopsy. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(2):181-4.
27. Karagöz T, Şenol T, Bekçi TT. [Tuberculous lymphadenitis]. *Turkish Thoracic J* 2001;2(1): 74-9.
28. Mudduwa LKB, Nagahawatte AS. Diagnosis of tuberculous lymphadenitis: combining cytomorphology, microbiology and molecular techniques-A study from Sri Lanka. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51(2):195-7.
29. 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]. *Bulletin of Microbiology* 2010;44(3): 385-93.