

Orjinal Araştırma Makalesi/ Original Paper

Erişkin Akciğer Dışı Tüberküloz Olgularının Retrospektif Olarak İncelenmesi

Retrospective Analysis of Adult Extrapulmonary Tuberculosis Cases

İrfan BİNİCİ^{1*}, Mehmet ÇELİK², Deniz ALTINDAĞ³, Ali İrfan BARAN⁴, Mehmet PARLAK⁴, Hamit Hakan ALP⁵, Şaban İNCECİK¹, Zübeyir HUYUT⁵, Tayyar TARCAN¹, Mustafa Kasım KARAHOCAGİL⁵

- 1 Van Yuzuncu Yıl University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Van, TÜRKİYE.
 - 2 Harran University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE.
 - 3 Cizre State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Şırnak, TÜRKİYE.
 - 4 Van Yuzuncu Yıl University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Van, TÜRKİYE.
 - 5 Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Van, TÜRKİYE.
 - 6 Ahi Evran University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kırşehir, TÜRKİYE.
- * Sorumlu yazar: İrfan BİNİCİ;E-mail: irfanbinici5@gmail.com.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Akciğer Dışı Tüberküloz (ACDTB) tanısı alan olguların retrospektif olarak irdelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamız, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı tarafından 1 Ocak 2015 tarihinden, 6 Haziran 2022 tarihine kadar olan süre içinde takip edilmiş ACDTB olgularının tanı, takip ve tedavi bilgilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza, ACDTB tanısı konulmuş olan 142 olgu dahil edildi. ACDTB'nin en sık görülen tutulum şekli, 61 olgu (%43.0) ile lenf nodu tutulumu (lenfadenit) olarak izlendi. 18 olgunun 15'inde (%83.3) asit rezistan bakteri (ARB), 7 olgunun 5'inde (%71.4) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitifliği saptandı. 16 olgunun 13'ünde (%81.3) *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) üremesi oldu. Histopatolojik inceleme için 106 olgudan (%74.7) biyopsi alındı ve sonuçlarda olguların tamamında kronik granülomatöz inflamasyon tespit edildi. Bunların 46'sında (%43.4) kazeifikasyon nekrozu, 20'sinde (%18.9) nekrotizan granülomatöz inflamasyon, 10 (%9.4) olguda non-kazeifiye granülomatöz inflamasyon ve diğer 30'unda (%28.3) ise granülomatöz inflamasyon mevcuttu. Olgulara standart 6-9 ay tedavi verilirken menenjit, diseminan TB ve osteoartiküler tutulumda tedavi süreleri 9-12 ay olarak uygulandı. Tedavide ilk iki ayda dörtlü anti-TB tedavisi verilirken daha sonra *izoniazid* (INH) ve rifampisin (RIF) olarak ikili tedavi ile devam edildi.

Sonuç: TB hastalığı ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur. En sık lenf bezi tutulumu şeklinde görülen ACDTB olgularında erken tanı ve tedavi mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis*, extrapulmoner tüberküloz, ACDTB, lenfadenit.

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to retrospectively analyze the cases diagnosed with Extrapulmonary Tuberculosis (EPTB) in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of our hospital.

Material and Method: Our study was conducted by retrospectively examining the diagnosis, follow-up and treatment information of extrapulmonary tuberculosis cases followed by Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Dursun Odabaş Medical Center, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between January 1, 2015 and June 6, 2022.

Results: 142 cases diagnosed with EPTB were included in our study. The most common type of involvement of EPTB was lymph node involvement (lymphadenitis) with 61 cases (43.0%). Acid Resistant Bacteria (ARB) was positive in 15 (83.3%) of 18 cases, and polymerase chain reaction (PCR) test was positive in 5 (71.4%) of 7 cases. *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) growth was observed in 13 (81.3%) of 16 cases. Biopsies were taken from 106 cases (74.7%) for histopathological examination, and chronic granulomatous inflammation was found in all cases. Of these, 46 (43.4%) had caseification necrosis, 20 (18.9%) necrotizing granulomatous inflammation, 10 (9.4%) non-caseating granulomatous inflammation, and the other 30 (28.3%) had granulomatous inflammation. The cases were given standard treatment for 6-9 months. Treatment durations were 9-12 months in meningitis, disseminated TB and osteoarticular involvement. While quadruple anti-TB therapy was given in the first two months of treatment, and then it was continued with dual therapy as *isoniazid* (INH) and rifampicin (RIF).

Conclusion: TB disease is an important health problem for our country. Early diagnosis and treatment are important in reducing mortality and morbidity rates in EPTB cases, which are most commonly seen as lymph node involvement.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, extrapulmonary tuberculosis, EPTB, lymphadenitis.

Atf Yapmak İçin: Binici İ, Çelik M, Altındağ D, Baran Aİ, Parlak M, Alp HH, İncecik Ş, Huyut Z, Tarcan T, Karahocagil MK. Erişkin akciğer dışı tüberküloz olgularının retrospektif olarak incelenmesi. *Van Sag Bil Derg* 2022, 15,(Özel Sayı) 224-232. <https://doi.org/10.52976/van-saglik.1140396>.

Geliş Zamanı: 04/07/2022

Kabul Zamanı: 03/09/2022

Basılma Zamanı: 30/11/2022

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)'in etken olduğu, başta akciğer olmak üzere her organı tutabilen bir hastalıktır (Fitzgerald ve ark., 2019). Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ünün *M. tuberculosis* basiliyle enfekte olduğu ve %10 oranında yaşamın herhangi bir döneminde TB hastalığı gelişme riski ile karşı karşıya kaldığı düşünülmektedir (Natarajan ve ark., 2020). TB, dünya çapında önde gelen, enfeksiyöz ölüm nedenlerinden biridir. Corona virüs hastalığı (COVID 19) pandemisine kadar, tek bir enfeksiyöz ajana bağlı gelişen ölüm nedeni olarak TB birinci sıradaydı. Küresel olarak, TB insidansında 2015-2020 yılları arasında %11 oranında kümülatif bir azalma söz konusudur. 2019 yılında 1,2 milyondan fazla kişide, Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif insanlar arasında ise 209 000 kişide, TB ilişkili ölüm görülmüştür (WHO, 2021).

TB, multisistemik tutulum gösterebilen kronik, granulomatöz, bakteriyel bir enfeksiyondur (Sunnecioglu ve ark., 2015). Hastalığın başlıca bulaşıcı formu olan akciğer tüberkülozu (ACTB), vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. TB'nin akciğer dışı tutulumu da hastalık yüküne katkıda bulunmasına rağmen maalesef uluslararası kontrol stratejilerinde özel bir ilgi görmemektedir (Houda ve ark., 2018). Aktif vakaların %15-20'sinde enfeksiyon, solunum organlarının dışına yayılarak diğer TB türlerine neden olmaktadır. Bunlar topluca "Akciğer Dışı TB" olarak adlandırılır. Akciğer Dışı Tüberküloz (ACDTB), immunsupresif kişilerde ve küçük çocuklarda daha sık izlenir. HIV pozitiflerde ise olguların %50'den fazlasında görülmektedir. ACDTB tutulum bölgeleri arasında; plevra, merkezi sinir sistemi, lenfatik sistem, genitoüriner sistem, kemik ve eklemler yer almaktadır (Raval ve ark., 2013). TB tedavi edilebilir ve önlenilebilir bir hastalık olup hastalık gelişen kişilerin yaklaşık %85'i ilaç rejimi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir (WHO, 2021).

Bu çalışmada ACDTB tanısıyla takip edilen olguların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Çalışma protokolü

Çalışmamızda, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı tarafından, 1 Ocak 2015 tarihinden, 6 Haziran 2022 tarihine kadar olan süre içinde, ACDTB tanısıyla takip edilen olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Olgulara ait bilgilere Enfeksiyon Hastalıkları Servis Arşivi ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden ulaşıldı. Yaş, cinsiyet, özgeçmiş-soy geçmiş, klinik semptomlar, histopatolojik, bakteriyolojik ve diğer tanısal bulgular kaydedildi. Olgular yaş bakımından 18-40, 41-65 ve >60 yıl olarak 3 gruba ayrıldı. Çalışmaya 18 yaşından küçük olanlar dahil edilmedi.

Tanı ve tanımlar

ACDTB; akciğer tutulumu olup olmamasına bakılmaksızın vücudun farklı organ veya anatomik bölgelerinde tutulum olarak değerlendirildi. Hastalık; lenfatik, plevral, periton/ gastrointestinal, genitoüriner, spinal/ekstraspinal osteoartiküler, santral sinir sistemi, dissemine/ miliyer ve diğer tutulumlar şeklinde kategorize edildi. Hastalık tanısında; klinik semptom ve bulgulara ek olarak bakteriyolojik değerlendirme (kültürde *M. tuberculosis*'in üretilmesi), Tüberkülin Deri Testi (TDT), diğer ismi ile Pürified Protein Derivative (PPD) Test, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testler, Adenozin Deaminaz (ADA) ve vücut sıvılarından Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), gama interferon salınım testi (Quanti-TB Gold (In-Tube Method)), ultrasonografi (USG), manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) gibi radyolojik görüntülemeler ve histopatolojik bulgular esas alındı. TDT, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı yapılanlarda ≥ 15 mm, BCG aşısı yapılmayanlarda ≥ 10 mm ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde ≥ 5 mm pozitif olarak kabul edildi. ADA ve

QuantIFERON test sonuçları için, çalışıldığı laboratuvarında numune türüne göre, referans değerlerinin üzerindeki sonuçlar, pozitif olarak kabul edildi.

Etik kurul

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.06.2022 tarih ve 2022/06-08 karar numaralı etik kurul onamı alınarak yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

Örneklem büyüklüğü; G*Power istatistik programı (ver.3.1.9.7) kullanılarak hesaplandı. Buna göre; Power (testin gücü) 0.95, Effect size 0.4 ve Tip-1 hata (α) 0.05 alınarak örneklem büyüklüğü minimum "64 hasta" olarak belirlenmiştir. Çalışmamıza 142 hasta dahil edilmiştir. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ($n>50$) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakıldı. Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama/Medyan, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak; kategorik değişkenler için Sayı (n) ve Yüzde (%) olarak ifade edildi. Hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.25) istatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda ACDTB tanısı konan 142 olgu vardı. Bu olguların 91'i (%64.1) kadın, 51'i (%35.9) erkek idi. Tüm olguların yaş ortalaması 40.7 (Min-Max: 18-82, SS: 16.3), kadın yaş ortalaması 39.9 ve erkek yaş ortalaması 42.3 yıldır. Olgular en çok 18-40 yaş aralığında (%54.9) bulunmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

Yaş grubu (yıl)	Kadın (%)	Erkek (%)	Toplam (%)
18-40	52	26	78 (54,9)
41-64	32	19	51 (35,9)
≥65	7	6	13 (9,2)
Toplam	91 (64,1)	51(35,9)	142 (100)

ACDTB'in en sık görülen tutulum şekli 61 olgu (%43.0) ile lenf nodu tutulumu (lenfadenit) idi. İkinci sıklıkta 28 olgu (%19.7) ile osteoartiküler tutulum,

üçüncü sıklıkta 19 olgu (%13.4) ile periton tutulumu ve dördüncü sıklıkta 4 olgu (%9.9) ile plevra tutulumu idi (Tablo 2).

Çoklu organ tutulumu 5 olguda görülürken bunlardan ikisi dissemine olarak değerlendirildi. Dissemine olan olguların birinde miliyer TB+bilateral inguinal lenfadenit diğerinde ise miliyer TB, menenjit, peritonit, sol dizde apse ve batında apse vardı. Diğer çoklu organ tutulumu olan 3 olguda ise plevra+genitoüriner, kemik iliği+axiller/servikal/inguinal lenfadenit ve TB menenjit+peritonit birlikteliği vardı.

Tablo 2. Akciğer Dışı Tüberküloz tutulum yerleri

Tutulum yeri	n	%
Lenf nodu (Lenfadenit)	61	43.0
Periton	19	13.4
Plevra	14	9.9
Spondilit	13	9.2
Genito-üriner	9	6.3
Menenjit	9	6.3
Milier Tbc	7	4.9
Eklem Tutulumu	6	4.2
Çoklu organ tutulumu	5	3.5
Psoas Apsesi	4	2.8
Spondilodiskit	2	1.4
Meme	2	1.4
Pott Apsesi	2	1.4
Tenosinovit	2	1.4
Paraspinal Apse	2	1.4
Diğer (Mediasten, Sakroileit, Sol Diz Apse, Osteomyelit, Osteokondrit (7. kot), Kemik İliği, Paravertebral Apse, Prevertebral Apse, Trokanter Kas Apsesi, Batın Apse, AC Kavitasyonu)	11	7.7

TB lenfadenit saptanan 61 olguda en sık tutulumun olduğu yer 31 olgu (%47.7) ile servikal lenf nodları iken bunu 10 olgu (%15.4) ile submandibular tutulum takip etmekteydi. Üç olguda farklı bölgelerde lenfadenit saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Akciğer Dışı Tüberkülozda tutulan lenf nodu istasyonları

Tutulmuş yeri	Sayı	%
Servikal	31	47.7
Submandibular	10	15.4
Axiller	9	13.8
Supraklavikular	4	6.2
İnguinal	5	7.7
Diğer	4	6.2
İntraabdominal	1	1.5
Torasik	1	1.5
Toplam	65	100

Osteoartiküler tutulum spinal (spondilodiskit şeklinde) ve ekstraspingal tutulum olmak üzere ikiye ayrıldı. Osteoartiküler tutulumu olan 28 olgudan 15'inde (%53.6) spinal tutulum görülürken 13 olguda (%46.4) ekstraspingal tutulum vardı. Spinal vertebra'nın T4-S1 aralığında 11 olguda (%73.3) lomber, 8 olguda (%53.3) torakal ve 4 olguda (%26.7) sakral tutulum vardı.

Tablo 4. Genel klinik semptomların dağılımı

Semptomlar	Sayı	%
Halsizlik	74	52.1
Gece terlemesi	72	50.7
Ateş	63	44.4
İştahsızlık	59	41.5
Kilo kaybı	45	31.7
Karın ağrısı	29	20.4
Bulantı-kusma	28	19.7
Şişlik (boyun vd)	24	16.9
Osteoartiküler şikayetler	21	14.8
Diğer*	30	21.1

Öksürük (7), nefes darlığı (6), bilinç değişikliği (5), infertilite (4), göğüs ağrısı (3), baş ağrısı (2), meme akıntısı (2), dizüri (1)

Spinal tutulum olan olgulardan 7'sinde (%46.7) spondilodiskite ek olarak apse vardı. Apseler olan olguların 4'ünde psoas, 3'ünde paraspinal/paravertebral ve 1'inde prevertebral apse vardı. Ekstraspingal

olarak; sakroiliak, diz, sinovyum, omuz, el-bilek, tibia ve torasik kotların tutulduğu görüldü. En sık saptanan genel semptomlar halsizlik (%52.1), gece terlemesi (%50.7) ve ateşi (%44.4) (Tablo 4).

Olguların 36'sında (%25.4) Akciğer Dışı Tüberküloz (ACDTB)'a eşlik eden hastalık vardı ve en sık hipertansiyon (%7) eşlik etmekteydi. Ayrıca olguların 2'sinde (%1.72) HIV pozitifliği vardı (Tablo 5).

Tablo 5. Eşlik eden diğer hastalıklar

Ek hastalıklar	Sayı	%
Hipertansiyon	10	7.0
DM	6	4.2
Malignite (Özefagus. Mide. Larinks. Meme Ca ve ALL)	7	4.9
KAH	5	3.5
BPH	3	2.1
Tiroid patolojisi (hipotiroidi. hashimoto hastalığı)	3	2.1
ABY/KBY	7	4.9
HIV hastalığı	2	1.4
Diğer (KOA. Down sendromu. Epilepsi. HCV pozitifliği. Pansitopeni. Parkinson Hastalığı. Hidrosefali)	7	4.9

DM: Diyabetes mellitus, BPH: Benign prostat hipertrofisi, ABY: Akut böbrek yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, HIV: *Human immunodeficiency virüs*, KKH: Kronik kalp hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ALL: Akut lenfositik lösemi, Ca: Karsinom, KAH: Koroner arter hastalığı, HCV: Hepatit C virüs

Olguların 8'inde (%5.6) TB öyküsü ve 17'sinde (%12.0) tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü vardı. BCG skarları olguların 87'sinde (%61.3) tespit edildi. Olgularımızın 113'üne (%79.6) PPD testi yapılmış olup 91'inde (%80.5)'ünde PPD testi pozitifken, 3 olgumuzda QuantiFERON testinde pozitiflik saptandı. Çeşitli alınan örneklerden, 18 olguda asit rezistent bakteri (ARB) ve 7 olguda PCR çalışıldı ve 18 olgunun 15'inde (%83.3) ARB pozitifliği saptandı. Bunların 1'i idrarda, 2'si diz eklem sıvısında, 4'ü beyin

omurilik sıvısı (BOS)'nda, 3'ü thorakal apse materyalinde, 8'i süpüre lenfadenit materyalinde tespit edildi. 7 olgunun 5'inde (%71.4) PCR pozitifliği saptandı. Ayrıca 2 olguda periton sıvısından, 2 olguda BOS'dan ve 2 olguda da apse materyalinden olmak üzere, ADA düzeyi bakılan 7 olgunun, 6 (%85.7)'sında, sonuç pozitif. Tüberküloz kültürü 16 hastadan alınan materyal ile yapılırken bunlardan 13'ünde (%81.3) *M. tuberculosis* üredi. Üreme görülen olgulardan 5'i osteoartiküler TB, 3'ü milier TB, 2'si

menenjit ve birer lenfadenit, genitoüriner ve mastit TB tutulumu şeklindeydi.

Histopatolojik inceleme için, 106 olgudan (%74.7) biyopsi alınırken sonuç değerlendirmede olguların tamamında granülomatöz inflamasyon mevcuttu. Bunların 46'sında (%43.4) kazeifikasyon nekrozu, 20'sinde (%18.9) nekrotizan granülomatöz inflamasyon, 10 (%9.4) olguda non-kazeifiye granülomatöz inflamasyon ve diğer 30 (%28.3) olguda ise granülomatöz inflamasyon vardı (Tablo 6).

Tablo 6. Extrapulmoner TB histopatolojik bulgular

Bulgu	Sayı	%
Kronik Kazeifiye Granülomatöz İnflamasyon	46	43.4
Kronik Granülomatöz İnflamasyon	30	28.3
Kronik Nekrotizan Granülomatöz İnflamasyon	20	18.9
Kronik Nonkazeifiye Granülomatöz İnflamasyon	10	9.4
Toplam	106	100

Olgulara standart 6-9 ay tedavi verilirken menenjit, dissemine TB ve osteoartiküler tutulumda tedavi süreleri 9-12 ay olarak sürdürüldü. Tedavide ilk iki ayda dörtlü anti-TB tedavisi verilirken daha sonra izoniazid (INH) ve rifampisin (RIF) olarak ikili tedavi ile devam edildi. Olguların üçü exitusla sonuçlandı. Bunların birisi mide karsinomu ile birlikte TB lenfadenit, ikisi ise özefagus karsinomu ile birlikte TB menenjit tanıları ile takip edilmişti.

TARTIŞMA

Bu çalışmada ACDTB tanısıyla takip ettiğimiz hastaların klinik durumlarını, TB tutulum lokalizasyonlarını, kullanılan tanısal metodları ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Tanı konulan olgularımızın çoğunluğunun 18-40 yaş aralığında olduğu ve kadın cinsiyetin ön planda olduğu görüldü. ACDTB tutulumunun en sık lenf nodlarında olduğu ve servikal lenf nodlarının en fazla etkilendiği izlendi. İkinci sıklıkta osteoartiküler tutulum görülürken, spinal tutulumda lomber bölgenin torakal bölgeye göre daha sık tutulmuş olması dikkat çekiciydi.

Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre 2018 yılında toplam 11.786 tüberküloz hastası mevcutken bu hastaların %57.5'inin erkek cinsiyet

olduğu, %34.3'ünün ACDTB tanısı aldığı, tüberküloz insidansının 14,1/100.000 olduğu ve yıllara göre azalmaya devam ettiği görülmektedir (HSGM, 2021). Sünnetçioğlu ve ark.'nın Van ilinde yaptıkları çalışmada TB olgularının %49.4'ünün ACDTB olduğu, ACTB'de erkek cinsiyetin daha sık etkilendiği (%59.6) fakat ACDTB'nin kadın cinsiyetinde (%52.2) daha sık saptandığı, sadece 21 yaş altında erkek cinsiyetin daha fazla etkilendiği görülmüştür (Sünnetcioglu ve ark., 2015). Ayrıca bu çalışmada ACTB ve ACDTB tanılı olguların ortalama yaşları sırasıyla 33 ve 31 olarak tespit edilmiştir. Şengül ve ark.'nın çalışmasında 331 ACDTB tanılı olgu, retrospektif olarak değerlendirilmiş, olguların %52'sinin kadın cinsiyet olduğu, yaş ortalamasının 39,2 yıl olduğu ve bu olguların %10,3'ünün 20 yaş altı, %48,3'ünün 20-40 yaş aralığında, %23'ünün 40-60 aralığında ve % 17,8'inin 60 yaş üstünde olduğu görülmüştür (Şengül ve ark., 2015). Çalışmamızda ACDTB tanısı konan olgularımızda kadın cinsiyet ön plandaydı. Olguların %64.6'sı kadın, %35.4'ü erkek idi. Tüm olguların yaş ortalaması 40.98 idi. Olguların çoğunluğunun 18-40 yaş aralığında (%54.3) olduğu tespit edildi.

ACDTB'li hastalar, sıklıkla tutulum bölgeleriyle ilgili semptom ve bulgularla başvurmakla beraber, konstitüsyonel semptomlar genellikle vardır. Semptom ve belirtilerin non-spesifik olması nedeniyle ACDTB'den hastalığın erken döneminde şüphelenilmemekte ve tanıda gecikmeler yaşanmaktadır. ACDTB'de ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, yorgunluk ve halsizlik gibi genel semptomların bir kısmı veya tamamı ortaya çıkmaktadır (Sharma ve ark., 2021). İran'da yapılan bir çalışmada, olgularda ateş %40.9, yorgunluk %39.9, gece terlemesi %37.9, kilo kaybı %33.8 ve iştahsızlık %28.1 olarak tespit edilmiştir (Shirzad-Aski ve ark., 2020). Ülkemizde İnönü ve ark.'nın yaptığı çalışmada ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı gibi genel semptomlardan en az biri %64 oranında saptanırken %86 olguda ise organa spesifik semptomlar görülmüştür (İnönü ve ark., 2010). Bizim olgularımızda en sık saptanan genel semptomlar halsizlik (%55,17), gece terlemesi (%50,86) ve iştahsızlık (%47,41) iken, ateş (%43,97) daha nadiren görülen bir semptomdu. ACDTB'de lenf düğümleri, meninksler, böbrek, omurga ve kemiklerin büyüyen uçları gibi yoğun vasküler alanlar, özellikle yaygın olarak etkilenmektedir. Diğer etkilenen bölgeler ise plevra, periton, perikard, gastrointestinal sistem, karaciğer, genitoüriner sistem ve deridir (Raval ve ark., 2013). Pakistan'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 15790 ACDTB hastaları arasında, plevral tutulumun %29.6, lenfatik tutulumun %22.6, abdominal tutulumun %21.0, osteoartiküler tutulumun %9.4, merkezi sinir sistemi tutulumunun %4.6 oranlarında olduğu görülmüştür (Tahseen ve ark., 2020). İran'da yapılan bir çalışmada en sık tutulum yerleri sırasıyla lenf düğümleri %32.3, plevra %27.2, kemik-eklem %8.1, gastrointestinal sistem %5.7, genitoüriner sistem %3.6 oranlarında izlenmiştir (Ahmadi ve ark., 2020). Çin'de Kang ve ark.'nın çalışmasında en sık TB plörezi %50.15 oranında saptanırken bunu bronşiyal TB %14.96, boyun TB lenfadeniti %7.24 ve TB menenjit %7.23 oranlarıyla izlemiştir (Kang ve ark., 2020). Birleşik devletlerde yapılan bir çalışmada len-

fatik tutulumun %40.4, plevral tutulumun %19.8, kemik-eklem tutulumunun %11.3, genitoüriner sistem tutulumunun %6.5, meningeal tutulumun %5.4, peritoneal tutulumunun %4.9 oranlarında tutulduğu görülmüştür (Peto ve ark., 2009). Ülkemizde Şengül ve ark.'nın çalışmasında ise en sık tutulumun %36 oranıyla lenf nodu tutulumu olduğu, %33.9 plevra TB, %9.4 kemik-eklem TB, %5.1 genital sistem TB ve %4.5 gastrointestinal sistem (GİS)-periton TB'ü görüldüğü tespit edilmiştir (Şengül ve ark., 2015). Çalışmamızda olgularımızın, %42.24 oranıyla en sık TB lenfadenit tanısı aldığı görüldü. İkinci sıklıkta osteoartiküler tutulum %18.10, üçüncü sıklıkta plevra ve periton tutulumu %11.21 oranlarında izlendi. ACDTB tutulum şekilleri, lokalizasyonları bölgesel farklılıklar gösterebilir. Daha önce ülkemizde Sünnetçiöğlü ve ark. ile Şengül ve ark.'nın çalışmalarında da en sık TB lenfadenitin %39.4 ile %36 oranlarında saptandığı görülmüştü (Sunnecioglu ve ark., 2015; Şengül ve ark., 2015).

Lenf nodu TB'si olan hastalar, asemptomatik olabilmekle birlikte, bu hastalar, yavaş büyüyen tek taraflı veya bilateral lenfadenopati ile de başvurabilmektedirler. Servikal lenf nodları, en sık etkilenen bölgedir, bunu aksiller ve inguinal lenf nodları takip eder (Sharma ve ark., 2021). Ülkemizde Taşbakan ve ark. 694 TB lenfadenit olgusunu değerlendirdikleri çalışmada, en sık tutulumun %61.4 oranıyla servikal tutulum olduğunu, sonrasında %20.5 oranıyla mediastinal tutulum ve %6.4 oranıyla aksiller lenf nodu tutulumu olduğunu tespit etmişlerdir (Taşbakan ve ark., 2010). Tunus'ta yapılan bir çalışmada, servikal lenf nodlarının %83.4, aksiller lenf nodlarının %6.6, mediastinal lenf nodlarının %4.9 oranlarında tutulduğu gösterilmiştir (Smaoui ve ark., 2015). Afrika'da TB lenfadenit hastalarına yönelik yapılan bir meta-analizde, servikal lenf nodu tutulumunun %47-98 aralığında olduğu ve servikal lenf nodlarının en sık tutulan bölge olduğu gösterilmiştir (Mekonnen ve ark., 2019). Raval ve ark. Hindistan'da yaptıkları çalışmada, servikal lenf nodlarının %70 oranla en fazla etkilenen bölge olduğu, bunu supraklavikular

ve axiller lenf nodları tutulumlarının izlediğini göstermişlerdir (Raval ve ark., 2013). Çalışmamızda TB lenfadenit saptanan olgularda en sık tutulumun olduğu yer, literatüre benzer şekilde (14,19-21) %48.98 oranıyla servikal lenf nodları iken bunu %20.41 oranıyla submandibular tutulum ve %10.2 oranıyla aksiller tutulum takip etmektedir.

Osteoartiküler TB, dünyanın endemik ve endemik olmayan bölgelerinde değişken insidansa sahip olmakla beraber TB popülasyonunun %1-3'ünü temsil etmektedir. Osteoartiküler TB olgularının %50'si spinal bölgeyi tutmaktadır. Torasik vertebralar %50 oranla en sık etkilenen bölgedir (Agashe ve ark., 2020). Osteoartiküler tutulum, çalışmamızda %18.1 oranıyla ikinci sıklıkta izlenmiştir. Osteoartiküler tutulum olan olguların %61.9'unda spinal tutulum görülürken %38.1'inde ekstraspinal tutulum vardı. Spinal vertebraların T4-S1 aralığı tutulurken %76.9 lomber, %61.5 torakal ve %30.7 sakral tutulum olduğu görüldü. Şengül ve ark.'nın çalışmasında osteoartiküler TB %9.4 oranıyla üçüncü sıklıkta tespit edilmiştir (Şengül ve ark., 2015). Raval ve ark.'nın çalışmasında osteoartiküler TB'un ikinci sıklıkta olduğu ve bunlar arasında %20.6 oranıyla spinal tutulumun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Raval ve ark., 2013). Tahseen ve ark.'nın çalışmasında ise osteoartiküler TB dördüncü sıklıkta olup bunlar arasında spinal tutulumun %5.8 ve ekstraspinal tutulumun %3.6 oranlarında olduğu görülmüştür (Tahseen ve ark., 2020). İran'da osteoartiküler TB olgularının değerlendirildiği bir çalışmada TB spondiliti %61.1, TB artiriti %22.2 ve TB osteomyeliti %13.9 oranlarında saptanmıştır. TB spondilit olgularında %22,7 oranıyla lomber ve %50 oranıyla torasik vertebralar, en sık tutulan bölgeler olup bir olgu haricinde tüm olgularda aynı anda iki veya daha fazla vertebra tutulumu olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda en sık görülen bulguların sırasıyla disk destrüksiyonu %53.3, paravertebral apse %29.6, wedge formasyonu (kama oluşumu) %19.3 ve soğuk apsenin %3 oranlarında olduğu tespit edilmiştir (Hadadi ve ark., 2010). Danimarka'da 1994-2011 yılları arasında tanı konulan 7936 TB olgularının 282 (%3.6)'sinde osteoartiküler

TB saptanmış, bu olguların %54.3'ünde spinal tutulum izlenmiştir. Spinal tutulum olarak; torakal %35, lomber %29.4, torakolomber tutulum %44.8, paravertebral apse %42.7, epidural apse %25.2, psoas apsesi %32.2 oranlarında izlenmiştir (Johansen ve ark., 2015). Osteoartiküler tutulum çalışmamızda göreceli olarak daha sık izlendi. Genel olarak torakal bölge tutulumu beklenirken çalışmamızda lomber tutulum daha fazlaydı. Spinal tutulum olan olguların %53.8'inde spondilodiskite ek olarak apse vardı. Spinal tutulumlarda apse varlığı TB için yol gösterici olabilir.

ACDTB'nin kliniği atipik seyredildiğinden dolayı tanusal testler için doku örneklerinin elde edilebilmesi zordur ve bu durum tanıda gecikmelere yol açabilmektedir (Sharma ve ark., 2021). ACDTB'nin doğru teşhisi, direkt ve indirekt yöntemlerle mikobakterilerin saptanmasına bağlıdır. (Purohit & Mustafa, 2015). *M. tuberculosis*'in klinik örneklerden kültür yoluyla izolasyonu, TB'nin kesin teşhisi için "altın standarttır". Kültürün duyarlılığı, farklı ekstrapulmoner örneklerde %0-80 arasında değişmektedir (Natarajan ve ark., 2020). Son on yılda, Nükleik Asit Amplifikasyon teknikleri (NAAT), çeşitli ekstrapulmoner klinik örneklerden *M. tuberculosis*'in erken tespiti için yüksek pozitif prediktif değeri (%98-99) ve nispeten daha düşük negatif prediktif değeri olan testlerin geliştirilmesine öncülük etmiştir. Amplifikasyon tekniğinin, kültüre göre avantajları, araştırma koşullarında klinik örneklerde 1-10 kadar az mikroorganizmayı bile tespit edebilmesi ve daha yüksek hassasiyet göstermesidir. Bu testler saklanan numuneler üzerinde yapılabilen ve 6-8 saat gibi kısa bir sürede etiyolojik tanı konulmasını sağlamaktadır. Eksizyonel biyopsi ile birlikte rutin histolojik analiz, *M. tuberculosis* açısından EZN (Ehrlich-Ziehl-Neelsen) boyama ve kültür yapılması tanıda merkezi bir rol oynar. Endemik ülkelerde kazeifikasyonlu veya kazeifikasyonsuz granülomatöz enflamasyon ve histolojide Langhan dev hücrelerinin saptanması TB olarak kabul edilip tedavi verilmektedir. Ancak TB dışı mikobakteriyel lezyonlar, TB mikobakterilerinin meydana getirdiği lezyonlarla benzer histolojik

özelliklere sahiptir. Ülkemizde İnönü ve ark.'nın çalışmasında, çalışmaya dahil edilen olguların tamamında histopatolojik incelemede kazeifiye granülomatöz enflamasyon tespit edilmiştir (İnönü ve ark., 2010). Aynı çalışmada olguların %61'inin doku örneklerinden kültür yapılmış ve %70'inin kültüründe üreme tespit edilmiştir. Aslan ve ark.'nın çalışmasında, şüpheli ACDTB ön tanısıyla takip edilen 2230 hastanın 101 (%4.5)'inde kültürde *M. tuberculosis* üremesi görülmüş, 25 (%1.1)'inde aside dirençli basil pozitifliği belirlenmiş, lenf bezi biyopsisi yapılan 35 (%34.7) hastanın 24 (%68.6)'ünde kazeifikasyon nekrozu saptanmıştır (Aslan ve ark., 2017). Bozca ve ark.'nın çalışmasında çeşitli örneklerin EZN yöntemi ile doğrudan mikroskopik incelemesinde %26,7 oranında ARB (+) basil görülürken, %42 oranında *M. tuberculosis kompleks* üremiştir. Biyopsi uygulanan 27 olgunun 16 (%59)'ünün histopatolojik incelemesi granülomatöz iltihap olarak değerlendirilmiştir (Bozcan ve ark., 2012). Çalışmamızda direkt yöntemlerden TB kültürü 12 hastada yapılırken bunlardan 9 (%75)'unda *M. tuberculosis* üredi. Yardımcı testlerden PPD pozitifliği %80.43, QuantiFERON pozitifliği %75, ARB pozitifliği %81.81, ADA pozitifliği %80 ve TB PCR pozitifliği %80 oranlarında saptandı. Histopatolojik inceleme açısından olguların %77,58'inden biyopsi alınırken tamamı granülomatöz iltihap olarak sonuçlandı. Bunların %46,67'si kazeifikasyon nekrozu, %18,89'u nekrotizan granülomatöz iltihap, %8,89'u non-kazeifiye granülomatöz iltihap ve diğer %25,56'sı ise granülomatöz iltihap olarak değerlendirildi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları söz konusuydu. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle mesleki dağılım, etnisite, sosyokültürel çevre, ekonomik durumlar ile ilgili bilgilere ulaşamadı. Ayrıca tanısal yöntemlerden kültürün sık yapılamadığı görüldü. TB teşhisi koyma hususunda özellikle cerrahi branşlardan yeterli yardım alamamamız ve kültür alınması hususunda gerekli hassasiyetin gösterilmemesi temel sorun olarak gözükmektedir. Ayrıca TB tanılı hastaların nüks oranları ve ilaç direnci bilgilerinin bulunmaması da çalışmamızın diğer kısıtlılıklarıdır.

TB hastalığı ülkemizde de endemik olarak görülmektedir. Erken dönemde non-spesifik bulgularla seyretmesi ve hemen hemen her organı tutabilmesi tanıda gecikmelere yol açabilmektedir. Çalışmamızda kadın cinsiyetin hastalıktan daha fazla etkilendiği görülürken en sık ACDTB tutulumunun olduğu lokalizasyon lenf nodlarıydı. Osteoartiküler tutulumun ise göreceli olarak fazla olması dikkat çekiciydi. Osteoartiküler spinal tutulumda lomber bölgenin daha fazla etkilendiği görüldü. Farklı organ tutulumlarında ACDTB ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır. Erken teşhis konup tedaviye zamanında başlanması morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Agashe VM, Johari AN, Shah M, Anjum R, Romano C, Drago L et al. (2020). Diagnosis of osteoarticular tuberculosis: Perceptions, protocols, practices, and priorities in the endemic and non-endemic areas of the world-A WAIOT View. *Microorganisms*, 8(9).
- Ahmadi F, Mohammadi MJ, Helalinasab A, Salmanzadeh S. (2020). Epidemiologic survey of extrapulmonary tuberculosis in Ahvaz from 2008 to 2013. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 8(3), 802-805.
- Aslan G, Ülger M, Delialioğlu N, Otağ ZF, Düşmez D, Özcan C et al. (2017). Mersin ilindeki akciğer dışı tüberküloz olgularının mikrobiyolojik ve demografik olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 47(4), 197-204.
- Bozcan B, Özgenç O, Avci M, Tücel ES. (2012). Altmiş ekstrapulmoner tüberküloz olgusunun incelenmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 32(1), 66-73.
- Fitzgerald DW, Streling TR, Hass DW. (2019). *Mycobacterium tuberculosis*. In B. J. Mandell GL, Dolin R. (Ed.), Principles and Practice of Infectious Diseases (9th ed., pp. 2985-3021). Elsevier.

- Hadadi A, Rasoulinejad M, Khashayar P, Mosavi M, Maghighi Morad M. (2010). Osteoarticular tuberculosis in Tehran, Iran: a 2-year study. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(8), 1270-1273.
- Houda BA, Makram K, Chakib M, Khaoula R, Fatma H, Fatma S et al. (2018). Extrapulmonary tuberculosis: Update on the epidemiology, risk factors and prevention strategies. *International Journal of Tropical Diseases*, 1(1), 1-6.
- HSGM H. S. G. M. (2021). Tüberküloz İstatistikleri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz-istatistikler>
- İnönü H, Köseoğlu D, Pazarlı C, Yılmaz A, Doruk S, Yenişehirli G et al. (2010). Bir üniversite hastanesinde takip edilen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların özellikleri. *Türk Toraks Dergisi*, 11(4), 167.
- Johansen IS, Nielsen SL, Hove M, Kehrer M, Shakar S, Woyen AV et al. (2015). Characteristics and clinical outcome of bone and joint tuberculosis from 1994 to 2011: a retrospective register-based study in Denmark. *Clinical Infectious Diseases*, 61(4), 554-562.
- Kang W, Yu J, Du J, Yang S, Chen H, Liu J et al. (2020). The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PLOS ONE*, 15(8), e0237753.
- Mekonnen D, Derby A, Abeje A, Shumet A, Nibret E, Biadglegne F et al. (2019). Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 14(4), e0215647.
- Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. (2020). A systemic review on tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, 67(3), 295-311.
- Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. (2009). Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clinical Infectious Diseases*, 49(9), 1350-1357.
- Purohit M, Mustafa T. (2015). Laboratory diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis (EPTB) in resource-constrained setting: state of the art, challenges and the need. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(4), EE01-06.
- Raval AA, Goswami H, Parikh U, Shan P, Yadav KS. (2013). Extra-pulmonary tuberculosis at tertiary health care center: A review. *Journal of Infectious Diseases Letters*, 2 (1), 16-21.
- Sharma SK, Mohan A, Kohli M. (2021). Extrapulmonary tuberculosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 15(7), 931-948.
- Shirzad-Aski H, Hamidi N, Sohrabi A, Abbasi A, Golsha R, Movahedi J. (2020). Incidence, risk factors and clinical characteristics of extra-pulmonary tuberculosis patients: a ten-year study in the North of Iran. *Tropical Medicine International Health*, 25(9), 1131-1139.
- Smaoui S, Mezghanni MA, Hammami B, Zalila N, Marouane C, Kammoun S et al. (2015). Tuberculosis lymphadenitis in a southeastern region in Tunisia: epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. *International Journal Mycobacteriology*, 4(3), 196-201.
- Sunnetcioglu A, Sunnetcioglu M, Binici I, Baran AI, Karahocagil MK, Saydan MR. (2015). Comparative analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis of 411 cases. *Annals of Clinical Microbiology Antimicrobial*, 14, 34.
- Şengül A, Organ N, Aydemir Y. (2015). Akciğer dışı tüberküloz Kocaeli Verem Savaş Dispanseri'nde takip edilen 331 olgunun retrospektif incelenmesi. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 4(3), 4-9.
- Tahseen S, Khanzada FM, Baloch AQ, Abbas Q, Bhutto MM, Alizai AW et al. (2020). Extrapulmonary tuberculosis in Pakistan- A nationwide multicenter retrospective study. *PLOS ONE*, 15(4), e0232134.
- Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi O, Taşbakan MI, Çalışkan ŞÖ, Yamazhan T. (2010). Türkiye'de 1997-2009 yılları arasında yayınlanan 694 tüberküloz lenfadenit olgusunun havuz analiz yöntemi ile değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 44, 285-293.
- WHO, W. H. O. (2021, October 14, 2021). Global tuberculosis report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>