DOI: 10.4274/mjima.galenos.2019.2019.31

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2019;8:31

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.galenos.2019.2019.31>

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2019 8:31'de Yayınlanmış Olan İngilizce Yazının Birebir Türkçe Versiyonudur.

Bir Üniversite Hastanesinde Tanısı Kültür ile Doğrulanmış Akciğer Dışı Tüberküloz Olgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Culture-confirmed Extrapulmonary Tuberculosis Cases in a University Hospital

© Sibel ALTUNİŞIK TOPLU¹, © Üner KAYABAŞ², © Barış OTLU³, © Yaşar BAYINDIR¹, © Yasemin ERSOY¹, © Funda MEMİŞOĞLU¹

¹İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Giriş: Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu, her organı etkileyebilen ama özellikle akciğeri tutan bir hastalıktır. Son yıllarda, özellikle gelişmiş ülkelerde, kazanılmış immün yetmezliği olan kişilerde artışa bağlı olarak TB insidansı da artmıştır. Bu durum beraberinde ekstrapulmoner TB (EPTB) olgularında artışı getirmiştir. Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda *M. tuberculosis* üremesi olan EPTB olguları incelendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.01.2004 ve 31.12.2014 tarihleri arasında hastanemiz moleküler mikrobiyoloji laboratuvarında *M. tuberculosis* üremesi olan hastalar dahil edildi. Hastalar kültür üreme bölgelerine, aside dirençli basil (ARB)/polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitiflikleri, ilaç dirençleri ve mortalite durumlarına göre değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 132 hasta dahil edildi. Hastaların, 41'i (%31,1) erkek ve 91'i (%68,9) kadındı. Yaş ortalaması 46,4±18,5 ve yaş aralığı 17-86 idi. Hastaların 48'i (%36,4) TB lenfadenit, 23'ü (%17,4) kas iskelet sistemi TB, 17'si (%12,9) dissemine TB, 11'i (%8,3) üriner TB, 11'i (%8,3) abdominal TB, sekizi (%6,1) TB menenjit, altısı (%4,5) plevral TB, beşi (%3,8) genital TB, üçü (%2,3) deri TB idi. Aside dirençli basil pozitifliği; kas-iskelet sistem örneklerinde %21,7, plevral örneklerde %16,6, beyin omirilik sıvısı örneklerinde %12,5, üriner sistem örneklerinde %9 ve lenf nodlarında %6,2 idi. Deri, abdominal ve genital örneklerde ARB saptanmadı. Polimeraz zincir reaksiyon pozitifliği kas-iskelet sistemde %39,1, plevral %33,3, lenf nodunda %26,5, genital %20 idi. Beyin omirilik sıvısı ve deri örneklerinde PZR pozitifliği yoktu. En az bir anti-TB ilaca direnç %20 idi. Mortalite değerlendirilebilen 56 (%42,4) hastanın dokuzunda mortalite gelişti (%16,1).

Sonuç: Lenf bezi TB, hastalarımızda en sık görülen formdu. Ülkemiz verilerine göre plevra TB, EPTB'nin yaygın formlarından biridir. Ancak çalışmanın yapıldığı dönemde hastanemizde plevral biyopsi eksikliğine bağlı plevral EPTB düşük bulunmuştur. Ülkemiz gibi TB'nin endemik görüldüğü bölgelerde klinik bulgularla birlikte ayırıcı tanıda EPTB'nin akılda tutulması ve başta TB kültürü olmak üzere ARB, PZR gibi yöntemlerle tanının doğrulanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Milier tüberküloz, spondilodiskit, osteomyelit, epidemiyoloji, çok ilaca dirençli tüberküloz

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) is caused by *Mycobacterium tuberculosis* and can involve any organ, especially the lungs. In recent years, especially in developed countries, the incidence of TB has increased due to the growing number of people with acquired immunodeficiency. This has led to an increase in the incidence of extrapulmonary TB (EPTB). This study examined patients with EPTB confirmed by positive *M. tuberculosis* culture in İnönü University Faculty of Medicine, Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Molecular Microbiology Laboratory.

Atıf: Altunışık Toplu S, Kayabaş Ü, Otlu B, Bayındır Y, Ersoy Y, Memişoğlu F. Evaluation of Culture-confirmed Extrapulmonary Tuberculosis Cases in a University Hospital. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2019;8:31.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sibel Altunışık Toplu, İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Tel.: +90 535 599 93 07 E-posta: saltuntoplu@gmail.com
Geliş Tarihi/Received: 28.06.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 15.10.2019 ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2915-4666
©Telif Hakkı 2019 Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanma tarihi: 31 Ekim 2019

Materials and Methods: Patients with positive *M. tuberculosis* culture in the molecular microbiology laboratory of our hospital between January 1, 2004 and December 31, 2014 were retrospectively evaluated according to culture-confirmed site of involvement, acid-fast bacillus (AFB), polymerase chain reaction (PCR) positivity, drug resistance, and mortality.

Results: The study included 132 patients; 41 (31.1%) were male and 91 (68.9%) were female. The mean age was 46.4±18.5 (17-86) years. Extrapulmonary TB types were TB lymphadenitis in 48 patients (36.4%), musculoskeletal TB in 23 (17.4%), disseminated TB in 17 (12.9%), urinary TB in 11 (8.3%), abdominal TB in 11 (8.3%), TB meningitis in eight (6.1%), pleural TB in six (4.5%), genital TB in five (3.8%), and cutaneous TB in three patients (2.3%). Acid-fast bacillus positivity rates were 21.7% in musculoskeletal samples, 16.6% in pleural samples, 12.5% in cerebrospinal fluid, 9% in urinary tract samples, and 6.2% in lymph nodes. Polymerase chain reaction positivity was not detected in cerebrospinal fluid or skin samples. The rate of resistance to at least one anti-tuberculous drug was 20%. Mortality was 16.1% (n=9) in the 56 patients (42.4%) with available data.

Conclusion: Lymphatic TB was the most common form in our patients. According to national data, pleural TB is among the common forms of EPTB in Turkey. However, the rate of pleural TB was low in our study due to the lack of pleural biopsy in our hospital during the study period. In TB-endemic regions such as Turkey, it is important to consider EPTB in the differential diagnosis of patients with relevant clinical findings and to confirm the diagnosis with TB culture primarily, as well as methods such as AFB staining and PCR.

Keywords: Miliary tuberculosis, spondylodiscitis, osteomyelitis, epidemiology, multidrug resistant tuberculosis

Giriş

Mycobacterium tuberculosis tarafından oluşturulan, akciğer başta olmak üzere her organı tutabilen tüberküloz (TB), tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, önemli bir sağlık sorunudur^[1,2]. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015'teki global TB raporunda; "Millennium Development Goals" doğrultusunda, TB'de etkili tanı ve tedavi ile 2000 ve 2014 arasında 43 milyon hayatın kurtarıldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, 2014'te 1,5 milyon insan TB nedeniyle ölmüştür^[1]. Alınan tüm önlemlere ve tedavilere rağmen TB, dünyadaki büyük sağlık tehditlerinden biri olarak varlığını sürdürmektedir. Ekstrapulmoner TB (EPTB), akciğer dışı TB'nin klinik formlarına verilen genel bir isimdir. Ekstrapulmoner TB adı altında incelenen çeşitli doku ve organların TB'si, birincil enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkabileceği gibi hızla ilerleyici bir klinik tablo ile de karşımıza çıkabilmektedir^[2].

Son yıllarda özellikle gelişmiş toplumlarda, insan immün yetmezlik virüsü "human immunodeficiency virus" (HIV) ile enfekte kişilerde artışla birlikte lösemi, diyabet, yine alkol ve uyuşturucu bağımlılığıyla birlikte kazanılmış immün yetmezlikli hasta sayısındaki artışa bağlı olarak TB insidansı tekrar artmaya başlamıştır^[2]. Aynı zamanda son yıllarda özellikle göç ve göçmen sorunu ile birlikte Avrupa ülkelerinde özellikle EPTB oranlarında artış bildirilmektedir^[3].

Bu çalışmada hastanemizde, EPTB tanısı kültür ile kesinleştirilmiş olgularımızın klinik formlarını, ARB ve moleküler sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na, 01.01.2004 ve 31.12.2014 tarihleri arasında gönderilen akciğer dışı örneklerden çalışma protokolüne uygun olarak çalışılarak *M. tuberculosis* üremesi saptanan hastalar

retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgilerine tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak ulaşıldı. Hastalarımızın EPTB klinik tanısı; kültürde üreme saptanan örneklerin bölgelerine göre lenf bezi, kas iskelet sistemi, dissemine, menenjit, üriner, genital, abdominal, deri ve plevral olarak sınıflandırıldı^[4]. Tek olarak balgam kültüründe TB basıl üremesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ancak birlikte milier tutulum bulunan hastalar dissemine TB olarak değerlendirildi. Kas-iskelet sistem TB'sinde omurga, eklem ve ekstrapulmoner osteomyelit ilişkili doku kültürü üremeleri değerlendirildi. Üriner sistem TB'de; böbrek, mesane, idrar kültür pozitif olan olgular, genital sistem TB'de erkek hastalarda prostat, seminal vezikül, epididim ve testisten alınan doku ya da sıvı örneklerinde TB üremesi olan hastalar ile, kadında endosalpinkler, endometriyum, overler, servikten alınan doku ve sıvı örneklerinde TB kültür üremesi olan olgular değerlendirildi. Abdominal TB'de; ileum, ileoçekal bölge, kolon, apendiks ve jejunum, rektum gibi abdominal doku örnekleri ve periton mayı örneklerinde TB kültür üremesi olan hastalar değerlendirildi.

Aside dirençli basıl ve kültür çalışmaları için, numunenin üzerine dekontaminasyon ve homojenizasyonu amacı ile öncelikle gelen numunenin miktarı kadar NALC-NaOH çözeltisi ilave edildi. Oda ısısında 20 dakika ara ara vortekslendi. Numunenin üzerine 50 ml'ye tamamlayacak kadar fosfat tamponu çözeltisi eklenerek tekrar vortekslendi. Santrifüj aletinde 3800 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Üzerindeki sıvı dökülüp, dipteki peletin pH'sı 7 olacak şekilde HCl ve NaOH ile ayarlandı. Uygun pH'ye ulaşıldığında ekim ve diğer işlemlere geçildi. 100 mikrolitre Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerine, 500 mikrolitre mikobakteri büyüme indikatör tüp "mycobacteria growth indicator tube" (Becton, Dickinson, and Company, Sparks, MD) besiyerine ekim yapıldı. Örnekten 100 mikrolitre lama damlatılarak ARB hazırlandı, 1 ml polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) için ayrıldı. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarımızda, "in house" PZR ve ticari olarak geliştirilmiş PZR kiti [COBAS Amplicator *Mycobacterium tuberculosis* test, Roche Diagnostics (Grenzach-Whylen, Germany)] birlikte kullanıldı^[5]. Dokuların mikroskopik

incelemeye hazır hale getirilmesi amacı ile bloklaya, kesit alma, deparafinizasyon ve sonrasında hematoksilin-eozin ya da Ehrlich-Ziehl-Neelsen metodu ile aside dirençli basil boyama yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Mikobakteriyel kültür sonucu pozitif olan hastaların diğer bilgileri retrospektif olarak hastanenin otomatik tıbbi kayıt sisteminden alınmıştır. Sonuçlar; SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programına kaydedildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ile standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan değeri ile "interquartile" olarak kaydedildi. Gruplar içindeki devamlı değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile saptandı. Dört gözlü tablolarda küçük değerlerin bulunması sebebiyle istatistiksel açıdan yüzdeler sonuçlar verildi.

Bulgular

Ekstrapulmoner TB tanısı kültür ile doğrulanmış toplam 132 hastanın; 41'i (%31,1) erkek, 91'i (%68,9) kadındı. Yaş ortalaması 46,4±18,5 ve yaş aralığı 18-86 yılı. Yaş medyan değeri 49 (18-86) idi. Hastaların 48'i (%36,4) TB lenfadenit, 23'ü (%17,4) kas-iskelet sistemi TB, 17'si (%12,9) dissemine TB, 11'i (%8,2) üriner TB, 11'i (%8,3) abdominal TB, sekizi (%6,1) TB menenjit, altısı (%4,5) plevral TB, beşi (%3,8) genital TB ve üçü (%2,3) deri TB idi.

TB lenfadenitli hastalarda tutulan lenf nodlarının %64,5'i (31/48) servikal, %14,5'i (7/48) supraklavikular, %12,5'i (6/48) submandibuler, %4,2'si (2/48) aksiller ve %4,2'si (2/48) nazofarengealdi. Kas-iskelet sistemi TB hastaların %17,4'sinde (23/132) saptandı. Bunların %73,9'u (17/23) kemik bölgesinde, %26,1'i (6/23) kastaydı. Tutulan kemiklerin dağılımı; vertebra (9/17) %52,9, paravertebral apse (5/17) %29,4, el bileği (2/17) %11,8, femur (1/17) %5,9 olarak saptandı. Hastaların klinik tutulumlarına göre cinsiyet ve ARB-PZR dağılımları Tablo 1'de gösterildi.

Anti-TB ilaçlara duyarlılık, sonuçları değerlendirilen olgularda en az bir ilaca direnç %20, izoniazid direnci %14,5, rifampisin (RİF) direnci %1,8, streptomisin (SM) direnci %9,1, etambutol (EMB) direnci %3,7 idi. Anti-TB ilaç direncinin mortalite ile ilişkisi Tablo 2'de gösterildi.

Tartışma

1980'lerden bu yana insanlarda AIDS epidemisi ile birlikte TB hızında bir yükselme bildirilmektedir. Hastalığın paterninin değişmesiyle birlikte, ekstrapulmoner ve dissemine hastalık daha fazla görölmeye başlamıştır^[6-8].

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Verem Savaşı 2017 raporu 2015 yılı verilerine göre 12,772 hastanın %59,5'i (7,598) pulmoner, %40,5'i (5,174) EPTB olarak bildirilmiştir. Ekstrapulmoner TB'lilerin %40,9'u (2,116) erkek, %59,1'i (3,058) kadın iken %4,9'u (626) dissemine olarak raporlanmıştır^[7]. Çalışmamıza pulmoner TB olguları dahil edilmedi. Ekstrapulmoner TB olgularımızın %31,1'i erkek, %68,9'u kadın olup olguların %12'sinde dissemine tutulum mevcuttu. Çalışmamızdaki olgularda HIV pozitifliği saptanmadı. Bu durum çalışmanın yapıldığı yıllarda HIV pozitif olguların hastanemize daha az başvurduğunu düşündürdü.

Pulmoner ve EPTB'nin tanısında kültür altın standarttır^[2,9]. Kültür LJ besiyerinde ekim yapıldığında 3-8 haftada, otomatize sistemlerde ise 5-14 günde sonuçlanmaktadır. Bu nedenle TB erken tanısı için kültür dışında alınan örneklerden boyamalar yapılması, PZR ve histopatolojik incelemeler önem taşır. Buna karşın bu yöntemlerin duyarlılığı kültüre göre daha düşüktür. ARB abuk ve ucuz bir yöntem olmasına rağmen, sensivitesi kültüre göre %60 civarındadır. Ayrıca *M. tuberculosis*'i diğer mikobakterilerden ayıramaz. Nükleik asit amplifikasyon testleri gibi PZR temelli tanısal testler örneklerde *M. tuberculosis* DNA'sını tespit etmek için kullanılır. Kan, idrar ve balgam gibi çeşitli örneklerde hızlı tespitite kültüre göre daha kısa sürede

Tablo 1. Ekstrapulmoner tüberkülozun klinik ve laboratuvar özellikleri

	Tüm hastalar (n=132)	Lenf bezi TB (n=48)	Kas-iskelet sistemi TB (n=23)	Dissemine TB (n=17)	Üriner TB (n=11)	Abdominal TB (n=11)	TB menenjit (n=8)	Plevra TB (n=6)	Genital TB (n=5)	Deri TB (n=3)	Deri TB (n=3)
Cinsiyet	91 (68,9)	41 (85,4)	11 (47,8)	11 (64,7)	6 (54,5)	9 (81,8)	7 (87,5)	2 (33,3)	2 (40)	2 (66)	2 (66,6)
Kadın; n, (%)	41 (31,1)	7 (14,5)	12 (52,1)	6 (35,2)	5 (45,5)	2 (18,2)	1 (12,5)	4 (66,6)	3 (60)	1 (33)	1 (33,3)
Erkek; n, (%)											
ARB pozitifliği; n (%)	12 (9)	3 (6,2)	5 (21,7)	2 (11,7)	1 (9)	-	1 (12,5)	2 (33,3)	-	-	
PZR pozitifliği; n (%)	29 (21,9)	13 (26,5)	9 (39,1)	3 (17,6)	1 (9)	-	1 (12,5)	2 (33,3)	-	-	

TB: Tüberküloz, ARB: Aside dirençli basil, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Tablo 2. Anti-tüberküloz ilaç direncinin mortaliteyle karşılaştırılması

	Yaşayan hastalar	Ölen hastalar
SM duyarlılığı çalışılan TB hastaları		
Duyarlı; n (%)	33 (89,2)	4 (10,8)
Dirençli; n (%)	2 (66,7)	1 (33,3)
INH duyarlılığı çalışılan TB hastaları		
Duyarlı; n (%)	30 (88,2)	4 (11,8)
Dirençli; n (%)	5 (83,3)	1 (16,7)
RİF duyarlılığı çalışılan TB hastaları		
Duyarlı; n (%)	35 (89,7)	4 (10,3)
Dirençli; n (%)	0 (0)	1 (100)
ETM duyarlılığı çalışılan TB hastaları		
Duyarlı; n (%)	35 (92,1)	3 (7,9)
Dirençli; n (%)	0 (0)	1 (100)
Tek ilaca direnç saptanan TB hastaları		
Yok; n (%)	29 (87,9)	4 (12,1)
Var; n (%)	6 (85,7)	1 (14,3)
Çift ilaca direnç saptanan TB hastaları		
Yok; n (%)	34 (89,5)	4 (10,5)
Var; n (%)	1 (50)	1 (50)
Dört ilaca direnç saptanan TB hastaları		
Yok; n (%)	35 (89,7)	4 (10,3)
Var; n (%)	0 (0)	1 (100)

SM: Streptomisin, INH: İzoniazid, RİF: Rifampisin, EMB: Etambutol

sonuç vermesine rağmen pahalıdır ve ileri laboratuvar teknikleri gerektirir. Ayrıca sensitivitesi ARB ile kültür arasındadır. Tür tayini ve duyarlılık sonuçları için kültür sonuçlarına ihtiyaç vardır^[10]. Bununla beraber negatif sonuçlar TB'yi dışlamak için kullanılamaz. Çünkü yanlış negatif sonuçlar yaygındır^[11]. Çalışmamızda tanıda duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek test olan kültür pozitifliği kesin olan olgular değerlendirilmiştir. Ancak özellikle EPTB olgularında kültür pozitifliğine ulaşmak kolay olmayabilir. Çin'den 6,433 EPTB olgu içeren seride kültür pozitifliği %11 (758) olguda elde edilebilmiştir^[12]. Ülkemizden yapılan EPTB tutulum şekli lenfadenit olan 694 olgunun havuz analiz yöntemiyle değerlendirildiği bir sistematik derlemede, TB lenfadenit tanısının; olguların %10,6'sında (51/479) ARB, %15,9'unda (65/408) kültür ve 648 olguda biyopsi histopatolojik incelemesi ile konduğu bildirilmiştir^[13]. Klinik olarak şüphelenilen TB lenfadenit olgularında PZR pozitifliği %25-65 arasında bildirilmiştir^[14,15]. Ancak bulunan değerlerin yüksekliği HIV enfeksiyonunun yüksek prevalansına bağlanmıştır.

Çalışmamızda, ARB pozitifliği %21,7 (5/23) ile en fazla kas iskelet sistemi TB'de saptandı. Yine PZR pozitifliği %39,1 (9/23) ile en fazla kas iskelet TB'de saptandı.

Lenfadenit EPTB'nin en sık görülen formudur^[2]. Türkiye TB 2017 raporuna göre akciğer dışı organ TB'si olgularında en sık ekstratorasik lenf bezleri (%30,2) ve plevra (%24,8) tutulumu olduğu tespit edilmiştir^[8]. Hindistan'dan yapılan bir çalışmada HIV negatif hastalarda EPTB'nin en sık klinik görünümü, %35 TB lenfadenit olarak bildirilmektedir. Bunu %20 ile plevral TB, %10 ile kas iskelet TB'si takip etmektedir^[16]. Bizim hastalarımızın da %36,4'ünde TB lenfadenit mevcuttu. Lenf nodlarında en sık tutulum %64,5 servikaldi. Lenf nodu tutulumunu kas-iskelet tutulumu %17,4 takip etmekteydi. Kemik tutulumu olan olgularda vertebra %52,9 (9/17) en sık tutulan kemikti. Plevral TB oranı ise %4,5 idi. Bu oranın ülkemiz verilerine göre oldukça düşük olması plevral biyopsinin az alınmasına bağlı olabilir^[8].

Literatürde 15 yıllık sürede 110 kadın genital sistem TB'nin incelendiği Hindistan'dan bildirilen bir çalışmada ARB pozitifliği 7 (%6), PZR pozitifliği 5 (%4,5) olguda bildirilmiştir^[17]. İnfertilite ve over apsesi araştırılırken kadın genital TB tanısı alan iki ve infertilite ve orşit araştırılırken erkek genital TB tanısı alan üç hastanın örneklerinde ARB ve PZR pozitifliği saptanmadı. Bunun nedeni yetersiz ve uygun olmayan örnekleme olabilir.

Deri TB'si lupus vulgaris, TB verrükoza kutis, skrofuloderma gibi formlarda ortaya çıkabilmektedir^[2]. Çeşitli çalışmalarda en sık görülen form ile ilgili farklı veriler vardır. Fransa'dan yapılan bir çalışmada başlıca klinik formlardan birinin skrofuloderma olduğu, Nepal'den yapılan başka bir çalışmada ise en sık görülen formun TB verrükoza kutis olduğu bildirilmiştir^[18,19]. Ülkemizden 64 deri TB olgusunun sunulduğu bir çalışmada, lupus vulgaris %79,8 ile en sık kutanöz TB formu olarak saptanırken, sklofuloderma oranı %15,6 ile ikinci, TB verrükoza kutis ise %4,6 saptanmıştır^[20]. Çalışmamızdaki deri TB'li hastaların hepsi de skrofuloderma tanısı ile takip edilmekteydi.

Anti-TB ilaçlara karşı gelişen direncin, tedavi başarısızlığı ve mortaliteyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Verem Savaş Dispanserlerinde 2015 yılında en yüksek oranda direncin %13,7 ile izoniyazide karşı geliştiği (774/5.648) görülmüştür. İlaç duyarlılık testi yapılan 5.648 olgunun 230'unun (%4,1) çok ilaca dirençli TB olduğu bildirilmiştir^[8]. Rifampisine tekli ya da diğer ilaçlarla birlikte direnç gelişmesi durumunda hastalığın mortal seyretmesi arasında ilişki bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^[21]. Çalışmamızda anti-TB ilaçlara duyarlılık çalışılan hastaların %20'sinde en az bir anti-TB ilaca karşı direnç vardı. İzoniazid direnci %14,5, SM direnci %9,1, EMB direnci %3,7 ve RİF direnci %1,8 olguda saptandı. Hastalarımızdaki tekli veya çoklu ilaç direnci ile mortalite arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ancak çalışmanın retrospektif olması tüm olguların

mortalite ve ilaç dirençlerinin değerlendirilmesi yönünden kısıtlılık getirdi.

Sonuç

Ekstrapulmoner TB'de spesifik olmayan klinik semptomlar ve bulgulara ek olarak zayıf tanı araçları nedeniyle tanı koymak oldukça zor olabilmektedir. Ekstrapulmoner TB tanısı düşünülen hastalardan başta kültür olmak üzere uygun klinik örneklerin alınması ve erken tedaviye başlanması tanı ve tedavi başarısı açısından çok önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 201-100)

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olduğu için hasta onamı alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.A.T., Ü.K., B.O., Y.B., Y.E., F.M., Konsept: S.A.T., Ü.K., Dizayn: S.A.T., Ü.K., Veri Toplama veya İşleme: S.A.T., Analiz veya Yorumlama: S.A.T., Literatür Arama: S.A.T., Ü.K., Yazan: S.A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Last accessed date: 2016 Nov 20. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Fitzgerald DW, Streling TR, Hass DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010:3129-319.
3. Di Nuzzo M, Trentini A, Grilli A, Massoli L, Biagi E, Maritati M, Contini C. Extrapulmonary tuberculosis among immigrants in a low-TB burden and high immigrant receiving city of northern Italy. *J Infect Dev Ctries*. 2018;12:73-9.
4. Kayabaş Ü, Toplu SA. Akciğer Dışı Tüberküloz. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds) Enfeksiyon Hastalıkları Mikrobiyolojisi, Sistemlere Göre Enfeksiyonlar 4. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017:827-34.
5. Eing BR, Becker A, Sohns A, Ringelmann R. Comparison of Roche Cobas Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* Assay with In-House PCR and Culture for Detection of *M. tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2023-9.
6. Hasibi M, Rasoulnejad M, Hosseini SM, Davari P, Sahebani A, Khashayar P. Epidemiological, Clinical, Laboratory Findings and Outcomes of Disseminated Tuberculosis in Tehran, Iran. *South Med J*. 2008;101:910-3.
7. Klautau GB, Kuschneroff TM. Clinical forms and outcomes of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005;9:464-78.
8. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye'de Verem Savaşı 2017 Raporu. Baskı: Neyir Matbaacılık, Ankara, 2017.
9. Shinnick TM, Good RC. Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. *Clin Infect Dis*. 1995;21:291-9.
10. Laal S. Immunodiagnosis. In: Rom WN, Garay SM (eds). *Tuberculosis*. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia USA, 2004;185-93.
11. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, Keane J, Lewinsohn DA, Loeffler AM, Mazurek GH, O'Brien RJ, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick TM, Sterling TR, Warshauer DM, Woods GL. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64:111-5.
12. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, Qin S, Huang H, Chen X, Xu S. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008-2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:457-64.
13. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi OR, Işıkgöz Taşbakan M, Özkören Çalık S, Yamazhan T. Evaluation of 694 tuberculous lymphadenitis cases reported from Turkey between 1997-2009 period by pooled analysis method. *Mikrobiyol Bul*. 2010;44:385-93.
14. Aljafari AS, Khalil EA, Elsiddig KE, El Hag IA, Ibrahim ME, Elsafi ME, Hussein AM, Elkhidir IM, Sulaiman GS, Elhassan AM. Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis By FNAC, Microbiological Methods And PCR: A Comparative Study. *Cytopathology*. 2004;15:44-8.
15. Yassin MA, Olobo JO, Kidnae D, Negesse Y, Shimeles E, Tadesse A, Demissie A, Britton S, Harboe M, Aseffa A, Abate G. Diagnosis of tuberculous lymphadenitis in Butajira, rural Ethiopia. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:240-3.
16. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004;120:316-53.
17. Mondal SK. Histopathologic Analysis of Female Genital Tuberculosis: A Fifteen-Year Retrospective Study of 110 Cases in Eastern India. *Turk Patoloji Derg*. 2013;29:41-5.
18. Gallouj S, Harmouch T, Karkos FZ, Baybay H, Meziane M, Sekal M, Amara B, Mikou O, Amarti A, Benjelloun MC, Mernissi FZ. Cutaneous tuberculosis: a 36-case series from Morocco. *Med Trop (Mars)*. 2011;71:58-60.
19. Dwari BC, Ghosh A, Paudel R, Kishore P. A clinicoepidemiological study of 50 cases of cutaneous tuberculosis in a tertiary care teaching hospital in pokhara, Nepal. *Indian J Dermatol*. 2010;55:233-7.
20. Baykal C. Deri tüberkülozu: 64 olgunun retrospektif değerlendirmesi. *Turkderm*. 2001;35:103-8.
21. Martin A, Portaels F. Drug resistance and drug resistance detection. In: Palamino JC, Leao SC, Ritacco V (eds). 1st ed. *Tuberculosis 2007- From Basic Science to Patient Care*. 2007;635-60.