

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ OLGULARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Simge YAVUZ

Danışman
Doç. Dr. Şebnem ŞENOL AKAR

MANİSA, 2025

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ OLGULARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Simge YAVUZ

Danışman
Doç. Dr. Şebnem ŞENOL AKAR

MANİSA, 2025

ÖNSÖZ

Öncelikle, her türlü zorluğa ve yıpratıcı sürece rağmen, vicdanımın ve inandığım insani-mesleki değerlerin izinden ayrılmadan tıp yolculuğumu ve uzmanlık eğitimimi tamamlamış olmanın derin huzurunu ve haklı gururunu yaşıyorum.

Eğitim sürecim boyunca, tecrübelerini esirgemedi aktararak kendi yolumu çizmeme yardımcı olan, iyi bir hekim olarak yetişmem için beni eğiten ve yönlendiren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Çiğdem Banu Çetin'e, Doç. Dr. Şebnem Şenol Akar'a, Dr. Öğr. Üyesi Deniz Özer'e, Dr. Öğr. Üyesi Esra Erdem Kıvrak'a ve tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez sürecinde, bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren danışman hocam Doç. Dr. Şebnem Şenol Akar'a, başta Prof. Dr. Nuri Özkütük olmak üzere tüm mikobakteriyoloji laboratuvarı ekibine, istatistiksel analiz sürecinde tüm nezaketiyle yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a;

Ve en kıymetlilerime... Yaşadıkları tüm zorluklara rağmen olağanüstü bir fedakârlık göstererek olduğum yere gelmem için çabalayan, hakkını ne yaparsam yapayım ödeyemeyeceğim canım annem Medine Yavuz'a, canım babam Fikret Yavuz'a, biricik anneannem Nigar Kaplan'a ve tüm bu süreç boyunca her koşulda yanımda olup desteğini esirgemeyen nişanlım Görkem Nork'a ayrıca teşekkür ederim.

Simge YAVUZ

Manisa, 2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
KISALTMALAR.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
I- GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
II- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. MİKROBİYOLOJİ.....	6
2.3. TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ VE İMMÜN SİSTEM.....	11
2.4. KLİNİK SEYİR VE AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ FORMLARI.....	12
2.5. AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ OLGULARINDA TANI.....	31
2.6. AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ.....	39
2.7. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN SONLANDIRILMASI.....	44
III- GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
IV- BULGULAR.....	51
V- TARTIŞMA.....	89
VI- SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	117
VII- ÖZET.....	123
VIII- ABSTRACT.....	125
IX- KAYNAKÇA.....	127

KISALTMALAR

- ABY** : Akut Böbrek Yetmezliği
ADA : Adenozin Deaminaz
ADH : Antidiüretik Hormon
AD TB: Akciğer Dışı Tüberküloz
ALT : Alanin Transaminaz
ARB : Asidorezistan Basil
ARDS : Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST : Aspartat Transaminaz
BCG : Bacillus Calmette-Guérin
BFT : Böbrek Fonksiyon Testleri
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CFP-10: Kültür Filtrat Protein -10 kDa
CRP : C-Reaktif Protein
ÇİD-TB : Çok İlaça Dirençli Tüberküloz
DGT: Doğrudan Gözetimli Tedavi
DM : Diabetes Mellitus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
E : Etambutol
EMB : Etambutol
ESAT-6 : Erken Salgılanan Antijenik Hedef - 6 kDa
ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESX : ESAT-6 Sekresyon Sistemi
EZN : Ehrlich-Ziehl-Neelsen
GİS : Gastrointestinal Sistem
GÜS : Genitoüriner Sistem
H : İzonyazid
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HRCT : Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

HT : Hipertansiyon
HU : Yüksek attenuasyon
INH : İzoniazid
İDT : İlaç Duyarlılık Testi
İGST : İnterferon Gama Salınım Testleri
KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği
KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri
LAP : Lenfadenopati
LJ : Löwenstein-Jensen
LTBE : Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
MGIT : Mycobacteria Growth Indicator Tube
MPT64 : Mycobacterium Tuberculosis Protein 64
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
Mtb : *Mycobacterium Tuberculosis*
Mtbc : *Mycobacterium Tuberculosis* Kompleks
NAAT : Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PZA : Pirazinamid
R : Rifampisin
RBT : Rifabutin
RIF : Rifampisin
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
RNS : Reaktif Azot Türleri
SSS : Santral Sinir Sistemi
SM : Streptomisin
TB : Tüberküloz
TBM : Tüberküloz Menenjit
TDM : Tüberküloz Dışı Mikobakteri
TDT : Tüberkülin Deri Testi
TLR : Toll- Like Receptor
USG : Ultrasonografi
Z : Pirazinamid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Mikobakteri hücre duvar yapısı

Şekil 2 : *Mycobacterium tuberculosis*'in Başlıca Virülans Faktörleri

Şekil 3 : Epitelioid Histiositler, Dev Hücreler ve Lenfositlerle Çevrili Nekroz İçeren Granülom

Şekil 4 : Olgu Rapor Formu

Şekil 5 : Yaş Gruplarına Göre Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Dağılımı

Şekil 6 : Yıllara Göre Olgu Sayıları Dağılımı

Şekil 7 : Yıllara Göre Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Dağılımı

Şekil 8 : Direnç Testi Sayı Dağılım Grafiği

Şekil 9 : Direnç Testi- Akciğer Dışı Tüberküloz Formu İlişkisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : TDT test sonucu yorumlanması

Tablo 2 : Birinci Seçenek Tüberküloz İlaçlarının Günlük Erişkin Dozları

Tablo 3 : Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Dağılımı Tablosu

Tablo 4 : Temas Öyküsü ve Olgu tanımı Dağılımı Tablosu

Tablo 5 : Tanı Alana Kadar Geçen Süre Dağılımı Tablosu

Tablo 6 : Tanı Aldıktan Sonra Tedaviye Kadar Geçen Süre Dağılımı Tablosu

Tablo 7 : İdame Tedavi Süresi Dağılımı Tablosu

Tablo 8 : Tedavi Sonu Sağlık Durumu Dağılımı Tablosu

Tablo 9 : Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Şikayet Dağılımı Tablosu

Tablo 10 : Genel Semptomlarla İlişkili Faktörler

Tablo 11 : SSS Semptomları ile İlişkili Faktörler

Tablo 12 : Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Fizik Muayene Bulguları Dağılımı Tablosu

Tablo 13 : Başlangıç Laboratuvar Verileri Dağılımı Tablosu

Tablo 14 : Anemi ile İlişkili Faktörler

Tablo 15 : Sedimentasyon Yüksekliği ile İlişkili Faktörler

Tablo 16 : Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Tanı Türü Dağılımı Tablosu

Tablo 17 : Kültür Pozitifliği ile İlişkili Faktörler

Tablo 18 : Patolojik Olarak Tanı Alma ile İlişkili Faktörler

Tablo 19 : Klinik Tanımlama ile İlişkili Faktörler

Tablo 20 : Hastalara Ait Komorbidite Dağılımı Tablosu

Tablo 21 : Komorbidite Durumu ile İlişkili Faktörler

Tablo 22 : Yan Etki Dağılımı Tablosu

Tablo 23 : Yan Etki Durumu ile İlişkili Faktörler

Tablo 24 : Hepatotoksisite ile İlişkili Faktörler

Tablo 25 : Cinsiyet ile Akciğer Dışı Tüberküloz Formu İlişkisi

Tablo 26 : Yaş ile HIV Testi Durumu İlişkisi

Tablo 27 : Tedavi Sonu Sağlık Durumu ile Akciğer Dışı Tüberküloz Formu İlişkisi

Tablo 28 : Yan Etki Zamanı ile Rehber Uyum Durumu İlişkisi



I- GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB) *Mycobacterium tuberculosis complex* (Mtb) olarak isimlendirilen basillerin neden olduğu granülomatöz lezyonlarla birlikte seyredabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. *Mycobacterium* cinsi bakteriler insan ve hayvanlarda hastalık yapabilir. Mtb ise bu cinse ait Mycobacteriaceae familyası ve Actinomycetales takımına ait en az dokuz tür basilden oluşur. *M. tuberculosis* (Mtb) türü dünya çapında tüberkülozun büyük çoğunluğuna neden olur. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile yaşayan bireylerin sayısındaki artış ve gelişmekte olan ülkelerdeki kamu sağlık sistemlerinin bozulması, tüberkülozun çoklu ilaca dirençli formlarının ortaya çıkması bu yayılmaya daha fazla katkıda bulunmuştur. Bugün hala dünya genelinde tek bir enfektif ajandan kaynaklanan ölümlerin en sık ikinci nedeni olmakla birlikte morbiditenin de önde gelen nedenleri arasında yer alır. Tüberküloz uluslararası önemli bir sağlık sorunudur (1).

Tüberküloz başta akciğerleri tutmakla birlikte bütün organları etkileyebilir. Ülkemizdeki tüberküloz hastalarının yaklaşık %35'i akciğer dışı tüberküloz (AD TB) dur. Bazı illerimizde bu oran daha yüksektir. Bir AD TB olarak kabul edilen plevra TB'de kadın ve erkek oranı neredeyse eşit iken, diğer akciğer dışı organ tüberkülozları kadınlarda daha sık görülür. AD TB'de semptom ve bulgular tutulan organa göre değişir. Bazı hastalarda hiç semptom olmayabilir, özellikle bağışıklığı baskılanmış ve yaşlı hastalar sıklıkla semptomsuzdur. Objektif tanı için bakteriyolojik doğrulama ya da histopatolojik bulgular gerekir. Akciğer dışı tüberküloz başlığı altında yer alan hastalıkların ülkemizde, en sık görüldenden en az görülene sıralaması şu şekildedir (2): plevra TB (plörezi TB), toraks dışı lenfadenit TB, toraks içi

lenfadenit TB, periton/gastrointestinal sistem TB, genitoüriner TB, omurga dışı kemik-eklem TB, omurga kemik-eklem TB, miliyer TB, menenjit TB, santral sinir sistemi TB (menenjit dışı) ve diğer organ tüberkülozları.

Tüberküloz basili akciğer dışı organlara en sık lenfatik yol ile ulaşır, kan akımı ve nadiren de olsa enfekte bölgeye komşuluk yolu ile yayılarak da ulaşabilir. Akciğer dışı tüberküloz organdaki dormant TB basilinin reaktif olmasıyla da gelişebilir (3).

Tüberküloz tanısında, hastada gelişen klinik ve laboratuvar bulgular ile etkilendiği düşünülen dokuya ait örneklerin mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemesi önem taşır. Mikrobiyolojik tanıda altın standart yöntem etkenin kültürde üretilmesidir. Tedavi süresi etkilenen organ veya sisteme bağlı olarak en az altı ay ile bir yıl arasındadır (4).

Tüberküloz hastalığı, etkili kombine kemoterapi rejimlerinin ve yaygın olarak uygulanan bir yenidoğan anti-TB aşısının bulunmasına rağmen, endemik bölgelerde sağlık sistemlerini zorlamaya devam etmektedir. *M. tuberculosis*'in erken evriminde ek işlevlerin kazanıldığını gösteren kanıtlar, bu organizmanın çevresel atasının metabolik yollarını insan konakçısında kalıcılığı ve çoğalmayı destekleyecek şekilde adapte ettiğini ve geliştirdiğini ortaya koymaktadır. Ancak *Mtbc*'nin patojenitesinin daha iyi anlaşılması, hastalığa özgü koşullar altında metabolik işlevlerinin aydınlatılmasını gerektirir (5).

Bu çalışmada AD TB vakalarının 2012-2024 yılları arasında retrospektif incelenmesi ile birincil olarak yıllar içinde görülen etken, duyarlılık, hasta sayısı ve profili ile ilgili değişikliklerin değerlendirilmiştir. Çalışmada, temel amacımız ise AD TB olgularının tanı süreçleri, kliniği ve tedavisi ile ilgili elde edilen kapsamlı verilerin; yan etki sıklığı, tedavi kesilmesi ve tedavi başarısı gibi pek çok çıktı ile karşılaştırılarak AD TB hastalarının takibinde yeni hedeflerin ortaya koyulması ve akciğer dışı tüberküloz tanı ve tedavisi ile ilgili literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis complex* (Mtb) olarak isimlendirilen birden fazla basilin etken olduğu granülomatöz lezyonlarla karakterize bir enfeksiyon hastalığıdır. Tüberküloz, HIV ile yaşayan bireylerin sayısındaki artış, gelişmekte olan ülkelerdeki kamu sağlık sistemlerinin bozulması ve tüberkülozun çoklu ilaca dirençli formlarının ortaya çıkması ile günümüzde önemini korumaktadır.

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Tüberküloz Raporu 2023, tüberküloz salgınının ve hastalığın küresel, bölgesel ve ulusal düzeylerde önlenmesi, tanı konulması ve tedavi süreçlerine ilişkin kapsamlı ve güncel bir değerlendirme sunmaktadır. Rapor kapsamında, 2023 yılı itibarıyla dünya nüfusunun %99'undan fazlasını kapsayan ve tüberküloz vakalarının bulunduğu 192 ülke ve bölgeden veri bildirilmiştir. Küresel düzeyde toplam tüberküloz insidansı %0,133 (10,6 milyon yeni vaka) olarak hesaplanmış, hastaların %71'i tedavi altına alınmış ve mortalite oranı %12 olarak bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık %17'sini akciğer dışı tüberküloz olguları oluşturmaktadır. Türkiye'ye ait verilere göre ise toplam tüberküloz insidansı %0,014 (yaklaşık 12.000 yeni vaka) olup, hastaların %83'ü tedavi kapsamına alınmıştır; mortalite oranı ise %3 olarak saptanmıştır (1).

Tüberküloz enfeksiyonu, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak da adlandırılır. Tanı, tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gama salınım testi (İGST) sonucunun pozitif olmasıyla konur. Bulaşıcı tüberküloz hastasıyla temas eden kişilerin yaklaşık %95'inde LTBE gelişebilir. Bu durum, hastalık

belirtilerinin, fizik muayene bulgularının, laboratuvar veya radyolojik kanıtların olmadığı ve aktif hastalığın bulunmadığı bir tabloyu ifade eder. LTBE tanısı alan bireylerin yaklaşık %90'ında ise yaşam boyunca aktif tüberküloz hastalığı ortaya çıkmaz (2).

Dünya genelinde nüfusun yaklaşık üçte birinin latent tüberküloz enfeksiyonuna sahip olduğu tahmin edilmektedir (6). Hastalık, düşük sosyoekonomik düzeyle yakından ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, tüberkülozdan kaynaklanan ölümlerin %98'i ve yeni olguların %95'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (7). Gelişmiş ülkelerde ise HIV enfeksiyonlarındaki artış ve göçmen sayısındaki yükseliş nedeniyle tüberküloz, yeniden gündeme gelen bir sağlık sorunu hâline gelmiştir (8).

Genel olarak akciğer dışı tüberküloz; HIV, diyabet mellitus (DM) gibi bağışıklık sistemini zayıflatan hastalıklara sahip bireylerde, 15 yaş altı çocuklarda, kadınlarda, 65 yaş ve üzeri kişilerde, tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde yaşayan veya buralardan göç edenlerde ve geçmişte tüberküloz öyküsü olanlarda daha sık görülür. Sahra Altı Afrika gibi bazı bölgelerde, akciğer tüberkülozu hastalarının yaklaşık %50'sinde ve akciğer dışı tüberküloz hastalarının %60-90'ında HIV testi pozitif çıkmaktadır. Dünya genelinde tüberküloz hastalarının yaklaşık %12'si aynı zamanda HIV ile enfektir. HIV varlığı, aktif tüberküloz gelişme riskini küresel ölçekte yaklaşık 30 kat artırır ve HIV ile yaşayan kişilerin ölümlerinin %25'i tüberküloz kaynaklıdır (9).

Tüberküloz enfeksiyonu, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak da adlandırılır. Tanı, tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gama salınım

testi (İGST) sonucunun pozitif olmasıyla konur. Bulaşıcı tüberküloz hastasıyla temas eden kişilerin yaklaşık %95'inde LTBE gelişebilir. Bu durum, hastalık belirtilerinin, fizik muayene bulgularının, laboratuvar veya radyolojik kanıtların olmadığı ve aktif hastalığın bulunmadığı bir tabloyu ifade eder. LTBE tanısı alan bireylerin yaklaşık %90'ında ise yaşam boyunca aktif tüberküloz hastalığı ortaya çıkmaz (2).

Dünya genelinde nüfusun yaklaşık üçte birinin latent tüberküloz enfeksiyonuna sahip olduğu tahmin edilmektedir (6). Hastalık, düşük sosyoekonomik düzeyle yakından ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, tüberkülozdan kaynaklanan ölümlerin %98'i ve yeni olguların %95'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (7). Gelişmiş ülkelerde ise HIV enfeksiyonlarındaki artış ve göçmen sayısındaki yükseliş nedeniyle tüberküloz, yeniden gündeme gelen bir sağlık sorunu hâline gelmiştir (8).

Genel olarak akciğer dışı tüberküloz; HIV, diyabet mellitus (DM) gibi bağışıklık sistemini zayıflatan hastalıklara sahip bireylerde, 15 yaş altı çocuklarda, kadınlarda, 65 yaş ve üzeri kişilerde, tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde yaşayan veya buralardan göç edenlerde ve geçmişte tüberküloz öyküsü olanlarda daha sık görülür. Sahra Altı Afrika gibi bazı bölgelerde, akciğer tüberkülozu hastalarının yaklaşık %50'sinde ve akciğer dışı tüberküloz hastalarının %60-90'ında HIV testi pozitif çıkmaktadır. Dünya genelinde tüberküloz hastalarının yaklaşık %12'si aynı zamanda HIV ile enfektir. HIV varlığı, aktif tüberküloz gelişme riskini küresel ölçekte yaklaşık 30 kat artırır ve HIV ile yaşayan kişilerin ölümlerinin %25'i tüberküloz kaynaklıdır (9).

2.2. MİKROBİYOLOJİ

Tüberküloz basili olarak bilinen *M. tuberculosis complex*, Actinomycetales sınıfında yer alan, Mycobacteriaceae ailesine ve *Mycobacterium* cinsine ait dokuz türden oluşur. Bu türler; *M. tuberculosis*, *M. canettii*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *Mycobacterium orygis* ve *Mycobacterium mungi*'dir. *Mycobacterium orygis* ile *Mycobacterium mungi* hayvanlarda tespit edilmiş olup insan vakalarında rapor edilmemiştir. *M. tuberculosis complex*'ine ait türler, nükleik asit dizilerinde %99,9 oranında benzerlik gösterir ve büyük olasılıkla tek bir klonal atadan türemiştir. Batı Afrika'da tüberküloza neden olan mikobakteri *Mycobacterium africanum*'dur ve vakaların %50 kadarını oluşturur. *Mycobacterium canettii*, Doğu Afrika'da tüberkülozun oldukça nadir görülen nedenlerinden biridir. *M. bovis* sığırlarda hastalık oluşturur ve hayvanlarla doğrudan temas ya da pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketilmesi yoluyla insanlara bulaşabilir. Ayrıca mesane kanseri tedavisinde intravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) uygulanan bazı hastalarda genitoüriner sistem enfeksiyonları gelişmiş ve yapılan incelemelerde etken olarak *M. bovis* belirlenmiştir. Sığırlarda hastalık yapan *Mycobacterium caprae*, kemirgenlerde görülen *Mycobacterium microti* ve foklarda enfeksiyon oluşturan *Mycobacterium pinnipedii*'nin insanlarda zoonotik tüberküloza yol açtığı rapor edilmiştir. *M. tuberculosis* türünün tek rezervuarı insandır, ancak pek çok hayvan türü de bu patojene karşı duyarlıdır. Bazı araştırmacılar, *M. tuberculosis*'in atasının yaklaşık 3 milyon

yıl önce Doğu Afrika'daki hominidleri enfekte ettiğini ve o dönemden bu yana insan konakçısıyla birlikte evrim geçirdiğini ileri sürmektedir (4).

Mtbc'ye ait türlerin, ardışık DNA silinmeleri veya eklemeleri yoluyla ortak bir atadan evrimleşerek günümüzdeki Mycobacterium türlerine dönüştüğü ve patojenitelerindeki farklılıkların bu süreçte ortaya çıktığı düşünülmektedir (11).

M. tuberculosis aerob, spor oluşturmayan, hareketsiz, hücre duvarında yüksek molekül ağırlıklı lipidlere sahip olan bir basildir. Basilin üremesi yavaştır; ikilenme süresi 15 ile 20 saat arasındadır. Çoğu patojen bakteride bu sürenin bir saatten kısa olduğu düşünüldüğünde etkenin katı besiyerinde üremesinin üç ile sekiz hafta arasında sürmesi beklenen bir durumdur (4).

Mycobacterium cinsi bakteriler üreme hızlarına göre hızlı çoğalanlar ve yavaş çoğalanlar olarak iki gruba ayrılır. Yavaş çoğalanlar arasında iyi bilinen patojenler *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* ve *Mycobacterium leprae* yer alır. Hızlı çoğalanlar ise, genel olarak fırsatçı patojen veya patojenik olmayan bakteriler olup *Mycobacterium smegmatis* buna örnek gösterilebilir. Mtbc içinde yer alan tüm bakteriler yavaş çoğalan mikobakteriler grubundadır (11).

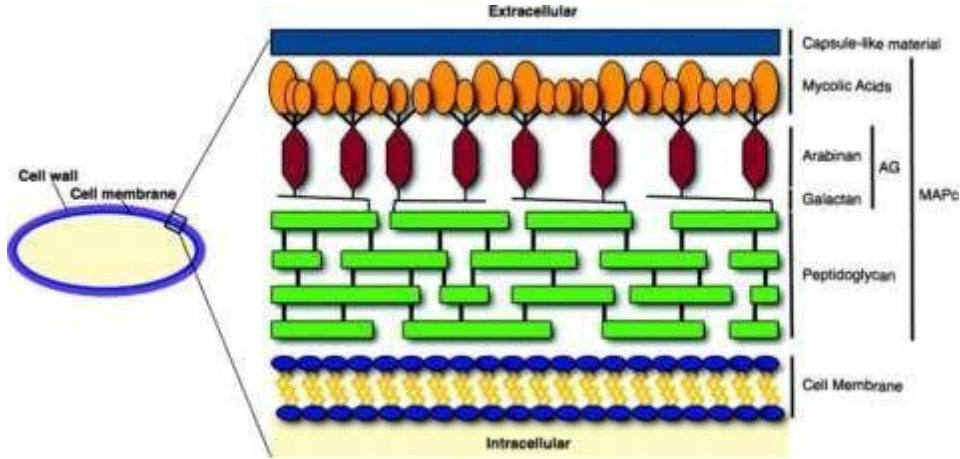
Mycobacterium cinsine ait türler, hücrelerinin düşük geçirgenliğinden sorumlu karmaşık bir hücre duvarı zarfına sahiptir ve cinsin tüm üyelerini özgün biçimde boyayan karakteristik diferansiyel boyama yöntemi olan Ziehl-Neelsen asit-hızlı boyası ile karakterize edilir. Her iki özellik de hücre duvarlarında yer alan uzun zincirli α -alkil, β -hidroksi yağ asitlerinden kaynaklanmaktadır (11).

Mycobacterium cinsine ait bakteriler, tüm üyelerini saptamaya olanak sağlayan özel Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyası ile karakteristik biçimde boyanırlar. Bu yöntemde temel boya olarak karbol fuksin kullanılır.

Mikobakterilerin lipid bakımından zengin hücre duvarı, bu boyayı absorbe ettikten sonra preparat kuvvetli asitlere (genellikle %3 hidroklorik asit veya sülfürik asit) ve alkole maruz bırakılır.

Mikobakteriler, bu asit-alkol dekolarizasyon işlemine karşı direnç göstererek karbol fuksin boyasını hücre duvarlarında tutmayı sürdürür. Buna karşılık, aside dirençli olmayan diğer mikroorganizmalar ve hücresel yapılar, boyayı kaybederek daha sonra uygulanan karşı boya (örn. metilen mavisi veya malahit yeşili) ile boyanır. Bu özgün direnç özelliği sayesinde, bu bakteriler "asidorezistan basil (ARB)" olarak adlandırılır ve bu boyama yöntemi de "aside dirençli boyama" olarak tanımlanır. Bu özellik, tanısal süreçte mikobakterilerin ayırt edilmesini mümkün kılar ve özellikle tüberküloz gibi enfeksiyonların mikroskopik tanısında büyük önem taşır (12).

Mycobacterium tuberculosis'in hücre duvarı, prokaryotlar arasında eşsiz bir yapıya sahip olması ve bakterinin en önemli virülans faktörlerinden biri olması nedeniyle büyük önem taşır. Hücre duvarı peptidoglikan içerir, ancak yapısının %60'tan fazlası lipidlerden oluşur. Bu lipid bileşenler başlıca üç ana gruba ayrılır: mikolik asitler, kord faktör ve wax-D (13). Hücre duvarının iskeleti, peptidoglikan, arabinogalaktan ve mikolik asitlerin kovalent bağlarla birleşmesi sonucu meydana gelir (14). Mikobakteri hücre duvar yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Mikobakteri hücre duvar yapısı (15)

2.2.1. Virülans Faktörleri

Virülans, bir patojenin hastalığa neden olma yeteneğidir. Mtb virülansını tanımlamak için aşağıdaki faktörler dikkate alınmalıdır:

- (1) Bakterinin konakçının immün yanıtından kaçınma yeteneği
- (2) Akciğer hasarına neden olma kapasitesi
- (3) Yeni bir konakçıyı enfekte etmek için başarılı bir şekilde bulaşması

Mtb tipik virülans faktörleri olan toksinleri ve enzimleri kullanmaz; bunun yerine, virülansla ilişkili birkaç gen bunları telafi eder. Mikobakteriyel virülans faktörleri, yapısal özelliklerine göre; protein olmayan moleküller (lipitler, şekerler vb.) ve proteinler olarak ikiye ayrılabilir.

1. Protein Olmayan Virülans Faktörleri : Bu grupta yer alan lipitler, glikolipitler, glikanlar, nükleik asitler ve metabolitler, hücre yüzeyinde yer alarak konak-patojen etkileşiminde, hücre içi hayatta kalmada ve virülansın sürdürülmesinde kritik rol oynar. Mtb'nin lipit açısından zengin hücre duvarı

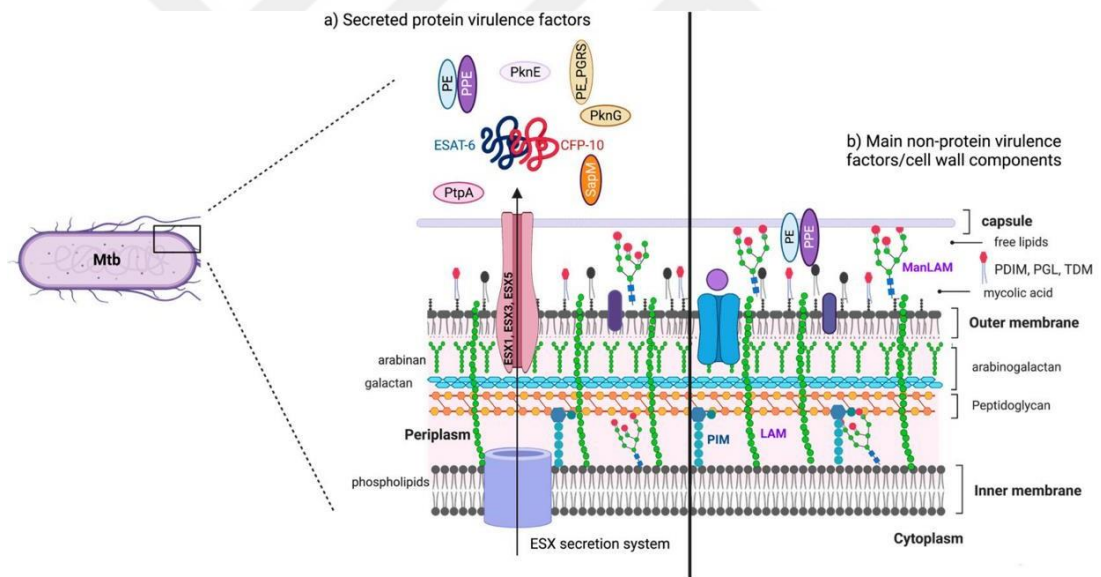
granülom oluşumuna katkı sağlar (16). Mtb virölans faktörü gösterilmiştir.

konağın bağışıklık tepkisini etkiler; bağışıklık modülasyonu, fagozomal

antijenik hedef – 6 kDa (ESAT-6) sekresyon sistemi (ESX) 1, 3 ve 5

(CFP-10), ESX yoluyla salgılanarak patogeneze, bağışıklık kaçışı ve

gösterilmiştir.



Şekil 2. *Mycobacterium tuberculosis*'in Başlıca Virülans Faktörleri (16).

2.3. TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ VE İMMÜN SİSTEM

Mtbc'ye ait türler, memeli konakçıları başta akciğer olmak üzere enfekte eder. Bu organlarda mikobakteriler, fagozoma olgunlaşan endositotik bölmeler oluşturan alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Normal fizyolojik koşullarda, fagozomlar lizozomlarla kaynaşarak fagolizozomları oluşturur ve burada intrasellüler patojenler; lizozomal hidrolazlar, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) gibi antimikrobiyal etkili moleküllerle yok edilir. Ancak Mtb, fagolizozomal asidik ortamdan kaçınmak ve fagozom – lizozom füzyonunu engellemek amacıyla çok sayıda kaçış ve direnç mekanizması geliştirmiştir.

Enfeksiyon çoğu durumda konak bağışıklık yanıtı tarafından granülom oluşumu yoluyla akciğerde lokalize edilir. Aktive olmuş makrofajlar ve diğer bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon bölgesinde toplanarak oluşturduğu bu yapılar, hem doku hasarını sınırlar hem de mikobakteriyel yayılımı kontrol altında tutar. Bununla birlikte, virülen Mtb suşları, konak immün yanıtını baskılamak, yönlendirmek veya tolere etmek amacıyla çeşitli immünomodülatör stratejiler geliştirmiştir.

Granülom içinde bakterilerin bir kısmı, herhangi bir klinik belirti veya aktif hastalık oluşturmaksızın uzun yıllar boyunca latent durumda kalabilir. Bu durum latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak tanımlanır. Ancak bağışıklık sistemini zayıflatan herhangi bir faktör (örneğin HIV enfeksiyonu, immünsüpresif tedavi veya yaşlılık) söz konusu olduğunda, bu dormant mikobakteriler reaktif olabilir, çoğalabilir ve başta akciğer olmak üzere diğer organlara yayılabilir (11).

Bulaşma Dinamikleri

TB, hava yoluyla bulaşır. Bulaşıcılığı; kaynak hastanın ARB pozitifliği, kaviteli lezyon varlığı, öksürük sıklığı ve ortamın havalandırmasına bağlıdır. Aerosol oluşturan işlemler bulaş riskini artırır. Etkili tedavi ile bulaştırıcılık genellikle 2-3 hafta içinde sona erer (2).

AD TB genellikle bulaşıcı değildir, ancak nadiren direkt inokülasyon, kontamine materyal teması ve çok nadiren cinsel temas gibi yollarla bulaş olabilir. Enfekte süt ürünlerinin sindirim yoluyla bulaşı da nadir olasılıklar arasındadır (17).

2.4. KLİNİK SEYİR VE AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ FORMLARI

Akciğer dışı tüberküloz (AD TB), akciğer parankimi dışındaki organ ve dokularda oluşan tüberküloz hastalığıdır. Ülkemizde tüm hastaların yaklaşık %35'inde görülür. Akciğer dışı tüberkülozda görülen belirti ve bulgular, tutulan organa bağlı olarak farklılık gösterir. Bazı hastalarda herhangi bir belirti olmayabilir; özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler ve yaşlı bireyler sıklıkla asemptomatik seyreder. Kesin tanı koymak için ise bakteriyolojik doğrulama veya histopatolojik kanıt gereklidir (2,18). AD TB başlığı altında değerlendirilen hastalıklar, görülme sıklığına göre en yaygın olandan en az rastlanana doğru şu şekilde sıralanmaktadır:

- Plevra TB (plörezi TB)
- Toraks dışı lenfadenit TB
- Toraks içi lenfadenit TB

- Periton/gastrointestinal sistem TB
- Genitoüriner TB
- Omurga (vertebra) dışı kemik-eklem TB
- Omurga (vertebra) kemik-eklem TB
- Miliyer TB
- Menenjit TB
- Santral sinir sistemi TB (menenjit dışı)
- Diğer birçok organın tüberkülozu olabilir.

PLEVRA TÜBERKÜLOZU

Patogenez ve Klinik Özellikler

Tüberküloz plörezi, genellikle ilk akciğer enfeksiyonunu takip eden birkaç ay içinde ortaya çıkar. Plevranın tutulumu, akciğer dokusundaki odaktan plevraya doğrudan yayılım veya lenfatik ya da hematolojik yollar ile meydana gelir. Plevra boşluğuna ulaşan Mtb basili, gecikmiş tip aşırı duyarlılık tepkisine yol açar (2). Daha ciddi bir tablo olan tüberküloz ampiyemi, genellikle bronkoplevral fistül gelişimi sonucu ortaya çıkar (19).

Plörezi vakaları çoğunlukla tek taraflı ve subakut seyir gösterir. Klinik olarak kuru öksürük, ateş, halsizlik, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi belirtiler görülebilir. Fizik muayenede matite ve solunum seslerinde azalma saptanabilir. Plevral sıvı genellikle tek taraflıdır ve çoğu hastada parankimal lezyonla aynı tarafta bulunur.

Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisinde parabol şeklinde opasite görülmesi, kosto-frenik sinüsün silinmesi veya yan dekübit pozisyonda çekilen filmlerde sıvının belirginleşmesi tanıya yardımcı olur. Daha nadir olarak, diyafram altında sıvı birikimi de saptanabilir. Toraks ultrasonografisi ise hem sıvının varlığını hem de fibröz yapıları göstererek tanı sürecine katkı sağlar (20).

Tanı Yöntemleri

Tanı çoğunlukla torasentez ve plevra biyopsisi ile konur. Plevra sıvısı incelemesinde lökosit sayısı genellikle $100-5000/\text{mm}^3$ arasında olup, zamanla lenfositlerin baskın hale geldiği görülür. Sıvı eksüda niteliğindedir ve adenoazin deaminaz (ADA) düzeyinin 45 IU/L 'nin üzerinde olması tanı açısından anlamlıdır (21). Ancak ADA yüksekliği, mezotelyoma, lenfoma veya romatoid artrit gibi başka hastalıklarda da görülebilir. ARB yayması çoğunlukla negatiftir; kültürlerde ise %20-40 oranında pozitiflik saptanır. Granülom varlığı biyopsi ile belirlenebilir ve bu konuda torakoskopi daha yüksek tanısal değer taşır (19).

Ayırıcı Tanı ve Tedavi

Ayırıcı tanıda parapnömonik efüzyon, malign plevral sıvı ve pulmoner emboli göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi genellikle izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB) ve pirazinamidi (PZA) içeren klasik dörtlü antitüberküloz rejim ile başlar. İkinci ayın sonunda etambutol ve pirazinamid kesilerek iki ilaçla devam edilir. Semptomların hafifletilmesi amacıyla torasentez uygulanabilir; bazı durumlarda göğüs tüpü yerleştirilmesi gerekebilir. Kortikosteroidlerin rutin kullanımı ise önerilmemektedir (22,23).

Tüberküloz Ampiyemi

Bronkoplevral fistül gelişimi sonucunda ortaya çıkan ve nadir görülen tüberküloz ampiyemi, standart tedaviye ek olarak çoğunlukla cerrahi drenaj gerektirir. Tedaviye yanıt alınamayan durumlarda kosta rezeksiyonu gibi cerrahi müdahaleler uygulanabilir. Bu olgularda plevral kalınlaşma, fibrotoraks ve kalsifikasyon sık karşılaşılan bulgulardır (19).

TÜBERKÜLOZ LENFADENİTİ

Patogenez ve Klinik Özellikler

Primer tüberküloz enfeksiyonu sırasında basiller, akciğerlerdeki ilk odaktan lenfatik sistem aracılığıyla önce en yakın (hiler-mediastinal) lenf düğümlerine, ardından daha uzak lenf bezlerine ulaşır. Tüberküloz lenfadeniti üç farklı yolla gelişebilir:

- 1- Primer enfeksiyonu takiben,
- 2- Primer enfeksiyon döneminde lenfatik veya hematolojik yolla lenf bezlerine ulaşp dormant halde kalan basillerin yıllar sonra endojen reaktivasyonuyla,
- 3- Nadir olarak komşu dokulardan yayılım ile (24).

1962 yılında Campbell ve Jones, tüberküloz lenfadenitinde inflamasyona uğrayan lenf bezlerinde meydana gelen patolojik değişimleri şu şekilde tanımlamıştır (25).

- 1) İlk aşamada lenf bezleri ağrısız, sert, lastik kıvamındadır,
- 2) Peradenit nedeniyle lenf bezleri birbirlerine ve çevre dokulara yapışır,
- 3) Nekroza bağlı olarak lenf bezi yumuşamaya başlar,
- 4) Apse haline gelir,
- 5) Apse açılır, deriye fistülize olur.

Tüberküloz lenfadenit genellikle sistemik semptomlar olmadan seyreder; ateş, gece terlemesi gibi TB'ye özgü belirtiler daha az sıklıkta (26).

Tüberküloz lenfadenopatisi, hastalığın ileri dönemlerinde ya kalıcı sekeller bırakarak iyileşir ya da nekrotik materyalin çevre dokulara yayılmasıyla aktifliğini sürdürür. Büyüyen lenf düğümleri, bulundukları anatomik bölgeye göre farklı komplikasyonlara yol açabilir:

- **Toraks Lenfadenopatisi:** Bronş duvarında ülserasyon ve nekroza neden olabilir, bronkoskopi ile intrabronşiyal lezyonlar görülebilir. Kazeöz içeriğin yayılması bronkojenik pnömoniye yol açabilir. Mediastinal lenf düğümleri ise bronş tıkanıklığı, sinir basısı (frenik veya rekürren sinir) ve ikincil komplikasyonlar (perikardit, özofagus fistülü, yutma güçlüğü) oluşturabilir.
- **Abdominal Lenfadenopati (LAP):** Safra yollarının tıkanmasına bağlı sarılık ve kolanjit gelişebilir. Kadın hastalarda ise fallop tüplerinin tıkanması sonucu infertilite veya dış gebelik riski ortaya çıkabilir (24).

Tanı Yöntemleri

Tanı, lenf nodundan alınan örneklerin yayma, kültür ve histopatolojik değerlendirilmesi ile konulur. İğne biyopsisi ile %40-83 oranında tanı sağlanabilirken, eksizyonel biyopsi ile bu oran daha da yükselmektedir (27). Mediastinal yerleşimli lenf nodu tutulumu olanlarda mediastinoskopi ve bronkoskopik biyopsi gerekebilir.

Yeni tanı yöntemlerinden *mycobacterium tuberculosis* protein 64 (MPT64) antijenine yönelik immünohistokimyasal boyama, %100'e yakın duyarlılık ve özgüllük bildirilmiştir (28).

Ayırıcı Tanı

Sarkoidoz, lenfoma, lösemi, tularemi, TB dışı mikobakteriyel enfeksiyonlar, HIV ve diğer viral enfeksiyonlar ile romatolojik hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi ve Takip

Tüberküloz lenfadenitinde standart olarak altı aylık antitüberküloz tedavi uygulanır ve takipte ultrasonografi ile izlem önerilir. Cerrahi müdahale, hem tanı amacıyla hem de büyük lenf düğümlerinin neden olduğu rahatsızlıkların giderilmesinde tercih edilebilir. Tedavi sürecinde lenf nodlarında büyüme veya yeni lezyonların ortaya çıkması her zaman ilaç direnci ya da hastalığın nüksü anlamına gelmez; bu durumlarda hastanın tekrar değerlendirilmesi gerekir (2).

GASTRO-İNTESTİNAL TÜBERKÜLOZ

Patogenez ve Klinik Özellikler

Yayma pozitif bir hastanın balgamını yutması veya ilk enfeksiyon sırasında yayılmış basillerin yeniden aktif hale gelmesiyle gelişebilir. En sık etkilenen bölge ileoçekal bölgedir (2).

Hastalığa ait belirti ve bulguların tanıdan önceki süresi haftalar ve aylar arasında değişmekte olup, bazılarında dört yıla kadar çıkabildiği, ortalama sekiz hafta civarında olduğu bildirilmektedir. Semptomlar sinsi başlangıçlıdır. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi gibi genel semptomlar sıklıkla görülebilir. Karın bölgesinde lokalize olan en sık görülen semptomlar; karın ağrısı, karın şişliği, bulantı/kusma, ishal ve dışkıda kandır. Sıklıkla görülen fizik muayene bulguları arasında karında hassasiyet, asit, karında kitle, sarılık, hepatomegali ve lenfadenopati de yer alır (29). Ayrıca, ağız ya da anüste iyileşmeyen ülserler, özofagus tutulmasına bağlı yutma güçlüğü, ince bağırsak tutulumu ile malabsorpsiyon, kolon tutulumu ile kronik ishal veya hematokezya, subakut obstrüksiyon ve sağ iliak bölgede kitle de belirti ve bulgular arasında yer alabilir (2). Abdominal TB tutulumunun en yaygın yeri, tüm abdominal TB vakalarının %43-65'ini oluşturan gastrointestinal sistemdir, bunu periton (%20-47), lenf düğümleri (%4-42) ve son olarak vakaların %1-23'ünde karaciğer, safra kesesi, dalak ve pankreas gibi katı organlar takip eder(29).

Yapılan çalışmalar genel olarak AD TB ile ilişkili risk faktörlerinin abdominal tüberküloz ile aynı olma eğiliminde olduğunu göstermektedir (30-32). ABD'de AD TB için risk faktörlerini inceleyen bir popülasyona

dayalı çalışmada, hem AD TB hem de abdominal tüberküloz kadın cinsiyeti ve son evre böbrek hastalığı ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (2).

Tanı Yöntemleri

Tanıda, baryumlu ince ve kalın bağırsak görüntülemesi, kolonoskopi ve ince bağırsak mukozasından alınan biyopsi örneklerinin histolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesi önemli rol oynar.

Ayırıcı Tanı ve Tedavi

Ayırıcı tanıda ise Crohn hastalığının ileoçekal tutulumu, çekum kanseri, apandisit apsesi, lenfoma ve tubo-ovaryan apse göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavide standart altı aylık tüberküloz tedavisi uygulanır. Ancak bağırsak tıkanıklığı, apse gelişimi veya perforasyon gibi durumlarda cerrahi müdahale gerekebilir (2).

PERİTON TÜBERKÜLOZU VE TÜBERKÜLOZ ASİTİ

Patogeneze ve Klinik Özellikler

Tüberküloz basilleri, enfekte balgamın yutulmasıyla GİS'e ulaşabilir. Bağırsakta ülser ve fistül gelişmesine yol açabilir. İnce bağırsaktan mezenterik lenf düğümlerine yayılım sonucunda periton tüberkülozu ve tüberküloz asiti ortaya çıkabilir; ayrıca hematogen yolla da yayılım görülebilir (2).

Hastalık genellikle subakut seyir izler, ancak bazı durumlarda akut formlar da görülebilir. Belirti ve bulgular haftalar veya aylar içinde ortaya çıkar. Karın ağrısı, asit oluşumu ve mezenterik lenf düğümlerinin neden

olduğu abdominal kitleler sık rastlanan semptomlardandır. Lenf düğümünün kalın bağırsağı yapışması sonucunda obstrüksiyon gelişebilir; ayrıca mesane, karın duvarı ve bağırsak arasında fistül oluşumu da görülebilir (2,33).

Tanı Yöntemleri

Asit sıvısı genellikle saman sarısı renkte, eksüda özelliğinde olup lenfosit ağırlıklı hücre dağılımı gösterir. ADA düzeyi tanıda önemli bir parametredir; 39 IU/L eşğinde yüksek duyarlılık ve özgüllük bildirilmiştir (34). Ziehl-Neelsen boyası ile basil saptanma oranı düşüktür ve yaklaşık %3 civarındadır (35). Asit kültüründe pozitiflik oranı ise alınan sıvı miktarı ve uygulama yöntemine bağılı olarak %35 ile %83 arasında değişmektedir (36).

Radyolojik Bulgular

Bilgisayarlı tomografide (BT) asit sıvısı genellikle yüksek attenuasyon (20-45 HU) gösterir. Peritonda kalınlaşma, mezenter ve bağırsak duvarı tutulumu periton TB lehine yorumlanır (37). Vakaların %36-82'sinde omental değişiklikler görülür (33). Mesenterik lenfadenopati ve 15 mm'yi aşan kalınlaşmalar erken tanı için önemlidir (38). Ancak bu bulgular peritonitis karsinomatozis gibi diğerk hastalıklarda da görülebilir. BT, peritoneal tutulumun ayrıntılı olarak görüntülenmesinde ultrasonografiye (USG) göre daha avantajlıdır; ancak USG, ince bantların ve hareketli yapıların saptanmasında daha etkilidir. Bu nedenle iki yöntem birbirini tamamlayıcı özellik taşır (35,39).

Biyopsi ve Laparoskopi:

Laparoskopiye alternatif ve daha güvenli bir tanı yöntemi olarak görüntüleme eşliğinde periton biyopsisi tanıda yardımcı bir yöntemdir. Bazı zor vakalarda laparoskopik biyopsi veya laparotomi gerekebilir (39).

Ayırıcı Tanı ve Tedavi:

Ayırıcı tanıda kalp yetmezliği, karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom ve maligniteler göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi, standart altı aylık tüberküloz tedavi protokolüne göre uygulanır. Komplikasyonların ortaya çıkması durumunda cerrahi müdahale gerekebilir (2).

KEMİK TÜBERKÜLOZU**Patogenez ve Klinik Özellikler**

Tüberküloz, kemik ve eklemleri etkileyebilir. En sık omurga ile yük taşıyan kemiklerde (diz, kalça, ayak bileği) görülür. Genellikle tek eklem tutulur, nadiren birden fazla eklem etkilenebilir. En yaygın olarak kalça veya diz eklemi tutulur; bunları ayak bileği, dirsek, bilek ve omuz izler (2).

Kemik tüberkülozu, akciğer dışı tüberküloz vakalarının %10-35'ini oluşturur. En yaygın formu Pott hastalığıdır (%50) ve bunu artrit ile osteomyelit takip eder (40-42). Pott hastalığı, omurganın tüberküloz enfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan özel bir klinik tablodur. Daha çok alt torasik, lomber ve lumbosakral bölgelerde görülür ve psoas absesine yol açabilir. Genç bireylerde en sık alt torasik bölge, yaşlılarda ise üst lomber bölge etkilenir. Enfeksiyon genellikle vertebra gövdesinin ön kısmında

başlar. İki omur etkilendiğinde, aradaki disk de nekroz, omur daralması, çökme ve Gibbus deformitesi (kifozun bir türü) ile zarar görür ve omurilik basısı riski ortaya çıkar. Enfeksiyon, paravertebral apseler aracılığıyla bitişik yumuşak dokulara yayılabilir ve bu apseler de omurilik sıkışmasına neden olabilir. Tedavi edilmezse felç gelişebilir (40,41).

Belirtiler arasında sırt ağrısı, hareket kısıtlılığı ve omurilik basısına bağlı ağrılar yer alabilir. En sık görülen semptom, haftalar veya aylar içinde giderek artan, kas spazmları ve sertlik ile ilişkili lokal ağrıdır. Sistemik belirtiler genellikle sınırlıdır. Hastalık ilerledikçe nörolojik bulgular ortaya çıkabilir; omurilik basısına bağlı olarak alt ekstremitelerde güçsüzlük ve parapleji gelişebilir (2). Fizik muayenede lokal hassasiyet, kas spazmı veya kifoz saptanabilir. Subakut seyir, tanının gecikmesine ve yıkıcı sonuçlara yol açabilir (42).

Tanı Yöntemleri

Kemik tüberkülozunun tanısı özellikle zordur, çünkü etkilenen doku örneklerinin elde edilmesi zordur. Görüntüleme çalışmaları çok önemlidir, ancak düşük özgüllüğe sahiptirler.

Radyolojik incelemelerde, omurların ön üst ve ön alt kısımlarında erozyonlar görülebilir. Bu durum, bitişik iki omurun ön kısmında kayıp oluşmasına ve omurgada öne eğilme ile gibozite gelişmesine yol açar. Disk aralığında daralma izlenir. Yan akciğer ve bel grafilerinde bu bulgular saptanabilse de, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve BT çok daha ayrıntılı bilgi sağlar. İnce iğne aspirasyonu ve biyopsi ile histolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme yapılabilir. Tüberküloz artriti tanısında sinovya

biyopsisi ve aspirasyonu da kullanılabilir. Kesin tanı, biyopsi ile elde edilen örneklerin mikobakteriyolojik incelemesi sonucunda konur (2).

Tedavi

Kemik-eklem tüberkülozu tedavisinde standart ilaç rejimi ile dokuz ay tedavi önerilmektedir

Tedavi başarısızlığı, apse/fistül, spinal instabilite veya nörolojik defisitlerle birlikte spinal kordun sıkışması durumlarında cerrahi müdahale önerilir, buna dekompresyon, omurga stabilizasyonu için cihazların kullanımı, apse drenajı veya enfekte materyalin debridmanı dahildir (42).

TÜBERKÜLOZ MENENJİT

Patogenez ve Klinik Özellikler

Tüberküloz menenjit (TBM), tüm aktif TB vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturur (43). Serebral tüberkülomun subaraknoid boşluğa açılması veya basilin hematojen yol ile yayılması sonucunda gelişebilir. Kranial sinir felçleri görülebilir. Tüberkülomlar ve damar tıkanıklıkları, lokal nörolojik defisitlere ve nöbetlere neden olabilir. Tıkayıcı hidrocefali gelişme ihtimali vardır. Spinal meninkslerin tutulması ise spastik veya flask paraplejiye yol açabilir (2).

TBM, *M. tuberculosis* tarafından oluşturulan, pürülan olmayan menenjitin ağır bir formudur ve en kritik AD TB tablosudur. Mevcut tedavilere rağmen %30-40 oranında mortaliteye sahiptir (44,45).

Klinik tabloda yavaş gelişen ya da aralıklı baş ağrısı, bilinçte azalma, ateş, kusma; giderek uyumda bozulma, mental bozukluklar, fokal nörolojik

defisitler ve nöbet görülebilir. Tipik nörolojik defisitler arasında yüz felci bulunur (46,47). Tabloya sistemik belirtiler eşlik edebilir. Fizik muayenede fokal nörolojik defisitler saptanabilir. Ense sertliği, Kernig belirtisinin pozitifliği (boyun fleksiyonu sırasında ağrı), Brudzinski belirtisinin pozitifliği (boyun fleksiyona getirildiğinde dizlerin bükülmesi) görülebilir. Kafa içi basınç artışına bağlı olarak papil ödem gelişebilir. Patolojik refleksler ortaya çıkabilir ve retinada tüberküller de gözlemlenebilir (2).

Klinik tablonun üç belirgin evresi genellikle şu şekildedir:

- 1) Evre (Prodromal irritasyon): Nonspesifik bulgular; ateş, kişilik değişiklikleri, baş ağrısı, konuşma bozukluğu, konfüzyon, halsizlik ve iştahsızlık gözlenir ve genellikle bir ile üç hafta sürer.
- 2) Evre (Kafa içi basınç artışı): Uzun süreli kuvvetli baş ağrısı, projektal kusma, menenjimus, letarji, konfüzyon, epileptik nöbetler, Cheyne-Stokes solunumu görülür.
- 3) Evre (Terminal evre-Paralizi ve koma): Rijidite, kas hipertoniisi ile opistotonus, kranial sinir felçleri görülür. Hemiparezi olabilir (47).

Atipik belirtiler arasında piyojenik menenjitte işaret eden hızla ilerleyen menenjit sendromu, aylar içinde yavaş ilerleyen bunama, kişilik değişikliği, sosyal geri çekilme, hafıza eksiklikleri ve libido kaybı yer alır. Hastalar bazen belirgin menenjit belirtileri olmaksızın konvülsiyonlar, stupor ve koma ile karakterize bir ensefalitik seyir de gösterebilirler (47).

Tanı Yöntemleri

TBM tanısı zorlayıcıdır; hızlı başlangıçlı ve spesifik olmayan semptomlar ile beyin omurilik sıvısında (BOS) *M. tuberculosis* tespitinin zorluğu tanıyı güçleştirir (43). BOS genellikle berrak ya da hafif bulanık görünür; başlangıçta nötrofil hakimiyeti varken zamanla lenfositler baskın hale gelir. Protein düzeyi yükselir, glukoz seviyesi düşer ve ARB sayısı düşük olur (2). Asit-hızlı boyama yöntemi hızlıdır ama duyarlılığı %20'den daha azdır. Daha büyük BOS hacimlerinin santrifüjü ve floresan mikroskopisiyle pozitiflik %60'a kadar çıkabilir (44). Kültür pozitifliğinin duyarlılığı ise %40-80 civarındadır (2). Sıvı kültürler katı kültürlerden %10 daha duyarlıdır ancak kontaminasyon riski yüksektir (44). BOS'ta ADA düzeyinin 6,5-11,4 U/L olması, tanıda %50-80 oranında duyarlılık sağlayabilir. Ancak BOS'un normal bulunması, tüberküloz menenjitini ekarte ettirmez. BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri tanıda önemli olup, tüberkülomlar, meninks tutulumu ve hidrosefali gibi bulgular saptanabilir (2).

NAAT, TBM tanısında yüksek özgüllük ve duyarlılık sunar (duyarlılık %82, özgüllük %99) (48). DSÖ tarafından önerilen Xpert MTB/RIF testi, rifampisin direncini iki saat içinde tespit edebilir. Büyük hacimli BOS ile duyarlılığı %82'ye ulaşır (49). Moleküler testler hızlı ve duyarlıdır ancak maliyetli ve özel ekipman gerektirir (50).

Radyolojik ve Patolojik Bulgular

BT ve MRG'de bazal meningeal tutulum, tüberküлом, hidroşefali, enfarktüs görülebilir (51). Toraks BT aktif TB lezyonlarını gösterebilir (52).

Histopatolojik olarak inflamatuvar eksüdat, granülom ve vaskülit (özellikle arterit) tipiktir. Hipofiz bölgesinde adenom benzeri lezyonlar izlenebilir (44).

Tedavi

Tedavide, 12 ay süreyle uygulanan klasik tüberküloz tedavi protokolü tercih edilir; idame döneminde INH ve RIF kullanılır. Sistemik kortikosteroidlerin uygulanması önerilmektedir. Bazal yapışıklıklara bağlı gelişen hidroşefali olgularında ventriküloperitoneal şant takılması, optik-kiazmatik araknoidit durumlarında ise cerrahi müdahale gerekebilir (2).

Yardımcı Tedaviler

Glukokortikoidler (özellikle deksametazon): İnflamasyonu ve beyin ödemi azaltarak HIV-negatif hastalarda sağkalımı artırır, fakat uzun vadeli nörolojik sekelleri önlemede sınırlıdır (53,54).

Hidrokortizon: Hiponatremi (özellikle beyin kaynaklı tuz kaybı sendromu) tedavisinde kullanılır (44).

Talidomid: TNF- α 'yı inhibe ederek inflamasyonu azaltır; ancak teratojenik etkisi ve T hücre aktivasyonu nedeniyle yaygın kullanımda değildir (55).

Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri: Bazı vakalarda yarar sağlayabilir, ancak ciddi yan etkileri vardır (56).

Aspirin: COX inhibitörü olarak inflamasyonu ve inme riskini azaltır. Bazı çalışmalar aspirinin mortaliteyi de düşürebileceğini göstermektedir (57-59). Ancak, daha fazla klinik çalışma gereklidir (44,60).

MİLİYER TÜBERKÜLOZ

Patogenez ve Klinik Özellikler

Miliyer tüberküloz, tüberküloz lezyonlarında meydana gelen damar hasarının ardından basil, kan dolaşımına veya lenfatik sistem aracılığıyla yayılmasıyla gelişir. Genellikle yeni enfeksiyon sonrası ya da bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde görülür. En sık etkilenen organlar arasında dalak, karaciğer, akciğer, kemik iliği, böbrek, merkezi sinir sistemi ve periton yer alır (2).

Hücrel bağışıklığın bozulması, T hücrelerinin mikobakteriyi kontrol edememesi ve latent odakların reaktivasyonu hastalığın temel mekanizmaları arasındadır (61).

Semptomlar etkilenen organa göre değişir. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik yaygındır. Erken dönemde öksürük, göğüs ağrısı, karın ağrısı görülebilir.

1. Akut Miliyer TB : Genellikle 40 yaş altı bireylerde gelişir. Akşam ateşi, gece terlemesi, hemoptizi, nadiren akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile başvurulabilir (62). Adrenal yetmezlik görülebilir (63). Nadir de olsa kardiyak ve renal komplikasyonlar gelişebilir (64). HIV ile yaşayan bireylerde CD4+ düzeyi azaldıkça atipik belirtiler artar (65).

2. Gizli Miliyer TB : Daha çok yaşlılarda görülür. Ateş, kilo kaybı gibi silik semptomlarla seyreder. Göğüs grafisi ve tüberkülin testi genellikle negatiftir.

Tanı Yöntemleri

Tanı için balgam, bronkoalveolar lavaj, BOS, kemik iliği örneklerinde yayma ve kültür kullanılır.

Katı kültür [(Löwenstein-Jensen (LJ)], 6-8 haftada sonuç verirken sıvı kültür [Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)], 1-3 haftada sonuç verir. Moleküler testler [polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), GeneXpert MTB/RIF] hızlı ve duyarlıdır (61,66).

Laboratuvar ve Biyokimyasal Bulgular

Anemi, pansitopeni, hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı sendromu, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), aspartat transaminaz (AST)/ alanin transaminaz (ALT) artışı ve hipoalbuminemi gibi değişiklikler görülebilir. Lökomoid reaksiyon nedeniyle lösemi ile karışabilir (61).

Radyolojik ve Oftalmolojik Bulgular

Akciğer grafisinde tipik 1-2 mm boyutunda, yaygın, darı tanesi benzeri lezyonlar izlenir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) daha detaylı görüntü sağlar.

Koroid tüberkülleri, özellikle çocuklarda patognomonik bir bulgudur (67).

Ayırıcı Tanı ve Tedavi

ARDS, pnömotoraks, sepsis, glomerülonefrit, endokardit ve mikotik anevrizmalar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavide standart olarak altı aylık anti-tüberküloz rejim uygulanır. Ancak bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, çocuk hastalarda veya dirençli olgularda tedavi süresi daha uzun tutulabilir (2).

GENİTO-ÜRİNER TÜBERKÜLOZ

Patogenez ve Klinik Özellikler

Genitoüriner tüberküloz, böbrekler, mesane, üreterler ve genital organları etkileyen önemli bir akciğer dışı tüberküloz formudur ve tüm akciğer dışı TB vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturur. Genellikle birincil pulmoner odaktan hematogen yayılımla gelişir. Granülomatöz inflamasyon ve skar oluşumu, obstrüktif üropati, hidronefroz, böbrek yetmezliği ve infertilite gibi ciddi komplikasyonlara yol açar (9).

Miliyer TB'de ürogenital tutulum %62'ye kadar bildirilmektedir. En sık tutulan organ böbrektir (68). Genitoüriner TB, en çok 40-50 yaş arası erkeklerde görülür ve sıklıkla geç dönemde tanı konur. Otopsi çalışmalarında renal TB'li olguların yalnızca yarısında semptomatik hastalık saptanmıştır (69).

Hastalık genellikle belirgin bir belirti vermeden başlar ve böbrekten üretraya kadar yayılabilir. Sık rastlanan bulgular arasında dizüri, sık idrara çıkma, kolik tarzında böğür ağrısı, steril piyüri ve hematüri yer alır. Erkek hastalarda epididimit, orşit, prostatit ve skrotumda ağrılı kitle gelişebilirken; kadın hastalarda pelvik ağrı, vajinal akıntı, adet düzensizlikleri ve infertilite görülebilir (2).

Kadınlarda genital TB, çoğunlukla üreme çağında teşhis edilir; menopoz sonrası dönemde daha az görülür. ABD’de prevalans %1’in altındayken, Hindistan ve Güney Afrika’da bu oran %6-28 arasındadır (9,70).

Tanı Yöntemleri

Tanı için, en az üç kez sabah idrarından alınan örneklerle idrar kültürü yapılmalı ve numuneler hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Üreter tıkanıklığının belirlenmesi ve takibinde ultrasonografi ile ürografi tercih edilir. Kadın hastalarda endometrium, serviks veya vajinal akıntıdan; erkek hastalarda ise kitle lezyonlarından biyopsi ve kültür örneği alınmalıdır.

Radyolojik ve Laboratuvar İncelemeler

En sık görülen komplikasyonlar hidronefroz ve üreter tıkanıklığıdır. Tanı ve tedavi sürecinde ultrasonografi, izlem amacıyla yaygın olarak kullanılır. Erkeklerde en sık epididim, kadınlarda ise fallop tüpleri, endometrium ve overler etkilenir.

Tedavi

Tedavide standart altı aylık anti-tüberküloz rejim uygulanır. İleri vakalarda cerrahi girişim (üretere stent yerleştirilmesi, apsenin ya da işlevini yitirmiş böbreğin çıkarılması) gerekebilir. Tedavi süresince aylık idrar kültürleri ile takip önerilir (2).

2.5. AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ OLGULARINDA TANI

Akciğer dışı tüberküloz tanısında; yayma mikroskopisi, kültür ve tanımlama yöntemleri, histopatolojik inceleme, radyolojik görüntüleme, TDT, İGST, NAAT, serolojik testler, hücre sayımı ve biyokimyasal analizler gibi çeşitli yöntemlerden yararlanılır (71-73). Yayma mikroskopisi, AD TB tanısında sık kullanılan bir yöntemdir; ancak düşük ve değişken duyarlılık oranları (%0-40) nedeniyle dezavantajları vardır ve aynı zamanda Mtb ile tüberküloz dışı mikobakterileri (TDM) ayırt edemez (73-76). Mtb için kültür yöntemi, farklı örnek türlerinde %0-80 arasında değişen duyarlılığa sahiptir ve sonuç alınması genellikle 4-8 hafta sürer. Ayrıca bu yöntem, deneyimli teknisyenler tarafından uygulanmalıdır (64,73,77,78).

AD TB'nin doku örneklerinden tanısı genellikle granülatöz inflamasyon ve kazeifikasyon nekrozunun varlığının saptandığı histopatolojik inceleme ile yapılır (73).

BAKTERİYOLOJİ

Akciğer dışı tüberküloz şüphesi olan bölgelerden alınan örneklerde ARB yayma mikroskopisi, katı ve sıvı besiyerlerinde mikobakteri kültürü ile NAAT testlerinin yapılması önerilir. Bu örnekler sıvı, iğne aspiratı veya doku şeklinde olabilir. Doku örneklerinde basil saptama oranı, sıvı örneklere kıyasla daha yüksektir. Sıvı kültürlerde ise genellikle hem üreme süresi daha kısadır hem de üreme oranı daha fazladır. Tedaviye başlanmadan önce her hastadan kültür ve ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılması tavsiye edilir.

Plevra, larinks ve miliyer TB şüphesi olan vakalardan usulüne uygun şekilde üç balgam örneği alınmalıdır. Balgam çıkaramayan hastalarda, üç kez indüklenmiş balgam ya da açlık mide suyu örnekleri kullanılabilir. Bu yöntemlerle de örnek elde edilemezse, bronkoskopik lavaj sıvısı tanı amacıyla tercih edilebilir (2).

Akciğer dışı tüberkülozun tanısı için alınacak olan klinik örnekler, erişilmesi kısmen daha güç bölgelerden alındığı ve bu örneklerdeki basil miktarı az olduğu için tanısal testlerin duyarlılığı düşüktür. Yayma mikroskopisinin duyarlılığı %0-40 arasında değişmekle birlikte, negatif yayma sonuçları TB varlığını dışlamamalıdır. Kültür yöntemlerinin duyarlılığının ise %30-80 arasında değiştiği belirtilmektedir (79).

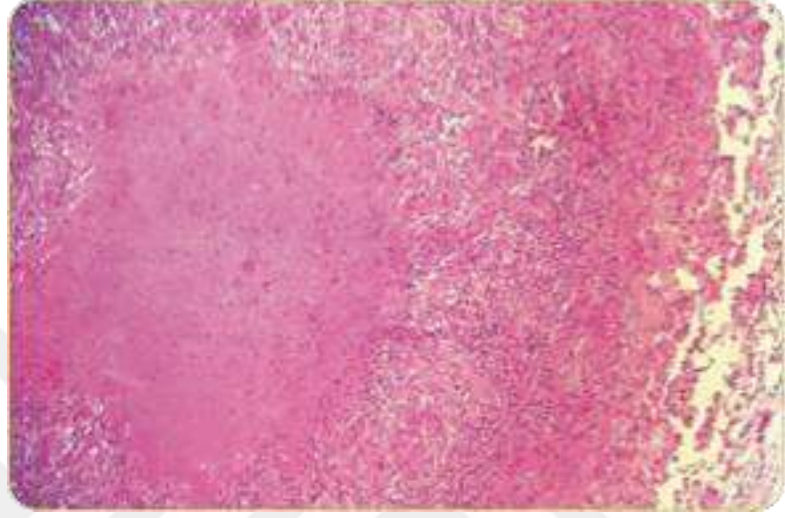
Kültür yöntemiyle etkenin belirlenmesi, yalnızca tanı koymayı değil, aynı zamanda korunma ve kontrol stratejilerinin oluşturulmasında farklı tür ve genotiplerin tespit edilmesine de olanak sağlar (80).

HİSTOPATOLOJİ

Tüberküloz tanısında farklı dokulardan örnek alınabilir. Biyopsi materyalinde granümatöz inflamasyonun, özellikle de nekroz içermesinin görülmesi, histopatolojik olarak TB ile uyumlu kabul edilir. Ancak granümatöz inflamasyona pek çok farklı hastalık yol açabileceğinden, bu bulgunun varlığında mutlaka ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Tüberkülozda tipik olarak kazeifikasyon nekrozu gösteren granümatöz reaksiyon izlenir. Mikroskopide, merkezindeki nekrotik alanı çevreleyen epiteloid histiyositler ve Langhans tipi dev hücrelerin yer aldığı granülom

yapılarının etrafında lenfosit yanıtı görülebilir. Ancak nekroz her zaman mevcut olmayabilir; hatta bağışıklık yanıtının zayıf olduğu durumlarda, tanımlanan bu tipik ve düzenli granülom yapılarının görülmesi mümkün olmayabilir. Mikroskopide granülom yapısı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Epitelioid Histiositler, Dev Hücreler ve Lenfositlerle Çevrili Nekroz İçeren Granülom

Kazeifikasyon nekrozu, uzun süre TB'ye karşı doku yanıtının ayırt edici göstergesi olarak kabul edilmiş olsa da, aslında makroskopik bir tanımlamadır. Mikroskopik incelemede ise kendine özgü bir görünümü olmayıp, yalnızca nekroz ile karşılık bulur. Güncel yaklaşımlara göre kazeifikasyon nekrozu, TB'nin patolojik tanısında tek başına kesin belirleyici değildir.

Patoloji raporları TB açısından incelenirken öncelikle “granülomatöz reaksiyon” varlığına bakılmalıdır. Sadece “kazeifikasyon nekrozu” aranması, bazı olguların atlanmasına yol açabilir. Bununla birlikte,

granülomatöz reaksiyonun nekrotizan özellik göstermesi ve granülom yapılarında Langhans tipi dev hücrelerin bulunması, TB olasılığını kuvvetle destekleyen patolojik bulgular olarak kabul edilir (2).

RADYOLOJİ

AD TB lezyonları, organ tutulumunun derecesini belirleyebilen ultrasonografi, kontrastlı BT ve MRG ile değerlendirilebilir. Pozitron emisyon tomografik BT, son zamanlarda TB şüphesi olan hastaları değerlendirmek için bir araştırma aracı olarak kullanılmıştır (61).

TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT) VE İNTERFERON GAMA SALINIM TESTLERİ (İGST)

TDT ve İGST erişkinlerde aktif tüberküloz tanısı için önerilmez. Bu testler, hem latent TB enfeksiyonu hem de aktif hastalık durumunda pozitif sonuç verebilir. Ayrıca, negatif bir İGST sonucu aktif TB varlığını dışlamaz. Dolayısıyla, aktif hastalık tanısındaki kullanımları sınırlıdır. Bu testlerin pozitifliği, TB basiline karşı gelişen geç tip aşırı duyarlılık yanıtından kaynaklanır. TDT test sonucu yorumlanması Tablo 1'de gösterilmiştir (2).

Tablo 1 : TDT test sonucu yorumlanması

BCG'lilerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-14 mm	Negatif kabul edilir (BCG'ye ya da TDM'lere bağlı olabilir).
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
BCG 'sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-9 mm	Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir).
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.

HÜCRE SAYIMI, BİYOKİMYASAL TESTLER

Akciğer dışı TB tanısında, plevra, beyin omurilik sıvısı, asit ve eklem sıvılarında alınan örneklerde hücre sayımları ve biyokimyasal testler yapılmalıdır. Bu testler içerisinde yer alan ADA ölçümü, tanıda önemli bir yol gösterici olarak öne çıkar. Ancak ADA yüksekliği, AD TB'ye benzer klinik tabloların görüldüğü diğer hastalıklarda da ortaya çıkabileceğinden, mutlaka ayırıcı tanı yapılmalıdır (81).

NÜKLEİK ASİT AMPLİFİKASYON (ÇOĞALTMA) TESTLERİ (NAAT)

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), TB'nin teşhisinde, mikobakteri türlerinin ayrımında, ilaç direncinin belirlenmesinde ve moleküler epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Tüberküloz tanısında NAAT'nin kullanımına ilişkin noktalar şunlardır:

- TB şüphesi olan hastalarda uygulanır.

- Aynı örnekte yayma pozitif ancak NAAT negatif çıkarsa, tüberküloz dışındaki asit dirençli etkenler düşünülür. Bu durumda ikinci bir örnekle test tekrarlanır veya yeni örnekten tür tayini yapılır (GeneXpert için geçerlidir).
- Yayma negatif fakat NAAT pozitifse, TB olasılığını destekler (GeneXpert için geçerlidir).
- NAAT'nin negatif olması, TB'nin tamamen dışlandığı anlamına gelmez.
- Daha önce tedavi görmüş hastalarda, ölü basil DNA'sının da NAAT ile pozitif çıkabileceği unutulmamalıdır; bu, aktif hastalık göstergesi değildir.
- TB tedavisinin izlenmesinde NAAT, bakteriyolojik takip yöntemi olarak kullanılmaz.

Mikobakteri tür belirlemede moleküler testler: Mtb'nin varlığı saptandığında, enfeksiyona neden olan spesifik türü belirlemek amacıyla moleküler tekniklerden yararlanılır.

İlaç direncini saptamada moleküler testler: Yayma pozitif olup çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) şüphesi bulunan olgularda, moleküler testlerle en azından RIF direnci araştırılır. Gerekirse INH direnci de ek olarak incelenir.

TB epidemiyolojisinde moleküler testlerin kullanımı: Merkezi laboratuvarlarda yapılan genotip belirleme, bulaşma zincirlerinin ve yayılımın takibini mümkün kılar. Bu nedenle, her hastadan izole edilen kültür örneğinde genotipleme yapılması tavsiye edilmektedir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TB tanısı için ilk moleküler tanı testi olan Xpert® MTB/RIF Ultra'yu ön yeterlilikten geçirmiştir (2024) ve bu test, TB teşhisi ile rifampisin direncinin hızlı ve güvenilir tespiti için standart haline gelmiştir. Ultra testi, önceki Xpert MTB/RIF testine göre duyarlılığı artırılmıştır; özellikle düşük basil yükü olan örneklerde ve AD TB'de mikroskopiye göre daha başarılı sonuçlar verir. Ancak, testin bazı sınırlamaları da vardır; örneğin, rifampisin direnci tahmininde yanlış pozitif ve negatif sonuçlar verebilir. Bu nedenle, moleküler sonuçlar her zaman klinik bağlamda değerlendirilip, gerekirse gen dizileme gibi ek testlerle doğrulanmalıdır (82).

SEROLOJİ

DSÖ, tüberküloz tanısında güvenilir antikor temelli bir serolojik testin bulunmadığını vurgulayan bir kılavuz yayımlamıştır (Weyer et al., 2011). Ancak son dönemlerde, özellikle HIV ile yaşayan CD4+ T lenfosit sayısı düşük bireylerde kullanılmak üzere idrarda lipoarabinomannan (LAM) tespitine dayalı bir serolojik test geliştirilmiştir (84). Buna ek olarak, Mtb'ye özgü MPT64 antijenini belirleyen, immünokromatografik yöntem temelli yeni bir test ortaya konmuştur. Bu yöntem, ince iğne aspirasyonundan elde edilen hücre bloklarında MPT64 antijeninin immünohistokimyasal tespitine dayanır. EZN boyama ve kültür yöntemlerinden daha hızlı ve güvenilir sonuç verir; ayrıca PCR'a kıyasla hem daha az maliyetlidir hem de ileri teknik uzmanlık gerektirmez. MPT64 testi, özellikle kaynakların sınırlı

olduğu bölgelerde tanı sürecini hızlandırarak gereksiz tedavilerin önüne geçebilir (28).

Akciğer Dışı TB Olgu Tanımları

Yeni olgu: Daha önce hiç tüberküloz tedavisi almamış veya toplamda bir aydan kısa süre tedavi görmüş hastalar bu gruba girer.

Önceden tedavi görmüş olgu: En az bir ay süreyle TB tedavisi almış kişileri tanımlar. Bu grup; nüks, takip dışı kalıp dönen ve tedavi başarısızlığı sonrası yönlendirilen hastaları da içerir.

Nüks olgu: Daha önce TB tanısıyla tedavisi başarıyla tamamlanmış bir hastada yeniden TB tespit edilmesidir. ARB negatif olsa bile klinik ve radyolojik bulgular TB lehine ise hasta ayırıcı tanı imkanı olan üst merkeze yönlendirilir ve burada tekrar değerlendirilir.

Takipten dışı kalıp dönen olgu: Tedavisine iki ay veya daha uzun süre ara verdikten sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır. Bazı durumlarda yayma negatif olabilir ancak klinik ve radyolojik inceleme sonucu aktif TB tanısı konabilir; bu durumda da hasta üst merkeze sevk edilir.

Nakil olgu: Başka bir verem savaş dispanserinde kaydı bulunan ve tedavisi başlatılmış olan hastanın, kayıtları ile birlikte başka bir merkeze devredilmesidir.

Diğer önceden tedavi görmüş olgu: Daha önce TB tedavisi almış ancak tedavinin sonucu hakkında bilgi bulunmayan hastalardır(2).

2.6. AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Tüberküloz tanısı almış hastalarda tedavi başlanırken uyulması gereken bazı temel ilkeler vardır. En önemlisi ilaçların doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ile düzenli kullanılmasıdır. Diğerleri ise tedavi rejimlerinin kısa ve yeterli sürede olması göz önünde bulundurularak seçilmesidir (85).

Tüberküloz tedavisinde başarıya ulaşmak için, etkili bir ilaç kombinasyonu ile başlanması gerekir. Tedavinin ilk aşamasında basil yükü en yüksek seviyededir, bu nedenle dirençli mutant suşların gelişme ihtimali de artar (2). Tüberküloz tedavisinde, ilaçların birlikte ve yeterli süre boyunca kullanılması tedavi başarısı açısından kritik öneme sahiptir ve şu şekilde özetlenebilir;

1. TB basillerinin hızlı bir şekilde yok edilmesidir (erken bakterisidal etki). Böylece hastalığın őiddeti azalır ve Mtb'nin bulaşma riski ortadan kalkar (86).
2. Tedavi sonrasında hayatta kalabilen basillerin ortadan kaldırılmasıyla kalıcı iyileşme sağlanır ve hastalığın tekrar etmesi (nüks) önlenir. Bu etki, “sterilizan aktivite” olarak tanımlanır (87).
3. Tedavi süresince ilaçlara karşı direnç gelişiminin engellenmesiyle, tedavinin etkinliğı korunur. Bu özellik, “direnç gelişimini önleyici etki” olarak adlandırılır (88,89).

Tüberküloz ilaçları, yalnızca önerilen dozlarda kullanıldığında etkili olur. Bu nedenle ilaçların hastanın kilosuna uygun olarak verilmesi büyük önem taşır. Kilo değıőikliğı durumunda, yeni kiloya göre dozlar yeniden düzenlenmelidir. Tedavi rejimleri, olgunun tanımına göre belirlenir ve öncelikli olarak birinci basamak ilaçlar tercih edilir. Tablo 2’de birinci seğıenek tüberküloz ilaçları ve dozları gösterilmiştir.

Tablo 2. Birinci Seçenek TB İlaçlarının Günlük Erişkin Dozları

	mg/kg	Maximum doz, mg
INH (İzoniiazid)	5 (4-6)	300
RIF (Rifampisin)	10 (8-15)	600
PZA (Pirazinamid)	25 (20-30)	2000
EMB (Etambutol)	20 (15-20)	1500
RBT (Rifabutin)	5	300
SM (Streptomisin)	15 (12-18)	1000

Tedavi rejimleri iki aşamadan oluşur : Başlangıç dönemi ve idame dönemi (85,90).

1) Başlangıç dönemi:

Bu evre, hızlı çoğalan basillerin ortadan kaldırıldığı dönemdir ve dört ilaçla tedavi uygulanır. Hem bakterisidal etki hem de ilaç direnci gelişimini önleyici etki bu dönemde belirgindir. Genellikle ilaca duyarlı olgularda iki ay sürer, ancak bazı özel durumlarda süre uzatılabilir. Bu evrede tedavinin bırakılması, tedavi başarısızlığına ve ilaç direnci gelişme riskinin artmasına yol açar.

2) İdame dönemi:

Bu dönemde amaç sterilizasyon, yani zaman zaman aktifleşip aralıklı çoğalan basillerin yok edilmesidir. Yeni olgularda genellikle dört ay sürer, ancak özel durumlarda yedi ila on ay arasında uzatılabilir. Bu evrede tedavinin terk edilmesi durumunda, yeniden ortaya çıkan basiller çoğunlukla ilaçlara duyarlılığını korur (2).

İlaç direnci saptanmamış veya şüphelenilmeyen erişkin TB olgularında önerilen standart tedavi, iki aşamalıdır: İlk iki ay boyunca INH, RIF, PZA ve EMB ile yoğun faz; ardından dört ay süreyle INH ve RIF ile devam fazı

uygulanır. Yoğun fazın dört ilaçla yapılmasının sebebi, dünya genelinde yeni TB vakalarında INH direncinin önemli oranda görülmesidir (91).

Dirençli tüberküloz, dünya çapında halk sağlığı açısından önemli bir tehdit olmaya devam etmektedir (92). Tüberkülozda ilaç direnci sınıflandırıldığında; yalnızca tek bir ilaca (örneğin RIF veya INH) karşı gelişen direnç tek ilaca dirençli tüberküloz olarak tanımlanır. Birden fazla ilaca direnç gelişmiş ancak hem RIF hem INH direnci birlikte bulunmayan durum, birden çok ilaca dirençli tüberküloz olarak adlandırılır. ÇİD-TB ise hem rifampisin hem de izoniazid direncinin bir arada olduğu olgulardır. Yaygın ilaç dirençli tüberküloz ise ÇİD-TB'ye ek olarak, florokinolonlardan en az birine ve parenteral yolla kullanılan anti-tüberküloz ilaçlardan en az birine karşı direnç gelişmesini ifade eder (93)

Doğrudan gözetimli tedavi ve TB izolatları için ilaç duyarlılık testi kullanımı standart yaklaşım olmaya devam etmektedir. Doğrudan gözetimli tedavi, rejimlerin güvenliği ve etkinliği açısından yakın takip; ilaç duyarlılığı testleri ise TB'nin etkili tedavisi ve TB programlarının genel başarısı için hayati önem taşımaktadır (94).

TEDAVİDE KONTROL MUAYENELERİ

Tüberküloz hastaları tedavi süresince aylık olarak kontrol edilir. Bu kontrollerde klinik değerlendirme yapılır ve tüm bulgular kayıt altına alınır. Hastaya, başlangıçtaki şikâyetlerinin ne kadar düzeldiği ve yeni belirtilerinin olup olmadığı sorulur. Güncel kilosu ölçülerek kaydedilir ve gerekirse ilaç dozları bu kiloya göre yeniden ayarlanır. Fizik muayene bulgularındaki değişiklikler kontrol edilir, ek hastalıkları gözden geçirilir. İlaç yan etkileri,

özellikle görme bulanıklığı veya renkli görmeye bozulma gibi durumlar sorgulanır ve not edilir (2).

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

Aylık hasta kontrollerinde ayrıntılı bir anamnez alınarak özellikle ilaç yan etkileri sorgulanmalıdır. Yan etkiler çoğunlukla tedavinin ilk üç ayında ortaya çıkar. En sık görülen yan etkiler; bulantı ve kusma gibi gastrointestinal şikâyetler ile deri döküntüleri şeklindeki cilt reaksiyonlarıdır (95,96). İlaçlara bağlı gelişen yan etkiler, minör ve majör olmak üzere iki grupta değerlendirilir.

1. **Minör yan etkiler**, tedavinin kesilmesini gerektirmeyen ancak hastanın tedaviye uyumunu olumsuz etkileyebileceği için yakından takip edilmesi gereken durumlardır. Minör yan etkiler; hepatotoksisite dışı gastrointestinal semptomlar, deri reaksiyonları (INH ve RIF'e bağlı eksfoliyatif dermatit hariç) (97), periferik nöropati, artralji, hiperürisemi, RIF'e bağlı grip-benzeri tablo, vücut sıvılarının kırmızı/turuncu olması, peroral (ağız çevresi) uyuşukluktur.
2. **Majör Yan Etkiler**, ilacın geçici ya da kalıcı olarak kesilmesini gerektiren, çoğu zaman hastanın hastaneye yatırılmasını zorunlu kılan ve bazı durumlarda hayati tehlike oluşturabilen ciddi reaksiyonlardır. Major yan etkiler ; hipersensitivite (aşırıduyarlılık) reaksiyonları, görme bozukluğu, hepatotoksisite, baş dönmesi, işitme kaybı, hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositopenik purpuradır.

Hepatotoksisite yan etkisi geliştiğinde her zaman tedavi kesilmesi gerekmemektedir. Tedavi aşağıdaki durumlarda kesilir:

- Hastada semptom olsun olmasın, transaminaz düzeyleri normal üst sınırın 5 katını aşarsa,

- Hepatit belirtileri olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşarsa ya da,
- Bilirubin seviyesi 1,5mg/dl üzerine çıkarsa, ilaç kullanımı açısından ciddi karaciğer hasarı olasılığı değerlendirilmelidir (98).

Tüm ilaçlar hemen kesilir. Hepatotoksisite TB ilaçlarından ya da başka bir nedenden (ör. viral hepatit) kaynaklanabilir; bu nedenle ayırıcı tanı yapılmalıdır. İlaçlar kesilince, hastanın kliniği acil tedaviyi sürdürmeyi gerektiriyorsa, hepatotoksik olmayan bir tedaviye hemen başlanır. Bunun dışında, tedavi kesildikten sonra karaciğer fonksiyon testleri normal değerlere ya da bazı olgularda normalin iki katının altına indiğinde aynı ilaçlar aynı dozlarla yeniden başlanır. Hasta uyumunu arttırmak için tüm ilaçlar aynı anda başlanır. Eğer iki hafta içinde transaminazlar ya da bilirubin düşmezse, hepatotoksik olmayan bir tedavi rejimine geçilir. Başlangıç tedavisine tekrar hepatotoksisite gelişirse, hepatotoksik olmayan bir tedavi rejimi kalıcı olarak uygulanır.

TÜBERKÜLOZDA TEDAVİYE EK YAKLAŞIMLAR

KORTİKOSTEROİD KULLANIMI:

Tüberküloz tedavisinde kortikosteroidler, özellikle akciğer dışı formlar olan perikardiyal ve menenjit tüberkülozda tercih edilir. Günlük 0,5-2 mg/kg prednizolon eşdeğeri dozda başlanır ve 4-6 hafta süre ile verilebilir. Ardından doz kademeli olarak azaltılarak sonlandırılır. Ayrıca, TB ilaçlarına karşı aşırı duyarlılık gelişen hastalarda da kullanılabilir. Tedavi süresince mide korunması amacıyla proton pompa inhibitörü veya H2 reseptör blokeri eklenmelidir (2).

Tüberküloz menenjitinin her üç evresinde de nörolojik sekelleri azalttığı gösterilmiştir ve erken başlanması durumunda bu yarar daha belirgin hale gelir. Özellikle üçüncü evre menenjit vakalarında yaşam süresini uzattığı saptanmıştır (2). Bu nedenle, TB menenjitli hastalarda tedaviye başlangıçta deksametazon veya prednizolon eklenmesi ve kortikosteroidin 6-8 hafta içinde kademeli olarak azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (91).

2.7.TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN SONLANDIRILMASI

Tedavi süresi, kullanılan rejim, hastanın klinik durumu ve akciğer dışı tüberkülozun türüne göre değişkenlik gösterebilir. Çoğu olguda altı aylık tedavi yeterli olmakla birlikte, perikard tüberkülozu, osteomyelit ve miliyer tüberkülozda 9-12 ay, santral sinir sistemi tutulumunda ise en az 12 ay tedavi uygulanması önerilir. Ayrıca, kullanılan ilaçlardan biri veya birkaçının kullanılmadığı durumlarda tedavi süresinin uygun şekilde uzatılması tavsiye edilir (2). AD TB tanılı hastaların takibinde yayma mikroskopisi veya kültür bulunmadığından, tedaviye yanıtı değerlendirmenin olağan yolu klinik izlemedir (79). Hasta ilaçlarını düzenli kullandığında, bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağlandığında tedavi sonlandırılır. Tüberküloz kontrolünde temel amaç, tüm hastaların tedaviyi başarıyla tamamlamasını sağlamaktır.

Günümüzde tedavi sonuçları, dünya genelinde benzer bir terminoloji ile raporlanmaktadır. Ülkemizde, DSÖ'nün önerdiği altı ana tedavi sonucu; kür, tedaviyi tamamlama, ölüm, tedavi başarısızlığı, takip dışı kalan ve nakil giden olarak sınıflandırılır. Akciğer dışı tüberküloz vakalarında tedavi başarılı ise "tedaviyi tamamlama" kategorisine eklenir. Tedaviye başlanmış ancak sonradan tüberküloz olmadığı anlaşılan hastalar ise "TB değil" olarak bildirilir.

III- GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi, Yeri ve Süresi

Çalışmamızda 01.01.2012-31.05.2024 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş, mikrobiyolojik, radyolojik ve histopatolojik tanı alarak poliklinik ya da kliniğimizden tedavisi başlanıp takibi yapılan akciğer dışı tüberküloz olguları retrospektif arşiv taraması yapılarak değerlendirildi. Hastane bilgi işlem sisteminden tanı kodları ve mikobakteriyoloji laboratuvar verileri taranarak tüm hastaların verilerine erişim sağlanmaya çalışıldı.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, Ocak 2012 ve Mayıs 2024 yılları arasında akciğer dışı tüberküloz tanısı konulan ve tedavisine başlanılan hastalar dahil edildi.

Hastalara ait demografik bilgiler (yaş ve cinsiyet), muayene bulguları, biyokimya, patoloji ve mikrobiyoloji bulguları, hasta dosyalarından ve hastane dijital hasta takip sistemi arşivinden (Elektronik Bilgi Yönetim Sistemi [EBYS]) ulaşıldı. Yine hastalara uygulanan tedaviler ve tedavi takipleri hasta dosyalarından ve dijital hasta takip sisteminden sağlandı. Bu elde edilen bilgilerin tümü hazırlanan olgu rapor formuna kaydedildi. Olgu rapor formu Şekil 4'te gösterilmiştir.

Hastaların Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri

1. Hastaların yaşının 18 yaşından küçük olması,
2. Akciğer tüberküloz tanısı alan hastalar
3. Ocak 2012 - Mayıs 2024 yılları arasında yapılan arşiv taramasında bilgileri eksik veya ulaşılamayan hastalar

Araştırmanın Hipotezleri

1. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne uyum gösterilmesinin, sağlık kurumlarında tedaviye devamlılık oranını arttırdığı görülür.
2. Rehberle uyum düzeyi arttıkça klinik başarı göstergelerinde (örneğin tedavi başarısı, nüks oranı) anlamlı bir iyileşme gözlenir.
3. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne uygun uygulamalar, hasta yönetiminde yeni stratejilerin belirlenmesine katkı sağlar.
4. Kurumsal hizmet kalitesinin artırılmasına yönelik geri bildirim sağlanması, rehberle uyum düzeyini olumlu yönde etkiler.
5. Akciğer dışı tüberküloz olgularında rehberle uyum, literatürde bildirilen klinik başarı oranlarına ulaşılmasını sağlar.

Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

Çalışmamızdaki yaş, cinsiyet, temas öyküsü, semptomlar, fizik muayene bulguları, olgu tanımı, tanı alana kadar geçen süre, başlangıç laboratuvar verileri, akciğer dışı tüberküloz formu, tanı türü, komorbiditeler, tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre, yan etki durumu, yan etki zamanı, direnç testi sonucunun durumu, tedavi sonu durum bağımsız değişkenler; HIV testinin yapılıp yapılmaması, başlangıç tedavi durumu, başlangıç tedavi süresi, idame tedavisi, idame tedavi süresi, ilaç değişikliği durumu ise bağımlı değişkenlerdir.

Araştırmada Veri Toplama Araçları ve Veri Toplama Yöntemleri

Hastalardan alınan örneklerin tüberküloz açısından mikrobiyolojik değerlendirmesi için mikrobiyolojik inceleme, kültür ve moleküler tanı testleri kullanıldı. Mikroskopik inceleme için EZN boyama yöntemi, tüberküloz kültürü için sıvı besiyeri temelli MGIT 960 kültür sistemi ve katı besiyeri olarak LJ besiyeri kullanıldı. Moleküler tanı testi için GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, ABD) kullanıldı.

Tüberkülin deri testi

Tüberkülin deri testi pozitifliği; risk faktörü olmayan ve BCG aşısı olmuş kişilerde ≥ 15 mm, BCG aşısı olmayan kişilerde ≥ 10 mm, risk faktörü olan kişilerde ≥ 5 mm olarak kabul edildi. Aşağıdaki durumlar risk faktörü olarak değerlendirildi:

- ❖ 2-4 haftadan uzun süredir 15 mg/gün prednizolon veya eşdeğer dozda steroid ya da diğer immünosupresif ilaç kullananlar,
- ❖ İmmün sistemi baskılayan hastalığı olanlar: Onkolojik, hematolojik veya retiküloendotelyal sistem maligniteleri (lösemi, lenfoma vb.), HIV ile yaşayan bireyler, DM, kronik böbrek yetmezliği (KBY), malnütrisyon.

Örneklerin İşlenmesi

Tüberküloz şüpheli hastaların steril olmayan bölgelerden alınan örnekler (ör. idrar, apse, deri biyopsisi vb.) için mikroskopi ve kültür işlemlerinden önce homojenizasyon, dekontaminasyon, nötralizasyon ve konsantrasyon işlemleri uygulandı. BOS, plevra, periton, perikard, eklem sıvısı, steril doku biyopsisi gibi steril örnekler ise dekontaminasyon işlemi uygulanmadan, konsantrasyon işleminin ardından mikrobiyolojik inceleme için kullanıldı.

Mikroskopik İnceleme

Ön işleme basamakları tamamlanmış örneklerden otomatik pipet yardımıyla bir miktar alınarak örnek temiz bir lama yayılarak preparat hazırlandı. Preparatlar biyogüvenlik kabini içinde kurumaya bırakıldı. Kuruyan

preparatlar ısıtıcı blok üzerinde 65-75 °C'de iki saat bekletilerek örneklerin lama sabitlenmesi sağlandı. Ardından ARB boyama (EZN yöntemi ile) basamağına geçildi.

Tespit edilmiş preparatın üzeri karbol fuksin boyasıyla kaplandı ve ardından buhar çıkıncaya kadar (kaynatmamaya dikkat edilerek) aralıklı olarak yaklaşık 5 dakika boyunca alttan alevle ısıtıldı. Daha sonra preparatın soğuması beklendi. Sonrasında boya döküldü ve suyla yıkandı. Preparat renksizleşinceye kadar %3'lük HCl ile 1-2 dakika dekolorizasyon yapıldı, ardından suyla tekrar yıkama yapıldı. Daha sonra preparat metilen mavisıyla kaplanarak 1-2 dakika beklendi. Boya dökülüp tekrar suyla yıkandı. Yayma preparatı boya kuruduktan sonra immersiyon objektifi (X100) ile mikroskopta ARB yönünden incelendi. Bu boyama sonucu mavi zemin üzerinde parlak pembe olarak boyanan basillerin görüldüğü örnek için sonuç ARB pozitif olarak değerlendirildi. En az 300 objektif alanı taranıp basillerin görülmemesi durumunda ise sonuç ARB negatif olarak değerlendirildi.

Tüberküloz Kültürü

Kültür için örnek, katı besiyeri Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerine (Becton Dickinson, ABD) ve sıvı besiyeri olarak tam otomatize MGIT 960 kültür sisteminin (Becton Dickinson, ABD) MGIT tüpüne ekildi. MGIT tüpü pozitif sonuç alınana veya test protokolü sonlandırılana kadar (6. hafta sonu) sürekli izlenme yapmak üzere BACTEC MGIT 960 cihazına yerleştirildi. En az 42 gün boyunca negatif kalan ve/veya hiçbir pozitif belirti göstermeyen tüpler cihazdan alınarak negatif olarak değerlendirildi.

LJ besiyerinde ekimi yapılan örnekler 8 hafta boyunca 37 °C'de inkübasyona bırakıldı ve her hafta üreme varlığı açısından gözle kontrol edildi. 8 hafta sonunda üreme saptanmaması halinde 'üreme yok' olarak rapor edildi.

Üreme saptanan LJ ve/veya MGIT tüplerinden aside dirençli boyama için preparat hazırlandı ve kanlı agara pasaj çekildi. Kanlı agar kontaminasyon açısından kontrol edilmek üzere 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. Boyalı preparatın mikroskopik bakışında yayma ARB pozitif mikroorganizmaların görülmesi ve kanlı agarda üreme olmaması durumunda ARB pozitif

mikroorganizmaların TBc ID Testi (BD MGIT TBc Identification Test) ile Mtbcc-TDM ayırımı yapıldı.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Hastalardan alınan örneklerde doğrudan Mtbcc ve rifampisin direncini belirlemek amacıyla real time PCR yöntemi olan GeneXpert cihazına ait Xpert MTB/RIF kartuşu (Cepheid, ABD) kullanıldı. Test, üretici firma önerileri doğrultusunda çalışıldı.

İstatistiksel Yöntemler

Çalışmamızda olgu rapor formuna kaydedilen veriler SPSS Statistics 25 programına aktarıldı. Demografik bulgular ve klinik özellikleri tanımlamak için çalışmamızda kaydedilen değişkenler için frekanslar veya yüzdeler; ortalama ($\pm$ standart sapma) veya median (min-max) gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Farklı gruplardaki oranların karşılaştırılmasında Fisher's Exact testi, Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Testlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

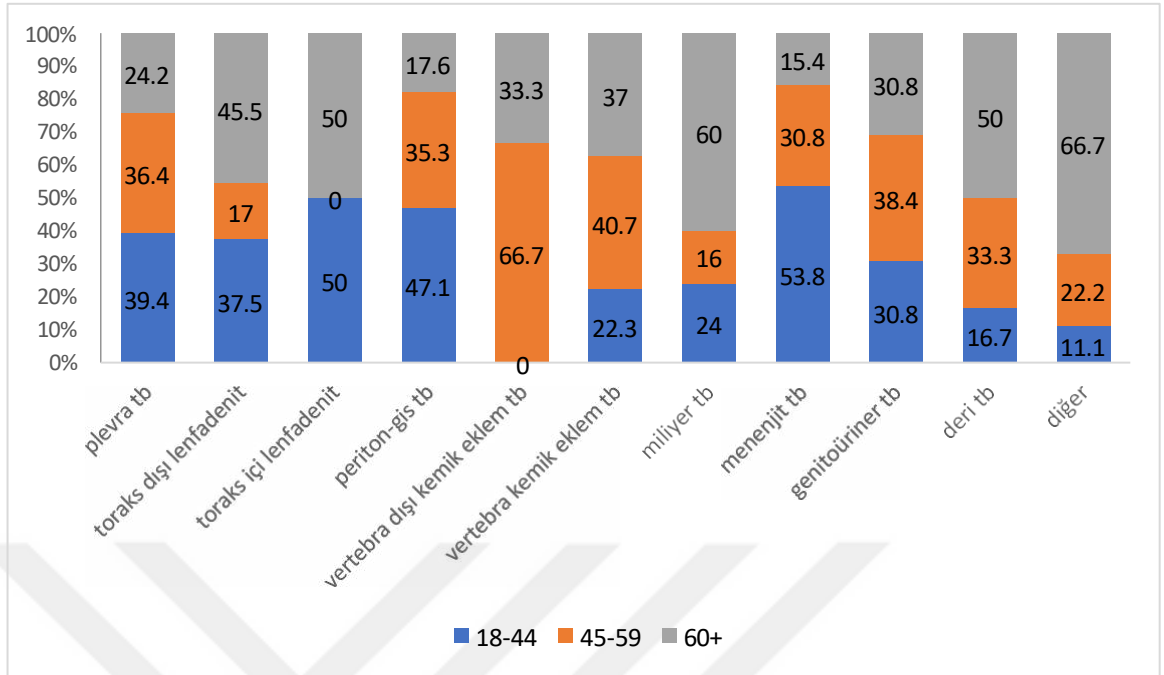
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, Ocak 2012 ve Mayıs 2024 yılları arasında akciğer dışı tüberküloz olgularının retrospektif incelenmesi isimli tez çalışmamız, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.07.2024 tarihli ve 20.478.486/2484 numaralı kararı ile uygun bulunmuştur.

IV- BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 236 bireyin %64'ünü (n=151) kadınlar, %36'sını (n=85) erkekler oluşturmaktadır. Bu veriler, kadın katılımcıların erkeklere kıyasla daha fazla olduğunu göstermektedir.

Yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde katılımcıların %33,9'unun (n=80) 18-44 yaş arasında, %26,7'sinin (n=63) 45-59 yaş arasında ve %39,4'ünün (n=93) 60 yaş ve üzerinde olduğu görülmektedir. En yüksek katılım oranı 60 yaş ve üzeri grupta saptanmıştır. Yaş ortalaması da 46,24 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dâhil edilen 236 olgunun akciğer dışı tüberküloz formları incelendiğinde, en sık görülen formun %37,3 (n=88) ile toraks dışı lenfadenit olduğu saptanmıştır. Diğer akciğer dışı tüberküloz formları tablo 3'te belirtilmiştir. Tüberküloz formlarının yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 5'te görülmektedir.

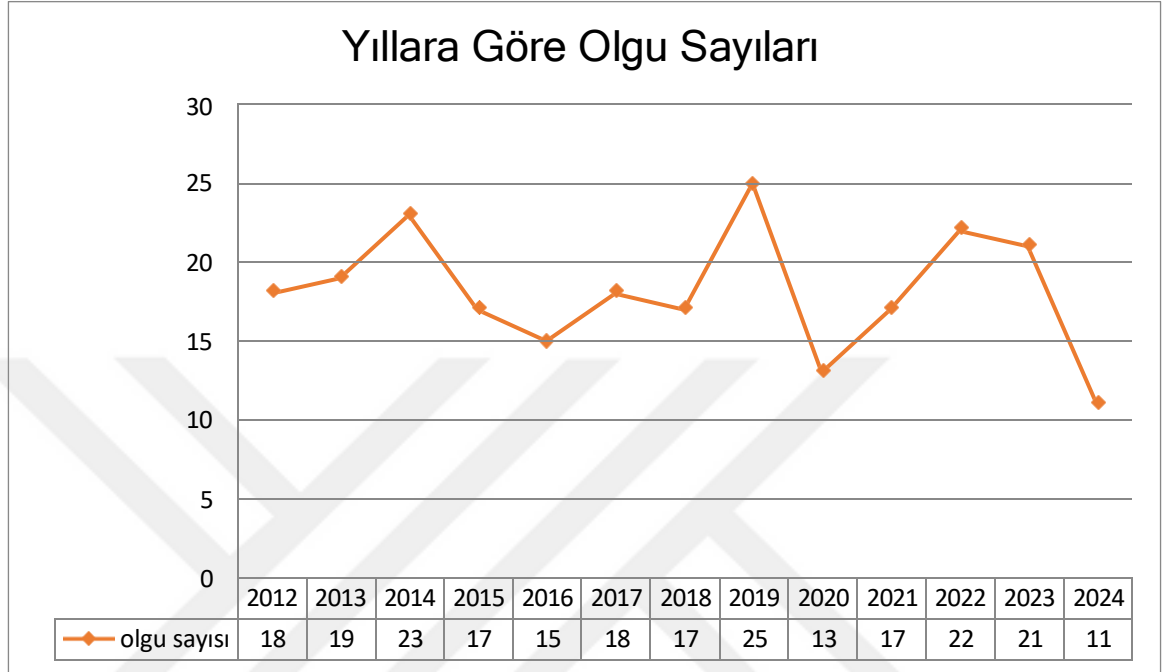


Şekil 5. Yaş Gruplarına Göre Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Dağılımı

Tablo 3. Akciğer Dışı TB Formu Dağılımı Tablosu

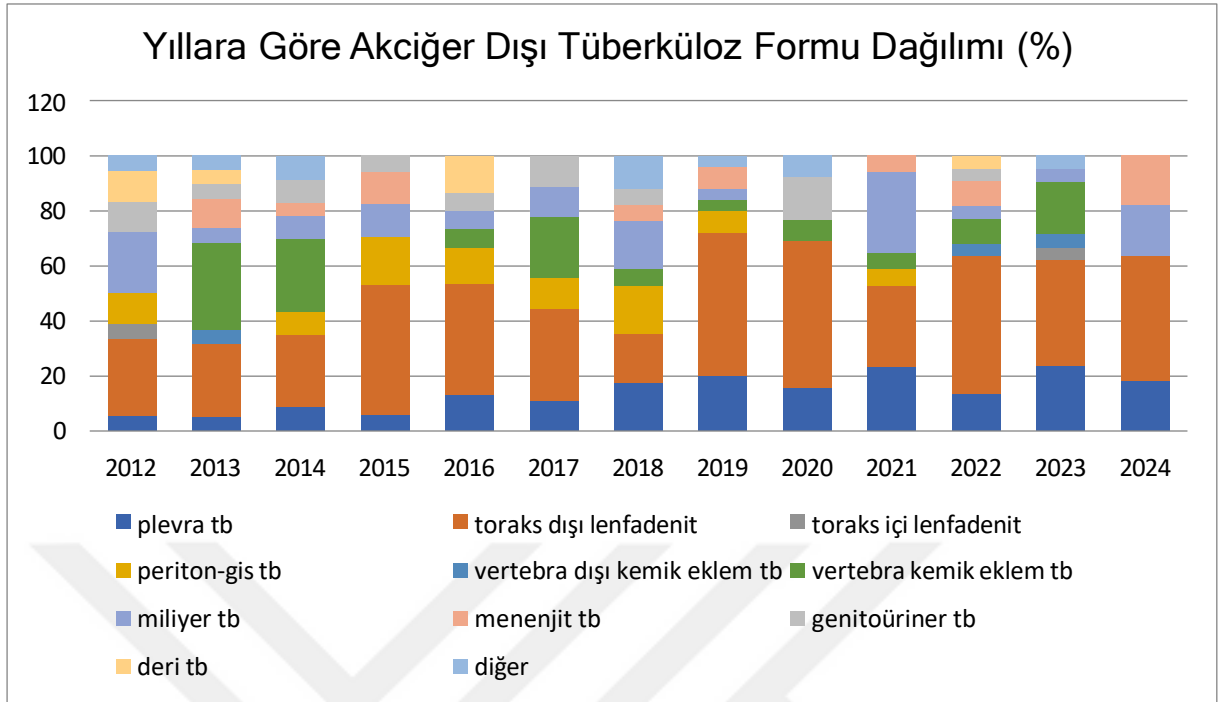
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Plevra TB	33	14
Toraks Dışı Lenfadenit	88	37.3
Toraks İçi Lenfadenit	2	0.8
Periton/GİS TB	17	7.2
Vertebra Dışı TB Kemik-Eklem	3	1.3
Vertebra Kemik-Eklem TB	27	11.4
Miliyer TB	25	10.6
Menenjit TB	13	5.5
Genitoüriner TB	13	5.5
Deri TB	6	2.5
Diğer	9	3.8
Toplam	236	100,0

Yıllara göre olgu sayısı değerlendirildiğinde en fazla AD TB olgusu 2019 yılında 25 hasta ile görülmüştür. Bunu 2014 yılında 23 hasta izlemiştir. Yıllara göre olgu sayısının dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Yıllara Göre Olgu Sayıları Dağılımı

Yıllara göre akciğer dışı tüberküloz formu dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,289$). Yıllara göre akciğer dışı TB formu dağılım grafiği Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Yıllara Göre Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Dağılımı

Katılımcıların temas öyküsü ve tüberkülozla ilgili geçmiş durumları değerlendirildiğinde; bireylerin %43,6'sının (n=103) herhangi bir temas öyküsünün olmadığı, %12,7'sinin (n=30) temas öyküsünün bulunduğu, %37,3'ünün (n=88) temas öyküsüyle ilgili bilginin mevcut olmadığı görülmüştür. Katılımcıların %5,9'unda (n=14) tüberküloz enfeksiyonu geçirme öyküsü bulunmakta olup yalnızca %0,4'ü (n=1) INH profilaksisi almıştır (Tablo 4).

Çalışmaya dâhil edilen bireylerin büyük çoğunluğu (%90,7; n=214) yeni tanı almış olgulardan oluşmaktadır. Bunun yanında, %3,4'ü (n=8) önceden tedavi görmüş olgu, %3'ü (n=7) nüks olgu, %0,4'ü (n=1) takip dışı kalıp tekrar başvuran olgu ve %2,1'i (n=5) başka bir merkezden nakil gelen olgudur. Ayrıca, %0,4'lük bir kesim (n=1) "diğer önceden tedavi görmüş olgu" olarak tanımlanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Temas Öyküsü ve Olgu tanımı Dağılımı Tablosu

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Temas Öyküsü Yok	103	43.6
Temas Öyküsü Var	30	12.7
Temas Öyküsü Bilinmiyor	88	37.3
Eski TB enfeksiyon öyküsü	14	5.9
INH profilaksi alma öyküsü	1	0.4
Yeni olgu	214	90.7
Önceden tedavi görmüş olgu	8	3.4
Nüks olgu	7	3
Takip dışı kalıp dönen olgu	1	0.4
Nakil gelen olgu	5	2.1
Diğer önceden tedavi görmüş olgu	1	0.4

Katılımcıların tüberküloz tanısı almadan önce geçen süre değerlendirildiğinde, en sık görülen aralığın %32,2 (n=76) ile 1-3 ay olduğu görülmektedir. Bunu sırasıyla %30,5 (n=72) ile 0-1 ay, %23,7 (n=56) ile 6 ay ve üzeri ve %13,6 (n=32) ile 3-6 ay izlemektedir. Bu dağılım, olguların yaklaşık üçte birinin tanıya 1-3 ay içinde ulaştığını, ancak önemli bir kısmında (>%20) altı aydan uzun süreli bir tanı gecikmesi yaşandığını göstermektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Tanı Alana Kadar Geçen Süre Dağılımı Tablosu

	Sayı (n)	Yüzde (%)
0-1 ay	72	30.5
1-3 ay	76	32.2
3-6 ay	32	13.6
>6 ay	56	23.7
Toplam	236	100,0

Çalışmaya katılan bireylerin HIV test sonuçları incelendiğinde, %35,2'sinde (n=83) bu testin yapılmadığı, %64,4'ünde (n=152) test sonucunun negatif olduğu ve yalnızca %0,4'ünde (n=1) test sonucunun pozitif olduğu belirlenmiştir.

Tüberküloz tanısı alan bireylerin tedaviye başlama süreleri değerlendirildiğinde, katılımcıların büyük çoğunluğunun (%82,6; n=195) ilk bir ay içinde tedaviye başladığı görülmektedir. Bunu %12,7'si (n=30) ile 1-3 ay içinde, %2,5'i (n=6) ile 3-6 ay içinde ve %2,1'i (n=5) ile altı aydan uzun sürede tedaviye başlayanlar izlemektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Tanı Aldıktan Sonra Tedaviye Kadar Geçen Süre Dağılımı Tablosu

	Sayı (n)	Yüzde (%)
0-1 ay	195	82.6
1-3 ay	30	12.7
3-6 ay	6	2.5
>6 ay	5	2.1
Toplam	236	100,0

Katılımcıların tedavi başlangıcında kullanılan rejimlere göre dağılımı incelendiğinde, büyük çoğunluğunda (%92,8; n=219) standart dördütlü tedavi rejimi olan HRZE (İzoniyazid [H], Rifampisin [R], Pirazinamid [Z], Etambutol

[E]) ile tedaviye başlandığı görülmektedir. Bunun yanında, %6'sında (n=14) yan etki nedeniyle tedavi rejimi değiştirilmiş, %0,4'ünde (n=1) üçlü rejim (HRE) ile tedavi başlanmış ve %0,8'inde (n=2) tedaviye hiç başlanamamıştır.

Katılımcıların başlangıç tedavi süresine göre dağılımı incelendiğinde, bireylerin %75'inin (n=177) iki ay süreyle tedavi aldığı, %13,5'inin (n=32) üç aylık tedavi uygulandığı saptanmıştır. Ayrıca, %8,5'inde (n=20) ölüm, takip dışı kalma ya da başka bir merkeze nakil nedeniyle tedavi süresinin kısaldığı, %3'ünde (n=7) ise tedavi rehberine uygun olmayan şekilde uygulandığı belirlenmiştir.

Tanı sonrası tedavi sürecine giren 236 hastanın idame tedavi rejimleri incelendiğinde, büyük çoğunluğunun (%83,9; n=198) HR rejimi ile tedavi edildiği görülmektedir. %9,3'lük bir kesim (n=22) tedavi alamamış, %1,3'ü (n=3) HR + kinolon kombinasyonu ile, %2,5'i (n=6) ise "diğer" tedavi rejimleri ile izlenmiştir. Rehber ile uyumsuz tedavi uygulanan hasta sayısı %1,3 (n=3) olup, %1,7'lik bir grupta (n=4) ise takip dışı kalma veya nakil gibi nedenlerle idame tedaviye ilişkin bilgiye ulaşılamamıştır.

Çalışmaya dâhil edilen bireylerin idame tedavi süreleri incelendiğinde, en sık görülen tedavi süresi %32,6 (n=77) ile dört ay olarak belirlenmiştir. Rehberle uyumsuz tedavi alanların oranı %6,4 (n=15) tür. İdame tedavi süresi ile ilgili veriler tablo 7'de belirtilmiştir.

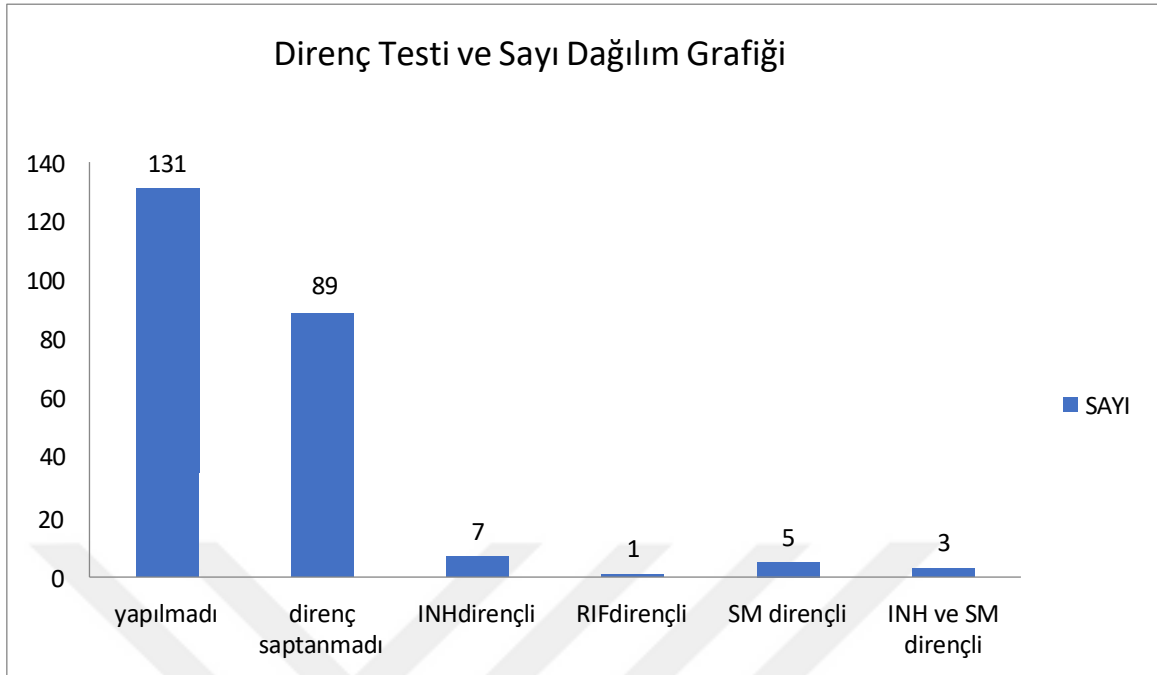
Tablo 7. İdame Tedavi Süresi Dağılımı Tablosu

	Sayı (n)	Yüzde (%)
4 ay	77	32.6
7 ay	53	22.5
10 ay	36	15.3
>10 ay	23	9.7
Rehber ile uyumsuz tedavi	15	6.4
Bilinmiyor	13	5.5
Ölüm nedeniyle kısalmış tedavi	19	8.1
Toplam	236	100,0

Tedavi sürecinde yan etki görülme zamanları değerlendirildiğinde, %66,5'inde (n=157) herhangi bir yan etki gelişmediği saptanmıştır. Yan etki görülen bireylerin %16,2'si (n=38) tedavinin ilk iki haftasında, %14,8'i (n=35) iki ile sekiz hafta arasında ve %2,5'i (n=6) ise sekiz haftadan daha sonra yan etki yaşamıştır.

Çalışmaya katılan 236 bireyin tedavi sürecinde ilaç değişikliği olup olmadığı incelendiğinde, %91,9'unun (n=217) herhangi bir ilaç değişikliği yaşamadığı, %8,1'inin (n=19) ise tedavi sürecinde ilaç değişikliği bildirdiği saptanmıştır.

Katılımcıların direnç testi sonuçları incelendiğinde, %55,5'ine (n=131) test yapılmadığı, %37,7'sine (n=89) test yapıldığı ve sonuçların negatif olduğu belirlenmiştir. Pozitif sonuçlar arasında %3'ünde (n=7) INH direnci, %0,4'ünde (n=1) RIF direnci, %3,4'ünde ise diğer ilaçlara karşı direnç tespit edilmiştir. Diğer ilaç direnç testleri içerisinde SM ve hem SM hem INH direnci yer almakta olup, dağılım grafiği Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Direnç Testi Sayı Dağılım Grafiği

Çalışma kapsamındaki bireylerin tedavi sonu durumları incelendiğinde, olguların büyük çoğunluğu (%83; n=196) tedaviyi başarıyla tamamlamıştır. Bunun yanında %8,1'lik bir kesimde (n=19) ölüm gerçekleşmiş, %3'ü (n=7) takip dışı kalmış, %3,8'i (n=9) başka merkeze nakil olmuştur. Ayrıca %2,1'lik bir grupta (n=5) ise tüberküloz tanısı doğrulanmamış ve hastalık dışlanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Tedavi Sonu Sağlık Durumu Dağılımı Tablosu

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedaviyi tamamlama	196	83
Ölüm	19	8.1
Takip dışı kalan	7	3
Nakil giden	9	3.8
TB değil	5	2.1
Toplam	236	100,0

Akciğer dışı tüberküloz tanısı alan hastaların ilk başvuru anındaki şikâyetlerinin sayı ve yüzde dağılımı tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Şikayet Dağılımı Tablosu

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Şikâyetler	Genel semptomlar	65	27.5
	Solunum semptomları	58	24.6
	Lenfadenopatiye ait semptomlar	99	41.9
	Plöretik tipte göğüs ağrısı	13	5.5
	SSS enfeksiyonu semptomları	21	8.9
	GIS enfeksiyonu semptomları	22	9.3
	Genitoüriner sistem enfeksiyonu semptomları	18	7.6
	Kemik-Eklemler TB semptomları	38	16.1
	Deri TB semptomları	12	5.1
	Diğer semptomlar	12	5.1

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın yaş, cinsiyet, akciğer dışı TB formu, tanı alana kadar geçen süre, tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre ve tedavi sonu sağlık durumu gruplarına göre genel semptom varlığı incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Genel semptomlara ait bulgular Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10. Genel semptomlarla ilişkili faktörler

	VAR		YOK		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	
Yaş					
18-44	22	27.5	58	72.5	0.883
45-59	16	25.4	47	74.6	
60 yaş ve üzeri	27	29	66	71	
Cinsiyet					
Kadın	39	25.8	112	74.2	0.451
Erkek	26	30.6	59	69.4	
Akciğer dışı TB formu					
Plevra TB	10	30.3	23	69.7	0.424
Toraks dışı lenfadenit	22	25	66	75	
Toraks içi lenfadenit	0	0	2	100	
Periton/GİS TB	7	41.2	10	58.8	
Vertebra dışı kemik-eklem TB	0	0	3	100	
Vertebra kemik-eklem TB	5	18.5	22	81.5	
Miliyer TB	10	40	15	60	
Menenjit TB	5	38.5	8	61.5	
Genitoüriner TB	4	30.8	9	69.2	
Deri TB	0	0	6	100	
Diğer TB formları	2	22.2	7	77.8	
Tanı alana kadar geçen süre					
0-1 ay	24	33.3	48	66.7	0.594
1-3 ay	20	26.3	56	73.7	
3-6 ay	8	25	24	75	
6 ay ve üzeri	13	23.2	43	76.8	
Tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre					
0-1 ay	50	25.6	145	74.4	0.353
1-3 ay	11	36.7	19	63.3	
3-6 ay	3	50	3	50	
6 ay ve üzeri	1	20	4	80	
Tedavi sonu sağlık durumu					
Tedaviyi tamamlama	51	26	145	74	0.322
Ölüm	8	42.1	11	57.9	
Takip dışı kalan	3	42.9	4	57.1	
Nakil giden	1	11.1	8	88.9	
TB değil	2	40	3	60	

Solunumsal semptom varlığı erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$). Solunum semptomları ile tanı alana kadar geçen süre ilişkisi incelendiğinde; semptomlar en sık 0-1 ay (%40,3) ve 1-3 ay (%15,8) grubunda görülmüştür. Altı ay ve üzeri grubunda %16,1 oranında semptom varlığı kaydedilmiştir. Bu değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,002$).

Yaş ile plöretik göğüs ağrısı şikâyeti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$). Çalışmada yer alan 236 hastanın cinsiyet, tanı alana kadar geçen süre, tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre ve tedavi sonu sağlık durumu gruplarına göre plöretik tipte göğüs ağrısı varlığı incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, bulantı ve kusma gibi SSS semptomlarının varlığı ile tanı alana kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,001$). Tanısını ilk bir ay içinde alan hastaların %20,8'inde SSS semptomları mevcutken, tanı süresi 1-3 ay olanlarda bu oran %6,6, 3-6 ay olanlarda %3,1 olarak belirlenmiş olup altı ay ve üzeri olanlarda SSS semptom varlığı gözlenmemiştir. Bu bulgular, SSS semptomları olan hastaların daha erken tanı aldığını düşündürmektedir. Aynı zamanda tedavi sonu sağlık durumu ile SSS semptomları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). Özellikle ölümle sonuçlanan olguların %52,6'sında SSS semptomlarının görülmesi, bu semptomların prognoz açısından olumsuz bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada yer alan 236 hastanın yaş, cinsiyet, tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre gruplarına göre SSS semptom varlığı incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). SSS semptom varlığına ait bulgular Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11. SSS semptomları ile ilişkili faktörler

	VAR		YOK		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş					
18-44	11	13.8	69	86.3	0.172
45-59	4	6.3	59	93.7	
60 yaş ve üzeri	6	6.5	87	93.5	
Cinsiyet					
Kadın	15	9.9	136	90.1	0.635
Erkek	6	7.1	79	92.9	
Tanı alana kadar geçen süre					
0-1 ay	15	20.8	57	79.2	0.001
1-3 ay	5	6.6	71	93.4	
3-6 ay	1	3.1	31	96.9	
6 ay ve üzeri	0	0	56	100	
Tedavi sonu sağlık durumu					
Tedaviyi tamamlama	8	4.1	188	95.9	0.001
Ölüm	10	52.6	9	47.4	
Takip dışı kalan	1	14.3	6	85.7	
Nakil giden	2	22.2	7	77.8	
TB değil	0	0	5	100	

Çalışmamızda hastaların %9,3'ünde GiS semptomları saptanmıştır. Yaş ile GiS semptomlarının görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,032$).

Kemik-eklem semptomları ile tanı alana kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,011$). Tanısını ilk bir ay içinde alan hastaların %6,9'ünde kemik-eklem semptomları mevcutken; tanı süresi 1-3 ay olanlarda bu oran %14,5, 3-6 ay olanlarda %18,8 ve altı ay ve üzeri olanlarda %28,6 olarak belirlenmiştir.

Tanı alana kadar geçen süre ile deri semptomları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,030$). Tanıyı ilk ay içinde alan hiçbir hastada deri semptomu gözlenmemiştir. Buna karşın, tanı süresi 1-3 ay olanlarda

semptom görülme oranı %3,9, 3-6 ay olanlarda %9,4 ve altı ay ve üzeri olanlarda %10,7 olarak belirlenmiştir.

Akciğer dışı tüberküloz tanısı alan hastaların ilk başvuru anındaki fizik muayene bulgularının sayı ve yüzde dağılımı tablo 12’de gösterilmektedir.

Tablo 12. Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Fizik Muayene Bulguları Dağılımı Tablosu

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Fizik Muayene Bulguları	Olağan	5	2.1
	Kaşeksi	6	2.5
	Solunum sistemi enfeksiyonu bulguları	48	20.3
	LAP bulguları	97	41.1
	SSS enfeksiyonu bulguları	20	8.5
	GIS enfeksiyonu bulguları	22	9.3
	Genitoüriner sistem enfeksiyonu bulguları	15	6.4
	Kemik-eklem enfeksiyonu bulguları	34	14.4
	Deri enfeksiyonu bulguları	11	4.7
	Diğer lokal bulgular	9	3.8

Cinsiyet ile solunum sistemi fizik muayene bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Erkeklerde bu oran %32,9 iken, kadınlarda %13,2 olarak saptandı. Tanı alana kadar geçen süre ile solunum sistemi fizik muayene bulguları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Tanı süresi 0-1 ay olan hastalarda fizik muayenede patolojik bulgu saptanma oranı %43,1 ile en yüksek düzeydeydi. Bu oran, tanı süresi 1-3 ay olanlarda %10,5, 3-6 ay olanlarda %15,6, altı ay ve üzeri olanlarda ise %7,1 idi. Bu bulgular, solunum sistemi fizik muayene bulgusu olan hastaların daha erken tanı aldığını göstermektedir.

Kadınlarda daha yüksek oranda LAP saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). Tanı aldıktan sonra tedaviye başlama süresi ile LAP varlığı arasında da anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0,045$). Fizik

muayenede LAP saptanan hastaların %39'u, tanı aldıktan sonra tedaviye 0-1 ay içinde başlamıştır. Bu oran 1-3 ay aralığında %46,7, 3-6 ayda %33,3 ve altı ay ve üzeri olanlarda %100'dür. Tedavi sonu sağlık durumu ile LAP bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,004$). Fizik muayenede LAP saptananların %44,9'u tedaviyi tamamlamıştır.

Tanı alana kadar geçen süre ile SSS fizik muayene bulgularının varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,001$). Tanıyı ilk bir ay içinde alan hastaların %20,8'inde SSS bulgusu vardır. Tedavi sonu sağlık durumu ile SSS fizik muayene bulgularının varlığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Ölümle sonuçlanan olguların %57,9'unda SSS fizik muayene bulgusu bulunurken, tedaviyi tamamlayan hastalarda bu oran %3,6'dır.

Tanı alana kadar geçen süre ile kemik-eklem fizik muayene bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,003$). Tanıyı ilk bir ay içinde alan hastaların yalnızca %4,2'sinde kemik-eklem bulgusu saptanırken, bu oran 1-3 ay sürede %13,2, 3-6 ay sürede %18,8, altı ay ve üzeri tanı süresi olan hastalarda ise %26,8 olarak tespit edilmiştir.

Akciğer dışı tüberküloz tanısı alan hastaların ilk başvuru anındaki başlangıç laboratuvar verileri sayı ve yüzde dağılımı tablo 13'te gösterilmektedir.

Tablo 13. Başlangıç Laboratuvar Verileri Dağılımı Tablosu

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Başlangıç laboratuvar verileri	Olağan	35	14.8
	Anemi	111	47
	Sedimentasyon yüksekliği	156	66.1
	KCFT yüksekliği	46	19.5
	BFT bozukluğu	28	11.9
	ADA yüksekliği	7	3
	TDT (+)	28	11.9
	Quantiferon (+)	2	0.8
	Diğer	3	1.3
	Veri yok	4	1.7

Akciğer dışı tüberküloz formları ile başlangıç laboratuvar verileri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; plevra TB’de %9,1, miliyer TB’de %4 olağan laboratuvar verileri mevcut olup, vertebra dışı kemik-eklem, periton/GİS TB ve vertebra TB gibi formlarda olağan laboratuvar bulguları görülmemiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$).

Yaş gruplarına göre anemi sıklığı incelendiğinde; 18-44 yaş grubunda %35, 45-59 yaş grubunda %52,4 ve 60 yaş ve üzeri hastalarda %53,8 oranında anemi tespit edildi. Yaş ilerledikçe anemi görülme sıklığının arttığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,029$). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, kadın hastalarda anemi oranı %40,4 iken, erkeklerde %58,8 olarak saptanmıştır. Erkeklerde anemi daha sık görülmekte olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$). Akciğer dışı tüberküloz formlarına göre anemi varlığı incelendiğinde; en yüksek anemi oranı %100 ile vertebra dışı kemik-eklem tüberkülozunda saptanmıştır. Bunu sırasıyla %72 ile miliyer TB, %70,6 ile periton/GİS TB ve %70,4 ile vertebra TB izlemiştir. Diğer yüksek oranlar arasında plevra TB (%63,6) ve genitoüriner TB (%53,8) de yer alırken, en düşük oranlar deri TB (%16,7) ve toraks dışı lenfadenit (%25) formlarında saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Anemi ile ilişki bulgular Tablo 14’te belirtilmiştir.

Tablo 14. Anemi ile ilişkili faktörler

	VAR		YOK		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş					
18-44	28	35	52	65	0.029
45-59	33	52.4	30	47.6	
60 yaş ve üzeri	50	53.8	43	46.2	
Cinsiyet					
Kadın	61	40.4	90	59.6	0.006
Erkek	50	58.8	35	41.2	
Akciğer dışı TB formu					
Plevra TB	21	63.6	12	36.4	0.001
Toraks dışı lenfadenit	22	25	66	75	
Toraks içi lenfadenit	1	50	1	50	
Periton/GİS TB	12	70.6	5	29.4	
Vertebra dışı kemik-eklem TB	3	100	0	0	
Vertebra kemik-eklem TB	19	70.4	8	29.6	
Miliyer TB	18	72	7	28	
Menenjit TB	5	38.5	8	61.5	
Genitoüriner TB	7	53.8	6	46.2	
Deri TB	1	16.7	5	83.3	
Diğer TB formları	2	22.2	7	77.8	

Akciğer dışı tüberküloz formu ile sedimentasyon yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,001$). En yüksek oran vertebra dışı kemik-eklem TB (%100) ve vertebra kemik-eklem TB (%96,3) hastalarında saptanmıştır. Plevra TB (%81,8), periton/GİS TB (%76,5) ve miliyer TB (%68) gibi formlarda da yüksek sedimentasyon oranları dikkat çekicidir. Buna karşın deri TB'si olan hastalarda sedimentasyon yüksekliği hiç gözlenmemiştir (%0). Tanı aldıktan sonra tedaviye başlama süresi ile sedimentasyon yüksekliği arasındaki ilişki incelendiğinde; 0-1 ay içerisinde tedaviye başlananlarda %66,2, 1-3 ay arasında %66,7, 3-6 ay arasında %100 oranında sedimentasyon yüksekliği tespit edilirken, altı ay ve üzerinde bu oran %20 olarak bulunmuştur. Bu fark sınırda anlamlılık göstermiştir ($p=0,049$). Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın yaş, cinsiyet, temas öyküsü, başlangıç tedavisi, yan etki, yan etki zamanı ve tedavi sonu sağlık durumu

grupları ile sedimentasyon yüksekliği incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Sedimentasyon yüksekliği ile ilişkili bulgular Tablo 15'te belirtilmiştir.

Tablo 15. Sedimentasyon yüksekliği ile ilişkili faktörler

		VAR		YOK		P
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş						
18-44	54	67.5	26	32.5	0.401	
45-59	45	71.4	18	28.6		
60 yaş ve üzeri	57	61.3	36	38.7		
Cinsiyet						
Kadın	98	64.9	53	35.1	0.668	
Erkek	58	68.2	27	31.8		
Akciğer dışı TB formu						
Plevra TB	27	81.8	6	18.2	0.001	
Toraks dışı lenfadenit	48	54.5	40	45.5		
Toraks içi lenfadenit	1	50	1	50		
Periton/GİS TB	13	76.5	4	23.5		
Vertebra dışı kemik-eklem TB	3	100	0	0		
Vertebra kemik-eklem TB	26	96.3	1	3.7		
Miliyer TB	17	68	8	32		
Menenjit TB	7	53.8	6	46.2		
Genitoüriner TB	8	61.5	5	38.5		
Deri TB	0	0	6	100		
Diğer TB formları	6	66.7	3	33.3		
Tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre						
0-1 ay	129	66.2	66	33.8	0.049	
1-3 ay	20	66.7	10	33.3		
3-6 ay	6	100	0	0		
6 ay ve üzeri	1	20	4	80		

Karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği en fazla görüldüğü gruplar sırasıyla miliyer TB (%48), periton/GİS TB (%41,2), vertebra kemik-eklem TB (%29,6) ve plevra TB (%27,3) olarak belirlenmiştir. Buna karşın toraks dışı lenfadenit (%6,8), menenjit TB (%0) ve vertebra dışı kemik-eklem TB (%0) gruplarında KCFT yüksekliği nadir ya da hiç gözlenmemiştir.

BFT bozukluğu ile yaş grupları arasındaki ilişki incelendiğinde; 18-44 yaş grubunda %1,3, 45-59 yaş grubunda %14,3 ve 60 yaş ve üzeri bireylerde %19,4 oranında BFT bozukluğu saptanmıştır. BFT bozukluğunun yaşla birlikte anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p=0,001$). Tedavi sonu sağlık durumu ile BFT bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,001$). Tedaviyi tamamlayan hastalarda BFT bozukluğu %9,7 oranında iken, ölümlle sonuçlanan vakalarda bu oran %42,1 olarak belirlenmiştir.

Akciğer dışı tüberküloz formları ile ADA yüksekliği arasındaki ilişki incelendiğinde; en sık plevra TB (%18,2) olgularında görülmüştür. Diğer tüm tüberküloz formlarında ADA yüksekliği gözlenmemiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın yaş, cinsiyet, temas öyküsü, akciğer dışı TB formu, tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre, başlangıç tedavisi, yan etki ve yan etki zamanı grupları ile Quantiferon pozitifliği incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın yaş, cinsiyet, temas öyküsü, akciğer dışı TB formu, yan etki ve tedavi sonu sağlık durumu grupları ile TDT pozitifliği ve ARB pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Akciğer dışı tüberküloz tanısı alan hastaların tanı alma türünün sayı ve yüzde dağılımı tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16. Akciğer Dışı Tüberküloz Formu Tanı Türü Dağılımı Tablosu

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı Türü	ARB (+)	57	24.2
	Kültür (+)	118	50
	PCR (+)	75	31.8
	Patoloji ile Tanı	105	44.5
	EZN (+)	7	3
	Radyoloji ile Tanı	21	8.9
	Biyo-ADA yüksekliği	14	5.9
	Biyo-BOS bulguları	8	3.4
	Klinik ile Tanımlama	11	4.7

Akciğer dışı tüberküloz formu ile kültür pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,012$). En yüksek kültür pozitifliği; deri TB (%83,3), miliyer TB (%76), diğer TB formları (%66,7) ve vertebra dışı kemik-eklem TB (%66,7) olgularında izlendi. Buna karşın toraks dışı lenfadenit olgularında pozitiflik %33 düzeyindeydi. Çalışmamızda 'diğer TB formları' içerisinde perikard TB, granülomatöz mastit yer almaktadır. Olgu tanımına göre incelendiğinde; kültür pozitifliği yeni olgularda %52,8, önceden tedavi görmüş olgularda %50 ve nüks olgularda %14,3 olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,047$). Tanı aldıktan sonra tedaviye başlanma süresi ile kültür pozitifliği arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Kültür pozitifliği olan hastalarda tanı sonrası 0-1 ay içinde tedavi başlanma oranı %55,4 iken; bu oran 1-3 ay arasında %23,3'e, altı ay ve üzeri sürede ise %0'a kadar düşmüştür.

Tedavi sonu sağlık durumu ile kültür pozitifliği arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,046$). Tedaviyi tamamlayanlarda pozitiflik %48,5 iken, ölenlerde %73,7 olarak saptanmıştır. Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın yaş, cinsiyet, temas öyküsü grupları ile kültür pozitifliği incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kültür pozitifliğine ait bulgular Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Kültür pozitifliği ile ilişkili faktörler

	VAR		YOK		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş					
18-44	42	52.5	38	47.5	0.838
45-59	30	47.6	33	52.4	
60 yaş ve üzeri	46	49.5	47	50.5	
Cinsiyet					
Kadın	70	46.4	81	53.6	0.175
Erkek	48	56.5	37	43.5	
Akciğer dışı TB formu					
Plevra TB	19	57.6	14	42.4	0.012
Toraks dışı lenfadenit	29	33	59	67	
Toraks içi lenfadenit	1	50	1	50	
Periton/GİS TB	8	47.1	9	52.9	
Vertebra dışı kemik-eklem TB	2	66.7	1	33.3	
Vertebra kemik-eklem TB	14	51.9	13	48.1	
Miliyer TB	19	76	6	24	
Menenjit TB	7	53.8	6	46.2	
Genitoüriner TB	8	61.5	5	38.5	
Deri TB	5	83.3	1	16.7	
Diğer TB formları	6	66.7	3	33.3	
Olgu tanımı					
Yeni olgu	113	52.8	101	47.2	0.047
Önceden tedavi görmüş olgu	4	50	4	50	
Nüks olgu	1	14.3	6	85.7	
Takip dışı kalıp dönen olgu	0	0	1	100	
Nakil gelen olgu	0	0	5	100	
Diğer önceden tedavi görmüş olgu	0	0	1	100	
Tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre					
0-1 ay	108	55.4	87	44.6	0.001
1-3 ay	7	23.3	23	76.7	
3-6 ay	3	50	3	50	
6 ay ve üzeri	0	0	5	100	
Tedavi sonu sağlık durumu					
Tedaviyi tamamlama	95	48.5	101	51.5	0.046
Ölüm	14	73.7	5	26.3	
Takip dışı kalan	4	57.1	3	42.9	
Nakil giden	5	55.6	4	44.4	
TB değil	0	0	5	100	

PCR pozitifliğinin en sık görüldüğü gruplar; vertebra dışı kemik-eklem TB (%66,7), miliyer TB (%56), vertebra kemik-eklem TB (%48,1) ve diğer TB formları (%44,4) idi. Buna karşın plevra TB olgularında PCR pozitifliği %9,1 oranında saptanmıştır. Bu ilişki incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,012$). Tanı aldıktan sonra tedaviye başlanma süresi ile PCR pozitifliği arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,032$). PCR pozitifliği olan hastalarda tanı sonrası 0-1 ay içinde tedavi başlanma oranı %34,9 oranında iken, 1-3 ay arasında bu oran %13,3'e düşmüştür.

Patolojik preparatlar ile tanı alma oranı, toraks dışı lenfadenit (%70,5) formunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Patolojik preparatlar ile tanı alma ile tanı aldıktan sonra tedaviye başlama süresinin uzaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,003$). 0-1 ay içinde tedavi başlananlarda pozitiflik oranı %39,5 iken, bu oran altı ay ve üzeri sürede tedaviye başlananlarda %100 olarak izlendi. Tedavi sonu sağlık durumu ile patoloji arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,009$). Tedaviyi tamamlayan hastalarda patolojik olarak tanı alma oranı %48 iken, ölümle sonuçlanan hastalarda bu oran %10,5'e düşmüştür. TB olmayan bireylerde ise %80 oranında patolojik olarak tanı alınıyor olması dikkat çekicidir. Patolojik olarak tanı almaya ait bulgular Tablo 18'de belirtilmiştir.

Tablo 18. Patolojik olarak tanı alma ile ilişkili faktörler

	VAR		YOK		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş					
18-44	39	48.8	41	51.2	0.059
45-59	20	31.7	43	68.3	
60 yaş ve üzeri	46	49.5	47	50.5	
Cinsiyet					
Kadın	75	49.7	76	50.3	0.041
Erkek	30	35.3	55	64.7	
Akciğer dışı TB formu					
Plevra TB	15	45.5	18	54.5	0.001
Toraks dışı lenfadenit	62	70.5	26	29.5	
Toraks içi lenfadenit	1	50	1	50	
Periton/GİS TB	8	47.1	9	52.9	
Vertebra dışı kemik-eklem TB	1	33.3	2	66.7	
Vertebra kemik-eklem TB	3	11.1	24	88.9	
Miliyer TB	7	28	18	72	
Menenjit TB	0	0	13	100	
Genitoüriner TB	4	30.8	9	69.2	
Deri TB	1	16.7	5	83.3	
Diğer TB formları	3	33.3	6	66.7	
Tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre					
0-1 ay	77	39.5	118	60.5	0.003
1-3 ay	19	63.3	11	36.7	
3-6 ay	4	66.7	2	33.3	
6 ay ve üzeri	5	100	0	0	
Tedavi sonu sağlık durumu					
Tedaviyi tamamlama	94	48	102	52	0.009
Ölüm	2	10.5	17	89.5	
Takip dışı kalan	2	28.6	5	71.4	
Nakil giden	3	33.3	6	66.7	
TB değil	4	80	1	20	

En yüksek radyolojik bulgu oranı vertebra kemik-eklem TB (%37) ve menenjit TB (%23,1) olgularında izlenmiştir. Miliyer TB’de bu oran %16, genitoüriner TB’de %7,7 olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Temas öyküsü ile klinik tanımlama arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,020$). Temas öyküsü olan bireylerde klinik tanı oranı %6,7, olmayanlarda %4,9, temas öyküsü bilinmeyenlerde ise %1,1 olarak belirlendi. Bu durum, bilinen temas öyküsünün klinik tanı koyma olasılığını artırdığını düşündürmektedir. Daha önce tüberküloz hastalığı geçirmiş olan bireylerde klinik tanı oranı %21,4 gibi yüksek bir oranda izlenirken, INH profilaksisi alan bireylerde klinik tanı saptanmadı (%0). Ancak bu alt gruplardaki örneklem sayısının oldukça düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bulgular, özellikle temas öyküsünün varlığı ve geçirilmiş TB öyküsünün, klinik olarak tanı konulmasını etkileyen önemli faktörler olabileceğini göstermektedir. Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın yaş, cinsiyet, olgu tanımı, akciğer dışı TB formu, tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre ve tedavi sonu sağlık durumu grupları ile klinik tanımlama incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Klinik tanımlama ile ilişkili bulgular Tablo 19’da belirtilmiştir.

Tablo 19. Klinik tanımlama ile ilişkili faktörler

	VAR		YOK		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	
Yaş					
18-44	4	5	76	95	0.976
45-59	3	4.8	60	92.5	
60 yaş ve üzeri	4	4.3	89	95.7	
Cinsiyet					
Kadın	5	3.3	146	96.7	0.210
Erkek	6	7.1	79	92.9	
Temas Öyküsü					
Yok	5	4.9	98	95.1	0.020
Var	2	6.7	28	93.3	
Bilinmiyor	1	1.1	87	98.9	
Hastalığı geçirmiş olma	3	21.4	11	78.6	
INH profilaksi alma	0	0	1	100	

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın diğer verileri ile EZN pozitifliği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Akciğer dışı tüberküloz tanısı alan hastaların komorbiditelerinin sayı ve yüzde dağılımı Tablo 20’de gösterilmektedir.

Tablo 20. Hastalara Ait Komorbidite Dağılımı Tablosu

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Komorbidite	Yok	116	49.2
	HIV	1	0.4
	Diabetes Mellitus	43	18.2
	Hipertansiyon / Kalp Hastalığı	68	28.8
	Kronik Akciğer Hastalığı	3	1.3
	Kronik Böbrek Yetmezliği	13	5.5
	Siroz	0	0
	Malignite	16	6.8
	Nörolojik Hastalıklar	12	5.1
	Diğer İmmüsupresif Durumlar	15	6.4
	Diğer	25	10.6

Yaş grupları ile komorbidite varlığı arasında anlamlı şekilde farklılık göstermekteydi ($p=0,001$). Komorbidite en sık 60 yaş ve üzeri grupta (%74,2) görülürken, 18-44 yaş grubunda bu oran %23,8 olarak belirlendi. Bu bulgu, çalışmamızdaki hasta popülasyonunda yaş ilerledikçe daha fazla eşlik eden hastalıkların arttığını göstermektedir. Yan etki gelişimi ile komorbidite arasında da anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,009$). Yan etki gelişen hastalarda komorbidite oranı %44,5 iken, yan etki gelişmeyenlerde bu oran %63 olarak izlendi. Yan etki zamanlaması açısından da anlamlı bir fark gözlemlendi ($p=0,021$). Komorbiditesi olan hastalarda yan etkiler en çok tedavi başlangıcından sonra ilk iki haftada ortaya çıkma eğilimindeydi (%70).

Komorbiditesi olan hastalarda ilaç değişikliği oranı %84,2 iken, ilaç değişikliği gerekmeyenlerde bu oran %47,9 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). Komorbidite durumuna ait bulgular Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Komorbidite durumu ile ilişkili faktörler

	VAR		YOK		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş					
18-44	22.5	23.8	62	77.5	0.001
45-59	33	52.4	30	47.6	
60 yaş ve üzeri	69	74.2	24	25.8	
Cinsiyet					
Kadın	76	50.3	75	49.7	1.000
Erkek	44	51.8	41	48.2	
Yan etki					
Yok	51	63	30	37	0.009
Var	69	44.5	86	55.5	
Yan Etki Zamanı					
Olmadı	69	44.5	86	55.5	0.016
<2 hafta	28	70	12	30	
2-8 hafta	21	60	14	40	
>8 hafta	2	33.3	4	66.7	
İlaç değişikliği					
Yok	104	47.9	113	52.1	0.003
Var	16	84.2	3	15.8	

Yaş grupları ile diabetes mellitus (DM) sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde, 18-44 yaş grubunda %2,5, 45-59 yaş grubunda %19 ve 60 yaş ve üzeri grupta %31,2 oranında DM saptandı. DM sıklığının yaşla birlikte anlamlı olarak arttığı belirlendi ($p=0,001$). Başlangıç tedavisi ile DM varlığı arasında da anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0,015$). Tedavi alamayan iki hastanın tamamında (%100) DM mevcuttu. Tedavi sonu sağlık durumu ile DM arasında da anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$). Tedaviyi tamamlayan hastalarda DM oranı %14,3 iken, ölenlerde %31,6, takip dışı kalanlarda %42,9, nakil olanlarda %22,2 ve TB olmayan bireylerde %80 olarak belirlendi.

Yaş grupları ile hipertansiyon (HT)/kalp hastalığı varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Yaş ilerledikçe HT/kalp hastalığı sıklığının arttığı görüldü. Yan etki gelişmeyen hastalarda HT/kalp hastalığı oranı %37 iken, yan etki gelişenlerde bu oran %24,5 idi ve bu fark anlamlıydı ($p=0,049$).

Yan etki zamanlamasına göre değerlendirildiğinde; ilk iki haftada yan etki yaşayanların %40'ında ve iki ile sekiz hafta arasında yan etki yaşayanların %40'ında HT/kalp hastalığı mevcuttu. Sekiz hafta sonrasında yan etki yaşayan hastalarda HT/kalp hastalığı izlenmemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,038$) ve erken dönemde yan etki gelişenlerde HT/kalp hastalığı oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir. İlaç değişikliği yapılan hastalarda HT/kalp hastalığı oranı %52,6 iken, ilaç değişikliği yapılmayanlarda bu oran %26,7 olarak bulunmuştur ($p=0,031$).

Yalnızca ileri yaş gruplarında KBY saptandı. 18-44 yaş grubunda KBY görülmezken, 45-59 yaş grubunda %3,2 ve 60 yaş ve üzeri grupta %11,8 oranında olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Tedavi sonu sağlık durumu ile KBY arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,001$). Tedaviyi tamamlayanlarda KBY oranı %4,1 iken, ölümle sonuçlanan hastalarda bu oran %26,3'e yükseldi.

Yaş grupları ile malignite sıklığı incelendiğinde, 18-44 yaş grubunda %1,3, 45-59 yaş grubunda %6,3 ve 60 yaş ve üzeri grupta %11,8 olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, kadınlarda malignite oranı %3,3, erkeklerde ise %12,9 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,007$) ve erkeklerde malignite sıklığının belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Olgu tanımına göre değerlendirildiğinde, yeni olgularda malignite oranı %6,1 iken, önceden tedavi görmüş olgularda bu oran %12,5

idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$). Yan etki nedeniyle tedavi değiştirilmesi ile malignite arasında ilişki saptanmadı.

Tedavi sonu sağlık durumu ile nörolojik hastalıklar arasında da anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,015$). Tedaviyi tamamlayan hastalarda nörolojik hastalık oranı %3,6 iken, ölen hastalarda bu oran %21,1, nakil olanlarda %11,1 olarak tespit edildi.

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın yaş, cinsiyet, olgu tanımı, akciğer dışı TB formu, tanı alana kadar geçen süre, tanı aldıktan tedaviye kadar geçen süre, başlangıç tedavisi, idame tedavisi, yan etki, yan etki zamanı, ilaç değişikliği, direnç testi ve tedavi sonu sağlık durumu grupları ile HIV ve diğer hastalık (kronik hepatit B, hepatit C, bruselloz, tersiyer sifiliz, sensörinöral işitme kaybı, hipotiroidi, periferik arter hastalığı, gut, benign prostat hiperplazisi, Mal de Meleda) grupları arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Siroz hastası bu çalışma grubunda yer almadığı için analiz yapılamadı.

Akciğer dışı tüberküloz tanısı alan hastaların tedavi takibinde yan etki gelişimi sayı ve yüzde dağılımı Tablo 22’de gösterilmektedir.

Tablo 22. Yan Etki Dağılımı Tablosu

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Yan Etki	Yan etki yok	155	65.7
	Yan etki var	81	34.3
	Alerjik reaksiyon	20	8.4
	Hepatotoksisite	39	16.5
	Görme Kaybı	2	0.8
	İşitme Kaybı	2	0.8
	Baş Dönmesi	0	0
	Hemolitik Anemi	0	0
	Akut Böbrek Yetmezliği	1	0.4
	Trombositopenik Purpura	1	0.4
	Şok	0	0
	Periferik Nöropati	0	0
	Artralji	1	0.4
	Hiperürisemi	29	12.3
	RIF'e Bağlı Grip Benzeri Tablo	0	0
	Vücut sıvılarının kırmızı-turuncu renkte olması	3	1.3
	Peroral Uyuşukluk	0	0
	Koagülopati	1	0.4

Yan etki ile tedavi rejimi arasındaki ilişki incelendiğinde, idame tedavisinde HR rejimi alan hastaların %32,2'sinde yan etki gelişmemiştir. HR+kinolon kullanan tüm hastalarda (%100) yan etki görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$).

İlaç değişikliği gereksinimi de yan etki ile anlamlı ilişkilidir ($p=0,001$). Yan etki gelişmeyenlerin tamamına yakını (%71,4) ilaç değişikliği yapılmadan tedaviye devam etmişken, yan etki gelişenlerin tamamında (%100) ilaç değişikliği yapılmıştır. Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın yaş, cinsiyet, başlangıç tedavi süresi, idame tedavi süresi ve tedavi sonu sağlık durumu grupları ile yan etki durumu arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Yan etki durumu ile ilişkili bulgular Tablo 23'te belirtilmiştir.

Tablo 23. Yan etki durumu ile ilişkili faktörler

	YOK		VAR		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş					
18-44	57	71.3	23	28.7	0.077
45-59	45	71.4	18	28.6	
60 yaş ve üzeri	53	57	40	43	
Cinsiyet					
Kadın	99	65.6	52	34.4	1.000
Erkek	56	65.9	29	34.1	
İdame tedavisi					
Tedavi alamayan	16	72.7	6	27.3	0.009
HR	134	67.7	64	32.3	
HR+kinolon	0	0	3	100	
Diğer	2	33.3	4	66.7	
Rehber ile uyumsuz tedavi	0	0	3	100	
Takip dışı/nakil nedeniyle bilinmiyor	3	75	1	25	
İlaç değişikliği					
Yok	155	71.4	62	28.6	0.001
Var	0	0	19	100	

Başlangıç tedavi rejimi süresi ile alerjik reaksiyon gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında; iki ay tedavi alanlarda alerjik reaksiyon oranı %8,5, üç ay tedavi alanlarda %6,3 olarak bulunmuştur. Ölüm veya nakil nedeniyle tedavisi kısılanan olgularda alerjik reaksiyon gelişmedi. Rehber ile uyumsuz tedavi alanlarda ise alerjik reaksiyon oranı %42,9 gibi oldukça yüksek saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$).

Alerjik reaksiyonların %25'inin tedavinin ilk iki haftasından daha kısa sürede geliştiği, %28,6'sında ise iki ile sekiz haftada görüldüğü gözlenmiştir. Sekiz hafta sonrası gelişen yan etkilerin hiçbiri alerjik reaksiyon olarak tanımlanmadı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). İlaç değişikliği yapılan hastalarda, alerjik reaksiyon oranı %26,3 iken, ilaç değişikliği yapılmayan hastalarda bu oran %6,9'dur. Bu durum da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.014$). Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın yaş, cinsiyet, idame tedavisi, idame tedavi

süresi ve tedavi sonu sağlık durumu grupları ile alerjik reaksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

İdame tedavi rejimi ile hepatotoksisite arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,039$). Özellikle “diğer” olarak tanımladığımız rejimlerle tedavi edilen hastalarda hepatotoksisite oranı %50 ($n=3/6$), rehber ile uyumsuz tedavi alanlarda %66,7 ($n=2/3$) olarak belirlendi. İdame tedavi süresi 10 ay olan hastalarda hepatotoksisite oranı %25 iken, dört aylık tedavi süresi olanlarda bu oran %11,7 idi. Rehber dışı tedavi uygulanan ve tedavi süresi 10 aydan daha fazla olan gruplarda da hepatotoksisite oranı yüksek bulundu ($p=0,048$). Yan etki gelişim zamanı ile hepatotoksisite arasında çok güçlü bir ilişki görüldü ($p=0,001$). Yan etki görülen hastalarda iki hafta içinde olanlarda %40, iki ile sekiz hafta arasında başlayanlarda %54,3 ve sekiz hafta sonrasında başlayanlarda %66,7 oranında hepatotoksisite saptandı. Hepatotoksisiteye ait bulgular Tablo 24’te belirtilmiştir.

Tablo 24. Hepatotoksisite ile ilişkili faktörler

		VAR		YOK		P
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş						
18-44	10	12.5	70	87.5	0.130	
45-59	8	12.7	55	87.3		
60 yaş ve üzeri	21	22.6	72	77.4		
Cinsiyet						
Kadın	26	17.2	125	82.8	0.855	
Erkek	13	15.3	72	84.7		
İdame tedavisi						
Tedavi alamayan	4	18.2	18	81.8	0.039	
HR	29	14.6	169	85.4		
HR+kinolon	0	0	3	100		
Diğer	3	50	3	50		
Rehber ile uyumsuz tedavi	2	66.7	1	33.3		
Takip dışı kalma/nakil nedeniyle bilinmiyor	1	25	3	75		
İdame tedavi süresi						
4 ay	9	11.7	68	88.3	0.048	
7 ay	7	13.2	46	86.8		
10 ay	9	25	27	75		
>10 ay	3	13	20	87		
Rehber ile uyumsuz tedavi	3	20	12	80		
Takip dışı kalma/nakil/TB değil nedeniyle tedavi almamış ya da bilinmiyor	6	46.2	7	53.8		
Ölüm nedeniyle kısalan tedavi	2	10.5	17	89.5		
Yan etki zamanı						
Olmadı	0	0	155	100	0.001	
<2 hafta	16	40	24	60		
2-8 hafta	19	54.3	16	45.7		
>8 hafta	4	66.7	2	33.3		
Tedavi sonu sağlık durumu						
Tedaviyi tamamlama	28	14.3	168	85.7	0.008	
Ölüm	2	10.5	17	89.5		
Takip dışı kalan	2	28.6	5	71.4		
Nakil giden	5	55.6	4	44.4		
TB değil	2	40	3	60		

İdame tedavi rejimi ile görme kaybı gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). Rehber ile uyumsuz tedavi uygulanan hastaların %33,3'ünde görme kaybı görülürken, HR tedavisi alanlarda bu oran %0,5; diğer tedavi gruplarında ise hiç görme kaybı saptanmadı. Yan etki zamanı ile görme kaybı arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0,009$). Yan etkilerin iki ile sekiz hafta arasında başladığı hastaların %5,7'sinde görme kaybı gelişirken, diğer zaman dilimlerinde böyle bir bulguya rastlanmadı.

İdame tedavi rejimi ile işitme kaybı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0,001$). HR+kinolon kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda işitme kaybı %33,3 oranında görülürken, HR rejimi ile tedavi edilenlerde bu oran %0,5 idi. Diğer tedavi gruplarında işitme kaybı saptanmadı. Yan etki zamanı ile işitme kaybı gelişimi arasında da anlamlı ilişki vardı ($p=0,001$). Yan etkilerin sekiz haftadan sonra başladığı hastaların %33,3'ünde işitme kaybı görülürken, diğer zaman dilimlerinde böyle bir bulguya rastlanmadı. Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın yaş, cinsiyet, başlangıç tedavi süresi, idame tedavi süresi, ilaç değişikliği ve tedavi sonu sağlık durumu grupları ile işitme kaybı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Başlangıç tedavi rejimi süresi ile hiperürisemi arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0,001$). Rehber ile uyumsuz tedavi alan hastalarda hiperürisemi oranı %71,4 olarak belirlenmişken, iki aylık tedavi alanlarda bu oran %10,7 idi. İlaç değişikliği yapılan hastalarda hiperürisemi oranı %57,9 iken, ilaç değişikliği yapılmayanlarda %8,3 idi. Aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Çalışmada kadın ve erkek hastalarda akciğer dışı tüberküloz formlarının dağılımı karşılaştırılmış ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Cinsiyet ile akciğer dışı TB formları arasındaki ilişki incelendi. Plevral tüberküloz, erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı olarak

daha sık görüldü (%63,6 erkek vs. %36,4 kadın); toraks dışı lenfadenit, kadınlarda erkeklere kıyasla belirgin şekilde daha sık saptanmıştır (%76,1 kadın vs. %23,9 erkek). Benzer şekilde, periton/GİS tüberkülozu da kadınlarda (%76,5) erkeklerden (%23,5) daha fazla izlenmiştir. Vertebra dışı kemik-eklem tüberkülozu sadece kadınlarda saptanmış olup (%100), erkeklerde bu forma rastlanmamıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,007). Vertebra tüberkülozu ise benzer oranlarla her iki cinsten de izlenmiştir (%48,1 kadın, %51,9 erkek). Miliyer tüberküloz, menenjit TB, genitoüriner TB ve deri tüberkülozu gibi diğer akciğer dışı TB formları da kadınlarda daha sık olmakla birlikte, bu farklar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Cinsiyet ile akciğer dışı TB formu ilişkisine ait bulgular Tablo 25'te belirtilmiştir.

Tablo 25. Cinsiyet ile akciğer dışı tüberküloz formu ilişkisi

	KADIN		ERKEK		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Akciğer dışı TB formu					
Plevra TB	12	36.4	21	63.6	0.007
Toraks dışı lenfadenit	67	76.1	21	23.9	
Toraks içi lenfadenit	1	50	1	50	
Periton/GİS TB	13	76.5	4	23.5	
Vertebra dışı kemik-eklem TB	3	100	0	0	
Vertebra kemik-eklem TB	13	48.1	14	51.9	
Miliyer TB	18	72	7	28	
Menenjit TB	8	61.5	5	38.5	
Genitoüriner TB	7	53.8	6	46.1	
Deri TB	3	50	3	50	
Diğer TB formları	6	66.7	3	33.3	

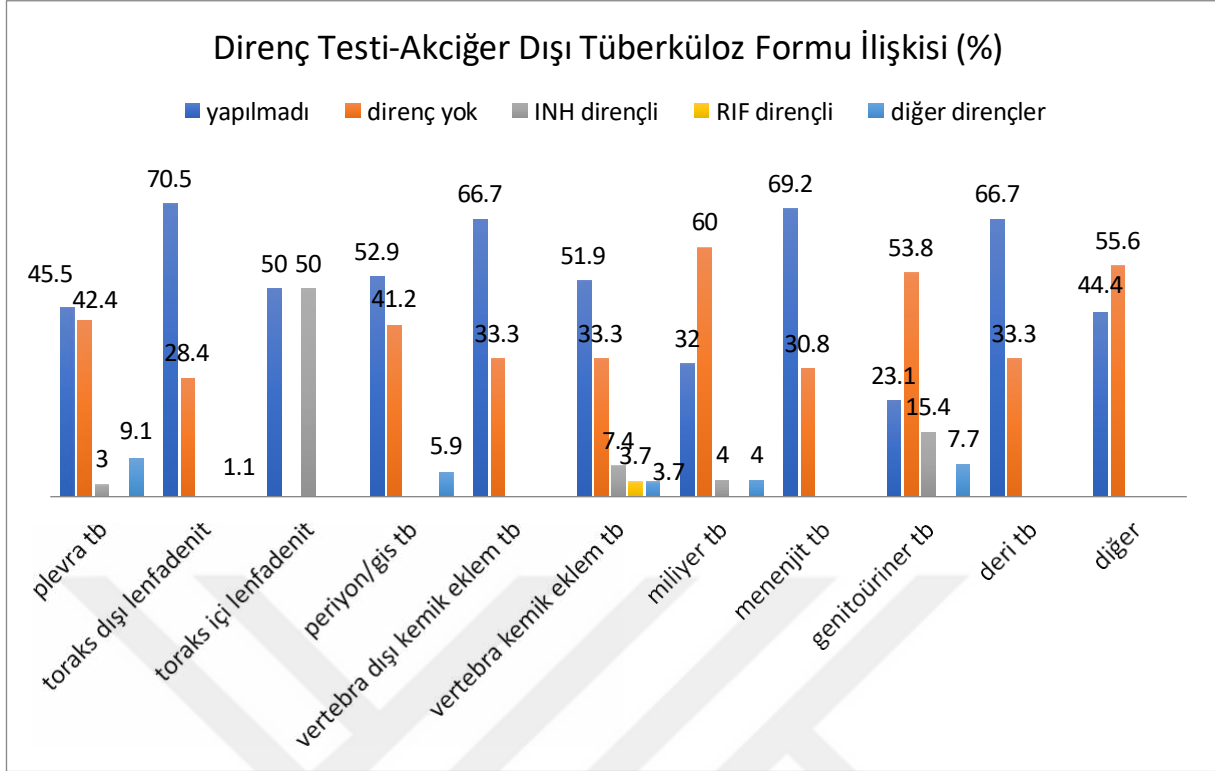
Hastaların yaş gruplarına göre HIV testi yaptırma durumları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,009). 18-44 yaş grubundaki hastaların %41,4'ünün HIV testi negatif olduğu, %20,5'inin ise HIV testi yaptırmadığı görülmüştür. Bu yaş grubunda HIV testi pozitif olan olguya rastlanmamıştır. 45-59 yaş grubunda HIV testi

yaptırmayanların oranı %33,7, testi negatif olanların oranı ise %22,4'tür. Bu yaş grubunda bir hastada (%100) HIV testi pozitif saptanmıştır. 60 yaş ve üzeri hastalarda ise HIV testi yaptırmayanların oranı %45,8 olup, bu oran diğer yaş gruplarına göre belirgin şekilde yüksektir. Test yaptıranların %36,2'si negatif bulunmuş, pozitif vaka saptanmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. Yaş ile HIV testi durumu ilişkisi

	18-44 yaş		45-59 yaş		>60 yaş		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Hayır	17	20.5	28	33.7	38	45.8	0.009
Evet, negatif	63	41.4	34	22.4	55	36.2	
Evet, pozitif	0	0	1	100	0	0	

Akciğer dışı tüberküloz formlarının dağılımı ile yapılan direnç testlerinin sonuçları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,020). Plevral tüberküloz kültürlerinde üreme olan 18 hastanın 14'ünde (%42,4) herhangi bir anti-tüberküloz ilacına direnç saptanmamıştır. Toraks dışı lenfadenit tanısı alan 88 hastanın 62'sine (%70,5) direnç testi yapılamamış, kültüründe üreme olan 26 hastanın 25'inde (%28,4) direnç testi yapılmasına rağmen negatif bulunmuştur. Sadece bir hastada (%1,1) INH ve RIF harici anti-tüberküloz ilaç direnci saptanmıştır. Direnç testi ile akciğer dışı TB formları arasındaki ilişkiye ait bulgular Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Direnç Testi- Akciğer Dışı Tüberküloz Formu İlişkisi

Çalışmada akciğer dışı tüberküloz formuna göre hastaların tedavi sonu durumları karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Tedaviyi tamamlama oranı, periton/GİS TB ve deri TB hastalarında %100 olarak izlenmiştir. Toraks dışı lenfadenit (%90,9), plevral TB (%88), vertebra TB (%88,9) ve genitoüriner TB (%84,6) hastalarında da tedavi başarı oranları yüksektir. Miliyer TB hastalarında ise tedavi tamamlama oranı %60 olup, bu grupta %28 oranında ölüm, %8 nakil ve %4 takip dışı kalma bildirilmiştir. Menenjit TB formunda tedaviyi tamamlama oranı %30,8 ile en düşük seviyede bulunmuş; bu hastaların %46,2'si ölmüş, %15,4'ü nakil olmuş ve %7,7'si takip dışı kalmıştır. Vertebra dışı kemik-eklem TB grubundaki üç hastanın her biri farklı tedavi sonu durumlarına sahip olup (tamamlama, ölüm, takip dışı), bu grup içinde en heterojen dağılım gözlenmiştir. Toraks içi lenfadenit formuna sahip yalnızca iki hastadan biri tedaviyi tamamlamış, diğeri ise nakil olmuştur. Bu bulgular, özellikle menenjit ve miliyer TB formlarında tedavi başarısızlığının (ölüm, nakil, takip dışı) daha sık olduğunu; buna karşın lenfadenit, periton, deri ve

genitoüriner TB gibi formlarda tedavi başarısının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Tedavi sonu sağlık durumu ile akciğer dışı TB formu ilişkisine ait bulgular Tablo 27’de belirtilmiştir.

Tablo 27. Tedavi sonu sağlık durumu ile akciğer dışı tüberküloz formu ilişkisi

	Tedaviyi tamamlama		Ölüm		Takip dışı kalan		Nakil giden		TB değil		P
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Plevra TB	29	88	1	3	1	3	1	3	1	3	0.001
Toraks dışı lenfadenit	80	90.9	0	0	3	3.4	2	2.3	3	3.4	
Toraks içi lenfadenit	1	50	0	0	0	0	1	50	0	0	
Periton/GİS TB	17	100	0	0	0	0	0	0	0	0	
Vertebra dışı kemik-eklem TB	1	33.3	1	33.3	1	33.3	0	0	0	0	
Vertebra kemik-eklem TB	24	88.9	3	11.1	0	0	0	0	0	0	
Miliyer TB	15	60	7	28	1	4	2	8	0	0	
Menenjit TB	4	30.8	6	46.2	1	7.7	2	15.4	0	0	
Genitoüriner TB	11	84.6	1	7.7	0	0	1	7.7	0	0	
Deri TB	6	100	0	0	0	0	0	0	0	0	
Diğer	8	88.9	0	0	0	0	0	0	1	11.1	

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın başlangıç tedavi süresi ve idame tedavi süresinin direnç testi ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın olgu tanımı ile akciğer dışı TB formu, tanı alana kadar geçen süre arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 236 hastanın tanı aldıktan sonra tedaviye kadar geçen süre ve tedavi sonu durumu arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Rehber dışı tedavi alan hastalarda yan etkilerin daha geç dönemde ve daha yüksek oranda görüldüğü, rehberle uyumlu tedavi alanlarda ise yan etkilerin daha erken dönemde ortaya çıktığı saptanmıştır. Hastaların yan etki yaşayıp yaşamadığına ve yan etkinin zamanlamasına göre tedavi rehberine uyum durumu karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,024$). Yan etki zamanı ile rehber uyum durumu ilişkisine ait bulgular Tablo 28’de belirtilmiştir.

Tablo 28. Yan etki zamanı ile rehber uyum durumu ilişkisi

	Olmadı		<2 hafta		2-8 hafta		>8 hafta		P
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Uyumlu	149	69.3	33	15.3	28	13.1	5	2.3	0.024
Uyumsuz	8	38.1	5	23.8	7	33.3	1	4.8	

Direnç testi yapılan hastaların direnç sonuçları ile uygulanan tedavinin ulusal tüberküloz tedavi rehberine uygun olduğu gözlenmiştir ($p=0,320$).

V- TARTIŞMA

Akciğer dışı tüberküloz, tüberkülozun dünya genelinde ve ülkemizde önemli bir morbidite nedeni olmaya devam eden, tanı ve tedavi süreçlerinde güçlükler barındıran bir formudur. DSÖ verilerine göre, AD TB olguları tüm tüberküloz vakalarının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır ve klinik spektrumu organ tutulumuna bağlı olarak büyük değişkenlik göstermektedir. Türkiye’de yayımlanan ulusal veriler de benzer şekilde, tüm tüberküloz hastalarının yaklaşık %35’inde akciğer dışı tutulum saptandığını ve bazı formların cinsiyetler arasında farklı prevalans gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda çalışmamızda, 236 AD TB olgusunun demografik, klinik ve organ tutulumuna ilişkin özellikleri değerlendirilmiş; cinsiyetler arasındaki dağılım ve semptom profillerinin literatürle karşılaştırmalı olarak irdelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen 236 AD TB olgusunun %64’ünün kadın, %36’sının erkek olması, AD TB’nin kadın cinsiyette daha sık görüldüğü yönündeki genel eğilimle uyumludur. Türkiye’de yayımlanan ulusal rehberde tüm tüberküloz hastalarının yaklaşık %35’inde AD TB görüldüğünü ve plevra tüberkülozu dışındaki AD TB formlarının kadınlarda daha yaygın olduğunu belirtmektedir. Çalışmada saptanan bu bulgu toraks dışı lenfadenit (%76,1 kadın), periton/GİS tüberkülozu (%76,5 kadın) ve vertebra dışı kemik-eklem tüberkülozu (%100 kadın) gibi formların kadınlarda belirgin şekilde daha sık saptanmasıyla da desteklenmektedir. Kadınlarda lenfadenopati semptomlarının ve fizik muayene bulgularının daha yüksek oranda saptanması, AD TB’nin bu formunun kadınlarda daha yaygın olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgular, lenf nodu tüberkülozunun kadınlarda, özellikle üreme çağındaki genç kadınlarda daha sık görüldüğü yönündeki literatürle paralellik göstermektedir (2,28).

Çalışmanın ortaya koyduğu plevra tüberkülozunun erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü yönündeki bulgu (%63,6 erkek vs. %36,4 kadın), literatürdeki bazı çalışmalarla örtüşmektedir. Bir derlemede plevra tüberkülozunun erkeklerde daha sık izlendiği ve bu durumun sigara kullanımı, alkol tüketimi gibi risk faktörleriyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (19,99). Ancak çalışma retrospektif olduğundan, hastane kayıtlarında bu verilere ulaşamadığımızdan sigara ve alkol kullanımı ile verileri ilişkilendirmemiz mümkün olmamıştır. Yine erkek hastalarda solunumsal semptom varlığının kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunması da plevral tutulumda görülen belirgin cinsiyet farklılığını desteklemektedir. Öte yandan, bir başka çalışmada tüberküloz peritonitinin kadınlarda daha sık görüldüğü ve bu durumun gastrointestinal sistemden yayılım ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (100). Bu çalışmada, periton/GİS tüberkülozunun kadınlarda daha sık görülmesi, bu hipotezle uyum göstermektedir. Bu bulgular, AD TB formlarının organ tutulumlarına göre cinsiyetler arası farklılıklar gösterebileceğini ve bu durumun epidemiyolojik çalışmalarda dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle, AD TB'nin cinsiyete özgü patofizyolojik mekanizmaları ve risk faktörlerinin daha derinlemesine incelenmesi, tanı ve tedavi süreçlerinin kişiselleştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (1).

Bu araştırmada, AD TB'li bireylerin yaş gruplarına göre dağılımını incelediğinde, en fazla olgu sayısının %39,4 ile 60 yaş ve üzeri grupta olduğu görülmüştür. Bu bulgu, tüberkülozun yaşlı popülasyonda önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini düşündürmektedir. Yaşın ilerlemesiyle anemi, kronik böbrek yetmezliği (KBY), diyabet mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve kalp hastalığı, malignite, nörolojik hastalıklar gibi komorbiditelerin sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Bu durum, yaşlı hastaların artan komorbidite yükü nedeniyle tüberküloza yakalanma riskinin yükseldiğini ve hastalığın seyrinin daha komplike olabileceğini desteklemektedir. Literatürde de ileri yaşın, tüberkülozun reaktivasyonu için

önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır. Yaşlı hastalarda semptomların sıklıkla daha hafif ve nonspesifik seyredebildiği ve bunun tanı gecikmelerine yol açabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim tüberküloz, yaşlı popülasyonda enfeksiyonun yeniden aktivasyonu ve hastalığın ilerlemesiyle ilişkilendirilmektedir (1,101).

Araştırmada, katılımcıların %35,2'sine (n=83) HIV testinin yapılmadığı, %64,4'ünün (n=152) test sonucunun negatif olduğu ve yalnızca bir hastanın (%0,4) test sonucunun pozitif olduğu belirlenmiştir. Yüksek oranda HIV testi yapılmamış olması, epidemiyolojik takip açısından önemli bir veri eksikliğini temsil etmektedir. DSÖ'nün 2023 Küresel Tüberküloz Raporu'na göre, 2022'de tüberküloz insidans vakalarının %6,3'ü HIV ile yaşayan bireylerdir ve TB h hâlâ HIV/AIDS'ten neredeyse iki kat daha fazla ölüme neden olmaktadır. Bu bağlamda, çalışmadaki HIV testi yapılmama oranının ulusal ortalamadan daha yüksek olması, özellikle endemik bölgelerde HIV ile ilişkili tüberküloz vakalarının gözden kaçırılması potansiyelini düşündürmektedir (1).

Ayrıca, bu çalışmada hastaların yaş gruplarına göre HIV testi yaptırma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamıştır. 18-44 yaş grubundaki hastaların %20,5'ine test yapılmadığı görülmüştür. Ancak, 60 yaş ve üzeri hastalar arasında HIV testi yaptırmayanların oranının %45,8 gibi kaygı verici düzeyde yüksek olması, bu yaş grubunda ciddi bir tanı açığı olabileceğine işaret etmektedir. HIV enfeksiyonu, tüberküloz riskini önemli ölçüde artıran ve prognozu kötüleştiren kritik bir faktördür. HIV koenfeksiyonunun tüberkülozun seyrini dramatik şekilde kötüleştirmesi ve küresel bir sağlık sorunu olması göz önüne alındığında, bu tanı açığı ciddi halk sağlığı riskleri taşımaktadır.

Bu bulgular, klinisyenlerin daha genç yaş gruplarındaki hastalarda HIV riskinin daha fazla göz önünde bulundurulması veya genç hastaların test talebinde bulunma olasılığının daha yüksek olması ile açıklanabilir. Buna

karşılık, ileri yaş grubundaki belirgin test yapılmama oranı; yaşlı bireylerde HIV açısından risk algısının düşüklüğünden, yaşa bağlı pozitif ayrımcılıktan veya klinisyenlerin tüberkülozlu yaşlı hastalarda HIV birlikteliğini yeterince düşünmemesinden kaynaklanabilir. HIV tanısını atlamak, tüberküloz tedavisinin etkinliğini azaltabilir, ilaç yan etki risklerini artırabilir ve en önemlisi, morbidite ve mortalite oranlarını yükseltebilir. Bu nedenle, tüberküloz tanısı alan tüm hastalara, yaş veya diğer varsayımlardan bağımsız olarak, rutin HIV testi sunulması ve bu alandaki farkındalığın artırılması acil bir gerekliliktir. Bu bulgular, tüberküloz-HIV koenfeksiyonunun etkin yönetimi için kapsamlı ve kapsayıcı tarama stratejilerinin geliştirilmesinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır (1,101).

Bu araştırmada, TB hastalarında temas öyküsü incelendiğinde, katılımcıların önemli bir kısmında (%43,6) herhangi bir temas öyküsü saptanmamıştır. Temas öyküsü bulunan bireylerde ise (%12,7) mikrobiyolojik veya patolojik yöntemler ile tanı koyulmaksızın klinik olarak tanı alma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, bilinen temas öyküsünün tanıya olan katkısını desteklemektedir. Literatürde, TB basilinin yayılımında hane içi ve sosyal çevre temaslarının rolü vurgulanmaktadır. Kalabalık yaşam koşulları ve düşük sosyoekonomik durum hem enfeksiyon hem de hastalık riskini artırmaktadır. Bu nedenle, temas öyküsü takibinin AD TB kontrol programlarında önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir. Geçmiş TB enfeksiyonu öyküsü olan bireylerde klinik tanı oranının %21,4 gibi yüksek bir seviyede olması, latent tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyon potansiyelini vurgulamaktadır. Nitekim, latent TB enfeksiyonunun aktif hastalığa ilerleme riski, yaşam boyu %5-10 olarak belirtilmektedir.

Bu çalışmanın önemli bulgularından biri, temas öyküsü olan bireylerde tedavi sonu ölüm ve tedavi başarısızlığı oranlarının daha düşük olmasıdır. Temas öyküsü olan hiçbir hastada ölüm görülmezken, temas öyküsü bilinmeyen veya olmayan hastalarda ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, temas takibi ve olası koruyucu tedavilerin (INH profilaksisi gibi),

hastalığın kontrolünde ve hasta prognozunun iyileştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, temaslı takibinin sadece hastalığın yayılmasını önlemekle kalmayıp, aynı zamanda hastaların daha erken aşamada teşhis edilmesine ve dolayısıyla tedavi başarısının artmasına da katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (7).

Çalışmaya dâhil edilen 236 bireyin büyük çoğunluğunu (%90,7) yeni tanı almış olgular oluşturmaktadır. Bu bulgu, çalışmanın daha çok yeni teşhis edilen AD TB vakalarına odaklandığını ve Türkiye'deki tanı sistemlerinin yeni olguları yakalamada başarılı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, olguların %3,4'ünün önceden tedavi görmüş, %3'ünün nüks ve %0,4'ünün ise takip dışı kalıp tekrar başvuran olgulardan oluşması, bu grupların tüberküloz kontrol programları için hâlâ yakından izlenmesi gereken önemli hasta popülasyonları olduğunu ortaya koymaktadır.

Türkiye'deki ulusal rehberler, nüks ve takip dışı kalan olgularda tedavi başarısının düşük olduğunu belirtmekte ve bu hasta grupları için hızlı moleküler ilaç duyarlılık testlerinin yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu öneri, ilaç direncinin bu popülasyonlarda daha sık görüldüğü gerçeğiyle ilişkilidir. Çalışmada dirençli AD TB olgusunun (n=16) az ve nüks ile takip dışı olgu sayısının (n=8) az olması nedeniyle bu verilerin karşılaştırılmasının anlamlı olmayacağı düşünüldü.

Bu çalışmada, yeni olguların %6,1'inde malignite AD TB'ye eşlik ederken önceden tedavi görmüş olanlarda bu oranın %12,5'e yükselmesi, nakil gelenlerde %20 gibi daha yüksek oranlara ulaşması da bu durumu desteklemektedir (p=0,006). Bu sonuçlar, geçmiş tedavi öyküsü olan hastalarda malignite gibi komorbiditelerin daha dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve hasta yönetiminin bu risk faktörleri göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (2,28,102).

Bu araştımda en sık saptanan akciğer dışı tüberkuloz formu, %37,3 (n=88) oranıyla toraks dışı lenfadenittir. Bu bulgu, lenf nodu tüberkulozunun ülkemizdeki AD TB formları arasında en sık görülenlerden biri olduğu yönündeki ulusal rehber bilgisiyle uyumludur. Ulusal rehberde plevra tüberkulozunun ilk sırada yer almasına karşın, çalışmamızda toraks dışı lenfadenitin öne çıkması, Manisa bölgesinin demografik özelliklerinin veya üniversite hastanesine başvuran hasta profilinin bir yansıması olabilir. En sık karşılaşılan ikinci form %14 ile plevra tüberkulozu olup, bunu %11,4 ile vertebra kemik-eklem tüberkulozu takip etmektedir.

Çalışmada katılımcıların mikrobiyolojik yöntemlerle tanısı kesinleşmiş hastaların önemli bir kısmına (%55,5; n=131) direnç testi yapılmadığı, test yapılanların ise %37,7'sinde (n=89) sonuçların negatif olduğu saptanmıştır. İzoniazid (INH) direnci %3 (n=7), rifampisin (RIF) direnci %0,4 (n=1) ve diğer ilaçlara karşı direnç %3,4 (n=8) olarak tespit edilmiştir. Diğer ilaçlara karşı direnç grubunda ise streptomisin (SM) %2,1 (n=5) ve INH-SM birlikte %1,3 (n=3) direnç saptanan hastalar yer almaktadır. Direnç testi yapılmama oranının bu kadar yüksek olması, endemik bir bölgedeki tüberkuloz kontrolü açısından ciddi bir eksiklik olarak değerlendirilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü, tüberkuloz tanısı ve rifampisin direncinin hızlı ve güvenilir tespiti için Xpert® MTB/RIF Ultra gibi moleküler testlerin standart hale geldiğini belirtmektedir. Türkiye'de de başlangıçta her tüberkuloz hastasında kültür ve ilaç duyarlılık testi yapılması önerilmektedir. Dirençli suşların ortaya çıkışı, tedavi başarısızlığına, hastalığın yayılmasına ve halk sağlığı yükünün artmasına neden olmaktadır.

Farklı akciğer dışı tüberkuloz formlarına göre direnç testi sonuçları da değişiklik göstermektedir (p=0,020). Plevral tüberkuloz hastalarının %45,5'inde ve toraks dışı lenfadenit olgularının büyük kısmında (%70,5) direnç testi yapılmamışken, vertebra tüberkulozu olgularında test yapılanlarda INH (%7,4) ve RIF (%3,7) direnci saptanmıştır. Miliyer tüberkuloz vakalarında ise test yapılma oranı daha yüksek olup (%60'ında

direnç yok), %4 oranında INH direnci mevcuttur. Bu durum, bu formların tanısal özelliklerinden, yani plevral sıvı veya lenf nodu aspiratlarında basil yükünün düşük olması nedeniyle kültür pozitifliğinin zor elde edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu kısıtlılık, kültür pozitifliği elde edilmedikçe İDT yapılamaması sorununu doğurarak, potansiyel direncin gözden kaçmasına yol açabilmektedir. Kültür pozitifliği elde edilemese dahi, yüksek direnç riski taşıyan bölgelerde veya şüpheli klinik durumlarda moleküler direnç testlerinin (GeneXpert gibi) daha yaygın kullanımının önemi giderek artmaktadır. Bu bulgular, bazı akciğer dışı tüberküloz formlarında ilaç direnciyle karşılaşma olasılığının daha yüksek olduğunu ve tanısal yaklaşımın bu farklılıkları dikkate alması gerektiğini göstermektedir. Rifampisin direncinin %96'sının rpoB genindeki mutasyonlarla ilişkili olduğu ve bazı mutasyonların rifabutin çapraz direncine neden olmayıp rifabutin duyarlılığıyla ilişkili olabileceği bilgisi, yeni tedavi yaklaşımları için umut vadetmektedir. Dirençli suşların erken tespiti, uygun tedavi rejiminin seçimi ve dolayısıyla tedavi başarısı için hayati önem taşır (1,2,94,103).

Çalışmaya katılan bireylerin tedavi sonu durumları incelendiğinde, olguların büyük çoğunluğu (%83,1; n=196) tedaviyi başarıyla tamamlamıştır. Bu oran, DSÖ'nün ilaca duyarlı tüberkülozda (TB) %88 olarak bildirdiği küresel tedavi başarı oranıyla uyumludur. Ancak, olguların %8,1'lik bir kesiminde (n=19) ölüm gerçekleşmiş, %3'ü (n=7) takip dışı kalmış ve %3,8'i (n=9) başka bir merkeze nakil olmuştur. Bu olumsuz sonuçlar, tüberküloz tedavisinde hâlâ karşılaşılan zorlukları ve mortalite riskini ortaya koymaktadır (1). Özellikle ölümle sonuçlanan olguların %52,6'sında santral sinir sistemi semptomlarının görülmesi (p=0,001) ve %42,1'inde BFT bozukluğunun saptanması (p=0,001), bu semptom ve bulguların kötü prognoz göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmadan elde edilen veriler, tüberküloz menenjit gibi SSS tutulumu olan formların yüksek mortaliteyle seyrettiği yönündeki literatür bilgisiyle paralellik göstermektedir. Nitekim, tüberküloz menenjitinde, ilaçların beyin omurilik sıvısına penetrasyonunun sınırlı olması ve beyindeki yıkıcı inflamatuvar yanıtlar nedeniyle prognozun kötü olduğu

bilinmektedir. Ayrıca, kültür pozitifliğinin ölümle sonuçlanan olgularda anlamlı düzeyde daha yüksek olması (%73,7; $p=0,046$), yüksek basil yükünün kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Yüksek basil yükü, hastalığın daha agresif bir şekilde yayılmasına ve patogenezinin daha ciddi olmasına neden olabilmektedir. Bu bulgular, tüberküloz tedavisinde, özellikle SSS tutulumu gibi ciddi klinik tabloları olan hastalarda, hızlı tanı ve agresif tedavi stratejilerinin uygulanmasının hayati önem taşıdığını göstermektedir (103).

Çalışmada AD TB formuna göre hastaların tedavi sonu durumları karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Periton/GİS tüberkülozu ve deri tüberkülozu hastalarında tedaviyi tamamlama oranı %100 gibi yüksek bir seviyede izlenirken, tüberküloz lenfadenit, plevra tüberkülozu ve vertebra tüberkülozu gibi daha yaygın formlarda da başarı oranları sırasıyla %90,9, %88 ve %88,9 gibi yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bunun aksine, miliyer tüberküloz hastalarında tedavi tamamlama oranı %60 ile daha düşük olup, bu grupta %28 oranında ölüm saptanmıştır. En kötü prognoz ise, tedavi tamamlama oranının %30,8 ile en düşük seviyede olduğu tüberküloz menenjitinde izlenmiş, bu hastaların %46,2'si maalesef hayatını kaybetmiştir. Bu bulgular, özellikle menenjit ve miliyer tüberküloz formlarının en ciddi AD TB formları olduğunu ve yüksek mortalite oranlarıyla seyrettiğini açıkça ortaya koymaktadır. Literatürde tüberküloz menenjitinin, mevcut tedavilere rağmen %30-40 oranında mortaliteye sahip olduğu belirtilmiştir. Tüberküloz menenjitinde kan-beyin bariyerinin ilaç penetrasyonunu sınırlaması, beyindeki yıkıcı inflamatuvar yanıtlar ve hidrocefali, vaskülit ve iskemik hasar gibi nörolojik komplikasyonların görülmesi mortaliteyi artırmaktadır. Miliyer tüberkülozda ise, basillerin kan yoluyla tüm vücuda yayılması, çoklu organ yetmezliği riski ve hızlı ilerleme potansiyeli nedeniyle prognoz kötü seyreder. Bu bulguların klinik pratikteki çıkarımları, tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz şüphesi olan her hastada hızlı ve agresif tanısal girişimlerin (örneğin lomber ponksiyon, erken görüntüleme, mikrobiyolojik ve moleküler testler) yapılması gerektiğini göstermektedir. Bu formlarda tedavinin zaman kaybetmeden ve mümkün olan en kısa sürede başlanması hayati önem

taşımaktadır. Bu, sadece hasta hayatını kurtarmakla kalmayacak, aynı zamanda hastalığın uzun vadeli sekellerini ve toplumsal yükünü azaltmaya da yardımcı olacaktır (2,44).

Tüberküloz tanısı alan bireylerin tedaviye başlama süreleri değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğunun (%82,6; n=195) ilk bir ay içinde tedaviye başladığı görülmektedir. Bu bulgu, tanı konulduktan sonra tedaviye erişimin genellikle hızlı olduğunu ve ulusal tüberküloz kontrol programının bu konuda etkin çalıştığını düşündürmektedir. Olguların sadece %2,1'i olsa da altı aydan daha uzun sürede tedaviye başlaması, bazı hastalarda tedaviye erişimde hala gecikmeler yaşandığını göstermektedir. DSÖ'nün ilaca duyarlı tüberkülozda %88 olarak bildirdiği küresel tedavi başarı oranı düşünüldüğünde, erken ve kesintisiz tedaviye başlanması bu başarının anahtarıdır. Bu bulgular, tüberküloz kontrolünde tanı ve tedavi arasındaki gecikme süresinin, hastalığın bulaş zincirinin kırılmasında ve hasta prognozunun iyileştirilmesinde kritik bir rol oynadığını vurgulamaktadır. Gecikmiş tanı, yalnızca tedaviye başlama süresini uzatmakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın ilerlemesine, komplikasyonların gelişmesine ve dolayısıyla tedavi başarısızlığına veya ölüme yol açabilir. Özellikle tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz gibi ciddi AD TB formlarında, tanı ve tedaviye başlamadaki her gecikme, mortalite ve morbidite oranlarını artırmaktadır. Bu nedenle, tüberküloz kontrol programlarının sadece erken tanıyı değil, aynı zamanda tanı sonrası tedaviye hızlı erişimi de sağlaması gerekmektedir. Tanı gecikmelerinin ardında yatan nedenler (örneğin, nonspesifik semptomlar, sağlık hizmetlerine erişim sorunları, mali bariyerler) belirlenmeli ve bu engellerin kaldırılmasına yönelik stratejiler geliştirilmelidir (1,103).

Çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda (%92,8; n=219) standart dördüncü tedavi rejimi olan HRZE ile tedaviye başlandığı görülmüştür. Bu oran, Türkiye'de ilaca duyarlı tüberküloz tedavisinde tercih edilen rejimin iki ay HRZE ve ardından dört ay HR devam fazı olduğunu belirten ulusal rehber ve uluslararası kılavuzlarla uyumludur. Başlangıç tedavi süresi incelendiğinde,

bireylerin %75'inin (n=177) iki ay süreyle tedavi aldığı, %13,6'sında (n=32) ise üç aylık tedavi uygulandığı saptanmıştır. Bu durum, yoğun faz tedavisinin genellikle rehberlere uygun olarak yürütüldüğünü göstermektedir.

İdame tedavi rejimleri açısından bakıldığında, hastaların büyük çoğunluğunun (%83,9; n=198) HR (İzoniyaizid ve Rifampisin) rejimi ile tedavi edildiği belirlenmiştir. Toplam tedavi süreleri incelendiğinde ise en sık görülen idame tedavisi süresinin %32,6 (n=77) ile dört ay olduğu, bunu %22,5 (n=53) ile yedi ay ve %15,3 (n=36) ile 10 aylık tedavilerin takip ettiği görülmektedir. Ulusal rehber, çoğu akciğer dışı tüberküloz formu için altı aylık tedaviyi yeterli kabul etmekle birlikte, perikard tüberkülozu, osteomyelit ve miliyer tüberkülozda 9-12 ay; santral sinir sistemi tüberkülozunda ise en az 12 ay tedavi önermektedir. Bu çalışmada yedi ay ve 10 ay üzeri tedavi alan hasta oranlarının toplamda %35'e yaklaşması, çalışma merkezinin üniversite hastanesi olması nedeniyle özellikli olguların yoğunlaşmasına bağlı olması ile açıklanabilir. Ancak, rehber ile uyumsuz tedavi uygulanan (%6,4) veya tedavi süresi bilinmeyen (%5,5) hasta oranları, tedavi protokollerine tam uyumun sağlanamadığı küçük bir grubu işaret etmektedir. Bu durum, sadece tedaviye erişimde aksama ile açıklanamayacağından kayıt tutmada da bazı eksikliklerin olabileceğini düşündürmektedir (2,94).

Ateş, kilo kaybı, halsizlik ve gece terlemesi, tüberkülozda "sistemik semptomlar" veya daha spesifik olarak "B semptomları" olarak tanımlanır. Çalışmada, bu semptomların varlığı ile yaş, cinsiyet, akciğer dışı TB formu, tanı alana kadar geçen süre ve tedavi sonu sağlık durumu gibi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde, fizik muayenenin olağan olma durumu ile yaş, cinsiyet, tanı alana kadar geçen süre ve tedavi sonu sağlık durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). Bu bulgular, sistemik semptomların AD TB'nin farklı demografik veya klinik özelliklerine sahip hasta gruplarında benzer oranlarda görülebileceğini düşündürmektedir. Literatürde, AD TB'nin semptomlarının tutulan organa göre değiştiği ve bazı hastalarda hiç semptom

veya fizik muayene bulgusu olmayabileceği belirtilmiştir. Özellikle immün sistemi baskılanmış veya yaşlı hastalarda semptomların silik seyrettiği ve fizik muayene bulgularının spesifik olmayacağı vurgulanmıştır. Bu durum, AD TB tanısında gecikmelere yol açabilmekte ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir (2,77,79).

Çalışmada solunum semptomlarının erkeklerde (%35,5) kadınlara (%18,5) göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0,007$). Bu bulgu, AD TB’de dahi erkek hastalarda solunum sistemi şikâyetlerinin daha sık görüldüğünü düşündürmektedir. Cinsiyet ile solunum sistemi fizik muayene bulguları arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). Erkeklerde bu oran (%32,9) kadınlara (%13,2) göre daha yüksektir. Bu bulgular, tüberkülozun akciğer tutulumu ile ilişkili olarak erkeklerde daha belirgin klinik bulgulara yol açtığını düşündürmektedir. Solunumsal semptomların en sık 0-1 ayda (%40,3) görülmesi ve bu durumun erken tanıyla ilişkili olması ($p=0,002$), hastaların belirgin semptomlar nedeniyle sağlık kuruluşuna daha erken başvurduğuna işaret etmektedir (19,99).

Lenfadenopati semptomları ve fizik muayene bulguları ise cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,002$ ve $p=0,004$). Kadınlarda hem LAP şikâyeti ile hastaneye başvurma oranı (%49,7) hem de fizik muayenede LAP saptanma oranı (%48,3) erkeklere (%28,2) göre anlamlı derecede daha yüksektir. Bu bulgu, toraks dışı lenfadenitin kadınlarda belirgin şekilde daha sık saptanmasına bağlanmıştır.

Çalışmada LAP varlığı ile tedavi sonu sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,003$). Tedaviyi tamamlayanların %45,9’unda LAP görülürken, ölümle sonuçlanan olguların hiçbirinde LAP izlenmemiştir. Bu bulgu LAP tüberkülozunun genellikle iyi prognozlu bir form olduğunu ve tedaviye olumlu yanıt verdiğini desteklemektedir. Ancak, sadece klinik ve patolojik bulgular ile tedavi başlanan, ancak sonradan tüberküloz

olmadığı düşünölen hastaların %60'ında LAP saptanması, granömatöz reaksiyon ile seyreden diğör hastalıklarla da ayırıcı tanının öneminii vurgulamaktadır (24,26,41,64,104).

Çalışmada yaş ile plöretik göğüs ağrısı semptomu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$). Plevral göğüs ağrısı, 45-59 yaş grubunda (%12,7) ve 18-44 yaş grubunda (%5) daha sık görölürken, 60 yaş ve üzeri grupta belirgin şekilde düşük (%1,1) saptanmıştır. Bu bulgu, genç ve orta yaş grubundaki hastaların, tüberküloz plöreziye bağılı inflamatuvar yanıtları daha belirgin deneyimlemesiyle ilişkili olabilir. Tüberküloz plörezisi, tipik olarak akut veya subakut semptomlarla kendini gösteren ve göğüs ağrısı gibi tipik bulgulara sahip olan bir AD TB formudur (19,99).

Vakalarımızın % 5,5'ini oluşturan tüberküloz menenjitii olgularında SSS semptomları ve bulgularının analizi, AD TB'nin en kritik tablolarından biri hakkında önemli sonuçlar vermektedir. SSS semptom varlığı ile tanı alana kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,001$). Tanısını bir aydan kısa sürede alan hastaların %20,8'inde SSS semptomları mevcutken, tanı süresi uzadıkça bu oranın azaldığı (altı ay ve üzeri grupta %0) belirlenmiştir. Bu sonuçlar, SSS tüberkülozunun genellikle erken dönemde belirgin nörolojik semptomlarla ortaya çıktığını ve hızlı tanı koyulabildiğini düşöndürmektedir. Çalışmada, tedavi sonu sağlık durumu ile SSS semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanması ($p=0,001$), özellikle öölümle sonuçlanan olguların %52,6'sında SSS enfeksiyonlarına ait olabilecek semptomların olması ve %57,9'unda SSS enfeksiyonlarına ait fizik muayene bulgularının görölmesi, bu semptomların kötü prognozün güçlü bir habercisi olduğunu düşöndürmektedir. Literatürde, tüberküloz menenjitinin tüm aktif TB vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturduğu ve mevcut tedavilere rağmen %30-40 gibi yüksek bir mortaliteye sahip olduğu belirtilmiştir. Bu durum, SSS tüberkülozunun ciddiyetini ve hızlı tanı ile agresif tedavinin hayati öneminii vurgulamaktadır (44,47,55).

Bu araştırmada hastaların %9,3'ünde gastrointestinal sistem (GİS) semptomları saptanmıştır. Yaş ile GİS semptomlarının görölme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış ($p=0,032$); 18-44 yaş ve 45-59 yaş gruplarında GİS semptomları daha sık görölürken, 60 yaş ve üzeri grupta bu oran belirgin şekilde düşüktür. Bu bulgu, genç yaş grubundaki hastalarda GİS tutulumunun daha belirgin klinik semptomlarla seyredebileceğini düşündürmektedir. Genitoüriner sistem (GÜS) semptomları açısından ise yaş, cinsiyet ve diğeri demografik faktörlerle anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu durum, GÜS tüberkülozunun sıklıkla asemptomatik veya sinsi seyretme eğiliminde olduğunu gösteren literatürle uyumludur (9,33,38,77).

Kemik-eklem semptomları ile tanı alana kadar geçen sürenin uzun olması arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,011$). Tanıyı ilk ay içinde alan hastaların yalnızca %6,9'unda kemik-eklem semptomları mevcutken, bu oran tanı süresi altı ay ve üzeri olan hastalarda %28,6'ya yükselmektedir. Fizik muayene bulguları da benzer bir eğilim göstermekte olup, kemik-eklem bulgularının geç tanı alan olgularda daha sık saptandığı belirlenmiştir ($p=0,003$). Bu bulgular, kemik-eklem tüberkülozunun (özellikle Pott hastalığı ve tüberküloz artriti) genellikle sinsi başlangıçlı olduğunu, semptomların ve klinik bulguların yavaş geliştiğini ve bu nedenle tanıda belirgin bir gecikme yaşandığını düşündürmektedir. Literatürde de kemik tüberkülozunun tanısının zor olduğu ve etkilenen doku örneklerinin elde edilmesinin güç olduğu belirtilmiştir. Özellikle Pott hastalığında gecikmiş tanı, spinal kord basısı gibi ciddi komplikasyonlara ve nörolojik defisitlere yol açabilmektedir (42,79,105).

Çalışmada, deri tüberkülozu semptomlarının tanıda gecikmelerle anlamlı bir ilişki içinde olduğu saptanmıştır ($p=0,030$). Tanıyı ilk ay içinde alan hiçbir hastada dermatolojik semptomlar gözlenmezken, tanı süresi uzadıkça bu semptomların görölme oranı artmaktadır. Bu bulgu, deri tüberkülozunun diğeri

birçok dermatolojik hastalığı taklit edebilen sinsi bir yapıda olduğunu ve bu durumun tanısal süreci zorlaştırdığını desteklemektedir. Bu nedenle, tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde atipik deri lezyonları olan hastalarda ayırıcı tanıda tüberkülozun da düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır (2,41,106).

Genitoüriner sistem, deri ve diğer fizik muayene bulguları ile demografik ve klinik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması ($p>0,05$) dikkat çekicidir. Bu durum, bu bölgelerin tüberküloz tutulumlarının daha nadir veya nonspesifik fizik muayene bulguları ile seyrettiğini göstermektedir. Genitoüriner tüberkülozun asemptomatik seyredebilme potansiyeli ve deri tüberkülozunun çeşitli klinik formlarda kendini gösterebilmesi, fizik muayenede belirgin patolojik bulguların gözden kaçmasına neden olabilir

Çalışmada akciğer dışı tüberküloz formlarında başvuruda laboratuvar testlerinin olağan olması durumu toraks dışı lenfadenit (%26,1) ve genitoüriner tüberküloz (TB) (%30,8) gibi formlarda daha yüksek oranlarda saptanmışken, plevra TB'de %9,1, miliyer TB'de %4 ve diğer bazı formlarda hiç saptanmamıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). Bu durum, bazı AD TB formlarının daha sistemik inflamatuvar yanıtlarla seyrettiğini, bazılarının ise laboratuvar bulgularına yansımayan lokalize veya sinsi seyirli olabileceğini düşündürmektedir.

Anemi sıklığı yaş gruplarına göre incelendiğinde, yaş ilerledikçe görülme sıklığının arttığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,029$). 18-44 yaş grubunda %35 olan anemi oranı, 60 yaş ve üzeri hastalarda %53,8'e yükselmektedir. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise beklenenin aksine erkeklerde anemi oranı (%58,8) kadınlara (%40,4) göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p=0,006$). Anemi varlığı, akciğer dışı tüberküloz formlarına göre de anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$). En yüksek anemi oranı %100 ile vertebra dışı

kemik-eklem tüberkülozunda görülürken, en düşük oranlar deri TB (%16,7) ve toraks dışı lenfadenit (%25) formlarında saptanmıştır. Bu bulgular, tüberkülozun yaygın ve sistemik formlarında aneminin daha sık görüldüğünü, kronik hastalık anemisi ile uyumlu olabileceği ve şiddetinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Sedimentasyon yüksekliği ile de vertebra dışı kemik-eklem TB (%100) ve vertebra kemik-eklem TB (%96,3) grubunda anlamlı olarak fazla saptanırken ($p=0,001$), deri TB'si olan hastalarda sedimentasyon yüksekliği hiç gözlenmemiştir. Bu durum, eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz reaktanlarının, özellikle yaygın inflamasyon veya doku yıkımı ile seyreden AD TB formlarında daha belirgin yükseldiğini göstermektedir.

Akciğer dışı tüberküloz formları ile karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği arasındaki ilişki incelendiğinde, en fazla görüldüğü grupların sırasıyla miliyer TB (%48), periton/GİS TB (%41,2), vertebra kemik-eklem TB (%29,6) ve plevra TB (%27,3) olduğu belirlenmiştir. Buna karşın toraks dışı lenfadenit (%6,8), menenjit TB ve vertebra dışı kemik-eklem TB gruplarında KCFT yüksekliği nadir ya da hiç gözlenmemiştir. Akciğer dışı tüberküloz formları ile KCFT yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Bu bulgu, özellikle miliyer ve periton/GİS TB gibi yaygın veya sistemik inflamasyonla seyreden formlarda karaciğer tutulumunun veya karaciğer enzimlerinde yükselmenin daha sık görüldüğünü düşündürmektedir. Miliyer tüberkülozda karaciğer tutulumunun sık görüldüğü ve fiziksel bulgularda batında hassasiyet, hepatomegali, sarılık gibi belirtilerin saptanabileceği ulusal rehberde de belirtilmektedir (2,67,72,98).

Böbrek fonksiyon testleri (BFT) bozukluğu ile yaş grupları arasındaki ilişki incelendiğinde, 18-44 yaş grubunda %1,3, 45-59 yaş grubunda %14,3 ve 60 yaş ve üzeri bireylerde %19,4 oranında BFT bozukluğu saptanmıştır. BFT bozukluğunun yaşla birlikte anlamlı şekilde arttığı görülmüştür ($p=0,001$). Bu durum, yaşlı popülasyonda kronik böbrek hastalıkları gibi komorbiditelerin

daha yaygın olması nedeni ile sürpriz değildir. Ancak BFT bozukluğu tedavi sonu sağlık durumunu anlamlı olarak etkilemektedir ($p=0,001$). Tedaviyi tamamlayan hastalarda BFT bozukluğu %9,7 oranında iken, ölümle sonuçlanan vakalarda bu oran %42,1 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, BFT bozukluğunun kötü prognoz göstergesi olabileceğini ve tüberküloz hastalarında böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Genitoüriner tüberkülozun, obstrüktif üropati, hidronefroz ve böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açabileceği belirtilmiştir (2,9,70,77,95).

Akciğer dışı tüberküloz formları ile ADA yüksekliği arasındaki ilişki incelendiğinde, en sık plevra TB (%18,2) ve sonrasında periton/GİS TB olgularında (%5,9) görülmüştür. Diğer hiçbir formda ADA yüksekliği gözlenmemiştir. ADA yüksekliği ile TB formları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Bu bulgu, ADA yüksekliğinin özellikle plevra ve periton tüberkülozu için anlamlı bir biyobelirteç olması ile ilgilidir. Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, plevra sıvısında ADA > 45 IU/L bulunmasının tanısal açıdan değerli olduğunu belirtmektedir. Periton tüberkülozu için ise, periton asit sıvısında ADA eşik değerinin 39 IU/L olarak alındığında yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği vurgulanmaktadır. Bu durum, ADA'nın her iki seröz zar tutulumunda da güçlü bir gösterge olduğunu işaret etmektedir (34).

Tedavi sonu sağlık durumu ile Quantiferon pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). 'Tüberküloz değil' olarak sonuçlanan hasta grubunda %20 oranında Quantiferon pozitifliği gözlenirken, tedaviyi tamamlayan hastalarda bu oran yalnızca %0,5 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, Quantiferon testinin aktif tüberküloz hastalarında pozitiflik oranının düşük olduğunu ve özellikle tüberküloz olmayan bireylerde yalancı pozitiflik veya latent tüberkülozun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde de tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testleri gibi testlerin yetişkinlerdeki aktif tüberküloz

tanısında önerilmediği, ancak latent tüberküloz enfeksiyonunda kullanıldığı ve aktif TB hastalığını dışlamadığı belirtilmiştir. Dolayısıyla, Quantiferon testinin aktif tüberküloz tanısında tek başına yeterli bir test olmadığı, ancak latent tüberküloz enfeksiyonu taramasında önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (2,79).

Olgulardan alınan örneklerde aside dirençli basil (ARB) boyamalarının pozitifliği, miliyer tüberküloz (%48) ve genitoüriner tüberküloz (%30,8) gibi yaygın formlarda daha yüksek oranlarda görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi ve tüberküloz tanı yöntemlerine yönelik bazı yayınlarda, ARB yayma mikroskopisinin, düşük basil yükü nedeniyle akciğer dışı tüberküloz örneklerinde duyarlılığının düşük olduğunu belirtmektedir. Bu durum, çalışmamızda ARB pozitifliğinin diğer faktörlerle anlamlı bir ilişki göstermemesini açıklayabilir (2,74).

Örneklem yapılarak tüberküloz kültürü gönderilebilen olgularda (n=118), en yüksek kültür pozitifliği deri TB (%83,3) ve miliyer TB (%76) olgularında izlenirken, toraks dışı lenfadenit olgularında pozitiflik %33 düzeyindeydi (p=0,012). Bu bulgu, miliyer tüberküloz gibi yaygın formlarda veya cilt tüberkülozu gibi örnek alınmasının kolay olduğu formlarda kültürde üremenin daha sık olduğunu göstermektedir. Olgu tanımına ve tedaviye başlama süresine göre kültür pozitifliğinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur (p=0,047 ve p=0,001). Kültür pozitifliği olan hastalarda tanı sonrası ilk ayda tedavi başlanma oranı daha yüksek oranı daha yüksek iken, tedavide gecikme yaşanan olgularda kültür pozitifliği daha düşük oranlarda görülmüştür. Bu bulgu, kültür pozitifliğinin hem tanının doğrulanmasında hem de tedaviye başlanma sürecinde belirleyici bir parametre olduğunu ortaya koymaktadır.

Tedavi sonu sağlık durumu ile kültür pozitifliği arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,046). Kültür pozitifliği, ölenlerde (%73,7) ve takip dışı kalanlarda (%57,1), tedaviyi tamamlayanlara göre (%48,5) daha yüksek

saptanmıştır. Bu veriler, kültür pozitifliğinin yüksek basil yükü ile ilişkili olduğunu ve hastalığın ciddiyeti açısından önemli bir gösterge olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Akciğer dışı tüberküloz formu ile PCR pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,012$). PCR pozitifliğinin en sık görüldüğü gruplar; vertebra dışı kemik-eklem TB (%66,7), miliyer TB (%56) ve vertebra kemik-eklem TB (%48,1) idi. Buna karşın plevra TB olgularında PCR pozitifliği %9,1 oranında saptanmıştır. Moleküler tanı yöntemleri, tüberküloz tanısında hızlı sonuç verme avantajı sunmakta ve özellikle düşük yoğunlukta basil içeren örneklerde veya kültürün uzun sürdüğü durumlarda tanıya önemli katkı sağlamaktadır. Xpert® MTB/RIF Ultra gibi moleküler testlerin, düşük basil yükü olan örneklerde ve AD TB'de mikroskopiye göre daha başarılı sonuçlar verdiği ve rifampisin direncini hızlıca tespit edebildiği belirtilmiştir (2,74,82,107).

Cinsiyet ile patolojik tanı arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,041$). Kadınlarda (%49,7), erkeklere (%35,3) göre daha yüksek oranda patoloji pozitifliği tespit edilmiştir. Bu bulgunun, kadınlarda toraks dışı lenfadenitin daha sık görülmesi ve bu formda öncelikle LAP'a neden olan diğer patolojilerin araştırılması için eksizyondan ziyade tru-cut biyopsi alınması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Zira histopatoloji lenf nodu tüberkülozunun tanısında önemli bir rol oynamaktadır. Akciğer dışı tüberküloz formu ile patoloji arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). En yüksek pozitiflik oranı toraks dışı lenfadenit (%70,5) formunda görülmüştür. Buna karşın deri TB (%16,7) ve genitoüriner TB (%30,8) gibi bazı formlarda patoloji ile tanı alma düşük oranlarda kalmış olup menenjit TB'de ise hiç gözlenmemiştir. Tüberküloz tanısında, biyopsi materyalinde granülomatöz inflamasyon görülmesi, özellikle kazeifiye nekroz içermesi, TB ile uyumlu histopatolojik bulgu olarak kabul edilir. Ancak granülomatöz reaksiyona birçok hastalığın neden olabildiği ve kazeifikasyon nekrozunun tüberkülozun patolojik tanısında patognomonik olmadığı da

vurgulanmaktadır. Tanı aldıktan sonra tedaviye başlama süresinin uzun olması ile tanının patolojik yöntemler ile koyulması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,003$). 0-1 ay içinde tedavi başlananlarda pozitiflik oranı %39,5 iken, bu oran altı ay ve üzeri sürede tedaviye başlananlarda %100 olarak izlenmiştir. Tedavi sonu sağlık durumu ile tanının patolojik yöntemler ile koyulması arasında da anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,009$). Tedaviyi tamamlayan hastalarda patoloji pozitifliği %48 oranındayken, ölümlle sonuçlanan hastalarda bu oran %10,5'e düşmekteydi. Bu durum, patolojinin tanısız değerine rağmen sonuçların geç elde edilmesinin tanı sürecinde gecikmeye yol açabileceğini ve bunun prognozu da etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Radyolojik bulgu varlığı vertebra tüberkülozu (%37) ve tüberküloz menenjit (%23,1) olgularında radyolojik bulgu varlığı beklendiği üzere sıktır ($p=0,001$). Özellikle vertebra TB ve menenjit TB gibi formlarda radyolojik değerlendirmenin tanıda önemli katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Vertebra tüberkülozunda oluşan spesifik radyolojik görünüm, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntülemelerin pek çok yöntemden daha hızlı ve güvenilir bilgi verdiği belirtilmektedir. Tüberküloz menenjitinde ise bazal sisternal ve meningeal tutulum, beyin enfarküsü, hidrosefali ve tüberkülomların görüldüğü ve kontrastlı MRG veya BT'nin hastalığın ilerleyişini izlemek için önemli olduğu ifade edilmiştir. Bu nedenle, sistemik veya spinal tüberküloz şüphesinde radyolojik görüntüleme yöntemleri öncelikli olarak düşünülmelidir (2,24,44,47).

Çalışmada tüberküloz temas öyküsü ile sadece klinik bulgular ile tanı alma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0,020$). Temas öyküsü olan bireylerde klinik tanı oranı (%6,7), olmayanlara (%4,9) göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, bilinen temas öyküsünün sadece klinik bulgular ile tanı koyma olasılığını artırdığını düşündürmektedir. Daha önce tüberküloz geçirmiş olan bireylerde ise bu oran %21,4'tür. Bu bulgular,

temas öyküsünün ve geçirilmiş TB enfeksiyonunun klinik bulgular ile tanı koyulmasını etkileyen önemli faktörler olabileceğini göstermektedir.

Herhangi bir komorbidite varlığının yaş gruplarına göre varlığı incelendiğinde, 60 yaş ve üzeri grupta (%74,2) anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Yan etki yaşamayan bireylerde komorbidite oranı %63 iken, yan etki yaşayanlarda bu oran %44,5'tir ($p=0,009$). Yan etkinin ortaya çıkma süresi de komorbidite ile anlamlı ilişkilidir ($p=0,016$). Özellikle ilk iki hafta içinde yan etki gelişenlerde komorbidite oranı %70'tir. Bu ilginç bulgu, komorbiditesi olan bireylerin daha sık sağlık kontrolü yaptırması, dolayısıyla yan etkilerin daha erken fark edilmesi ile açıklanabilir. Bu bulgular komorbiditesi olan bireylerde uzun süreli ve düzenli takibinin önemini akla getirmelidir. Genel olarak komorbiditeler, tüberkülozun seyrini ve tedavisini etkileyen önemli faktörler olup, bu bulgular hasta yönetiminde kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır (2,102,103).

Bu araştırmada katılımcıların %65,7'sinde ($n=155$) herhangi bir yan etki gelişmediği saptanmıştır. Yan etki görülen bireylerin çoğunluğu tedavinin erken döneminde (% 49,4; $n=40$) ilk iki haftada, % 43,2'si ($n=35$) iki ile sekiz hafta arasında yan etki yaşamıştır. Bu bulgu, yan etkilerin genellikle tedavinin ilk üç ayında görüldüğü yönündeki ulusal rehber bilgisiyle uyumludur. İlaç değişikliği yapılan hasta oranının düşük olması (%8,1; $n=19$), tedavi yan etkilerinin büyük oranda yönetilebildiğini veya minör düzeyde kaldığını düşündürmektedir. Ancak rehber ile uyumlu tedavi alan hastalarda yan etki görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ($p=0,008$) bulgusu, ilk bakışta çelişkili gibi görünmektedir. Bu durum, rehberlere uygun tedavi rejimlerinin daha yoğun ilaç kombinasyonları içerebilmesi ve dolayısıyla daha fazla yan etki riskini beraberinde getirmesiyle açıklanabilir. Bu bulgu, komorbiditesi olan hastaların ilaç değişikliğine daha az ihtiyaç duyması (%15,8) bulgusuyla birlikte ele alındığında, yan etkilerin yönetimi konusunda ek bir sorgulama alanı oluşturmaktadır. Alerjik reaksiyonların rehber ile uyumsuz tedavi alan

hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanması (%42,9, $p=0,005$) ve hiperüriseminin ilaç değişikliği yapılan hastalarda daha sık görülmesi ($p=0,001$), tedavi yönetiminde bireysel faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (2,94).

Yan etki zamanlamasına göre komorbiditelerin varlığı değerlendirildiğinde, ilk iki haftada yan etki yaşayanların %40'ında, iki ile sekiz hafta arasında yan etki yaşayanların %40'ında HT ve kalp hastalığı mevcuttu buna karşılık sekiz hafta üzeri yan etki gelişenlerde ise hiç HT ve kalp hastalığı gözlenmedi ve bu fark anlamlıydı ($p=0,038$). İlaç değişikliği yapılan hastalarda HT ve kalp hastalığı oranı %52,6 iken, ilaç değişikliği yapılmayanlarda bu oran %26,7 olarak bulunmuştur ($p=0,031$). Bu bulgular, ileri yaş ve eşlik eden hipertansiyon ve kalp hastalığı olan tüberküloz hastalarında erken dönemde yan etkilerin ortaya çıkabileceği ve tedavi sürecinin daha karmaşık seyredebileceğini net bir şekilde ortaya koymaktadır. Özellikle ilaç yan etkileri ve tedavi değişiklikleri açısından bu popülasyona daha dikkatli yaklaşılması gerekmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) varlığı ile tedavi sonu sağlık durumu arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,001$). Tedaviyi tamamlayanlarda KBY oranı %4,1 iken, ölümle sonuçlanan hastalarda bu oran %26,3'e yükseldi. Bu bulgular, KBY'nin özellikle ileri yaşta daha sık görüldüğünü ve tüberküloz hastalarında mortalite ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermektedir.

Malignite ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise erkeklerde malignite oranı (%12,9) kadınlara (%3,3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,007$). Olgu tanımına göre değerlendirildiğinde, yeni olgularda malignite oranı %6,1 iken, önceden tedavi görmüş olgularda bu oran %12,5, nakil gelenlerde ise %20 olarak saptanmıştır. Bu durum, malignitenin özellikle ileri yaşta ve erkek cinsiyette daha sık görüldüğünü ve tüberküloz ile birlikte eşlik edebileceğini göstermektedir. Yeni saptanan tüberküloz hastalarında altta yatan bir malignitenin immün sistemi

baskılayarak tüberküloz reaktivasyonunu tetikleyebileceği de akılda tutulmalıdır (31,105).

Tedavi sonu sağlık durumu ile komorbid nörolojik hastalıklar arasında da anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,015$). Tedaviyi tamamlayan hastalarda nörolojik hastalık oranı %3,6 iken, ölen hastalarda bu oran %21,1 ve nakil olanlarda %11,1 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, nörolojik hastalıkların özellikle rehber dışı veya eksik tedavi alan bireylerde daha sık görüldüğünü ve bu hastalıkların mortalite ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

İdame rejiminde yan etki gelişimi ile ilişkisi incelendiğinde, HR rejimi alan hastaların %32,3'ünde yan etki görülürken, HR+kinolon kullanan hastaların tümünde (%100) yan etki görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$). Bu durum, kinolonların tüberküloz tedavisinde daha yüksek bir yan etki yüküne sahip olduğunu veya bu kombinasyonların daha ciddi vakalarda kullanıldığını düşündürmektedir. Rehber dışı uygulamaların hastaların yan etki yaşama olasılığını ciddi oranda artırdığı da bu sonuçlarla desteklenmektedir. Yan etki gelişimi ile ilaç değişikliği gereksinimi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). İlaç değişikliği yapılanların tamamında (%100) yan etki gelişimi görülürken, yan etki gelişenlerin %28,6'sında ilaç değişikliği yapılmadan devam edilebilmiştir. Bu durum, yan etkilerin tedavi yönetimini ve sürdürülebilirliğini doğrudan etkilediğini ancak her yan etki durumunda ilaç değişikliğinin gerekmeyebileceğini ortaya koymaktadır.

Alerjik reaksiyon gelişimi ile başlangıç rejimi tedavi süresi ve rehberlere uyumsuz tedavi rejimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,005$). Rehber ile uyumsuz tedavi alanlarda alerjik reaksiyon oranı %42,9 gibi oldukça yüksek saptanmıştır. Rehberlere uyumun alerjik reaksiyon riskini azaltmada kritik bir rol oynadığı bu veri ile desteklenmiştir. Alerjik reaksiyonların genellikle tedavinin erken döneminde (ilk 8 hafta içinde) ortaya çıktığı görülmüştür. Bu durum, hipersensitivite reaksiyonlarının ilaca karşı

başıklık sisteminin hızlı yanıtıyla ilişkili olduğu yönündeki literatür bilgisiyle uyumludur. İlaç değişikliği yapılan hastalarda alerjik reaksiyon oranının (%6,4) ilaç değişikliği yapılmayanlara (%6,9) göre daha düşük olması ($p=0,014$) gibi çelişkili görünen bulgular, alerjik reaksiyonların ciddi yan etkiler olması nedeniyle ilaç değişikliğinin kaçınılmaz olduğunu ve ilaç değişikliği yapılan grubun bu tür reaksiyonlar açısından bir seçimden geçtiğini düşündürmektedir. Tüberküloz ilaçlarına karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının, tedavinin kesilmesini gerektiren majör yan etkiler arasında yer aldığı belirtilmiştir, bu da bu bulguların klinik önemini pekiştirmektedir (2,95,108).

Yan etkiler arasında en sık görülen yan etki hepatotoksisitedir. Çalışmaya katılan hastalarda idame tedavi rejimi ile hepatotoksisite ile arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,039$). Özellikle rehber ile uyumsuz tedavi rejimleriyle tedavi edilen hastalarda hepatotoksisite oranı %66,7 olarak belirlenmiştir. İdame tedavi süresi de hepatotoksisite gelişme riski açısından anlamlı görülmüştür ($p=0,048$). Özellikle 10 ay tedavi süresi olan hastalarda hepatotoksisite oranı %25 iken, dört aylık tedavi süresi olanlarda bu oran %11,7 idi. Bu bulgular, standardize edilmiş ve rehberlere uygun tedavi rejimlerinin hepatotoksisite riskini azaltmada kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca uzun süreli maruziyetin karaciğer hasarı riskini artırdığını göstermektedir. Yan etki gelişim zamanı ile hepatotoksisite arasında çok güçlü bir ilişki görülmüştür ($p=0,001$). Yan etki görülen hastalarda ilk iki hafta içinde olanlarda %40, iki ile sekiz hafta arasında başlayanlarda %54,3 ve sekiz hafta sonrasında başlayanlarda %66,7 oranında hepatotoksisite saptanmıştır. Bu bulgu, hepatotoksisitenin tüberküloz tedavisinde geç dönemlerde de ortaya çıkabileceğini ve uzun süreli, dikkatli karaciğer fonksiyon takibinin önemini vurgulamaktadır. Tedavi sonu sağlık durumu ile hepatotoksisite gelişimi arasında da anlamlı fark vardı ($p=0,008$). Tedaviyi tamamlayan hastalarda hepatotoksisite oranı %14,3 iken, nakil olanlarda bu oran %55,6 olarak saptanmıştır. Özellikle INH, PZA

ve RIF gibi tüberküloz ilaçlarının hepatotoksisiteye neden olabileceği ve bazı koşullarda ilaçların kesilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Görme kaybı ile idame tedavi rejimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). Rehber ile uyumsuz idame tedavisi uygulanan hastaların %33,3'ünde ($n=1/n=3$) görme kaybı görülürken, HR tedavisi alanlarda bu oran %0,5 idi. Bu durum, rehber dışı rejimlerin görme kaybı riskini artırabileceğini göstermektedir. Ancak rehber dışı rejim grubundaki hasta sayısının az olması nedeniyle bulguların genellenebilirliği sınırlı olabilir. Yan etki zamanı ile görme kaybı arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0,009$). Yan etkilerin iki ile sekiz hafta arasında başladığı hastaların %5,7'sinde görme kaybı gelişirken, diğer zaman dilimlerinde böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Bu bulgu, etambutole bağlı optik nöropatinin genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıktığı klinik gözlemleriyle uyumludur. İlaç değişikliği yapılan hastalarda görme kaybı yalnızca %1,5 oranında görülmesine rağmen, tüm hasta grubunu kapsamaması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$). Ancak görme kaybı yaşayan olgu sayısı ($n=2$) az olduğundan bu veriler ile bir genelleme yapılamayacağı bilinse de etambutole bağlı optik nöropati, geri dönüşümsüz olabileceği için dikkat çekilmesi uygun görülmüştür. Optik nöropatide erken tanı ve müdahale hayati önem taşır. Görme kaybı geliştiğinde ilacın hemen kesilmesi ve oftalmolojik konsültasyonun sağlanması gerekmektedir (2,95,102)

İşitme kaybı ile idame tedavi rejimi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p=0,001$). HR+kinolon kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda işitme kaybı %33,3 ($n=1/n=3$) oranında görülürken, HR rejimi ile tedavi edilenlerde bu oran %0,5 ($n=1/n=197$) idi. Yan etki zamanı ile işitme kaybı gelişimi de anlamlı ilişkiliydi ($p=0,001$), yan etkilerin sekiz haftadan sonra başladığı hastalarda işitme kaybı görülme oranı %33,3 olarak saptanmıştır. Ancak işitme kaybı yaşayan olgu sayısı ($n=2$) az olduğundan bu veriler ile bir genelleme yapılamayacağı bilinse de bu bulgular, kinolonların tüberküloz tedavisinde işitme kaybı riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

Aminoglikozitler gibi bazı antitüberküloz ilaçların ototoksisiteye neden olduğu ve bu riskin yaşlı hastalarda daha fazla olduğu bilinmektedir. Ancak bu bulgular, aminoglikozitler harici tüberküloz tedavisinde kullanılan kinolonlar gibi bazı ilaç rejimlerinin de işitme kaybı riskini artırabileceğini göstermektedir. Bu nedenle hastaların bilgilendirilmesi ve düzenli kontrol muayenelerinde ayrıntılı anamnez alınması büyük önem taşımaktadır (85,95).

Akut böbrek yetmezliği (ABY), trombositopenik purpura ve artralji gelişimi, yan etki gelişen 81 hastada her biri sadece bir hastada görüldüğü için istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar örneklem yetersizliği sebebiyle değerlendirilme dışı bırakıldı. Tüm bunlara rağmen ABY'nin tüberküloz tedavisinin seyrinde nadir ancak ciddi bir komplikasyon olduğu, özellikle kötü prognozlu vakalarla ilişkili olması ve tüberküloz tedavisinde kullanılan bazı ilaçların (örn. aminoglikozitler, pirazinamid, rifampisin) böbrekler üzerinde toksik etkilere sahip olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. ABY'nin gelişimini önlemek için hastaların düzenli olarak takip edilmesi ve böbrek fonksiyon testlerinin yapılması gerekmektedir (2,9,77,85,95). Aynı şekilde, rifampisine bağlı nadir görülen trombositopenik purpura, hayati risk taşıyan bir yan etki olup genellikle immünolojik mekanizmalarla ilişkilidir. Bu yan etki ortaya çıktığında, rifampisinin derhal kesilmesi ve bir daha kullanılmaması gerekmektedir. Bu bulgular, tüberküloz hastalarında tedavi başlangıcında ve takibinde trombosit sayılarının düzenli izlenmesinin önemini pekiştirmektedir (95).

Bu çalışmada artralji yalnızca bir hastada görülmüş olsa da, tüberküloz tedavisinde özellikle pirazinamid kullanımına bağlı olarak sık karşılaşılan yan etkilerden biri olduğu unutulmamalıdır (2).

Hiperürisemi yan etki gelişen 81 hastanın 29'unda görülmüş ve başlangıç tedavi süresinin uzun olması ile hiperürisemi arasında güçlü bir ilişki olduğunu ($p=0,001$) göstermektedir. Rehber ile uyumsuz tedavi alan

hastalarda %71,4 gibi yüksek bir hiperürisemi oranı saptanırken, rehberle uygun iki aylık tedavi alanlarda bu oran %10,7'dir. Bu bulgular, tedavi rehberlerine uyumun hiperürisemi riskini azaltmadaki rolünü net bir şekilde ortaya koymaktadır. Ancak, rehber dışı tedavi alan grubun çok küçük bir hasta grubundan (n=3) oluştuğu göz önüne alındığında, bu oranın genellenebilirliği konusunda dikkatli olunmalıdır. Pirazinamid, ürik asit atılımını azaltarak hiperürisemiye yol açar. Bu yan etkinin genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkma eğiliminde olduğu ve tedavinin erken döneminde ürik asit seviyelerinin yakından izlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Hiperürisemi, genellikle asemptomatik ve yönetilebilir bir yan etki olup genelde tedavi kesme endikasyonu oluşturmazsa da, ilaç değişikliğini gerektirebilir. Çalışmada ilaç değişikliği yapılan 19 hastanın 11'i hiperürisemi nedeniyle olmuştur. Bu durum, tüberküloz tedavisinde yan etki yönetiminin, tedavi başarısı ve sürdürülebilirliği açısından ne kadar kritik olduğunu göstermektedir (2,85,95).

Çalışmada hastaların yaş ve cinsiyet grupları ile tedavi sürecinin rehberle uyumlu olup olmadığı karşılaştırılmış ve bu değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tüm yaş gruplarında rehber uyum oranları benzer düzeyde olup, cinsiyetin rehber uyumunu etkileyen bir faktör olmadığı görülmüştür. Bu bulgular, tüberküloz kontrol programlarının yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak rehber uyumunu başarılı bir şekilde sağlanabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların komorbidite durumlarına göre tedavi süreçlerinin rehberle uyumu karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,821$). Bu sonuçlar, hastalarda eşlik eden hastalıkların rehber dışı tedavi uygulanması ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Bu durum, hastaların ek hastalıkları olsa dahi, tedavi planlamasının genel olarak ulusal rehber prensiplerine uygun yapıldığına işaret etmektedir.

Hastaların yan etki zamanlamasına göre tedavi rehberine uyum durumu karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,024$). Rehber dışı tedavi alan hastalarda yan etkilerin daha geç dönemde (%33,3'ü iki ile sekiz hafta, %4,8'i sekiz hafta sonrası) ve daha yüksek oranda görüldüğü, rehberle uyumlu tedavi alanlarda ise yan etkilerin daha erken dönemde ortaya çıktığı (%15,3'ü ilk iki hafta, %13,1'i iki ile sekiz hafta) görülmüştür. Yan etkilerin erken tespiti ve yönetimi, sadece hasta konforu için değil, aynı zamanda tedavi uyumunu sürdürmek ve başarılı sonuçlar elde etmek için kritiktir.

Direnç testi sonuçları ile uygulanan tedavinin ulusal tüberküloz tedavi rehberine uygunluğu karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,320$). Bu bulgu, direnç testi sonuçlarının rehber dışı tedavi uygulanmasında her zaman belirleyici olmadığını, tedavi protokolünden sapmaların daha çok başka faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Oysa ulusal rehberde, ilaç direncini saptamada moleküler testlerin önemi ve çoklu ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) şüphesi olan hastalarda RIF ve INH direncinin incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu durum, rehber dışı uygulamaların her zaman direnç varlığına bağlı olmadığını, ancak direnç gelişiminin kritik olduğu bir hastalıkta potansiyel riskleri beraberinde getirdiğini göstermektedir.

Hastaların tedavi sonu sağlık durumları ile uygulanan tedavinin ulusal tüberküloz rehberine uygunluğu karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,319$). Rehberle uyumsuz tedavi alanların tamamının (%100) tedaviyi tamamladığı bulgusu, bu küçük alt grubun olumlu sonuçlar sergilediğini düşündürülebilir. Ancak bu durum, rehber dışı tedavilerin her zaman başarılı olacağı anlamına gelmez. Ulusal ve uluslararası rehberler, tedavi başarısı için standartlara uyumu temel almakta ve uzun dönemli nüks ile ilaç direnci gelişim riskini azaltmayı hedeflemektedir. Bu nedenle bu tür bulguların, küçük örneklemde kaynaklanan istatistiksel

yanılsamalar olabileceği ve standart rehberlere uyumun tüberküloz kontrolünde esas olduğu vurgulanmalıdır (2,94).

Sonuç olarak, bu çalışma, akciğer dışı tüberkülozun klinik, demografik ve laboratuvar özelliklerinin geniş bir yelpazede değişkenlik gösterebildiğini ve hastalığın seyrinin; cinsiyet, yaş, tutulum yeri, komorbiditeler ve tanısal gecikme gibi çok sayıda faktör tarafından etkilendiğini ortaya koymaktadır. Bulgular, özellikle yüksek mortalite oranlarına sahip menenjit ve miliyer tüberküloz gibi formlarda erken tanı ve agresif tedavi stratejilerinin hayati önem taşıdığını, HIV testi ve ilaç duyarlılık testlerinin rutin olarak uygulanmasının tanısal boşlukları kapatmada kritik olduğunu ve temaslı takibinin hem hastalığın yayılımını hem de prognozu olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir. Tedavi sürecinde ulusal ve uluslararası rehberlere uyum, ilaç direncinin önlenmesi, yan etkilerin erken saptanması ve yönetimi açısından vazgeçilmezdir. Bu nedenle, AD TB'nin kontrolünde; hızlı, bütüncül ve bireyselleştirilmiş tanı-tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi, multidisipliner iş birliği ile hasta takibinin güçlendirilmesi ve halk sağlığı temelli koruyucu stratejilerin yaygınlaştırılması, hem klinik sonuçların iyileştirilmesi hem de toplum düzeyinde hastalık yükünün azaltılması açısından temel öncelikler olmalıdır.

VI- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu retrospektif tez çalışması, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01.01.2012-31.05.2024 tarihleri arasında başvuran AD TB olgularının demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerini kapsamlı bir şekilde incelemeyi amaçlamıştır. Elde edilen bulgular, Türkiye'de tüberküloz insidansında genel bir düşüş eğilimi olmasına rağmen, AD TB'nin hâlâ önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini ve belirli hasta gruplarında ve hastalık formlarında kendine özgü zorluklar barındırdığını ortaya koymuştur. Çalışmamız, ulusal rehberlerle uyumu değerlendirerek ve hasta takibi için yeni hedefler belirleyerek, AD TB tanı ve tedavisi literatürüne değerli katkılar sağlamıştır.

Sonuçlar

1. Demografik ve Epidemiyolojik Profil:

- Çalışmamızda kadın cinsiyetinin erkeklere kıyasla daha yüksek oranda AD TB tanısı aldığı (%64 kadın, %36 erkek) ve özellikle toraks dışı lenfadenit, periton/GİS tüberkülozu ve vertebra dışı kemik-eklem tüberkülozu gibi formların kadınlarda belirgin şekilde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu durum, ulusal rehberlerde belirtilen AD TB'nin kadınlarda daha sık görüldüğü bilgisiyle uyumludur.
- Yaş dağılımında en yüksek oranın 60 yaş ve üzeri grupta (%39,4) görülmesi, ileri yaşın AD TB için önemli bir risk faktörü olduğunu ve bu popülasyonda hastalığın seyrinin artan komorbidite yükü (anemi, KBY, DM, HT/kalp hastalığı, malignite) ile daha karmaşık hale gelebileceğini göstermiştir. Özellikle KBY ve malignitenin ölümle sonuçlanan vakalarla anlamlı ilişkisi prognozu olumsuz etkilemektedir.

2. Tanı Süreçleri ve Gecikmeler:

- Olguların önemli bir kısmında (%23,7) tanı alana kadar geçen sürenin altı aydan uzun olması, AD TB'nin semptomlarının nonspesifik doğası veya sinsi başlangıcı nedeniyle tanı gecikmelerinin yaşanabileceğini düşündürmektedir. Özellikle kemik-eklem ve deri tüberkülozunda semptomların daha yavaş ilerlemesi nedeniyle tanıda gecikmeler saptanmıştır.
- Buna karşılık, SSS semptomları olan hastaların daha erken tanı aldığı ve bu semptomların kötü prognozun güçlü bir göstergesi olduğu belirlenmiştir.

3. Akciğer Dışı Tüberküloz Formları ve Prognostik Önemi:

- Toraks dışı lenfadenit, çalışmamızdaki en sık görülen AD TB formu olmuştur (%37,3). Bu bulgu ulusal verilerle uyumludur. Bu formun genellikle iyi prognozlu olduğu ve tedaviye iyi yanıt verdiği gözlenmiştir.
- Menenjit TB ve miliyer TB formlarında ise tedavi tamamlama oranları önemli ölçüde düşük bulunmuş ve mortalite oranları (%46,2 ve %28) oldukça yüksek seyretmiştir. Bu bulgu, literatürdeki tüberküloz menenjitinin yüksek mortaliteye sahip en kritik AD TB formu olduğu bilgisiyle örtüşmektedir (43).

4. Tanı Yöntemlerinin Değeri:

- Kültürün tüberküloz tanısında altın standart olduğu teyit edilmiş ve kültür pozitifliğinin deri TB, miliyer TB ve vertebra dışı kemik-eklem TB gibi formlarda yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, kültür pozitifliğinin ölümle sonuçlanan olgularda anlamlı derecede yüksek olması, yüksek basil yükünün kötü prognozla ilişkisini göstermektedir.
- PCR testleri, özellikle miliyer TB ve kemik-eklem TB gibi yaygın formlarda tanısız olarak değerli bulunmuş ve erken tedavi başlanan olgularda daha sık pozitiflik saptanmıştır.

- Histopatolojik inceleme, toraks dışı lenfadenit gibi formlarda yüksek tanısal değere sahip olsa da, tüberküloz dışı granülomatöz hastalıklarda da benzer bulguların görülebilmesi nedeniyle ayırıcı tanının önemini ortaya koymuştur.
- Biyokimyasal testlerden ADA yüksekliği, özellikle plevral tüberküloz için anlamlı bir biyobelirteç olarak doğrulanmıştır. Biyokimyasal BOS analizindeki anormalliklerin menenjit TB'de tanısal olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.
- Radyolojik görüntülemeler, özellikle vertebra kemik-eklem TB ve menenjit TB gibi formlarda tanıda önemli katkı sağlamaktadır.

5. Tedavi Yönetimi ve Yan Etki Profili:

- Olguların büyük çoğunluğunun ulusal tüberküloz rehberinde önerilen standart dördümlü rejim (HRZE) ile tedaviye başlaması ve idame fazında HR rejiminin kullanılması, tedavi protokollerine yüksek düzeyde uyum olduğunu göstermektedir.
- Rehber ile uyumlu tedavi alan hastalarda yan etki görülme oranının anlamlı şekilde daha yüksek olması, yoğun ilaç rejimlerinin yan etki riskini artırdığını ve yan etki yönetimi stratejilerinin kritik önemini vurgulamıştır.
- Hepatotoksisite, görme ve işitme kaybı gibi majör yan etkilerin belirli ilaç rejimleri (özellikle kinolon içeren ve rehber dışı) ve yan etki zamanlamasıyla ilişkili olduğu, tedavi kesintilerine veya prognozun kötüleşmesine neden olabileceği belirlenmiştir.

6. İlaç Direnci ve HIV Test Durumu:

- Hastaların yarısından fazlasına (%55,5) direnç testi yapılmaması, ilaç direncinin gözden kaçırılması riskini taşımaktadır. Test yapılanlarda ise direnç oranları düşük bulunmuştur.
- HIV testi yapılmayan hasta oranının (%35,2) yüksek olması, HIV ile ilişkili tüberküloz vakalarının atlanması riskini barındırmaktadır. HIV'in tüberküloz seyrini ve mortalitesini olumsuz etkilemesi nedeniyle bu durum önemli bir eksikliktir (1).

7. Tedavi Başarısı:

- Olguların %83,1'inin tedaviyi başarıyla tamamlaması, genel olarak yüksek bir tedavi başarı oranı olduğunu göstermektedir. Bu oran, küresel tedavi başarı oranlarıyla uyumludur (1)
- Ancak, menenjit ve miliyer tüberküloz gibi ağır formlarda tedavi başarısının daha düşük olduğu ve mortalite oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir.

Öneriler

Elde edilen sonuçlar ışığında, akciğer dışı tüberküloz yönetimi ve kontrolüne yönelik aşağıdaki önerilerde bulunulmuştur:

1. Klinik Uygulamalara Yönelik Öneriler:

- **Standart HIV Testi ve Tarama:** Tüm tüberküloz hastalarında, özellikle ileri yaş gruplarında dahi, HIV testinin rutin olarak yapılması sağlanmalıdır. Bu, HIV ile ko-enfekte vakaların erken tespiti ve uygun yönetimi için kritik öneme sahiptir.
- **Tanısal Farkındalığın Artırılması:** Kemik-eklem ve deri tüberkülozu gibi sinsi seyirli AD TB formlarının semptom ve bulgularına yönelik klinisyenlerin farkındalığı artırılmalı, böylece tanı gecikmeleri en aza indirilmelidir. Şüpheli durumlarda, daha ileri ve hızlı tanı yöntemleri (PCR, biyopsi) gecikmeden kullanılmalıdır.
- **Hızlı Moleküler Testlerin Yaygınlaştırılması:** Mikrobiyolojik laboratuvarlarda, özellikle düşük basil yükü olan AD TB örneklerinde ve ilaç direnci şüphesinde Xpert® MTB/RIF Ultra gibi hızlı moleküler testlerin kullanımının yaygınlaştırılması ve bu testlerin maliyetlerinin düşürülmesi için politikalar geliştirilmelidir.
- **Yan Etki Takibi ve Yönetimi:** Tüberküloz tedavisinde ortaya çıkan yan etkilerin, özellikle majör yan etkilerin (hepatotoksisite, görme/işitme kaybı) erken tespiti ve yönetimi için aylık kontrol muayenelerinin titizlikle yapılması ve hastaların yan etki belirtileri

konusunda eğitilmesi büyük önem taşımaktadır. Komorbiditesi olan hastalarda yan etki takibi daha da sıkılaştırılmalıdır.

- **Komorbiditelere Yönelik Özel Yaklaşım:** Diyabet, KBY, malignite gibi eşlik eden hastalığı olan tüberküloz hastalarında tedavi rejimleri ve süreleri, bu komorbiditelerin seyri ve olası ilaç etkileşimleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Bu hasta gruplarında tedavi başarısızlığı ve mortalite riski daha yüksek olduğundan, multidisipliner bir yaklaşımla takip edilmeleri gerekmektedir.
- **Ciddi AD TB Formlarında Agresif Yaklaşım:** Tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz gibi yüksek mortaliteye sahip AD TB formlarında, erken tanı ve agresif tedavi stratejilerinin yanı sıra, kortikosteroidler gibi yardımcı tedavilerin etkinliği ve güvenliği üzerine daha fazla araştırma yapılması ve bu formlara özel takip algoritmalarının geliştirilmesi önemlidir.

2. Halk Sağlığı ve Epidemiyolojik Çalışmalara Yönelik Öneriler:

- **Çok Merkezli ve Prospektif Araştırmalar:** Bu çalışmanın tek merkezli sınırlılığını aşmak amacıyla, farklı coğrafi ve sosyoekonomik bölgelerden veri toplayan daha büyük ölçekli, çok merkezli ve prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, Türkiye'deki AD TB'nin genel profilini ve bölgesel farklılıklarını daha doğru yansıtacaktır.
- **Veri Kayıt Sistemlerinin İyileştirilmesi:** Temas öyküsü ve HIV test durumu gibi önemli epidemiyolojik verilerin "bilinmiyor" oranlarını azaltmak için hastane bilgi yönetim sistemlerinde kayıt kalitesinin artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmalıdır.
- **Temas Takibinin Güçlendirilmesi:** Temas öyküsünün klinik tanıya katkısı ve prognoz üzerindeki olumlu etkisi göz önüne alındığında, tüberküloz hastalarının temaslılarının daha etkin bir şekilde taranması ve profilaktik tedavi verilmesi için halk sağlığı programları güçlendirilmelidir.

3. Araştırma ve Geliştirmeye Yönelik Öneriler:

- **Yeni Biyobelirteç ve Tanı Yöntemleri Geliştirilmesi:** AD TB'nin hızlı ve kesin tanısı için, özellikle basil içeriği az örneklerde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip yeni biyobelirteçler ve moleküler tanı yöntemleri üzerine araştırmalar teşvik edilmelidir.
- **Genomik Yaklaşımların Entegrasyonu:** Çalışmamızın taahhütnamesinde belirtilen etik çerçevede, tüberküloz tanı ve takibinde mikroskopik inceleme ve genomik dizileme teknolojilerinin (Tüm Genom Dizilimi - TGD) kullanımı üzerine pilot çalışmalar yapılabilir. Bu teknolojiler, ilaç direnci paternlerinin belirlenmesi ve bulaş zincirlerinin takibi açısından büyük potansiyel taşımaktadır.
- **Tedavi Rejimlerinin Bireyselleştirilmesi:** Komorbiditesi olan veya belirli AD TB formlarına sahip hastalarda, kişiselleştirilmiş tedavi rejimlerinin (doz ayarlamaları, ilaç kombinasyonları, tedavi süreleri) etkinliği ve güvenliği üzerine randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

Bu sonuçlar ve öneriler, akciğer dışı tüberkülozla mücadelede daha etkin stratejiler geliştirilmesine ve hasta bakım kalitesinin artırılmasına katkı sağlayacaktır.

VII- ÖZET

Giriş ve Amaç : Tüberküloz (TB) , *Mycobacterium tuberculosis complex* üyelerinin neden olduğu, tüm organları tutabilen ve küresel ölçekte ciddi morbidite ile mortaliteye yol açan bulaşıcı bir hastalıktır. Akciğer dışı tüberküloz (AD TB), akciğer parankimi dışında herhangi bir organ veya sistemin enfekte olması ile ortaya çıkan bir hastalık formudur. Tüm tüberküloz vakalarının önemli bir bölümünü oluşturmakta olup, tanı güçlükleri, klinik çeşitlilik ve uzun tedavi süreci nedeniyle ayrı bir önem taşımaktadır. Ülkemizde AD TB oranı yaklaşık %35 civarındadır. Bu çalışma, olguların demografik özelliklerini, klinik formlarını, tanı yöntemlerini, tedavi süreçlerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirerek; yıllara göre değişimi ortaya koymak ve elde edilen veriler doğrultusunda akciğer dışı tüberkülozun tanı ve tedavi yaklaşımlarına katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem : Araştırma, 2012-2024 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde tanı almış akciğer dışı tüberküloz olgularının retrospektif değerlendirilmesi şeklinde yürütülmüştür. Veriler; hastane bilgi yönetim sistemi, mikobakteriyoloji laboratuvar kayıtları ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Demografik özellikler, klinik formlar, tanı yöntemleri (mikrobiyolojik, histopatolojik, moleküler), tedavi süreci, ilaç yan etkileri ve tedavi sonuçları kaydedilmiştir. Akciğer TB ile birlikte görülen olgular ve eksik verisi olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Sonuç : Çalışmada incelenen akciğer dışı tüberküloz olgularının önemli bir bölümünü plevra TB ve lenfadenit TB formları oluşturmuştur. Tanıda en yüksek pozitiflik histopatolojik inceleme ile sağlanmış, ardından mikrobiyolojik kültür ve moleküler testler gelmiştir. Tedavi süresince görülen yan etkiler

sınırlı sayıdadır ve en sık hepatotoksisite saptanmıştır. Tedavi başarısı genel olarak yüksektir; olguların büyük çoğunluğu tedaviyi tamamlama ile sonuçlanmış, az sayıda tedavi başarısızlığı, tedavi terk veya ölüm bildirilmiştir. Yıllara göre olgu sayılarında dalgalanmalar gözlenmiş, son yıllarda hafif bir azalma eğilimi dikkat çekmiştir. Elde edilen bulgular, erken tanı ve düzenli tedavi uygulamalarının tedavi başarısını artırdığını, tanı sürecinde histopatolojinin kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmanın bulguları AD TB'nin ülkemizde hâlâ önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu, özellikle klinik çeşitlilik ve tanı zorluklarının altını çizmektedir. Bu nedenle, tanıda hızlı ve duyarlı yöntemlerin kullanımı, hekimlerin AD TB formlarına karşı farkındalıklarının artırılması ve tedavi sürecinde hasta takibinin güçlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler : tüberküloz, akciğer dışı tüberküloz, *M.tuberculosis*, tüberküloz tanı yöntemleri, anti-tüberküloz tedavi

VIII- ABSTRACT

Introduction and Objective: Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by members of the *Mycobacterium tuberculosis complex*, capable of affecting all organs and leading to significant morbidity and mortality worldwide. Extrapulmonary tuberculosis (EPTB) is a form of the disease that occurs when any organ or system outside the pulmonary parenchyma becomes infected. EPTB constitutes a significant proportion of all TB cases and holds particular importance due to diagnostic challenges, clinical diversity, and prolonged treatment duration. In Türkiye, the rate of EPTB is approximately 35%. This study aims to evaluate the demographic characteristics, clinical forms, diagnostic methods, treatment processes, and treatment outcomes of the cases, to reveal the changes over the years, and to contribute to diagnostic and therapeutic approaches for EPTB based on the findings obtained.

Materials and Methods: The study was conducted as a retrospective evaluation of extrapulmonary tuberculosis cases diagnosed between 2012 and 2024 at the Hafsa Sultan Hospital, Faculty of Medicine, Manisa Celal Bayar University. Data were obtained from the hospital information management system, mycobacteriology laboratory records, and patient files. Demographic characteristics, clinical forms, diagnostic methods (microbiological, histopathological, molecular), treatment process, drug side effects, and treatment outcomes were recorded. Cases with concurrent pulmonary TB and those with missing data were excluded from the study.

Results: A significant proportion of the extrapulmonary tuberculosis cases analyzed consisted of pleural TB and lymphadenitis TB forms. Histopathological examination yielded the highest diagnostic positivity, followed by microbiological culture and molecular tests. Adverse effects during treatment were limited in number, with hepatotoxicity being the most

common. Overall treatment success was high; the vast majority of patients completed treatment, while a small number experienced treatment failure, treatment abandonment, or death. Fluctuations in case numbers were observed over the years, with a slight decreasing trend in recent years. The findings indicate that early diagnosis and consistent treatment application increase treatment success and highlight the critical role of histopathology in diagnosis. Compared to the literature, the results show that EPTB remains an important public health issue in Türkiye, emphasizing clinical diversity and diagnostic challenges. Therefore, the use of rapid and sensitive diagnostic methods, increasing physician awareness of EPTB forms, and strengthening patient follow-up during treatment are recommended.

Keywords: tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, *M. tuberculosis*, diagnostic methods for tuberculosis, treatment of tuberculosis

IX-KAYNAKÇA

1. World Health Organization. (2023). Global tuberculosis report 2023 (WHO/CDS/TB/2023). World Health Organization.
<https://www.who.int/tb/publications>
2. “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi” SBYN, Ankara, 2019.
3. Tatar D, Senol G, Alptekin S, Gunes E, Aydin M, Gunes O. Assessment of Extrapulmonary Tuberculosis in Two Provinces of Turkey. *Iran J Public Health*. 2016;45(3):305-13.
4. Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2020). Mandell, Douglas, and Bennett’s principles and practice of infectious diseases (Vol. 2). Elsevier.
5. Mashabela, G. T., de Wet, T. J., & Warner, D. F. (2019). Mycobacterium tuberculosis metabolism. *Microbiology Spectrum*, 7(4).
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0055-2018>
6. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of Risk Factors for Extrapulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 Jan 15;38(2):199-205.
7. Martinez, L. (2005). Addressing poverty in TB control: Options for national TB control programmes. World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/xyz>
8. Cantwell MF, M C Kenna MT, C Cray EM, Onorato IM. Tuberculosis and Race/Ethnicity in the United States Impact of Socioeconomic Status. Vol. 157, *Am J Respir Crit Care Med*. 1998.
9. Roddy K; TEH; LSW; RB. Genitourinary Tuberculosis. In: January. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye’de Verem Savaşı 2021 Raporu. SB, Yayın No: 1274, Ankara; 2023.
11. Forrellad MA, Klepp LI, Gioffré A, Sabio y García J, Morbidoni HR, de la Paz Santangelo M, et al. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Virulence*. 2013 Jan 1;4(1):3-66.
12. Granato PA., Morton Verna, Morello JA. Laboratory manual and workbook in microbiology : applications to patient care. McGraw-Hill Education; 2019.
13. Todar KG, University of W-M. Todar's Online textbook of bacteriology. 2006.
14. Hirschfield GR, McNeil M, Brennan PJ. Peptidoglycan-associated polypeptides of Mycobacterium tuberculosis. *J Bacteriol*. 1990 Feb;172(2):1005-13.
15. Sebastian Kamps B, Bourcillier P. Palomino-Leão-Ritacco From basic science to patient care [Internet]. 2007. Available from: www.TuberculosisTextbook.com
16. Ramon-Luing LA, Palacios Y, Ruiz A, Téllez-Navarrete NA, Chavez-Galan L. Virulence Factors of Mycobacterium tuberculosis as

- Modulators of Cell Death Mechanisms. Vol. 12, Pathogens. MDPI; 2023.
17. Doç, Y., Avkan, V., & Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı. (2003). Tüberküloz basilinin bulaş yolları ve konaktaki seyri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
 18. Schlossberg D, editor. Tuberculosis and Nontuberculosis Mycobacterial Infections. 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 2006.
 19. Özgün Niksarlıoğlu, Y., & Çöplü, H. (2003). Tüberküloz plörezi. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
 20. Güler, M., & Şözkesen, K. (2010). Tuberculosis and thorax (11th ed.). İstanbul: Türk Toraks Derneği.
 21. Gupta, U. R. (2005). Diagnosing Tubercular Pleural Effusions. CHEST Journal. <https://doi.org/10.1378/CHEST.127.3.1078>
 22. Sang J, Motes A, Nugent K. The use of corticosteroids in patients with pleural and pericardial tuberculosis. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2025 Mar 7;15(2):35-47.
 23. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, Van Schalkwyk EM, Van de Wal BW. Corticosteroids in the Treatment of Tuberculous Pleurisy. Chest. 1996 Aug;110(2):333-8.
 24. Karagöz, T., Şenol, T., Tahir, T., Bostancı, S., Göğüş, S., & Kaya, V., et al. (2001). Tüberküloz lenfadenit. Toraks Dergisi, 2(1), 74-79.
 25. Karleen C, Saniasiaya J. Cervical tuberculous lymphadenitis. BMJ Case Rep. 2021 May;14(5):e241807.
 26. Özdemir Kumbasar, Ö. (2010). Lenf bezi tüberkülozu. In Ş. Özkara & K. Z. Kılıçarslan (Eds.), Tuberculosis and thorax (11th ed.), İstanbul: Türk Toraks Derneği.
 27. Westerholm P, Ahlmark A, Massing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: A cohort study. Environ Res. 1986 Oct;41(1):339-50.
 28. Ulain N, Ali A, Khan M, Ullah Z, Shaheen L, Shareef N, et al. Improving diagnosis of tuberculous lymphadenitis by combination of cytomorphology and MPT64 immunostaining on cell blocks from the fine needle aspirates. PLoS One. 2022 Oct 13;17(10):e0276064.
 29. Al-Zanbagi AB, Shariff MK. Gastrointestinal tuberculosis. Saudi Journal of Gastroenterology. 2021 Sep;27(5):261-74.
 30. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis in the United States, 1993-2006. Clinical Infectious Diseases. 2009 Nov;49(9):1350-7.
 31. Qian X, Nguyen DT, Lyu J, Albers AE, Bi X, Graviss EA. Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis. Emerg Microbes Infect. 2018 Dec 6;7(1):1-14.
 32. Sotgiu G, Falzon D, Hollo V, Ködmön C, Lefebvre N, Dadu A, et al. Determinants of site of tuberculosis disease: An analysis of European surveillance data from 2003 to 2014. PLoS One. 2017 Nov 20;12(11):e0186499.

33. Akhan O, Pringot J. Imaging of abdominal tuberculosis. *Eur Radiol*. 2002 Feb 7;12(2):312-23.
34. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of Adenosine Deaminase (ADA) in Ascitic Fluid for the Diagnosis of Tuberculous Peritonitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Sep;40(8):705-10.
35. SANAI FM, BZEIZI KI. Systematic review: tuberculous peritonitis - presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Oct 30;22(8):685-700.
36. Chow KM, Chow VC, Hung LCT, Wong SM, Szeto CC. Tuberculous Peritonitis-Associated Mortality Is High among Patients Waiting for the Results of Mycobacterial Cultures of Ascitic Fluid Samples. *Clinical Infectious Diseases*. 2002 Aug 15;35(4):409-13.
37. Horvath KD, Whelan RL. Intestinal Tuberculosis: Return of an Old Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1998 May;93(5):692-6.
38. Jain R, Sawhney S, Bhargava DK, Berry M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: sonographic findings in patients with early disease. *American Journal of Roentgenology*. 1995 Dec;165(6):1391-5.
39. Vardareli E, Kebapçı M, Sarıcam T, Pasaoglu Ö, Açıkalin M. Tuberculous peritonitis of the wet ascitic type: clinical features and diagnostic value of image-guided peritoneal biopsy. *Digestive and Liver Disease*. 2004 Mar;36(3):199-204.
40. Trecarichi EM, Di Meco E, Mazzotta V, Fantoni M. Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Apr;16 Suppl 2:58-72.
41. Ramírez-Lapausa M, Menéndez-Saldaña A, Noguerado-Asensio A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit*. 2015 Jun;17(1):3-11.
42. Pintor IA, Pereira F, Cavadas S, Lopes P. Pott's Disease (Tuberculous Spondylitis). *The International Journal of Mycobacteriology*. 2022 Jan;11(1):113-5.
43. Seid G, Alemu A, Dagne B, Gamtesa DF. Microbiological diagnosis and mortality of tuberculosis meningitis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Feb 16;18(2):e0279203.
44. Lin F. Tuberculous meningitis diagnosis and treatment: classic approaches and high-throughput pathways. *Front Immunol*. 2025 Jan 10;15.
45. Foppiano Palacios C, Saleeb PG. Challenges in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2020 Aug;20:100164.
46. Soria J, Metcalf T, Mori N, Newby RE, Montano SM, Huaroto L, et al. Mortality in hospitalized patients with tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis*. 2019 Dec 5;19(1):9.
47. Valori H. Slane CGU. Tuberculous Meningitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jul 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541015/>

48. Pormohammad A, Nasiri MJ, McHugh TD, Riahi SM, Bahr NC. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Nucleic Acid Amplification Tests for Tuberculous Meningitis. *J Clin Microbiol.* 2019 Jun;57(6).
49. Chen YZ, Sun LC, Wen YH, Li ZW, Fan SJ, Tan HK, et al. Pooled analysis of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosing tuberculous meningitis. *Biosci Rep.* 2020 Jan 31;40(1).
50. Namuganga AR, Chegou NN, Mayanja-Kizza H. Past and Present Approaches to Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Sep 23;8.
51. Salvador GLO, Basso ACN, Barbieri PP, Leita CA, Teixeira BCA, Neto AC. Central nervous system and spinal cord tuberculosis: Revisiting an important disease. *Clin Imaging.* 2021 Jan;69:158-68.
52. Trivedi R, Saksena S, Gupta RK. Magnetic resonance imaging in central nervous system tuberculosis. *Indian Journal of Radiology and Imaging.* 2009 Oct 2;19(04):256-65.
53. Murthy JK. Tuberculous Meningitis – Adjunctive Therapy: Corticosteroids, Aspirin, or Both. *Neurol India.* 2019;67(4):1003.
54. Suárez I, Gruell H, Heyckendorf J, Fänger S, Lichtenstein T, Jung N, et al. Intensified adjunctive corticosteroid therapy for CNS tuberculomas. *Infection.* 2020 Apr 3;48(2):289-93.
55. Stadelman AM, Ellis J, Samuels THA, Mutengesa E, Dobbin J, Ssebambulidde K, et al. Treatment outcomes in adult tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Jun 30;
56. Kumar R, Kolloli A, Singh P, Vinnard C, Kaplan G, Subbian S. Thalidomide and Phosphodiesterase 4 Inhibitors as Host Directed Therapeutics for Tuberculous Meningitis: Insights From the Rabbit Model. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jan 14;9.
57. Misra UK, Kalita J, Nair PP. Role of aspirin in tuberculous meningitis: A randomized open label placebo controlled trial. *J Neurol Sci.* 2010 Jun;293(1-2):12-7.
58. Mai NT, Dobbs N, Phu NH, Colas RA, Thao LT, Thuong NT, et al. A randomised double blind placebo controlled phase 2 trial of adjunctive aspirin for tuberculous meningitis in HIV-uninfected adults. *Elife.* 2018 Feb 27;7.
59. Yadav R. Role of aspirin as an adjuvant therapy in tuberculous meningitis in adults: The time has come for a phase III randomized controlled trial. *Neurol India.* 2018;66(6):1678.
60. Rizvi I, Garg R, Malhotra H, Kumar N, Uniyal R. Role of Aspirin in Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurol India.* 2019;67(4):993.
61. Vohra S;Dhaliwal, HS. Miliary Tuberculosis. In: Updated 2024 Jan 30. StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jul 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562300/>
62. Kim JY, Park YB, Kim YS, Kang SB, Shin JW, Park IW, et al. Miliary tuberculosis and acute respiratory distress syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 Apr;7(4):359-64.

63. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 May 12;54(5):633-9.
64. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004 Oct;120(4):316-53.
65. Sharma SK, Mohan A, Kadiravan T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management. *Indian J Med Res*. 2005 Apr;121(4):550-67.
66. Tortoli E, Cichero P, Piersimoni C, Simonetti MT, Gesu G, Nista D. Use of BACTEC MGIT 960 for recovery of mycobacteria from clinical specimens: multicenter study. *J Clin Microbiol*. 1999 Nov;37(11):3578-82.
67. Sharma SK, Mohan A, Pande JN, Prasad KL, Gupta AK, Khilnani GC. Clinical profile, laboratory characteristics and outcome in miliary tuberculosis. *QJM*. 1995 Jan;88(1):29-37.
68. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017 Feb 24;5(1).
69. Figueiredo AA, Lucon AM. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Rev Urol*. 2008;10(3):207-17.
70. Tzelios C, Neuhausser WM, Ryley D, Vo N, Hurtado RM, Nathavitharana RR. Female Genital Tuberculosis. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Nov 2;9(11).
71. Katoch VM. Newer diagnostic techniques for tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004 Oct;120(4):418-28.
72. LANGE C, MORI T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology*. 2010 Feb 26;15(2):220-40.
73. Mehta PK, Raj A, Singh N, Khuller GK. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 Oct;66(1):20-36.
74. Derese Y, Hailu E, Assefa T, Bekele Y, Mihret A, Aseffa A, et al. Comparison of PCR with standard culture of fine needle aspiration samples in the diagnosis of tuberculosis lymphadenitis. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2011 Nov 30;6(01):53-7.
75. Halder S, Bose M, Chakrabarti P, Dagainawala HF, Harinath BC, Kashyap RS, et al. Improved laboratory diagnosis of tuberculosis - The Indian experience. *Tuberculosis*. 2011 Sep;91(5):414-26.
76. Liu KT, Su WJ, Perng RP. Clinical Utility of Polymerase Chain Reaction for Diagnosis of Smear-negative Pleural Tuberculosis. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2007 Apr;70(4):148-51.
77. Abbara A, Davidson RN. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. *Nat Rev Urol*. 2011 Dec 9;8(12):678-88.
78. Padmavathy L, Rao L, Veliath A. Utility of polymerase chain reaction as a diagnostic tool in cutaneous tuberculosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(3):214-6.
79. Lee JY. Diagnosis and Treatment of Extrapulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78(2):47.
80. Taşbakan MS, Akdağ D, Kahraman H, Akyol D, Taşbakan M, Çavuşoğlu C. Kültür ile kanıtlanmış akciğer dışı tüberküloz: ilaç

- duyarlılığı ve genetik profil analizi. *Tuberk Toraks*. 2018 Sep 29;66(3):234-8.
81. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis*. 2015 Jun;7(6):981-91.
 82. Haas AL, Ma A, Pham J, Verma P, Malhotra U, Church EC, et al. Limitations of the MTB/RIF Assay: An Xpert Review of 4 Clinical Cases. *Open Forum Infect Dis*. 2025 Mar 27;12(4).
 83. Weyer Karin, Mirzayev Fuad, Gemert W van., Gilpin Christopher. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis : policy statement. World Health Organization; 2011. 19 p.
 84. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Geneva, Switzerland: © World Health Organization ; 2015.
 85. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle*. 1985 Sep;66(3):219-25.
 86. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1980 Jun;121(6):939-49.
 87. Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, Eum S, Sarathy J, O'Brien P, et al. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med*. 2015 Oct 7;21(10):1223-7.
 88. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*; update 2015. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015 Nov 1;19(11):1276-89.
 89. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998 Jan;2(1):10-5.
 90. Mitchison DA. Modern methods for assessing the drugs used in the chemotherapy of mycobacterial disease. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser*. 1996;25:72S-80S.
 91. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Oct 1;63(7):853-67.
 92. Prasad R, Srivastava DK. Multi drug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) management: Current issues. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2013 Dec;1(3):124-8.
 93. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):621-9.
 94. Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS, Winston CA, Mammen MJ, Abubakar I, et al. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical

- Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025 Jan 1;211(1):15-33.
95. Girling DJ. Adverse Effects of Antituberculosis Drugs. *Drugs*. 1982 Jan;23(1-2):56-74.
 96. Toman Kurt, Frieden TR. Toman's Tuberculosis : case detection, treatment, and monitoring : questions and answers. World Health Organization; 2004. 350 p.
 97. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):603-62.
 98. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 15;174(8):935-52.
 99. Özkan, S. (2010). Tüberküloz plörezi. *Journal of Chest Diseases and Thoracic Surgery*, 4(2)
 100. Kaya, M., & Uçmak, F. (2010, Haziran). Tüberküloz peritonit. *Güncel Gastroenteroloji*, 14(2)
 101. Ernst JD, Trevejo-Nuñez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2007 Jul 2;117(7):1738-45.
 102. T.C. Sağlık Bakanlığı. (1998). Tüberküloz hastalarının tanı, tedavi ve izlenmesi (1. baskı). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.
 103. 8. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu. (2024, 6-7 Haziran). Ankara, Türkiye.
 104. Aksel, N., Akgün Tavusbay, N., Çakan, A., & Özsöz, A. (2005). Lenf bezi tüberkülozlu olgularımız. *Akciğer Arşivi*, 1, 30-33.
 105. Baykan AH, Sayiner HS, Aydın E, Koc M, Inan I, Erturk SM. Extrapulmonary tuberculosis: an old but resurgent problem. Vol. 13, *Insights into Imaging*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.
 106. Törün, T. (2010). Akciğer dışı sistemlerin tüberkülozu. In Ş. Özkara & Z. Kılıçaslan (Eds.), *Tuberculosis and thorax* (11th ed.), İstanbul: Türk Toraks Derneği.
 107. Venkataswamy, M. M., Rafi, W., Nagarathna, S., Ravi, V., & Chandramuki, A. (2007). Comparative evaluation of BACTEC 460TB system and Lowenstein-Jensen medium for the isolation of *Mycobacterium tuberculosis* from cerebrospinal fluid samples of tuberculous meningitis patients. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 25(3), 236-240. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.34765>
 108. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. The Effect of Directly Observed Therapy on the Rates of Drug Resistance and Relapse in Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 1994 Apr 28;330(17):1179-84.