

Klinik Olarak Tüberküloz Düşünülmeyen Apse Örneklerinde *Mycobacterium tuberculosis* †

Burçin ÖZER *, Melek İNCİ *, Nizami DURAN *, Eyüp SAPAN *, Gülcan ERKASLAN ALAGÖZ *, Şeyda ÖZARSLAN *, Orhan Veli ÖZKAN **, Ahmet Nedim YANAT ***

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji *, Genel Cerrahi ** ve Ortopedi ve Travmatoloji *** Anabilim Dalları

ÖZET

Amaç: Klinik olarak tüberküloz düşünülmeyen apse örneklerinde *Mycobacterium tuberculosis* varlığının araştırılması ve tüberküloz ön tanısı alan apse örneklerindeki *M. tuberculosis* varlığı ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2007-Mart 2010 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen apse örneklerinden üçer preparat hazırlanarak Erlich Ziehl Neelsen (EZN) yöntemiyle boyandı. Örnekler dekontamine ve homojenize edildikten sonra, BacT/ALERT MP (BioMerieux) ve Lowenstein Jensen besiyerlerine ekildi. Üreyen saf süşlara niasin, nitrat ve katalaz testleri yapıldı. Nitrat, niasin, katalaz testleri pozitif olanlar *M. tuberculosis* olarak tanımlandı. *M. tuberculosis* süşlarının rifampin, izoniyazid, streptomisin ve etambutole karşı duyarlılıkları Etest yöntemiyle araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 81 apse örneğinin 28'i (%34.6) tüberküloz ön tanısı ve istemi ile laboratuvara gönderilmişti. Tüberküloz düşünülen örneklerin yalnızca birinde (%3.6) aside dirençli bakteri saptandı ve *M. tuberculosis* üredi. Bu köken rifampin, streptomisin ve etambutole karşı duyarlı iken, izoniyazide karşı dirençli olarak bulundu. Örneklerin 53'ünde (%65.4) klinik olarak tüberküloz düşünülmemiş ve tüberküloza yönelik tetkik istenmemişti. Ancak, iki tanesinde (%3.8) EZN yöntemiyle aside dirençli bakteri saptandı ve *M. tuberculosis* üredi. Süşların ikisi de rifampin, izoniyazid, streptomisin ve etambutole duyarlı bulundu.

Sonuç: Tüberküloz ülkemizde hâlâ sık görülen bir enfeksiyon olduğu için akciğer dışı tüberküloz klinik olarak akılda bulundurulmalı ve apse örnekleri EZN boyama yöntemiyle olabildiğince incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz düşünülmeyen apse, *M. tuberculosis*

SUMMARY

***Mycobacterium tuberculosis* in Abscess Samples Obtained from Cases Not Considered Clinically as Tuberculosis**

Objective: The aim of this study was to investigate the presence of *Mycobacterium tuberculosis* in abscess materials obtained from cases not considered clinically as tuberculosis and to compare the results with those of the cases preliminarily diagnosed as tuberculosis.

Materials and Methods: Three smear samples were prepared for each of the abscess samples sent to Microbiology Laboratory of Mustafa Kemal University Hospital from October 2007 to March 2010 and stained with Erlich Ziehl Neelsen (EZN) stain. After decontamination and homogenization of the samples, they were cultured by using an automated system (BacT/ALERT MP, BioMerieux) and also onto Lowenstein Jensen media. Strains grown on Lowenstein-Jensen agars were tested with niacin, nitrate and catalase tests. The bacteria those were niacin, nitrate and catalase positive were identified as *M. tuberculosis*. Susceptibilities to rifampin, isoniazid, streptomycin and ethambutol were investigated by Etest.

Results: Twenty eight (34.6%) of the 81 abscesses included in the study were sent to the laboratory with initial diagnosis of tuberculosis and acid-resistant bacteria were found in only one (3.6%) sample and *M. tuberculosis* was grown in its culture. This strain was found to be susceptible to rifampin, streptomycin and ethambutol while it was resistant to isoniazid. Tuberculosis was not considered in 53 (65.4%) abscess materials and thus laboratory diagnosis of tuberculosis wasn't requested. Acid-resistant bacteria were found in two (3.8%) samples and *M. tuberculosis* was grown in their cultures. Both of the strains were found susceptible to rifampin, streptomycin, ethambutol and isoniazid.

Conclusion: As tuberculosis is still a common infection in our country, extrapulmonary tuberculosis should be considered in diagnosis and laboratory examination of samples in terms of mycobacteria should be requested.

Key words: Abscess not considered to be tuberculosis, *M. tuberculosis*

Alındığı tarih: 15.03.2011

Kabul tarihi: 15.07.2011

Yazışma adresi: Burçin Özer, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tayfur Ata Sökmen Kampüsü, Serinyol - Hatay

e-posta: burcinozer@yahoo.com

†Bu çalışma XXXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur (7-11 Kasım 2010, Girne KKTC).

GİRİŞ

Dünya nüfusunun 1/3'ü tüberküloz basili ile enfekte olup, bunların %5-10'unda hastalık gelişmektedir ⁽¹⁾. Tüm dünyada 20 milyondan fazla tüberküloz hastası bulunmaktadır. Buna her yıl sekiz milyon yeni hasta eklenmektedir. Tüm dünyadaki mevcut hastaların %95'i ve tüberküloz ölümlerinin %98'i gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmektedir ⁽²⁾. Bu ülkelerdeki hastaların ancak yarısından azına (%46) tanı konabilmekte, tanı konabilenlerin de ancak yarısından azı tedavi edilebilmektedir. Tedavi edilmeyen tüberkülozlu bir hasta her yıl ortalama 10-15 kişiyi enfekte etmektedir ⁽¹⁾. Tüberküloz tüm dünyada önlenabilir ölüm nedenleri içinde %25 ile ilk sırada yer almaktadır ⁽²⁾.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2009 yılı itibariyle dünyada 14 milyon tüberküloz olgusu, 9.4 milyon yeni tüberküloz hastası ve 1.7 milyon ölüm (1.3 milyonu HIV negatif) bildirilmektedir ⁽³⁾. Türkiye'de Verem Savaş 2010 raporlarına göre, 2008 yılında toplam 18452 tüberküloz hastası verem savaş dispanserleri kayıtlarına girmiştir. Hastaların %65.6'sı (12100 kişi) akciğer tutulumu, %30.6'sı (5639 kişi) akciğer dışı organ tutulumu, %3.8'i (713 kişi) hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum göstermiştir. Akciğer dışı organ tüberkülozlarının en sık plevra (%37.4) ve ekstratorasik lenf bezlerinde (%30.2) görüldüğü tespit edilmiştir ⁽⁴⁾.

Mycobacterium tuberculosis her doku ve organa yerleşerek hastalık oluşturabilir. Akciğer dışı tüberküloz olguları; %28 lenf düğümü tüberkülozu, %22 plevral tüberküloz, %15 genitoüriner tüberküloz, %9 kemik eklemler tüberkülozu, %9 miliyer tüberküloz, %4 meninks tüberkülozu, %4 periton tüberkülozu ve %9 diğer formlar şeklinde bir dağılıma sahiptir ⁽⁵⁾.

Bu çalışmada klinik olarak tüberküloz düşünülmeyen apse örneklerinde *M. tuberculosis* varlığının araştırılması ve tüberküloz ön tanısı alan hastaların apse örneklerindeki *M. tuberculosis* varlığı ile karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim 2007-Mart 2010 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na tüberküloz ya da tüberküloz dışı diğer bakterilerin kültürü için enjektör içinde gönderilen apse örneklerinden üçer preparat hazırlanarak Erlich Ziehl Neelsen (EZN) yöntemiyle boyandı. Örnekler N-asetil L-sistein-sodyum hidroksit (NALC-NaOH) yöntemiyle dekontamine ve homojenize edildikten sonra, BacT/ALERT MP (BioMerieux) şişelerine ekim yapılarak BacT/ALERT 3D (BioMerieux) cihazına yerleştirildi. Kültür şişeleri ile eşzamanlı olarak Lowenstein Jensen (BioMerieux) besiyerine de ekim yapılarak 37°C'de altı hafta bekletildi. Cihaz üreme varlığını bildirince şişeler cihazdan çıkarılarak EZN boyama yapıldı. *Mycobacterium* morfolojisinde görülen aside dirençli bakteriler (ARB) Lowenstein-Jensen besiyerlerine ekildi ve aynı şekilde inkübe edildi. İlk örneklerin ekildiği ve şişeden pasaj yapılan Lowenstein-Jensen besiyerlerinde üreyen saf suşlara niasin, nitrat ve katalaz testleri yapıldı. Nitrat, niasin, katalaz testleri pozitif olanlar *M. tuberculosis* olarak tanımlandı. *M. tuberculosis* suşlarının, Middlebrook 7H11 agar besiyeri (Becton, Dickinson) ve Etest stripleri (BioMerieux) kullanılarak rifampin, izoniyazid, streptomisin ve etambutole karşı duyarlılıkları araştırıldı. *M. tuberculosis* üreyen hastaların doktorlarına haber verildi ve klinik bilgileri alındı.

Veriler Microsoft Excel 2007 programına kaydedildi ve SPSS 13.0 ile analiz edildi. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenlerin ortalamaları t-testiyle, kategorik değişkenler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. P< 0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi. EPI-info 6 paket programı (CDC, Atlanta, GA, USA) kullanılarak, pozitifliğin, tüberküloz düşünülmeyen grupta %3, düşünülen grupta %15 olacağı varsayılarak; alfa değeri 0.05, beta değeri 0.5 olarak kabul edildiğinde her grup için 31 deneğin yeterli olacağı hesaplandı ⁽⁶⁾.

BULGULAR

Çalışma süresince laboratuvara toplam 81 apse örneği gönderilmiştir. Örneklerin 28'inden tüberküloz ön tanısıyla ARB ve/veya kültür istenirken, 53 örnekte tüberküloz düşünülmemiş ve ona yönelik tetkik istenmemiştir. Tüberküloz ön tanılı hastaların yaş ortalaması 48.2±19.9 (aralık 14-80 yaş) iken, diğerlerinin 44.1±24.2 (aralık 1-93 yaş) olarak bulundu (p=0.438). Tüberküloz düşünülmeyenlerin 35'i kadın, 18'i erkek iken, tüberküloz düşünülenlerin 13'ü

kadın, 15'i erkekti (p=0.088).

Tüberküloz düşünülmeyenler en sık genel cerrahi (20=%37.7), ortopedi ve travmatoloji (9=%17), çocuk cerrahisi (5=%9.4), dahiliye (5=%9.4) ve kulak burun boğaz (5=%9.4) kliniklerinden gönderilirken, tüberküloz düşünülenler, ortopedi ve travmatoloji (11=%39.3), göğüs hastalıkları (7=%25), dermatoloji (4=%14.3), genel cerrahi (4=%14.3), kliniklerinden gelmekteydi.

Tüberküloz düşünülen örneklerin yalnızca birinde (%3.6) EZN boyama yöntemiyle ARB saptandı. Kültürde *M. tuberculosis* üredi ve bu suş rifampin, streptomisin ve etambutole karşı duyarlı iken izoniyazide karşı dirençli olarak bulundu. Tüberküloz düşünülmeyen örneklerin ikisinde (%3.8) EZN boyama yöntemiyle ARB saptandı ve üreme oldu. Bu iki bakteri de *M. tuberculosis* olarak tanımlandı ve rifampin, izoniyazid, streptomisin ve etambutole karşı duyarlı bulundu. İki grup yüzdelerinin karşılaştırıldığında Odds oranı 0.95 olarak bulundu.

Tüberküloz düşünülen örneklerin 14'ünden diğer bakteri kültürleri de istenmişti ve bunların 11'inde üreme olmadı. Tüberküloz düşünülmeyen örneklerin ise 35'inde bakteri üremesi olmadı.

Klinik olarak tüberküloz düşünülmeyen ama *M. tuberculosis* üretilen apse örneklerinin ait olduğu hasta bilgileri alındığında ortopedi ve travmatoloji servisinde yatan kadın hastanın 30 yaşında olduğu ve ameliyat sırasında alınan paravertebral apse örneğinin gönderildiği belirlendi. Diğer hastanın da genel cerrahi servisinde yatan 57 yaşında kadın hasta olduğu ve sol memeden alınan apse örneğinin gönderildiği belirlendi. Hastaların sonuçları tedavisinin düzenlenmesi için doktorlarına bildirildi.

TARTIŞMA

Tüberküloz kontrol programlarının en önemli öğeleri, tüberküloz hastalarının erken tanıları, etkili ve düzenli tedavileri ve tedavilerinin uygun takipleridir.

Akciğer dışı tüberküloz, yaşlılarda ve immün yetmezliği olanlarda sık görülmektedir. Lenfohematojen yolla ya da direkt invazyon sonucu gelişebilir. Bir de yüksek derecede enfeksiyöz partiküller içeren solu-

num yolları sekresyonlarının sindirim kanalına yayılması sonucu enfeksiyon gelişebilir. Birçok organı tutabilir ve özgün olmayan semptomlara neden olarak birçok hastalıkla karışabilir ⁽⁵⁾.

Dünyada tüm tüberküloz olgularının %15-20 kadarı akciğer dışı yerleşimlidir. Türkiye'de de bu oran Verem Savaş 2010 Raporunda ⁽⁴⁾ %30.6, Demiray'ın ⁽⁷⁾ çalışmasında %21.7, Özkara ve ark. ⁽⁸⁾ çalışmasında %22.7, İnönü ve ark. ⁽⁹⁾ çalışmasında %55, Saygun ve ark. ⁽¹⁰⁾ çalışmasında %3.2, Kalaç ve ark. ⁽¹¹⁾ çalışmasında %3.3, Tavusbay ve ark. ⁽¹²⁾ çalışmasında %3.2 olarak bildirilmiştir. Görüldüğü gibi farklı merkezlerden değişik oranlar gelmiştir.

Bu çalışmada laboratuvara kültür için gönderilen apse örneklerinin çoğunluğundan (%65.4) tüberküloz kültürü istenmediği saptanmıştır. Oysa tüberküloz düşünülmeyen ve boyama ve kültür istenmeyen hastalarda da hemen hemen aynı hatta daha yüksek oranda pozitiflik saptanmıştır (Odds oranı bire yakın bulunmuştur). Bu beklenen bir sonuç değildir. Tüberküloz düşünülen hasta grubu sayısının düşüklüğü, klinik tanının yeterince özenli konmamış olması, laboratuvar uygulamalarında hata ve eksiklikler bu sonucun nedenleri olabilir.

Bu çalışmada her grupta en az 31 deneğe gereksinim bulunduğu hesaplanmıştır. Ancak, tüberküloz düşünülen denek grubu 28 olduğundan bu beklenmeyen sonucun bir nedeni olabilir.

Bir apse ile karşılaştıklarında hekimlerin tüberküloz olasılığını ekarte etmek için tüberküloz kültürü yapılmasını hangi oranda istedikleri ve başka nedenlerle gönderdikleri apse örneklerinin ne kadarında *M. tuberculosis* mevcut olduğu bu çalışmada hedeflenmiştir. Patolojik/radyolojik tetkikler tüberküloz olasılığını bertaraf etmede kullanılıp kullanılmadığı bu nedenle bilinmemektedir. Klinik tanının yeterince özenli konmamış olma olasılığı ile ilgili başka çalışmaların yapılması yararlı olacaktır. Kesin olarak bilinmemekle beraber klinik tanının yeterince özenli konulmamış olması beklenmeyen sonucun ikinci bir nedeni olabilir.

Bu çalışmada *M. tuberculosis* üreyen, klinik olarak tüberküloz düşünülmeyen iki apse örneğinden birinin memeden alındığı saptanmıştır. Meme tüberkülozu

meme hastalıklarının %3'ünü oluşturur ⁽¹³⁾. Hastalık öncelikle kadınları etkilemesine rağmen, olguların %4-5'i erkektir. Hastalık altı aylıktan 84 yaşına kadar olan kadınlarda bildirilmiştir fakat üreme dönemindeki ve laktasyondaki kadınlar özellikle hastalığa yatkındır ^(14,15).

Bu çalışmada *M. tuberculosis* üreyen, klinik olarak tüberküloz düşünülmeyen diğer örnek ise 30 yaşında bir hastadan alınan paravertebral apsedir. İskelet sistemi tüberkülozu, hematojen yolla vertebra cisminin ön kısmına veya uzun kemiklerin metafizlerine yayılma sonucu oluşur. Vertebra tüberkülozu en sık görülen osteoartiküler tüberküloz tipi olup, %30-50 oranında görülür ⁽¹⁶⁾. Vücudun başka bölgesindeki primer odaktan lenf veya hematojen yolla yayılır. En sık torakolumbal bölgede görülür. Servikal ve sakral bölgelerde daha seyrek ortaya çıkar. Vertebral odakta oluşan inflamatuvar reaksiyon anteriora doğru ilerleyerek vertebraı çevreleyip paravertebral apse oluşturur. Komşuluk ve anatomik yollarla vücudun başka bölgelerine ulaşır, bulunduğu bölgeye göre semptomlar verebilir. Hastada sırt ağrısı, kas zayıflığı, paralizi görülebilir. En önemli komplikasyonu paraplejidir.

Akciğer tüberküloz hastalarında 2008 yılında bakteriyolojik tetkikler incelendiğinde, mikroskopik inceleme oranı %89.1, pozitiflik oranı %63; kültür yapılma oranı %62.8, kültür pozitiflik oranı %51.1; ilaç duyarlılık testi yapılma oranı %26.9 bulunmuştur. Yayma negatif olduğu hâlde, kültür pozitifliği saptanarak bakteriyolojik tanı konulan akciğer tüberküloz hastalarının oranı ise %10.5'tir ⁽⁴⁾.

Akciğer dışı tüberküloz olgularını yaygınlığı daha az bilinen bir konudur ve tüberküloz pek çok sistemi tutabilir. Tanı konulabilmesi için, öncelikle akciğer dışı tüberkülozun anımsanması gerekir. Tüberküloz hastalığı başka antibakteriyel ajanlarla tedavi edilemeyeceği için hastanın vücudunda diğer bölgelere de yayılabilir. Bu da tedaviyi zorlaştırmakta ve kişinin yaşam kalitesini düşürmektedir. Atlamamak için gönderilen apse örneklerinden EZN boyama yöntemiyle ARB araştırılması yapılabilir. Tüberküloz kültürünün yapılması yakalama şansını arttırmakla beraber mali-

yet etkin olamayabilir. Bu çalışma tüberküloz düşünülmeyen hasta örneklerinde pozitiflik diğer grupla hemen hemen aynı hatta daha yüksek bulunmuştur. Bu durumda her apse örneğinde en azından ARB bakılması önerilebilir. Ancak, genelleme yapabilmek ve kuvvetli kanıtlara ulaşmak için örneklem büyüklüğü fazla, olgu kontrol tasarımı çalışmalara gereksinim olduğu kesindir.

TEŞEKKÜR

Gen Med Tibbi Cihaz Tic. Ltd. Şti. ve ürün uzmanı Gülşen Varlı'ya desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global strategy. Geneva: World Health Organization. 2010 [http://www.who.international].
2. World Health Organization. World health statistics. Geneva: WHO Press, 2010.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control. Geneva: WHO Press, 2010.
4. Türkiye'de Verem Savaş 2010 Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, 2010.
5. Aygen B. Ekstrapulmoner tüberküloz. In: Wilke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 591-9. PMID:17642587
6. Zedpey SP. Sample size and power analysis in medical research. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70:123-8.
7. Demiralay R. Isparta ili verem savaş dispanserlerinde kayıtlı akciğer dışı organ tüberkülozunun bazı epidemiyolojik özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51:33-9.
8. Özkara Ş, Kılıçaslan Z, Öztürk F ve ark. Bölge Verileriyle Türkiye'de tüberküloz. *Toraks Dergisi* 2002; 3:178-87.
9. İnönü H, Köseoğlu D, Pazarlı C ve ark. Bir üniversite hastanesinde takip edilen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2010; 11:167-72.
10. Saygun N, Çobanlı B, Atakurt Y, Taşkın A, Saygun M. Son bir yılda kliniğimizde izlenen ve polikliniğe başvuran hastalar arasında tüberküloz oranı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1991; 39:268.
11. Kalaç N, Başay N, Mutluay Nİ, Bayız H, Özkul M. Ekstrapulmoner tutulum gösteren tüberküloz olguları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47:213-5. PMID:12151660 PMCID:1742430
12. Tavusbay N, Aksel N, Çakan A, Gülerçe G, Dereli Ş, Özsoz A. Ekstrapulmoner Tüberkülozlu Olgularımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 294-8. PMID:12151660 PMCID:1742430
13. Khanna R, Prasanna GV, Gupta P, Kumar M, Khanna S, Khanna AK. Mammary tuberculosis: report on 52 cases. *Postgrad Med J* 2002; 78:422-4. http://dx.doi.org/10.1136/pmj.78.921.422
14. Kedar GP, Bophate SK, Kherdekar M. Tuberculosis of breast. *Ind J Tub* 1985; 32:146. PMID:12729342
15. Elsidig KE, Khalil EA, Elhag IA, et al. Granulomatous mammary disease: ten years' experience with fine needle aspiration cytology. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:365-9.
16. Karaismailoğlu N. Kemik-eklem tüberkülozu. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu Kitabı, 11-12 Haziran 2003, Samsun: Türkiye. Sayfa 131-4.