

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
ŞEF: DOÇ. DR. MUSTAFA YENİGÜN

**PRİMER VE SEKONDER ABDOMİNAL
TÜBERKÜLOZLU HASTALARIN
ÇEŞİTLİ
PARAMETRELER EŞLİĞİNDE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET VAPUR
İSTANBUL-2008

TEŞEKKÜR

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince;

Katkı ve desteklerinden dolayı değerli başhekimimiz Op. Dr. Haldun Ertürk'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Aile hekimliği koordinatörümüz 4. Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Mustafa Yenigün'e eğitimime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım değerli hocalarım; 1.Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Mehmet Kendir'e, 1.Genel Cerrahi Klinik Şef vekili Doç. Dr. Sefa Tüzün'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Uzm. Dr. Ahmet Çetin'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Murat Elevli'ye, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi H2 Klinik şefi Prof. Dr. Hayrettin Kara'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarım süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tezimin her aşamasında beni yönlendiren ve destekleyen tez danışmanım 1.Genel Cerrahi Başasistanı Op. Dr. Ahmet Kocakuşak'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi tecrübeleri ile her zaman desteklerini gördüğüm tüm şef muavinlerine, baş asistanlara ve uzmanlara teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarım ve tüm sağlık personeline,

Hayatım boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen, yaşadığım sürece sevgi ve minnetle anacağım aileme, teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Vapur

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	1
RESİM, ŞEKİL VE TABLOLAR	2
GİRİŞ	4
GENEL BİLGİLER	6
MATERYAL VE METOD	41
BULGULAR	44
TARTIŞMA	68
SONUÇ	80
KAYNAKLAR	81
VERİ TOPLAMA FÖYÜ	91

KISALTMALAR

NP: Neopterin

TDM: Tüberküloz dışı mikobakteriler

Tbc: Tüberküloz

PMNL: Polimorf nüveli lökosit

ARB: aside rezistan basil

γ -IFN: Gamma interferon

α -IFN: Alfa interferon

β -IFN: Beta interferon

QTF: QuantiFERON-TB

QTF-G: QuantiFERON-TB GOLD

TNF: Tümör nekroz faktör

ELISA: enzyme linked immun assay

NTM: non tüberküloz mikobakteriler

ESAT-6: early secreted antigen target-6 kD

CFP-10: culture filtrate protein-10 kD

TCT: tüberkülin cilt testi

DM: diabetes mellitus

HIV: human immunodeficiency virus

HAİ: hücre-aracılı immünite

GTA: geç-tip aşırı duyarlılık

Ag: antijen

NK: natural killer (=doğal öldürücü)

TNF- α : Tümör nekroz faktör- alfa

TGF- β : transforming growth faktör-beta (dönüştürücü büyüme faktörü)

RD1 geni: Region of difference 1 geni

PPD: Pirüfiye protein derivesi

CRP: C-reaktif protein

Hİ: Hücresel immünite

CA 125: Kanser antijen 125

ADA: Adenozin deaminaz

CEA: Karsinoembriyogenik antijen

RESİM, ŞEKİL VE TABLOLAR

Resim 1: Tüberkülozun ülkelerde görülme sıklığı

Resim 2: Tüberkülozun yayılımı

Resim 3: Mycobacterium Tuberculosis

Resim 4: Akciğerde makroskopik tutulum

Resim 5: Akciğerde kaviter lezyon

Resim 6: Cilt testi

Şekil 1: Mikobakteri hücre duvarı

Tablo 1: Özgeçmiş ve soygeçmiş bulguları

Tablo 2: Batın içi TBC teşhis metodu

Tablo 3: Semptom, bulgu ve pozitif sonuç veren görüntüleme yöntemleri

Tablo 4: Gruplardaki cinsiyet dağılımı

Tablo 5: Gruplardaki yaş dağılımı

Tablo 6: Pozitif laboratuvar bulguları

Tablo 7: Semptomlar

Tablo 8: USG ve BT bulguları

Tablo 9: USG bulguları

Tablo 10: BT bulgular

Tablo 11: Komplikasyon ve Prognoz

Tablo 12: Periton ve akciğer harici tutulan organlar

Tablo 13: Periton ve akciğer harici organların mükerrer tutulum dağılımı

Tablo 14: Yaş ve cinsiyetin gruplar arasında dağılımı

Tablo 15: Anemi ve sedimentasyon sonuçlarının gruplar arası dağılımı

Tablo 16: Hastaların özgeçmiş özelliklerinin gruplar arası dağılımı

Tablo 17: Hastalarda tanı metodlarının gruplar arası dağılımı

Tablo 18: USG bulgularının gruplar arası dağılımı

Tablo 19: BT bulgularının gruplar arası dağılımı

Tablo 20: Semptom, bulgu ve laboratuvar değerlerinin dağılımı 1

Tablo 21: Semptom, bulgu ve laboratuvar değerlerinin dağılımı 2

Tablo 22: Komplikasyon, mortalite ve organ tutulumlarının gruplar arası dağılımı

Tablo 23: Genel hasta dökümü -1

Tablo 24: Genel hasta dökümü -2

Tablo 25: Genel hasta dökümü -3

Tablo 26: Genel hasta dökümü -4

Tablo 27: Genel hasta dökümü -5

Tablo 28: Genel hasta dökümü -6

Tablo 29: Genel hasta dökümü -7

Tablo 30: Teşhis metoduna göre Palmer KR'nin hastaları

GİRİŞ

Son yıllarda hastalığın seyrinde meydana gelen değişimler ve gelişmeler tüberkülozun genel olarak insidansını ve kliniğini ciddi yönde etkilediğinden, özellikle abdominal tüberküloz (Tbc) yeniden popüler olmaya başlayan ve yenilenmiş bir bakış açısını gerçekten hak eden nadir hastalıklardan biridir. Antitüberküloz ilaçlardaki gelişme, kombine tedaviler, yaşam ve nutrisyonel standartlardaki olumlu gelişmeler tüberküloz insidansını düşürmüştür (1).

Abdominal tüberkülozun klinik prezentasyonu da değişime uğramıştır. Gelişmiş toplumlarda yaşlılar, gençlere göre daha sık hastalanmaktadır. Ayrıca ekstrapulmoner bölgelerin tüberkülozu gelişmiş ülkelerde akciğer tüberkülozuna göre daha sık görülmektedir. Bu durum ekstrapulmoner tüberküloza ilgiyi arttırmaktadır (2). Çoklu ilaç tedavilerine karşı yeni dirençli suşların bulunması, AIDS hastalarında olduğu gibi bağışıklığı azalan hasta gruplarının oluşması ve toplumları oluşturan fertlerin içinde yaşlı nüfusun oranının giderek artması tüberkülozun kontrolünde yeni açmazlar yaratmaktadır (3-5). Tüberküloz yeni kazandığı popüleritesi ile kendisine yeni baskı referans kitaplarda artık daha fazla ve kapsamlı olarak yer bulmaktadır. Medikal ve cerrahi olarak her hastalığı taklit edebilen tüberküloz, örneğin pankreas kanserini taklit ettiğinde mortalite ve morbiditesi yüksek bir ameliyat olan pankreatikoduodenektomi ile sonuçlanan gereksiz bir tedaviyle sonlanabilmektedir. Bir populasyonda, tüberküloz insidansını olduğundan az varsaymak veya abdominal semptomları olan münferit bir hastada ayırıcı tanıda tüberküloza yer vermemek istenmeyen sonuçlar doğurabilmektedir. Ülkemizde de olduğu gibi bazı yerel coğrafyalarda akut batın nedeni ile yapılan ameliyatlarda Tbc peritonit, etyolojide en başta yer alabilmektedir.

Tüberkülozun sık olduğu toplumlarda tüberküloz peritoniti sorun olmaya devam etmektedir. Göçler nedeni ile Batı dünyası için de genel olarak tüberküloz, son yıllarda araştırmaların uzun bir aradan sonra tekrar hız kazandığı bir hastalığa dönuşmüştür (6). Tüberküloz antik çağlardan beri bilinen, ölkemizde önemli morbidite ve mortaliteye neden olan gastrointestinal sistem de dahil olmak üzere multisistemik tutulum gösteren kazeifiye granömlerle karakterize, genellikle sosyoekonomik düzeyi düşük toplumların ve immün süpresyonu olan kişilerin hastalığıdır. Tüberküloz mevcudiyetinde hasta araştırılırken ayırıcı tanıda düşünölmezse kolayca atlanabilir ve tanı gecikmesi nedeni ile de morbidite ve mortalite de artabilir. Genel kanı abdominal tüberküloz mevcudiyeti olan hastaların %20'sinin akciğer filminde tüberküloz olduğu yönünde olsa da birçok yayında da tam tersi sonuçlar mevcuttur (1). Birkaç dekad önce batı kaynaklı referans kitaplarda birkaç paragraftan öteye yer bulamayan tüberkülozun, hastalık olarak evriminin de değiştiğini göz önüne alarak tüberkülozun endemik olarak göröldüğu bölgelerde yapılan araştırmalara duyulan bilimsel ihtiyaç göz ardı edilemez. Endemik bölgelerde çalışan araştırmacıların yaptıkları ve yapacakları çalışmalar Batı dünyası için de global bir önem ve sorumluluk taşımaktadır. Bu nedenle 2004-2007 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli kliniklerde ardışık tedavi edilen 50 abdominal tüberküloz hastasının retrospektif olarak irdelenmesi bu konudaki bilimsel ihtiyacın giderilmesi için gerekli görölmüştür. Hastaların verileri genel olarak değerlendirildikten sonra sadece batın tüberkülozu (primer abdominal tüberküloz) ve sekonder batın tüberkülozu gruplarında incelenmiş ve 2 grup çeşitli parametreler ışığında kıyaslanmıştır.

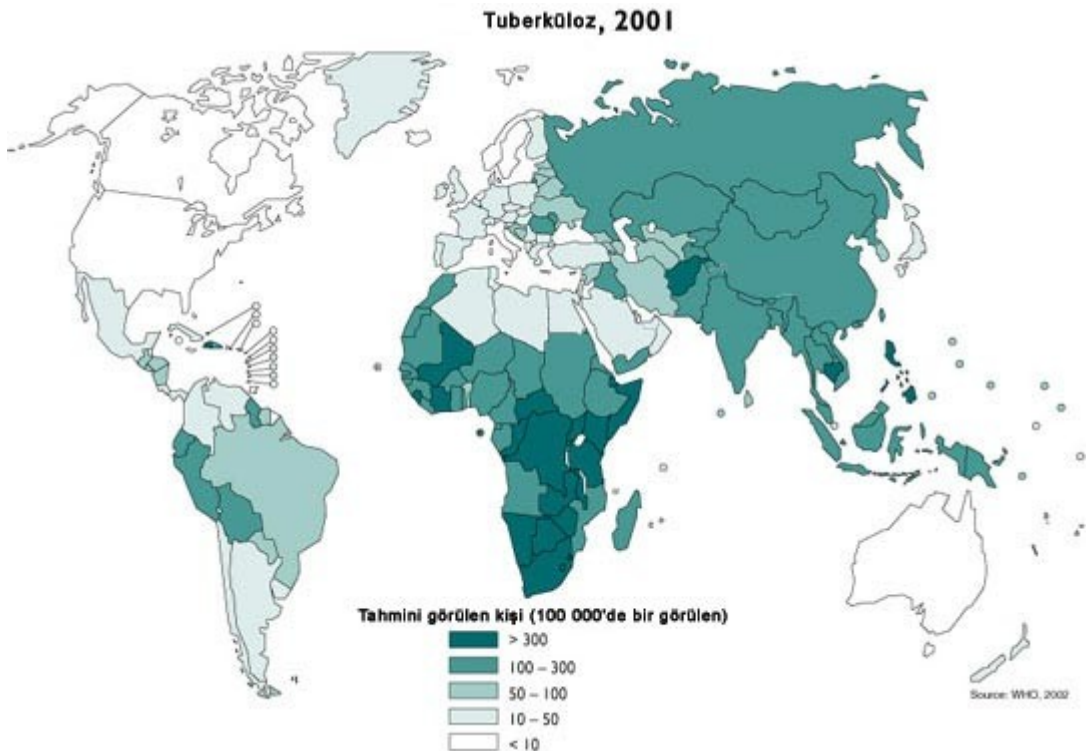
GENEL BİLGİLER

Tüberküloz insanlık tarihi kadar eski olan ama içinde yaşadığımız modern toplumu halen varlığıyla tehdit edebilen,120 yıldan beri etkeni bilinmesine, 61 yıldır tedavi edilebilmesine ve korunulabilir bir hastalık olmasına rağmen hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde yüksek morbidite ve mortalite bakımından önemini sürdüren bir hastalıktır. Tüberküloza ait en eski lezyonlar, MÖ. 3700 yıllarına ait olan Mısır mumyalarının ve neolitik döneme ait Avrupalı'ların vertebralarında saptanmıştır. Dünya nüfusunun %32'si tüberküloz basili ile enfektedir, her yıl yaklaşık 8 milyon kişi TB (tüberküloz) hastalığına yakalanmakta ve yaklaşık 2 milyon insan ölmektedir (7) (Resim 1).

Ülkemizde de her yıl 35-40 bin kişinin tüberküloza yakalandığı tahmin edilmektedir. Ancak

Sağlık Bakanlığı tarafından bu hastaların sadece 17 bini saptanabilmekte, saptanabilen hastaların da ancak 6 bini tedavi edilebilmektedir(7).

Resim 1: Tüberkülozun ülkelere göre görülme sıklığı



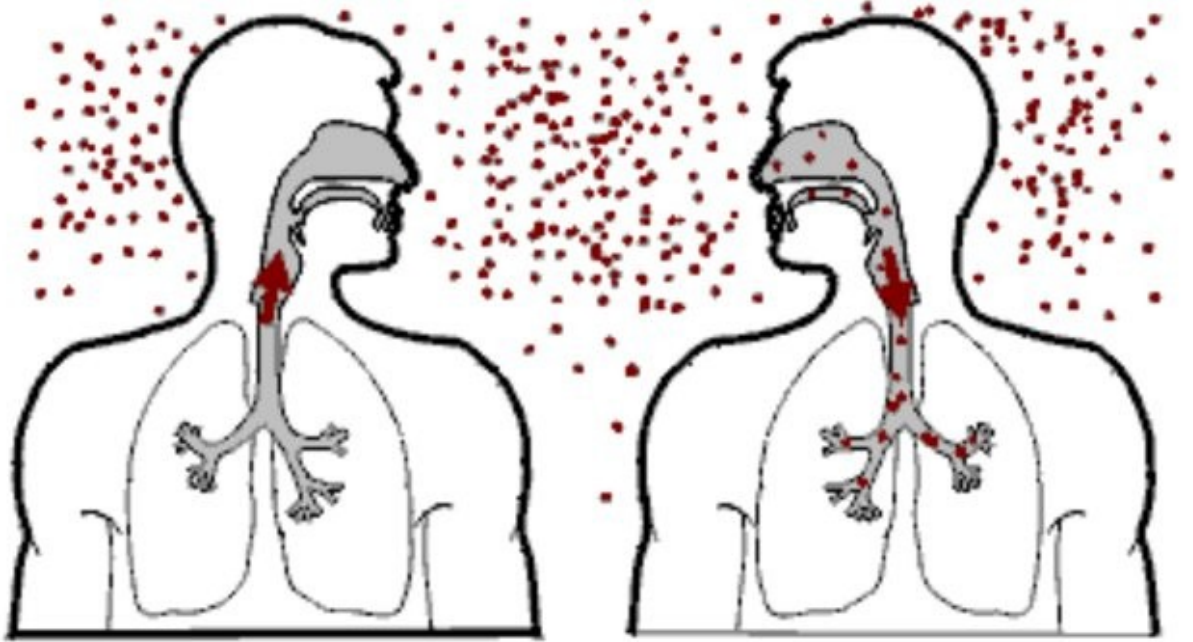
TÜBERKÜLOZDA BULAŞMA

Tüberküloz vücuttaki tüm organları etkileyebilmesine ve deriden inokulasyon ile gastrointestinal bulaşma yolları da bildirilmesine karşın, enfeksiyonun giriş kapısı hemen her zaman akciğer olmaktadır. Balgam mikroskopisinde aside rezistans bakterisi (ARB) pozitif olan ve akciğer grafisinde kaviter lezyonu olan hastalar daha çok çevreye bulaştırır.

Larinks

tüberkülozlu olgular en fazla bulaştırıcılığa sahip olan olgulardır. Basillerin en sık yayılma yolu, akciğeri hasta olan kişinin öksürmesi, hapşırması, konuşması ve şarkı söylemesiyle akciğer sekresyonunun damlacık şeklinde havaya atılmasıdır (Resim 2).

Resim 2: Tüberkülozun yayılımı



Damlacıklar hızla kurur ve bazıları az sayıda basil içeren küçük damlacık çekirdekleri oluşturur. Daha büyük damlacıklar yere düşer; ancak 1-10 μm boyutlarında olanlar, çevresel koşullara bağlı olarak uzun bir süre havada uçurlar. Bu boyuttaki damlacık çekirdekleri inhale edildiklerinde, terminal bronşlara ve alveollere ulaşabilirler.

Boyutları 10 µm'den büyük olan partiküllerin çoğu, üst nazal geçişler sırasında tutulur ya da alt solunum yollarının mukosilier mekanizması tarafından farenkse atılarak yutulur ve zararsızca sindirilirler. Basil içeren damlacık çekirdekleri, aktif akciğer tüberkülozu olan hastalar tarafından sekresyonların akışkanlığına ve atılan basil miktarına bağlı olarak üretilir, produktif öksürüğü olan ve balgam yaymaları pozitif bulunan hastalarda en yüksek sayıya ulaşırlar (8). Temaslı muayenelerinden elde edilen veriler, pozitif balgam mikroskopisi ile temaslarda enfeksiyon ve hastalık prevalansı arasında belirgin, tutarlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (9, 10). Tedavinin ikinci haftasından sonra bulaştırıcılık büyük oranda ortadan kalkmaktadır. Üç gün ard arda balgamda basil negatifliği saptanırsa izolasyona son verilebilir.

Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler

Bulaştırıcıya bağlı faktörler

Balgamdaki organizma sayısı

Balgamın aerosol oluşturması (öksürük, hapşırık, sulu balgam, nebulizatör kullanımı)

Basilin canlılığı (antimikrobiyal ilaçlar)

Organizmaların virulansı

Çevresel faktörler

Dilüsyon etkisi (damlacık çekirdeği içeren havanın miktarı)

Ventilasyon (belli bir alandaki havanın sirkulasyonu)

Nem oranı

Güneş ve UV ışığa maruziyet

Kaynağa yakın olma (aile bireylerinde enfeksiyon ve hastalık daha fazladır)

Mikrobu alan kişide dayanıklılık unsurları

Bulaştırıcı ile aynı ortamda beraber geçirilen zamanın süresi

Enfeksiyona direnç

Daha önce geçirilmiş Tbc enfeksiyonu ya da hastalığı

Diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar, BCG aşılması

Vücut direncini bozduğu bilinen hastalıkların varlığı (DM, HIV vs)

Vücut direncini bozabilecek bilinen ya da bilinmeyen çeşitli faktörler

Tüberkülozda Bulaşmanın Engellenmesi

Aşağıdaki önlemler, tüberkülozun kişiden kişiye yayılmasını azaltır: (a) tüberkülozlu hastalara öksürürken ağızlarını kapatmalarının öğretilmesi; (b) ilgili personelin yüze sıkı oturan, etkili maskeler giymeleri; (c) tüberküloz basiline maruz kalma olasılığı bulunan tüberkülin reaksiyonu negatif insanlara BCG aşısı yapılması ve (d) tüberkülozlu insanların bulunduğu odalarda negatif basınçlı aspirasyonun sağlanarak hava değişiminin artırılması ve/veya HEPA filtresi kullanarak (cerrahi maskeler etkin koruyucu değildir, HEPA filtreli etkili koruyucu araçlardır.)ya da (personelin gözlerini koruma şartıyla) ultraviyole ışını kullanarak havanın arıtılması. Bu profilaktik önlemler, ilaçlara dirençli tüberküloz basillerine maruz kalan personel için özellikle önem taşımaktadır.

TÜBERKÜLOZ BASİLİ

Tüberküloz basili 1882 yılında Robert Koch tarafından bulundu. Geliştirdiği patolojik yapıya göre Tüberküloz basili, bulucusunun ismine göre Koch basili ve boyanma özelliğine göre de asidorezistan basil 'ARB' olarak da adlandırılmıştır. Daha sonraları Actinomycetales soyundan geldiği belirlenerek 'Mycobacterium Tuberculosis' olarak adlandırıldı. Tüberküloz basilinin soyağacı şöyle belirlenmiştir:

Soy: Actinomycetales

Aile: Mycobacteriaceae

Cins: Mycobacterium

Tür: Mycobacterium Tuberculosis

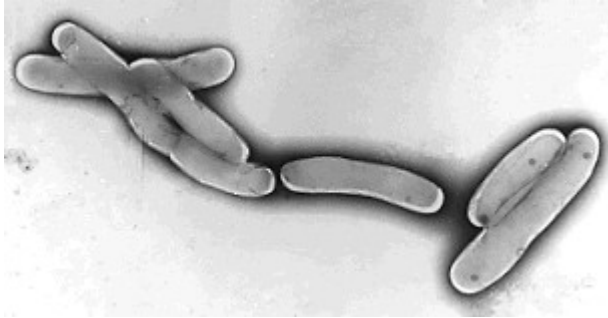
Myc. tuberculosis, insandan insana bulaşan ve başlıca insanda hastalığa neden olan insan tipi tüberküloz basilidir. Sığır tipi tüberküloz basili Myc. Bovis insanda hastalık yapar; fakat oldukça seyrek (1-3%) ve bunların 2/3'ü akciğer dışı organ tüberkülozudur. Atipik mikobakteriler ya da Nontüberküloz mikobakteriler (NTM) 'den pek azı insanda patojendir, ancak bazı koşullarda hastalık yaparlar, insandan insana bulaşıcı nitelikte değildir (11).

Tüberküloz Basilinın Özellikleri:

1- Morfolojisi:

M. Tuberculosis hafif eğri yada düz çubuk şeklinde olup, 1-4 µm boyunda, 0,3-0,6 µm genişliğindedir. Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, aerobik, aside ve alkole dayanıklı bir bakteridir (12) (Resim 3).

Resim 3: Mycobacterium Tuberculosis



2- Yapısı (Şekil 1):

Mikobakteriler, bir plazma membranı ile sınırlanan stoplazmadan ve bunları çevreleyen lipitten zengin hücre duvarından oluşmuşlardır. Mikobakteriler prokaryotturlar. Hücre membranı iç tabaka hidrofobik, dış tabaka hidrofilik olmak üzere iki tabaka polar fosfolipit içerir. Hücre membranı enerji üretimine katılan enzimler ve kofaktörlerle yakından ilişkilidir. Hücre duvar yapısı temel olarak üç farklı makromolekülden oluşmuştur.

- Peptidoglikanlar
- Arabinogalaktanlar
- Mikolik asitler

Şekil 1: Mikobakteri hücre duvarı

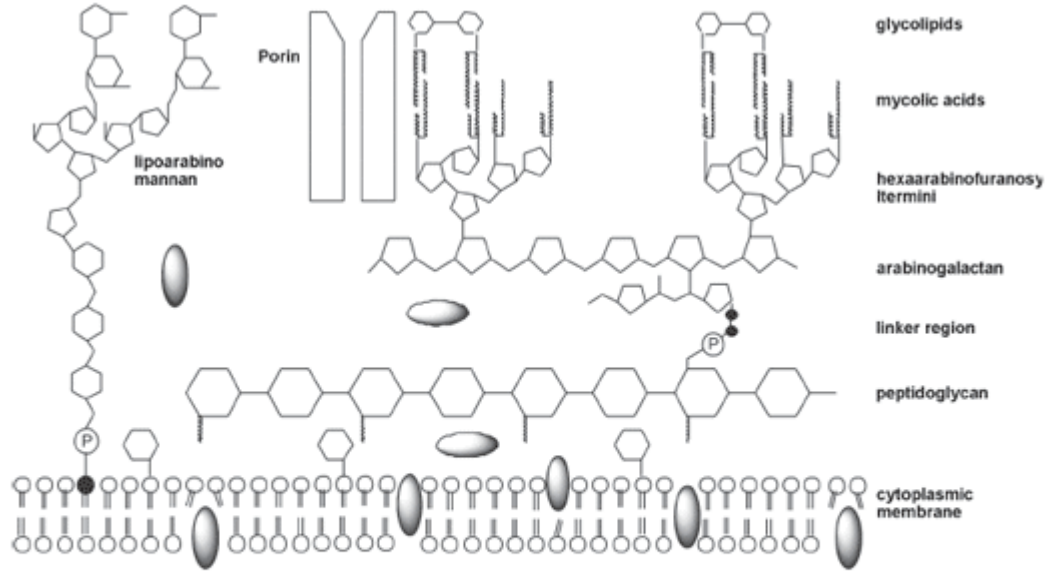


Fig. 1: schematic representation of the mycobacterial cell wall (not drawn to scale). The cytoplasmic membrane is encapsulated by a layer of peptidoglycan. The peptidoglycan backbone is attached to arabinogalactan through an unusual disaccharide phosphate linker region. The arabinogalactan is a branched-chain polysaccharide consisting of a proximal galactose chain linked to a distal arabinose chain. The hexaarabinofuranosyl termini of arabinogalactan are esterified to mycolic acids. The mycolic acid chains are shown perpendicular to the cytoplasmic membrane with the exposed chains interacting with the mycolic chains of trehalose dimycolate. Another major component non-covalently associated to the mycobacterial cell wall is the immunogenic lipoarabinomannan, which is attached to the cytoplasmic membrane by a phosphatidylinositol anchor. Small and hydrophilic solutes diffuse through water-filled protein channels, porins, whereas hydrophobic compounds use the lipid pathway. Proteins are represented by solid oval bodies.

Peptidoglikanlar (murein) diğer bakterilerin yapısında da vardır, plazma membranının üstünde bulunan en iç tabakadır. Bu tabaka kısa peptid zincirleriyle çapraz bağlı, uzun polisakkarit zincirlerini içerir. Bu şekilde oluşan ağ şeklindeki makromoleküler yapı hücrenin şeklini ve rijiditesini sağlar. Diğer cinslerden farklı olarak mikobakteriyel murein N-glycolyl muramik asit içerir. Bu tabakada yer alan "lipoarabinomannan" ve "lipomannan"nın potansiyel patojenik rolü vardır (13). Lipoarabinomannan'ın makrofaj fonksiyonlarına yönetici etkide bulunması, antijen sunan hücreler ile mikobakteriyel peptidleri, proteinleri inhibe etmesi ve tümör nekrozis faktör üretimini uyarması göz önüne alınarak mikobakteriyel bir virulans faktörü olarak değerlendirilmektedir (14).

Peptidoglikanlara bitişik tabaka arabinogalactan tabakasıdır. Hücre duvar kitlesinin %35'ini oluşturur. Arabinogalactan arabinose ve galaktozdan oluşan dallı bir polisakkarit olup, peptidoglikana fosfodiester köprüleri ile bağlıdır. Mikolik asitler, sadece mikobakterilerde bulunurlar (15,16). Arabinogalaktanlara kovalan bağlarla bağlanan mikolik asitlerin, uzun zincirli yağ asitleri olarak mikobakterilerin aside dirençli boyanma özelliklerinde zorunlu olduklarına inanılmaktadır. Mikolik asitler trehalose gibi şekerlerle bağlanarak "cord factor" oluşturabilirler. Cord faktör mycobacterium tuberculosis hücrelerinin cord şeklinde üremelerini ve bir arada durmalarını sağlar. Phthiocerol dimycocerosatların uzun zincirli wax esterlerinin trehalose ile yaptıkları benzer bileşikler de sulfolipidler olarak tanımlanır. En dış tabaka peptidoglikolipidler veya fenolik glikolipitlerden oluşmuştur ve "Mycosidler" olarak adlandırılır. Sıklıkla ağ şeklinde lifsel yapı gösterirler (16).

Mikobakteriyel lipitler yoğun şekilde araştırılmış ve hücre duvarında bulunan lipitlerin çoğunluğunun uzun zincirli yağ asitleri olduğu saptanmıştır. Lipitler tüberkülostearik asit, mycoserosic, phthienol ve mukolik asitleri içerirler. Tüberkülostearik asit bir çok mikobakteride bulunmasına rağmen diğer cinslerde bulunmaz, bundan dolayı kitle spektroskopisinde saptanmasının, klinik örneklerde mikobakterinin varlığının göstermede duyarlı bir yöntem olacağı ileri sürülmüştür (16).

3- Mikobakteriyel antijenler

Mikobakteriler antijenik yapıya sahip pek çok lipit, protein ve polisakkarit yapısı içerirler. Antijenik yapılar stoplazmada (solubl) ve hücre duvarında (insolubl) olarak bulunurlar. Mikobakteriyel antijenlerin granülom oluşumu, makrofaj aktivasyonu, konakçı toksisitesinin oluşumu, adjuvan etki gösterme, immün sistemin baskılanması gibi fonksiyonları mevcuttur. Peptidler hapten gibi davranabilirler ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu ortaya çıkarabilirler. Arabinose, galaktoz ve mannoz içeren

polisakkarit I gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabilir. Mikobakteriyel lipitlerin en çok hücre duvarında yer alıp, immunolojik aktive oluşması ya da konakçı toksisitesi oluşmasında rol aldığı düşünülmektedir. Kord faktör granülom oluşumuna, alterne kompleman yolunu aktive ederek akut inflamasyona neden olur. Wax D, muramil dipeptid bileşikleri içinde adjuvan aktivite göstermektedir (16).

M. tüberkülozde bulunan proteinleri altı grupta değerlendirmek mümkündür.

Sitoplazmik proteinler, membran ile ilişkili proteinler, peptidoglikan ile ilişkili proteinler, dış hücre duvarı proteinleri, ısı şok proteinleri (hsp) ve salınan (export) proteinlerdir (12).

TÜBERKÜLOZUN DOĞAL GELİŞİMİ

Gelişim açısından tüberküloz iki devreli bir hastalıktır:

1. Primer enfeksiyon devri: Daha önce tüberküloz basili almamış ya da BCG ile aşılanmamış bir kişinin ilk kez basil alması ve onu izleyen gelişmeler ‘PRİMER ENFEKSİYON’ veya ‘İNİSİYAL ENFEKSİYON’ olarak tanımlanır. Primer enfeksiyon süresince klinik ve/veya radyolojik belirtiler veren hastalık gelişmesi de ‘PRİMER TÜBERKÜLOZ’ olarak tanımlanır.

Geçmiş yıllarda primer enfeksiyon ve primer tüberküloz, çocukluk çağında sık görüldüğünden bu olgu ‘ÇOCUK TÜBERKÜLOZU’ olarak da tanımlanır.

2. Reenfeksiyon devri: Primer enfeksiyonun iyileşmesinden veya enfeksiyonun latent döneme girmesinden sonraki yıllarda bütün yaşa süresi içinde kişinin yeniden enfeksiyon alması ‘REENFEKSİYON’ ya da ‘POST PRİMER ENFEKSİYON’ olarak tanımlanır. Bu devrede enfeksiyonla birlikte genellikle hastalık da geliştiğinden bu devre ‘REENFEKSİYON

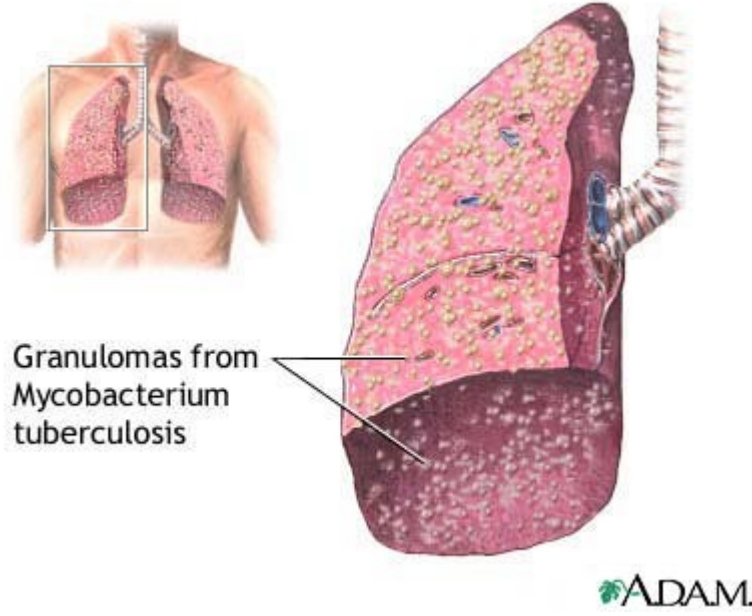
TÜBERKÜLOZU' veya 'POST PRİMER TÜBERKÜLOZ' ya da, bu tip tüberküloz genellikle erişkinlik çağında ve ileri yaşlarda görüldüğünden 'ERİŞKİN TÜBERKÜLOZU' olarak da tanımlanır.

Primer enfeksiyon ve Primer Tüberküloz:

Primer enfeksiyon, 1-3 basil taşıyan damlacık çekirdeğinin akciğer havayolları mukosilyer barajını geçerek alveole yerleşmeleri ve çoğalmaları ile gelişir. Basiller, akciğerlere inhalasyonla ulaştıklarından, solunum havasının en çok dağıldığı akciğerlerin orta ve alt zonlarında ve hemen plevra altında yerleşirler. Genç erişkinlerde (15-35 yaş arası) ise primer enfeksiyon odağı üst zonlarda daha sık görülmektedir. İlk kez basil alan konakçının başlangıç reaksiyonu özgül değildir; basilin yerleştiği yerde kapiller dilatasyon ve eksüdasyon ile nötrofil lökosit infiltrasyonu gelişir, 24 saat sonrasında da makrofajlar enfeksiyon alanına göç etmeye başlarlar. Hem nötrofiller hem de makrofajlar, basilleri lokalize etmek amacıyla fagosite ederler; ancak fagositoz virulan olmayan basillere etkili olup, tüberküloz basili gibi virulan basiller bu dönemde sindirilemeyip fagosite edildikleri hücreler içinde üremelerini sürdürürler. Basil çoğalarak makrofajların parçalanması ile komşu alveollere yayılır. Burada tekrar makrofajlarca fagosite edilir ve böylece basil yüklü makrofajlar alveollerde birikmeye başlar.

İlk basil alınmasından sonraki 2-4 haftalık süre içinde öncelikle, ilk odakta toplanan makrofajlar karakter değiştirerek epiteloid hücre niteliğini alırlar. Epiteloid hücrelerden bir kaçının kaynaşması ile Langhans tipi dev hücreleri ile birlikte odağın çevresinin lenfositlerle çevrilmesi sonucu özgül bir pnömoni odağı gelişir. Böylece epiteloid hücre, dev hücre ve lenfositlerden oluşan 'granülom' veya 'tüberkül' olarak tanımlanan özgül tüberküloz dokusu gelişir . Odak bu dönemde toplu iğne başı büyüklüğündedir ve ancak mikroskopla görülebilir.

Resim 4: Akciğerde makroskopik tutulum



Bu oluşumdan yaklaşık iki hafta sonra tüberkülün ortasında kazeifikasyon nekrozu oluşmaya başlar.

Basiller buldukları yerlerden ya doğrudan ya da makrofajlar içinde lenf akımı ile bölgesel lenf bezlerine taşınır ve bezlerde granülomatöz doku geliştirirler: 'bölgesel lenfadenit'. Primer odak ve bölgesel lenfadenit ikilisi 'primer kompleks' olarak tanımlanır. Lenf bezlerinde çevre koşulları daha olumlu olduğundan granülomatöz doku gelişimi parenkim odağına oranla daha yaygın olur (Resim 4).

Bölgesel lenf bezlerinden basiller lenfa akımı ile sistemik dolaşıma karışarak vücudun bütün organ ve dokularına yayılırlar: 'LENFO-HEMATOJEN YAYILIM'. Dokulara yayılan basiller, özellikle akciğerlerin üst zonları, böbrek parenkiması, uzun kemiklerin epifizleri, beyin korteksi ve periferik lenf bezlerinde yerleşerek üremelerini sürdürür ve küçük granülomalar geliştirirler.

Akciğer apekslerinde gelişen küçük granülom odakları 'Simon odağı' olarak da tanımlanır. Diğer organ ve dokular, normalde basillerin böyle çoğalmalarına imkan

vermezler; çünkü bu bölgelerde oksijen parsiyel basıncı basillerin üremesi açısından yeterli değildir. Enfeksiyonun bu süresi içinde kişide genellikle hiç bir semptom yoktur ve tüberkülin cilt testi de negatiftir. Özet olarak primer enfeksiyonun ilk döneminde hastalık ilerleyicidir fakat doku yıkımı yoktur. Ancak bu dönemde basiller engelsiz çoğalır ve yayılır, böylece yaşamlarının devamı için köprübaşlarını tutmuş olurlar.

Enfeksiyonun 4-8. haftasında immun yanıt gelişmesi –tüberkülin testinin müspete dönüşmesi ile konakçının enfeksiyona karşı tutum ve davranışında belirgin değişiklikler olur. Primer odağı oluşturan pnömoni ve bölgesel lenf bezleri ile diğer yayılım odaklarındaki lezyonlar rezorbe olmaya, gerilemeye başlarlar. Basil çoğalması büyük oranda kontrol altına alınır ve basillerin hematojen yayımı durur.

Vakaların büyük çoğunluğunda immun yanıt gelişmesinden sonraki dönemde enfeksiyon tümenden kontrol altına alınır ve hastalık gelişmez. Granülomatöz enfeksiyon odakları rezolusyon veya nedbeleşme ile şifa bulurlar. Kazeifikasyon nekrozu gelişen bölgeler de gene nedbeleşme veya kireçlenme ile iyileşirler. Ancak bütün bu iyileşmelere karşın gerek primer kompleks odaklarında hatta kireçlenmiş odaklarda-gerek akciğer dışı yayılım odaklarında bir kısım basiller makrofajlar içinde yaşamlarını sürdürürler.

Enfeksiyonun immun yanıt tarafından kontrol altına alınamadığı vakalarda ise ilerleyen yıkıcı ‘PROGRESİF DESTRUKTİF PRİMER TÜBERKÜLOZ’ gelişir. Primer tüberküloz gelişmesi yaş, genetik, alınan basil sayısı, enfeksiyöz hasta ile temas sıklığı ve enfekte kişinin duyarlılığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmekle beraber bebeklerde ve genç erişkinlerde oldukça sıktır.

Ağır hematojen yayım gelişen kişilerde akut ve virulan bir hastalık olan miliyer tüberküloz gelişir. Miliyer tüberküloz, seyrek olarak başlangıç lenfo-hematojen basil yayımından, daha sonraları genellikle kazeöz bir odağın kan damarına açılmasından ileri gelir. Miliyerb tüberküloz, özellikle bebeklerde hem sık gelişir hem de tehlikelidir.

Primer enfeksiyondan sonra kişilerin genellikle iyileşmelerine ve etkin bir immün yanıt kazanmış olmalarına karşın önemli bir kısmında basiller tümünden yokedilemez; bir kısmı konakçıda makrofajlar içinde canlı olarak varlıklarını yıllarca, hatta konakçının bütün yaşam süresince sürdürürler. Bu nedenle bu kişilerde enfeksiyonun reaktivasyon riski devam eder.

Primer enfeksiyondan basillerin reaktivasyonuna kadar geçen süreyi kapsar, bu dönem; tüberkülozun doğal gelişiminde basillerin ‘LATENT’ dönemi olarak tanımlanır (11).

Postprimer Enfeksiyon

Primer enfeksiyon süresini atlatmış kişilerin yeniden enfekte olmaları, genellikle hastalık belirtileri ile birlikte geliştiğinden ‘POSTPRİMER ENFEKSİYON’ veya ‘POSTPRİMER TÜBERKÜLOZ’ terimleri eşit anlamda kullanılır. Postprimer enfeksiyon endojen ve eksojen olarak iki yoldan kaynaklanır.

1. Endojen Reenfeksiyon: Latent dönemde bulunan basillerin primer kompleks alanlarında ya da sıklıkla akciğer üst zonlarındaki yayım odaklarında yeniden çoğalmaya; yani aktif duruma geçmeleri ile gelişir. Akciğer dışı organlarda yerleşen latent dönemdeki basillerin reaktivasyonu ile de ‘AKCİĞER DIŞI ORGAN TÜBERKÜLOZU’ gelişir.

2. Eksojen Reenfeksiyon: Enfekte bir kişinin basil saçan bir hastadan yeniden enfekte olması ‘tekrar basil alması’ sonucu gelişen postprimer tüberküloz şeklidir.

Postprimer tüberkülozu, primer tüberkülozdan ayırt eden özellik, geçirilmiş primer enfeksiyondan vücut reaksiyonunun değişik olmasıdır; yani primer enfeksiyon immünitinin bulunmadığı dönemde gelişirken; reenfeksiyon immün yanıt ortamında gelişir. Bu nedenle endojen ve eksojen her iki tipte de vücut basil aktivasyonuna karşı hücrel hipersensitivite ve hücrel immünite reaksiyonları ile hemen karşı koyar. Hücrel hipersensitiviteye bağlı enflamatuvar reaksiyonun yıkımı ile nekrotik lezyon

gelişir. Hücrel immunité, lezyon çevresinde ve lenfatik sistemde basillerin çoğalmalarını ve dolayısıyla yayılmalarını önleyerek lezyonların sınırlı ve lokalize kalmalarını sağlar. Lezyonun gidişatını belirleyecek faktör, hücrel hipersensitivite ve immunité olgularının karşılıklı güçlerinin dengesine bağlıdır. Genel ve lokal immünite faktörünün üstün olduğu durumda hastalık ya rezolusyonla ya da nedbeleşmeyle şifaya kavuşur. Buna karşılık, başlangıçta lokal olarak nekrotik odakta veya çevresinde hücrel immünitenin zayıflığı ya da tümenden yokluğu durumunda tam bir savunma yapılamaz ve basiller sınırsız çoğalırlar. Bu ortamda hücrel hipersensitivite ile tahrip eden basillerden serbest kalan bol miktardaki tüberkülo-proteinin sebep olduğu enflamatuar reaksiyon komşu dokulara yayılarak genişlerken nekroz gelişimi ve nekrotik materyalin içinde bulunduğu akciğer dokusunun makrofajlardan serbest kalan proteolitik lizozomal enzimlerin etkisi ile erime 'likefaksiyon' ve dolayısıyla yıkımlı (destrüktif) hastalık gelişir.

Bu ortamda bir bronş duvarının harap olarak enfekte materyalin hava yoluyla diğer akciğer alanlarına taşınması sonucu buralarda da yeni odaklar gelişir; 'bronkojen yayım', hastalık odağında doku harabiyeti ile 'kavite' oluşur. Diğer taraftan, enfekte materyalin harap olan bir kan damarına boşalmasına boşalması ile de kan yoluyla yayımlar gelişir: 'HEMATOJEN YAYIM'.

Tüberküloz basillerinin üremesi kazeöz materyalde engellenirken likefaksiyon ortamında hızla artar. Erimiş materyalde milyarlarca basil bulunur. Kavite oluşumundan sonra basiller kavite duvarının iç yüzünü kaplayan tabakada, hücre içinde ve hücre dışında üremeye devam ederler. İşte bu dönemde bronşla bağlantılı bulunan hastalık odağın enfekte materyalinden damlacık çekirdeklerinin çevre havasına aerosol halinde yayılması sonucu yakın temaslı hassas kişilere enfeksiyon bulaşır (11).

AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNUN EVRELERİ

1964 yılında Max B. Lurie tüberküloz basillerine doğuştan dirençli ve duyarlı tavşan türlerinde yaptığı çalışmalarda tüberküloz patogenezi konusunda değerli katkılarda bulunmuştur(17).

Tavşan, hastalığın insandaki ile yakından benzeştiği tek ve sık kullanılan laboratuvar hayvanıdır (17). Fare ve sıçanlarda, insanlar ve tavşanlarda olduğundan daha az geç tip aşırı duyarlılık ve kazeöz nekroz oluşur; ayrıca farelerde likefaksiyon ve kavite oluşumu görülmez.

Geç tip aşırı duyarlılığı iyi olan bir cins kobayın tüberküloz basiline yatkınlığı, insan ve tavşanlardan daha fazladır. Kobaylarda, bebek ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde olduğu gibi, genellikle kanla yayılan hastalık oluşur. Kobaylarda kavite oluşumu ve bronşiyal basil yayılımı sık görülmez, ancak oluşur (11).

Bu nedenle Lurie, tavşanların dirençli ve hassas suşlarını çoğalttı. Lurie, hayvanları doğal yoldan, yani virülan tüberküloz basilleri içeren bir aerosol solumalarını sağlayarak enfekte etti.

Bu çalışmalar, primer akciğer tüberküllerinin başlangıç, gelişme ve ilerlemesinin (ya da iyileşmesinin) histopatolojik olarak incelendiği en önemli araştırmalardır. Bunlar, insan hastalığında oluşan konak-parazit etkileşimlerinin anlaşılmasını sağlamıştır (17).

Dirençli ve hassas tavşan tiplerinde insan tipi basille oluşan hastalık aylar sonra iyileşir. Ancak, böyle bir iyileşme oluşmadan önce, hassas tavşanlarda sık olarak metastatik hematojen lezyonlar oluşurken, dirençlilerde sık olarak kaviteler gelişir. Virülan sıgır tipi basiller, her iki tavşan tipinde de hastalık oluşturur. Hassas olanlar hematojen yolla yayılan hastalık nedeniyle ölürken, dirençliler kavitedeki likefiye kazeöz materyalin havayollarına dağılmasıyla yayılan hastalık sonucunda ölürler (18).

İnsanlar, hem insan hem sığır tipi basillere eşit ölçüde hassas gibi görünmektedirler. İnsanlarda oluşan klinik tüberküloz, genellikle tavşanlarda sığır tipi basillerle oluşan hastalığa benzer. Ancak, sığır basiliyle enfekte olan tavşanların aksine, insanlar, bazen antimikrobik tedavi yapılmadan iyileşebilirler.

Bu verilere dayanılarak 1991 yılında A.M Dannenberg tarafından tüberküloz patogenezinde beş evre tanımlanmıştır (15). Bu beş aşamalı model, alveoler makrofajların ilk enfeksiyonundan kavite oluşumuyla sonuçlanan süreci içermektedir.

Evre 1: Başlangıç Evresi

Tüberküloz basilinin alveole inhalasyonu ile başlar. Önce basillerin yerleştiği alanda hemen visseral plevranın altında, kapiller dilatasyon ve kandan gelen polimorf nüveli lökositlerin eksüdasyonu olur. Daha sonra lezyon bölgesinde alveoler makrofajlar toplanmaya başlar ve spesifik olmayan bir inflamatuvar yanıt oluşur. Göreceli olarak zayıf makrofaj içindeki virulan basil çoğalabilir ve hastalığı başlatabilir fakat genellikle güçlü bir alveoler makrofaj içindeki zayıf basilin çoğalması engellenir, inhibe edilir veya yok edilir. Bu yok etme yeteneği alveoler makrofajların doğal mikrobisidal gücüne ve alınan basilin fenotipik ve genetik virulansına bağlıdır. Virulans, fagositik hücreler içinde basilin canlılığını sürdürebilme ve çoğalabilme yeteneğidir. Alveoler makrofajlar, tüberküloz basilinin akciğerde yerleşip yerleşmemesinde belirleyici rol oynar. Alveolar alana kadar ulaşan, en çok 3 basil içeren partiküller, bu az sayıdaki basil nedeni ile ne primer ne de sekonder immün cevabı oluşturabilecek antijenik kapasiteye sahip değildir. Enfeksiyon oluşması için gerekli partikül sayısı tam olarak bilinmemekle birlikte 10'dan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Tüberküloz enfeksiyonu oluşmasına karşı direncin kısmen genetik kontrol altında olduğu bilinmektedir.

Evre 2: Ortak yaşam ve basillerin logaritmik çoğalma evresi (2-3. hafta)

Alveoler makrofajlar fagosite ettikleri partiküllerdeki 1-3 basili inhibe veya yok edemezse, basiller bu makrofaj parçalanıncaya kadar çoğalmaya devam eder. Birçok kan kaynaklı makrofaj (monosit), muhtemelen serbestleşen basillerden açığa çıkan kemotaktik faktörlerin etkisiyle (C5a, MCP-1) olay yerine gelirler. Bu yeni olgunlaşmamış makrofajlar, serbestleşen basilleri içlerine alırlar. Simbiyotik bir ilişki gelişir. Konağın makrofajı ve basil birbirlerine zarar vermezler. İnaktif durumdaki bu yeni makrofajların sitoplazmalarında bulunan fagositik vakuoller, basillerin logaritmik çoğalması için ideal bir hücre içi ortam işlevi görür. Akciğerlerde basilin inhale edildiği yerde oluşan bu ilk odak, hemen daima subplevral yerleşim gösterir, genellikle tektir ve orta-alt akciğer zonlarında bulunur. Kan kaynaklı makrofajlar henüz aktive değildir, böylece basilleri ne yok edebilir ne de çoğalmalarını durdurabilirler. Konakçı geç tip aşırı duyarlılık geliştirinceye kadar basiller makrofaj için toksik değildir. Zamanla çok daha fazla makrofaj ve basil lezyon alanına toplanır.

Evre 3: hücre aracılıklı immünite ve geç tip aşırı duyarlılık gelişimi ve enfeksiyonun kontrolü

Basilin inhalasyonundan 2-3 hafta sonra konakçı hem hücre aracılıklı immünite hem de geç tip aşırı duyarlılık geliştirir. Lezyon bölgesindeki basil sayısı hücre aracılıklı immünite ile yok edilemeyecek kadar fazladır. Geç tip aşırı duyarlılık, basil yüklü makrofajları yok ederek inaktif makrofajlar içindeki basillerin çoğalmasını durdurur. Bu sırada çevre dokularında da harabiyet oluşarak, granülomların merkezinde kazeöz nekroz odakları oluşur. Basillerden kaynaklanan tüberkülin benzeri proteinler, doku hasarlayıcı yanıtın oluşmasında önemli bir uyarıcı işlevi görür. Bu dönemde konakçının tüberkülin deri testi de pozitifleşir (primer enfeksiyon). Oluşan kazeöz nekroz ortamında, anoksik koşullar, düşük pH, toksik yağ asitlerinin varlığı ve henüz bilinmeyen nedenlerle, basiller

çoğalamazlar fakat canlılıklarını sürdürebilirler. Kazeöz dokularda basillerin bir kısmı ölür, diğerleri yıllarca hatta yaşam boyu dormant halde (canlı ve çoğalamayan) kalırlar (19). Böylece konakçı hücre içi basil çoğalmasını durdurmuş fakat bunun için kendi dokularında da harabiyet yapmak durumunda kalmıştır. Primer enfeksiyonun olduğu ve tüberkülin deri testinin pozitifleştiği bu evreden sonra, akciğerler ve diğer organlardaki primer kompleks lezyonları, geç tip aşırı duyarlılık ve hücre aracılıklı immünite arasındaki karşılıklı etkileşime bağlı olarak ilerleyebilir veya gerileyebilir.

4a veya 4b: geç tip aşırı duyarlılık ve hücre aracılıklı immünite yanıtları arasındaki karşılıklı etkileşim evresi:

3. haftadan sonra basil çoğalması kazeöz tüberkülda Lurie'nin her iki tavşanında eşit olarak iyi kontrol edilmiştir. Bununla birlikte her bir tavşan türü farklı mekanizmalarla düz bir basil çoğalma eğrisine ulaşıyor gibi görünmektedir.

4a: Duyarlı tavşanda hücre aracılıklı immünite zayıftır. Kazeöz merkezden serbestlenen tüberküloz basili, aktive olmamış veya kısmen aktive olmuş makrofajlarla alınır, basiller çoğalmaya devam eder. Böylece duyarlı tavşan geç tip aşırı duyarlılığı kullanmaya devam eder, kazeöz merkez genişler ve lokal akciğer dokusu yıkılır.

4b: Dirençli tavşanda hücre aracılıklı immünite güçlüdür. Kazeöz merkezden serbestlenen basil, iyi aktive makrofajlar tarafından alınır. γ -IFN ve uyarılmış T lenfositlerinden serbestlenen lenfokinler aracılığıyla oluşturulan aktif makrofajlar kazeöz merkez civarında toplanır, kazeumun köşelerinden kaçan basil alınır ve imha edilir, çok az doku kaybı olur. Dirençli tavşanda da geç tip aşırı duyarlılık makrofajları öldürmeye devam eder fakat hücre aracılıklı immünite/geç tip aşırı duyarlılık oranı, dirençlilerde (immün sistemi güçlü) duyarlılara (immün sistemi zayıf) göre daha yüksektir. İmmün sistemi hem zayıf hem de güçlü kişilerde genellikle güçlü geç tip aşırı duyarlılık

reaksiyonu (güçlü tüberkülin test pozitifliği) ve kazeöz nekroz oluşmaktadır. Kazeöz nekroz immün sistemi zayıf kişilerde daha geniş ve şiddetlidir.

Akciğerlerde ve diğer organlardaki 0.1-1.3mm çapındaki kazeöz odaklar makrofajlar tarafından hiçbir iz bırakmadan temizlenirler, 2-8 mm çaptakiler, hücre içi ve dışı hidrolitik enzimlerle eritilir ve fibroz doku oluşur. 5-20 mm çapındakiler ise fibröz kapsülle çevrilerek konakçıdan izole edilir (tüberküloma).

Evre 5: Erime ve kavite oluşumu:

Ne yazık ki geç tip aşırı duyarlılık, solid kazeöz merkezin likefaksiyonu ile birliktedir. Likefiye kazeöz materyalde basil tekrar uygun çevre bulur ve fazlasıyla çoğalır. Lezyon bölgesinde toplanan çok sayıda makrofajdan salınan hidrolitik enzimlerin protein, lipid, nükleik asitleri hidrolize etmesi ve geç tip aşırı duyarlılığın erimeden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Fazla miktarda basil antijeni, geç tip aşırı duyarlılık yoluyla yaygın doku hasarına neden olur ve yakındaki bronşun erozyonu ile kavite oluşumu gözlenir (Resim 5). Bronşiyal yol ile basiller ve erimiş materyal akciğerin diğer bölgelerine yayılır ve öksürükle dışarıya atılır.

Kavite oluşumu hem hastalığın akciğere yayılmasına hem de hastanın bulaşıcı nitelik kazanmasına neden olur ayrıca çok sayıda basil içermesi nedeniyle ilaca dirençli mutantların ortaya çıkmasına ve uygun olmayan tedavi koşullarında dirençli tüberküloz gelişmesine sebebiyet verir (12- 15).

Tüberküloz, hücrel immün yanıtla kontrol edilebilen hücre içi enfeksiyonların tipik bir örneğidir. İnsanlarda Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonuna karşı gelişen hücrel immün yanıtın düzenlenmesinde esas sorumlu T hücre alt grubu CD4 lenfositlerdir. Basil antijenleri ile karşılaşan CD4+ T lenfositler, IL-2 üreterek klonal genişleme göstermekte, sitokinler üreterek (IFN-gamma, TNF-beta, MIF, GM-CSF) inaktif durumdaki makrofajları aktive etmekte ve böylece hücre içi basil çoğalmasını etkin olarak

kontrol etmektedir. CD4+ T lenfositler, B lenfositleri ve CD8+ sitotoksik/supressör T lenfositleri de aktive ederken,

Resim 5: Akciğerde kaviter lezyon



hafıza CD4+ T hücrelerinin de oluşmasını sağlamaktadır. Hafıza T lenfositler, tüberküloz basili ile daha sonraki karşılaşmalarda (re-enfeksiyon) konakçıda koruma sağlayabilmektedir. CD4+ T lenfositler, basil ile infekte makrofajların lizisine de aracılık etmekte ve bu sitotoksik aktiviteleri enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 6 hafta sonra en üst düzeye çıkmaktadır. Bu durum, basil ile yüklü makrofajlarla CD4+ T lenfositler arasındaki etkileşimin, değişik sonuçlara yol açabildiğini göstermektedir. Lezyonlarda bulunan basillerin sayısı, basil antijenlerinin tipi ve miktarı ile aktive makrofajlardan salınan sitokinlerin (IL-10, TNF- β), CD4+ T lenfositlerin ağırlıklı olarak hangi biçimde aktivite göstereceğini (makrofaj aktivasyonu veya makrofaj harabiyeti) belirledikleri düşünülmektedir(16).

Isı- Şok Proteinleri ve Gamma/Delta T hücreleri

Isı şok proteinleri (HSP'ler), antioksidan aktiviteye sahip hücre içi akut faz proteinleridir (20). Protein denatürasyonunu engeller ve protein örülme ve çözülmesinde rol alırlar (19). HSP'ler tüberküloz basiliyle aktive olmuş makrofajlar tarafından ve konak hücreleri tüberküloz basili tarafından strese sokulduğunda üretilir. Mikobakteri antijenlerine erken primer yanıt veren en önemli lenfosit tipinin, gamma/delta T hücreleri olduğu düşünülmektedir (21). Gamma/delta T hücrelerinin tüberküloz basili içeren aktive olmamış makrofajlar üzerindeki sitotoksik etkileri, hastalığın bu simbiyoz evresinin sınırlandırılmasında ve daha sonraki evrelerde rol oynayabilirler (22). Ancak gamma/delta T-hücre yanıtının yalnızca küçük bir kısmı 65 kD HSP antijenleri için spesifiktir Bu hücreler IL-2 üretirler, antijen eğilimli hedef hücreleri lizise uğratabilirler ve mikrop kökenli antijenlerin yanısıra konak kökenli antijenlerle de reaksiyona girerler (22). Gamma/delta T hücrelerinin tüberkülozun daha sonraki seyri ve hücre aracılıklı immünite ile geç tip aşırı duyarlılıkta oynadıkları rol henüz belirlenmemiştir.

Th1 ve Th2 Lenfositler

Son zamanlarda yardımcı T (CD4+) lenfositler ürettikleri sitokinlere dayanarak iki majör altkümeye bölünmüştür (23). Th1 lenfositler IL-2, IFN-gamma ve INF-beta üretirken Th2 lenfositler IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 üretirler. IL-3, GM-CSF ve TNF-alfa ise Th1-Th2 lenfositlerce üretilir. Makrofajlar ve lenfositlerin ürettiği IL-12, Th1 hücrelerinin sayısını artırır ve fonksiyonlarını düzenler (24). Makrofajlar, fibroblastlar ve dendritik hücrelerin salgıladığı PGE₁ ve PGE₂, Th1 lenfositlerin IFN-gamma üretimini inhibe edebilir; ancak Th2 altkümesinin IL-4 salgılamasını inhibe etmez. Sitotoksik (CD8+) T hücreleri ürettikleri sitokinler açısından CD4+ Th1 hücrelerine benzerler ve IL-10 tarafından inhibe edilirler (23).

Tüberkülozda, basillerin harap edilmesi için makrofajların aktivasyonunda en fazla öneme sahip hücreler Th1 hücreleridir. Th2 hücreleri, B lenfositlerin antikor üretmesine daha fazla katılımda bulunurlar. Geç tip aşırı duyarlılıktan sorumlu hücreler, Th1 ve Th2 sitokin paternleri açısından tiplerine ayrılmamıştır; ancak görünüşe bakılırsa, sitotoksik antijen-spesifik CD4+ ve CD8+T hücreleri ve antijen-nonspesifik Natural Killer (NK) hücrelerin de katılımı söz konusudur (25).

Makrofajların Tüberküloz Lezyonundaki Dönüşümleri

Makrofajlar, kazeöz tüberküloz lezyonunda sürekli bir dönüşüm sergilerler. Birçok makrofaj lezyona girerken çok sayıda makrofajda lezyon içinde ölür ya da lenfositlerle bölgeyi terk ederler. Bu dönüşüme rağmen çok sayıda makrofaj orada toplanır ve aktive olur. Hem makrofaj dönüşüm hızı hem de aktive olmuş makrofajların birikimi, hücre aracılıklı immünite/geç tip aşırı duyarlılık ilk kez geliştiğinde doruğa ulaşır. Bu sırada oldukça yüksek miktarda basil bulunur, bu da lokal lenfokin üretimini stimüle eder. Geç tip aşırı duyarlılık gelişmeden önce, tüberküloz basiline karşı antijenlere yönelik spesifik reseptöre sahip nispeten az sayıda T lenfosit bulunur. Daha sonra basillerin ve antijenlerin çoğunun harap olmasının ardından, yalnızca düşük düzeyde kemotaksik ve makrofaj aktive edici lenfokinler üretilir; böylece nispeten az sayıda makrofaj toplanır, aktive olur ve ölür.

Sistemik Bağışıklık

Geç tip aşırı duyarlılık ve hücre aracılıklı immünitesi olan bireylerin kan ve lenfatik dokularında, immün olmayan kişilerden daha fazla sayıda, basil antijenine spesifik reseptörü olan T lenfosit bulunur. Bu T hücreleri, immünizasyon işlemi sırasında klonal olarak çoğalırlar. Yani basillerin biriktiği bölgede daha fazla sayıda spesifik ve nonspesifik T hücreleri birikir ve lenfokin üretirler. Sonuçta, oluşan yüksek lokal lenfokin konsantrasyonu, makrofaj birikimi ve aktivasyonunu hızlandırır. Aktive olmuş makrofajlar, basilleri daha fazla çoğalmadan harap ederler; böylece lezyon küçük kalır ve

hızla iyileşir. İmmün sistemi sağlam erişkin insanlarda, genellikle hematojen ya da lenfojen kökenli sekonder tüberküllerin ilerlememesinin nedeni, bu hızlı tüberkül oluşumudur. İmmünizasyonu ve enfeksiyonu bulunmayan bireylerdeki tek sistemik immün cevap, çoğalmış spesifik T-hücre popülasyonu ile olur. Bu durumda makrofajlar, eksojen tüberküloz basillerin biriktiği bölgelerde daha hızlı biçimde aktive olur. Sonuç olarak, tüberkülozdaki immünite lokal, sistemik olmayan bir olaydır.

Hücrel İmmüitenin Spesifikliği ve Reenfeksiyonda Anımsanması

Mackaness ve arkadaşları fareleri çeşitli cinslerde fakültatif hücreiçi bakterilerle enfekte ederek aşağıdaki ilkeleri açıklamışlardır (26).

BCG ile bağışıklık kazandıktan sonra edinilen hücrel direnç (örn, aktive olmuş makrofajların sayısı) zamanla azalır. Ancak bu tip direnç, BCG antijenlerine tekrar maruz kalındığında hızla ve tam güçle yeniden kazanılır: ilk karşılaşmada konak, bu antijenlere ait spesifik reseptörü bulunan çok sayıda klonal olarak çoğalmış T hücrelerini kaybeder. BCG antijenlerine tekrar maruz kaldıklarında, bu T hücreleri hızla lokal makrofaj ve lenfosit toplanmasına ve bunların aktivasyonuna neden olan lenfokinler üretirler. Diğer tiplerdeki fakültatif hücreiçi bakterilerin enjekte edilmesi, tüberküloz basiline karşı olan immüiteni uyandırmaz. Ancak, lokal alanlardaki makrofajlar spesifik antijen olan BCG ile aktive olduktan sonra aynı lokal alanlardaki çeşitli fakültatif hücreiçi mikroorganizmaları non-spesifik olarak harap ederler. Hücrel immüitenin spesifikliği makrofajda değil tamamen T lenfositte bulunur. Makrofajlar, fakültatif hücre içi mikroorganizmaları yalnızca nonspesifik olarak öldürürler. Mackaness ve arkadaşları bağışıklık kazandırıcı ve anımsatıcı BCG'yi intravenöz yoldan verdiler (26). Bu olguda basillerin çoğu karaciğer ve dalakta birikmişti ve aktif makrofaj içeren birçok lokal alan gelişmişti. Bu makrofajlar sonradan yapılan intravenöz enfeksiyon ile karaciğer ve dalakta birikmiş olan diğer tip fakültatif intrasellüler basilleri kolayca ortadan kaldırabilirler. Primer enfeksiyon

iyileştikten sonra, kan ve dokulardaki spesifik T hücrelerinin sayısı zamanla azalır ve hatta tüberkülin reaksiyonu kaybolabilir. Bu olaylar, tüberküloz basili ve antijenleri ortadan kaldırıldıktan sonra oluşabilir. Yine de tüberkülin reaksiyonu ve çok sayıda spesifik T hücresi re-enfeksiyonda hızla görev alırlar.

Sitokinler (Born WK):

Büyüme, enflamasyon ve immüniteyi düzenleyen düşük molekül ağırlıklı proteinden oluşmuş mediatörlerdir. Sistemik etkileri olan hormonlardan farklı olarak lokalize alanlarda etki gösterirler. Sitokinler başlığı altında interleokinler, interferonlar, tümör nekroz faktör (TNF) ve transforming growth factor (TGF)'lerden bahsedilebilir. Bunlardan tüberküloz patogeneğinde rol alanlar kısaca özetledikten sonra, interferonlara ayrıntılı değinilecektir (27).

IL-1: Alveol makrofajları ve antijen sunan hücreler tarafından salınır. IL-1'in kendisini üreten hücreler üzerine otokrin etkisi vardır. Aynı zamanda CD4 lenfositleri çeker ve uyarır.

IL-2: antijen sunumundan sonra CD4 lenfositler tarafından salınır. IL-2'nin de otokrin etkisi vardır, aynı zamanda lenfositleri de çeker ve aktive eder.

IL-4: Makrofajlar tarafından yapılır, T hücre fonksiyonlarını azaltır, eozinofil ve B hücre fonksiyonlarını artırır.

IL-6: Makrofajlarca yapılır. CD4 hücreleri aktive eder.

IL-10: Makrofajlarca yapılır. IL-4 ve CD4 fonksiyonlarını azaltır ve B hücre fonksiyonlarını uyarmak için TGF- β ile çalışır.

IL-12: Makrofajlarca yapılır. Th1 yolunda lenfosit farklılaşmasını destekleyerek immünite de temel bir rol oynar.

TNF- α : Enfekte makrofajlar tarafından yapılır. Bu hücreleri otokrin olarak uyarır; aynı zamanda T-lenfositleri çeker ve aktive eder.

TGF- β : CD4 lenfosit fonksiyonunu baskılamak için makrofajlarca yapılır. IL-2, IL-12 ve IFN ile etkileşir.

İnterferonlar:

1957 yılında inaktif virüse maruz kalan hücreler tarafından üretilen çözünebilir bir faktörün, viral replikasyonu engellediği ve bunu yeni hücrelere taşıyabildiği keşfedilmiştir (27). Bu nedenle bu faktöre interferon denilmiştir. O tarihten beri interferonların antiviral aktiviteye sahip, geniş bir protein ailesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca interferonlar, güçlü antiproliferatif ve immün düzenleyici aktivitelere de sahiptirler.

İnterferon Tipleri:

İnterferonlar antijenik açıdan farklı tiplere ayrılırlar.

A) Tip 1 interferonlar [alfa interferon (IFN- α) ve beta interferon (IFN- β)]

Bunlar viral infeksiyonlarda veya yapay olarak çift sarmal RNA tarafından indüklenirler. α -IFN, temel olarak lökositler tarafından üretilir ve antijenik açıdan birbirleriyle ilişkili birçok alt grup içerir. Tip 1 interferonların çoğu pH=2'de stabilize olmasıyla karakterizedirler. β -IFN, antijenik açıdan daha farklıdır. Lökositler tarafından da üretilmesine rağmen, fibroblastlar dahil olmak üzere lökosit dışı hücreler tarafından da sentezlenen majör interferondur (28).

B) Tip 2 İnterferon (IFN- γ veya immün interferon)

İmmün reaksiyonlar esnasında antijen veya mitojen tarafından uyarılan T lenfositleri tarafından üretilir (29, 30, 31). 166 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Molekül ağırlığı 20.000 ve 25.000 dalton olan iki formu vardır. 12. kromozomda lokalize tek bir gene sahiptir. pH<2 veya pH>10'da ve 70°C'de bir saat bekletildiğinde labil olmasıyla, tip 1 interferonlardan ayrılır (32, 33).

IFN- γ , genellikle T4 hücreleri, nadiren de T8 hücreleri tarafından salgılanan bir sitokindir. T lenfositlerin uyarılmasına IFN- γ salınımı eşlik etmektedir (34). Shimokata ve arkadaşları, tüberküloz plörezide, plevral lenfositlerin purifiye protein derivesi (PPD) ile stimüle edilmesi durumunda, gamma interferon yapımından T4 lenfositlerin sorumlu olduğunu göstermişlerdir(35).

İmmün interferon yapımının düzenlenmesi, IL-2 aracılığı ile T lenfositlerinin birbirleriyle olan ilişkisine dayanır. T lenfosit kaynaklı IL-2, immün interferon yapımında rolü olan fizyolojik bir sinyal olarak düşünülebilir (36).

IFN- γ T hücre olmayan hayvanlarda da önemli miktarlarda saptanmıştır, Bu durumda IFN- γ 'nın kaynağının NK hücreler olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, normal bireylerde de NK hücreler, IFN- γ un bir kaynağı gibi görünmektedir. Bir çalışmada, klonlanmış NK hücrelerinin, IFN- γ üretip üretmediği incelenmiş ve IL-2'nin olduğu ortamda tüm NK klonlarının IFN- γ ürettiği saptanmıştır. Ancak IL-2'nin olmadığı ortamda ne hücre gelişimi, ne de IFN- γ yapımı gözlenmemiştir. Bu, IL-2'nin NK hücrelerinin proliferasyonunu ve IFN- γ üretimini stimüle ettiğini göstermektedir (37).

GAMMA İNTERFERONUN İMMÜN SİSTEMDEKİ ROLÜ

IFN- γ 'nın immün sistem üzerindeki etkileri, T ve B lenfositleri ve NK aktivitesine sahip büyük granüler lenfositler gibi konak savunmasından sorumlu hücreler üzerindeki etkilerine bağlıdır (28).

A-Makrofajlar üzerindeki etkileri: IFN- γ makrofajların güçlü bir aktivatörüdür. Makrofajların bakterisidal ve tümörosidal kapasitelerini artırır. Makrofajlarda bu şekilde fonksiyonel değişikliklere yol açan sitokinler, makrofaj aktive edici faktör olarak adlandırılır. IFN- γ temel bir makrofaj aktive edici faktördür. Bu arada monosit göçünü önleyici faktör olarak da görevi vardır. IFN- γ , makrofajları, fagosite olmuş mikropları öldürmek üzere tamamen aktive ederken, tümör hücrelerini öldürmek için sadece kısmen

aktive eder. İn vitro olarak, IFN- γ tarafından aktive edilen makrofajlar, genişleme, dağılma, psödopod oluşumu ve vaskülarizasyon gibi 1 saatte başlayan, 48-72 saatte pik yapan olgunlaşma belirtileri gösterirler (28).

IFN- γ 'nın tüberkülostatik makrofaj kapasitesini aktive etme yeteneği, 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ yapımını sağlayarak gerçekleşmektedir. Ortamda oluşan bu madde, lokal olarak makrofajların tüberkülostatik fonksiyonlarını aktive etmektedir. IFN- γ , makrofaj üzerindeki sınıf II MHC-antijen kompleksinin oluşumunu ve devamlılığını da sağlamaktadır. Böylece antijen, T₄ lenfositlerine sunulmakta ve T hücre reseptörlerine bağlanarak, T lenfosit fonksiyonları aktive olmaktadır (38).

B-Lenfositler üzerindeki etkileri: İnterferonlar, hücrel ve humoral immüniteyi miktarına, verilme zamanına ve alıcının genetik yapısına bağlı olarak ya güçlendirir, ya da baskılar. Genel olarak, antijenik duyarlılaştırmadan önce veya beraber verilirse baskılayıcı bir etki yapar. Buna karşın sonra verilirse hem hücrel, hem de humoral immün yanıtları güçlendirir. İn vivo olarak, IFN- γ immün cevabın geç döneminde üretilir ve sitotoksik T lenfositlerin olgunlaşmasını sağlar ve antikor üretimini artırır (28). C-NK hücresi üzerindeki etkileri: IFN- γ , NK hücrelerin güçlü bir aktivatörü olarak kabul edilmektedir (39).

Tüm bu etkilerinden başka IFN- γ , vasküler endotel hücrelerinin bir aktivatörüdür. T₄ hücrelerinin adhezyonunu ve lenfositlerin damar dışına çıkmasını kolaylaştıran değişiklikleri artırır. Ayrıca tümör nekroze edici faktörün endotel hücreleri üzerindeki birçok etkisini de güçlendirir.

İnterferon Reseptörleri

İnterferonların işlevleri esnasında ilk olay, hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanmalarıdır. Tüm Tip 1 interferonlar aynı interferon reseptörüne bağlanırken, Tip 2 interferon (IFN- γ) farklı bir reseptöre bağlanır. Bu reseptöre 10¹⁰ üstü (-10) 10¹¹ üstü (-11) mol/1 kDa ile yani yüksek affinite ile bağlanır. Bu bağlanmadan sonra interferon-reseptör kompleksleri, kaplanmış çekirdekler halinde kümeleşir ve reseptör tarafından yönlendirilen endositoz ile hücre içine alınır. İnterferon reseptöründen, hücrenin geri kalan kısımlarına sinyali ileten biyokimyasal mekanizmalar ise belirlenememiştir.

TÜBERKÜLOZDA TANI YÖNTEMLERİ

A. KLASİK YÖNTEMLER

1. Hastalığın kliniği ve anamnez: Klinik tek başına tanı koyduramaz, ancak klinisyeni yönlendirebilir. Akciğer tüberkülozu kliniğinde en sık gözlenen belirti ve bulgular, öksürük, subfebril ateş, göğüs ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve hemoptizi olabilir.

2. Bakteriyolojik inceleme: Bakteriyolojik tanı için kullanılan materyaller balgam, indüklenmiş balgam, mide suyu, bronkoskopik lavaj, BAL, postbronkoskopik balgam, idrar, plevra, perikard, periton sıvıları, BOS, kemik iliği, ve diğer iğne aspirasyonu veya doku biopsi materyalleridir. Materyal hemen incelemeye alınmayacak ise veya uzak bir laboratuvara gönderilecekse tampon çözeltilere ve özel transport kaplarına konur.

3. Radyolojik inceleme: Akciğer grafisinde nodüler, alveoler veya interstisyel infiltrasyonun üst zonlarda veya klavikulanın üstündeki alanda saptanmasının tüberküloz için tipik olduğu bildirilmiştir (40). Ancak HIV(+) hastalarda, BK(-) hastalarda farklı yerleşimler olduğu da saptanmıştır. Bu nedenle tek başına AC grafisi tanı koyduramaz. ARB (-) hastaların tedavi takibinde klinikle beraber yeri vardır.

BT ve HRCT:

BT veya HRCT de santrlobüler lezyonların ve tomurcuklanmış ağaç görüntüsünün aktif tb için %100 özgül olduğu birçok yayında bildirilmiştir. ARB (-) hastalarda tanı değeri olabilir. Ayrıca ekstrapulmoner tüberküloz olgularında tanıya yardımcı bir yöntemdir (40, 41).

4.Histolojik inceleme: Vücuttaki lezyondan alınan örnekte histopatolojik olarak nekrotizan granüloamatöz yapının gösterilmesi birçok hastalıkla (mantar enfeksiyonları, yabancı cisim reaksiyonları vs.) ayırıcı tanıya girmesine rağmen hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir.

5. Tüberkülin cilt testi: Mikobakteriyal protein derivelere karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Deri içine yapılır (Resim 6). Mikobakteri türleri ile daha önce temas edildiğini gösterir. BCGlilerde de müsbettir. HIV(+) lilerde tüberküloz enfeksiyonuna rağmen negatif çıkabilir. Hastaların %20'sinde de menfi bulunmaktadır. Buna rağmen özellikle menfi iken müspetleşen hastalarda tanı değeri vardır.

Resim 6:



B. TÜBERKÜLOZ TANISINDA YENİ YÖNTEMLER

1. Kültür:

BACTEC:

Son yıllarda kullanılan seçici sıvı besiyerleri daha pahalı bir yöntem olmakla beraber 14 gün içinde sonuç verebilmektedirler. Karbon 14 ile işaretlenmiş palmitik asit içeren Middlebrook 7H12 sıvı besiyerinde mikobakterinin metabolizması sonucu yağ asitinden açığa çıkan işaretlenmiş karbondioksitin gösterilmesi ile tanı konur. BACTEC yöntemi bu prensibin teknik olarak daha geliştirilmiş biçimidir ve duyarlılık testleri için de kullanılır. Organizma sayısına bağlı olarak üremenin gösterilme süresi kısalsabilir. Pahalılığı sınırlayıcı olmakla beraber kullanımı konvansiyonel yöntemlere göre daha çok önerilmektedir (43).

MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube):

Besiyeri tüpleri tabanında silikon içinde bir floresan bileşiği bulunur. Bu floresan bileşiği besiyerinde çözünen oksijenin varlığına duyarlıdır. Başlangıçta oksijen çözünmesi az olduğu için floresan zayıftır. Bir süre sonra aktif solunum yapan mikroorganizmalar oksijeni kullandıkça floresanın parlaklığı artar.

Üremenin bir diğer bulgusu kültür ortamında nonhomojen bir bulanıklık veya küçük taneciklerin oluşmasıdır. Üreme 3. günden 24. güne dek oluşabilir. En çok 15-18. günlerde görülür (44).

2. Moleküler biyolojik yöntemler:

PCR (Polymerase Chain Reaction):

Yayma (-) hastalığa sahip bir hastada tanı için kültür sonuçları çıkana dek beklemek gerekir ki bazen kültür de sonuçsuz kalabilir. Tanı konya bile üreyen mikobakteri tüberküloz dışı mikobakterilerden ayırt edemez.

PCR prensip olarak bu bakımdan büyük bir buluş olarak ortaya çıktı, çünkü hızlı, duyarlı ve birçok patojeni tanımlayan ve kültürü gereksiz kılan bir testtir. Isıya dayanıklı DNA polimeraz kullanılarak patojen için spesifik bir DNA parçasının çoğaltılarak saptanması prensibine dayanır. Örneğin verilmesinden tanının elde edilmesine geçen süre bir iş günü içindedir. Teorik olarak klinik örnekte tek bir organizma olsa bile saptandığı iddia edilse de pratikte bu sınır genellikle 10-1000 organizma arasındadır. Çoğaltılan hedef parça olarak basil genomu içinde sık tekrarlanan bir DNA parçası seçilir. Böylece her basilden birçok kopya elde edilir ve testin sensitivitesi artar. En sık kullanılan IS6110 sekansdır. Tbc basili kromozomunda bu parçanın 20 kez bulunduğu saptanmıştır. M. tuberculosis complex'e spesifiktir. Bunun dışında 65kD geni, MPB64 geni ve 165 rDNA geni ve daha bazıları kullanılmaktadır.

Kültür ile karşılaştırıldığında sensitivite % 83.5, spesifisite % 99 ve PPV (Pozitif prediktif değer) %94.2 bulunmuştur. Bazı çalışmalarda PCR'in aktif ve inaktif tüberküloz ayırımını yapamadığı gösterilmiştir (45). Sensitivite açısından kültür ile mikroskopi arasında bir yere oturtulmaktadır. PCR'in avantajı kültür sonucu için 1 ay beklenirken bir günde sonuç vermesidir.

Pratikte PCR'in birçok zorlukları vardır. Çünkü laboratuvar koşullarına bağlı olarak yanlış pozitif sonuç verme riski çok yüksektir. Hedef DNA'nın çoğaltılması sırasında bu örneklerin havaya karışarak kontaminasyona neden olmaları ve daha sonraki örneklerle karışmaları mümkündür. Buna önlem olarak bazı özel kitler hazırlanmıştır. Örneğin Amplicor testi bunlardan biridir.

a) Amplicor MT PCR testi: 6.5 saatte sonuç verir. Pozitif örnekler sarı renkte, negatifler renksiz olarak izlenir. Aktif tüberkülozu göstermede PCR'a göre daha spesifik bulunmuştur. Sensitivite %76.4, spesifisite % 99.8, PPV %92.8, NPV % 99.2 bulunmuştur (46).

b)Gen-Probe: Bir tek test tüpünde 4 saat içinde tamamlanan bir yöntemdir. M.tuberculosis için spesifik olan bir acridinium esteri ile işaretlenmiş DNA probunun kullanıldığı bir tanı metodu ile rRNA'nın amplifikasyonunu kombine eden bir testtir (TMA =transcription mediated amplification). Klinik çalışmalarda sensitivitesi Amplicor metoduna göre daha yüksek bulunmuştur (47).

ABD de FDA onayı alan kitler Amplicor/Roche ve MTD/Gen-Probe 'dur. Sadece solunum yolu muayenesi için ve yayma (+) olgular için onay alınmıştır. PCR atipik mikobakteri ayırımı için kullanılır, çünkü ABD'de M. tuberculosis sıklığı % 15-35'dir. Türkiyede ise izole edilen suşların % 95'i M. tuberculosis'tir. Bu nedenle PCR kullanımı ülkemiz için rutinde önerilemez.

c)Ligase chain reaction: Sentitivitesinin PCR'a göre daha iyi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (48).

d)RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis): Epidemiyolojik çalışmalarda çığır açan bir yöntemdir. Basilin DNA yapısındaki polimorfizmi göstermeye dayanan bir metoddur. Basil DNA'sındaki farklı sekanslar jel elektroforezi üzerinde gösterilir. Böylece her basil suşunun parmak izi (fingerprint) çıkartılabilir. Bu metod sayesinde özellikle HIV epidemisinin olduğu bölgelerde görülen tüberküloz basilinin yaptığı hastane salgınlarında hastalık odağı ve kimlere yayıldığı saptanabilir. Moleküler epidemiyoloji yöntemi olan RFLP için kültüre ihtiyaç vardır (43).

3. Diğer Yöntemler:

Likit gaz kromatografi:

Kültürde üremiş olan bakterinin türünü belirlemek için kullanılan oldukça sofistike bir tekniktir ve kullanımı sınırlıdır. Özellikle Mycobacterium avium intracellulare enfeksiyonunu belirlemek için kullanılır (43).

Raportör faj yöntemi:

Ateşböceklerinde lusiferaz enzimini kodlayan gen bir bakteriofaja yerleştirilir. Bu, bakteriyi infekte eden bir virustur. Bakteriofaj canlı bir tüberküloz basilini infekte ettiği zaman lusiferaz enzimi sentez edilir ve ışık yayar. Eğer örneğin antitüberküloz ilaçlara maruz kaldığı için basil ölmüşse ışık oluşmaz. 500-5000 mikobakteri içeren örnekler aşıkâr şekilde ışık oluşmasını sağlar ve test sonucu 2-3 saat içinde alınır. Gelecek için ümit veren bir yöntemdir (43).

Tüberkülostearik asit aranması:

Yayma (-) materyalde ve BOS'da bakılır. Oldukça pahalı bir yöntemdir. Mitroskopyden daha duyarlı bulunmuş (49).

Yeni Deri Testleri:

MPB64 Patch test:

Deriye pürifiye edilmiş mikobakteri antijeni emdirilmiş test yapıştırılır. 72 saat sonra deriden sıyrılarak oluşturduğu reaksiyon ölçülür. Tüberkülin pozitif sağlıklı kişilerle aktif tüberkülozu ayırt etmekte oldukça etkili bir yöntem olduğu öne sürülmüştür. Sensitivite %98.1, spesifisite %100, PPV % 100, NPV %97.7 bulunmuş (50).

Serolojik yöntemler:

Son yıllarda enfeksiyon ve hastalık tanısında Mycobacterium tüberkulozis'e spesifik sekrete edilen antijenlerin varlığından sözedilmekte ve bunlarla ilgili kayda değer birçok çalışma yapılmaktadır. Bunlardan özellikle ESAT6, CFP-10, MPT-63 ve MPT-64 ilgili çalışmalar umut vericidir. Tüberküloz enfeksiyonu tanısında, ESAT6 'early secreted antigenic target 6kD protein' ve CFP-10 'culture filtrate protein' adlı proteinlerin tanımlanması büyük bir gelişmedir (51, 52). Bu proteinler Mycobacterium tuberculosis genomunda 'region of difference 1 (RD1)' bölgesinde kodlanmıştır ve BCG ile birçok non tüberküloz mikobakteride bulunmamaktadırlar (M. kansassii, M. szulgai ve M. marinum

hariç). Bunun klinik avantajı;gerçek tüberküloz enfeksiyonunu, BCG aşılı kişilerde aşı etkisinden ve NTM enfeksiyonlarının büyük bir çoğunluğundan ayırt edebilmesidir.

Mikobakteriler Th1 hücrelerden γ -IFN sekresyonunun potent indükleyicisidir. Tüberküloz hastalarındaki MHC class II CD4+ T hücreleri ESAT-6'nın N-terminal aminoasid sekanslarında oluşturulan bir epitopu spesifik olarak hatırlamakta ve cevap olarak Th1 hücreleri monoklonal antikorlar (γ -IFN gibi) üretmektedirler (53).

İmmünize hayvan modellerinde geç tipte tipte hipersensitivite reaksiyonlarına yol açan MPT63 ve MPT64 gibi Mycobacterium tuberculosis-complex-spesifik proteinlerin ise tüberkülozlu insanlardaki T hücrelerini uyarmadığı gözlenmiştir (53).

RD1 -.IFN bazlı testler kan lenfositlerini ESAT6 veya CFP-10 ile uyurarak

1. γ -IFN düzeyini ELISA (enzyme linked immun assay) ile [bizim çalışmamızda olduğu gibi]

2. ya da γ -IFN üreten hücreleri ELISPOT (enzyme linked immunospot assay) ile saptama esasına dayanır.

Yayma (+) tüberküloz hastalarında da bu spesifik monoklonal antikorların müsbet olduğu saptanmıştır. Ancak aktif hastalıkta testin tanı değeri düşmektedir. Yapılan çalışmalarda tedavi almamış aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda antijenle uyarmı sonucu elde edilen γ -IFN düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir (54). Tüberküloz enfeksiyonunun gösterilmesinde γ -IFN'un tüberkülin cilt testi ile karşılaştırıldığında daha sensitif ve spesifik olduğu çalışmalarca gösterilmiştir (55). Bu nedenle tüberküloz enfeksiyonu tanısında çalışma aşamasında kullanılmaya başlanılmıştır.

3. Kanser Antijen 125 (CA-125)

CA-125 yüksek molekül ağırlıklı müsin benzeri bir glikoprotein antijenik determinantıdır ve uygun bir monoklonal antikor ile tanınır (56). CA-125 ile ilgili ilk çalışmalar 1981 yılında başlamıştır ve bu tarihten sonra over kanserinin takibinde rutin

kullanıma girmiştir (57). CA-125 esas olarak amniyonda ve fetal şöломik epitel ile onun derivelerinden elde edilir (57, 58). Ancak fallopian tüplerin epiteli, endometrium, endoserviks, plevra ve periton gibi birçok yetişkin dokusunda da elde edilmiştir. Bu bölge hücrelerinin inflamasyonu ve hasarında salınabilir. Asıl olarak bu epitellerin sentezini uyaran durumlar salgılamayı uyarırlar. Over kanseri dışında karın ve akciğer zarlarının enfeksiyonları, menstrüasyon, gebelik, endometriozis, siroz, uterin fibroidler ve adenomyozis, benign over tümörleri, pankreatit, böbrek ve karaciğer yetmezliği, pelvik irradyasyon, postmenopozal dönem, pelvik inflamatuvar hastalık gibi benign durumlarda da CA-125 yükselebilir (56,57). Endometrium, serviks, akciğer meme, karaciğer, mide, pankreas, kolorektal kanserlerde de artış izlenebilir. Ancak en sık kullanım alanı olan müsinöz olmayan epitelyum kaynaklı over karsinomunda %71 duyarlılık ve %99 özgünlük gösterir (59, 60). Akciğer, meme, gastrointestinal sistem ve over karsinomlarında ve malign efüzyonların tespitinde CEA ile birlikte %70–100 duyarlılık ve %98 özgüllük ile kullanılabilir (56, 60). Tüberküloz ile ilişkisi ilk defa 1980’li yılların sonunda yüksek CA-125 düzeyleri ve ascites ile başvuran bazı olgularda over karsinomundan şüphelenilmesine karşılık tüberküloz olduğunun anlaşılması ile ortaya konmuştur (61, 62). Yapılan çalışmalarda tüberküloza bağlı ve malign sıvıların ayırıcı tanısında değeri araştırılmıştır. Bununla birlikte akciğer ve plevra tüberkülozunda çalışılmış ve tanıdan daha çok tedavi takibinde yararlı olduğu ileri sürülmüştür (63).

CA-125 ilk kez 1983’de epitelyal over karsinomlu kadınların serumunda artmış bulunduğu tarihten bu yana over karsinomu tedavi takibinde ve erken nükslerin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Genellikle serumda ölçülmesine karşın tanı aşamasında ve “second look” laparotomi kararında periton sıvısında kimi zamanda plevra sıvısında ölçülmektedir (64, 65) Testler CA-125 proteinine bağlanan bir antikorun kullanılmasına dayanan monoklonal antikor tekniği ile yapılır. Çoğu

laboratuarda normal aralık < 35 U/ml'dir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi CA-125 yüksekliği over karsinomu için spesifik değildir. Birçok benign ve bazı malign durumlarda da artabilir. Bu durumların hepsinde temel faktör ilgili durumun bir serozal içeriğe sahip olmasıdır. Plevra ve peritonda olduğu gibi etkilenen organlar şöломik epitelden derive olmuşlardır (56).

Tüberküloz peritonit CA-125'in yüksek olduğu hastalıklar arasındadır (66). Araştırmacılar ascitesle birlikte tüberküloz peritoniti olan hastalarda serum CA-125 seviyesinin yüksek olduğunu ve ortalama 3 haftalık antitüberkülo tedavi sonrası bu düzeyin %30 azaldığını, 6 aylık tedavi sonunda da normale döndüğünü bildirmişlerdir.

Tüberküloz peritonitli hastalarda immünohistokimyasal boyalarla CA-125'in tüberküloz granülomunun etrafında keskin sınırlı bir hat oluşturduğu tespit edilmiştir (67). Bu durum inflamatuvar mezotel hücre proliferasyonu ile CA 125'in üretim ve sekresyonunun artmasına bağlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesine 2004-2007 tarihleri arasında 4 yıllık periyotta başvuran ve batın içi tüberküloz teşhisi konan 50 hasta; Genel cerrahi kliniklerinden (1.ve 2.cerrahi), İntaniye, Kadın doğum, Dahiliye klinikleri (toplam 5 klinik) olmak üzere toplam 9 klinikten verileri toplanarak çalışmaya alındı. Hastaların 2'si İntaniye, 4'ü Kadın Doğum, 32'si Dahiliye kliniklerinden, 12'si Genel cerrahi kliniklerinde yatırılmak suretiyle teşhis konularak tedavi edilmişlerdi.

Hastaların verilerine retrospektif olarak patoloji kayıtları, ameliyat notları, arşiv kayıtları, klinik defterleri ve telefon ile bağlantı kurularak ulaşılmıştır.

Grup 1'de bulunan 14 hastanın yaşları 15 ile 21 arasında değişmekteydi, yaş ortalaması: 18.14 yıl olup; Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın (yaş ortalaması:31.11 yıl) içinde 25 yaşına kadar olan 26 hasta genç hasta grubunda, 10 hasta da ileri yaş grubunda incelendi. İkinci grupta genç hastaların (26 hasta) yaşları 17 ile 24 arasında değişmekteydi, yaş ortalaması ise: 20.53 yıl olup; diğer 10 hastanın yaşları 36 ile 78 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması ise: 58.6 yıl idi.

Hastalar primer abdominal tüberküloz (Grup 1) ve sekonder abdominal tüberküloz (Grup 2) olarak kendi içinde 2 gruba ayrıldı. Grup 1'de 14 hasta, Grup 2'de 36 hasta irdelendi. Ayrıca tüm hastalar gruplara ayrılmadan seçilen parametreler eşliğinde genel olarak değerlendirildi.

Akciğer görüntüleme tetkiklerinde veya anemnezinde tüberküloz bulgusu olmayan batın tüberkülozlu hastalar primer abdominal tüberküloz grubunda değerlendirildi.

Akciğer görüntüleme tetkiklerinde, anemnezlerinde veya başka bir organda veya vücudun başka bir bölgesinde tüberküloz tespit edilen ve batın tüberkülozu mevcut hastalar sekonder abdominal tüberküloz grubunda irdelendi. Sadece akciğer görüntüleme

tetiklerinde (düz konvansiyonel grafi) tüberküloz saptanan hastalar 32 adet idi. Bu grubu oluşturan diğler 4 hasta akciğler filminde lezyon olmadığı halde dişi iç genital organlarında Tbc mevcudiyeti saptandığı için Grup 2'ye dahil edildi. Grup 2'de 6 hastada daha iç genital organlarda Tbc mevcuttu. Sonuç olarak 10 hastada dişi iç genital organda Tbc saptandı. Hem akciğler hem de genital tüberkülozu olan hastalar 6 adet idi. Her iki grubu oluşturan 50 hastanın tamamında tüberküloz peritonit mevcut olduğundan ekstra organ tutulumları ayrıca değerlendirildi.

Her iki grubun hastaları, çeşitli parametreler kullanılarak elde edilen veriler öncelikle tüm hastalara göre ve daha sonra kendi grupları içinde irdelendi. Takiben gruplar birbirleri ile kıyaslandı.

Kullanılan parametreler; yaş, cinsiyet, özgeçmişinde Tbc hikayesi, ailede Tbc hikayesi, Tbc'li bir hasta ile temas hikayesi, daha önce Tbc tedavisi görüp görmediği, Tbc nedeni ile daha önce hastanede yatış öyküsü, yandaş hastalık mevcudiyeti, hastanemizde teşhisin ne şekilde konuğu (akut batın nedeni ile ameliyat, parasentez, başka sebep ile laparotomi, periton biyopsisi amacı ile elektif mini laparotomi, laparoskopik ameliyat), ultrasonografi bulguları (karında asit varlığı, organomegali, peritonda kalınlaşma, bağırsakta ödem varlığı, dişi iç genital organ tutulumu), bilgisayarlı tomografi bulguları (karında asit varlığı, organomegali, peritonda kalınlaşma, dişi iç genital organ tutulumu, lenfadenopati varlığı), ateş mevcudiyeti, karın ağrısı, karında şişlik, yatışta akciğler konvansiyonel grafi bulgularının varlığı, erken ve ileri yaş gruplarına göre hastaların dağılımı, lökositoz, CA-125 yüksekliği, adozin deaminaz (ADA) yüksekliği, anemi, eritrosit sedimentasyon hızında artış mevcudiyeti, trombositoz, karaciğler enzimlerinde yükselme (ALT, AST), PPD sonuçları, kilo kaybı, öksürük, bulantı-kusma, iştahsızlık, gece terlemesi, ishal, komplikasyon oluşması, mortalite, periton dişi organ tutulumları (omentum, dişi iç genital, perikardiyum, bağırsak) idi.

Laboratuvar değerlerinde alt ve üst limitler, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya ve bakterioloji laboratuvarları kestirim değerlerine göre çalışılmıştır. Normalin üst sınır değerleri; lökosit sayısı için 10.000/ mm³, CA-125 için 35 U/ml, ADA için 50 U/L, eritrosit sedimentasyon hızı için 1. saatte 13 mm, trombosit değeri için 400.000/mm³, ALT için 55 U/L, AST için 34 U/L olarak kabul edildi.

Hafif anemi için hematokritin (Hct) alt sınırı %38 olarak kabul edildi.

İstatistik: Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde aralığında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Primer abdominal Tbc grubunu oluşturan (Grup 1) 14 hastanın 8'i kadın 6'sı erkek cinsiyette idi. Hastaların tümünde yapılan işlemler sonucu Tbc peritonit kanıtlanmıştır. Sekonder abdominal Tbc grubunu oluşturan (Grup 2) 36 hastanın 18'i kadın 18'i erkek cinsiyette idi. Hastaların tümünde yapılan işlemler sonucu Tbc kanıtlanmıştır. Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın 32 tanesinde (32/36,%88.8) akciğer Tbc, abdominal Tbc'ye eşlik etmekte idi. Genital Tbc 36 hastanın 10'unda (%27) mevcut idi. Bu 10 hastanın 6'sında akciğer Tbc saptandı, 8'inde ise omentum Tbc saptanırken diğer 2'sinde dişi iç genital Tbc, abdominal Tbc'ye eşlik eden tek yandaş tutulum alanı idi. 2 hastada Tbc perikardit, akciğer ve batin tüberkülozuna eşlik etmekteydi. Hastalardan 2 tanesinde batin Tbc sebebiyle özgeçmişinde operasyon hikayesi mevcuttu ve bu hastalara daha önceki akut batin ameliyatları sırasında çekostomi, ileostomi açılması uygulanmış idi. Hastalardan 2 tanesine tarafımıza başvurmadan önceki dönemde akciğere yönelik operasyon (lobektomi) uygulanmıştır. Peritonitin yanı sıra omentumun tutulma oranı tüm hastalar için %32 (16/50), Grup 1 için %14 (2/14) ve Grup 2 için %38.8 (14/36) idi. Hastalardan elde edilen veriler Tablo 1-29 arasında gösterilmiştir.,

Tablo 1: Özgeçmiş ve soygeçmiş bulguları

	Grup 1*(n: 14)	Grup 2(n: 36)
Özgeçmişte Tbc	0	6
Aile öyküsünde Tbc	0	2
Öyküsünde Tbc'li ile temas	0	2
Öyküde Tbc tedavisi	0	6
Öyküde Tbc nedeni ile yatış öyküsü	0	6
Yandaş hastalık	0	2

*Grup 1'de (Primer Tbc) grubun tanımı nedeniyle anamnez bulgusu yoktur ayrıca Grup 1'de çalışmanın metodolojisi nedeni ile hiçbir hastada tablo parametrelerinde pozitif bulguya rastlanmamıştır.

Özgeçmiş soygeçmiş bulguları incelendiğinde Grup 2’de 6 hastanın (%16) özgeçmişinde Tbc mevcuttur ve bunlar yatarak tedavi edilmiştir.

Grup 2’de 2 hastada aile öyküsünde Tbc, yine 2 hastanın öyküsünde Tbc’li hasta ile temas tespit edildi. Yandaş hastalıklar incelendiğinde Grup 2’de 2 hastada yandaş hastalık (nefrotik sendrom) tespit edilmiştir. Özellikle taranan hipertansiyon ve diabetes mellitus hiçbir hastada tespit edilmemiştir.

Tablo 2: Batın içi TBC teşhis metodu

*	Grup1(n: 14)	Grup 2(n: 36)	Toplam
(AB): Akut batın nedeniyle ameliyat	2	2	4
(PS): Parasentez	2	8	10
(BSL): Başka sebeple laparotomi	2	6	8
(ML): Periton biyopsisi mini laparotomi ile	8	14	22
(LS): Laparoskopi ile periton biyopsisi	0	6	6

*AB: Akut batın, BSL: başka sebeple elektif laparotomi, PS: parasentez, ML: mini laparotomi, LS: laparoskopi

Batın içi Tbc’nin teşhisi için yaptığımız işlemler arasında en sık sonuç aldığımız yöntem, genel anestezi altında uyguladığımız mini laparotomidir (22 hasta, %44). Mini laparotomi Grup 1’i oluşturan 14 hastanın 8’inde (%57), Grup 2’yi oluşturan 36 hastanın 14’ünde (%39) kullanılmıştır.

Akut batın nedeniyle ameliyat edilen her iki grupta 2’şer hastada Tbc peritonit saptanmıştır (4/50,%8). Grup 1’de laparoskopik ameliyatla teşhis konulmazken Grup 2’de 6 hastada bu metodla Tbc teşhis edilmiştir (Tüm hastalar için 6/50,%12; Grup 2 için 6/36,%16).

Başka sebeple ameliyat edilen ve laparotomi yapılan 8 hastada (%16) Tbc tespit edilmiş olup, bunların 2 tanesi (2/14,%14) Grup 1’de, diğer 6 tanesi (6/36,%16) Grup 2’de idi.

Hastaların 10'unda (%20) invazif cerrahi işleme gerek kalmadan parasentez ile alınan mayi teşhiste yeterli olmuştur. Parasentez Grup 1'de 2 hastada, Grup 2'de 8 hastada teşhiste yardımcı olmuştur. Sonuç olarak hastaların %80'i (40/50) opere edilirken ameliyat edilen bu hastaların 12 tanesinde Tbc olabileceği, hastalarda preoperatif dönemde hiç düşünülmemiştir. Bunlar başka sebeple laparotomi yapılan 8 hasta ile akut batın nedeniyle ameliyat edilen 4 hastadır.

Tablo 3: Semptom, bulgu ve pozitif sonuç veren görüntüleme yöntemleri

	Grup 1 (n: 14)	Grup 2 (n: 36)	Toplam pozitif bulgu	Toplam değerlendirilebilen hasta sayısı
Yatışta USG	14 (14/14, %100)	36 (36/36, %100)	50 (%100)	50
Yatışta radyolojik asit	12 (12/14, %85.7)	34 (34/36, %94.4)	46 (%92)	50
Yatışta ateş	12 (12/14, %85.7)	20 (20/36, %55.5)	32 (%64)	50
Karın ağrısı	10 (10/14, %71)	30 (30/36, %83.3)	40 (%80)	50
Karında şişlik	8 (8/14, %57)	26 (26/36, %72.2)	34 (%68)	50
Yatışta radyolojik akciğer bulgusu	0 (%0)	* 32 (32/36, %88.8)	32 (%64)	50
Batın BT bulguları	10 (10/10, %100)	26 (26/26, %100)	36 (%100)	36

* Radyolojik akciğer bulgusu mevcut olmayan 4 hasta da dışı iç genital Tbc nedeni ile Grup 2'ye alınarak, sekonder abdominal Tbc grubu 36 hasta üzerinden irdelenmiştir.

Çalışmadaki tüm hastalara batın USG yapılmış, ancak sadece 36 hastada batına yönelik

BT'ye gerek görülmüştür. Batın BT yapılan 36 hastanın tamamında pozitif bulgu saptanmıştır. Bu nedenle hem USG'de (50/50, %100), hem de BT'de (36/36, %100) batın Tbc teşhisi şüphesi uyandıran pozitif ipucu elde edilmiştir. Yatışta radyolojik olarak asit %92, yatışta ateş %64, karın ağrısı %80, karında şişlik %68 hastada tespit edildi. Tabloda

yer verilmeyen tüm semptom ve bulgularda beraber değerlendirildiğinde asit ve karın ağrısı en sık rastlanan bulgu ve semptom olarak tespit edildi. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

Grup 1’de radyolojik olarak asit mevcudiyeti 14 hastanın 12’sinde (%85.7) mevcut iken Grup 2’de 36 hastanın 34 ‘ünde (%94.4) batında asit saptandı.

Grup 1’de ateş mevcudiyeti 14 hastanın 12’sinde (%85.7) pozitif iken, Grup 2’de 36 hastanın 20’sinde (%55.5) pozitif idi.

Grup 1’de karın ağrısı 14 hastanın 10’unda (%71) pozitif iken, Grup 2’de 36 hastanın 30’unda (%83.3) pozitif idi.

Grup 1’de karında şişlik mevcudiyeti 14 hastanın 8’inde (%57) pozitif iken, Grup 2’de 36 hastanın 26’sında (%72.2) pozitif idi.

Yatışta konvansiyonel düz akciğer grafisi tüm hastalara çekilmiş olup bunların içinde Grup 1’i oluşturan hiçbir hastada pozitif bulgu bulunmamasının yanı sıra Grup 2’yi oluşturan 36 hastanın 32’sinde (%88.8) pozitif bulgu saptanmıştır. Bulgu saptanmayan 4 hastanın toraks BT’sinde de özellik saptanmamıştır. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, tüberküloz peritonitli hastaların %64’ünde (32/50) radyolojik olarak akciğer Tbc ile uyumlu olan bulgular tespit edilmiştir.

Tablo 4: Gruplardaki cinsiyet dağılımı

	Erkek Cinsiyet	Kadın cinsiyet	Toplam
Grup 1	6	8	14
Grup 2	18	18	36

Bir parametre olarak cinsiyet, gruplar ayrı ayrı incelendiğinde dengeli bir dağılım göstermektedir. Bu nedenle istatistiksel çalışma karşılaştırılabilir iki grup arasında cinsiyetten kaynaklanan farklar göz ardı edilerek yapılabilmektedir. Toplam 50 hastanın 24’ü

(%48) erkek (Grup 1’de 6 hasta, Grup 2’de 18 hasta), 26’sı (%52) kadın (Grup 1’de 8 hasta, Grup 2’de 18 hasta) cinsiyette idi.

Tablo 5: Gruplardaki yaş dağılımı

Grup1	Grup 2		Toplam
Genç yaş (15-21)	Genç (17-25)	Yaşlı (36-78)	
14	26	10	50

Grup 1’i oluşturan hastaların tamamı genç yaş grubunda (15-21 yıl arası değişen şekilde) idi. Grup 2’yi oluşturan 36 hastanın ise 26 tanesi (%72) genç yaş grubunda (17-25 yıl arasında değişen şekilde) iken, diğer 10 tanesi (%28) ise yaşı ileri (36-78 yıl arası değişen şekilde) hastalar idi. Çalışmamızı oluşturan hasta grubu irdelendiğinde primer abdominal Tbc’nin sadece genç hastalarda görüldüğü tespit edilmiştir. Yaş ilerledikçe abdominal Tbc’nin akciğer Tbc ile beraber görülmesi oranı artmaktadır.

Tablo 6: Pozitif laboratuvar bulguları

*	Grup1 (n: 14)	Grup 2 (n: 36)	Toplam pozitif değer	Toplam değerlendirilebi len hasta sayısı
Lökositoz (>10.000 mm³)	4 (4/14, %28.5)	6 (6/36, %16.6)	10 (10/50, %20)	50
CA-125 yükseklği	6 (6/6, %100)	20 (20/20, %100)	26 (26/26, %100)	26
Periton sıvısında ADA (adenozin deaminaz)	2 (-) (0/2, %0)	6: 4(+), 2(-) (4/6, %66.6)	4 (4/8, %50)	8
PPD	2 (2/2, %100)	2 (2/2, %100)	4 (4/4, %100)	4
Hct <%38 (hafif anemi)	14 (14/14, %100)	24 (24/36, %66.6)	38 (38/50, %76)	50
Sedimentasyon yükseklği	10 (10/10, %100)	28 (28/28, %100)	38 (38/38, %100)	38
Trombositoz (>400.000 mm³)	6 (6/14, %42.85)	12 (12/36, %33.3)	18 (18/50, %36)	50

* Karaciğer enzim yüksekliğini değerlendirmek için SGOT ve SGPT bakılan her iki gruptan 50 hastanın hiçbirinde Kc enzim yüksekliği görülmedi.

Lökositoz mevcudiyeti hastaların %20'sinde tespit edildi (10 hasta). Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 4'ünde (%28) lökositoz mevcut iken Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın 6'sında (%16) lökositoz mevcut idi.

CA-125 toplam 26 hastada bakılmış olup Grup 1'deki 14 hastanın 6'sında, Grup 2'deki 36 hastanın 20'sinde değerlendirilmiştir ve tüm hastalarda normalden yüksek değerlerle karşılaşıldığından dolayı bu parametrenin yüksek olma oranı her iki grup için de %100'dür. CA-125 değerleri 151-628 U/ml arasında değişmekteydi, ortalama değer: 368 olup, ortanca değer: 342 idi. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde Grup1'deki hastaların değerleri 168-560 arasında değişmekteydi (ortalama değer: 361 olup, ortanca değer: 368) idi Grup2'deki hastaların değerleri 151-628 arasında değişmekteydi (ortalama değer: 370 olup, ortanca değer: 347) idi. Teşhis ve takipte abdominal Tbc hastalarında güvenilir bir parametre olarak kullanılabilen CA-125, serimizde de benzer sonuç vermiştir. Periton sıvısında ADA toplam 8 hastada bakılmıştır ve elde edilen değerler Grup 1'deki 2 hastada negatif, Grup 2'deki 6 hastanın ise 4'ünde pozitif idi.

PPD testi her iki gruptan bakılabilen 2'ser hastanın tamamında pozitif sonuç vermiştir.

Hafif anemi açısından hastalar değerlendirildiğinde 50 hastanın 38'unda (%76) hafif anemi tespit edilmiştir. Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 14'ünde (%100) hafif anemi mevcut iken Grup 2'yi oluşturan hastaların 24'ünde (%66) hafif anemi mevcut idi.

Sedimentasyon yüksekliği bakımından hastalar değerlendirildiğinde her iki grupta bakılan toplam 38 hastanın (Grup 1'de 10 hasta, Grup 2'de 28 hasta) tamamında yüksek olarak saptanmıştır.

Trombositoz mevcudiyeti tüm hastaların %36'sında tespit edildi (18 hasta). Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 6'sında (%42) trombositoz mevcut iken Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın 12'sinde (%33) trombositoz mevcut idi.

Tablo 7: Semptomlar

	Grup 1 (n: 14)	Grup 2 (n: 36)	Toplam
Kilo kaybı	8/14 (%57)	16/36 (%44)	24/50 (%48)
Öksürük	2/14 (%14)	18/36 (%50)	20/50 (%40)
Bulantı-kusma	4/14 (%28)	18/36 (%50)	22/50 (%44)
İştahsızlık	10/14 (%71)	24/36 (%66)	34/50 (%68)
Gece terlemesi	8/14 (%57)	16/36 (%44)	24/50 (%48)
İshal	6/14 (%42)	12/36 (%33)	18/50 (%36)
Karın ağrısı	10/14 (%71)	30/36 (%83)	40/50 (%80)

Tüm hastalar incelendiğinde karın ağrısı, en sık görülen semptom idi (%80). Karın ağrısı Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 10'unda (%71), Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın 30'unda (%83) mevcut idi.

Kilo kaybı, hastaların %48'inde (24/50) tespit edildi. Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 8'inde (%57), Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın 16'sında (%44) kilo kaybı mevcut idi.

Öksürük, hastaların %40'ında (20/50) tespit edildi. Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 2'sinde (%14), Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın 18'inde (%50) öksürük mevcut idi.

Bulantı-kusma, hastaların %44'ünde (22/50) tespit edildi. Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 4'ünde (%28), Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın 18'inde (%50) bulantı-kusma mevcut idi.

İştahsızlık, hastaların %68'inde (34/50) tespit edildi. Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 10'unda (%71), Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın 24'ünde (%66) iştahsızlık mevcut idi.

Gece terlemesi, hastaların %48'inde (24/50) tespit edildi. Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 8'inde (%57), Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın 16'sında (%44) gece terlemesi mevcut idi.

İshal hastaların %36'sında (18/50) tespit edildi. Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 6'sında (%42), Grup 2'yi oluşturan 36 hastanın 12'sinde (%33) ishal mevcut idi.

Tablo 8: USG ve BT bulguları

	Grup 1	Grup 2	Toplam
Asit (USG, BT)	12 (%85)	34 (%94,4)	46 (%92)
LAP (BT)	0	2 (%5,5)	2 (%4)
Peritonda kalınlaşma (USG, BT)	4 (%28)	6 (%16)	10 (%20)

Hastalarda görüntüleme tetkiki olarak USG ve BT kullanılmıştır. Tüm sonuçlar incelendiğinde batında asit saptanma oranı %92 (46/50), intraabdominal lenfadenopati saptanma oranı %4 (2/50), peritonda kalınlaşma oranı %20 (10/50) olarak bulunmuştur. Kolon duvarında kalınlaşma gibi organa spesifik Tbc'ye özgü bulguya rastlanmamıştır.

Tablo 9: USG bulguları

	Grup 1	Grup 2	Toplam	Toplam değerlendirilebilen hasta sayısı
Asit	12 (%85)	34 (%94,4)	46 (%92)	50
Organomegali	2 (%14)	2 (%5,5)	4 (%8)	50
Peritonda kalınlaşma	2 (%14)	4 (%11)	6 (%8)	50
Bağırsak duvarında ödem	0	4 (%11)	4 (%8)	50
Dişi iç genital bulgu	0	8 (%22)	8 (%8)	50

Tablo 10: BT bulguları

	Grup 1	Grup 2	Toplam	Toplam değerlendirilebilen hasta sayısı
Asit	8	26	34	36
Peritonda kalınlaşma	2	4	6	36
Organomegali	0	6	6	36
Dişi iç genital bulgu	0	4	4	36
LAP	0	2	2	36

Batında asit USG ile 50 hastanın 46'sında, BT ile 36 hastanın 4'ünde saptanmıştır.

Tablo 11: Komplikasyon ve Prognoz

	Grup 1	Grup 2	Toplam
Komplikasyon	0	8 (8/36, %22.2)	8/50 (%16)
Mortalite	0	2 (2/36, %5.5)	2/50 (%4)

Çalışmanın retrospektif yapılması nedeniyle sadece erken dönem prognos değerlendirilebilmiş, hastaların büyük bölümüne telefon ile ulaşılamamıştır. Hastanede yattıkları dönemde ve taburcu olduktan sonraki poliklinik takiplerinden elde edilen kayıtlara göre 50 hastanın 2 tanesi hastanede yattığı dönemde kaybedilmiştir. Mortalite oranının daha yüksek olabileceğini düşünülmeyle beraber çalışmadaki oran %4 tür. Majör komplikasyonların tamamına Grup 2’de rastlanmıştır (Grup 2 için: (8/36, %22.2); tüm hastalar için (8/50, %16)), bu durum muhtemelen mevcut akciğer hastalığının genel durumdaki düşünlüğe bağlanabilir. Komplikasyonlar nefrotik sendrom, perikardit, laparotomi ile alınan biyopsi sonrası batın içi abse gelişimi ve stoma açılmasına neden olan bağırsak perforasyonudur.

Tablo 12: Periton ve akciğer harici tutulan organlar

*	Grup 1	Grup 2	Toplam
Omentum	2 (%14)	14 (%38.8)	16 (%32)
Dişi iç genital organlar	0	10 (%27.7)	10 (%20)
Perikardiyum	0	2 (%5)	2 (%4)
Bağırsak	0	2 (%5)	2 (%4)

*Birden fazla ek organ tutulumu olan hasta ayırımı yapılmamıştır. Toplamı oluşturan 30 sayısı içinde 10 hastada 2 organ tutulumu mevcuttur.

Periton ve akciğer harici tutulan organlar irdelendiğinde batın Tbc’nin 50 hastanın 16’sında omentumu tuttuğu (Grup 1’de 2 (%14) hasta, Grup 2’de 14 (%38.8) hastada); 10 hastada dişi iç genital organları tuttuğu (Grup 2’de 10 (%27.7) hasta), ve bağırsağı ve

perikardiumu 2'şer hastada tuttuğu görüldü. Sonuç olarak 20 hastada bunların da yarısında 2 ek organ tutulumu olmak üzere (Grup 1'de 2 hasta Grup 2'de 18 hasta) ek organ tutulumu mevcuttur.

Tablo 13: Periton ve akciğer harici organların mükerrer tutulum dağılımı

*	Grup 1 (n: 14)	Grup 2 (n: 36)	Toplam
Sadece omentum	2	4	6
Omentum+dişi iç genital organlar	0	8	8
Omentum+bağırsak	0	2	2
Sadece dişi iç genital organlar	0	2	2
Sadece perikard	0	2	2
Toplam	2	18	20

* Grup 1'i oluşturan tüm hastalarda ve Grup2'yi oluşturan 36 hastanın 32'sinde akciğer tutulumu mevcuttur. Grup 1 ve 2'deki tüm hastalarda tüberküloz peritonit mevcuttur.

Tüm hastalar irdelendiğinde sadece omentum tutulumu Grup1'de 2 hastada, Grup 2'de 4 hastada tespit edildi. Omentum tutulumuna dişi iç genital organ tutulumu 8 hastada eşlik etmekte iken 2 hastada da bağırsak tutulumu eşlik etmekteydi. Sadece dişi iç genital organ tutulumu 2 hastada, sadece perikard tutulumu iki hastada gözlemlendi.

Sonuç olarak periton dışı abdominal ek organ tutulumu Grup 1'de %14 (2/14) iken, Grup 2'de %50 (18/36) olarak tespit edilmiştir. Akciğer Tbc'nin batın Tbc'ye eşlik ettiği grup lehine (Grup 2) %50'ye %14 oranında periton dışı ek organ tutulumu artmaktadır.

Grup 1'de periton dışı batın içi tutulum iki hastada omentum tutulumu olarak tespit edilmiştir. Grup 1 ve Grup 2'deki tüm hastalarda standart tutulum bölgesinin periton olduğu görülmektedir. Tüberküloz peritonitin asit ile birlikteliği; 46 hastada (ıslak peritonit) mevcut iken 4 hastada (kuru peritonit) batında asit mevcut değildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde aralığında değerlendirilmiştir. İstatistik verileri Tablo 14-29 arasında gösterilmiştir.

Tablo 14: Yaş ve cinsiyetin gruplar arasında dağılımı

		Primer abdominal Tbc n:14	Sekonder abdominal Tbc n:36		p
Yaş		18,14±2,03	31,11±19,91	t:-2,47	0,019*
Cinsiyet	Erkek	6 (%42,9)	18 (%50)	$\chi^2:0,103$	0,748
	Kadın	8 (%57,1)	18 (%50)		

*İstatistiksel anlamlılık içeren sonuçlar koyu renkle gösterilmiştir.

Primer abdominal Tbc grubunun yaş ortalaması sekonder abdominal Tbc grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,027$).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,748$).

Tablo 15: Anemi ve sedimentasyon sonuçlarının gruplar arası dağılımı

	Primer abdominal Tbc n:7	Sekonder abdominal Tbc n:18	t	p
Hematokrit	33,06±2,12	35,79±3,81	-2,5	0,015
Sedimentasyon	53,8±7,52	53,14±25,66	0,79	0,937

*İstatistiksel anlamlılık içeren sonuçlar koyu renkle gösterilmiştir.

Primer abdominal Tbc grubunun hematokrit ortalaması, sekonder abdominal Tbc grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,015$).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının sedimentasyon ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,459).

Tablo 16: Hastaların özgeçmiş özelliklerinin gruplar arası dağılımı

		Primer abdominal Tbc		Sekonder abdominal Tbc			
Özgeçmişinde Tbc öyküsü	Yok	14	100,0%	30	83,3%	$\chi^2:2,65$	RR:1,46
	Var	0	0,0%	6	16,7%	p=0,103	1,1-1,95
Ailede Tbc öyküsü	Yok	14	100,0%	34	94,4%	$\chi^2:0,81$	RR:1,41
	Var	0	0,0%	2	5,6%	p=0,368	1,09-1,82
Tbc'li hasta ile temas	Yok	14	100,0%	34	94,4%	$\chi^2:0,81$	RR:1,41
	Var	0	0,0%	2	5,6%	p=0,368	1,09-1,82
Geçmişte Tbc tedavisi	Yok	14	100,0%	30	83,3%	$\chi^2:2,65$	RR:1,46
	Var	0	0,0%	6	16,7%	p=0,103	1,1-1,95
Geçmişte Tbc nedeniyle yatış	Yok	14	100,0%	30	83,3%	$\chi^2:2,65$	RR:1,46
	Var	0	0,0%	6	16,7%	p=0,103	1,1-1,95
Yandaş hastalık varlığı	Yok	14	100,0%	34	94,4%	$\chi^2:0,81$	RR:1,41
	Var	0	0,0%	2	5,6%	p=0,368	1,09-1,82
	Var	2	14,3%	2	5,6%	p=0,307	1,09-1,82

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının özgeçmişinde Tbc öyküsü dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,103).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının ailede Tbc öyküsü dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,368).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının Tbc'li hasta ile temas öyküsü dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,368).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının geçmişte Tbc tedavisi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,103).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının geçmişte Tbc nedeniyle yatış öyküsü dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,103).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının yandaş hastalık varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,368).

Tablo 17: Hastalarda tanı metodlarının gruplar arası dağılımı

		Primer abdominal Tbc		Sekonder abdominal Tbc		
Akut batın nedeni ile ameliyat (AB)	Yok	12	85,7%	34	94,4%	$\chi^2:1,04$ p=0,307
	Var	2	14,3%	2	5,6%	
Parasentez (PS)	Yok	12	85,7%	28	77,8%	$\chi^2:0,397$ p=0,529
	Var	2	14,3%	8	22,2%	
Başka sebeple laparotomi (BSL)	Yok	12	85,7%	30	83,3%	$\chi^2:0,043$ p=0,837
	Var	2	14,3%	6	16,7%	
Mini laparotomi (ML)	Yok	6	42,9%	22	61,1%	$\chi^2:1,36$ p=0,243
	Var	8	57,1%	14	38,9%	
Laparoskopi (LS)	Yok	14	100,0%	30	83,3%	$\chi^2:2,65$ p=0,103
	Var	0	0,0%	6	16,7%	

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının akut batın nedeni ile ameliyat olma dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,307).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının teşhis için parasentez uygulamasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,529).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının başka sebeple laparotomi uygulamasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,837).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının teşhisinde mini laparotomi uygulamasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,243).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının teşhisinde laparoskopi uygulamasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,103).

Tablo 18: USG bulgularının gruplar arası dağılımı

		Primer abdominal Tbc		Sekonder abdominal Tbc		
USG’de asit	Yok	2	14,3%	2	5,6%	$\chi^2:1,04$
	Var	12	85,7%	34	94,4%	p=0,307
USG’de organomegali	Yok	12	85,7%	34	94,4%	$\chi^2:1,04$
	Var	2	14,3%	2	5,6%	p=0,307
USG’de periton kalınlaşması	Yok	12	85,7%	32	88,9%	$\chi^2:0,096$
	Var	2	14,3%	4	11,1%	p=0,756
USG’de bağırsak ödemi	Yok	14	100,0%	32	88,9%	$\chi^2:1,69$
	Var		0,0%	4	11,1%	p=0,193
USG’de dişi iç genit. organ tutulumu	Yok	14	100,0%	28	77,8%	$\chi^2:3,7$
	Var	0	0,0%	8	22,2%	p=0,054

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının USG’de asit varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,307).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının USG’de organomegali varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,307).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının USG’de periton kalınlaşması varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,756).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının USG’de bağırsak ödemi varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,193).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının USG’de dişi iç genital organ tutulumu varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,054).

Tablo 19: BT bulgularının gruplar arası dağılımı

		Primer abdominal Tbc		Sekonder abdominal Tbc		
BT’de asit varlığı	Yok	2	20,0%		0,0%	$\chi^2:5,5$
	Var	8	80,0%	26	100,0%	p=0,019*
BT’de periton kalınlaşması	Yok	8	80,0%	22	84,6%	$\chi^2:0,111$
	Var	2	20,0%	4	15,4%	p=0,739
BT’de organomegali	Yok	10	100,0%	20	76,9%	$\chi^2:2,76$
	Var		0,0%	6	23,1%	p=0,096
BT’de dişi iç genital organ tutulumu	Yok	10	100,0%	22	84,6%	$\chi^2:1,73$
	Var		0,0%	4	15,4%	p=0,188
BT’de LAP	Yok	10	100,0%	24	92,3%	$\chi^2:0,814$
	Var		0,0%	2	7,7%	p=0,367

*İstatistiksel anlamlılık içeren sonuçlar koyu renkle gösterilmiştir.

Sekonder abdominal Tbc grubunda BT de asit varlığının saptanmasının dağılımlarının primer abdominal Tbc grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu gözlenmiştir (p=0,019).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının BT’de periton kalınlaşması varlığının saptanmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,739).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının BT’de organomegali varlığının saptanmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,096).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının BT’de dişi iç genital organ tutulumu varlığının saptanmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,188).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının BT’de lenfadenopati (LAP) varlığının saptanmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,367).

Tablo 20: Semptom, bulgu ve laboratuvar değerlerinin dağılımı -1

		Primer abdominal Tbc		Sekonder abdominal Tbc		
Genel olarak asit varlığı	Yok	2	14,3%	2	5,6%	$\chi^2:1,04$
	Var	12	85,7%	34	94,4%	p=0,307
Ateş	Yok	2	14,3%	16	44,4%	$\chi^2:3,97$
	Var	12	85,7%	20	55,6%	p=0,046*
Karın ağrısı	Yok	4	28,6%	6	16,7%	$\chi^2:0,893$
	Var	10	71,4%	30	83,3%	p=0,345
Karında şişlik	Yok	6	42,9%	10	27,8%	$\chi^2:1,05$
	Var	8	57,1%	26	72,2%	p=0,305
Yatış akciğer grafisinde pozitif bulgu	Yok	14	100,0%	4	11,1%	$\chi^2:34,5$
	Var		0,0%	32	88,9%	p=0,0001
Lökositoz	Yok	10	71,4%	30	83,3%	$\chi^2:0,893$
	Var	4	28,6%	6	16,7%	p=0,345
ADA	Yok	2	100,0%	2	33,3%	$\chi^2:2,66$
	Var		0,0%	4	66,7%	p=0,102

*İstatistiksel anlamlılık içeren sonuçlar koyu renkle gösterilmiştir.

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının genel olarak karında asit varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,307).

Primer abdominal Tbc grubunda ateş varlığı dağılımlarının, sekonder abdominal Tbc grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu gözlenmiştir (p=0,046).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının karın ağrısı varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,345).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının karın şişlik varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,305).

Sekonder abdominal Tbc grubunun yatışta akciğer grafisinde pozitif bulgu varlığı, primer abdominal Tbc grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının lökositöz varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,345).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının periton sıvısında ADA'da yükselme mevcudiyetinin varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,102).

Tablo 21: Semptom, bulgu ve laboratuvar değerlerinin dağılımı -2

		Primer abdominal Tbc		Sekonder abdominal Tbc		
Hafif anemi	Yok		0,0%	12	33,3%	$\chi^2:6,14$
	Var	14	100,0%	24	66,7%	p=0,013
Trombositöz	Yok	8	57,1%	24	66,7%	$\chi^2:0,397$
	Var	6	42,9%	12	33,3%	p=0,529
Kilo kaybı	Yok	6	42,9%	20	55,6%	$\chi^2:0,651$
	Var	8	57,1%	16	44,4%	p=0,42
Öksürük	Yok	12	85,7%	18	50,0%	$\chi^2:5,35$
	Var	2	14,3%	18	50,0%	p=0,021
Bulantı kusma	Yok	10	71,4%	18	50,0%	$\chi^2:1,87$
	Var	4	28,6%	18	50,0%	p=0,171
İştahsızlık	Yok	4	28,6%	12	33,3%	$\chi^2:0,105$
	Var	10	71,4%	24	66,7%	p=0,746
Gece terlemesi	Yok	6	42,9%	20	55,6%	$\chi^2:0,651$
	Var	8	57,1%	16	44,4%	p=0,42
İshal	Yok	8	57,1%	24	66,7%	$\chi^2:0,397$
	Var	6	42,9%	12	33,3%	p=0,529

*İstatistiksel anlamlılık içeren sonuçlar koyu renkle gösterilmiştir.

Primer abdominal Tbc grubunda hafif anemi varlığı, sekonder abdominal Tbc grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,013).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının trombositöz varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,529).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının kilo kaybı mevcudiyeti dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,420).

Sekonder abdominal Tbc grubunda öksürük varlığı, primer abdominal Tbc grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,021).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının bulantı kusma varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,171).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının iştahsızlık varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,746).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının gece terlemesi varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,420).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının ishal varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,529).

Tablo 22: Komplikasyon, mortalite ve organ tutulumlarının gruplar arası dağılımı

		Primer abdominal Tbc		Sekonder abdominal Tbc		
Komplikasyon	Yok	14	100,0%	28	77,8%	$\chi^2:3,7$
	Var		0,0%	8	22,2%	p=0,054
Mortalite	Yok	14	100,0%	34	94,4%	$\chi^2:0,81$
	Var		0,0%	2	5,6%	p=0,368
Omentum tutulumu	Yok	12	85,7%	22	61,1%	$\chi^2:2,8$
	Var	2	14,3%	14	38,9%	p=0,094
Dişi iç genital organ tutulumu	Yok	14	100,0%	26	72,2%	$\chi^2:4,86$
	Var		0,0%	10	27,8%	p=0,027*
Perikardiyum tutulumu	Yok	14	100,0%	34	94,4%	$\chi^2:0,81$
	Var		0,0%	2	5,6%	p=0,368
Bağırsak tutulumu	Yok	14	100,0%	34	94,4%	$\chi^2:0,81$
	Var		0,0%	2	5,6%	p=0,368
Periton harici ek organ tutulumu	Yok	12	85,7%	18	50,0%	$\chi^2:5,35$
	Var	2	14,3%	18	50,0%	p=0,021

*İstatistiksel anlamlılık içeren sonuçlar koyu renkle gösterilmiştir.

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının komplikasyon varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,054).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının mortalite varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,368).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının omentum tutulumu varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,094).

Sekonder abdominal Tbc grubunda dişi iç genital organ tutulumu varlığı, primer abdominal Tbc grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,027).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının perikardiyum tutulumu varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,368).

Primer abdominal Tbc ve sekonder abdominal Tbc gruplarının bağırsak tutulumu varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,368).

Sekonder abdominal Tbc grubunda toplam periton harici ek organ tutulumu varlığı, primer abdominal Tbc grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,021).

Gruplar arası dağılımlar kıyaslandığında sadece cinsiyet, hafif anemi, BT'de asit varlığının saptanması, ateş, öksürük, parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farkı olduğu görüldüğünden batın Tbc'li hastaların primer ve sekonder ayrımının genel olarak fazla farklılık göstermemesinden dolayı tüm hastaların genel dökümünün çalışılan parametreler doğrultusunda incelenmesi kanaati doğmuştur ve tüm sonuçlar Tablo 23-29 arasında gruplara ayırmadan tekrar irdelenmiştir.

Tablo 23: Genel hasta dökümü -1

Cinsiyet	Erkek	24	48,0%
	Kadın	26	52,0%
Özgeçmişinde Tbc öyküsü	Yok	44	88,0%
	Var	6	12,0%
Ailede Tbc öyküsü	Yok	48	96,0%
	Var	2	4,0%
Tbc'li hasta ile temas	Yok	48	96,0%
	Var	2	4,0%
Geçmişte Tbc tedavisi	Yok	44	88,0%
	Var	6	12,0%
Geçmişte Tbc nedeniyle yatış	Yok	44	88,0%
	Var	6	12,0%
Yandaş hastalık varlığı	Yok	48	96,0%
	Var	2	4,0%

Tablo 24: Genel hasta dökümü -2

Akut batın nedeni ile ameliyat (AB)	Yok	46	92,0%
	Var	4	8,0%
Parasentez (PS)	Yok	40	80,0%
	Var	10	20,0%
Başka sebeple laparotomi (BSL)	Yok	42	84,0%
	Var	8	16,0%
Mini laparotomi (ML)	Yok	28	56,0%
	Var	22	44,0%
Laparoskopi (LS)	Yok	44	88,0%
	Var	6	12,0%

Tablo 25: Genel hasta dökümü -3

USG'de asit varlığı	Yok	4	8,0%
	Var	46	92,0%
USG'de organomegali	Yok	46	92,0%
	Var	4	8,0%
USG'de periton kalınlaşması	Yok	44	88,0%
	Var	6	12,0%
USG'de bağırsak ödemi	Yok	46	92,0%
	Var	4	8,0%
USG'de dişi iç genital organ tutulumu	Yok	42	84,0%
	Var	8	16,0%
BT'de asit varlığı	Yok	2	5,6%
	Var	34	94,4%
BT'de periton kalınlaşması	Yok	30	83,3%
	Var	6	16,7%
BT'de organomegali	Yok	30	83,3%
	Var	6	16,7%
BT'de dişi iç genital organ tutulumu	Yok	32	88,9%
	Var	4	11,1%
BT'de LAP	Yok	34	94,4%
	Var	2	5,6%

Tablo 26: Genel hasta dökümü -4

Genel olarak asit varlığı	Yok	4	8,0%
	Var	46	92,0%
Ateş	Yok	18	36,0%
	Var	32	64,0%
Karın ağrısı	Yok	10	20,0%
	Var	40	80,0%
Karında şişlik	Yok	16	32,0%
	Var	34	68,0%
Yatışta akciğer grafisinde pozitif bulgu	Yok	18	36,0%
	Var	32	64,0%
Lökositoz	Yok	40	80,0%
	Var	10	20,0%
ADA	Yok	4	50,0%
	Var	4	50,0%
Hafif anemi	0	12	24,0%
	1	38	76,0%
Trombositoz	Yok	32	64,0%
	Var	18	36,0%
Kilo kaybı	Yok	26	52,0%
	Var	24	48,0%
Öksürük	Yok	30	60,0%
	Var	20	40,0%
Bulantı kusma	Yok	28	56,0%
	Var	22	44,0%
İştahsızlık	Yok	16	32,0%
	Var	34	68,0%
Gece terlemesi	Yok	26	52,0%
	Var	24	48,0%
İshal	Yok	32	64,0%
	Var	18	36,0%

Tablo 27: Genel hasta dökümü -5

Komplikasyon	Yok	42	84,0%
	Var	8	16,0%
Mortalite	Yok	48	96,0%
	Var	2	4,0%

Tablo 28: Genel hasta dökümü -6

Omentum tutulumu	Yok	34	68,0%
	Var	16	32,0%
Dişi iç genital organ tutulumu	Yok	40	80,0%
	Var	10	20,0%
Perikardiyum tutulumu	Yok	48	96,0%
	Var	2	4,0%
Bağırsak tutulumu	Yok	48	96,0%
	Var	2	4,0%
Genel olarak periton harici ek organ tutulumu	Yok	30	60,0%
	Var	20	40,0%

Tablo 29: Genel hasta dökümü -7

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	50	15	78	27,48	17,85
Hematokrit	50	29,8	44,3	35,026	3,624
Sedimentasyon	38	20	106	53,32	22,23

Abdominal tüberküloz mevcudiyetinde 50 hasta üzerinden yapılan irdelenmede özgeçmişinde Tbc öyküsü olması, ailede Tbc'li hasta olması, Tbc'li hasta ile temas öyküsü bulunması, geçmişte Tbc tedavisi uygulanmış olması, Tbc nedeni ile hospitalize edilmiş olması sırasıyla %12, %4, %4, %12, %12 oranında riskli bulunmuştur.

Yandaş hastalık varlığının sadece %4 oranında tespit edilmesi, enfeksiyon hastalıklarının genel seyrine uymaktadır.

Parasentez kolay uygulanabilir bir metod olarak algoritmada her hastada öncelikle başvurulması gereken teşhis modalitesi olsa da serimizde ancak %20 hastada sonuç vermiştir.

Serimizde tüberkülozdan şüphelenilmeden yapılan akut batın ameliyatlarında %8 oranında akut batın sebebi olarak Tbc ortaya çıkmıştır.

Teşhis amaçlı yapılan cerrahi girişimlerde, hastanemiz kliniklerindeki genel yaklaşım nedeniyle, serimizde en fazla oranda pozitif sonuç veren %44 oranla periton biyopsisi amacı ile uygulanan mini laparotomi olmuştur.

Ultrasonografi ile serimizdeki hastaların %92'sinde asit varlığının tespit edilmesi, BT uygulandığında %94'e çıkmıştır. BT'nin asit tespiti yönünde ek getirisi olmasa da organomegali, peritonda kalınlaşma, lenfadenopatinin ortaya konulması gibi ek bulgularda faydası gösterilmiştir.

Serimizde ateş %64, karın ağrısı %80, karında şişlik %68, yatışta akciğer grafisinde pozitif bulgu olması %64, lökositoz %20, periton sıvısında adenoazin deaminaz %50, hafif anemi mevcudiyeti %76, trombositoz %36, kilo kaybı %48, öksürük %40, bulantı-kusma %44, iştahsızlık %68, gece terlemesi %48, ishal %36, eritrosit sedimentasyon hızında yükseklik %100 oranında tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Tüberkülozda özgül yakınma ve patognomik bulgu olmaması nedeni ile tanı koymak belirgin zorluklar içermektedir (6).

Batın tüberkülozunun mevcudiyetinde akciğerde de tüberküloz olma oranı hakkında ciddi görüş ayrılıkları mevcuttur. Genel kanı bu tür hastaların sadece %20'sinde akciğer filminde bulgu olması yönünde olsa da, yayınların ciddi bir bölümü bunun aksini iddia etmektedir (68). Serimizdeki sonuçlar da genel kanıya ters düşmekte olup hastalığın günümüzdeki seyirinde farklılaşma olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Mihmanlı A. ve arkadaşlarının (69) serisinde tüberküloz peritonit mevcut hastaların %69'unda akciğer radyografilerinde tüberkülozu düşündürecek lezyonlar rapor edilmiştir. Serimizdeki %64'lük oran da literatürdeki yüksek orandaki sekonder abdominal tüberküloz oranlarına benzerdir (1, 69, 70, 71).

Palmer KR ve arkadaşları (72) Londra'dan sundukları raporlarında abdominal tüberkülozun Birleşik Krallık'ta nadir görüldüğüne dair iddianın klinik tecrübelerine göre doğru olmadığını iddia etmişlerdir. Araştırmacılar 10 yıllık inceleme süresinde hospitalize ettikleri 102 hastaya Crohn hastalığı teşhisi koydukları sırada ayırıcı tanıda 10 yıllık süreçte 90 farklı hastada da abdominal tüberküloz saptamışlardır. Bize göre bu oran, Tbc açısından endemik bir coğrafya olan ülkemiz koşullarına göre bile bir hayli yüksektir. Kıyaslama yapmak gerekirse hastanemizde teşhisi konulan 50 abdominal Tbc hastasına karşılık aynı dönemde konulan Crohn hastalığı teşhisi yüzlerle ifade edilmektedir. Araştırmacıların tüberkülozun varlığının göz ardı edildiğine dair tespitine kendi pratiğimiz uyarınca biz de katılmaktayız. Palmer KR ve arkadaşları (72) göçmenlerin yaşadığı bir bölgeden sorumlu olan hastanelerinden yapmış oldukları çalışmada, abdominal

tüberkülozu kendine özgü spesifik özelliklerini dökümente etmişler ve teşhis için bir tür teşhis algoritması kurgulamışlardır (Tablo 30).

Tablo 30: Teşhis metoduna göre Palmer KR'nin hastaları

Tanı metodu	Hasta sayısı
Laparotomi ile doku biyopsisi	41
Karaciğer biyopsisi	8
LAP biyopsi	2
Kolonoskopi	3
Plevral biyopsi	1
Nekropsi(otopsi)	5
Radyolojik görüntüleme ve antibiyoterapiye cevap ile	24
Batın kaynaklı asitte bakterinin direk bakı ile gösterilmesi	4
Apse materyalinde bakterinin direk bakı ile gösterilmesi	2
Toplam	90

Çalışmamızda kullandığımız teşhis metodları irdelendiğinde; 50 hastamızın teşhisinde akut batın nedeniyle ameliyat sonucu konulan teşhis 4 hastada, parasentez ile konulan teşhis 10 hastada, başka sebeple yapılan laparotomi sonucu konulan teşhis 8 hastada, periton biyopsisi ile teşhis konmak amacı ile yapılan minilaparotomi 22 hastada ve laparoskopik ameliyat ile periton biyopsisi alınarak konulan teşhis 6 hastada not edilmiştir. Serimizde Palmer KR ve arkadaşlarının (72) kullandığı diğer metodlardan faydalanılmama sebebi hasta sayımızın az olmasıdır.

Palmer KR ve arkadaşları'nın (72) 90 hastada abdominal tüberküloz serilerinde prognoz irdelendiğinde mortalitenin 5 hastada olduğu ve geri kalan 85 hastanın antitüberküloz tedaviye cevap verdiği görülmüştür. Serilerini oluşturan hastaların sadece 5 tanesinin Batılı (3 İngiliz, 2 İrlandalı) olması, diğer hastaların ise Asya ve Afrika'dan gelen göçmenlerden oluşması, sosyoekonomik durumun hastalığın seyrinde önemini göstermektedir. Bizim serimizde de benzer şekilde hastaların tamamı alt sosyoekonomik sınıftan gelmekteydi. Palmer ve arkadaşlarına (72) göre abdominal semptomlarla başvuran

genç Asyalı hastalarda tüberküloz ayırıcı tanıda ön sırada yer almaktadır. Abdominal Tbc'de ağrı tipi güç lokalize edilen, yavaş yavaş başlayan karakterdedir. Bu seride ileoçekal tüberküloz mevcudiyetinde sağ ileoçekal fossada kitle oluşumuna vakaların yarısında rastladığından, abdominal Tbc'den şüphelenilen hasta da bu tür bir kitlenin apandisit absesi veya Crohn kitlesi olma olasılığı Asyalılar için daha geri plandadır. Batın içinde asit mevcudiyetinin tespiti kolay olduğundan 'ıslak' tüberküloz peritonitin 'kuru' veya fibröz peritonite göre teşhisi daha kolaydır. Aynı araştırmacıların önerilerinde en faydalı laboratuvar tetkiki, serimizdeki sonuçlarla da uyumlu olarak artmış eritrosit sedimentasyon hızı olarak rapor edilmiştir. Barium ile pasaj grafisi veya Barium lavmanlı opak çalışmalar intestinal tüberküloz mevcut hastaların tamamında pozitif bulgu vermiştir. Bu tür bağırsak lümeninin içini görüntüleyen kontrast radyoloji tetkikleri tüberküloz peritonit varlığında negatif bulgu vermektedir. Perkütan karaciğer biyopsisi girişimi de aynı seride faydalı bulunmuştur. Serimizde minilaparotomi ile periton ve omentum biopsi alınan hastalar mevcuttur. Bu hastalar tüberkülozdan şüphelenilerek habis hastalıkların ekarte edilmesi ve teşhisin doğrulanması için genel anestezi almak suretiyle teşhis amacı ile opere edilmişlerdir. Ancak günümüzde ne teşhis koymak için, ne de komplike olmamış batın tüberkülozunun tedavisinde uyguladığımız cerrahi tedavinin yeri olmadığına dair kanıtlar mevcuttur. Cerrahi girişim, sadece konservatif tedavilere cevap vermeyen akut veya subakut bağırsak tıkanıklıklarında endikedir (68). Genel olarak kabul gören bu yaklaşıma rağmen dahiliye kliniklerimizle ortak görüşümüz gereğinde mini laparotomi şeklindeki cerrahi girişimin bazı hastalarda faydalı olacağı şeklindedir ve bu girişim serimizde en sık başvurduğumuz yöntemdir. Bizim düşüncemizi destekleyen araştırmalar çoğunluktadır. Wells ve arkadaşlarının (71) kendi serilerindeki 30 hastadan sadece tüberküloz peritonit düşündükleri 25 hastanın 17'sini opere etmiş, 2'sine de laparoskopik biyopsi ile teşhis koyabilmişlerdir. Tüberküloz peritonit düşünmedikleri kalan 5 vakanın da

mezenter lenfadenit olan ikisinden birine laparotomi; diğesine laparoskopik biyopsi uygulamışlardır. Gastrik tüberkülozlu hastaya mide rezeksiyonu, iskiorektal absesi olan hastaya da insizyon ve drenaj uygulanmıştır. Sadece kolon tüberkülozu olan tek hasta ise ameliyat edilmeden antibiyoterapi ile başarı ile tedavi edilmiştir (71).

Abdominal tüberkülozu mevcut hastaların %20'sinin yaşamlarının bir döneminde acil şartlarda ameliyat olmak durumunda kalacağı kabul edilmektedir (73). Serimizde 6 hasta direkt olarak tüberküloz peritonit nedeniyle acil ameliyat edilmek zorunda kalmıştır. Bunlar akut batın sebebiyle ameliyat ettiğimiz 4 hasta ile öyküsünde Tbc'ye bağlı akut batın nedeni ile geçmişte barsak stoması açılmasını gerektiren hastalardır. Diğer hastalara yapılan cerrahi girişimler teşhis koymak amacı ile elektif olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak serimizde 6 (%12) hasta takip edebildiğimiz dönemde ameliyat olmak durumunda kalmıştır. Bu hastaların uzun takip dönemleri boyunca bu oranın daha da artabileceğini düşünmekteyiz.

Palmer'in hasta serisinde olduğu gibi yine İngiltere'den rapor edilen bir başka yayında Wells ve arkadaşlarının (71) rapor ettiği 30 hastalık serinin de 26 tanesi göçmen olduğundan globalleşen dünyada göç hareketlerinin artmakta olması, tüberkülozu tekrar irdelenmesi gereken bir hastalık haline getirmiştir. Hatta göçmen olmadığı ifade edilen Britanya doğumlu 4 hastanın 1'i Hintli, diğeri Mauritius'lu idi. Wells'in serisinin de en sık rastlanan bulgular ateş, batında hassasiyet ve asit varlığıydı. En sık rastladıkları hematolojik anormallik, eritrosit sedimentasyon hızındaki artışı ve 30 hastanın 22'sinde mevcuttu. Hafif derecede anemi hastalarının yarısında tespit edildi. Serilerinde en sık başvurdukları (19 hastada, %63) teşhis metodu bizim serimizde de olduğu gibi (serimizde 22/50, %44) laparotomi ile alınan periton biyopsisi olmuştur. Britanya'da 1950'lere kadar yüksek oranda rastlanılan gastrointestinal tüberkülozun, bu tarihten itibaren çok azalmış olduğu kabul edilmekteydi. İnsidansın azalmasında; sütün pastörizasyonu, daha önce

tüberküloz ile karışan Crohn hastalığının öğrenilmesi, antitüberküloz ilaçlardaki gelişme, mandıralardaki hayvanlara ve çalışanlara tüberkülin testi yapılmaya başlanması etkili olmuştur. Ancak son dönemlerde göçler nedeni ile insidansta artma görülmektedir. Wells'in serisinde erkek/kadın oranı 23'e 7'dir. Bizim serimizde ise bu oran 24/26'dır. Serimizde kadın ve erkek oranının benzer olmasının nedeni, ülkemizdeki hastaların göçmen olmayıp, hastalığın ülkemizde endemik bir hastalık olmasıdır. Batı ülkelerinde göçmen nüfusun büyük çoğunluğunu erkeklerin oluşturması, batı kaynaklı yayınların genelde erkeklerde tüberkülozu irdelemeleri ile sonuçlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise serilerde kadın hasta sayısı daha fazla olarak rapor edilmektedir.

Wells'in (71) serisinde sadece 3 hastada lökositoz ($>10.000/mm^3$) mevcut idi. Bizim serimizde ise lökositoz ($>10.000/mm^3$) 10 hastada (%20) gözlemlendi. Wells'in (71) serisinde 17 hastaya tüberkülin (Mantoux veya Tine) uygulanmış ve 11 tanesinde (%65) pozitif sonuç bulmuştur. Literatüre göre düşük olan bu sonucun hastaların genel durumlarındaki düşüklük nedeni ile olabileceğini düşünülmektedir. Tüberkülin testi, Tbc taşıyıcısı olan kişilerde; Tbc nedeni ile hospitalize edilmiş hastalara nazaran daha güvenlidir. Düşkün hasta grubunda yanlış negatiflik, tüberkülin testinin sadece taramalarda kullanılması önerisini güçlendirmektedir. Sonuç olarak hastalarda pozitif çıkmayabilen tüberkülin testi, taşıyıcılarda doğru pozitif sonuç vermektedir. Bizim serimizde PPD sadece 4 hastada uygulanabilmiştir ve dördünde de pozitif sonuç bulunmuştur.

Wells'in serisinde 25 (%83) hastada tüberküloz peritonit mevcut idi ve diğer 5 hastanın 2'sinde tüberküloz, mezenter lenfadenit şeklinde iken 1 hastada mide tüberkülozu, 1 hastada kolon tüberkülozu ve 1 hastada da iskiorektal tüberküloz absesi şeklinde görüldü. Bizim serimizde ise 50 hastada da tüberküloz peritonit mevcut idi ve bu hastaların 16'sında omentumun tutulduğu, 10 hastada dişi iç genital organ tutulumu olduğunu, 2'ser hastada da perikardiyum ve bağırsak tutulumu olduğu görüldü.

Wells'in (71) serisinde hastaları doktora başvurmaya yönelten en sık şikayetler ateş, karın ağrısı, kilo kaybı ve bitkinlik idi. Serimizde ise karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı kusma, öksürük ve diyare idi.

Akciğer filminde aktif veya geçirilmiş tüberküloz ait bulgu olması Wells'in serisinde %60 hastada mevcut iken (sekonder abdominal tüberküloz), bizim serimizde bu oran %64 (32/50) olarak saptanmıştır ve bu sonuç literatürle uyumludur (1, 71, 69).

Wells (71) tüberküloz peritoniti olan 25 hastasının 17'sine (%68) laparotomi uygulamıştır ve tamamında peritoneal yüzeylerde ve büyük omentumda karakteristik beyaz nodülleri tespit etmiştir. Tanımlanan lezyonların tamamının biyopsi sonucu tüberküloz ile uyumlu gelmiştir. Bu biyopsi materyallerinin sadece 8 tanesinde kültürde üreme olmuştur (%50). Laparotomi uygulanan 1 hastada ise tüberküloz peritonitin plastik varyantına rastlanmıştır. Bu nedenle tüm bağırsaklar birbirine yapışmış olduğundan ve bağırsaklar görsel olarak seçilemediğinden biyopsi alınamamıştır. Bu hastanın pozitif Tine testi (tüberkülin) ve akciğer filminde pulmoner tüberküloza ait kanıtlar olduğundan bu hasta ampirik tedavi olarak (antitüberküloz tedavi) almış ve iyileşmiştir. Bizim serimizde de böylesine yapışıklıklar nedeni ile bağırsakların görülemediği vakalar mevcuttur. Bizim serimizde kültür için gönderilen materyallerin hiçbirinde üreme olmamıştır.

Wells'in (71) serisinde laparotomi uygulanamayan 8 vakanın 2'sinde teşhis, laparoskopik biyopsi ile 4'ünde de asit sıvısının perkütan olarak alınıp incelenmesi ile konulmuştur. Bu 4 hastanın 2'sinde tüberküloz basili gösterilebilmiştir. Son 2 hastanın tedavisi teşhis konularak değil sadece şüphe ile yapılmıştır ve bu iki hastanın antitüberküloz tedaviye cevap vermiş olması nedeni ile abdominal tüberküloz teşhisi konmuştur. Serimizdeki hiçbir hastada tüberküloz teşhisinde şüpheye düşülmediğinden ampirik tedaviye gerek görülmemiş ve tedaviye cevap verme sonucuna göre teşhis konmasına gerek kalmamıştır. Wells'in (71) serisinde tüberküloz peritonit tespit edilmeyen 5 hastanın 1 tanesine mide

kanseri şüphesi ile mide rezeksiyonu uygulanmıştır ve teşhis ameliyattan sonra konulabilmiştir. Bu hasta, tüberkülozun her hastalığı taklit edebileceğini göstermektedir. Abdominal tüberkülozlu hastalarda gastrik tüberküloz %2-3 oranında rastlanmaktadır ve endoskopik biyopsiler tanı koydurucu olmayabileceğinden genellikle teşhis mide rezeksiyonundan sonra konulabilmektedir. Gastrointestinal tüberküloz en çok 4.dekatta görülmektedir (74).

Wells'in (71) serisinde yaş ortalaması 33 bizim serimizde ise 27.48'dir ve bu sonuçlar literatürle uyumludur. Abdominal tüberküloz Britanya'da daha çok erkeklerde görülmektedir (70). Erkek kadın oranı Wells'in serisinde 23'e 7 iken bizim serimizde 24/26 idi. Üçüncü dünya ülkelerinde ise abdominal tüberkülozun daha çok kadınlarda görülmesi yaşam koşullarının kadınlar için bazı ülkelerde daha zor olmasından veya infekte kişilere bakmakla yükümlü olmalarından kaynaklanmaktadır (75).

Gastrointestinal tüberkülozun sinsi semptomlara sahip olması, hastaların doktora başvurmasını da; başvurduktan sonra teşhisin konma süresini de uzatmaktadır. Findlay'a (74) göre yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve hafif anemi teşhis için alarm veren laboratuvar bulgularıdır. Serimizdeki 50 hastanın 38'inde (%76) hafifi anemi ve sedimentasyon bakılan 38 hastanın tamamında yüksek sedimentasyon hızı saptanmıştır.

Günümüzde abdominal tüberkülozun çoğunlukla sekonder olduğu bilinmektedir. Bu durum serimizde de gözlenmiştir. Serimizdeki 50 hastanın 36'sında sekonder abdominal Tbc, 32'sinde ise pulmoner primer odak gösterilmiştir. Primer enfeksiyon bölgesi mutlaka araştırılmalıdır, ki bu genellikle pulmoner sistemdir.

Wells'in (71) serisindeki ischiorektal absede tüberküloz, tüm perianal abselerden biyopsi ve kültür alma gerekliliğini göstermektedir. Abdominal tüberkülozun kesin teşhisi ya histolojik ya da bakteriyolojik kanıta dayanılarak konulabilir. Ancak histoloji hemen hemen %100 başarı ile sonuç verdiği halde bakteriyoloji yeterince yardımcı olmamaktadır.

Wells (71) histopatoloji ile %100 başarı rapor ettiği halde, aynı vakalarda bakteriyolojik çalışmada %50 başarı sağlanmıştır. Bakteriyolojik olarak ajanın gösterilmesindeki başarı özenli çalışmalarda dahi % 4 'lere düşmektedir (76).

Serimizde histopatolojik verifikasyonu abdominal tüberkülozda altın standart olarak öngördüğümüzden bakteriyolojik çalışma rutin olarak yapılmamıştır ve bakılan hastalarda da üreme olmamıştır.

Biyopsi materyalinin hangi yöntemle alınabileceği tartışmalıdır. Abdominal parasentez en az invaziv, en kolay uygulanabilir bir metod olmasına rağmen güvenilir değildir. Serimizde sadece 10 hastada parasentez ile sonuç alınmıştır. Alınan asit sıvısında mikroorganizma direk bakı ile görülmezse alınan kültürlerden sonuç alınması 6 hafta sürmektedir ve üreme olmadığında da yanlış negatif sonuç verebilmektedir (74). Wells'in (71) çalışmasında ameliyat etmediği tüberküloz peritonitli 8 hastanın 4'ünde parasentez uygulanmış ve ikisinde ne direk bakı da bakteri gösterilebilmiş, ne de kültürde üreme saptanmıştır. Diğer iki vakanın birinde direk bakı ile bakteri gösterilebilmiş, birinde de kültürde üretilenmiştir. Parasentez sonuçları irdelendiğinde parasentezin yapılabilme kolaylığı açısından uygulanabilir, ancak yanlış negatifliğinin yüksekliği sebebiyle güvenilir olmayan bir teşhis metodu olduğu görülmektedir.

İğne ile körleme periton biyopsisi ise sadece bol miktarda asit mevcut hastalarda uygulanabilmekte olup tekniğe bağlı nedenle ölüme sebebiyet verebilmektedir, ayrıca başarı oranı genelde düşük olarak rapor edilmektedir (71).

Sonuç olarak laparotomi en güvenilir ve sonuç verici metod olarak görülmektedir. Hatta Wells'in önerdiği laparotomi, bizim uyguladığımız mini laparotomiden daha geniş kapsamlı bir girişimdir ve tüm batın explorasyonunu içermektedir. Araştırmacı, laparotomi uyguladığı ve biyopsi aldığı 16 hastanın tamamında teşhisi koyabilmiştir. Serimizde exploratif laparotomi yapılan hastalardan daha fazla oranda mini laparotomi (periton biy-

opsisi) kullanılmıştır. Das'ın (77) önerdiği şekilde sağ alt kadranda mini insizyonla lokal anestezi altında biyopsi almak mümkündür. Bu metodun kısıtlaması ise kesi yerindeki peritonunda lezyonun tesadüfi olarak bulunmaması riskidir. Serimizdeki mini laparotomi uygulanan hastalarda bu risk göz ardı edilmiş, ancak teşhiste herhangi bir sorunla karşılaşılmasıdır. Bu nedenle Wells'in önerdiği geniş laparotomiden ziyade Das'ın önerdiği mini laparotominin hasta için güvenli ve teşhis için güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.

Laparoskopi ile hedefin belirlenip biyopsi alınması tecrübeli ellerde başarılı sonuçlar vermektedir, ancak aşırı yapışıklıkların mevcudiyetinde güvenli bir metod olmadığından iyatrojenik yaralanmalara yol açabilmektedir.

Başarılı antibiyotik tedavisi sayesinde tedavisi kesinlikle cerrahi olmayan abdominal tüberkülozun, teşhisinin cerrahi gerektirmesi bir çelişkidir. Öte yandan geciken teşhisle efektif tedavinin hemen başlayamaması mortalite ve morbidite sebebidir. Bizim görüşümüz teşhis için cerrahi girişimden mümkün olduğunca kaçınılması yönündedir.

Klinik belirtilerdeki farklılıklardan dolayı akciğer dışındaki bölgelerde tüberküloz teşhisi daha zor konulmaktadır. Özgül olmayan belirtilerin azlığı, fizik muayene bulgularının belirsizliği tanının gecikmesine yol açmaktadır. Bu nedenle belirtilerin başlaması ile tanı arasında geçen süre hastaların çoğunda uzundur. Tanı süresi yıllar sürebilmektedir (78-80).

Batı dünyasının aksine Pakistan kaynaklı bir yayında barsak tıkanıklığı olan ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ve iştahsızlık olan bir hastada ülkenin özelliği düşünülerek ilk akla gelmesi gereken patolojinin intestinal tüberküloz olduğu bildirilmiştir (81). Ülkemizde benzer klinik tablo, Batı dünyasında da olduğu gibi tüberkülozu ön planda akla getirmemekte olsa da, hastanelerimize giderek daha sık olarak başvuran yabancı uyruklu hastalarda bakış açımızı farklılaştırmamız gerekmektedir (82). Ülkemizin doğusunda yaşayan vatandaşlarımızla ilgili abdominal tüberküloz çalışmalarında en azından USG'de batında

asit saptanan her hastada abdominal tüberkülozu aksi kanıtlanana kadar ön planda düşünmenin önemi bu araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Bununla uyumlu olarak 46 hastamızda (%92) batında asit tespit edildiğinden araştırmacıların asit ile ilgili görüşünü paylaşmaktayız. Bu araştırmacılar ultrasonografi eşliğinde aldıkları asit sıvısında PCR'ın (polimeraz zincir reaksiyonu), Mycobacterium tuberculosis mevcudiyetinin saptanmasının güvenilir olduğunu sunmuşlardır. Aynı hastaların asit sıvısının smear ile bakılması ile ilgili göremediklerini ancak bol lökosit tespit ettiklerini rapor etmişlerdir. Araştırmacının önerisi ameliyat öncesi PCR'ın mutlaka denenmesi yönündedir (82). Prospektif bir çalışma organize edemediğimizden önerilen PCR çalışmasını araştırmamızın devamında düşünmekteyiz. Aynı araştırmacılar kilo kaybını en sık semptom olarak rapor etmişlerdir. Serimizde ise en sık semptomlar sırası ile karın ağrısı (%80), iştahsızlık (%68), kilo kaybı (%48), gece terlemesi (%48), bulantı kusma (%44), öksürük (%40) ve diyaredir (%36).

Ateş mevcudiyetini en sık rastlanan bulgu olarak gösteren yayınlar mevcuttur (83). Ancak serimizde ateş sadece 24/50 (%48) hastada mevcuttu.

Uzunköy ve arkadaşlarının (82) serisinde batında asit varlığı en sık bulgu olarak rapor edilmiştir. Bizim serimizde asit varlığı 46/50 (%92) hastada mevcut idi.

Uzunköy'ün (82) çalışmasında tüberkülozun deri testi pozitifliği hastaların sadece %25'inde tespit edilmiştir. Serimizde PPD sadece 4 hastada bakılmış ve pozitif sonuç vermiştir.

Non-müsinöz epithelial over kanserlerinde de yükselen CA-125 teşhiste göz ardı edilmemelidir, hatta CA-125 kanserin ayırıcı tanısına tüberkülozu sokabilen bir parametredir.

CA-125 tedavi sonrası normale döndüğünden takipte de kullanılabilir (6, 84, 85, 86). CA-125'i yüksek olan hastalarda ayırıcı tanıda tüberkülozun düşünülmesi hastaları gereksiz laparotomiden kurtarabilir (69). Serimizde CA-125, 26 hastada bakılmış ve tam-

amında normalden yüksek çıkan sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle CA-125'in hak ettiği şekilde algoritmada yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Asit sıvısından adenozin deaminaz (ADA) aktivitesi bakılması abdominal tüberkülozda teşhiste faydalıdır. Pek çok araştırmacı ADA'yı hücrel immünitenin bir belirleyicisi olarak görmekte ve hücrel immünitenin belirleyici olduğu hastalıklarda serumda ADA aktivitesinin yükselmiş olduğuna dikkat çekmektedirler (87, 88). Serimizde 8 hastada bakılan ADA, %50 pozitif sonuç vermiştir ve literatürdeki daha yüksek oranlar da göz önünde bulundurulduğunda, ADA teşhis sırasında güvenilir bir parametre olarak görülmektedir. Gastrointestinal tüberkülozlu hastaların %75'inde tutulum bölgesi ileoçekal bölge veya jejunumdur. Tüberküloz basilinin lenfoid dokuya afinitesi ve o bölgedeki staz bundan sorumludur. Daha sonra sıklık sırasına göre çıkan kolon, jejunum, apandiks, duodenum, mide, özofagus, sigmoid kolon ve rektum tutulur. Bağırsakta multipl bölge tutulumu olabilir. Kültür yapılarak teşhis konmasında %20'lerde olan başarı, 1 litre asidin santirifüjü sonrası yapılması durumunda %80'lere çıkmaktadır. Asit tetkikinin yapılması sırasında bol miktarda materyal alınması ile kültür ve direk bakıda başarı oranlarının artabileceğine inanmaktayız. Rai ve arkadaşlarına (89) göre düşük hemoglobin ve artmış CRP %90 hastada mevcuttur. Tüberküloz peritonitin tanısı genellikle bizim de uyguladığımız periton biyopsisi ile konmaktadır (90,91). Panoskaltis (86) ise laparotomiye önermektedir. Akciğer tüberkülozunun yaygın olduğu toplumlarda ateş, karın ağrısı, zayıflama ve karında asiti olan hastalarda batın tüberkülozu düşünülerek periton biyopsisi, kolon grafisi, kolonoskopi, v.b. olanağı yoksa tüberküloz tedavisi başlanması önerilmekte böylece tedaviden tanıya gidilebileceği öngörülmektedir (90, 92).

Çalışmamızda zayıf nokta hasta sayısının azlığı ve verilerin retrospektif olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Elde edilen veriler ışığında, Tbc'den şüphelenilmesi, teşhis için en önemli parametredir ve kimi zaman teşhis ancak diğer etyolojilerin ekarte edilmesi ile kon-

abilmektedir. Tüberküloz semptomatoloji ve bulguların ileri derecede önem taşıdığı az sayıda hastalıklardan biridir.

SONUÇ

Primer ve sekonder abdominal tüberküloz; sekonder hastalığın daha ileri yaşta görülmesi, ateş, anemi ve öksürüğün ise primer hastalıktan daha çok görülmesi dışında semptom, bulgu, teşhis, seyir ve tedavi yönünden gruplar arası istatistiksel farklılık göstermemektedir. Gruplara ayrılmadan yapılan incelemede %100 oranında rastladığımız eritrosit sedimentasyon hızında yükselme gibi labaratuvar parametreleri gözardı edilmemelidir. Ayrıca karında asit mevcudiyetinin %92 oranında saptanması, karın ağrısının %80 ile en sık rastlanan parametre olması, teşhiste %44 oranı ile mini laparotomi ile periton biopsisinin en sık teşhis modalitesi olması her iki grupta da farklılık

göstermeyen parametrelerdir. Batın tüberkülozu mevcudiyetinde akciğer grafisinde pozitif bulguya rastlanma oranı %64 olarak hesaplanmıştır. Sonuç aldığımız parametreler ışığında şüphelenilen hastaların tüberküloz yönünde sorgulanması ve uygun tetkiklerin yapılması teşhis algoritmasında mutlaka yer almalıdır. Serimizde elde edilen sonuçların ışığında hasta sayısının arttırılması ile ve serimizde %50-%100 sonuç verdiğini gözlemlediğimiz adenoazin deaminaz veya CA-125 gibi özel laboratuvar tetkiklerinin irdelendiği randomize prospektif çalışmalardan alınacak sonuçlarla, endemik bir hastalık olan tüberkülozun teşhis ve takibinde uluslararası literatüre bulunduğumuz coğrafyadan katkıda bulunulabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Jereh JA, Kelly GD, Dooley SW Jr, et al. Tuberculosis mortality in the United States; Final Data MMW CDC Surveill Sum; 1990, 1991, 40(SS-3): 23.
2. Daniel TM, Tuberculosis; In Harrison's Principles of Internal Medicine; 13th edition, Vol. I, New Delhi, McGraw-Hill Inc, 1994: 710.
3. Ahmed ME, Hassan MA. Abdominal tuberculosis; Ann R Coll Surg Engl 1994; 76 (2): 75.
4. Marshall JB. Tuberculosis of the Gastro- intestinal Tract and Peritoneum. The American Journal of Gastroenterology; 1993: 88: 989.

5. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome; *N Engl J Med* 1992; 326: 1514.
6. Verspyck E, Struder C, Wendum D, et al. Peritoneal tuberculosis. *Ann Chir.* 1997; 51: 375-378.
7. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA.* 1999; 282: 677-686
8. Schlossberg D. *Tüberküloz.* İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı. 1995; 3-47.
9. Rose C, Zerbe G, Lantz S, Bailey W. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 603-609.
10. Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 317-329.
11. Selahattin Akkaynak. *Tüberküloz.* Ankara: Ayyıldız Matbaası A.Ş. 1986; 13-95.
12. Saygun N. Mikobakteriler. Kocabaş A. (Ed.) *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü.* Emel Matbaası Adana 1991; 41-45.
13. Sibley LD, Adams LB, Krahenbuhl JL. Inhibition of interferon-gamma-mediated activation in mouse macrophages treated with lipoarabinomannan. *Clin Exp Immunol* 1990; 80: 141-148.
14. Chan J, Fan X, Hunter SW, Brennan PJ, Bloom BR. Lipoarabinomannan: a possible virulence factor involved in persistence of mycobacterium tuberculosis within macrophages. *Infect Immun* 1991; 59: 1755- 1761.
15. Iseman MD. *Tüberkülozun Biyolojisi ve Laboratuvar Tanısı.* In: *Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu Çeviri: Nobel Tıp Kitabevleri* 2002; 21-49.

16. Kocabaş A. Mikobakterilerin Yapısal ve Antijenik Özellikleri. Kocabaş A (Ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Emel Matbaası Adana 1991; 47-55.
17. Kılıçarslan Z. Tüberkülozda Bulaşma, Patogenez ve Tanı. Toraks Derneği, I. Kış Okulu. 2002; 83-87.
18. Çobanlı B. Akciğer Tüberkülozu. Numanoğlu N (Editör). Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar. 2001; 306-309.
19. Dannenberg AM. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. Immunol Today. 1991; 12: 228-233.
20. Çalışır HC. Tüberküloz. Toraks Derneği, III. Kış Okulu. 2004; 96-108.
21. Stead WW, Senner JW, Reddich WT, Lofgren JP. Racial differences in susceptibility to infection by mycobacterium tuberculosis. N Eng J Med. 1990; 322: 422-427.
22. Dannenberg AM Jr, Tomaszewski JP. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. USA. McGraw-Hill Co. Third ed. 1998: 2447-2471
23. Dannenberg AM Jr, Rook GAW. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis: An interplay of tissue-damaging and makrophage-activating immune responses- Dual mechanisms that control bacillary multiplacation, in Bloon BR(ed), Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1994; 459-483.
24. Goren MB, D'Arcy Hart P, Young MR, Amostrong JA. Prevention of phagosomes lysosome fusion by sulfotides from mycobacterium tuberculosis. Proc Notl Acad Sc: USA 1976; 73: 2510-2514.

25. Goldon AH, D'Arcy Hart P, Young MR. Ammonia inhibits phagosome-lysosome fusion in macrophages. *Nature* 1980; 286: 79-80.
26. Iseman MD. İmmünite ve Patogenez. In: *Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu* Çeviri: Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 63-96.
27. Born WK, Harihan K, Meldin RL, O'Brein RL. The role of gamma/delta T lymphocytes in infection. *Current Opinion in Immunol.* 1991; 3: 455-459.
28. Polla BS. Heat shock proteins in host-parasite interactions. *Immunoparasitol Today: Combined issue of Immunol Today* 1991;12(3) and *Parasitol Today* 1991; 7(3): A38-A41.
29. Yoshikai Y. Gamma/delta T cell receptor. *Microbiol Immunol.* 1991; 35: 493-506.
30. Moore M, Dawson MM. Interferons. In: Dale MM, Fareman JC, editors. *Textbook Immunopharmacology. Second Edition.* Blackwell Scientific Publication. 1989: 324-335.
31. Paul EW. *Fundamental Immunology. Second Edition.* New York: Raven Pres Ltd. 1989; 622-623.
32. Tsudo M, Uchiyama T, Uchino H. Expression of Tac Antigen on activated normal human B cells. *J Exp Med.* 1984; 160: 612-617.
33. Mısırlıgil Z. Tüberküloz İmmünolojisi. Kocabaş A. (Ed.) *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü.* Emel Matbaası Adana. 1991; 73-82.
34. Paetkau V, Mills GB. Cytokines and mechanisms of lymphocyte activation. *Immunol Allergy Clin of North Am.* 1989; 9: 21-40.
35. Yılmaz V. Erişkin Tipi Akciğer Tüberkülozu (Post Primer Tüberküloz). Ulutin O (ed). *Klinik Gelişim* 11. 1998; 614-617.

36. Yegen B. İnfeksiyon ve inflamasyonda leptin. Genel Tıp Dergisi. 2003; (2, ek) 13.
37. Davies PDO (Ed). Clinical Tuberculosis. Chapman & Hall Medical, USA. 1994; pp: 63- 70.
38. Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. New Eng J of Medicine. 1987; 316(7): 379-385.
39. Zhang Y, Proenca R, Maffei M ve ark. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994; 372: 425-432.
40. Cohen R, Muzaffar S, Capellan J, et al. The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. Chest. 1996; 109: 420-423.
41. Long R, Maycher B, Dhar A, et al. Pulmonary Tuberculosis Treated With Directly Observed Therapy. Chest. 1998; 113: 933-943.
42. Lai FM, et al. The role of ⁶⁷gallium scintigraphy and high resolution computed tomography as predictors of disease activity in sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1997; 1(6): 563-569.
43. Marshall BG, Shaw RJ. Diagnostic Techniques: old and new. In: Wilson R (Ed). Tuberculosis (European Respiratory Monograph). ERS Journal Ltd, 1997: 30-50.
44. Casal M, Gutierrez J, Vaquero M. Comparative evaluation of the mycobacteria growth indicator tube with the BACTEC 460 TB system and Löwenstein-Jensen medium for isolation of mycobacteria from clinical specimens. Int J Tuberc Lung Dis. 1997; 1 (1): 81-84.

45. Eisenach KD, Siffford MD, Cave MD, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 1160-1163.
46. Shah S, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis in various biopsy and body fluid specimens by the AMPLICOR *mycobacterium tuberculosis* polymerase chain reaction test. *Chest.* 1998; 113(5): 1190-1194.
47. Lang AM, et al. Clinical evaluation of the Gen-Probe Amplified Direct Test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(8): 2191-2194.
48. Gamboa F, Dominguez J, Padilla E, et al. Rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by ligase chain reaction amplification. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(5): 1324-1329.
49. Pang AJ, Chan HS, Chan CY, et al. A tuberculostearic acid assay in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 650-654.
50. Nakamura RM, et al. MPB64 mycobacterial antigen: a new skin test reagent through patch method for rapid diagnosis of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2 (7): 541-546.
51. Colangeli R, Spencer JS, Bifani P, Williams A, Lyashchenko K, Keen MA, Hill PJ, Belisle J, Gennaro ML. MTSA-10, the product of the Rv3874 gene of *Mycobacterium tuberculosis*, elicits tuberculosis-specific, delayed-type hypersensitivity in guinea pigs. *Infect Immun.* 2000; 68: 990-993.
52. Harboe N, Oettinger T, Wiker Hg, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent

- Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG. Infect Immun 1996; 64: 16-22.
53. Ulrichs T, Munk ME, Mollenkopf H. Differential T cell responses to Mycobacterium tuberculosis ESAT6 in tuberculosis patients and healthy donors. Eur J Immunol 1998; 28: 3949-3958.
 54. Hirsch CS, et al. Depressed T cell and IFN responses in pulmonary tuberculosis: analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy. J Infect Dis. 1999; 180: 2069-2073.
 55. Streecon JA, et al. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis. 1998; 2(6): 443-450.
 56. Wallach J. Tanıda Laboratuvar Testleri. (Çev. Suna Tuzcu) Yedinci baskı, Yüce Yayım, İstanbul. 2003: 905-906.
 57. Eltabbakh GH, Gupta MK, Belinson JL, et al. Comparison between centcor CA 125 and CA 125 II assays. Eur J Gynecol Oncol. 1996; 17: 504-506.
 58. Daoud E, Bodor G. CA 125 concentrations in malignant and nonmalignant disease. Clin Chem. 1991; 37(11): 1968-1974.
 59. Bast RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 1981; 68: 1331-1337.
 60. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumor associated antigen: a review of literatur. Hum Reprod 1989; 4: 1-12.
 61. Takeshima F, Hamabe S, Yamasa T, Two cases of tuberculous peritonitis and clinical significance of serum CA 125 Kekkaku. 1989; 64(1): 25-30.
 62. Niwa Y, Shimokata K. Diagnostic significance of cancer antigen 125, pancreatic oncofetal antigen, and carcinoembryonic antigen in malignant and tuberculous pleural effusions. Jpn J Clin Oncol. 1986; 16(1): 3-8.

63. Özesmi M, Tüberküloz Plörezisi, In: Plevra Hastalıkları, Ed. Gözü O, Köktürk O. Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2003; 133-152 .
64. Miralles C, Orea M, Espana P, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: 150-154.
65. Bischof P. What do we know about the origin of CA 125. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993; 49: 93-98.
66. Ronay G, Jager W, Tulusan AH. Immunohistochemical and serologic detection of CA-125 in patients with peritoneal tuberculosis and ascites *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1989; 49: 61-63.
67. Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL, et al. Tumour associated antigens in diagnosis of serous effusions *J Clin Pathol* 1988; 41: 633-643.
68. Dhar P. Abdominal tuberculosis. *Ind J Tub.* 1998; 45: 9-13.
69. Mihmanlı A, Bilgin S, Özşeker F, Baran A, Güneylüoğlu D, Akkaya E. Tüberküloz peritonitte tanı. *Toraks dergisi.* 2003; 4(1): 21-24.
70. Wales JM, Mumtaz H, Macleod WM. Gastrointestinal tuberculosis. *Br J Dis Chest.* 1976; 70: 39-57.
71. Wells AD, Northover JMA, Howard ER. Abdominal tuberculosis: still a problem today. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1986; 79: 149-152.
72. Palmer KR, Patil DH, Basran GS, Riordan JF, Silk DBA. Abdominal tuberculosis in urban Britain-a common disease. *Gut.* 1985; 26: 1296-1305.
73. Sircar S, Taneja VA, Kansra U. Epidemiology and clinical presentation of abdominal tuberculosis - a retrospective study. *J Indian Med Assoc.* 1996; 94: 342.

74. Findlay JM. Tuberculosis of the gastrointestinal tract. In: Allan RN, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Hawkins C, Eds. Inflammatory bowel diseases. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983: 562-571.
75. Pimparkar BD. Abdominal tuberculosis. J Assoc Physicians India 1977; 25: 801-811.
76. Lambrianides AL, Ackroyd N, Shorey BA. Abdominal tuberculosis. Br J Surg 1980; 67: 887-889.
77. Das P, Shukla HS. Clinical diagnosis of abdominal tuberculosis. Br J Surg. 1976; 63: 941-946.
78. Taşova Y, Saltoğlu N, Mıdıklı O, Kandemir Ö, Aksu HSZ, Dündar IH. Erişkinde 98 ekstrapulmoner tüberküloz olgusunun değerlendirilmesi. Klimik Derg 2000; 13: 17-23.
79. Ersöz G, Kandemir Ö, Atış S, Uğuz K, Kaya A. Ayırıcı tanı güçlüğü yaşanan altı akciğer dışı tüberküloz olgusu. İnfek Derg 2003; 17: 85-88.
80. Karam MA, Erten N, Taşcıoğlu C, Kazancıoğlu R, Kaysı A. Ekstrapulmoner tüberküloz: Beş olgu bildirisi. Klimik Derg 1995; 8: 68-70.
81. Malik KA, Waheed I. Frequency of intestinal tuberculosis in cases of intestinal obstruction. J Liagat Uni Med Health Sci. 2006; 5(3): 119-121.
82. Uzunkoy A, Harma M, Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: Experience from 11 cases and review of the literature. World J Gastroenterol 2004; 10(24): 3647-3649.
83. Muneef MA, Memish Z, Mahmoud SA, Sadoon SA, Bannatyne R, Khan Y. Tuberculosis in the belly: a review of forty-six cases involving the gastrointestinal tract and peritoneum. Scand J Gastroenterol 2001; 36: 528-532.

84. Bilgin T, Karabay A, Dolar E, Develioglu OH. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated CA125 mimicking advanced ovarian carcinoma: A series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 290-294.
85. Şimşek H, Savaş MC, Kadayıfçı A, Tatar G. Elevated serum Ca-125 concentration in patients with tuberculous peritonitis: A case –control study. *Am J gastroenterol.* 1997; 92: 1174-1176.
86. Panoskaltzis TA, Moore DA, Haidopoulos DA, McIndoe AG. Tuberculous peritonitis: Part of the differential diagnosis in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 740-742.
87. Bueso F, Herando VH, Garcia-Puela F, et al. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lisozyme ratio in pleural effusions. *Chest.* 1988; 93: 303-307.
88. Guisti G, Galanti B. *Methods in enzymatic analysis.* New York NY: Academic Pres. 1974: 1092-1096.
89. Rai S, Thomas WM. Diagnosis of abdominal tuberculosis: the importance of laparoscopy. *J R Soc Med* 2003; 96; 586-588.
90. Crofton SJ, Horne N, Miller F. *Klinik tüberküloz. Erişkinde nonpulmoner tüberküloz (çeviri), İstanbul. Çevik matbaa;* 1995; 130-132.
91. Karney WW, O'donoghue JM, Holmes KK, et al. The spectrum of tuberculous peritonitis. *Chest* 1977; 72(3): 310-315.
92. Wittman DH. *Intra-abdominal Infections. Pathophysiology and Treatment. Classification systems for peritonitis.* New york: Madison. 1991; 43-44.

ABDOMİNAL TÜBERKÜLOZLU HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI
(Grup 1 ve Grup 2) TAKİP FÖYÜ

(Geçmişte veya şimdi hiç batin dışı tbc öyküsü olmayanlar primer, Grup I)

(Geçmişte veya şimdi akciğer tbc öyküsü olanlar, ya da geçmişte veya şimdi batin dışı tbc öyküsü olanlar sekonder, Grup II)

Dosya hastane arşiv no:		
Çalışmada hasta No:	Yatış protokolü:	Başka organda TBC Varsa (sekonder) yoksa (primer batin tbc) Var(hangi organ): yok
Yaş:	Yatışta lökosit:	Ailede tbc veya tbc'li ile temas: TBC aşısı öyküsü:
Cinsiyet:	Yatışta Htc: Yatışta sedim:	başlangıç tbc antibiyotiği, miktarı(mg) ve dozları: INH, R;P;E kaç ay kullanmış

Yatış tarihi:	Yatışta trombosit: Yatışta KC enzimleri:	TBC için antibiyotik önceden kullanmış mı
Taburcu tarihi:	Kilo kaybı: Vücutta döküntü: Öksürük:	TBC için antibiyotiği kullanmakta iken mi batın bulgusu gelişmiş:
Akciğer PA bulguları:	Elektrolit bozukluğu varsa hangisi: Bulantı, kusma: İştahsızlık: Gece terlemesi: Diyare:	
PPD: Bactec:		Şikayeti, semptomları: Tanı nasıl kondu 1-Periton biyopsi (perkütan USG ile) (laparotomi ile) (laparoskopi ile) 2-Periton sıvısında lenfosit+ klinik 3-kolonoskopi veya diğer metodlar
Adres ve tercihan sabit telefon:	Yatışta ateş: Asit: Karında gerginlik: Karın ağrısı:	Patoloji sonucu: CA-125: Periton sıvısı(glukoz, protein, lenfosit): Eksuda Transuda Periton sıvısında ARB(direkt bakı veya kültür): Periton sıvısında ADA (adenozin deaminaz): Balgamda ARB(direkt bakı veya kültür):
Meslek: Yaşadığı şehir: Doğum yeri:	Yandaş hastalık: Tbc batında nereye yerleşmiş (periton, tuba, çekum, ileum, omentum)	
Aynı sebeple daha önce yatış öyküsü: var (kaç kez) yok	Geçirilmiş ameliyat:	Acil cerrahi tedavi gerekmeden taburcu evet hayır
Yatışta muayene bulguları:		Acil Ameliyat olduysa yatışının kaçınıcı gününde oldu, ne yapıldı, yaşadı mı: Postop kaçınıcı gün taburcu:
Ek Notlar:		Yatış USG bulguları:

Prognoz: (tel ile sorulacak)	Komplikasyon: <ul style="list-style-type: none">• Akciğer:• Kalp:• Damar:• Yara:• Böbrek:• Diğer:• Ölüm:	Yatış BT bulguları (paraaortik LAP, asit, mezenter, periton, barsakta kalınlaşma): a) Akut batın nedeniyle ameliyat Ameliyatta ne yapıldı: b) USG auided berkütan periton bivopsi: c) Elektif batın ameliyatı d) Periton biyopsi ameliyatı
Kaç yıl takip:		