

SORUNLU ÖRNEKLERDEN MİKROBAKTERİ İZOLASYONU

“KEMİK EKLEM TÜBERKÜLOZU”

OLGU DEĞERLENDİRMELERİ EŞLİĞİNDE

Prof.Dr.Mustafa ÖZYURT
Tıbbi Mikrobiyoloji
GATA-İstanbul

7.Tüberküloz Sempozyumu, 8-10 Mayıs 2015, MERSİN

Kemik Eklem (KE) Tüberkülozu

- Dünyada tüm tüberküloz vakalarının çok az kısmı (% **1-3'ü**), akciğer dışı TB olgularının **%10-11'i** KE-Tüberkülozudur
- Tanısı, çoğunlukla **aylar-yıllar** alabilmektedir ve başka tanılarla **karişabilmektedir.**

Ülkemizde TB Olgularının Hastalığın Tutulum Yerine Göre Dağılımı, 2013

Hastalığın Tutulum Yeri	Sayı	%
Akciğer	8.042	60,0
AC Dışı	4.754	35,5
Akciğer+AC Dışı	613	4,6
Toplam Hasta	13.409	

http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/1-TB_Olgularinin_Dagilimi_2013.pdf

Bu sunuda;

- **Akciğer dışı tüberküloz olgularında**
 - tanısal sorunlarda yaşanan nedenler ve yaklaşımlar
 - **ile**
 - Veriler eşliğinde Kemik-Eklem TB olgularına
- yer verilecektir;**

Akciğer Dışı TB

Laboratuvar Tanısında Sorunlar

- Örneklemede etkin, genel kabul gören **bir teknik yok**
- Konvansiyonel teknikler **zayıf performanslı**

Soruna Katkı Sağlayan Hususlar

- Lezyon/apselerin
 - ulaşımı zor olan bölgelerde olması
 - alınabilir örnek miktarının yetersizliği
- Hastadan tekrar alınabilirliklerinin sınırlı (< 3 kez) olmasıdır.

Mikrobiyolojik Tanı Güçlükleri - Gecikme Nedenleri

- alınabilen örnekler küçük hacimli (< 0.5 ml)
- birden fazla tetkik istemi
 - histolojik/sitolojik,
 - biyokimyasal,
 - mikrobiyolojik ,
 - moleküler (PZR) test
- TB basil yükünün az ve dağılımının homojen değil,
- inhibitör varlığı moleküler çalışmaları etkiler,
- Kültür ve mikroskopinin duyarlılığı düşüktür

Kemik Eklem (KE) tüberkülozu

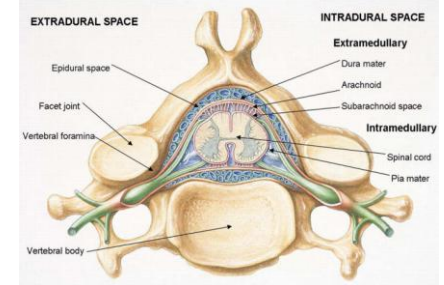
Hastalarda;

- kemik yapısında **deformitelere** neden olan,
- sıklıkla **çocuk ve >65 yaşlılarda** görülebilen,
- genelde primer odaktan **lenfo-hematojen** yayılımla, nadiren **komşu lezyondan direk invazyona** bağlı olarak ortaya çıkabilen
- *Mycobacterium tuberculosis*'in **kemik ve eklemleri tutarak** oluşturduğu

➡ **kronik, granülomatöz bir enfeksiyondur.**

Kemik tutulumu,

- **osteomyelit ve artrit** şeklindedir
- Enfeksiyon, **vertebranın subkondral alandaki süngerimsi kısımdan** başlar.
- En sık tutulan kemikler (**1-3yıl**)
 - **Vertebra** (*vakaların yaklaşık %50'si*)
 - **uzun kemiklerin proksimal uçlarıdır**



Vertebra Dışı Kemik Eklem Tüberkülozu

Sıklık sırası ile tutulum;

- kalça,
- Diz (%80 tek eklem tutulumu)
- ayak bileği
- sakro iliak eklem
- omuz ve el bileği

Predispozan faktörler

- >65 yaş (**Kadınlarda iki kat daha sık**)
- immünsüpresyon,
- endemik bölgede yaşama,
- kötü beslenme,
- geçirilmiş tüberküloz
- anti-TNF-alfa tedavi öyküsü

Patogenez

Kemik tutulumu

Periferde erezyon



ağırlık taşıyan yüzeylere yayılma



kazeöz nekroz



kemik içi basınç artışı



kemik korteksi veya eklem kapsülünün perforasyonu



soğuk apse oluşumu

(Olgularda Paraspinal soğuk abse gelişimi $\geq$ % 50)

7.Tüberküloz Sempozyumu, Mersin

Patogenez

Eklem tutulumu

sinovya'da inflamasyon ve sinovit



granülasyon dokusu ve efüzyon



eklem kıkırdağında ve subkondral kemikte hasar

Ayırt Edici Tanı

- Anamnez
- Fizik muayene
- Radyolojik tanı
- Laboratuvar tanı (**mikrobiyolojik ve sitolojik**)

önemlidir

KE Tüberkülozu Tanısı

- TDT, İGST >%90 pozitif
- Genellikle klinik /radyolojik olarak konulur
- Kesin tanı
 - Kültür
 - Histopatolojik (**granülomatöz lezyon**)

Radyolojik Tanı

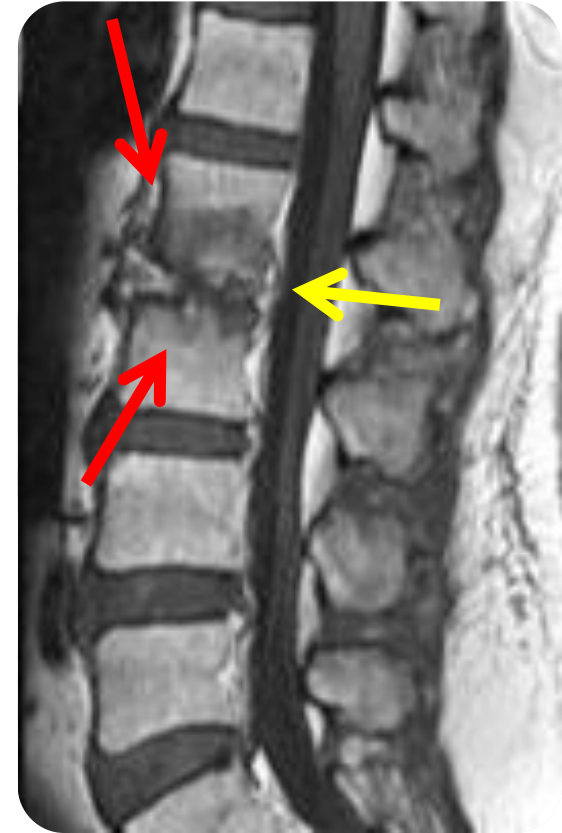
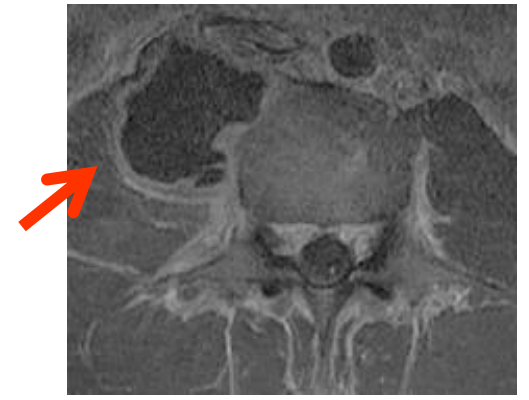
- **Direkt Radyografi**
- **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**
- **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**
- **Sintigrafi**



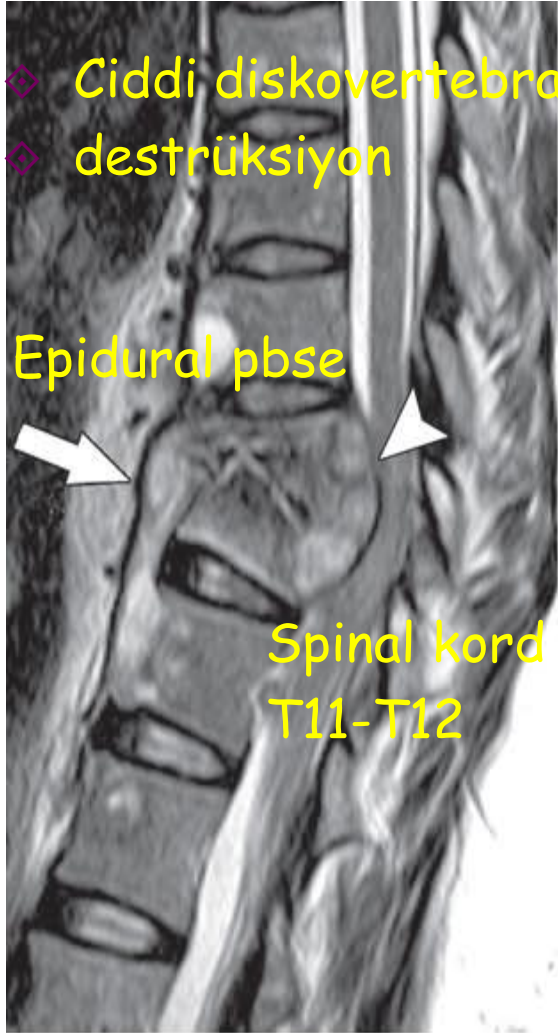
Radyolojik Bulgular

- Çevre yumuşak dokularda şişlik
- Subkondral osteoporoz
- Kistik değişiklikler
- Kemik destrüksiyonu
- Diskte dejenerasyon varlığı
- Paravertebral abse

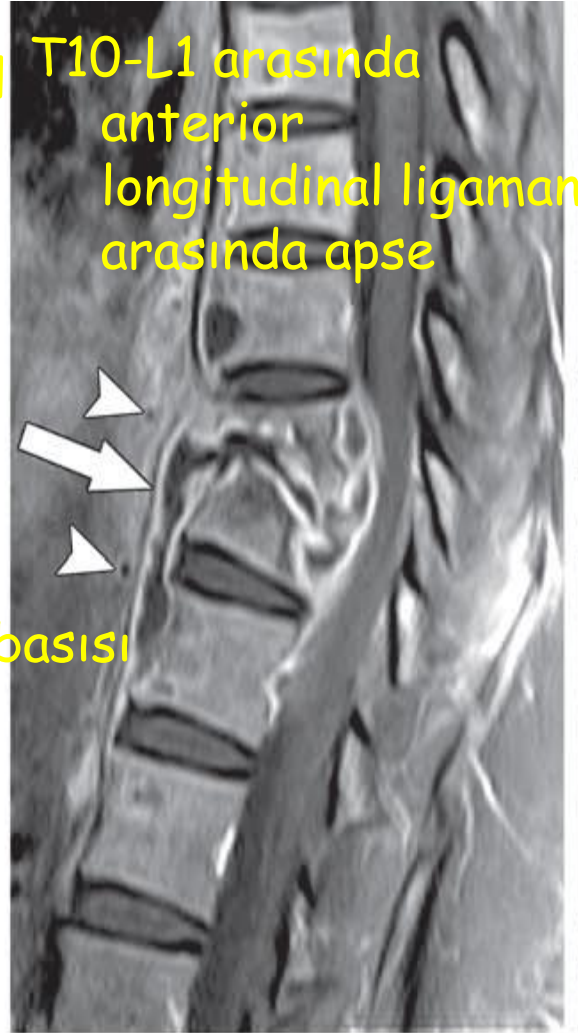
❖ Alt ve üst vertebra platoları ve komşu intervertebral diskte **inflamasyon**



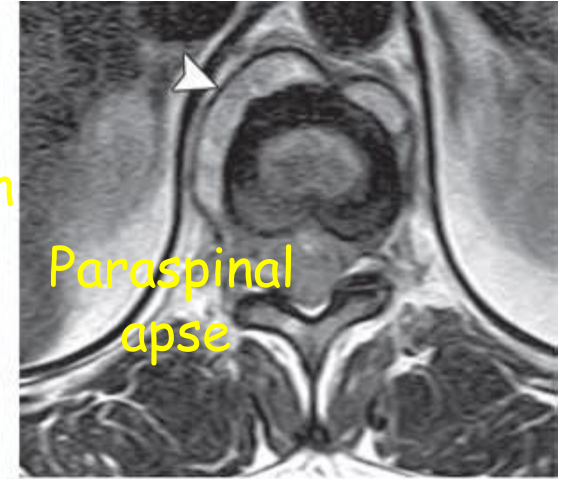
Tüberküloz VO



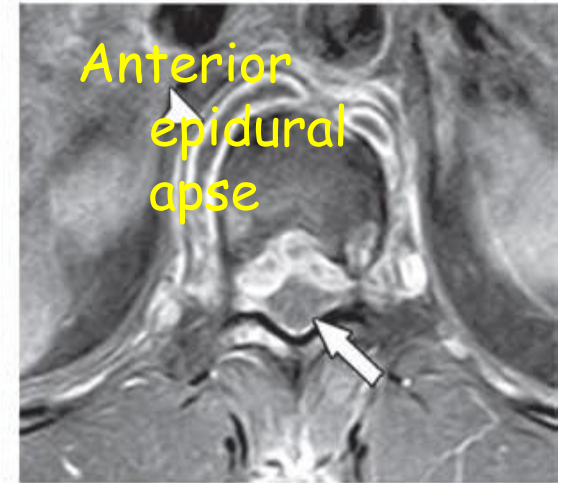
a.



b.



c.



d.

Klinik Tanı

- Erken ve Doğru tanı kritiktir
- Ağrı şikayeti mevcuttur
- KE -TB başlangıcı genellikle sinsidir, yavaş ilerler, lezyonlarda ve/veya sıvılarda basil saptanamaz
- Torako- lomber vertebral tutulumlarda lökositöz gözlenmez
- tedaviye erkenden başlanmaz ise tüm eklemler tahrip olabilir,
- tüberküler abseler sıklıkla deriye fistülize olabilir
- Erken tanı ve tedavi ile %90-95 oranında fonksiyon kaybı olmadan iyileşme sağlanabilir

SORGULANAN BİLGİLER

- Yaş/Cinsiyet
- Klinik bulgular (sistemik belirtiler)
- TB Öykü/Temas
- Şikayet süresi
- **ESR (mm/saat)**
- **CRP**
- **LÖKOSİT**
- IGSA
- Brucella Aglütinasyon
- Görüntüleme Bulguları
- *M. tuberculosis* DNA (PCR)
- TB Kültürü
- Patoloji (tipik bulgular)

Laboratuvar Tanı

A) **Bakteriyolojik** (tanıya katkı % 10-30)

- Kültür (**BGS 2/3**)
(*MRG/BT eşliğinde veya ameliyat sırasındaki invaziv girişlemler*)
 - doku biyopsi,
 - aspirat ve püy örnekleri
- Mikroskopi
- Moleküler teknikler
(*PZR vertebra TB'lu olgularda duyarlılığı % 61-90, özgüllüğü % 80-90")*

Laboratuvar Tanı

B) Histopatolojik inceleme

Langerhans dev hücreleri,epitel hücreleri ve lenfositlerin çevrelediği santral nekroz /kazeifiye granülomlar ve fibrozis

C) Rutin biyokimyasal testler

- 
- lökosit sayısı genellikle normal,
 - C-reaktif protein (CRP) minimal düzeyde yüksek
 - eritrosit sedimentasyon hızı oldukça yüksek

İmmuno-serolojik Testler

– Tüberkülin Deri Testi (TDT)

– IGSA Testleri

(Quantiferon-TB testi , T-spot testi)

(özelliliği %95, duyarlılığı %84)

- Teorik olarak TDT den daha spesifik
- Daha önce yapılmış BCG aşısı ile yanlış sonuç vermez
- Hücresel immünite bozukluğu sonucu etkilemez

“immunoserojik testlerin tek başlarına kesin tanıda direkt etkileri yoktur”

Ayırıcı tanı

- brusella spondiliti,
- pyojenik spondilit,
- sarkoidoz,
- metastatik lezyonlar,
- multipl myelom ve lenfoma



Paraspinöz birikimler/ soğuk apse içindeki **kalsifikasyonlar** patognomonik olmasa da kuvvetle TB'ü düşündürür.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Piyojen VO	Tüberküloz VO	Brusella VO
Genellikle lomber bölge	Torasik ve/veya lomber bölge Birden çok seviye tutulur Servikal veya sakral bölge	Daha çok lomber bölge
Komşu vertebra ile birlikte komşu disk etkilenir	Disk etkilenmeyebilir	Disk tutulumu sık
Vertebranın ön bölümü Postop enfeksiyonda ise daha çok posterior bölüm etkilenir	Posterior vertebral elemanlar tutulur Deformite daha fazla	Anterior süperior end plate etkilenir Papağan gagası(parrot peak) denilen osteofitler görülür Diffüz vertebra osteomyelitine rağmen vertebral kollaps ve skolyoz nadir
Kontrast madde ile İnflamatuvar dokunun yayılımını Yumuşak doku ödemi Epidural abseyi gösterir	Geniş paraspinal/psoas abseleri görülebilir Kalsifikasyon	Paraspinal yumuşak dokularda minimal tutulum, apse gelişimi ve kord basısı fazla değil

Örnekleme ve İşlem

- Kemik iliği, kan, yumuşak doku ve kemik biyopsi örnekleri **dekontaminasyon** gerekmez.
- **Kemik biyopsileri**
 - üzerindeki yumuşak doku kısmı ayırt edilir
 - kemik parçalarına sonikasyon uygulanır
 - doku ve kemik parçalarından besiyerlerine ekim yapılabilir.
- **Cerrahi debridman ile alınan doku örnekleri (> 1x2 cm)**
 - doku parçalayıcı cihaz veya ezici porselen kaplar içerisinde ezilip parçalanır
 - **1-2 ml Middlebrook 7H9 içinde** homojenize edilir
- homojenize doku **steril bir pipet yardımıyla aspire edilip kati ve sıvı besiyerlerine ekimleri yapılarak inkübasyona bırakılır.**

Doku homojenizasyonu

- steril bistüri yöntemi,
- havan ve tokmak yöntemi,
- rodajlı tüp yöntemi,
- doku öğütme kit yöntemi
- otomatik doku parçalama cihazı (stomacher)

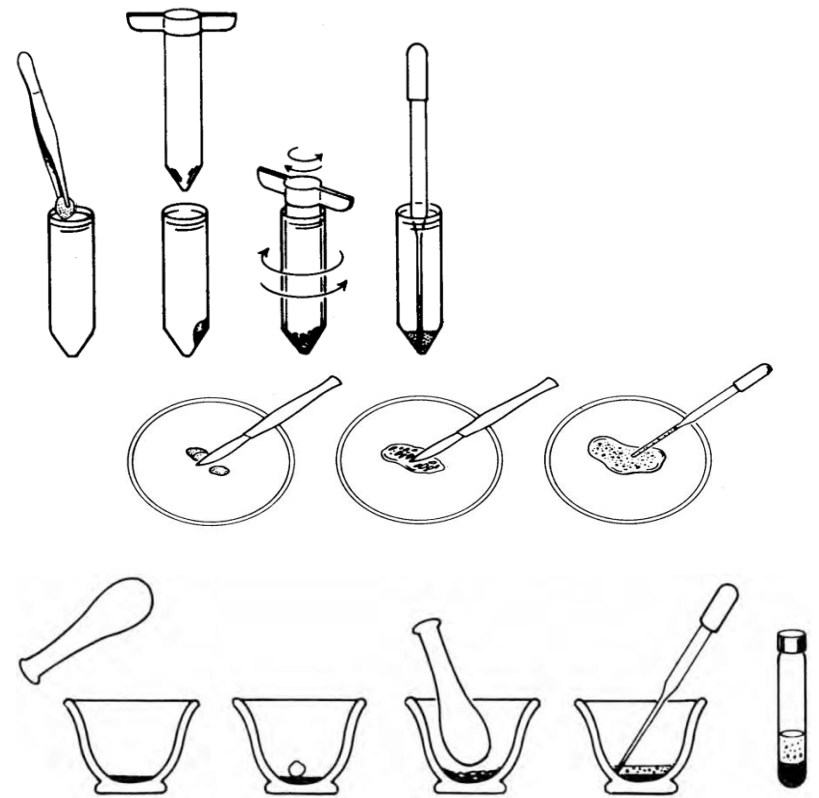
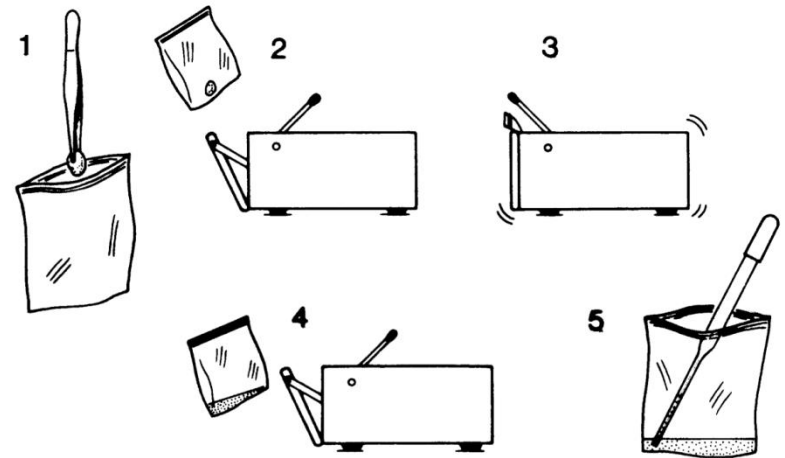


Figure 3.13.1-2 Illustration of mortar-and-pestle method of homogenization of tissue.



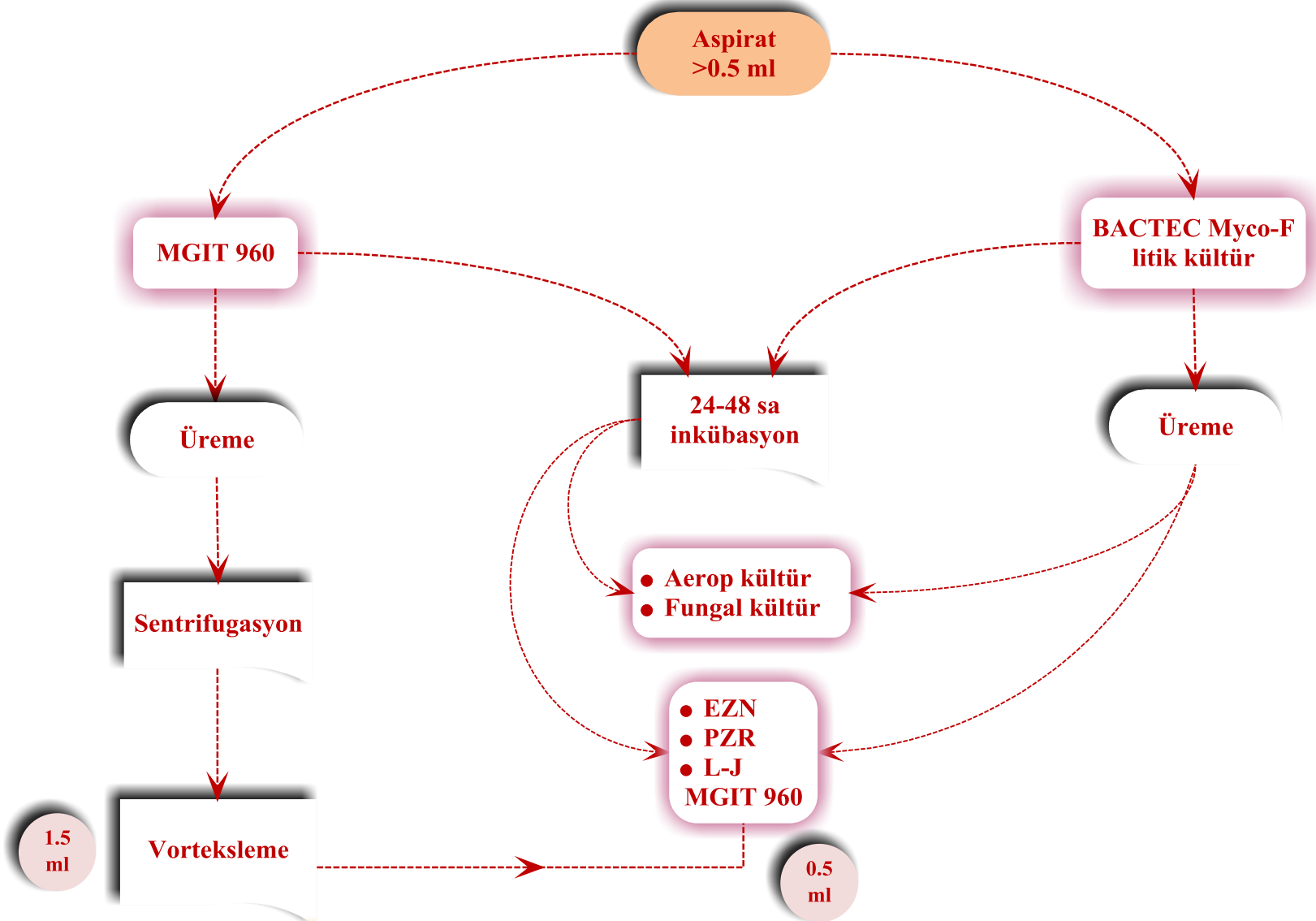
MRG/BT Eşliğinde Yapılan Örneklemeye

ince iğne aspirat (İİA) ve püy örnekleri

- iğne, ilgili alanda farklı yönlerde doku içerisine sokulmalı,
- aspirat hacmi fazla ise
 - Örneklemeyi takiben iğne çıkartılır ve iğne ucuna vida sistemi ile kilitleme yapan hazneli sistemler (**Luer-lok**) takılır.
- örnek miktarı az ise,
 - inhibitör içermeyen, supplementli **Middlebrook 7H9** içeren steril sıvı besiyerine örnek aktarılır
 - Enjektörde örnek kalmamasına dikkat edilir.



Mikrobiyolojik işlemler



Laboratuvar Tanı

Eklemler TB

- Sinoviyal sıvı aspirasyon ve biyopsisi önemlidir.
- Sinoviyal sıvının görünümü bulanık
- Sinovial sıvıda beyaz küre sayısının 10.000-20.000/mm³
- PMNL predominant olması,
- Protein >3,5 gr/dl, glukoz normal olması

tüberküloz lehinedir.

- Sinoviyal sıvı kültürü, %75'inde pozitifdir. Şüpheli olgularda PZR, tanıda önemlidir
- Sinoviyal biyopsi kültürü, %90 pozitif sonuç vermektedir.
- Ancak bazı vakalarda yayma / kültür sonucu negatif olsa da
kazeifiye granülomların histolojik olarak gösterilebilmesi değerlidir.

Şişmiş sol diz eklemi:

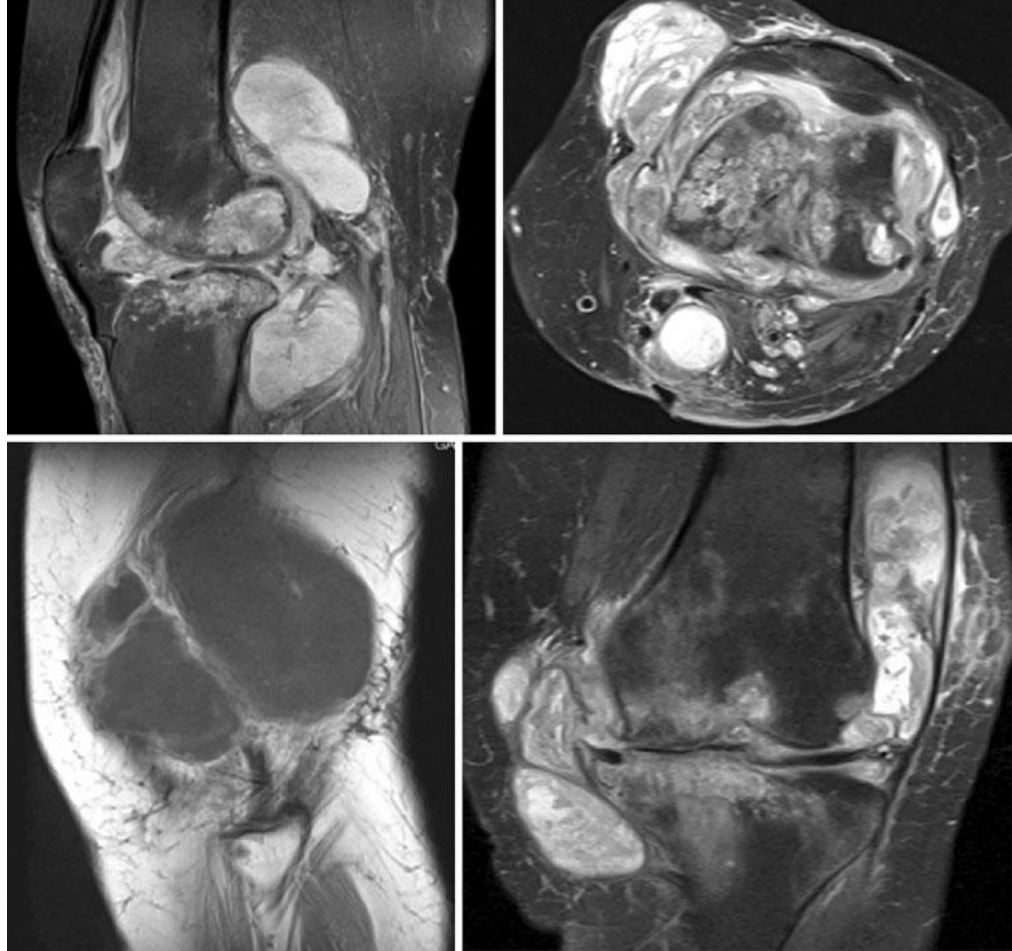
A– Önden görünüm, B- Yandan görünüm
“**tüberküloz artriti**”



Nalbant S., Özyurt M., Yıldırım M., Kuşkucu M.; [Rheumatol Int.](#)(2012) 32:2863-2866 7.

MRG incelemesinde osteodejeneratif eklem görünümü (Kist formasyon)

“tüberküloz artriti”



Nalbant S., Özyurt M., Yıldırım M., Kuşucu M.; [Rheumatol Int.](#)(2012) 32:2863-2866 7.

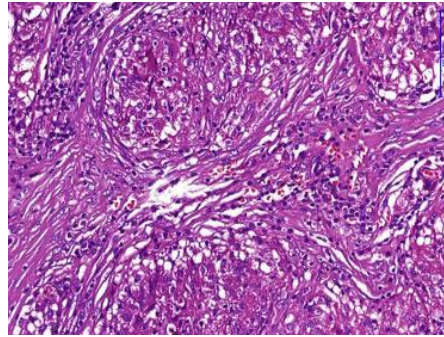
Diz eklemi arkasından akıntı (Fistülize olmuş kist) “tüberküloz artriti”



Nalbant S., Özyurt M., Yıldırım M., Kuşucu M.; [Rheumatol Int.](#)(2012) 32:2863-2866 7.

Tüberküloz Sinovitli Olgularda, Histopatolojik İnceleme

- santral nekroz veya periferik yabancı dev hücre olmasa da şüpheli olgularda **tüberküloz granulom varlığı** yeterli kanıt olarak kabul edilir



➔ mikrobiyolojik testlerin **negatif sonuç verdiği olgularda** tüberkülozu ekarte etmek için histolojik inceleme gerekebilir

SORGULANAN BİLGİLER	Olgu 1 L4-5 disk hernisi	Olgu 2 Spondilodiskitis T12-L1 tutulum	Olgu 3 Destrüktif değişiklikler	Olgu 4 sakroileit
Yaş/Cins	44/K	38/E	49/E	31/K
Klinik (sist. Bel.)	Negatif	Kilo kay.,gece ter.	Negatif	Ateş, kilo kay., gece ter
Görüntüleme-Tipik Bulgu	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif
TB Öykü/Temas	Plevral TB	Negatif	Negatif	Negatif
ESR (mm/saat)	58	42	48	40
CRP (<0.5 mg/dl)	<0.5 mg/dl	2.9 mg/dl	<0.5 mg/dl	0.9 mg/dl
LÖKOSİT	Normal	Normal	Normal	Normal
IGSA	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
<i>M.Tuberculosis</i> DNA (PCR)	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
TB Kültürü	Negatif	Pozitif	Pozitif	Çalışılmadı
Patoloji (tipik b.)	Negatif	Negatif	Granülomatöz sinovit	Pozitif
Tanıda gecikme	3 ay	4 ay	8 yıl	1 yıl

Sonuç olarak;

- ❑ Kronik ağrılarda kemik-eklem tüberkülozu düşünülmeli
- ❑ Tanı koymak için invaziv işlemler yapılmalı
- ❑ Kültür, moleküler yöntem, histopatolojik incelemelerle doğru tanı ve tedavinin yapılmasına çalışılmalıdır.



TEŞEKKÜR EDERİM