

# Tüberküloz Mastit

---

Prof. Dr. Tansu Ulukavak Çiftçi  
Gazi ÜTF Göğüs Hastalıkları AD

# Tüberküloz

---

# Tüberküloz

---

*M. tuberculosis* 'in neden olduğu granülom ve nekroz oluşumu ile karakterize bir infeksiyon hastalığıdır.

# Dünyada tüberküloz

---

- Dünya nüfusunun %23'ü tüberküloz (tb) basili ile enfektedir
- Dünyada ölümlerin ilk 10 sebebinden biri tb'dur
- 2017'de tb hastalığı nedeniyle 1.6 milyon kişi ölmüştür
- 2000 ve 2017 yılı karşılaştırıldığında:
  - HIV (-) hastalarda tb ölümleri %29, HIV (+)'lerde ise %4 azalmıştır.
  - Ancak her 3 HIV hastasının birinin ölüm nedeni hala tb

WHO 2018

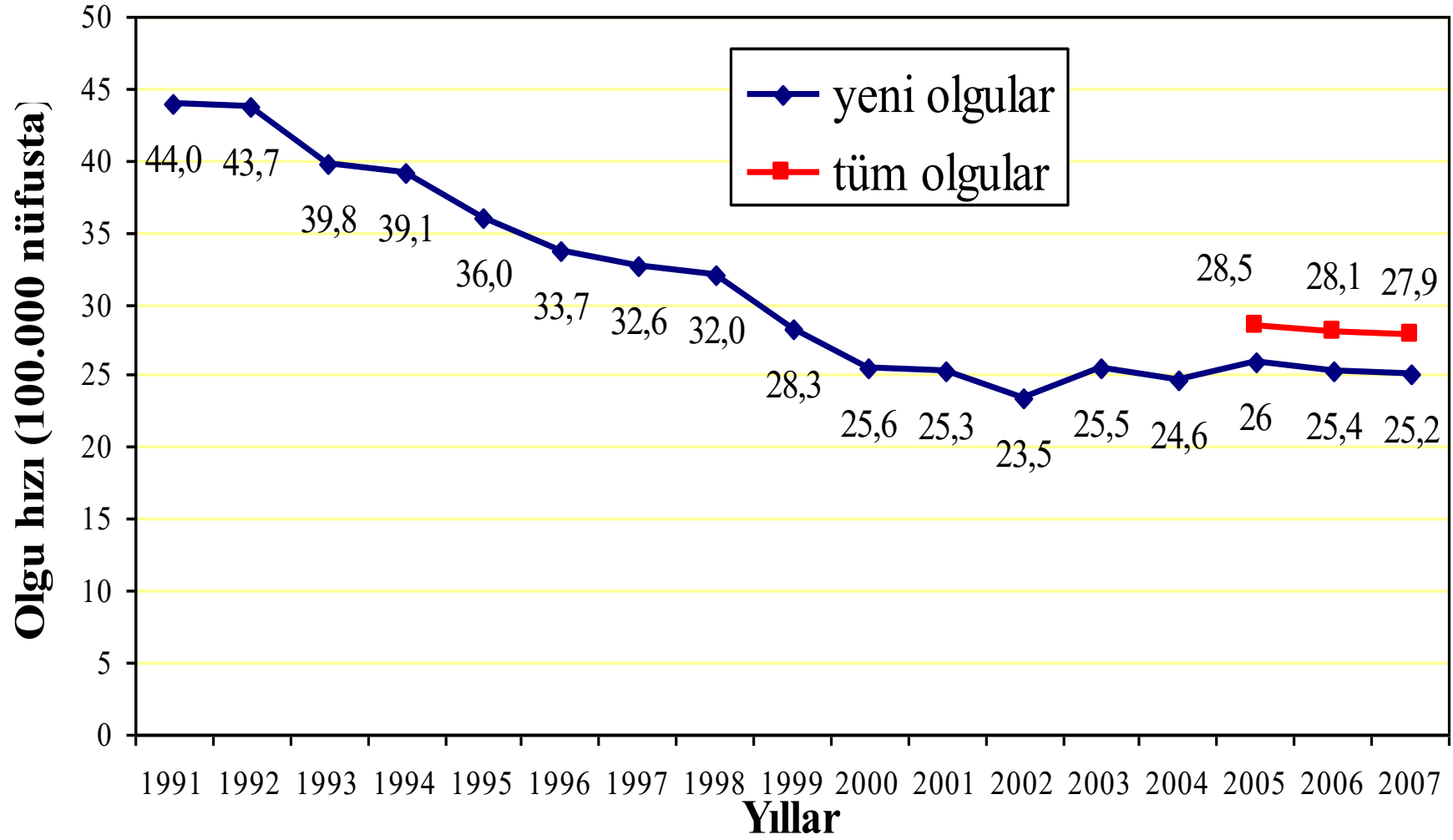
# Dünyada tüberküloz

---

- Tüm tb olgularının %97'si ve tb ölümlerinin %95'i düşük ve orta gelirli ülkelerde
- Toplam hasta sayısının 2/3'si 8 ülkede yaşayan insanlar arasında:
  - Hindistan
  - Çin
  - Endonezya
  - Filipinler
  - Pakistan
  - Nijerya
  - Bangladeş
  - Güney Afrika

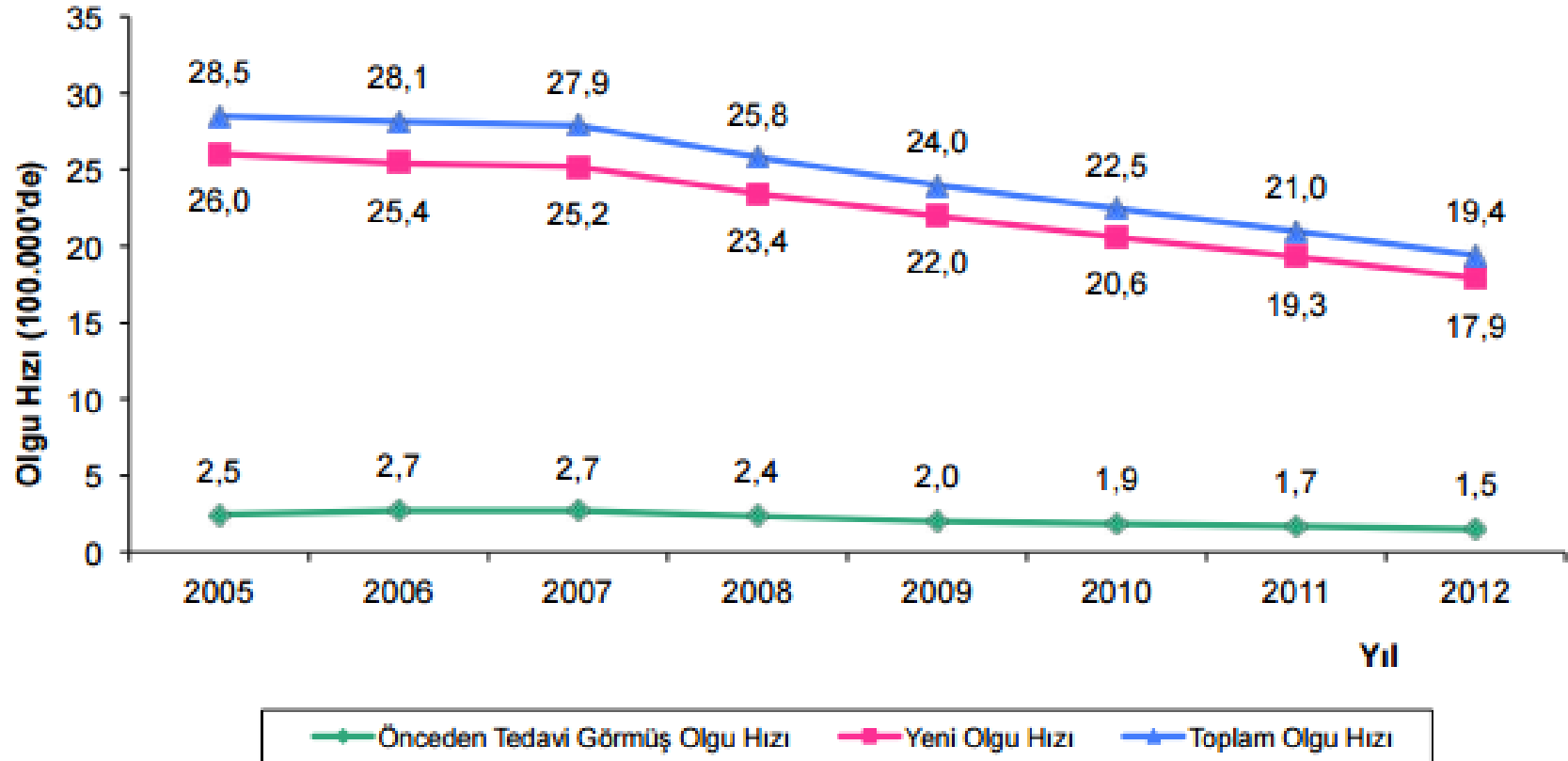
WHO 2018

## Türkiye'de TB olgu hızı, (100.000 nüfusta)



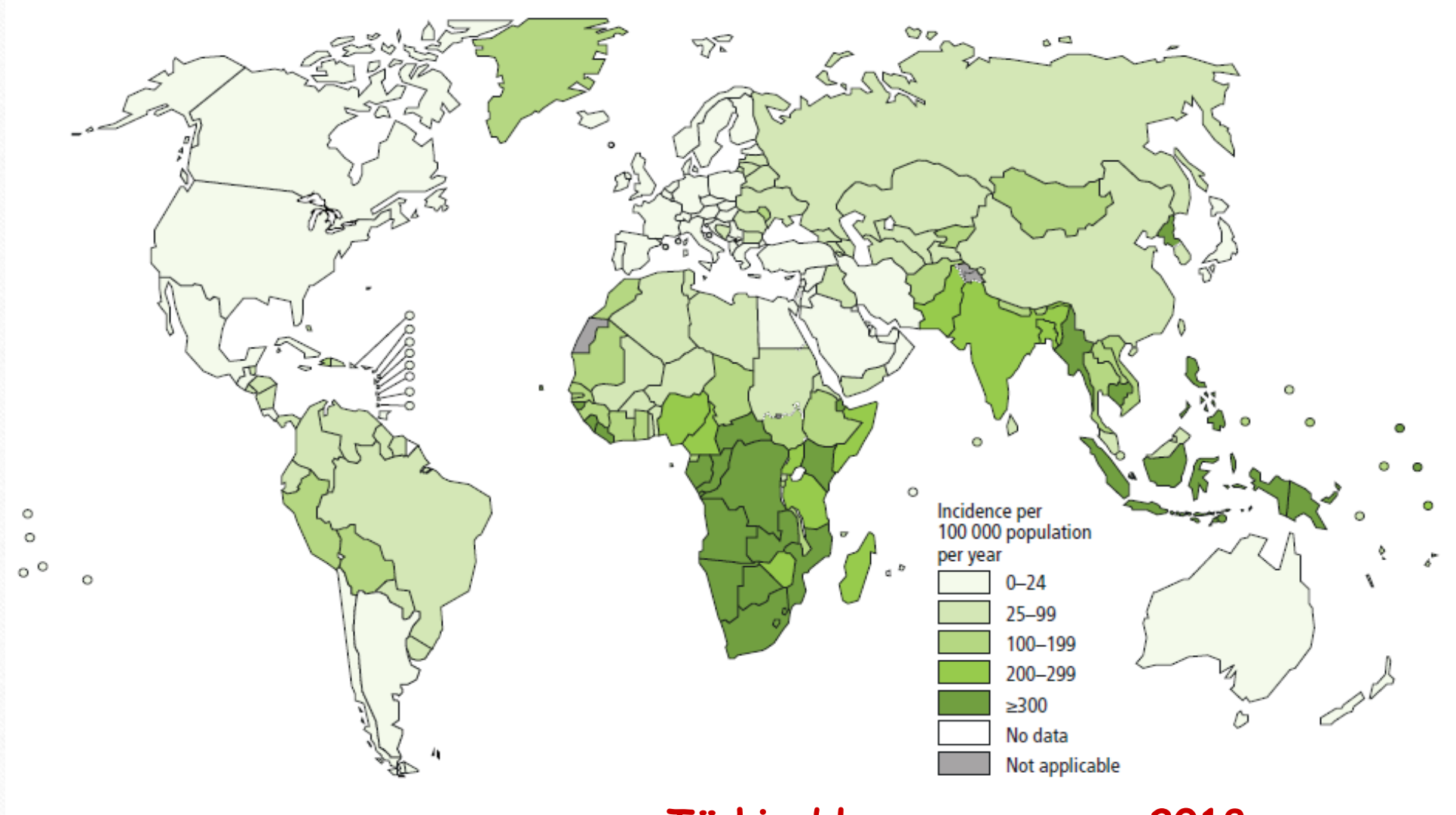
Türkiye'de verem savaşı 2009 raporu

### YILLARA GÖRE TB OLGU HIZLARI, 2005-2012



**Türkiye'de verem savaşı 2014 raporu**

Ülkelere Göre Tahmini TB İnsidans Hızları, 2016 (Global Tuberculosis Report 2017)



**Türkiye'de verem savaşı 2018 raporu**

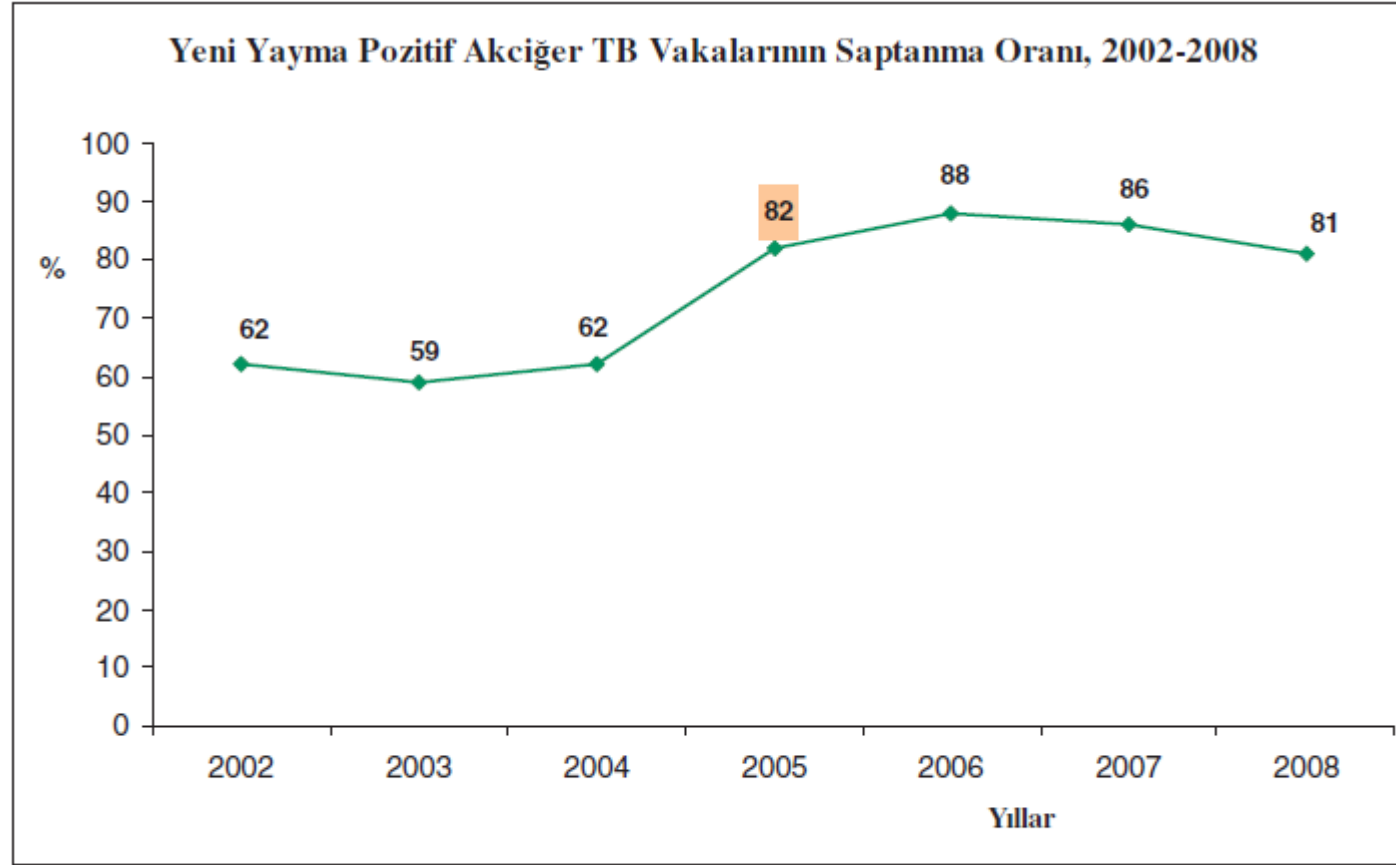


**Tablo 1.** DSÖ Bölgelerine Göre Tahmini TB Hastalık Yükü, 2016 (Yüz bin nüfusta)\*

<b>BÖLGE</b>	<b>Tahmini İnsidans (100.000'de)</b>	<b>Tahmini Mortalite (100.000'de)</b>
Afrika Bölgesi	254	72
Güney Doğu Asya Bölgesi	240	35
Doğu Akdeniz Bölgesi	114	13
Batı Pasifik Bölgesi	95	5,7
Avrupa Bölgesi	32	3,4
<b>** TÜRKİYE</b>	18	0,62
Amerika Bölgesi	27	2,3
DÜNYA GENELİ	140	22

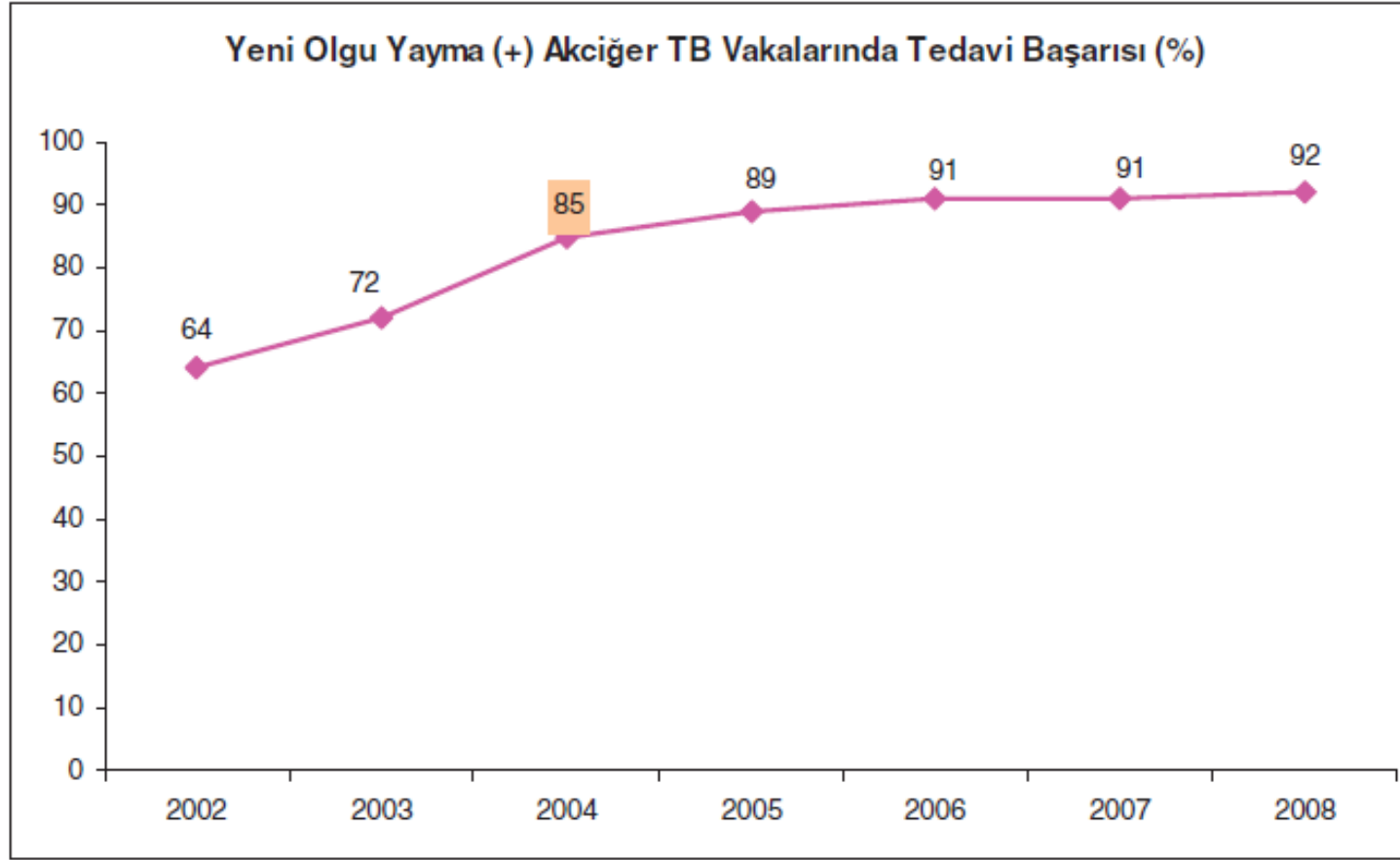
- 
- DSÖ'nün 1991'de ortaya koyduğu hedef: varolan yayma pozitif olguların %70'ini bulmak ve bunların %85'ini Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) programları ile başarı ile tedavi etmek

- 
- Bu hedefe 2000 ve 2005 yılında ulaşılamamıştır.
  - 2007'de yeni yayma pozitif hastalar için olgu bulma oranına ve tedavi başarısı oranına 36 ülkede ulaşılmıştır (Türkiye dahil)



Şekil 3. Yeni Yayma Pozitif Akciğer TB Vakalarının Saptanma Oranları (DSÖ Verileri)

**Türkiye'de verem savaşı 2011 raporu**



4. Yeni Yayma Pozitif Akciğer TB Vakalarında Tedavi Başarısı, 2002-2008 (DSÖ Verileri)

# Tüberküloz tanı yöntemleri

---

- Direkt mikroskopi teknikleri
- Kültür yöntemleri
- Moleküler yöntemler
- Serolojik testler
- Histopatolojik yöntemler

# **Direkt Mikroskopi Yöntemleri**

# Balgam yayma

---

- Tb tanısında ilk başvuru olan yöntem, mikroskopik olarak, Ziehl-Neelsen ile boyanmış balgam yaymasında (aside dirençli basil) ARB aranmasıdır.
- Sensitivitesi yaklaşık %70, spesifitesi %90

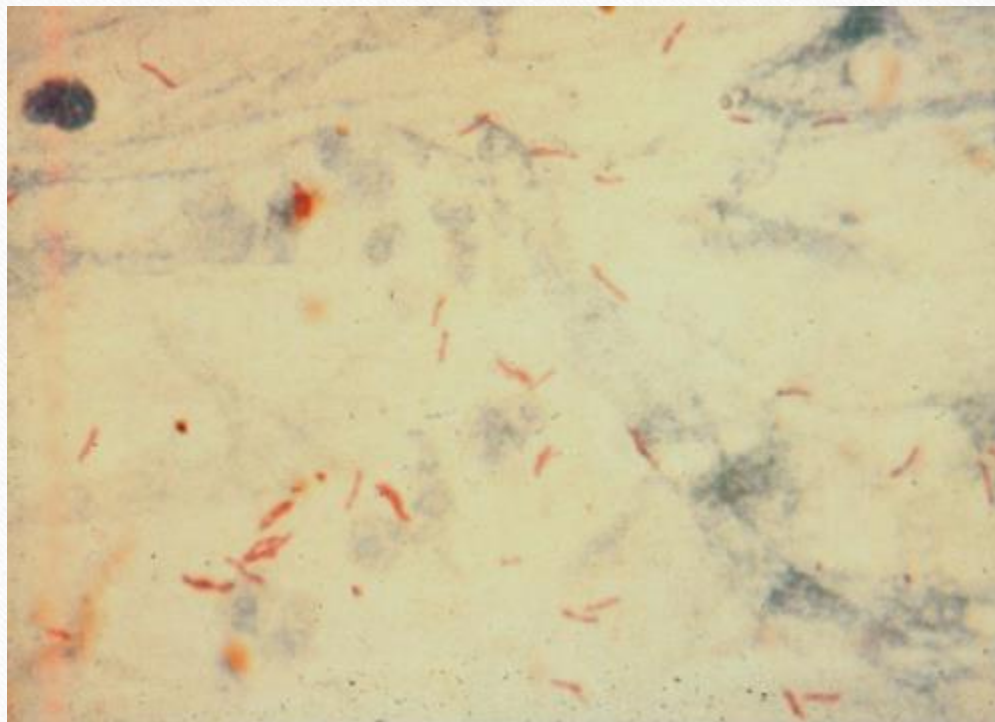
*Diagnosis of TB in Adults and Children CID  
2017:64 (15 January)*



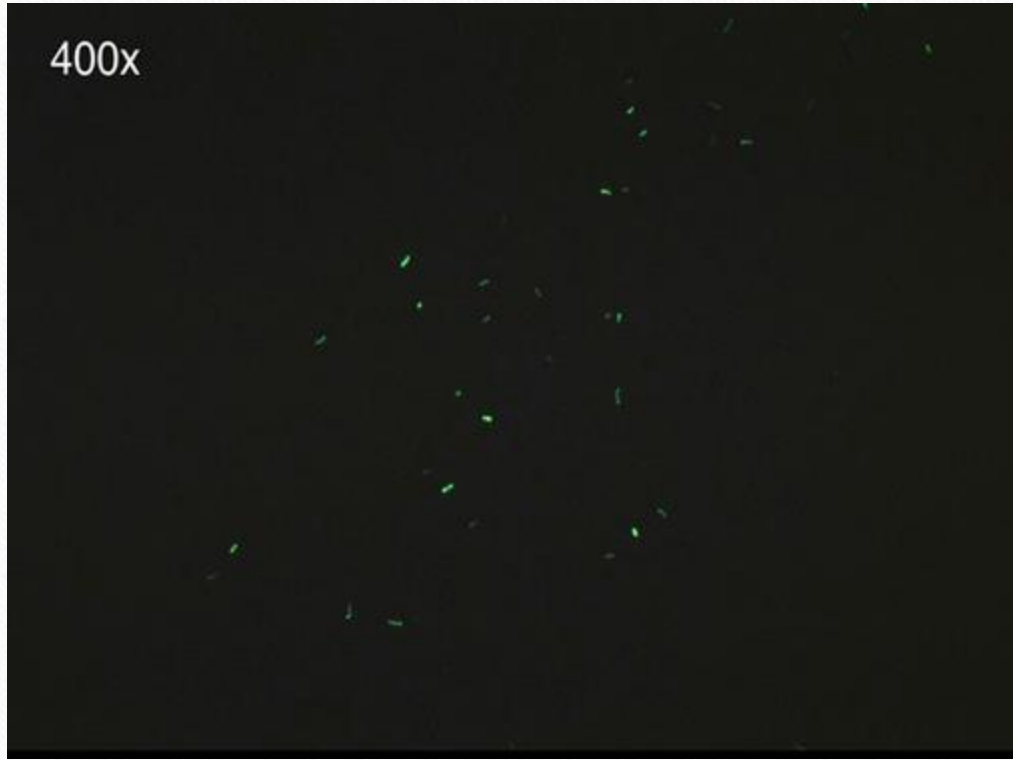
---

2 boyama tekniđi vardır:

1. Karbolfuksin metodu (Ziehl-Neelsen Kinyoun): aside dirençli organizmalar kırmızı görülür
2. Florokrom metodu (Auramin-o): aside dirençli organizmalar sarı-turuncu renkte floresan verir şekilde görülür



400x



- 
- Yaymada görülebilmesi için balgamın her mililitresinde 5000-10000 basil bulunması gerekmektedir

**Kültür**

- 
- Altın standart tanı yöntemi
  - Sensitivitesi %88-98, spesifisitesi %98
  - Beraberinde ilaç duyarlılık testi de yapılabilir.



# Moleküler Yöntemler

# Moleküler yöntemler

---

2 tip moleküler yöntem vardır:

1) Probe-based (non-sequencing) test (**Nucleic Acid Amplification Test: NAAT** olarak da bilinir). Bazı NAAT testleri gen üzerine kodlanmış ilaç rezistansını saptayabilir

2) Sequence-based assay



# 1) Nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT)

---

- *Polymerase Chain Reaction (PCR)*
- Transcription mediated amplification (TMA)
- Standard displacement amplification (SDA)
- Ligation chain reaction (LCR)

# 1) Nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT)

---

- Mikobakterin spesifik nükleik asit dizisinin saptanabilecek düzeye gelinceye kadar çoğaltılması esasına dayanmaktadır.
- Çoğaltılması (replikasyon) istenen DNA örneği replikasyon için gereken diğer maddeler ile birlikte bir tüpe konarak 3 değişik ısıda bir siklus içersinde tutulur.

- 
- Gen üzerine kodlanmış ilaç rezistansını saptayabilir
  - Hızlı tanı (24-48 saat) ve *M. tuberculosis complex*'i saptamak için kullanılır.
  - 2 tane FDA onaylı NAAT vardır:
    - Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct (MTD)
    - Xpert MTB/RIF test

## 2) Sequence-based assay

---

- Mutasyonun genetik olarak tanımlanması ve ilaç rezistansının saptanmasında NAAT'e göre daha başarılıdır.

---

3 metaanalize göre;

- ARB (+) ise NAAT'in sensitivitesi %96 ve spesifisitesi %85
- ARB (-) iken NAAT'in sensitivitesi %66, spesifisitesi %98

*\*Greco S. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2006; 61:783-90*

- 
- ARB'ye bakılmaksızın NAAT'in sensitivitesi %85 ve spesifisitesi %97

*\*Ling DI. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. PLoS One 2008; 3:1536*

- 
- ARB (+) olgularda, tüberkülozu non tb mikobakterilerden ayırmada positive predictive value çok iyidir (>%95)
  - ARB (-) olgularda tb varlığını %50-80 oranında saptar.

*\*Diagnosis of TB in Adults and Children. CID 2017:64 (15 January)*

# Serolojik Yöntemler



# Serolojik yöntemler 3 gruptur:

---

- Mikobakterilere özgü antiijenleri saptayanlar
- Özgül antiijenlere karşı gelişen antikorları saptayanlar
- Tüberküloz infeksiyonu sırasında üretimi artan interferon gamma ölçümü yapanlar

# Latent Tb İnfeksiyonu Tanısı

# Latent Tüberküloz İnfeksiyonu (LTBI) Tanısı

---

1. Tuberculin Purified Protein Derivative: PPD (Tuberculin Skin Test: TST)
2. Interferon-gamma release assays (IGRAs)

- 
1. Tuberculin Purified Protein Derivative: PPD (Tuberculin Skin Test: TST)

## Tuberculin Skin Test (TST)

---

- Tüberkül basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile izole edilir. Tüberkulinler denilen antijenik ögeleri içerir.  
*Purified Protein Derivative (PPD)*
- Tb basili ile enfekte olan kişilerde 4-8 haftada TST pozitifleşir.

- 
- Tb basiline bağlı geç tip aşıırı duyarlılık sonucu pozitif olur.
  - BCG aşısı ile de pozitifleşir.
  - Aktif tüberküloz hastalığı tanısında kullanılmaz

# Latent Tüberküloz İnfeksiyonu (LTBI) Tanısı

---

1. Tuberculin Purified Protein Derivative: PPD (Tuberculin Skin Test: TST)
2. Interferon-gamma release assays (IGRAs)

---

## 2. Interferon-gamma release assays (IGRAs)



# Interferon-gamma release assays (IGRAs)

- IGRAs, hücresel immün yanıtı gösteren bir kan tahlilidir.
- *M. tuberculosis*'e karşı early secretory antigen tb (ESAT-6) P-10) stimülasyonu ile T hücrelerinin culture filtrate protein (CFP10) ümüdür.
- ESAT-6 ve CFP-10 *M. tuberculosis* e özgüdür. *M. bovis* ve hemen hemen hiçbir nontb mikobakteride bulunmamaktadır.
- Tb basili ile karşılaşmış kişilerin T lenfositleri bu iki antijeni tanırken BCG aşısı olsun olmasın sağlıklı bireylerin T lenfositleri tanımamaktadır

# Interferon-gamma release assays (IGRAs)

---

- Aktif tb hastalığı tanısında kullanılmaz
- LTBI'da tb gelişme ihtimalini öngörmede de kullanılmaz.
- Booster etki söz konusu değildir.
- 24-48 saatte sonuç alınır.
- TST gibi intra ve inter okuyucu uyumsuzluğu söz konusu değildir.

# IGRAs

---

1. **Quantiferon-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)**

(Cellestis Limited, Carnegie, Australia)

2. **T-SPOT.TB assay** (Oxford Immunotec, Abingdon, United Kingdom)

İkisi de FDA onaylı, Kanada ve pek çok Avrupa ülkesinde geçerli.

# Tüberküloz Mastit

---

# İnsidans

---

- Tüm tb olgularının %17.9'u ekstrapulmoner tb'dur. Tb mastit ekstrapulmoner tb'ların nadir olanıdır
- Gelişmiş ülkelerde insidansı tüm meme hastalıkları arasında %0,025-1. Hindistan gibi tb'un endemik olduğu ülkelerde bu oran %4'e çıkar
- İlk kez 1829'da Sir Astley Cooper tarafından «*scrofulous swelling of the bosom*» olarak tanımlanmıştır

- 
- Tb mastit sistemik bir hastalığın komponenti olarak da tek başına da görülebilir
  - Daha çok üretken yaştaki kadınlarda görülür.
  - Erkeklerde çok nadirdir. E/K = 1/30
    - Lilleng ve ark, memede kitle bulunan 809 erkek olgunun hiçbirinde tb saptamamış.
    - Gupta ve ark'nın tb mastitli 160 olguluk serisinde olguların 6'sı erkek.

# Risk Faktörleri

---

- Birden fazla doğum yapmış olma
- Emzirme
- Travma
- Süperatif mastit öyküsü
- AIDS

# Klinik

---

- Semptomlar genellikle tanıdan birkaç ay önce başlar
- En sık bulgu; tek taraflı, soliter, sınırları düzensiz, sert, santral veya üst dış kadran yerleşimli kitle. İrregüler ve fikse (deriye, kasa, göğüs duvarına) olması ile meme karsinomunda ayırt edilmesi güçtür.
- Multiple kitle ve bilateral olması nadirdir, tüm tb mastitlerin %3'ünden azıdır
- Lezyon; tb ülseri, tb absesi şeklinde meme derisinden direne olacak şekilde progresyon gösterebilir.



# Sınıflama

---

McKeown ve ark, tb mastitin 5 patolojik varyantını tanımlamışlardır (McKeown KC, Wilkinson KW. Tuberculosis of the breast. Br J Surg. 1952;39:420-9):

## 1) Nodüler form;

- En sık görülen formdur
- Lokalize, yavaş büyüyen, deriye invaze veya ülser olarak progresyon gösterebilen hatta sinüs oluşturabilen kitle şeklindedir.
- Histolojik olarak bu form; kazeifikasyon ve az miktarda fibrozis ile karakterizedir

---

## 2) Dissemine form;

- İkinci sık görülen formdur.
- Tüm memede yaygındır, çok sayıda ve birbiri ile bağlantılı tb odakları vardır, kazeifikasyona, ülserasyona ve sinüsler aracılığı ile boşalmaya yol açar.
- Üzerini örten deri multiple ülserle kalınlaşmıştır.
- Aynı taraf aksiller lenf bezleri büyümüştür.
- Genellikle yaşlı kadınlarda görülür ve malignite ile karışabilir

---

### 3) Sklerozan form:

- Kazeifikasyona deęil daha çok yaygın fibrozise neden olur.
- Tüm meme sertleřir, meme başı içeri çöker
- Yaşlı kadınlarda daha çok görülür ve yine karsinomu taklit eder

---

#### 4) Tb mastitis obliterans:

- Epitel proliferasyonuna ve periduktal fibrozise neden olur
- Duktuslar tıkalıdır ve kistik boşluklar vardır (tıpkı kistik mastitde olduğu gibi)

#### 5) Akut miliyer tb mastit:

- Miliyer tüberkülozun bir parçası olarak ortaya çıkar.

# Sınıflama

---

Tewari yeni bir sınıflama oluşturmuştur (Tewari M, Shukla HS. Breast tuberculosis: Diagnosis, clinical features and management. Indian J Med Res. 2005;122:103-10 )

1. **Nodüler**: En sık form. Genç kadınlarda görülür. Fibroadenom ya da malignite ile karışır. Tuberculous mastitis obliterans da bu gruba dahildir
2. **Dissemine**: Kazeifikasyon ve sinüs oluşumu ile karakterizedir. Acute miliary tubercular mastitis de bu gruba dahildir. Nadir görülür.
3. **Sklerozan**: Yaşlı kadınlarda yavaş gelişen ve kazeifikasyonun bulunmadığı form. Nadir görülür

# İnfeksiyonun Giriş Yolları

---

- Lenfatik yolla inokülasyon (en sık)
- Basilin meme başı çatlaklarından doğrudan inokülasyonu (nadir)
- Komşu organdan geçiş
- Hematojen yolla inokülasyon

# Tanı (grafi)

---

- AC grafide sekel lezyonlar, aksiller kalsifikasyon
- Mammografi:
  - Nodüler formda; memede sınırları düzensiz kitle ve ciltte kalınlaşma.
  - Dissemine formda radyolojik olarak kalınlaşmış deri nedeniyle dansitesi artmış bir meme izlenir.
  - Sklerozan formda fibrotik septalar ve içe çökük meme başı ile birlikte homojen dansitede kitle
- Tb mastiti telkin eden en önemli bulgu; sınırları düzensiz kitle ile lokalize kalınlaşmış deri arasındaki dens sinüs görünümüdür

*Thimmappa D. Breast tuberculosis. Indian J Surg (December 2015) 77:1378-51384*

# Tanı (USG)

---

- USG'da tb'a spesifik bulgu yoktur
- USG daha çok göğüs duvarı ile olan ilişkiyi ya da lezyonlar arası fistül oluşumunu göstermek için önemlidir

*Thimmappa D. Breast tuberculosis. Indian J Surg (December 2015) 77:1378-51384*

- Yapılan bir çalışmada
  - Malign tümörü taklit eden kitle (%30)
  - Düzgün sınırlı kitle (%40)
  - Aksiller veya intrammary LAP (%40)
  - Asimetrik dansite ve duktal ektazi (%30)
  - Ciltte kalınlaşma, meme başı içe çöküklüğü, makrokalsifikasyon (her biri %20)
  - Ciltte sinüs oluşumu (%10)

*Sakar AA. Eur J Radiol 2004; 51: 54-60*



# Tanı (CT ve MR)

---

- CT özellikle meme absesi tespiti ve direnaji için kullanılabilir.
- CT'de tb mastitle birlikte akciğer, plevra, kot gibi komşu organ ve dokularda tb odağı aranabilir
- MR yine abse oluşumunu saptamada ya da lezyonun meme dışı yayılımını göstermede kullanılabilir

# Kesin Tanı

---

- Direkt mikroskopi ile ARB'nin saptanması (%12)
- Meme doku kültüründe *M. tuberculosis* üremesi (%25)
- Nükleik asit amplifikasyon testi (PCR).
- Histopatolojik olarak kazeifikasyon nekrozunun gösterilmesi ve lenf nodu tutulumunun saptanması.

- 
- Khurram ve ark. 22 tb mastitli olgularının dokularında hem ARB bakmış hem PCR çalışmışlar, hepsinde ARB negatif ama 11'inde PCR pozitif gelmiş.
  - 6'sında kazeifikasyon nekrozu varmış
  - Hepsi anti tb tedaviden fayda görmüş.

*Khurram M. Pathol Res Pract 2007; 203:699-704*

# Histopatolojik tanı yöntemi?

---

- İnce iğne aspirasyon biyopsisi tb mastitte ilk başvuru olan invaziv tanı yöntemidir. Tb mastitli hastaların yaklaşık %73'üne bu yöntemle tanı konur (epithelioid cell granulomas and necrosis)
- Özellikle sarkoidoz, fungal infeksiyon, duktal ektazi, malignite gibi diğer tanıları ekarte etmek için eksizyonel biyopsi gerekebilir

## 1. Infectious

- Mycobacterium tuberculosis
- Blastomycosis
- Cryptococcosis
- Histoplasmosis
- Actinomycosis
- Filarial infection
- Corynebacterium

## 2. Autoimmune process

1. Wegener granulomatosis
2. Giant cell arteritis
3. Foreign body reaction
4. Duct ectasia  
Plasma cell mastitis
5. Subareolar granuloma
6. Periductal mastitis

## 3. Diabetes mellitus

## 4. Sarcoidosis

Fat necrosis

## 5. Idiopathic

	<b>İdiyopatik granüloamatöz mastit</b>	<b>Tüberküloz mastit</b>
<b>Klinik</b>	Genel durumu etkilemez	Genel durum bozuktur
	17-42 yaş	Her yaşta
	Memenin herhangi bir bölgesinde (genellikle <b>subareolar bölge hariç</b> ) sert kitle	Memenin herhangi bir bölgesinde sert kitle
	Nadiren meme başından akıntı	Nadiren meme başından akıntı
	<b>Hassasiyet vardır</b>	<b>Hassasiyet yoktur</b>
	Aksiller LAP	Aksiller LAP
	1-8 cm kitle	1-8 cm kitle
	Klinik ve radyolojik olarak malignite ile karışır	Klinik ve radyolojik olarak malignite ile karışır

	<b>İdiyopatik granüloamatöz mastit</b>	<b>Tüberküloz mastit</b>
<b>Histolojik</b>	Meme lobülleri tutulmuştur	Meme dokusunun herhangi bir komponenti (lobül, duktus, yağ dokusu) tutulmuştur
	Lobüllerin içinde granüloma	Herhangi bir yerde granüloma
	Granüloma kapsamında; histiocytes, Langhans giant cells, lymphocytes, plasma cells, bazen eosinophilis	Granüloma kapsamında; histiocytes, Langhans giant cells, lymphocytes, nadiren plasma cells ve eosinophilis
	<b>Kazeifikasyon nekrozu yok</b>	<b>Kazeifikasyon nekrozu var</b>
	Yağ nekrozu	Yağ nekrozu
	Fibrozis	Fibrozis

*Baharoon S. Tuberculosis of the breast.  
Ann Thorac Med. 2008 Jul-Sep; 3(3): 110-114.*

---

Tb prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, ince iğne biyopsisinde granüloma saptanması, ARB veya kültür (+)'liği olmaksızın ampirik tedavi başlama endikasyonudur.

*Baharoon S. Tuberculosis of the breast.  
Ann Thorac Med. 2008 Jul-Sep; 3(3): 110-114.*



Tedavi

---

# Birinci basamak antitb ilaçlar

---

- İzoniiazid: **H**
- Rifampisin: **R**
- Pirazinamid veya Morfozinamid: **Z**
- Etambutol: **E**
- Streptomisin: **S**

---

- Başlangıç dönemi: 2 ay H R Z E

- İdame dönemi: 4 ay H R

Toplam 6 aylık tedavi

# Gebelik ve Emzirme Dönemi

---

- FDA 'e göre H, R, E gebeler için C grubu. Z ???
- S, teratojen olduğu için kontrendike
- H gebelere ve emzirenlere mutlaka pridoksin ile verilmeli çünkü eksikliği yenidoğanda nöbete neden oluyor
- Pek çok çalışma ile antitb ilaçların anne sütündeki konsantrasyonu ölçülmüştür. ilaçların süttteki konsantrasyonu çok düşüktür, terapötik etkisi de yoktur
- Anneler enfekte olmayan memeden emzirmeye devam edebilir,

*Mathad JS, Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management. Clin Infect Dis 2012; 55(11):1532-1549*

- 
- Olguların yaklaşık %14'ünde medikal tedaviye yanıtızsızlık ya da ağrılı ülserle lezyonlar nedeniyle cerrahi girişim gerekir
  - Aksilla veya memedeki soğuk apsenin direnaji sinüs oluşumunu engeller.
  - Çok nadiren mastektomi gerekebilir (yaygın tb mastitde)

**dikkatiniz için teşekkürler...**



**Tuberculosis is called the great mimicker**