

Tüberküloz ve Omurga Tutulumu (Tanı ve Konservatif Tedavi)

Tuberculosis and Spine Involvement (Diagnosis and Conservative Treatment)

ÖZ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* tarafından oluşturulan bir hastalıktır. Tüberkülozun akciğer dışındaki organları tutmasına ekstrapulmoner tüberküloz adı verilmektedir. Osteoartiküler TB, dünyada bildirilen ekstrapulmoner TB olgularının %10-35'ini oluşturmaktadır. Omurga tüberkülozu tüm tüberküloz olgularının %1-2'sini oluşturur. Hematojen yolla yayılır. Omurganın en sık torakal bölgesi etkilenmektedir. İntervertebral disk alanı ve komşu vertebra korpuslarında destrüksiyon, vertebra anteriorunda kollaps oluşması sonucunda anterior kama görünümlü açılanma ve sonuçta kifoz ve gibbus oluşur. Klinik olarak konstitüsyonel semptomlar, sırt ağrısı, omurga hassasiyeti, parapleji ve omurga deformiteleri ile kendini gösterir. Bildirilen en yaygın semptom sırt ağrısıdır. Omurga tüberkülozunun en kötü komplikasyonu nörolojik defisit ve omurga deformiteleridir. Erken tanı ve erken tedavi ile komplikasyonların gelişmesi önlenir, prognoz daha iyi olması sağlanır. Klinik şüphenin yanı sıra karakteristik radyolojik görüntülerin varlığı tüberküloz tanısını düşündürür. Spinal TB tanısı mikrobiyolojik, patolojik ve moleküler tanı testleri ile konulmalıdır. Enfekte materyalin kültüründe *Mycobacterium tuberculosis*'in izolasyonu tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Radyolojik yöntemler arasında MR, spinal TB için en iyi tanı yöntemidir ve diğer radyolojik yöntemlere göre daha duyarlıdır. Omurga tüberkülozunun konservatif tedavisi, anti-tüberküloz tedaviye başlanması, aktivitenin kısıtlanması ve korse ile immobilizasyonu içerir. Antitüberküloz tedavi, özellikle erken teşhis edilen kişilerde tedavinin temel olmaya devam etmektedir. Seçilmiş vakalarda operasyon gerekebilir.

Anahtar Sözcükler: Ekstrapulmoner tüberküloz, Spinal tüberküloz, Konservatif tedavi, Pott hastalığı

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Extrapulmonary TB is the tuberculosis involving organs other than the lungs. Osteoarticular TB accounts for 10-35% of extrapulmonary TB cases reported in the world. Spinal tuberculosis accounts for 1-2% of all cases of TB. It spreads through hematogenous route. The most frequently affected part of the vertebral column is thoracic region. There is destruction of the intervertebral disk space and the adjacent vertebral bodies, collapse of the spinal elements, and anterior wedging leading to kyphosis and gibbus formation. Clinically, it presents with constitutional symptoms, back pain, spinal tenderness, paraplegia, and spinal deformities. The most common symptom reported is back pain. The worst complications of spinal tuberculosis are neurological deficits and spinal deformities. With early diagnosis and early treatment, the development of complications is prevented and the prognosis is better. The presence of characteristic radiological images as well as clinical suspicion suggests the diagnosis of tuberculosis. The diagnosis of spinal TB should be established by microbiological, pathological and molecular diagnostic tests. Isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in the culture of infected material is considered the gold standard in diagnosis. Among radiological modalities MRI is the best diagnostic modality for spinal TB and is more sensitive than the other radiological methods. Conservative treatment of spinal tuberculosis includes initiation of anti-tuberculosis treatment, limitation of activity, and immobilization with a corset. Antituberculous treatment remains the mainstay of treatment especially for those who are diagnosed early. Surgery may be required in selected cases.

Keywords: Extrapulmonary tuberculosis, Spinal tuberculosis, Conservative treatment, Pott disease

Tüberküloz ve Omurga Tutulumu (Tanı ve Konservatif Tedavi)

Tüberküloz genellikle *Mycobacterium tuberculosis* tarafından oluşturulan, akciğer başta olmak üzere her organı tutabilen bir hastalıktır. Genellikle kronik seyirlidir ve granülomlarla karakterizedir. Akciğer dışında yerleşen, yumuşak doku ve çeşitli organların tüberkülozlarına ekstrapulmoner tüberküloz adı verilir. Ekstrapulmoner tüberküloz, son yıllarda gelişmiş ülkelerde doğumsal veya kazanılmış immün yetmezliği olan kişilerin sayısında artışa bağlı olarak artmaya başlamıştır (9,16). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün hazırladığı Global Tüberküloz Raporunda, 1.8 milyar kişinin *M.tuberculosis* ile enfekte olduğu, 10.6 milyon kişide hastalık geliştiği, 1.6 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (29). Bu raporda, Türkiye için bildirilen 2021 yılı tüberküloz insidansı; yüzde 18 civarındadır (30). T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Daire Başkanlığı'nın "2022 Türkiye'de Verem Savaşı Raporu'nda belirtilen 2018 Yılı Türkiye geneli tüberküloz hasta verilerine göre toplam 11.786 tüberküloz hastası bulunduğu, bu hastalardan %60,4'ünde akciğer tutulumu, %34,3'ünde akciğer dışı organ tutulumu %5,3'ünde hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum olduğu bildirilmektedir (26). Ekstrapulmoner tüberküloz olgularında tutulum sıklığına göre yerleşim bölgeleri; lenfatik sistem (%40,4), plevra (%19,8), kemik ve/veya eklem (%11,3), genitoüriner (%6,5), meningeal (%5,4), peritoneal (%4,9) ve sınıflandırmayarak (%11,8) olarak bildirilmektedir (16).

Kemik eklem tüberkülozu, dünyada bildirilen ekstrapulmoner tüberküloz olgularının %10-35'ini oluşturmaktadır (28). Kemik eklem tüberkülozunun %70-80'ini vücut ağırlığını taşıyan vertebra, kalça ve diz gibi kemiklerde görülür. Vertebral veya spinal tüberküloz, kemik eklem tüberkülozunun en sık görülen formu olup tüm tüberküloz hastaları arasındaki insidansı %1-2 olarak bildirilmektedir (12). Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde kemik eklem tüberkülozu, çocuklardaki primer enfeksiyonun hematogen olarak yayılmasıyla, gelişmiş ülkelerde ise latent tüberkülozun reaktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır (12).

Spinal tüberkülozda yayılım, daha önce hematogen yayılımla oluşmuş odağın aktifleşmesi, komşuluk yolu veya plevral tüberkülozdan lenfatik yol ile olabilir. En sık torakal vertebralarda tutulmaktadır. Çocuklarda üst torasik, erişkinde alt torasik ve üst lomber vertebralarda tutulmaktadır,

bunu lomber, servikal ve sakral vertebralarda izlemektedir. Omurgadaki patolojik olay en sık vertebra korpusunda, genellikle de korpusun anterior inferior veya superior bölgesinde, çok nadiren de posterior arkta başlamaktadır. Vertebranın zengin kanlanan, kan akımının yavaş olduğu süngerimsi yapısı, tüberküloz basilinin bu bölgeye yerleşmesini kolaylaştırır. Batson paravertebral venöz sistemin valv içermemesi yanında toraks ve abdominal basınç artışının da etkisi ile basil kan akımı yoluyla her iki yönde taşınır ve komşu vertebra korpuslarına ve intervertebral diske yayılır. Komşu iki vertebra korpusunda oluşan destrüksiyon sonucunda vertebra anteriorunda kollaps oluşur. Sonuçta klasik radyolojik görüntü olarak tanımlanan kama görünümlü açılanma (kifoz) ve disk aralığında daralma, fizik muayene bulgusu olarak da omurga çıkıntısında hassasiyet veya kamburluk saptanır. Basilin oluşturduğu patolojik olayların komşu yumuşak dokulara yayılması ile ortaya çıkan soğuk apse, fistül oluşumu, diğer vertebralarda infiltrasyonu gözlemlenebilir (9,11,12,28).

Klinik tablosu oldukça değişken olan tüberküloz spondilitinin başlangıcı sinsidir ve oldukça yavaş ilerlemektedir. Hastalığın tanı konulma süresi, semptomların başlangıcından sonra 2 ay ile 2 yıl arasında değişebilmektedir. Bu hastalarda, özellikle hücreli immün yetmezlik yapan komorbid hastalıklar (diabetes mellitus, böbrek veya karaciğer yetmezliği, obstrüktif akciğer hastalığı, kronik kortikosteroid kullanımı, HIV enfeksiyonu, alkolizm, organ transplantasyonu öyküsü gibi) bulunmaktadır. Klinik bulgular, tanı konulmasında gecikmeye de neden olan nonspesifik konstitüsyonel belirtilerle başlar. Yaklaşık %20-30 hastada ateş, halsizlik, iştahsızlık, çabuk yorulma, kilo kaybı, gece terlemesi gibi nonspesifik semptomlar görülmektedir. En sık semptom %90 hastada görülen sırt ağrısı, ikinci sırada ise güçsüzlük, parestezi veya parapleji gibi nörolojik belirtiler bulunmaktadır. Genellikle hastalar, şiddetli ağrı, fark edilen deformite veya nörolojik semptom varlığında başvururlar. Klinik belirtiler, hastalığın süresi, ciddiyeti, tutulum yeri, apse, sinüs oluşumu, deformite ve nörolojik defisit gibi bulguların varlığına göre değişmektedir. Ağrı, aktif dönemde, primer olarak kemikteki inflamasyona bağlıdır ve nadiren radiküler tarzda olur. İstirahat sırasındaki ağrı tutulum bölgesinde lokalizedir, düşük düzeyde sürekli olabileceği gibi hareketleri kısıtlayacak kadar şiddetli de olabilir. Ağrının yoğunluğu, kemik destrüksiyonunun ve instabilitenin oranına, sinir kökü basısına veya patolojik fraktüre bağlıdır. En sık torakal bölgededir ve omurga hareketi, ök-

sürük, ağırlık kaldırma gibi durumlarda şiddetlenebilir. Servikal ve lomber bölge tutulumunda fizyolojik lordoz ortadan kalkar. Kronik sırt ağrısının, spinal tüberkülozlu hastaların %61'inde gözlenen tek semptom olduğu bildirilmektedir. Klinik bulgular arasında, tutulum bölgesinde hassasiyet, kaslarda spazm ve sertlik, komplikasyon gelişenlerde, omurgada belirgin deformite, instabilite ve nörolojik defisit olabilir (6,11,12,18,23).

Spinal tüberkülozda nörolojik komplikasyonlar, hastalığın erken aktif döneminde veya geç iyileşme döneminde oluşabilmektedir. Bildirilen nörolojik defisit oranı %23 ile %76 arasında değişmektedir. Torasik ve servikal bölge tutulumlarında nörolojik defisit gelişimi sık görülmektedir. Aktif dönemde, apsenin, inflamasyonlu veya sekestre dokunun direkt basısı, oluşan instabilite sinirlerde harabiyete ve nörolojik bulgu oluşumuna neden olmaktadır. Tedavisiz bırakılması durumunda tutulum parapleji veya tetraplejiye kadar ilerleyebilmektedir. Parapleji, hastalığın herhangi bir döneminde de gelişebilmekte, internal gibbus oluşumunun spinal kordda oluşturduğu mekanik gerilme geç dönemde nörolojik bulguların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (11,23). Nörolojik bulguların çeşitliliği, spinal kord tutulumunun düzeyi ile ilişkilidir. Servikal bölgede tutulum olması durumunda üst ve alt ekstremitelerde ağrı, güçsüzlük ve duyu bozukluğu ile başlayan, plejiye kadar ilerleyen klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Torakal veya lomber tutulum olması durumunda semptom ve bulgular daha çok alt ekstremitelerde görülmektedir (11).

Vertebra lezyonu çevresinde soğuk apse gelişimi, spinal tüberkülozun bir diğer karakteristik özelliğidir ve olguların %90'ından fazlasında görülmektedir (12). Soğuk apsenin özelliği inflamatuvar bulguların olmamasıdır. Enfeksiyonun başladığı vertebra bölgesinde oluşmakta, fasiyalar ve nörovasküler planlardan diğer bölgelere yayılabilmektedir. Servikal bölgede oluşan soğuk apse, retrofaringeal bölgeden mediastene, trakea, özofagus veya plevral kaviteye, boyun ön veya arka bölümüne, hatta aksiller bölgeye kadar yayılabilir. Retrofaringeal apsenin yaptığı bası sonucunda disfaji, solunum sıkıntısı ve ses kısıklığı gibi bulgular oluşabilir. Torasik vertebra düzeyinde oluşan paravertebral soğuk apse interkostal damarlar boyunca ilerleyip göğüs duvarında da apse oluşturabilir. Oluşan bu apseler, radyolojik olarak fusiform paravertebral şişlikler şeklinde görülebilmektedir. Lomber bölgede oluşan soğuk apseler ise en sık kasıkta ve uylukta şişlik olarak belirti vermektedir. Apse, inguinal ligaman altına

inerek psoas apsesi veya nadiren de gluteal apse yapabilir (11,23).

Spinal deformite, spinal tüberkülozunun ayırt edici özelliğidir. Spinal deformitenin tipi, tüberkülozun tuttuğu vertebra bölümüne göre şekillenmektedir. En sık görülen spinal deformite olan kifoz, torakal vertebraların anterior bölümünün tutulumu ve ilerleyici destrüksiyon sonucunda gelişmekte, tutulan vertebra sayısı arttıkça kifoz derecesi artmaktadır. Servikal ve lomber bölgede oluşan vertebra kayıpları lordoz nedeniyle iyi tolere edilmekte, ancak servikal bölgede ilerleyici kifoz cerrahi girişim gerektirebilmektedir (11, 23).

Çocukluk çağında oluşan spinal tüberkülozda, deformite gelişimi hem çok hızlı hem de çok ağır olmakta, hastalık iyileştikten sonra bile omurganın büyümeye devam etmesi nedeniyle deformitede ilerleme görülebilmektedir.

Tipik klinik ve radyolojik bulguların olmadığı, atipik spinal tüberküloz adı verilen olgular da bildirilmektedir. Bu olgularda, atipik radyografik paternler görülmektedir. Örneğin konsantrik vertebral kollaps, izole nöral ark tutulumu (22), fildişi vertebra belirtisi, vertebranın çevresel tutulumu, bitişik veya atlayan vertebral lezyonlar ve multifokal kemik tutulumu, kemik tutulumu olmayan izole soğuk apse ve intraspinal saf yumuşak doku granülomları görülebilmektedir (19,23).

Başlangıç döneminde tanı konulması zordur. Uzun zaman dilimine yayılmış sırt veya bel ağrısı, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi sistemik konstitüsyonel semptomlar yanında tüberküloz için predispozisyon oluşturacak durumların varlığı ön tanılar arasında tüberkülozu düşündürmelidir. Hastanın öyküsü alınırken daha önce tüberküloz geçirme öyküsü, çevresinde tüberkülozlu hasta olup olmadığı sorgulanmalıdır. Klinik şüphe yanında karakteristik radyolojik görüntülerin varlığı da tüberküloz tanısına yönlendirebilir. Tanı için Purified Protein Derivative (PPD) (Mantoux tuberculin) deri testi, tam kan sayımı, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) gibi hematolojik testler, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), interferon gama (IFN-g) salınım testleri kullanılmaktadır. Etiyolojik tanının konulması için enfekte dokudan bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonografi (USG) eşliğinde veya operasyon sırasında alınan kemik doku ve/veya apse örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik incelemesi gerekmektedir. Enfekte materyalin kültüründe *Mycobacterium*

tuberculosis'in üretilmesi tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Kültürde bakterinin üretilmesi, etkenin varlığı göstermek yanında antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının saptamasını da sağlamaktadır. Ancak kültür için bekleme süresinin uzun, duyarlılığının düşük olması nedeniyle, uygun tedavi başlamada gecikmeye neden olmaktadır. Kullanılan diğer tanı yöntemleri arasında örnek yaymasında ARB (Acide Resistant Bacilli) aranması için Ziehl – Neelsen ile boyama, histopatolojik incelemelerde klasik granülomların gösterilmesi, PZR gibi moleküler tanı testleri bulunmaktadır. Moleküler tanı testleri, hızlı ve güvenilir sonuç vermeleri açısından tercih edilmektedirler (2,11,18,23).

Spinal tüberküloz düşünülen hastalarda yapılacak nonin-vaziv testlerde, anemi, hipoproteinemi gibi kronik enfeksiyonda görülen bulgular saptanabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), genellikle 100 mm/s üzerinde bulunur ve iyileşme sürecinde düştüğü için tedaviye yanıtı izlemekte kullanılabilir. ESR, enfeksiyon belirteci olarak sensitiftir ancak spesifik değildir. C Reaktif Protein (CRP) genellikle normal veya hafif yükselmiş bulunurken beyaz küre birçok hastada normal sınırlardadır (3,23,27).

M. tuberculosis enfeksiyonunun tanısında kullanılan Mantoux test veya Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve Interferon Gama-salınım testleri (Interferon Gamma-Release Assays :IGRA) immünolojik temelli indirekt testlerdir. Tüberkülin Deri Testi, bireyin *M. tuberculosis* ile enfekte olup olmadığını göstermektedir. Test, PPD'nin intradermal uygulanmasından 48-72 saat sonra ciltte oluşan endürasyonun ölçümü ile değerlendirilmektedir. Tüberkülin deri testinin sensitivite ve spesifitesine göre pozitif reaksiyon için üç sınır değeri tanımlanmıştır. Beş milimetrelik endürasyon immünsüpresyonu olan hastalarda pozitif kabul edilmektedir. On-15 mm arasındaki endürasyon ülkemizde uygulanan BCG aşısına bağlı olarak değerlendirilmekte, 15 mm nin üzerindeki değerler ise basil ile enfekte olduğunu göstermektedir. Tüberkülin deri testini değerlendiren çalışmalarda TDT'nin pozitiflik oranı %10-83 arasında bulunmuştur. Ancak TDT, aktif ve latent tüberküloz enfeksiyonunu ayırt etmede yardımcı değildir (3,8,9,11,23,27).

Interferon Gama-salınım testleri (IGRA), tam kan örneklerinde, konakçının *M. tuberculosis* antijenlerine verdiği hücrel immün yanıtı saptamaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration: FDA) latent *M. tuberculosis* enfeksiyonunu saptamak

için QuantiFERON-TB Gold (*M. tuberculosis* antijenlerine karşı oluşan IFN-g düzeyini ölçer) ve T-SPOT.TB (*M. tuberculosis*'in ESAT-6 ve CFP10 antijenlerine karşı oluşan T hücre yanıtını ölçer) testlerini onaylamıştır. Pozitif IGRA testi, *M. tuberculosis* enfeksiyonu olduğunu göstermekte ancak TDT'de olduğu gibi latent ve aktif enfeksiyon ayırımını yapamamaktadır. Spinal tüberkülozlu hastalarda yayma ve klasik mikobakteri kültürünün kombinasyonunun sensitivitesi %30, IGRA testlerinin ise sensitivitesi %84, spesifitesi %95 olarak bildirilmiştir. Ancak yayma, kültür ve IGRA testleri birlikte kullanıldığında sensitivite % 88'lere çıkmaktadır. IGRA testlerinin diğer avantajı, doğal tüberküloz ve BCG'ye bağlı bağışıklığı ayırt etmesidir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, etkin tedavi alan spinal tüberkülozlu hastalarda IFN- γ yanıtının azaldığının saptanması, tüberküloz tedavisinin takibinde faydalı olacağını düşündürmektedir.

TDT ve IGRA testleri, klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, tanı açısından klinisyene önemli destek sağlamaktadır (3,8,9,11,23,27). Spinal tüberküloz tanısını kesinleştirmek için doku örneği alınmalı, örnekten mikrobiyolojik ve patolojik inceleme yapılmalıdır. Kemik lezyonu ulaşılacak yerdeyse BT eşliğinde perkütan iğne aspirasyonu ve/veya biyopsi ile veya operasyonda doku örneği alınabilir. Mikrobiyolojik olarak materyalden yapılan yaymada basilin görülmesi, kültürde üretilmesi, antibiyotik duyarlılığının çalışılması, moleküler yöntemlerle etken araştırılması, patolojik incelemelerde tüberküloz ile uyumlu bulguların varlığı kesin tanı koydurur. Ekstrapulmoner tutulumlarda, pulmoner tüberkülozun aksine basil miktarı daha azdır. Batırel ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada basilin olguların yaklaşık % 41'inde saptandığı bildirilmiştir (5). Mikobakteri kültürü için kullanılan Löwenstein-Jensen ve Middlebrook 7H11 gibi katı besiyerlerinde 3-8 haftalık, Middlebrook 7H12 gibi sıvı besiyerinde yayma pozitif örneklerin 10 gün, yayma negatif örneklerin 20 gün inkübasyonu gerekmektedir. Yaygın olarak kullanılan florometrik (BACTEC mycobacterial growth indicator tube (MGIT) metodunda otomatize besiyeri sistemlerinde üreme süresi 1-3 hafta arasındadır. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT), klinik örneklerde *M. Tuberculosis*'in direkt saptanmasını sağlayan bir diğer yöntemdir. FDA tarafından onaylanan otomatize Xpert MTB/RIF testinin uygulanması kolaydır ve 100 dakika gibi bir sürede hızlı sonuç vermektedir. Bu moleküler testte RT-PZR ile *M. tuberculosis* geni ve aynı zamanda

Rifampisin (RIF) direnci saptanmaktadır. Balgam yaymasındaki basilin saptanmasında sensitivite ve spesifitesi yüksektir, ancak solunum materyali dışında bu testin verimliliğinin değişken olduğu belirtilmektedir. Bu testin yeni bir versiyonu olan Xpert MTB/RIF Ultra Assay ile yayma negatif-kültür pozitif balgam örneklerinde sensitivitenin yaklaşık %15 arttığı, balgam dışındaki örneklerde de verimliliğinin de artmış olabileceği düşünülmektedir. Nükleik asit amplifikasyon testleri tüberküloz tanısında, klinik tanı, pozitif yayma ve kültürün yerini almaz ancak bunların tamamlayıcısı olarak değerlendirilmektedir. Patolojik incelemelerle kesin tanı konulan spinal tüberkülozlu hasta oranı yaklaşık %60'tır. Patolojik incelemede kazeifikasyon nekrozu, epitelooid hücre granülomları, Langhans dev hücreleri ve granülom çevresinde lenfositik infiltrasyonun görülmesi tüberkülozun klasik histolojik bulgularıdır. Yalancı negatif sonuçlar olabileceği için spinal tüberküloz tanısı klinik ve radyolojik bulgulara göre konulmalıdır (3,8,9,11,17,21,23,27,28).

Direkt grafinin en önemli dezavantajı spinal tüberkülozun erken tanısında bir rolü olmamasıdır. Hastalık ilerledikçe vertebrada oluşan anatomik bozukluklar direkt grafi ile gözlenebilir. İlk radyolojik bulgu vertebra korpusunu etkileyen osteoporozdur. Osteoporozun görülmesi için kemik mineral dansitesinde en az %30 azalma olmalıdır. Hastalık ilerledikçe osteoliz gelişir, vertebral endplateletler etkilenir, disk aralığında daralma, vertebra korpusunun anatomik yapısının bozulması, kemik destrüksiyonu, anterior bölgede kamalaşma ve çökme ile daha geç dönemlerde kifoz gelişimi, instabilite görülebilir. Anterior tipte lezyonda, tüberkülozun granülasyon dokusu ve nekrotik materyal paravertebral apse oluşumuna neden olur ve apseler direkt grafide, vertebraya komşu bölgelerde yumuşak doku gölgesi şeklinde görülebilir. Retrofaringeal apse varlığında, servikal bölgenin ön arka grafisinde üst mediastende genişleme, yan grafide trakeanın öne kayması, prevertebral yumuşak doku görünümünde genişleme tanıyı düşündürmesi açısından önemli bulgulardır. Torakal bölgede gelişen apse, direkt grafide kuş yuvası görünümü olarak tanımlanan fuziform veya yuvarlak daha yoğun dansiteli gölge olarak görülebilir. Apsenin, vertebra ön kesiminde erozyona neden olması sonucunda anevrizmal fenomen olarak adlandırılan görüntü ortaya çıkabilir. Vertebra korpusun merkezinde oluşan lezyonlarda korpusta destrüksiyon ve çökme ön plandadır. Eğer olaya posterior ark katılırsa, pediküler ve laminer destrüksiyon, yanında kostalarda olaya katılır ve

apse paraspinal bölgede geniş kitle görünümü oluşturur. Apse içinde kalsifikasyon varlığı spinal tüberküloz tanısı için önemli bir bulgudur. Ancak direkt grafilerde spinal kord basısı, yumuşak doku tutulumu, apse ve yaygınlığını değerlendirmek çok zordur. Spinal tüberkülozlu hastalarda eşlik eden akciğer tüberkülozu sık görülür. Osteoartiküler tüberkülozu olan hastaların %50-75'inde, spinal tüberkülozlu hastaların da %67'sinde akciğerde primer lezyon veya geçirilmiş akciğer tüberkülozu öyküsü olabilir. Bu nedenle akciğer grafisi de mutlaka görülmelidir (2,6,11).

Bilgisayarlı Tomografi (BT), oluşan patolojik değişiklikleri direkt grafiye göre çok daha erken göstermektedir. Kemik destrüksiyonunu, posterior vertebra tutulumunu, eklem patolojilerini, eklem tutulumunu ve bölgesel stabilitenin boyutunu göstermesi açısından BT çok faydalıdır. Tomografi ile kemik destrüksiyonunun dört tipi daha iyi gösterilmekte olup sıklık sırasına göre; %47 fragmenter, %34 osteolitik, %10 lokalize ve sklerotik, %30 subperiostal olarak bildirilmektedir. Diğer bulgular arasında yumuşak doku tutulumu ve paraspinal apseler sayılabilir. Yumuşak doku apselerinin şeklini, boyutunu, spinal tüberküloz tanısında diagnostik olan apse içindeki kalsifikasyonu veya kemik parçaları içeren epidural lezyonları tanımlamada daha etkindir. Ayrıca tanıda önemli yeri olan BT eşliğinde perkütan biyopsi konusunda da oldukça değerlidir. Eksik yönü ise hastalığın epidural yayılımını ve sinirsel yapılar üzerindeki etkisini tanımlayamamasıdır (2,11,18,23).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), spinal tüberküloz tanısında, direkt grafiden daha duyarlı, BT'den daha spesifiktir. Birçok görüntüleme yöntemine göre MRG'nin kemik ve yumuşak dokular için kontrast rezolüsyonu daha iyidir ve birden fazla düzlemde doğrudan görüntüleme yapılabilir. Bu nedenle MRG sinir ve yumuşak dokuyu ayrıntılı görüntülemek ve erken dönemde oluşan patolojik değişiklikleri saptamak açısından avantaj sağlamaktadır. Spinal tüberkülozda saptanan tipik MRG bulguları arasında, korpusta ödem, vertebra end-plateletindeki lezyonlar, diskteki patolojik değişimler, vertebra korpusunun anterior tutulumu, iki veya daha fazla komşu vertebra korpusunu da içeren tutulum, destrüksiyon, kollaps, spinal deformiteler bulunmaktadır. Yumuşak doku tutulumu kapsamında da prevertebral, paravertebral, epidural apseler, kalsifikasyonlar, paraspinal apselerin subligamantal yayılımı ve oluşturduğu intramedüller basılar, spinal kord kavitesi, spinal kord

ödemi gösterilebilir. Ayrıca, kontrast madde verildikten sonra çekilen MRG ile intramedüller veya ekstramedüller tüberküloz gösterilmekte, granülasyon dokusu ile soğuk apse, tüberküloz ile diğer etkenlere bağlı spondilodiskitin ayırımı yapılabilmektedir. Tüm vertebranın taranması ile atlayan lezyonlar saptanabilir. Altı-sekiz hafta civarındaki erken takip döneminde tedaviye radyolojik yanıtı gösterebilir (2,11,18,23).

Anterior spinal tüberküloz ve spinal tüberküloza bağlı gelişen parapleji için klinik tablo ve BT ve MRG ile radyolojik görüntüleme yöntemleriyle elde edilen bulgulara dayanarak sınıflandırmalar yapılmıştır. En sık kullanılan ve Kumar tarafından yapılmış olan sınıflandırmada anterior spinal tüberküloz, beş evreye ayrılmaktadır (Tablo I). Anterior spinal tüberkülozun evreleri, kemik tutulumunu ve deformitenin derecesini gösterirken, parapleji dereceleri (Tablo II) omurilik basısının şiddetini göstermektedir. Bu sınıflandırmaların yapılmasının amacı spinal kordda oluşan basının derecesini saptamak ve cerrahi girişim gerekliliği açısından hastalığın ciddiyetini değerlendirmektir (4,18).

Nükleer görüntüleme yöntemlerinden sintigrafide spinal tüberküloz için patognomonik bulgu yoktur. Positron Emisyon Tomography (PET), BT ve MRG ile karşılaştırıldığında, hastalık aktivitesinin gerçek zamanlı değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Kemik taraması, metastatik lezyonların ayırımında faydalı olabilir ancak spinal enfeksiyon ve maligniteyi ayırt etmede radyolojik görüntüleme yöntemleri, histopatolojik inceleme ile desteklenmelidir (11,23).

Pyojen spondilit, bruselloza bağlı spondilit, sarkoidoz, metastaz, multiple myeloma ve lenfoma gibi birçok has-

talığın spinal tüberküloz ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Brusellaya bağlı spondilitin radyolojik bulgularında tanımlanan farklılıklar, disk aralığının tutulumu, paraspinal yumuşak doku görünümünün daha minimal olması ve gibbus deformitesinin olmamasıdır. Pyojenik tutulumda, intervertebral disk dejenerasyonu daha fazladır, kemik tutulumu azdır, daha çok lomber ve servikal bölgeyi tutmaktadır (11).

Spinal tüberküloz tedavisinin hedefleri, enfeksiyonu tamamen ortadan kaldırmak, nörolojik komplikasyonları ve spinal deformiteleri önlemek veya sinirlere olan basıyı kaldırmak, instabiliteyi ve spinal deformiteyi tedavi etmek, hastanın günlük aktivitelerine en kısa sürede dönmelerini sağlamaktır (3,27).

Spinal tüberkülozun konservatif tedavisi kapsamında; anti-tüberküloz tedavinin başlanması, fazla ağrı, omurga stabilitesinde bozulma riski varsa aktivitenin sınırlandırılması, korse ile immobilizasyon gibi destek tedavilerinin önerilmesi sayılabilir. Hasta, periyodik olarak klinik, radyolojik ve kan tetkikleri ile değerlendirilmeli, hastalık iyileştikten ve tedavi sonlandırıldıktan sonra muhtemel relapslar açısından kontrole çağırılmalıdır (15,24,27).

Konservatif tedavinin başarılı olması için enfeksiyon tanısı erken konulmalı, tanı mikrobiyolojik olarak kesinleştirildikten sonra ilaç duyarlılığı saptanmalı, spinal deformite oluşmadan önce tedavi başlanmalıdır. Spinal tüberküloz tedavisi her hasta için özel olmalıdır (10,15). Antitüberküloz tedavi, spinal tüberküloz tedavisi için de altın standarttır. Hastalığın erken dönemlerinde başlanması hastalığın klinik seyrinin olumlu olmasını sağlar. Anti-tüberküloz tedavi birden fazla ilaç içeren şemalardan oluşmalı, aralık verilmeden uzun bir süre kullanıl-

Tablo I: Anterior spinal tüberkülozun dönemleri

Dönem	Tanım	Klinik ve Radyolojik Özellikler	Olağan Süre
I	Yerleşme dönemi, başlangıç dönemi veya destrüksiyon öncesi dönem	Sırtta kas ağrısı ile birlikte şiddetli olmayan ağrı Omurgada düzleşme veya omurga kavisinin kaybı	> 3 ay
II	Erken destrüksiyon dönemi	Disk aralığında daralma, paradiskal erozyon, <10° (K1) kifoz	2-4 ay
III	İleri destrüksiyon ve kollaps dönemi	İki veya daha fazla vertebranın tutulduğu kollaps. 11° (K2) kifoz veya gibbus >60° (K3)	3-9 ay
IV	Nörolojik tutulum dönemi	Dönem III veya paraplejinin dört seviyesinin olduğu IV dönem	Değişken
V	Kalıcı deformite aşaması ve sonrası	K1, K2, K3 kifoz, hastalık aktivitesi lokal, reaktif olmuş veya iyileşmiş	>3-5 yıl

Tablo II: Spinal tüberkülozda parapleji sınıflaması

Paraplejinin düzeyi	Şikayetler/Semptomlar		Muayene/Nörolojik Defisit		
	Güçsüzlük	Yürüme	Motor	Sensoryal	Otonomik
1	İhmal edilebilir veya ekzersiz sonrası ortaya çıkan güçsüzlük	Destek olmadan yürüyebiliyor	Ekstansör plantar ± ayak bileğinde canlı refleksler, kas gücü IV ila V	Yok	Yok
2	Hafif veya güçsüzlük hissediyor	Destek ile yürüyebiliyor	Motor güçsüzlük, canlı tendon refleksleri sürekli devam eden kas klonusu, kas gücü III	Azalmış duyu veya parestezi	Yok
3	Orta veya halsizlik daha belirgin	Yürüyemiyor Yatağa bağımlı bacaklarını hareket ettiriyor	Canlı tendon refleksleri, sürekli kas klonusu, Kas gücü I ila II	Hipoestetik veya anestetik bölümler	Olabilir
4	Şiddetli veya Tam Gücün ve kontrolün kaybı	Yatakta bile bacaklarını hareket ettiremiyor	Ekstansiyonda parapleji Kas gücü 0 Fleksiyonda parapleji Kas gücü 0 Flask paralizi	Tam kayıp	Mesane ve bağırsak kontrolünün tam kaybı ve inkontinans

malıdır. Optimal tedavi süresi için farklı görüşler bulunmakla birlikte tedavi süresinin 6 ila 18 ay arasında olması gerektiği belirtilmektedir (3,10,21,24).

Tanı doğru bir şekilde formüle edildiğinde tedaviye başlanmalıdır. Tedavi, akciğer tüberkülozunda kullanılan standart anti-tüberküloz ilaçları içerir (Tablo III). DSÖ, ilaç direnci olmayan olgularda başlangıç döneminde 2 ay birinci seçenek ilaçlardan izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (ETM) ile dördü tedavi, sonrasında izoniazid (INH) ve rifampisin (RIF) ile 10 aylık ikili idame tedavisi önermektedir. Amaç, dört ilacın kullanıldığı iki aylık yoğun tedavi aşamasında bakteri yükünü hızla azaltmak ve devam aşamasında nüks etme riskini azaltmaktır. Ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Daire Başkanlığı tarafından hazırlanan Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberinde kemik-eklem tüberkülozunda standart ilaç rejimi ile 9 aylık tedavi önerilmektedir (25). Birinci seçenek antitüberküloz ilaçların kemik dokuya geçişinin iyi olduğu ve önerilen bu ilaç tedavisi ile iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Tedaviye uyumsuzluk ve dünyada da gelişen ilaç direnci nedeniyle tedavi başarısızlığı görüle-

bilmektedir. Dolayısıyla, anti-tüberküloz tedaviye başlamadan önce ilk izole edilen *M. Tuberculosis* suşunun duyarlılığını bilmek ve tedaviyi buna göre düzenlenmek çok önemlidir. Ayrıca hastaya da tedaviye uyum konusunda eğitim verilmesi gereklidir. Dirençli veya sonradan direnç kazanan basillerin saptanması durumunda tedavi tekrar gözden geçirilmeli ve uzmanına danışarak ikinci seçenek ilaçlarla (sikloserin, Etionamid, Amikasin/Kanamisin, Kapreomisin, Paraaminosalisilik asit (PAS), Levofloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin) tedavi yeniden düzenlenmelidir (3,7,12,15,21,24,27).

Spinal tüberkülozda tedavi süresi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Amerikan Toraks Derneği (The American Thoracic Society (ATS) ve Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (Center for Disease Control (CDC), komplikasyonsuz spinal tüberkülozda etken duyarlı ise erişkinlerde tedavi süresini 6-9 ay, çocuklarda ise 12 ay önermektedir. Avustralya'nın Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi (National Health and Medical Research Council, NHMRC) cerrahi ile birlikte 6 aylık antitüberküloz tedavisinin 9 aylık tedavi kadar etkin olduğunu bildirmektedir. Ancak Jain 6 aylık tedavi ile relaps oran-

Tablo III: Birinci seçenek anti-mikobakteriyel ilaçlar ve dozları (3,9,25,27).

İlaç		Günlük Doz	Maksimum Doz
İzoniazid	Yetişkin	5 mg/kg	300 mg
	Çocuk	10-15 mg/kg	300 mg
Rifampin	Yetişkin	10 mg/kg	600 mg
	Çocuk	10-20 mg/kg	600 mg
Pirazinamid	Yetişkin	40-55 kg ise 18.2-25 mg/kg	1000 mg
		56-75 kg ise 20-26.8 mg/kg	1500 mg
		76-90 kg ise 22.2-26.3 mg/kg	2000 mg
Etambutol	Yetişkin	40-55 kg ise 14.5-20 mg/kg	800 mg
		56-75 kg ise 16-21.4 mg/kg	1200 mg
		76-90 kg ise 17.8-21.1 mg/kg	1600 mg
		Çocuk	15-30 mg/kg
Rifabutin	Yetişkin	5 mg/kg	300 mg
	Çocuk	Uygun doz bilinmiyor	
Streptomisin	Yetişkin	1g	1 g

larının yüksek olduğunu, tedavinin 9 aya tamamlanması gerektiğini belirtmiştir (13). Gopalaswamy ve arkadaşları ise tedavi süresinin 6-9 ay olabileceğini, rifampinin olmadığı bir şema uygulanacaksa sürenin 18 aya uzatılabileceğini, komplikasyonu olmayan ve tedaviye cevabın değerlendirilemeyen hastalarda sürenin 12 ay olabileceğini bildirmişler (12). Sharma ve Basit de antitüberküloz tedaviyi 18 ay uyguladıklarını ve konservatif tedavi ile spinal tüberkülozda %80 oranında nörolojik iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (24).

Jain ve arkadaşları, 8 aylık antitüberküloz ilaç tedavisinin sonunda olguların sadece %35,2'sinde MRG ile vertebral lezyonlarda iyileşme bulgularının görüldüğünü bildirmişler (14). Bu nedenle Pandita ve arkadaşları, tedavi süresine klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüler değerlendirilerek hasta özelinde karar verilmesi gerektiğini belirtmekte ve özellikle spinal tüberküloz ile ilgili Hindistan Sağlık Bakanlığının Merkez Tüberküloz Birimi tarafından 2016 yılında yapılan bir dizi öneriye atıf yapmaktadır. Bu önerilere göre yaklaşık her 3 ayda bir seri röntgen çekirilmeli, klinik yanıtı göre MRG, 6, 9, 12 ve 18. aylarda tekrarlanmalı ve radyolojik bulgular klinik yanıt ile birlikte değerlendirilmelidir. Takiplerin toplam iki yıl boyunca yaklaşık 6 ayda bir yapılması önerilmektedir. Güvenilir belirteçlerin yokluğunda klinik yanıtın takip edilmesi çok önemlidir. İnflamasyon belirteçlerde seri bir azalma yanında ağrının azalması, ateş, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomların düzelmesi, iştahın artması ve kilo alınması, omurga hareketlerinde düzelme klinik

yanıt olarak değerlendirilmektedir. Direkt grafide, endplatelerin iyi tanımlanır hale gelmesi, kemikteki erime, skleroz, kemik füzyonu gibi bulgularda düzelme, MRG da kemik bulgularının düzelmesi, apselerin rezorpsiyonu enfeksiyonun iyileştiğini gösteren bulgulardır (20).

Antitüberküloz tedavi spinal tüberküloz tedavisinin temelini oluşturmakta ve hastaların çoğunda medikal tedaviye iyi yanıt alınmaktadır. Ancak nörolojik defisit ile ilerleme riski, instabilite, deformite, medikal tedaviye yanıtızsızlık gibi durumlarda cerrahi tedavi gerekmektedir. Çeşitli çalışmalarda tanımlanan cerrahi endikasyonlar arasında, konservatif tedaviye yanıt vermeyen şiddetli sırt ağrısı ve/veya radiküler ağrı, spinal kord basısına bağlı nörolojik defisit gelişmesi, 30° üzerinde kifoz, instabilite ile birlikte spinal deformite, antitüberküloz tedaviye cevapsızlık, büyük paraspinal apseler ve tekrarlandığı halde tanısız olmayan biyopsiler bulunmaktadır (1,7,15,27).

KAYNAKLAR

1. Abu SU, Kollannur LJ, Sreenath K: Postoperative outcome in thoracolumbar spinal tuberculosis: A retrospective study. *Int J Res Med Sci* 8(9):1-4, 2020
2. Ansari S, Amanullah MF, Ahmad K, Rauniyar RK: Pott's spine: Diagnostic imaging modalities and technology advancements. *N Am J Med Sci* 5(7):404-411, 2013
3. Apostolou T, Givissis P, Chatziprodromidou I, Pinto I, Tagalidis L, Savvidis P: Spinal tuberculosis. *Int J Orthop* 2(2):232-237, 2015

4. Baranowska A, Baranowski P, Baranowska J, Plusa T: Spinal tuberculosis - A case report. *Clin Surg* 5:3002, 2020
5. Batirel A, Erdem H, Sengoz G, Pehlivanoglu F, Ramosaco E, Gülsün S, Tekin R, Mete B, Balkan II, Sevgi DY, Giannitsioti E, Fragou A, Kaya S, Cetin B, Oktenoglu T, Celik AD, Karaca B, Horasan ES, Ulug M, Senbayrak S, Kaya S, Arslanalp E, Hasbun R, Ates-Guler S, Willke A, Senol S, Inan D, Güclü E, Ertem GT, Koc MM, Tasbakan M, Ocal G, Kocagoz S, Kusoglu H, Güven T, Baran AI, Dede B, Karadag FY, Yilmaz H, Aslan G, Al-Gallad DA, Cesur S, El-Sokkary R, Sirmatel F, Savasci U, Karahmetoglu G, Vahaboglu H: The course of spinal tuberculosis (Pott disease): Results of the multinational, multicentre Backbone-2 study. *Clin Microbiol Infect* (11):1008.e9-1008.e18, 2015
6. Batún-Garrido JA, Salas-Magaña M, García-Padrón OA, Valencia-Serrano N: Two cases of tuberculous spondylodiscitis: A rare manifestation of extrapulmonary tuberculosis. *Quant Imaging Med Surg* 7(1):132-137, 2017
7. Bodapati PC, Vemula RC, Mohammad AA, Mohan A: Outcome and management of spinal tuberculosis according to severity at a tertiary referral center. *Asian J Neurosurg* 12:441-446, 2017
8. Delogu G, Zumbo A, Fadda G: Microbiological and immunological diagnosis of tuberculous spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16 Suppl 2:73-78, 2012
9. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW: Mycobacterium tuberculosis. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (ed), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier, 2020:2985-3021
10. Flamerz BM, Faraj MK, Ibrahim AH: Conservative treatment of tuberculosis of the spine in patients with no neurological deficits. *Al-kindy College Med J* 14(2):54-63, 2018
11. Garg RK, Somvanshi DS: Spinal tuberculosis: A review. *J Spinal Cord Med* 34(5):440-454, 2011
12. Gopaldaswamy R, Dusthacker VNA, Kannayan S, Subbian S: Extrapulmonary tuberculosis-an update on the diagnosis, treatment and drug resistance. *J Respir* 1:141-164, 2021
13. Jain AK: Tuberculosis of the spine: A fresh look at an old disease. *J Bone Joint Surg Br* 92(7):905-913, 2010
14. Jain AK, Srivastava A, Saini NS, Dhammi IK, Sreenivasan R, Kumar S: Efficacy of extended DOTS category I chemotherapy in spinal tuberculosis based on MRI-based healed status. *Indian J Orthop* 46(6):633-639, 2012
15. Kakadiya G, Soni Y, Saindane K, Gohil K, Chaudhary K, Shakya A: Conservative management of thoracolumbar spinal tuberculosis in the tertiary care hospital of India. *Back Bone Spine J* 2(1):12-18, 2021
16. Kayabaş Ü, Altunışık Toplu S: Akciğer dışı tüberküloz. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed), *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2017:827-835
17. Medscape [database online] Hidalgo JA, Pott Disease (Tuberculous [TB] Spondylitis) This topic last updated: Feb 18, 2022 <https://emedicine.medscape.com/article/226141-overview>
18. Öztürk AM, Yener C, Taşbakan Işıkgöz M: Current concepts on spinal tuberculosis. *J Turk Spinal Surg* 31(1):60-63, 2020
19. Pande KC, Babhulkar SS: Atypical spinal tuberculosis. *Clin Orthop Relat Res* 398:67-74, 2002
20. Pandita A, Madhuripan N, Pandita S, Hurtado RM: Challenges and controversies in the treatment of spinal tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 19:100151, 2020
21. Patel R, Gannamani V, Shay E, Alcid D: Spinal tuberculosis and cold abscess without known primary disease: Case report and review of the literature. *Case Rep Infect Dis* 2016:1780153, 2016
22. Polley P, Dunn R: Noncontiguous spinal tuberculosis: Incidence and management. *Eur Spine J* 18(8):1096-1101, 2009
23. Rajasekaran S, Soundararajan DCR, Shetty AP, Kanna RM: Spinal tuberculosis: Current concepts. *Global Spine J* 8(4 Suppl):96S-108S, 2018
24. Sharma R, Basit MA: Comparison of surgical and conservative treatment for spinal tuberculosis. *J Med Sci Clin Res* 7(10):59-62, 2019
25. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Daire Başkanlığı Tüberküloz_Tanı ve Tedavi Rehberi Available at: (https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/dosya/rehbeler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf) Accessed October 2, 2023.
26. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Daire Başkanlığı Türkiye'de Verem Savaşı Raporu 2022 Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2020_Raporu.pdf Accessed September 7, 2023.

27. Trecarichi EM, Di Meco E, Mazzotta V, Fantoni M: Tuberculous spondylodiscitis: Epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. Eur Rev Med Pharmacol Sci 16 Suppl 2:58-72, 2012
28. Up to Date [database online] Stout J, Bone and joint tuberculosis. Literature review current through: Aug 2023. This topic last updated: Jun 27, 2022. https://www.uptodate.com/contents/bone-and-joint-tuberculosis?search=extrapulmonary%20tuberculosis%20osteoart%C4%B1cular&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10
29. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2022, Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>. Accessed September 7, 2023.
30. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2022 Tuberculosis profile: Türkiye, Available at: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22TR%22 Accessed September 7, 2023.