



**Republika e Kosovës**

**Republika Kosova – Republic of Kosovo**

***Qeveria – Vlada – Government***

**Ministria e Shëndetësisë – Ministarstvo Zdravstva – Ministry of Health**

# **DIAGNOSTIFIKIMI DHE MENAXHIMI I TUBERKULOZIT EKSTRAPULMONAR**

## **UDHËRRËFYES KLINIK**

## **Diagnostifikimi dhe menaxhimi i tuberkulozit ekstrapulmonar**

### **Këshilli Kosovar për udhërrëfyes dhe protokole klinike:**

1. Prof. Ass. Dr. Valdet Hashani – Kryesues
2. Prof. Dr. Salih Ahmeti – Anëtar
3. Prof. Ass. Dr. Shemsedin Sadiku – Anëtar
4. Prof. Dr. Lul Raka – Anëtar
5. Dr. Albana Morina – Anëtar
6. Dr. Teuta Qilerxhiu – Anëtar
7. Z. Mentor Sadiku – Anëtar
8. Mr. Ph. Furtuna Thaqi – Anëtar
9. Dr. Nora Krasniqi – Anëtar
10. Dr. Faik Shatri – Anëtar
11. Z. Ylli Hoti – Anëtar

### **Komisioni për vlerësimin e metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike:**

1. Prof. Asoc. Dr. Merita Berisha – Kryesuese
2. Prof. Ass. Dr. Shaip Krasniqi – Anëtar
3. Dr. Merita Vuthaj – Anëtar
4. Prof. Ass. Dr. Valbona Zhjeqi – Anëtar
5. Prof. Ass. Dr. Labinot Shahini – Anëtar

### **Grupi punues:**

1. Dr. MSc. Majlinda Balaj – Kryesuese
2. Dr. MSc. Gazmend Zhuri – Anëtar
3. Dr. Merkur Dobroshti – Anëtar
4. Dr. Miloreta Tolaj-Avdiu – Anëtar
5. Dr. Florina Grezda – Anëtar

## **Përmbajtja:**

|     |                                                                                                       |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.  | Hyrje                                                                                                 | 4  |
| 2.  | Qëllimi dhe fokusimi .....                                                                            | 5  |
| 2.1 | Definicioni .....                                                                                     | 5  |
| 2.2 | Epidemiologjia .....                                                                                  | 5  |
| 2.3 | Popullata e caktuar .....                                                                             | 6  |
| 2.4 | Dedikimi i udhërrëfyesit .....                                                                        | 6  |
| 3.  | Metodologjia .....                                                                                    | 7  |
| 3.1 | Burimet e financimit .....                                                                            | 8  |
| 3.2 | Rishqyrtimi i jashtëm dhe procesi i konsultimit: .....                                                | 8  |
| 3.3 | Plani për kohën e revidimit dhe përditësimit .....                                                    | 8  |
| 4.  | Rekomandimet .....                                                                                    | 9  |
| 5.  | Pyetjet mjekësore / shëndetësore .....                                                                | 11 |
| 6.  | Diagnostifikimi i TB extrapulmonare: shenjat klinike, simptomat dhe faktorët e riskut                 | 12 |
| 6.1 | Pyetja shëndetësore .....                                                                             | 12 |
| 6.2 | Shenjat dhe simptomat e përgjithshme .....                                                            | 12 |
| 6.3 | Shenjat dhe simptomat specifike .....                                                                 | 12 |
| 6.4 | Diagnostifikimi i TB ekstrapulmonarë: Testet laboratorike .....                                       | 15 |
| 6.5 | Trajtimi i tuberkulozit ekstrapulmonar-kohëzgjatja e trajtimit .....                                  | 20 |
| 6.6 | Përdorimi i kortikosteroideve si terapi shtesë në trajtimin e tuberkulozit ekstrapulmonar aktiv ..... | 24 |
| 6.7 | Përdorimi i terapisë kirurgjikale tek rastet me TB ekstrapulmonar .....                               | 24 |
| 6.8 | Edukimi shëndetësor .....                                                                             | 24 |
| 7.  | Shtojca .....                                                                                         | 25 |
| 7.1 | Grupi punues për adaptimin e UK-së .....                                                              | 25 |
| 7.2 | Deklarata e konfliktit të interesit .....                                                             | 25 |
| 7.3 | Procesi i adaptimit .....                                                                             | 25 |
| 8.  | Shkurtesat dhe akronimet .....                                                                        | 26 |
| 9.  | Referencat: .....                                                                                     | 27 |

# 1. Hyrje

Tuberkulozi është sëmundje infektive e shkaktuar nga një grup i bakterieve të quajtur *Mycobacterium tuberculosis*.

Tuberkulozi zakonisht prek mushkëritë (TB pulmonare) por ajo mund të shkaktojë sëmundje në çdo organ tjetër të organizmit (TB ekstrapulmonare), pra është sëmundje multisistemike që prek pothuajse të gjitha organet, përjashtuar këtu thonjt dhe flokët.

Sipas OBSH-së, tuberkulozi është ndër 10 shkaktarët kryesor të vdekjeve në botë në vitin 2018. Tuberkulozi është vrasësi kryesor i personave HIV pozitiv e poashtu shkaktar i vdekjeve nga TB rezistent.

Në vitin 2017 janë regjistruar rreth 10 milion raste të reja të TB në botë, nga këto 5.8 milion ishin meshkuj, 3.2 milion femra dhe 1 milion fëmijë.

OBSH ka njohur TB si problem Global dhe kur flitet për TB mendohet kryesisht për TB pulmonar si problem i shëndetit publik, duke marrë parasysh mundësinë e përhapjes përmes kontaktit direkt, kollitjes, tështitjes etj.

## 2. Qëllimi dhe fokusimi

Me këtë udhërrëfyes synohet të arrihen praktikat më të mira klinike bazuar në evidenca shkencore si:

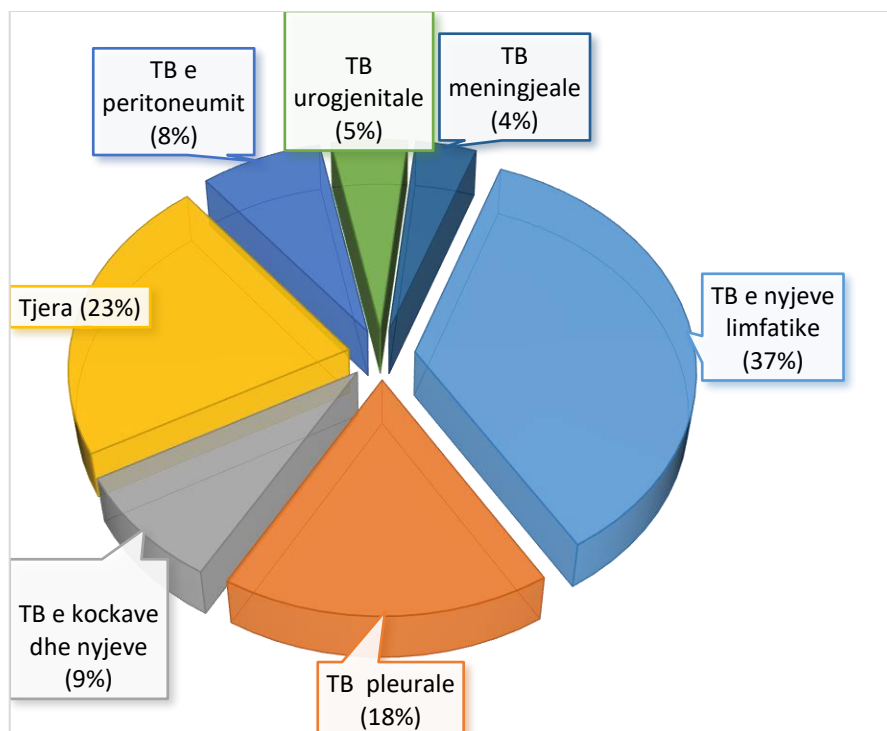
- ofrimi i këshillave praktike për TB;
- bazuar në publikimet më të mira dhe konsensuset e ekspertëve;
- marrjen parasysh të “zgjedhjes” nga pacienti dhe vendimmarrjen e tij pas informimit;
- përcaktimin e përbërësve kryesor të ofrimit të kujdesit për TB si: diagnostikimi dhe menaxhimi i TB ekstrapulmonar;
- fragmente nga ky udhërrëfyes mund të përdoren edhe për Audit klinik;

### 2.1 Definicioni

Sipas klasifikimit të OBSH-së, TB ekstrapulmonar definohet si infeksion me M. tuberculosis e cila prek të gjitha indet dhe organet jashtë parenhimës mushkërore.

### 2.2 Epidemiologjia

Në përgjithësi, nga të gjitha rastet e TB-së, TBEP përfshin 20-25% të rasteve. Në Kosovë nga numri i përgjithshëm me tuberkulozë, nga 3744 të sëmurëve me TB gjatë periudhës 2014-2018, 2749 (73%) raste janë pulmonare, kurse 999 raste (27%) janë ekstrapulmonare. Analizuar sipas viteve shihet dominim i rasteve pulmonare në krahasim me ato ekstrapulmonare.



Grafikoni nr.1 – Epidemiologjia

### **2.3 Popullata e caktuar**

Popullatë e caktuar në këtë UK janë të sëmurët e rritur (mbi 15 vjeç) me përhapje të tuberkulozit jashtë mushkërive.

Grupet e riskut si: personat me HIV-AIDS, personat që përdorin imunosupresiv, personat me sëmundje kronike, të burgosurit, të pastrehët, përdoruesit e alkoolit dhe drogave.

### **2.4 Dedikimi i udhërrëfyesit**

Ky udhërrëfyes i dedikohet: punëtorëve shëndetësor të fushave specifike- specialistëve shëndetësorë (Pulmolog, Ortoped, Infektolog, Internist, Mjekët familjar si dhe të gjitha grupet profesionale relevante), pacientëve, Institucioneve shëndetësore si: IKSHP, MSH, QKUK, Spitalet regjionale, QMF, OJQ.

### 3. Metodologjia

Ky UK është hartuar sipas metodologjisë ADAPTE. Grupi për përshtatjen e udhërrëfyesit është emëruar me vendim të Ministrit me përbërje prej pesë anëtarësh për të cilët janë hartuar detyrat e punës bazuar në përgjegjësitë e përcaktuara.

Të gjithë anëtarët e grupit punues janë trajnuar për hartim të udhërrëfyesve klinik dhe kanë ekspertizë profesionale për hartimin e udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike. Analiza, përzgjedhja e evidencave, interpretimi dhe formulimi i rekomandimeve është bërë përmes koncenzusit të Grupit për Adaptimin e Udhërrëfyesit (GAU). Fuqia e rekomandimeve është bazuar në cilësinë e dëshmive, ekuilibrin në mes të efekteve të dëshirueshme dhe të padëshirueshme dhe kostos, sipas fuqisë së rekomandimit dhe nivelit të evidencës të WHO dhe GRADE. Drafti final i udhërrëfyesit i është dërguar për rishikim ekspertëve të jashtëm si dhe është marrë opinioni i pacientit me tuberkulozë ekstrapulmonare. GAU është përgjigjur në të gjitha komentet e pranuar nga të lart përmendurit, dhe UK është publikuar në faqen e Ministrisë së Shëndetësisë në kohëzgjatje prej një muaji. Duke qenë të vetëdijshëm që ky UK me kalimin e kohës duhet të ndryshohet, ne kemi parë të arsyeshme rishikimin e tij në një periudhë të ardhshme brenda 5 viteve. Rishikimi mund të fillojë më herët nëse identifikohet ndonjë evidencë sinjifikante e cila ndikon në rekomandim.

Gjatë punës në përpilimin e UK janë shqyrtuar shumë Udhërrëfyes Klinik Praktik (UKP) kryesisht ndërkombëtar, të publikuar në 5 vitet e fundit (2015-2019): WHO, NICE (në gjuhën angleze), rreth diagnostikimit dhe menaxhimit të TB ekstrapulmonar. Kryesisht jemi bazuar në Udhërrëfyesit si më poshtë:

- “Tuberculosis-Prevention, diagnosis, management and service organisation” NICE NG33: January 2016;
- “British HIV Association Guidelines for the Management of the Tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2019 Interim update);
- “Official American Toracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children) January 2017” Clinical Infectious Diseases, Volume 63, Issue 7, 1 October 2016, Pages e147–e195, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
- “Canadian Tuberculosis Standards 7<sup>th</sup> Edition Chapt 7 Nonrespiratory Tuberculosis 2014”
- Index-TB Guidelines - *Guidelines on extra-pulmonary tuberculosis for India*;

Në këta udhërrëfyes kemi gjetur përgjigjet e pyetjeve tona dhe rekomandimet përkatëse si dhe kemi vlerësuar se mund të jenë të aplikueshme për vendin tonë.

Hulumtimi i literaturës: Fjalët kyçe “Guidelines”, “Tuberculosis”, “Extrapulmonary tuberculosis”.

Burimi i informacionit për përzgjedhjen e të dhënave ishin: MEDLINE/Pubmed dhe revistat online.

### **3.1 Burimet e financimit**

Hartimi i udhërrëfyesit është mbështetur nga MSH.

### **3.2 Rishqyrtimi i jashtëm dhe procesi i konsultimit:**

Drafti final i udhërrëfyesit, sipas procesit të përcaktuar është analizuar nga dy recenzentë: Dr. Sci. Izet Sadiku dhe Dr. Sci. Xhevat Kurhani

Drafti final i UK për menaxhimin e TBEP është dërguar për vlerësim edhe Shoqatës për mbrojtjen e të drejtave të pacientëve. Drafti final është publikuar në web faqe të Ministrisë së Shëndetësisë ku është dhënë mundësia e komentimit publik nga të gjitha grupet e interesit si dhe të gjithë shfrytëzuesit e udhërrëfyesit. Informatat kthyese dhe komentet janë analizuar nga grupi punues dhe bazuar në dëshmi janë përfshirë në draft final të dokumentit.

Formatimi/dizajni i këtij udhërrëfyesi është punuar nga MSc. Niman Bardhi, PhDc., Zyrtar për Cilësi dhe Siguri të Shërbimeve të Kujdesit Shëndetësor, MSh.

### **3.3 Plani për kohën e revidimit dhe përditësimit**

UK për menaxhimin e TBEP të revidohet dhe përditësohet pas 4 viteve. Procedura e revidimit përcaktohet nga MSH, ndërsa UK përditësohet në bazë të dëshmive të fundit të publikuara si dhe kërkesave dhe rekomandimeve nga përdoruesit e UK.

## 4. Rekomandimet

Tabela nr.1 - Klasifikimi i fuqisë së rekomandimeve dhe nivelit të evidencave sipas GRADE

| Gradimi i rekomandimeve dhe niveli i evidencave sipas GRADE |              |                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fuqia e rekomandimeve:                                      | Rekomandohet | ose Nr. 1                                                                                                                                                                            |
|                                                             | Propozohet   | ose Nr. 2                                                                                                                                                                            |
| Niveli i evidencës:                                         | A            | Rekomandimi bazohet së paku në një hulumtim të randomizuar i kontrolluar dhe i referohet nivelit të evidences Ia, Ib                                                                 |
|                                                             | B            | Rekomandimi bazohet në hulumtim klinik të kontrolluar por jo të randomizuar dhe i referohet nivelit të evidencës IIa, IIb, III.                                                      |
|                                                             | C            | Rekomandimi bazohet në raportet ose opinionet e grupeve të ekspertëve dhe/ose eksperiencën e klinikistëve ose të autoritetve të respektuara dhe i referohet nivelit të evidencës IV. |
|                                                             | D            | Përvoja e mirë praktike, rekomandimi në bazë të përvojës më të mirë klinike.                                                                                                         |

Rekomandimet të cilat janë rekomandime të forta janë shprehur me termin “Rekomandohet” dhe me Nr 1, kurse rekomandimet me forcë më të vogël të dëshmimeve janë shkruar me “Propozohet” dhe me Nr 2.

Pas numrit që tregon forcën e rekomandimit, pasojnë shkronjat të cilat tregojnë nivelin e evidencës:

- A - Nivel i lartë i evidencës.
- B - Nivel mesatar i evidences
- C - Nivel i ulët i evidences
- D - Nivel shumë i ulët i evidencës

Tabela nr.2 - Klasifikimi i fuqisë së rekomandimeve dhe nivelit të evidencave sipas WHO dhe krahasimi me GRADE

| <b>Klasifikimi i fuqisë së rekomandimeve dhe nivelit të evidencave sipas WHO dhe GRADE</b> |                                                 |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                            | WHO                                             | GRADE                                        |
| Fuqia e rekomandimeve:                                                                     | E fortë<br>E dobët                              | Rekomandohet<br>Propozohet                   |
| Niveli i evidencës:                                                                        | I lartë<br>I moderuar<br>I ulët<br>Shumë i ulët | I lartë<br>Mesatar<br>I ulët<br>Shumë i ulët |

Evidencat shkencore dhe rekomandimet janë formuluar duke u bazuar në metodologjinë GRADE - Grading of Recommendation Assessment Development and Evaluation.

- **I lartë:** hulumtimet e ardhshme vështirë që e ndryshojnë besueshmërinë në efektin e arritur
- **I moderuar:** hulumtimet e ardhshme mund të kenë ndikim të rëndësishëm në besueshmërinë e efektit dhe mund të ndryshojnë efektin e arritur
- **I ulët:** hulumtimet e ardhshme dukshëm kanë ndikim të rëndësishëm në besueshmërinë e efektit të arritur dhe dukshëm e ndryshojnë efektin e arritur
- **Shumë i ulët:** Çdo efekt i arritur është i pasigurtë

## 5. Pyetjet mjekësore / shëndetësore

- Cilat janë simptomat dhe shenjat klinike të TB ekstrapulmonare?
- Faktorët e riskut që na sygjerojnë për diagnozë të TB ekstrapulmonare?
- Cilat janë shenjat e përgjithshme të sëmundjes si dhe shenjat specifike, varësisht prej lokalizimit të TB?
- Përveq kulturës, cilat teste janë efektive për vendosjen e diagnozës tek pacientët e dyshimtë me TB ekstrapulmonare?
- Në pacientët që kanë kulturë negative, cilat teste përdoren për diagnozë të TB ekstrapulmonare?
- Kohëzgjatja e trajtimit?
- Në cilat raste indikohet trajtimi kirurgjik i TB së bashku me medikamente anti TB?

## **6. Diagnostifikimi i TB extrapulmonare: shenjat klinike, simptomet dhe faktorët e riskut**

TB përpos mushkërive prekë pothuajse të gjitha organet e tjera, është sëmundje multisistemike, nganjëherë me kombinim të vatrave pulmonare dhe ekstrapulmonare.

Procesi i vendimarrjes klinike varet nga:

- Mundësia e ekspozimit (Vendbanimi / vendet endemike, kontakti me anëtarë të familjes të sëmurë nga TB), punonjësit e kujdesit shëndetësor, koha e qëndrimit në burg, të pastrehët.
- personat me risk të lartë (HIV positive dhe/ose gjendje të tjera të imunokompromituara.)
- Lokalizimi i patologjisë, vlerësimi i përhapjes së sëmundjes, marrja e mostrës nga indet ose lëngjet për analizë mikrobiologjike dhe histologjike.
- Vlerësimin e riskut të infeksionit përmes Rtg të krahërorit dhe metodave tjera imazherike.

### **6.1 Pyetja shëndetësore**

Cilat janë shenjat klinike, simptomet dhe faktorët e riskut që sygjerojnë në diagnozën e TB ekstrapulmonar aktiv?

Shenjat dhe simptomat klinike të TB ekstrapulmonar mund të ndahen në dy grupe:

- simptomat e përgjithshme të procesit inflamator kronik tuberkular dhe
- shenjat dhe simptomat specifike që na udhëzojnë për vendin e prekur nga sëmundja.

### **6.2 Shenjat dhe simptomat e përgjithshme**

Fillimi i simptomave është i ngadalshëm dhe gradual, disa javë ose muaj. Simptomat kryesore përfshijnë: ethet (ndjesi e të nxehtit ose të ftohtit në valë), djersitje gjatë natës, humbje peshe, lodhje dhe gjendje e përgjithshme e keqe (të gjithë këta janë indikator të procesit inflamator kronik).

### **6.3 Shenjat dhe simptomat specifike**

Përveq shenjave të përgjithshme të sëmundjes, shenjat specifike varen nga lokalizimi i TB ekstrapulmonar.

Lokalizmi:

- Tuberkulozi pleural
- Tuberkulozi i SNQ
- Tuberkulozi i shtyllës kurrizore, eshtrave dhe nyjeve

- Tuberkulozi urogjenital
- Tuberkulozi gastrointestinal
- Tuberkulozi i nyjeve limfatike
- Tuberkulozi pericardial
- Tuberkulozi miliar, i diseminuar
- Vendet tjera të sëmundjes.

### 6.3.1 Pleuriti tubercular

Ka shenjat të efuzionit pleural unilateral (matitet në perkusion, dobësim të zhurmave respiratore në auskultim). Nganjëherë efuzioni është në sasi të vogël, që të detektohet klinikisht. Në këto raste efuzioni detektohet me metoda radiologjike: rreze-X, ECHO të pleurës, CT ose RM.

Simptomat përfshijnë dhimbje gjoksi dhe frymëzënje, veqanërisht nëse efuzioni është masiv.

Duhet theksuar se nganjëherë efuzioni mund të tërhiqet në mënyrë spontane, gjë që vështirëson klinikistët në vendosjen e diagnozës së TB pleural.

### 6.3.2 Tuberkulozi i SNQ

Edhe pse nuk është paraqitje e shpeshtë, TB e SNQ është e rëndësishme për shkak të morbiditetit dhe mortalitetit të lartë.

**Simptomat:** kokëdhimbje, vjellje, konfuzion, ulje e nivelit të vetëdijes, ndryshimi i sjelljes, ndryshimet e humorit ose shtangimet, të cilat rriten gradualisht.

**Shenjat:** meningjizmi (që mund të manifestohet me shtangim të qafës ose fotofobi), hidrocefalus, deficit neurologjik qendror. Nganjëherë nuk kemi shenja të lokalizuara të sëmundjes, dhe prezenca e sëmundjes bëhet e qartë vetëm me gjetjet imazherike (Rreze -x, CT ose RM) ose nga ekzaminimi i lëngut cerebrospinal.

Në Rtg të krahërorit shihet prania e ndryshimeve pulmonare tuberkulare në shumicën e rasteve.

### 6.3.3 Tuberkulozi spinal

**Simptomat:** dhimbje kronike e kockave (për më shumë se 3 javë), enjtje dhe/ose temperaturë e kockave të gjymtyrëve.

**Shenjat:** ndjeshmëri spinale, deficit neurologjik (varësisht prej nivelit të lezionit, parapareza dhe paraplegjia janë të mundshme) dhe deformiteti spinal. Nganjëherë nuk ka shenja klinike të lokalizuara dhe prania e sëmundjes bëhet e ditur vetëm me gjetjet imazherike (Rreze-X, CT ose RM). Meqenëse pothuajse 50% të rasteve kanë përfshirje multifokale spinale, ekzaminimi i tërësishëm i palcës kurrizore është i indikuar.

#### 6.3.4 Tuberkulozi i kockave dhe nyjeve

Tuberkulozi i eshtrave dhe kockave jashtë shpinës është i rrallë. Simptomet përfshijnë dhimbjen e lokalizuar në kockën ose nyjen e prekur. Shenjat përfshijnë kombinimin e ndjeshmërisë së lokalizuar të kockës ose nyjes së prekur, enjtjen ose deformitetin, vetëm ose me reduktimin e funksionit të kockës ose nyjes. Nganjëherë nuk ka shenja klinike, dhe prania e sëmundjes evidentohet nga gjetjet radiologjike (Rreze-x, CT ose RM).

#### 6.3.5 Tuberkulozi urogjenital

**Simptomet:** dhimbje në ije (nëse është përfshirë veshhka), infeksione të përsëritura bakteriale (obstruksion i traktit të sipërm dhe të poshtëm urinar). Gratë mund të kenë: dhimbje në pelvik, dizuri, hematuri dhe/ose dispareuni. Te burrat mund të shfaqet enjtje dhe/ose dhimbje testikulare, dizuri, dhe/ose hematuri. Mund të shfaqet infertiliteti.

**Shenjat:** ndjeshmëri në abdomenin e poshtëm ose në regjionin e ijeve. Herë pas here mund të shfaqet hematuria ose piuria. Nganjëherë nuk ka shenja klinike, dhe prania e sëmundjes evidentohet nga gjetjet radiologjike (Rreze-x, CT ose RM).

#### 6.3.6 Tuberkulozi gastrointestinal

**Simptomet:** dhimbje abdominale, anorexi, nauze, vjellje, çrregullim i funksionit të zorrëve si- diare ose konstipacion.

**Shenjat:** ndjeshmëri abdominale, ndonjëherë prani e masës abdominale (omentusit, nyjeve ose inflamacion i lokalizuar i zorrëve), shenjat e obstruksionit të zorrëve të holla dhe distenzion abdominal në ekzaminim fizik. Nganjëherë nuk ka shenja klinike, dhe prania e sëmundjes evidentohet nga gjetjet radiologjike (Rreze-X, CT ose RM).

#### 6.3.7 Tuberkulozi i nyjeve limfatike

**Simptomat:** rritje e nyjeve limfatike më shpesh në qafë, zakonisht të padhimbshme. Ndonjëherë shihen nyjet e absceduara dhe nekrotike, me çrregullime sistemike minimale.

**Shenjat:** nyje që palpoen, nganjëherë të absceduara, me formim të sinusit për rrjedhje të qelbit.

#### 6.3.8 Tuberkulozi pericardial

Tuberkulozi perikardial është prezantim i rrallë.

**Simptomat:** shpesh janë jospecifike, frymëzënje, tahikardi.

**Shenjat:** e efuzionit perikardial, e shoqëruar me rrahje të zemrës të dobëta, puls paradoksal, shenjat e insuficiencës së zemrës së djathtë (rirtja e shtypjes në venat jugulare, hepatomegalia e dhimbshme, edema periferike) ose shenjat e perikarditit konstrikativ (kryesisht insuficienca e zemrës së djathtë). Ndonjëherë shenjat janë diskrete dhe imazheria (si echokardiografia) është e domosdoshme.

### 6.3.9 Tuberkulozi i diseminuar, miliar

Në përgjithësi pacientët shfaqin shenjat dhe simptomat e përgjithshme si: ethe, kaheksi, djersitje gjatë natës, lodhje dhe gjendje e keqe në përgjithësi, në kohëzgjatje 2 javë ose më shumë.

## 6.4 Diagnostifikimi i TB ekstrapulmonarë: Testet laboratorike

Shumica e formave të tuberkulozit ekstrapulmonar kanë ngarkesë më të vogël bakteriale se sa TB pulmonare. Një pjesë relativisht e vogël e rasteve ka mikroskopi positive për AFB, dhe me një ngarkesë më të vogël bakteriale kërkon një kohë më të gjatë që të rritet kultura positive.

Në shumë prej vatrave ekstrapulmonare, rezultatet nga biopsia ose aspirimi citologjik (në rast të përfshirjes së nyjes limfatike) janë në dispozicion shumë më herët se sa rezultatet nga kultura. Gjetja e granulomave kazeoze ose granulomave me qelizat gjigante të Langhansit janë indikator të fortë për TB.

### 6.4.1 Pyetje shëndetësore:

**Pyetja 1. A duhet të testohen mostrat e lëngshme nga vatrat e dyshimta për TB ekstrapulmonare, për elemente qelizore dhe parametra tjerë biokimik?**

**Rekomandimi:** Sugjerohet që elementet qelizore dhe parametrat tjerë biokimik të marra nga vatrat e dyshimta për TB ekstrapulmonare të analizohen. (II D).

**Pyetja 2. A duhet të matet niveli i adenosine deaminazes (ADA) dhe IFN- $\gamma$  i lirë në mostrat e marrura nga vatrat e dyshuara për Tb ekstrapulmonare?**

**Rekomandim:** Sugjerohet që të matet niveli i ADA-së, në lëngun e marrë prej pacientit të dyshimtë për TB pleurale, TB meningjeale, TB peritoneale ose TB perikardiale. (II C).

**Rekomandim:** Aty ku ka mundësi financiare sugjerohet të matet niveli i IFN- $\gamma$  të lirë në lëngun e marrë nga pacienti i dyshimtë për TB pleurale ose peritoneale. (II C)

**Pyetja 3. A duhet të bëhet strisho mikroskopike në AFB i mostrave të marrura nga vatrat e dyshimta për TB ekstrapulmonare.**

**Rekomandim:** Sugjerohet që të bëhet strisho mikroskopike në AFB, në mostrat e marrura nga vatrat e dyshimta për TB ekstrapulmonare. (II D)

**Pyetja 4. A duhet të bëhet kultura mykobakteriale në mostrat e marrura nga vatrat e dyshimta për TB ekstrapulmonare?**

**Rekomandim:** Rekomandohet që të bëhet kultura mykobakteriale në mostrat e marrura nga vatrat e dyshimta për TB ekstrapulmonare. (I C)

**Pyetja 5: A duhet të bëhet NAAT në mostrat e marrura nga vatrat e dyshimta për TB ekstrapulmonare?**

**Rekomandim:** Aty ku ka mundësi financiare sygjerohet që të bëhet NAAT, në mostrat e marrura nga vatrat e dyshimta për TB ekstrapulmonare. (II D)

**Pyetja 6: A duhet të mirren mostra nga vatart e dyshimta për TB ekstrapulmonare, qoftë për teste mykobakteriologjike dhe histopatologjike?**

**Rekomandim:** Kurdo që është e mundur, duhet bërë çdo përpjekje për të marrë mostra si për teste mykobakteriologjike (strisho në AFB dhe kulturë) dhe ato histopatologjike.

Testimi i ndjeshmërisë së barnave mund të vazhdojë vetëm në kultura të shëndetshme, dhe rezultatet e fituara mund të kenë implikime të rëndësishme në trajtimin e sëmundjes. (1 A)

**Pyetja 7: A duhet të bëhet vlerësimi për TB pulmonare te rastet e dyshimta për TB ekstrapulmonare?**

**Rekomandim:**

Qdo rast i supozuar i TB jo respiratore, duhet të vlerësohet për TB pulmonare. (I A)

Tabela nr. 3 - Pleuriti tubercular

| Hulumtimet specifike për TB pleural |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                           |                                                                                                     |                                                                                |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Vendi i dyshuar i sëmundjes         | Teknikat e mundshme imazherike                                                                                            | Mostra                                                                                                                                                                    | Testet rutine                                                                                       | Testet shtesë në mostrën primare (nëse do të ndryshonte menaxhimi i sëmundjes) |
| Pleura                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografie e mushkërive</li> <li>CT e krahërorit</li> <li>Bronkoscopia</li> </ul> | 3 mostra: preferohet të jenë spontane, mostra Re këlbazës nga kollitja e thellë, përndryshe këlbazë e nxitur ose lavazha gastrike preferohet një mostër herët në mëngjes. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopia</li> <li>Kultura</li> <li>Histologjia</li> </ul> |                                                                                |
|                                     |                                                                                                                           | <sup>a</sup> Biopsia pleurale me kontrollë të ultrazërit<br>Likidi pleural                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopia</li> <li>Kultura</li> <li>Citologjia</li> </ul>  | ADA-adenosine deaminaza                                                        |

<sup>a</sup> duke marrë parasysh vendin e saktë të sëmundjes dhe mundësinë e testit në kohën e vlerësimit.

**Rekomandim:**

- Përveç kryerjes së analizave të lëngut pleural dhe indeve të prekura, te personat e dyshimtë për TB pleurale, ju rekomandojmë të bëni analizën mikroskopike dhe

marrjen e kulturës për mykobakteret në mostrat respiratore (sputum /BAL), madje edhe në mungesë të përfshirjes së dukshme të parenkimës së mushkërive. (GRADE 1B)

#### Rekomandim:

- Testimi për adenosine deaminazën (ADA) në lëngun pleural dhe ascitik mund të përdoret për diagnostifikimin e pleuritit dhe peritonitit tubercular. (1 A)
- Testi i ADA-së në sputum nuk rekomandohet për TB pulmonare. (3 D)

#### Rekomandim:

- TB pleurale- Xpert MTB/RIF nuk duhet të përdoret në rutinë për diagnostifikimin e TB pleurale. (I C)

Tabela nr.4 - TB e sistemit nervor qendror:

| Hulumtimet specifike për lokalizimin e TB në sistemin nervor qendror                                                                    |                                                                                                 |                                                                  |                                                                                                                                                                           |                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Vendi i dyshuar i sëmundjes                                                                                                             | Teknikat e mundshme imazherike <sup>a</sup>                                                     | Mostra                                                           | Testet rutine                                                                                                                                                             | Testet shtesë në mostrën primare (nëse do të ndryshonte menaxhimin e sëmundjes) |
| Sistemi nervor qendror (SNQ)                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CT <sup>b</sup></li> <li>• MRI <sup>b</sup></li> </ul> | 1. Lëngu cerebrospinal<br>2. Biopsia e tuberkulomave të dyshimta | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroskopia</li> <li>• Kultura</li> <li>• Histologjia</li> <li>• Mikroskopia</li> <li>• Kultura</li> <li>• Citologjia</li> </ul> | Adenosine deaminaza – ADA                                                       |
| Meningjet                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CT <sup>b</sup></li> <li>• MRI <sup>b</sup></li> </ul> | Lëngu cerebrospinal                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroskopia</li> <li>• Kultura</li> <li>• Citologjia</li> </ul>                                                                  | Testi i amplifikimit të acidit nukleik<br><br>Adenosine deaminaza –ADA          |
| <sup>a</sup> duke marrë parasysh vendin e saktë të sëmundjes dhe mundësinë e testit në kohën e vlerësimit.<br><sup>b</sup> teste rutinë |                                                                                                 |                                                                  |                                                                                                                                                                           |                                                                                 |

#### Rekomandim:

- Rekomandohet dërgimi i lëngut cerebrospinal për mikroskopi konvencionale, kulturë në AFB për diagnozë të meningjitit tuberkular si dhe për testet molekulare për TB. (GRADE 1C)

Hulumtimet kryesore janë imazheria kraniale (rezonanca magnetike) dhe punkcioni lumbal për analizë të lëngut cerebrospinal.

Gjetjet sinjifikante në LCS në TB meningjeal janë kryesisht qeliza mononukleare (me predominim të limfociteve) në 60-85% të rasteve, në të cilën nr. i përgjithshëm i qelizave të bardha shkon nga 100-500 qeliza/mm<sup>3</sup>. Në rastet me HIV në stad të avansuar, LCS mund të jetë edhe acelular. Niveli i ulët i glukozës (zakonisht më pak se 2.5mmol/l) dhe niveli i lartë i proteinave (në mes 1 dhe 5 g/l) në LCS sygjerojnë për TB meningjeal.

Identifikimi i *M. tuberculosis* në LCS me anë të kulturës mbetet 'standard i artë', por ka senzitivitet të limituar në mes 10%-60%.

Rekomandimet e OBSH janë që të përdoren Xpert MTB/RIF si test fillestar për diagnozën e TB meningjeal në vend të testeve konvencionale. Sidoqoftë, testi Xpert MTB/RIF negative në mostrën e LCS nuk e përjashton TBM.

- Adenosine deaminase (ADA) mund të jetë e dobishme për diagnozën e TBM.

#### Rekomandim:

- Në meningjit, terapia empirike standarde me 4 antituberkular, duhet të fillohet menjëherë që të prevenohen komplikimet. (I B)

#### Rekomandim:

Në TBM Xpert MTB/RIF mund të përdoret si test shtesë për diagnozën e TBM. Testi negative për Xpert MTB/RIF në lëngun cerebrospinal nuk e përjashton TBM. Vendosja për dhënjen e terapise me anti TB duhet të bazohet në karakteristikat klinike dhe vetitë e LCS. (II C)

Tabela nr. 5 - TB e nyjeve limfatike

| Hulumtimet specifike për TB të nyjeve limfatike (përfshirë adenopatinë mediastinale intratorakale)         |                                                                                        |                            |                                                                                                       |                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Vendi i dyshuar i sëmundjes                                                                                | Teknikat e mundshme imazherike <sup>a</sup>                                            | Mostra                     | Testet rutine                                                                                         | Testet shtesë në mostrën primare (nëse do të ndryshonte menaxhimin e sëmundjes) |
| Nyjet limfatike (përfshirë adenopatinë mediastinale intratorakale)                                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ultrazëri</li><li>• CT</li><li>• MRI</li></ul> | Biopsia e nyjes limfatike  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mikroskopia</li><li>• Kultura</li><li>• Histologjia</li></ul> | Testi i amplifikimit të acidit nukleik                                          |
|                                                                                                            |                                                                                        | Aspirimi i nyjes limfatike | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mikroskopia</li><li>• Kultura</li><li>• Citologjia</li></ul>  | Testi i amplifikimit të acidit nukleik                                          |
| <sup>a</sup> duke marrë parasysh vendin e saktë të sëmundjes dhe mundësinë e testit në kohën e vlerësimit. |                                                                                        |                            |                                                                                                       |                                                                                 |

#### Rekomandim:

TB Xpert MTB/RIF duhet të përdoret si test plotësues në raport me testin konvencional të strishos mikroskopike, kulturën, citologjia e nyjes limfatike nga mostra e marrur përmes FNA-s. (IC)

Tabela nr. 6 - TB i Perikardit

| Hulumtimet specifike për TB perikardial                                                                    |                                |                      |                                                                                                         |                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Vendi i dyshuar i sëmundjes                                                                                | Teknikat e mundshme imazherike | Mostra               | Testet rutine                                                                                           | Testet shitesë në mostrën primare (nëse do të ndryshonte menaxhimin e sëmundjes) |
| Perikardi                                                                                                  | Ekokardiografia                | Biopsia e perikardit | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopia</li> <li>Kultura</li> <li>Patohistologjia</li> </ul> |                                                                                  |
|                                                                                                            |                                | Lëngu perikardial    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopia</li> <li>Kultura</li> <li>Citologjia</li> </ul>      | ADA –adenosine deaminaza<br>Testi i amplifikimit të acidit nukleik               |
| <sup>a</sup> duke marrë parasysh vendin e saktë të sëmundjes dhe mundësinë e testit në kohën e vlerësimit. |                                |                      |                                                                                                         |                                                                                  |

Tabela nr. 7 - TB e sistemit Gastrointestinal

| Hulumtimet specifike për TB Gastrointestinal                                                               |                                                                                                                      |                                                                                                                            |                                                                                                     |                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Vendi i dyshuar i sëmundjes                                                                                | Teknikat e mundshme imazherike <sup>a</sup>                                                                          | Mostra                                                                                                                     | Testet rutine                                                                                       | Testet shitesë në mostrën primare (nëse do të ndryshonte menaxhimin e sëmundjes) |
| Gastrointestinal                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ultazëri i abdomenit</li> <li>CT e abdomenit</li> <li>Laparoskopia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsia e omentumi</li> <li>Biopsia e zorrëve</li> <li>Biopsia e mëlcisë</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopia</li> <li>Kultura</li> <li>Histologjia</li> </ul> |                                                                                  |
|                                                                                                            |                                                                                                                      | Lëngu peritoneal                                                                                                           |                                                                                                     | Adenosine deaminaza – ADA                                                        |
| <sup>a</sup> duke marrë parasysh vendin e saktë të sëmundjes dhe mundësinë e testit në kohën e vlerësimit. |                                                                                                                      |                                                                                                                            |                                                                                                     |                                                                                  |

Tabela nr. 8 - TB urogjenitale

| Hulumtimet specifike për TB urogjenital                                                                    |                                                                                                                             |                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Vendi i dyshuar i sëmundjes                                                                                | Teknikat e mundshme imazherike <sup>a</sup>                                                                                 | Mostra                                                                                              | Testet rutine                                                                                       | Testet shitesë në mostrën primare (nëse do të ndryshonte menaxhimin e sëmundjes) |
| Trakti urogjenital                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ultazëri i abdomenit</li> <li>Urografia intravenoze</li> <li>Laparoskopia</li> </ul> | 1. Urina e hershme e mëngjesit                                                                      | Kultura                                                                                             |                                                                                  |
|                                                                                                            |                                                                                                                             | 2. Biopsia prej vendit të lokalizimit të sëmundjes si: kiretazha e endometriumit ose biopsia renale | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopia</li> <li>Kultura</li> <li>Histologjia</li> </ul> |                                                                                  |
| <sup>a</sup> duke marrë parasysh vendin e saktë të sëmundjes dhe mundësinë e testit në kohën e vlerësimit. |                                                                                                                             |                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                  |

Tabela nr. 9 - TB e kockave dhe nyjeve

| Hulumtimet specifike për TB kockave dhe nyjeve |                                                                                                                     |                                                                                                                                                             |               |                                                                                 |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Vendi i dyshuar i sëmundjes                    | Teknikat e mundshme imazherike <sup>a</sup>                                                                         | Mostra                                                                                                                                                      | Testet rutine | Testet shtesë në mostrën primare (nëse do të ndryshonte menaxhimin e sëmundjes) |
| Kockat ose nyjet                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Rrezet X</li> <li>CT</li> <li>MRI</li> <li>Scintigrafia e kockave</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsia ose aspirati i abscesit paraspinal</li> <li>Biopsia e nyjeve</li> <li>Aspirimi i lengut të nyjeve</li> </ul> | Kultura       |                                                                                 |

<sup>a</sup> duke marrë parasysh vendin e saktë të sëmundjes dhe mundësinë e testit në kohën e vlerësimit.

Tabela nr. 10 - TB e diseminuar

| Hulumtimet specifike për TB të diseminuar |                                                                                                                           |                                                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                 |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Vendi i dyshuar i sëmundjes               | Teknikat e mundshme imazherike <sup>a</sup>                                                                               | Mostra                                                                                                                              | Testet rutine                                                                                       | Testet shtesë Në mostrën primare (nëse do të ndryshonte menaxhimin e sëmundjes) |
| Diseminuar                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>CT e krahërorit dhe e kokës</li> <li>MRI</li> <li>Ultrazëri i abdomenit</li> </ul> | Biopsia e vendit të sëmundjes, përfshirë: mushkëritë, mëlçinë, dhe palcën kockore.                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopia</li> <li>Kultura</li> <li>Histologjia</li> </ul> |                                                                                 |
|                                           |                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirimi i palcës kockore</li> <li>Lavazha bronhiale</li> <li>Lëngu cerebrospinal</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopia</li> <li>Kultura</li> <li>Citologjia</li> </ul>  |                                                                                 |
|                                           |                                                                                                                           | Gjaku                                                                                                                               | Kultura (edhe pse rrallë izolohet)                                                                  |                                                                                 |

<sup>a</sup> duke marrë parasysh vendin e saktë të sëmundjes dhe mundësinë e testit në kohën e vlerësimit.

## 6.5 Trajtimi i tuberkulozit extrapulmonar-kohëzgjatja e trajtimit

Kohëzgjatja e trajtimit të rastet me TB ekstrapulmonare pa përfshirje të SNQ mund të grupohet në 2 kategori:

- 6 muaj të trajtimit (i cili aktualisht rekomandohet)
- më shumë se 6 muaj (në raste të veqanta)

Në rastet e përfshirjes së SNQ, kohëzgjatja e trajtimit është më e gjatë.

Kohëzgjatja e trajtimit në këto raste rekomandohet të jetë 12 muaj.

**Rekomandime:**

- Rekomandohet dhënja e pandërprerë (çdo ditë) e terapisë standarde anti-TB, në rastet e ndjeshmërisë së vërtetuar të *M. tuberculosis* ndaj këtyre medikamenteve (1A).
- Rekomandohet dhënja e kortikosteroideve të personat me meningjit tubercular. (1A)

Tabela nr. 11 - Doza standarde e trajtimit me anti TB

| Barërat      | Doza e zakonshme ditore |
|--------------|-------------------------|
| Isoniazid    | 5 mg/kg Max 375 mg      |
| Rifampicina  | 10 mg/kg Max 750 mg     |
| Pyrazinamidi | 25–35 mg/kg Max 2 g     |
| Etambutoli   | 15–20 mg/kg Max 1.5     |

**6.5.1 Pyetje për shqyrtim:**

**Çfarë ekzaminimesh klinike duhet të bëhen para fillimit të trajtimit me terapi anti TB te pacientët me TBEP?**

**Rekomandim:**

- Anamneza dhe ekzaminimi fizik.
- Historia e sëmundjes (trajtimi i mëhershëm me anti TB, faktorët e riskut për toksicitet hepatic, renal dhe okular, kontaktet seksuale (pa mbrojtje), rastet sociale, dhe profesioni. (I B)
- Faktorët e riskut për dëmtimin e mëlçisë si: konsumimi i alkoolit, hepatiti viral, sëmundjet e mëhershme të mëlçisë, ekspozimi në agjentët hepatotoksik, rezultatet jonormale të mëhershme të ALT/AST /bilirubina dhe HIV infeksioni. (I B)

**Cilat ekzaminime laboratorike duhet të bëhen në mënyrë rutinore para fillimit të trajtimit me terapi anti TB?**

**Rekomandim:**

- Të bëhet: Alanine aminotransferase (ALT) dhe kreatinina në serum, të paktën tek pacientët më të vjetër se 60 vjet, dhe atyre me faktorë të riskut për sëmundje të mëlçisë dhe veshkave. (I B)
- Testimi për HIV dhe CD4+. (I B)
- Screeningu për diabet është i rekomanduar për të gjithë pacientët me TB. (I A)
- AST, bilirubinën dhe fosfatase alkaline;

- Kreatinina në serum dhe matja e filtrimit glomerular;
- Trombocitet;
- Serologjia për hepatit B dhe C;
- Vlerësimin e mprehtësisë së të pamurit para fillimit të etambutolit.
- Rivlerësimin e testeve funksionale të mëlçisë, 1-2 javë pas fillimit të terapisë.

Dëmtimi i mëlçisë i indukuar nga medikamentet është definuar si:

- AST ose ALT në serum  $>3\times$  mbi limitin e normës në prezencë të simptomave ose
- AST ose ALT në serum  $>5\times$  mbi limitin e normës në mungesë të simptomave.
- *Monitorimi rutinor i funksionit të mëlçisë nuk është i nevojshëm në pacientët asimptomatikë (I B) (filipine 2016)*
- *ALT në serum të kërkohet vetëm në rastet:*
  1. *Personat që paraqesin simptoma të hepatotoksicitetit si-ikter, anorexi, nauze, vjellje ose dhimbje abdominale;*
  2. *Monitorimi i pacientëve me faktorë të riskut për hepatotoksicitet (2-4 javë pas fillimit të trajtimit me terapi anti TB. (I B)*

Rekomandohet nëse AST ose ALT në serum  $>3\times$  mbi limitin e normës në prezencë të simptomave ose AST or ALT në serum  $>5\times$  mbi limitin e normës në mungesë të simptomave (GRADE 1B)

- Konsiderohet ndërprerja e të gjitha medikamenteve potencialisht hepatotoksike menjëherë, përfshirë izoniazidin, rifampicinën, pyrazinamide dhe co-trimoksazole;

#### **Pyetje: Si te monitorohet dhe menaxhohet nefrotoksiciteti?**

- Monitorimi rutinor i funksionit të veshkëve nuk është i nevojshëm te pacientët asimptomatik si dhe te ata që nuk paraqesin rrezik për nefrotoksicitet
- Urea dhe Kreatinina në serum si dhe analiza e urinës duhet të kërkohet tek pacientët që kanë shenja dhe simptoma të nefrotoksicitetit siç është oliguria dhe edema. (I C)

#### **Pyetje: Cili është regjimi efektiv i trajtimit dhe kohëzgjatja e trajtimit për pacientët me TB ekstrapulmonare?**

##### **Rekomandim:**

Regjimi efektiv i trajtimit për shumicën e rasteve të reja me EPTB është kategoria I: (2 muaj izoniazid, rifampicine, pyrazinamide dhe etambutol / 4 muaj izoniazide, rifampicine). Pacientët me prekje të SNQ, eshtrave/nyjeve duhet të trajtohen me kategorinë Ia: (2 muaj me izoniazide, rifampicine, pyrazinamide dhe etambutol / 10 muaj me - izoniazide dhe rifampicine.) (I C)

**Tabela nr. 12 - Regjimi i trajtimit të formave të veqanta të TBEP**

|                                            |                                                 |     |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|
| SNQ                                        | 2 muaj INH, RIF, PZA, EMB /<br>10 muaj INH, RIF | I A |
| Eshtrat dhe nyjet                          | 2 muaj INH, RIF, PZA, EMB /<br>10muaj INH, RIF  | I B |
| Nyjet limfatike                            | 2 muaj INH, RIF, PZA, EMB /<br>4 muaj INH, RIF  | I B |
| Pericarditi                                | 2 muaj INH, RIF, PZA, EMB /<br>4 muaj INH, RIF  | I C |
| Pleuriti                                   | 2 muaj INH, RIF, PZA, EMB /<br>4 muaj INH, RIF  | I B |
| Melçia                                     | 2 muaj INH, RIF, PZA, EMB /<br>4 muaj INH, RIF  | I B |
| Trakti gastrointestinal<br>dhe peritoneumi | 2muaj INH, RIF, PZA, EMB /<br>4 muaj INH, RIF   | I B |
| Veshkat, trakti<br>urogjenital             | 2 muaj INH, RIF, PZA, EMB /<br>4muaj INH, RIF   | I C |

**Tabela nr. 13 - Regjimi terapeutik në kategori të caktuara**

|                      |                                                                                                                                            |                                                                                                        |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Kategoria I</i>   | <i>TB pulmonar (rast I ri)</i><br><i>TB miliar (rast I ri)</i><br><i>TB EPTB (përveq</i><br><i>SNQ/eshtrave ose nyjeve)</i>                | <i>2 muaj INH, RIF, PZA, EMB</i><br><i>4 muaj INH, RIF</i>                                             |
| <i>Kategoria Ia</i>  | <i>TB e SNQ, eshtrave ose</i><br><i>nyjeve</i>                                                                                             | <i>2 muaj INH, RIF, PZA, EMB</i><br><i>10 muaj INH, RIF</i>                                            |
| <i>Kategoria II</i>  | <i>Ritrajtimi i rasteve me TBP</i><br><i>dhe TBEP në rastet me</i><br><i>ndjeshmëri ndaj RIF (përveq</i><br><i>SNQ/eshtrave dhe nyjeve</i> | <i>2 muaj INH, RIF, PZA, EMB, S</i><br><i>1 muaj INH, RIF, ZPA, EMB</i><br><i>5 muaj INH, RIF, EMB</i> |
| <i>Kategoria Ila</i> | <i>Ritrajtimi TBEP (SNQ,</i><br><i>eshtrave dhe nyjeve) të</i><br><i>ndjeshëm ndaj rifampicines.</i>                                       | <i>2 muaj INH, RIF, PZA, EMB, S</i><br><i>1 muaj INH, RIF, PZA, EMB</i><br><i>9 muaj INH, RIF, EMB</i> |

## 6.6 Përdorimi i kortikosteroideve si terapi shtesë në trajtimin e tuberkulozit extrapulmonar aktiv

Është menduar se kortikosteroidet prevenojnë dëmtimin e indeve që mund të shkaktojnë tuberkulozi nëpërmjet nxitjes së përgjigjes imunologjike inflamatore. Kortikosteroidet që përdoren më së shpeshti në pacientët me TB janë **prednisolone** dhe **dexamethasoni**

**Pyetje: në cilat raste të TBEP duhet të fillohet trajtimi me kortikosteroide?**

### Rekomandimi

- Përdorimi i kortikosteroideve si terapi shtesë është i rekomanduar vetëm për pacientët me meningjit tubercular dhe/ose perikardit tuberkular.
- Në meningjitin tubercular, rekomandohet marrja e dexamethasonit 0.4 mg/kg/24 h me reduktim të dozës gjatë 6-8 jvësh (*I A*)
- Në perikardit tubercular, rekomandohet prednisolone 60 mg/ditë për 4 javët e para, 30 mg/ditë për 5-8 javë, 15 mg/ditë për javën 9-10, dhe 5 mg/ditë në javën e 11. (*I B*)

## 6.7 Përdorimi i terapisë kirurgjikale tek rastet me TB extrapulmonar

Intervenimi kirurgjik terapeutik rekomandohet për:

- heqjen e indeve të dëmtuara
- menaxhimin e shenjave dhe simptomave të tuberkulozit me qëllim të reduktimit të mortalitetit dhe morbiditetit afatgjatë
- marrjen e indeve për vlerësim diagnostik

## 6.8 Edukimi shëndetësor

Personave që jetojnë me TB duhet t'u shpjegohet se mënyra më e mirë për t'u shëruar nga TB është përdorimi i rregullt i barnave dhe respektimi i këshillave të personelit mjekësor. Ata, përveç kësaj duhet të jenë përgjegjës për shëndetin e me të dashurve të tyre, pasi që kur mjekojnë vehten bëhen të parrezikshëm për anëtarët e familjes, për bashkëpunëtorët si dhe për rrethin e gjerë.

Personave me TB u duhet shpjeguar që disa nga barnat mund të kenë efekte anësore. Në rast të paraqitjes së atyre efekteve, pacienti duhet të lajmërohet te mjeku ordinues.

## **7. Shtojca**

### **7.1 Grupi punues për adaptimin e UK-së**

Grupi për përshtatjen e udhërrëfyesit është emëruar me vendim të Ministrit të Shëndetësisë me përbërje prej pesë anëtarësh për të cilët janë hartuar detyrat e punës bazuar në përgjegjësitë e përcaktuara. Të gjithë anëtarët e grupit punues janë trajnuar për hartim të udhërrëfyesve klinik dhe kanë ekspertizë profesionale për hartimin e udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike.

- Dr. Majlinda Balaj Gjocaj, pulmologe, MSH/ NTP
- Dr. Sci. Gazmend Zhuri, pulmolog, konsultant i OBSH-së,
- Dr. Merkur Dobrosi, spec. i Ortopedisë / SHSKUK-Kl. e Ortopedisë, Prishtinë
- Dr. Miloreta Tolaj Avdiu, spec. Internist / nefrolog SHSKUK /Kl. e Nefrologjisë Prishtinë
- Dr. Florina Grezda, spec. Mjekesi Familjare QKMF Prishtinë

### **7.2 Deklarata e konfliktit të interesit**

Para fillimit të procesit të adaptimit të udhërrëfyesit, të gjithë anëtarët e GAU kanë nënshkruar deklaratën e konfliktit të interesit.

### **7.3 Procesi i adaptimit**

Procesi i adaptimit të udhërrëfyesit është realizuar përmes takimeve të rregullta të grupit të cilat janë të dokumentuara përmes procesverbaleve. Gjatë këtyre takimeve janë analizuar detyrat e dhëna nga takimet paraprake, janë diskutuar dilemat dhe në fund propozimet janë votuar për t'u adaptuar. Gjatë marrjes së vendimit grupi i ka shqyrtuar përparësitë dhe mangësitë e rekomandimeve, mundësinë e integritetit dhe zbatimin e rekomandimeve të udhërrëfyesit në punën e përditshme të klinikistëve si dhe përfitimet e pacientëve për t'u mjekuar me standarde bashkëkohore. Gjatë procesit të adaptimit të udhërrëfyesit, GAU është shërbyer me instrumentin AGREE II duke ndjekur fushat përkatëse, dhe duke bërë vlerësimin e procesit të adaptimit përmes notave sipas gradimit.

## **8. Shkurtesat dhe akronimet**

ADA – Adenosine deaminaza  
AFB - Acide Fast Bacilly  
AGREE – Apprasional of Guidelines for Research & Evaluation  
AIDS – Acquaried immune deficiency syndrome  
ALT – Alanine amino- transferase  
AST – Aspartat amino- transferase  
BAL – Lavazha bronkoalveolare  
CT – Computer tomography  
EMB – Ethambutol  
FNA – Fine needle aspiration  
GAU – Grupi për Adaptimin e Udhërrëfyesit  
GRADE – Grading of Recommendation Assessment Development and Evaluation  
HIV – Human immundodeficiency virus  
IFN – Interferon  
IKSHP – Instituti Kombëtar i Shëndetit Publik  
INH – Isoniazid  
LCS – Lëngu cerebrospinal  
MSH – Ministria e Shëndetësisë  
NAAT – Nucleic Acid Amplification Test  
NICE –  
OBSh – Organizata Botërore e Shëndetësisë  
OJQ – Organizatë Joqeveritare  
PZA – Pyrazinamide  
QMF – Qendra Kryesore e Mjekësisë Familjare  
RIF – Rifampicin  
RM – Rezonanca magnetike  
RTG – Radiografi  
S – Streptomicina  
SHSKUK – Shërbimi Spitalorë Klinik Universitar I Kosovës  
SNQ – Sistemi nervor qendror  
TB – Tuberkulozi  
TBEP – Tuberkulozi ekstrapulmonar  
TBM – Tuberkulozi meningjeve  
UK – Udhërrëfyes Klinik  
UKP – Udhërrëfyes klinik praktik  
WHO – World Health Organisation

## 9. Referencat:

1. "Tuberculosis-prevention, diagnosis, management and servise organization" - NICE NG33: January 2016; Diagnosing active extrapulmonary tuberculosis: tests.
2. Al-Ateah SM, Al-Dowaidi MM and El-Khizzi NA (2012) Evaluation of direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory and non-respiratory clinical specimens using the Cepheid Gene Xpert® system. *Saudi Medical Journal* 33(10): 1100-5 Bonington A, Strang JI, Klapper PE, Hood SV, Parish A, Swift PJ, Damba J, Stevens H, Sawyer L, Potgieter G, Bailey A and Wilkins EG (2000) TB PCR in the early diagnosis of tuberculous meningitis: evaluation of the Roche semi-automated COBAS Amplicor MTB test with reference to the manual Amplicor MTB PCR test. *Tubercle and Lung Disease* 80(4-5):191-6.
3. Baba K, Sørnes S, Hoosen AA, Lekabe JM, Mpe MJ, Langeland N, Dyrhol-Riise AM (2008) Evaluation of immune responses in HIV infected patients with pleural tuberculosis by the QuantiFERON TB-Gold interferon-gamma assay. *BMC Infectious Diseases* 8: 35.
4. Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE *et al.* Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 68–75.
5. Brant CQ, Silva MR, Jr., Macedo EP *et al.* (1995) The value of adenosine deaminase (ADA) determination in the diagnosis of tuberculous ascites. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 37: 449-53.
6. Burgess LJ, Maritz FJ, Le R, I *et al.* (1996) Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 109: 414-9.
7. Caballero M, Ruiz R, Márquez de Prado M, Seco M, Borque L and Escanero JF (1999) Development of a microparticle-enhanced nephelometric immunoassay for quantitation of human lysozyme in pleural effusion and plasma. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 13(6): 301-7.
8. Canadian Tuberculosis Standards 7<sup>th</sup> Edition Chapter 7: Nonrespiratory Tuberculosis 2014.
9. Chedore P and Jamieson FB (2002) Rapid molecular diagnosis of tuberculous meningitis using the Gen-probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis direct test in a large Canadian public health laboratory. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 6(10): 913-9.
10. Cho OH, Park KH, Park SJ, Kim SM, Park SY, Moon SM, Chong YP, Kim MN, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS and Kim SH (2011) Rapid diagnosis of tuberculous peritonitis by T cellbased assays on peripheral blood and peritoneal fluid mononuclear cells. *Journal of Infection* 62(6): 462-71.
11. Cohn D, *et al*, 1990. A 62-Dose, 6-Month Therapy for Pulmonary and Extrapulmonary TB: A Twice-Weekly, Directly Observed, and Cost-Effective Regimen. *Ann Intern Med*, 112(6), 407-415.
12. Combs D, O'Brien R & Geiter L, 1990. USPHS TB Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of fnal results. *Ann Intern Med*, 112, 397-406 V. MOH Clinical Practice Guidelines 1/2016)-Singapor

13. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM *et al.* Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 723–725.
14. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC *et al.* (2014) Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 44: 435-46.
15. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC *et al.* (2014) Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 44: 435-46.
16. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC *et al.* (2014) Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 44: 435-46.
17. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC *et al.* Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2014; 44: 435–446.
18. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR, *et al.* (2014). Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 44(2):435–46.
19. Dheda K, Van-Zyl Smit RN, Sechi LA *et al.* (2009) Clinical diagnostic utility of IP-10 and LAM antigen levels for the diagnosis of tuberculous pleural effusions in a high burden setting. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 4: e4689.
20. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C *et al.* Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22: 589–591.
21. Dilmac A, Ucoluk GO, Ugurman F, Gozu A, Akkalyoncu B, Eryilmaz T, *et al.* The diagnostic value of adenosine deaminase activity in sputum in pulmonary tuberculosis. *Respir Med*. 2002 Aug;96(8):632-4.
22. Dimakou K, Hillas G, Bakakos P. Adenosine deaminase activity and its isoenzymes in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Jun;13(6):744-8 VI (INDEX-TB GUIDELINES - Guidelines on extra-pulmonary tuberculosis for India.
23. Dinnes J, Deeks J, Kunst H *et al.* (2007) A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. [Review] [471 refs]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 11: 1-196.
24. Dinnes J, Deeks J, Kunst H *et al.* (2007) A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. [Review] [471 refs]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 11: 1-196.
25. Fanning A. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. *Can Med Assoc J* 1999;160:1597–1603.
26. Fanny ML, Beyam N, Gody JC *et al.* (2012) Fine-needle aspiration for diagnosis of tuberculous lymphadenitis in children in Bangui, Central African Republic. *BMC Pediatrics* 12: 191.
27. Feng Gd, Shi M, Ma L *et al.* (2014) Diagnostic accuracy of intracellular mycobacterium tuberculosis detection for tuberculous meningitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189: 475-81.

28. Gamboa F, Manterola JM, Lonca J et al. (1997) Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens, blood and other non-respiratory specimens by amplification of rRNA. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1: 542-55.
29. Gamboa F, Manterola JM, Lonca J et al. (1997) Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens, blood and other non-respiratory specimens by amplification of rRNA. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1: 542-55.
30. Gamboa F, Manterola JM, Viñado B, Matas L, Giménez M, Lonca J, Manzano JR, Rodrigo C, Cardona PJ, Padilla E, Domínguez J and Ausina V (1997) Direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in nonrespiratory specimens by Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test. *Journal of Clinical Microbiology* 35(1): 307-10.
31. Gamboa F, Manterola JM, Viñado B, Matas L, Giménez M, Lonca J, Manzano JR, Rodrigo C, Cardona PJ, Padilla E, Domínguez J and Ausina V (1997) Direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in nonrespiratory specimens by Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test. *Journal of Clinical Microbiology* 35(1): 307-10.
32. Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM et al. (2003) Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 124: 2105-11.
33. Hemal AK, Gupta NP, Rajeev TP et al. (2000) Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture. *Urology* 56: 570-4.
34. Heyderman RS, Makunike R, Muza T *et al.* Pleural tuberculosis in Harare, Zimbabwe: the relationship between human immunodeficiency virus, CD4 lymphocyte count, granuloma formation and disseminated disease. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 14–20.
35. Ho J, Marais BJ, Gilbert GL, Ralph AP. Diagnosing tuberculous meningitis - have we made any progress? *Trop Med Int Health* 2013; 18: 783–793.
36. Iseman MD. *A Clinician's Guide to Tuberculosis*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 (British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2019 interim update)).
37. Kerleguer A, Fabre M, Bernatas JJ, Gerome P, Nicand E, Herve V and Koeck JL (2004) Clinical evaluation of the gen-probe amplified mycobacterium tuberculosis direct test for rapid diagnosis of tuberculosis lymphadenitis. *Journal of Clinical Microbiology* 42(12): 5921-2.
38. Kim SH, Chu K, Choi SJ, Song KH, Kim HB, Kim NJ, Park SH, Yoon BW, Oh MD and Choe KW (2008) Diagnosis of central nervous system tuberculosis by T-cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Clinical and Vaccine Immunology* 15(9):1356-62.
39. Lai CC, Tan CK, Lin SH, Liao CH, Huang YT, Wang CY, Wang JY, Lin HI and Hsueh PR (2010) Diagnostic value of an enzyme-linked immunospot assay for interferon- $\gamma$  in genitourinary tuberculosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 68(3): 247-50.

40. Laszlo A. Tuberculosis: 7. Laboratory aspects of diagnosis. *Can Med Assoc J* 1999;160:1725-29.
41. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 201–209.
42. Lee JH, Lee CW, Lee SG, Yang HS, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Chi HS and Park SJ (2002) Comparison of polymerase chain reaction with adenosine deaminase activity in pericardial fluid for the diagnosis of tuberculous pericarditis. *American Journal of Medicine* 113(6): 519-21.
43. Lee LN, Chou CH, Wang JY, Hsu HL, Tsai TH, Jan IS, Hsueh PR and Yang PC (2009) Enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Clinical Microbiology and Infection* 15(2): 173-9.
44. Liang QL, Shi HZ, Wang K et al. (2008) Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. [Review] [118 refs]. *Respiratory Medicine* 102: 744-54.
45. Liao CH, Chou CH, Lai CC et al. (2009) Diagnostic performance of an enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in extrapulmonary tuberculosis varies between different sites of disease. *Journal of Infection* 59: 402-8.
46. Liao CH, Chou CH, Lai CC et al. (2009) Diagnostic performance of an enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in extrapulmonary tuberculosis varies between different sites of disease. *Journal of Infection* 59: 402-8.
47. Liao CH, Chou CH, Lai CC et al. (2009) Diagnostic performance of an enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in extrapulmonary tuberculosis varies between different sites of disease. *Journal of Infection* 59: 402-8.
48. Ligthelm LJ, Nicol MP, Hoek KG, Jacobson R, van Helden PD, Marais BJ, Warren RM and Wright CA (2011) Xpert MTB/RIF for rapid diagnosis of tuberculous lymphadenitis from fineneedle-aspiration biopsy specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 49(11): 3967-70.
49. Luzze H, Elliott AM, Joloba ML *et al.* Evaluation of suspected tuberculous pleurisy: clinical and diagnostic findings in HIV-1-positive and HIV-negative adults in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 746–753.
50. Malbruny B, Le Marrec G, Courageux K, Leclercq R and Cattoir V (2011) Rapid and efficient detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and non-respiratory samples. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 15(4): 553-5.
51. Malbruny B, Le Marrec G, Courageux K, Leclercq R and Cattoir V (2011) Rapid and efficient detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and non-respiratory samples. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.
52. Mathuram AJ, Michael JS, Turaka VP *et al.* Mycobacterial blood culture as the only means of diagnosis of disseminated tuberculosis in advanced HIV infection. *Trop Doct* 2018; 48: 100–102.
53. Maurya AK, Kant S, Kushwaha RA et al. (2011) The advantage of using IS6110-PCR vs. BACTEC culture for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* from pleural fluid in northern India. *Bioscience Trends* 5: 159-64.

54. Maynard-Smith L, Larke N, Peters JA, Lawn SD. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 709.
55. Nataraj G, Kurup S, Pandit A et al. (2002) Correlation of fine needle aspiration cytology, smear and culture in tuberculous lymphadenitis: a prospective study. *Journal of Postgraduate Medicine* 48: 113-6.
56. Ng SC, Hirai HW, Tsoi KK, Wong SH, Chan FK, Sung JJ and Wu JC (2014) Systematic review with meta-analysis accuracy of interferon-gamma releasing assay and anti *Saccharomyces cerevisiae* antibody in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in Asians. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 29(9): 1664-70.
57. Osorio F, Nolasco O, Verdonck K, Arévalo J, Ferrufino JC, Agapito J, Huayanay L, Gotuzzo E and Maguiña C (2006) Clinical evaluation of a 16S ribosomal RNA polymerase chain reaction test for the diagnosis of lymph node tuberculosis. *Clinical Infectious Disease* 43(7):855-9.
58. Pai M, Flores LL, Hubbard A et al. (2004) Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. [Review] [71 refs]. *BMC Infectious Diseases* 4:6.
59. Pai M, Flores LL, Pai N et al. (2003) Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* 3: 633-43.
60. Patel VB, Singh R, Connolly C, Coovadia Y, Peer AK, Parag P, Kasprovicz V, Zumla A, Ndung'u T and Dheda K (2010) Cerebrospinal T-cell responses aid in the diagnosis of tuberculous meningitis in a human immunodeficiency virus- and tuberculosis-endemic population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182(4): 569-77.
61. Pfyffer GE, Kissling P, Jahn EM, Welscher HM, Salfinger M and Weber R (1996) Diagnostic performance of amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test with cerebrospinal fluid, other nonrespiratory, and respiratory specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 34(4): 834-41.
76. Prasad K, Singh MB, Ryan H. (2016). Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD002244. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub4.
62. Public Health England. *Tuberculosis in England: 2018 report. Presenting data to end of 2017*. 2018. Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/774091/TB\\_Annual\\_Report\\_2018\\_2.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/774091/TB_Annual_Report_2018_2.pdf) (accessed April 2019).
63. Reuter H, Burgess L, van VW et al. (2006) Diagnosing tuberculous pericarditis. [Review] [64 refs]. *Qjm* 99: 827-39. Tuon FF, Litvoc MN, Lopes MI (2006) Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis--a systematic review with meta-analysis. [Review] [32 refs]. *Acta Tropica* 99: 67-74.
64. Rimek D, Tyagi S and Kappe R (2002) Performance of an IS6110-based PCR assay and the COBAS AMPLICOR MTB PCR system for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA in human lymph node samples. *Journal of Clinical Microbiology* 40(8): 3089-92.

65. Rock RB, Olin M, Baker CA *et al.* Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 243–261.
66. Saleh MA, Hammad E, Ramadan MM, Abd El-Rahman A and Enein AF (2012) Use of adenosine deaminase measurements and QuantiFERON in the rapid diagnosis of tuberculous peritonitis. *Journal of Medical Microbiology* 61(4): 514-9.
67. Shen Y-C, Wang T, Chen L *et al.* (2013) Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: A meta-analysis. *Archives of Medical Science* 9: 601-7.
68. Su S-B, Qin S-Y, Guo X-Y *et al.* (2013) Assessment by meta-analysis of interferon-gamma for the diagnosis of tuberculous peritonitis. *World Journal of Gastroenterology* 19: 1645
69. Teo J, Jureen R, Chiang D *et al.* (2011) Comparison of two nucleic acid amplification assays, the Xpert MTB/RIF and the Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct (MTD) assay, for the detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory and non-respiratory specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 49: 3659-62.
77. The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) (2015). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *European Heart Journal*. 36:2921–64.
70. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 378–379.
71. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 999–1010.
72. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI *et al.* (2010) Adenosine deaminase and tuberculous meningitis--a systematic review with meta-analysis. [Review] [40 refs]. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 42: 198-207.
73. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI *et al.* Adenosine deaminase and tuberculous meningitis--a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 198–207.
74. Van Rie A, Page-Shipp L, Mellet K, Scott L, Mkhwnazi M, Jong E, Omar T, Beylis N, Stevens W, Sanne I and Menezes CN (2013) Diagnostic accuracy and effectiveness of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of HIV-associated lymph node tuberculosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 32(11): 1409-15.
78. VII -Alper Sener- Hakan Erden: Extrapulmonary tuberculosis-Springer.
79. Wang LN, Wang L, Liu LM, Song YM, Li Y, Liu H. typical spinal tuberculosis involved non contiguous multiple segments: Case series report with literature review. *Medicine (Baltimore)*.
75. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2016*. 2016. Available at: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en) (accessed March 2017)7. IV. (Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Treatment Prevention and Control of Tuberculosis in dult Filipinos 2016 UPDATE.