



12. TÜRKİYE EKMUD BİLİMSEL KONGRESİ

Ekstrapulmoner Tüberkülozun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: Türkiye’de Çok Merkezli Retrospektif Bir Çalışmanın 8 Yıllık Sonuçları

Mehmet Çelik*, Esra Gürbüz, Yeliz Çiçek, Seyit Ali Büyüktuna, Ömür Gündoğ, Evrim Gülderen Kuşçu, Çiğdem Mermutluoğlu, Sevil Alkan, Pınar Yürük Atasoy, Esra Yüksekaya, Mustafa Serhat Şahinoğlu, Ahmet Şahin, Emine Parlak, Fethiye Akgül, Emine Kübra Dindar Demiray, Murtaza Öz, Elif Zelal Çiftçi, Yasemin Kırık, Yusuf Arslan, Mehmet Reşat Ceylan, Ali Mert

Giriş

- Tüberküloz (TB), dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur
- *Mycobacterium tuberculosis* ilk olarak akciğerleri enfekte ederken primer enfeksiyon döneminde veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde **ekstrapulmoner TB'ye (EPTB)** yol açar
- EPTB, tüm TB vakalarının yaklaşık %15-20'sini oluştururken vücudun neredeyse tamamında tutulum görülebilir

Amaç

Bu çalışmada erişkin EPTB tanısıyla takip edilen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin, tanısal ve genel laboratuvar sonuçlarının ve terapötik yaklaşımların değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal-Metod

- Retrospektif dizayn
- 14 farklı il
- 15 hastane
- Ocak 2015-Aralık 2022 tarih aralığında
- EPTB tanılı > 18 yaş hastalar dahil edildi



Tanımlar

EPTB; akciğer dışındaki ekstrapulmoner alandan alınan örneklerde;

- ✓ *M. tuberculosis* üremesi veya
- ✓ EPTB ile uyumlu bakteriyolojik, histolojik veya güçlü klinik kanıtların olması

Anti-TB ilişkili hepatotoksisite*;

- ✓ Asemptomatik hastalarda; **ALT ve/veya AST 5xNÜS** (NÜS=40 IU/L), **T.bil > 1.5 mg/dL** artması veya
- ✓ Semptomatik hastalarda **ALT ve/veya AST enzimlerinin 3xNÜS** olması

*Ataç G, et al. Int J Tuberc Lung Dis (2001)

Tanımlar

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA);*

- Üç haftadan uzun süren
- Bir kez 38.3°C **veya** ≥ 1 saat 38°C üzerinde saptanan
- Hastanede **üç gün** tetkik veya hastane dışında **üç poliklinik vizitine** rağmen nedeni tespit edilemeyen ateş

*Durack DT, et al. Curr Clin Top Inf Dis (1991)

Etik kurul ve İstatistiksel analiz

Etik kurul: Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **20.02.2023** tarih, **2023/03/18 sayılı** karar ile onay alındı.

İstatistiksel analiz: Çalışmanın istatistiksel analizleri için **SPSS 27.0 versiyon** (SPSS Inc, Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farkın anlamlılığı ki-kare testiyle değerlendirildi. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren verilerde Student's testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin korelasyonu normal dağılan verilerde Pearson Rho korelasyonu, normal dağılmayanlarda Spearman korelasyonu testi yapıldı (korelasyonlar yapılmadığı için burası çıkarılabilir). $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri

	Değişken	n (%)
Cinsiyet (n=602)	Kadın	389 (64.6)
	Erkek	213 (35.49)
	Türkiye	573 (95.2)
Uyruğu (n=602)	Suriye	25 (4.1)
	Afganistan	3 (0.5)
	Diğer*	9 (2.1)
Yaşadığı yer (n=591)		
TB öyküsü (n=564)		
Ailede TB öyküsü (n=564)		
Meslek (n=438)		

- ✓ EPTB tanılı **602** hasta vardı ve 389'u (%64.6) kadındı
- ✓ Yaş ortalamaları 44 yıl (17-91) idi
- ✓ Büyük çoğunluğu Türkiye Cumhuriyeti vatandaşıydı (%95.2)
- ✓ Şehir merkezinde yaşayanların oranı %66.8 idi
- ✓ Hastaların %6.7'sinde TB öyküsü ve %23.1'inde ailesinde TB öyküsü vardı

* şoför (2), askeri personel (3), terzi, bekçi, berber, marangoz

Bulgular

- Hastaların şikayetlerinin başlangıcı ve kliniğe başvuru arasındaki ortalama süre **156** gündü
- En uzun süre; **meme** (ort= 298.1 gün), **kemik-eklem** (ort= 207.1 gün) ve **lenf nodu** (ort= 179.3 gün) tutulumlarında;
- En kısa süre; **SSS** (ort= 39 gün) ve **plevra** (ort=64.5 gün) tutulumlarında belirlendi.

Bulgular

Hastaların konstitüsyonel semptomlarının dağılımı

Halsizlik (n=593)		
İştahsızlık (n=594)		
Gece terlemeleri (n=593)		
Kilo kaybı (n=585)		
Ateş (n=593)		
Bulantı (n=594)	Var	109 (18.4)
	Yok	485 (81.6)
Karın ağrısı (n=595)	Var	93 (15.6)
	Yok	502 (84.4)
Kusma (n=593)	Var	66 (11.1)
	Yok	527 (88.9)
İshal (n=591)	Var	20 (3.4)
	Yok	571 (96.6)

Sık saptanan genel semptomlar;

- ✓ Halsizlik (%57)
- ✓ İştahsızlık (%53.7)
- ✓ Gece terlemesi (%51.4) ve
- ✓ Kilo kaybı (%48.9)
- ✓ Ateş (%33.2)

Bulgular

- Ateşin seyri bakımından hastaların 134'ü (%68) NBA kriterlerine uyuyordu
- Hastaların 213'ünde (%35.4) eşlik eden bir hastalık vardı.
 - ❖ **HT** (n=64, % 10.63),
 - ❖ **DM** (n=52, % 8.63),
 - ❖ **Maligniteler** (n=29, % 4.81)
 - ❖ **KOAH** (n=17, % 2.82)
- Hastaların 24'ü (%3.98) immunsupresif bir ajan kullanıyordu

EPTB tutulum bölgelerinin değerlendirilmesi

Tutulum bölgeleri		N (%)
Tek organ tutulumu	Lenf nodu	294 (53.2)
	Plevra	57 (10.3)
	Kemik-eklem	47 (8.5)
	Abdominal	45 (8.1)
	SSS	30 (5.4)
	Genital	29 (5.2)
	Meme	
	Deri	
	Üriner	
	Diğer*	
Total		
İki organ tutulumu	Lenf nodu + Abdominal	4 (10.7)
	Abdominal + Lenf nodu	
	Lenf nodu + Kemik-eklem	
	Kemik-eklem + Diğer tutulumlar	4 (10.7)
	Total	24
≥3 organ tutulumu	Miliyer	23 (92)
	Lenf nodu + kemik-eklem + SSS	1 (4)
	Abdominal + kemik-eklem + deri	1 (4)
	Total	25

EPTB'nin tutulduğu organlar bakımından;

- ✓ 553'ünde (%91.9) tek organ tutulumu,
- ✓ 24'ünde (%4) iki organ tutulumu
- ✓ 25'inde (%4.1) ≥ 3 organ tutulumu olduğu belirlendi.

EPTB'nin en fazla tuttuğu lokalizasyonlar;

- ✓ Lenf nodu (%49.1)
- ✓ Plevra (%9.7)
- ✓ Abdomen (%9.4)

En fazla tutulan lenf nodu istasyonları;

- ✓ Servikal (%51.3)
- ✓ Aksiller (%17.2) ve
- ✓ Submandibular (%10.2)

Göz	4 (0.6)
Nazofarinks	2 (0.3)
Tiroid	1 (0.2)
Larinks	1 (0.2)

Kemik-eklem tutulumunda;

- ✓ Spinal tutulum daha fazlaydı (SD) (%75.5)
- ✓ Spinal tutulumların %25'inde apse de vardı
- ✓ Özellikle lomber vertebranın daha fazla etkilendiği belirlendi (%55)

aurikular	1 (0.3)
ler	1 (0.3)

* (göz (4), nazofarinks (2), parotis (3), tiroid (1)), SSS: Santral sinir sistemi

Bulgular- Tanısal testler

ARB (n=291)

- **ARB pozitifliği %27.5**
- ✓ BAL %71.4
- ✓ Plevra sıvısı %39.5

TB PCR (n=15)

- **TB PCR pozitifliği %41**
- ✓ BAL %100
- ✓ Apse %48.7
- **ADA yüksekliği %91.2**
- ✓ Plevra %97.5
- ✓ Periton %90.9

ADA (n=57)

- **TB kültür pozitifliği %40.9**
- ✓ Sinovyal sıvı %100
- ✓ BAL %66.7
- **Ayrıca**

TB kültürü
(n=193)

- ✓ PPD pozitifliği %60.2
- ✓ IGRA pozitifliği %70.2

Sinovyal sıvı (n=2)

2 (100)

İdrar (n=6)

2 (33.3)

Total pozitif

79 (40.9)

Negatif

114 (59.1)

Histopatoloji

PATOLOJİK BULGULAR (n:442)

Histopatolojik bulgular (n:442);

- ✓ Hastaların %97.7'sinde granüloamatöz rx
- ✓ Granüloamatöz rx lerin yaklaşık yarısı **kazeifikasyon nekrozu**

Non-nekrotizan	01	(15.8)
Aktif kronik inflamasyon	5	(1.1)
Akut lenfadenit	1	(0.2)
Normal	4	(0.9)

Bulgular

En sık saptanan laboratuvar bulguları

- ✓ ESR yüksekliği (%65.5)
- ✓ CRP yüksekliği (%63.1) ve
- ✓ Anemi (%33.8)

Normal (<5 mg/L)	222	(36.9)
5-50 mg/L	227	(37.7)
>50 mg/L	153	(25.4)
CRP yüksekliği (Total)	380	(63.1)

ESR

Normal (<20 mm/saat)	193	(34.5)
20-50 mm/saat	227	(40.5)
51-100 mm/saat	127	(22.7)
>100 mm/saat	13	(2.3)
ESR yüksekliği (Total)	367	(65.5)

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, **Hgb:** Hemoglobin, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **CRP:** C-reaktif protein

Bulgular

Hastalara uygulanan tedaviler, tedavi sonu değerlendirmeleri, yan etkiler ve tutulum bölgelerine göre tedavi süreleri ve ölüm nedenlerinin TB tutulum lokalizasyonlarına göre dağılımı

Değişkenler	n	(%)
Tedavi seçenekleri (n=60)	546	(91.0)
Tedavi sonucu (n=60)		
Hepatotoksite (n=583)		
Paradoksal reaksiyon		
TB tutulum bölgesi		
Lenf nodu		
Abdominal		
Plevra		
Kemik-eklem		
Genital		
Üriner		
SSS		
Meme		
Miliyer	9.28	±3.71
Deri	7.46	±1.80
Diğer	9.33	±2.34
Çoklu organ tutulumu (miliyer dışı)	8.75	±3.82
Total	8.03	±3.24
Ölüm nedenlerinin TB tutulum lokalizasyonlarına göre dağılımı		
TB tutulum bölgesi	N	(%)
Üriner (n=9)	2	(22.2)
SSS (n=34)	5	(14.7)
Miliyer (n=23)	3	(13)
Abdominal (n=59)	4	(6.8)

- ✓ Verilen ortalama anti-TB tedavi süresi **8.03 ay** (SSS TB'de en uzun (**12.06 ay**), üriner TB'de en kısaydı (**6.12 ay**))
- ✓ Tedavide en fazla tercih edilen başlangıç kombinasyonu **INH/RIF/PZA/EMB** (%91)
- ✓ TB ilişkili mortalite oranı **%3.5**
- ✓ Ölen hastaların yaş ortalaması ölmeyenlere oranla belirgin şekilde daha yüksek ($p<0.05$)
- ✓ Ölen hastaların **%66.6'sında** en az bir komorbidite var
- ✓ Komorbidite varlığı ile mortalite gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$)
- ✓ Anti-TB tedavisine bağlı hepatotoksisite görülme oranı **%8.9** (ort 46.07 gün)
- ✓ Tedavi sürecinde hastaların **%4.3'ünde** paradoksal reaksiyon gelişti

Sonuç

Bu çalışmada;

- EPTB'nin genel literatüre benzer şekilde başta **servikal bölge** olmak üzere **lenf nodu tutulumuyla** karşımıza çıkması
- Meme, kemik-eklem ve lenf nodu tutulumlarında **tanı konma süresinin daha geç olması**
- Spinal tutulumların daha çok **lomber vertebrada olması**
- Hepatotoksisitenin anti-TB tedavisinden sonraki **ortalama 1.5 ay** içerisinde daha sık saptanması **ön planda gözlenen sonuçlardır**

Sonuç

- ✓ Dünyanın dörtte birinin TB basiliyle enfekte olduğu ve vücudun neredeyse tamamında TB gelişebileceği düşünüldüğünde ayırıcı tanıda kesinlikle unutulmamalıdır.
- ✓ Özellikle cerrahi branşların **mikrobiyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik** incelemelerin yapılabilmesi için örnek alınması hususunda daha fazla gayretli olmaları elzemdir.

teşekkürler