

OLGU BİLDİRİMİ

# İlaç Alerjisi Gelişen Ürogenital Tüberküloz Vakası: Olgu Sunumu

Cem AÇAR, Aylin BABALIK

T.C.S.B Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

## ÖZET

Tüberküloz basilinin inhalasyonu, immün yanıtın uyarılmasıyla etkenin temizlenmesi ya da primer enfeksiyon oluşumu ile sonuçlanır. Primer tüberküloz enfeksiyonu, olguların %95'inde sessiz seyrederek ve latent döneme girer. Olguların %5'inde ise primer tüberküloz hastalığına neden olur. Bu evrede mikobakteriler hematogen, lenfojen yol ile çevre dokulara ve akciğer dışı organlara yerleşebilir. Akciğer dışındaki odaklarda reaktivasyon olursa ekstrapulmoner tüberküloz ortaya çıkmaktadır. Ürogenital tüberküloz (ÜG-TB); plevral tüberküloz ve periferik lenfadenopati den sonra en sık karşılaşılan ekstrapulmoner tüberküloz şeklidir. Böbrekler genellikle basilin akciğerden hematogen yol ile yayılması sonucu enfekte olmaktadır. Akciğer röntgenogramında, ÜG-TB vakalarının yaklaşık yarısında spesifik bulgu izlenmemektedir. Tedavi edilmemiş olgular renal parankim hasarı ve obstrüktif nefropati ile birlikte son dönem böbrek yetmezliğine sebep olabilir. Bu olgumuzda ürogenital tüberküloz tanısı almış hastada bir ilaç yan etkisi olarak gelişen hipersensitivite reaksiyonu ve bunun yönetiminden bahsedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ürogenital tüberküloz. Ekstrapulmoner tüberküloz. İlaç yan etkisi.

## Case Report: Management of Adverse Drug Reaction in Patient with Urogenital Tuberculosis

## ABSTRACT

Inhalation of tuberculosis bacillus triggers immune response and as a result it causes elimination of the causative agent or it may end up with the manifestation of primary infection. In most of the cases, %95 of primary tuberculosis infection results in containment and enters the latent period whereas around %5 of the cases result progressive primary tuberculosis, at this stage mycobacterium may spread to adjacent and extrapulmonary tissues via hematogenous and lymphatic spread. If reactivation occurs in foci out of lungs, then extrapulmonary tuberculosis arises. Urogenital tuberculosis (UG-TB) is the third most common site of extrapulmonary tuberculosis following pleural tuberculosis and peripheral lymphadenopathy. Kidneys are usually infected via hematogenous spread of the bacillus from the lungs. Chest radiograph reveals no specific findings in almost half of the UG-TB cases. Untreated disease may result renal parenchyma damage and obstructive nephropathy and as a result end-stage renal disease occurs. In this case it is mentioned about hypersensitivity drug reaction that occurred in patient with the diagnosis of urogenital tuberculosis.

**Keywords:** Urogenital tuberculosis. Extrapulmonary tuberculosis. Adverse drug reaction.

Tüberküloz (TB), dünya genelinde ölümün en sık 10.nedenini oluşturmaktadır ve enfeksiyöz sebepler arasında ise 2007'den itibaren en sık ölüm nedenidir.<sup>1</sup> *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)* ve *M.africanum* (Batı ve Doğu Afrika'da görülür) basilleri dünya genelinde TB enfeksiyonların yaklaşık %98'ine neden olarak insanda görülen en sık TB etkenlerini

oluşturur.<sup>2</sup> İnsandan insana bulaş en sık; *Mtb* içeren damlacıkların inhalasyonu ile olur, her bir damlacığın içinde 1-3 arası basil bulunabilmektedir.<sup>3</sup>

Tüberküloz basilinin inhalasyonu; immün yanıtın uyarılmasıyla etkenin temizlenmesi ya da primer enfeksiyon oluşumu ile sonuçlanır.

Alveollere ulaşan basiller alveoler makrofajlar tarafından nonspesifik olarak fagosite edilmektedir. Fagosite edilen basiller, yok edilemezlerse makrofajın içinde çoğalırlar. Makrofajların parçalanması ile basiller etrafa saçılır. Aktive makrofajlar, epitelioid histiositler, Langerhans dev hücreleri ve lenfositlerden oluşan, santral kazeöz nekroz içeren tüberkül oluşumu meydana gelir.<sup>4</sup> Tüberküloz basili bu kazeöz odak içinde yaşayabilir ancak çoğalamaz. Enfeksiyonun seyri basilin sayısı, virulansı ve bireyin bağışıklığı ile ilişkilidir. Primer tüberküloz enfeksiyonu, olguların %95'inde sessiz seyrederek ve latent döneme girer.

**Geliş Tarihi:** 13.Mart.2023

**Kabul Tarihi:** 23.Ağustos.2023

Dr. Cem AÇAR

T.C.S.B Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,  
İstanbul.

Tel: 0534 627 51 64

E-posta: cemacar.c@gmail.com

**Yazarların ORCID Bilgileri:**

Cem AÇAR: 0000-0001-8417-0194

Aylin BABALIK: 0000-0002-4872-1558

Olguların %5'inde ise primer tüberküloz hastalığına neden olur.<sup>5</sup> Bu evrede mikobakteriler hematogen, lenfogen yol ile çevre dokulara ve akciğer dışı organlara yerleşebilir. Akciğer dışındaki odaklarda reaktivasyon olursa ekstrapulmoner tüberküloz ortaya çıkmaktadır.<sup>2</sup>

Akciğer dışı tüberküloz, ülkemizde tüm hastaların yaklaşık %35'inde görülür, yetişkin grubunda kadınlarda daha sık görülmektedir.<sup>6</sup> Semptom ve bulgular tutulan organa göre değişir. Bağışıklığı baskılanmış ve yaşlı hastalar sıklıkla semptomsuzdur. Ürogenital tüberküloz (ÜG-TB); plevral tüberküloz ve periferik lenfadenopati sonrası en sık karşılaşılan ekstrapulmoner tüberküloz şeklidir.<sup>7</sup> ÜG-TB herhangi yaş grubunda görülebilmekle birlikte uzun latent periyodu sebebiyle sıklıkla 30-50 yaş arası bireylerde görülür.<sup>8</sup> Hastalığın seyri, erken dönemlerde çoğunlukla asemptomatik olabilir. Dizüri, sık idrara çıkma ve acil idrar yapma isteği renal ve mesane TB'de görülen sık bulgulardır. Alt üriner sistem tutulumunda semptomlar çoğunlukla akut bakteriyel idrar yolu enfeksiyonlarını taklit eder. Bu vakalarda idrar tahlilinde steril piyüri, makroskopik veya mikroskopik hematüri görülebilir.<sup>9</sup> ÜG-TB tutulumları arasında renal TB en sık teşhis edilen klinik formudur. Böbrekler genellikle basilin akciğerden hematogen yol ile yayılması sonucu enfekte olmaktadır.<sup>10</sup> Akciğer röntgenogramı ÜG-TB vakalarının yalnızca yaklaşık %7'sinde parankimal infiltrasyon ve kaviter lezyon içermekte olup, vakaların yarısında spesifik bulgu izlenmemektedir.<sup>11</sup>

Granümatöz inflamasyon; kronik tübülointerstisyel nefrit, papiller nekroz ve fibrozise neden olabilir. Tedavi edilmemiş olgular renal parankim hasarı ve obstrüktif nefropati ile birlikte son dönem böbrek yetmezliğine sebep olabilir.<sup>12</sup> Renal TB'ye ikincil olarak, üriner yol ile ureter ve mesane tutulumu görülmektedir.<sup>2</sup> Renal TB hastalarının yaklaşık yarısında ureter tutulumu, %20 kadarında ise mesane tutulumu saptanmıştır.<sup>13</sup>

Kesin tanısı idrarda basilin gösterilmesi ile konulmaktadır. Direkt yaymalar sıklıkla negatiftir. Tanıda idrar kültürü, en az 3 erken sabah idrarı gönderilir. Tedavide kısa süreli, standart ilaç rejimi olan birinci kuşak anti-TB ilaçları kullanılır, tedavi sırasında birtakım yan etkiler görülebilir; bu yan etkilerden biri hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Hipersensitivitenin en sık görülen klinik bulguları deri döküntüsü ve ateştir. Döküntü genellikle eritematöz ve kaşıntılıdır, maküler veya papüler olabilir. Ekstremitelerden çok gövdeyi tutar. Hipersensitivite gelişen bir hastaya daha fazla bir dozda aynı ilaç verilirse nadiren anaflaktik şok gelişebilir. İlaçlar kesilerek hastane koşullarında sorumlu ilaç deri testleri ile ya da ilaç denemeleri ile belirlenir. Tek tek ilaçlar kullanılarak sorumlu ilaç bulunmaya çalışılır.<sup>6</sup>

Bu olgumuzda ürogenital tüberküloz tanısı almış hastada bir ilaç yan etkisi olarak gelişen hipersensitivite reaksiyonu ve bunun yönetiminden bahsedilmiştir.

## Olgu Sunumu

Bilinen hipotiroidi, Alzheimer tanıları olan 92 yaşında kadın hasta halsizlik şikayeti ile başvurduğu hastanede kreatinin yüksekliği izlenmesi üzerine ileri tetkik edilmiş, idrar ARB örneği negatif sonuçlanmış ve idrar mikobakteri kültüründe *Mycobacterium tuberculosis complex* üremesi saptanmıştır. Kültürde *M.tuberculosis* üremesi olması üzerine verem savaş dispanseri üzerinden tüberküloz tedavisi hastanın kilosuna uygun olarak Isoniyazid (H) 300 mg tablet (tb), Rifampisin(R) 600 mg tb, Pirazinamid (Z) 1500 mg tb, Etambutol (E) 1500 mg tb rejimini içeren birinci kuşak anti-TB ilaçları başlanılmış, tedavinin 25.gününde ekstremiteler ve gövdede kaşıntılı kabarık lezyonlar gelişmesi üzerine hasta, tüberküloz tedavisi kesilerek tarafımıza yönlendirilmiştir. İlaç reaksiyonu tanısı ile takip ve tedavi düzenlenmesi amacıyla tüberküloz servisine interne edilen hastadan postero-anterior akciğer grafisi (PAAG) istendi, parankimde bilateral nonspesifik lineer bant görünümü izlendi (Şekil 1). Alerji immünoloji bölümüne konsülte edilen hastaya antihistaminik tedavi ile izlem sonrası ilaç desensitizasyonu (duyarsızlaştırma) önerildi.



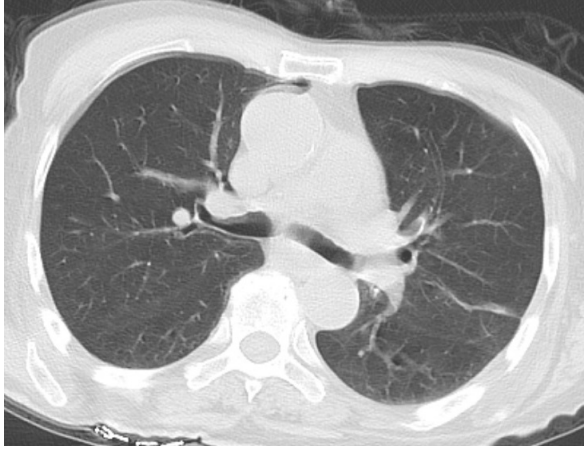
**Şekil 1.**

*PAAG'de sol hilus hafif belirgin, parankimde bilateral nonspesifik lineer bant görünümü mevcut ve hiatal herni görünümü izlendi.*

5 gün ilaçsız izlem sonrası alerji immünoloji bölümü tarafından sırası ile Isoniyazid, Rifampisin ile graded challenge (aşamalı ilaç yükleme) uygulama, sonrasında Etambutol ile desensitizasyon ve Pirazinamid ile graded challenge uygulama yapılan hastada ilaç reaksiyonu izlenmemesi üzerine tedavi rejimi HRZE olarak devam edildi. Olgu ayaktan

## İlaç Alerjisi Gelişen Ürogenital Tüberküloz

izleme alındı, takibinde akciğer parankiminde nonspesifik fibroatektatik bant görünümü dışında patolojik bulgu izlenmedi (Şekil 2).



**Şekil 2.**

*Toraks bilgisayarlı tomografide akciğer parankiminde nonspesifik fibroatektatik bant görünümleri izlenmektedir.*

## Tartışma ve Sonuç

Ürogenital tüberküloz, hastalığın erken dönemlerinde spesifik olmayan semptomlar vermesi sebebi ile ayırıcı tanıda ihmal edilen bir klinik formdur. Tanı ve tedavideki gecikmeler hastalığın ilerlemesine neden olur ve böbrek yetmezliği tablosu ile sonuçlanabilir. ÜG-TB tanısı sonrası başlanılan standart tedavi rejimlerine (birinci kuşak anti-TB ilaçları) karşı hastalarda gelişen, vücutta kaşıntı ve döküntülerle seyreden hipersensitivite reaksiyonları, tedaviye olan uyumu azaltarak iyileşmeyi engeller ve komplikasyonların oluşumuna zemin hazırlar. Bu tür reaksiyon durumlarında hastaların alerji kliniği olan bir merkeze yönlendirilmesi gerekmektedir.

Bai G. ve arkadaşlarının 2015 yılında 224 ekstrapulmoner tüberküloz vakası üzerinde yaptığı çalışmada en sık gelişen ilaç yan etki gastrit olarak saptanmış bunu takiben anoreksia ve üçüncü sıklıkta deri reaksiyonları izlenmiştir. Yan etkilerin çoğunluğu %43 oranında ilk haftada, %38 oranında ikinci haftada ve %9.5 olarak üçüncü haftada meydana gelmiştir. Yan etki ciddiyetinin değerlendirilmesinde modifiye Hartwig-Siegel ölçeği kullanılmış ve bu ölçekte hafif, orta ve ciddi yan etkiler olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada; hastalarda %58 hafif, %42 orta yan etkiler saptanmıştır. İlaç yan etkisi gelişerek tedavi devam edilen %87 vakada komplikasyon gelişmemiştir. Ciddi yan etkiler dışındaki olgularda antihistaminik, antiemetik, analjezik, topikal steroid gibi semptomatik tedaviler önerilmekteyken ciddi yan etkilerde ilişkili ilacın kesilmesi önerilmektedir.<sup>14</sup>

W. C. Tan ve arkadaşlarının Ocak 2004-Aralık 2005 arasında Penang Hastanesi Göğüs Hastalıkları servisi

hastaları üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada aktif TB tedavisi alan 820 hastanın 47'sinde kütanöz ilaç yan etkisi geliştiği saptanmış, gelişen lezyonların %72 oranında olarak çoğunluğu morbiliform döküntü olarak saptanmış, bunu takiben eritema multiforme ve üçüncü sıklıkta ürtiker izlenmiştir. Bu hastaların %70 kadarı ayaktan takip edilirken %29.7'sinde servis yatışı gerekmiştir. Vakaların çoğunluğunda vücut yüzey alanı tutulumuna göre %10 altında tutulum göstererek hafif tutulum saptanmıştır. Fasial ödem, ağrı, palpabl purpura, deri nekrozu gibi bulgular ile seyreden yaygın eritematöz döküntülerin görülüşü ciddi kütanöz ilaç yan etki olgularında hastane yatışı ile yakın gözlem gerektirmektedir. Çalışmada Pirazinamid en sık suçlanan ajan olarak saptanmıştır.<sup>15</sup>

Yoshihiro Kobashi ve arkadaşlarının çalışmasında Chugoku-Shikoku Mikobakteriyal Hastalık Komisyonu üyesi hastanelerde Ocak 1999-Aralık 2009 tarihleri arasında 46 hastanın TB tedavisinde kullanılan izoniyazid ve rifampisin için desensitizasyon tedavisi aldığı saptanmış, bunlardan 23 vakanın ilaç ilişkili deri döküntüsü olduğu görülmüştür.<sup>16</sup>

Hipersensitivite reaksiyonuna neden olan ilgili anti-TB ilacının saptanmasına yönelik ise immünolojik yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları; yama testi, intradermal testler, oral provokasyon testi ve lenfosit transformasyon testidir. Ancak sorumlu ilacın saptanması ve desensitizasyon başarısızlığını inceleyen bir çalışmada, birden fazla immünolojik testte ciddi reaksiyon gösteren ilaçlar ile desensitizasyon başarısızlığı arasında korelasyon bulunamamıştır.<sup>17</sup>

Akciğer dışı tüberküloz ile ilgili klinik farkındalık oluşması ve ilaç yan etkilerinin yönetimi konusunda bilgi sahibi olunması, hastalığın yol açacağı komplikasyonların engellenmesinde önem arz etmektedir.

## Kaynaklar

1. World Health Organization. "Global tuberculosis report 2018. 2018." *Geneva: World Health Organization* (2019).
2. Muneer, Asif, et al. "Urogenital tuberculosis—epidemiology, pathogenesis and clinical features." *Nature Reviews Urology* 16.10 (2019): 573-598.
3. Yaman, Mustafa. "TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ." *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu* (1999): 15-20.
4. Fanning A. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. *CMAJ*. 1999;160(11):1597-1603
5. Furin, J., Cox, H. & Pai, M. Tuberculosis. *Lancet* 393, 1642–1656 (2019).
6. Kara F. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara, Sağlık Bakanlığı, 2019.
7. Sandgren, A., V. Hollo, and M. J. Van Der Werf. "Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European economic area, 2002 to 2011." *Eurosurveillance* 18.12 (2013): 20431.

8. Toccaceli, S., et al. "Renal tuberculosis: a case report." *Il Giornale di Chirurgia* 36.2 (2015): 76.
9. Büyükalpelli, Recep, and S. Yıldız. "Genitoüriner sistem tüberkülozu." *OMÜ Tıp Derg* 1996; 13: 327-32 (1996).
10. Amaya-Tapia, Gerardo, and Guadalupe Aguirre-Avalos. "Urinary Tract Tuberculosis." *Tuberculosis*. IntechOpen, 2018.
11. Kollins, Stephen A., et al. "Roentgenographic findings in urinary tract tuberculosis: a 10 year review." *American Journal of Roentgenology* 121.3 (1974): 487-499.
12. de Oliveira, Jobson Lopes, Geraldo Bezerra da Silva Junior, and Elizabeth De Francesco Daher. "Tuberculosis-associated chronic kidney disease." *The American journal of tropical medicine and hygiene* 84.6 (2011): 843-844.
13. Garcia-Rodriguez, J. A., et al. "Genitourinary tuberculosis in Spain: review of 81 cases." *Clinical infectious diseases* 18.4 (1994): 557-561.
14. Priyadarshini Bai, G. "A study of adverse drug reactions among pulmonary tuberculosis patients treated under dots in a tertiary care hospital." *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 6.4 (2017): 779.
15. Tan, W. C., et al. "Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs." *Medical Journal of Malaysia* 62.2 (2007): 143.
16. Kobashi, Yoshihiro, et al. "Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs." *Internal Medicine* 49.21 (2010): 2297-2301.
17. Ban, Ga-Young, et al. "Efficacy and tolerability of desensitization in the treatment of delayed drug hypersensitivities to anti-tuberculosis medications." *Respiratory Medicine* 147 (2019): 44-50.