

Post-pulmonary tuberculosis lung function: a systematic review and meta-analysis

Sharenja Ratnakumar, Sally E Hayward*, Emma K Denny, Lucy P Goldsmith, Rebecca Evans, William Checkley, Delia Goletti, Catherine W M Ong, Mateusz Gotowiec, Junkai Zhu, Jon S Friedland*, Joanna C Porter**

www.thelancet.com/lancetgh 13 June 2025

Pulmoner Tüberküloz Enfeksiyonu Sonrası Akciğer Fonksiyonu: Sistemik Derleme ve Meta-Analiz

Sunum: Araş. Gör. Dr. Burak ÇINAR
Moderatör: Doç. Dr. Aslı Görek Dilektaşlı

Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı 23 Ekim 2025 Perşembe

Giriş

- Tüberküloz, şiddet ve klinik sonuçlar açısından heterojen bir hastalık
- Hastalığın gerçek yükünün tahmin etmek zor
- 2023 yılında tahmini 10,8 milyon vaka ve 1,25 milyon ölüm¹
- İlaça duyarlı pulmoner tüberkülozun tedavi başarısı %88¹
- Mikrobiyolojik iyileşme hastalığı tamamen iyileştirmiyor²
- Yaşam beklentisinin artmasıyla, tüberkülozla ilişkili akciğer hastalıkları önemli bir halk sağlığı tehdidi

Giriş

- “Tüberküloz sonrası akciğer hastalığı” terimi, giderek kabul görmekte
- Uzun dönem sekellere yönelik farkındalık ve müdahalede artış gerekli⁷

Giriş

- Tüberkülozdan iyileşen bireylerde³
 - rezidüel pulmoner fibrozis,
 - kavite oluşumu
 - yapısal bozulma
- İlaça dirençli olgularda daha yıkıcı hasar ve komplikasyon

Giriş

- Tüberküloz sonrası iyileşen hastaların yaklaşık %18–80’inde sekel gelişimi³
- Tüberküloz sonrası iyileşenlerde tüm nedenlere bağlı ölüm oranı, aynı bölgede yaşayan yaşıtlarına kıyasla 3–6 kat daha yüksek;
 - başlıca sebep solunum sistemi hastalıkları^{5, 6}

Giriş

- Son dönemlerde tüberküloz nedeniyle KOAH yükünde artış:⁸⁻¹⁰
 - Kolombiya'daki PREPOCOL
 - Güney Amerika'daki PLATINO ve
 - 19 farklı merkezde yürütülen küresel BOLD çalışması vs.
- Bazı düşük ve alt-orta gelirli ülkelerde, tüberküloz ilişkili obstrüktif akciğer hastalığı ayrı bir klinik tablo:
 - Bu tablo, sigara kullanımına bağlı KOAH'tan farklı
 - Genç yaş gruplarını orantısız biçimde etkilemesi dikkat çekici^{11, 12}

Giriş

- DSÖ'nün (Dünya Sağlık Örgütü) “Tüberkülozu Sona Erdirmek” stratejisi hâlâ sadece tüberküloz insidansını ve mortalitesini azaltmaya odaklı¹³
- Ancak “tüberküloz sonrası iyileşme” ilişkin veri yok¹⁴
- Son dört yılda bu hastalığa yönelik birkaç uzlaşi mevcut ancak esas olarak pulmoner rehabilitasyon odaklı^{15, 16}

Amaç

- Tüberküloz sonrasında oluşan solunumsal defektleri tahmin etmek ve defektler arasındaki farkları değerlendirmek

Yöntem

- MEDLINE, Embase, Scopus ve Cochrane Library veritabanları
- Ocak 2000–Aralık 2024 tarihleri arası
- Boolean arama stratejisi ile
 - Tüberküloz
 - Pulmoner fonksiyon
 - Solunum yetmezliği
 - Kronik akciğer hastalığı
 - Havayolu obstrüksiyonu ve
 - Post-tüberküloz sekel kelimeleri
- Sistematik derlemeler, meta-analizler ve birincil çalışmalar

Yöntem

- Başlangıç zamanı Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) başladığı 2000 yılı ile eş zamanlı
(defisitleri daha iyi gösterme)¹⁹
- Uyuşmazlık çözümü için tartışma yolu ve uzman görüşü

Yöntem

- Dahil edilme kriterleri:
 - Orijinal araştırma makalesi
 - Tüberkülozun klinik, mikrobiyolojik, beyana dayalı veya tedavi öyküsünü içermesi
 - Tüberküloz geçirmemiş kontrol grubuna sahip
 - Solunum fonksiyon testlerini bir sonuç olarak raporlaması
 - Sonuçları ayırmaya yetecek veri
 - Bir popülasyon birden fazla yayında bildirildiyse, kontrol grubuna yönelik en kapsamlı dışlama kriterlerini uygulayan çalışma

Yöntem

- Dışlama kriterleri:
 - Kontrol grubu, rastgele veya genel popülasyondan değil de solunum hastalığı (örneğin astım, bronşiektazi) olan bireylerden oluşması
 - Sadece ikincil sonuç verisi bulunması
 - Yinelenen veri

Yöntem

- Değerlendirilen solunum fonksiyon parametreleri
 - FVC – Zorunlu vital kapasite
 - FEV₁ – 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm
 - FEV₁ % ve FVC % – Öngörülen değerin yüzdesi
 - FEV₁ / FVC oranı
 - Akım-hacim eğrileri
 - PEF – Zirve ekspiratuvar akım
 - Gaz transferi ve difüzyon faktörleri
 - Rezidüel volüm

İstatistiksel Yöntemler

- Etkilerin tahmini ve ilişkili %95 güven aralıkları (CI) hesaplamaları için **STATA (sürüm 18)**²²
- FEV₁ ve FVC sonuçları için, ortalama farkı hesaplamak amacıyla random-effects (rastgele etkiler)
- FEV₁ %, FVC % ve FEV₁/FVC oranı sonuçları için ise, standartlaştırılmış ortalama fark (SMD) random-effects modelleri uygulanmış
- Birleştirilmiş doğal log odds oranı, ters dönüşüm yöntemi ile elde edilmiş
- Daha ileri regresyon ve duyarlılık analizleri, STATA kullanılarak metan komutu ile gerçekleştirilmiştir.²²
- Bulguların sağlamlığını değerlendirmek için, tüm analizler fixed-effects (sabit etkiler) modelleri kullanılarak tekrarlanmış; leave-one-out analizi ve çalışmanın özelliklerine göre post hoc alt grup analizi
- İstatistiksel heterojenite, I² istatistiği ve raporlanan p değerleri ile değerlendirilmiş
- I² değeri %50–75 orta düzey heterojeniteyi, %75 ve üzeri yüksek heterojeniteyi göstermekte²³
- Yayın yanlılığı, funnel plotların görsel incelenmesi ve analizde yeterli sayıda çalışma mevcutsa Egger testi ile değerlendirilmiş; bu, rastgele sapma ile gerçek asimetriyi ayırt etmeye olanak sağlamış^{22, 24}

Veri Analizi

- Tüm çalışmalarda kalite değerlendirmesi için Joanna Briggs eleştirel değerlendirme aracı kullanılarak puanlama²¹
 - %75 ve üzeri yüksek kalite
 - %50 ile %75 arası orta kalite,
 - %50 ve altı düşük kalite
- Dahil edilen çalışmaların kalitesi çoğunlukla orta ve yüksek (3 çalışma düşük kalite ^{27,29,44})

Veri Analizi

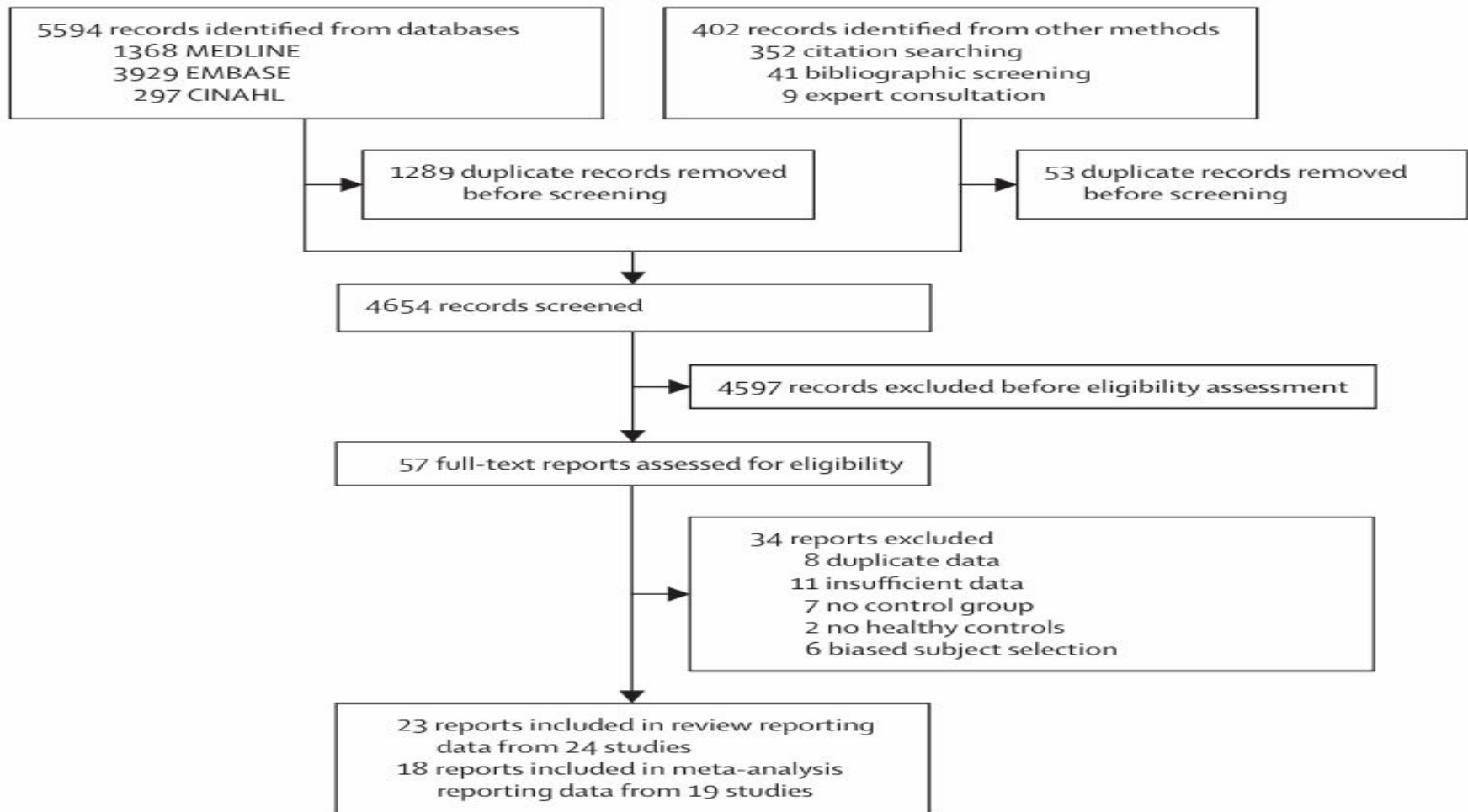
- Aynı sonuç için birkaç değişkene göre düzeltilmiş değerler varsa (örneğin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı gibi faktörler), en çok değişkenle düzeltilen değer
- Hastanın birçok takibi varsa, en uzun süreli takipteki sonuç

Finansman

- Bu çalışma için herhangi bir finansman kaynağı bulunmamaktadır.

Bulgular

- Taranan yayın 5.594 ve 402 uzman önerisi ile eklenmiş (toplam 5996)
- 1342 'si tekrarlayan veri ve 4597 ilk değerlendirmede elenmiş
- Kalan 57 yayın ayrıntılı incelenmiş 34'ü çeşitli nedenlerle dışlanmış
- Kalan 24 çalışma derlemeye alınmış
- Sonuç olarak 19 çalışma meta-analize dahil edilmiş



Bulgular

- Analizlere dahil edilen yayınlar:
 - 12'si kesitsel çalışma (9,26–28,32,35,36,38–41,45)
 - 3'ü kohort çalışma (25,47,48)
 - 4'ü vaka-kontrol çalışması (30,32,42,47)
- Dahil edilen 19 çalışmada toplam 75.960 kişi değerlendirilmiş ve 7.447 hastada tüberküloz öyküsü mevcut

Bulgular

- Çalışmaların en fazla olduğu ülkelere bakıldığında:
 - 4 çalışma ile Güney Afrika ilk sırada
 - Hindistan, 3 çalışma ile ikinci sırada
 - Diğer ülkeler: Malawi, Güney Kore, Çin, Peru, Uruguay, Şili ve Arjantin, Benin, Sudan, Uganda, Tibet, Endonezya, Brezilya, Meksika, Venezuela, Gambiya, Bangladeş, Kongo, Mısır ve Nijerya

	Location	Study type	Past PTB n (men/women)	Control n (men/women)	Outcome measure	Levels of adjustment or standardisation	Study quality
Hnizdo et al (2020) ²⁵	South Africa	Cohort	2137 (2137/0)	23 712 (23 712/0)	FEV ₁ , FVC, and FEV ₁ %	Population of men only, all adjusted for age and height. Predicted values from minors without PTB or pneumoconiosis	73%
Lam et al (2010) ²⁶	China	Cross-sectional	1954 (722/1232)	6112 (1411/4701)	FEV ₁ % and OR for AFO†	Predicted values from Chinese reference population. OR adjusted for age, sex education, smoking, biomass, and dust exposure	100%
Gomez (2012) ^{29‡}	Argentina	Case-control	25 (12/13)	27 (9/18)	FEV ₁ %	Not adjusted	40%

Kim et al (2019) ³⁸	South Korea	Cross-sectional	1482 (847/635)	14 034 (6013/8021)	FEV ₁ , FVC, and FEV ₁ /FVC; and FEV ₁ % and FVC%	Not adjusted. Predicted values from KNHANES survey population ³⁹	100%
Xing et al (2023) ⁴⁵	Tibet and Xiangjiang Uygur autonomous region	Cross-sectional	610 (328/282)	8070 (3945/4125)	FEV ₁ , FEV ₁ %, FVC, FVC%, and FEV ₁ /FVC; small airway dysfunction assessment; and OR for AFO*	Predicted values based on the reference values from the lung function equations for a northeast Asian population. Adjusted OR: adjustments for age, sex, region, education plus history of asthma, exposure to household air pollution and occupation, and smoking status	75%

Bulgular

- Tüberkülozdan iyileşen bireylerin ortalama yaş aralığı 5–62
- Katılımcıların %47'si kadın
- Xing ve arkadaşlarına göre ⁴⁵ özellikle küçük hava yolları disfonksiyonu geçirilmiş tüberküloz ile ilişkili
- Bir çalışma, irreversibl hava akımı obstrüksiyonu yaptığını göstermiş²⁶
- Tüm analizlerde heterojenite orta ve yüksek (I^2 72,1–95,6%)

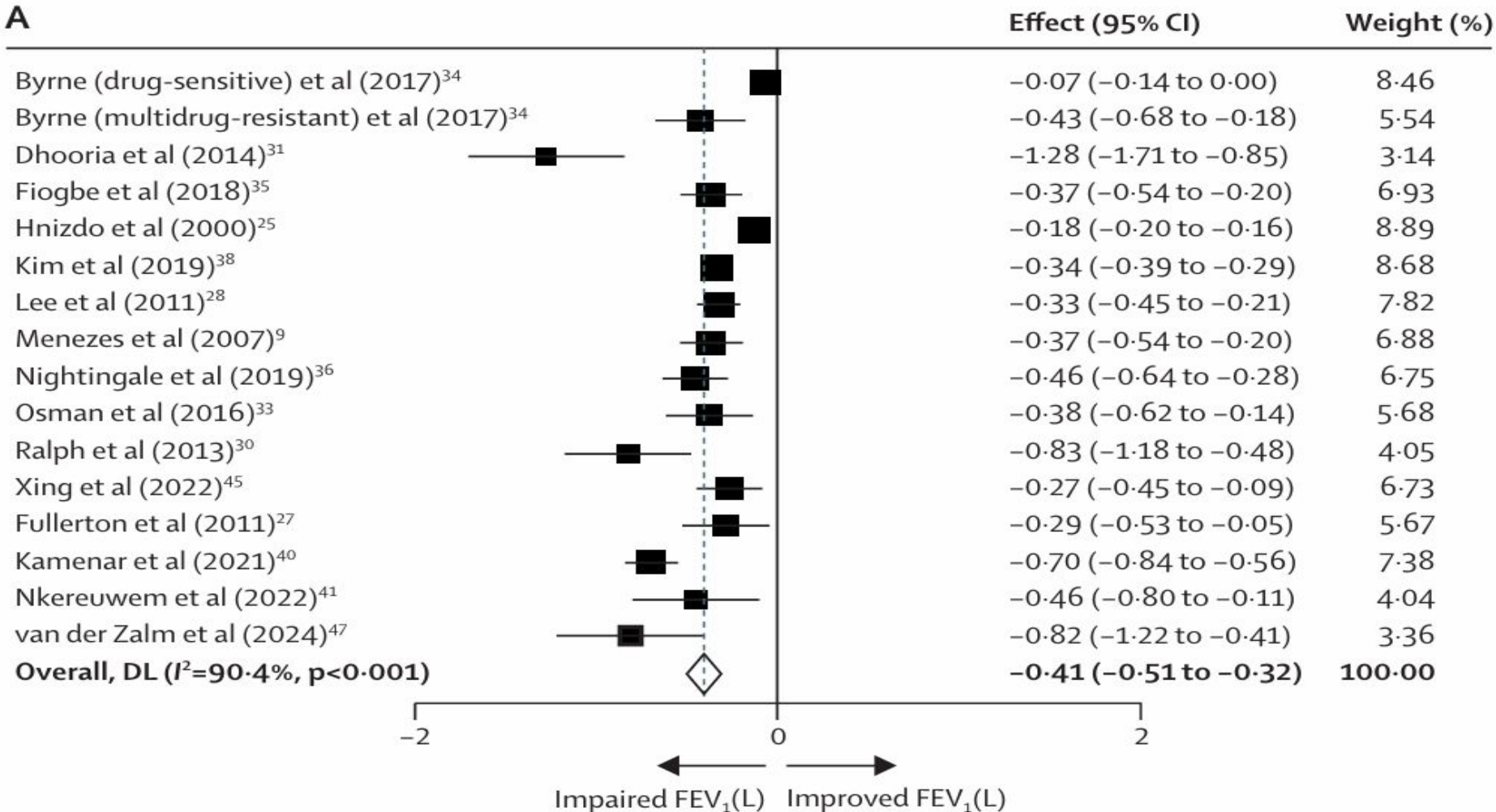
Bulgular

- Tüberküloz geçiren kişiler, kontrol grubuna göre FEV₁ % ve FVC % değerleri anlamlı olarak daha düşük saptanmış
 - FEV₁ %: -0,44 (%95 CI: -0,60 ila -0,28)
 - FVC %: -0,33 (%95 CI: -0,54 ila -0,13)
- Genel olarak, tüberküloz geçirmiş bireylerde spirometri parametreleri kontrol gruplarına göre daha düşük
 - FEV₁: ortalama fark 410 mL
 - FVC: ortalama fark 250 mL
 - FEV₁/FVC oranı: SMD -0,37

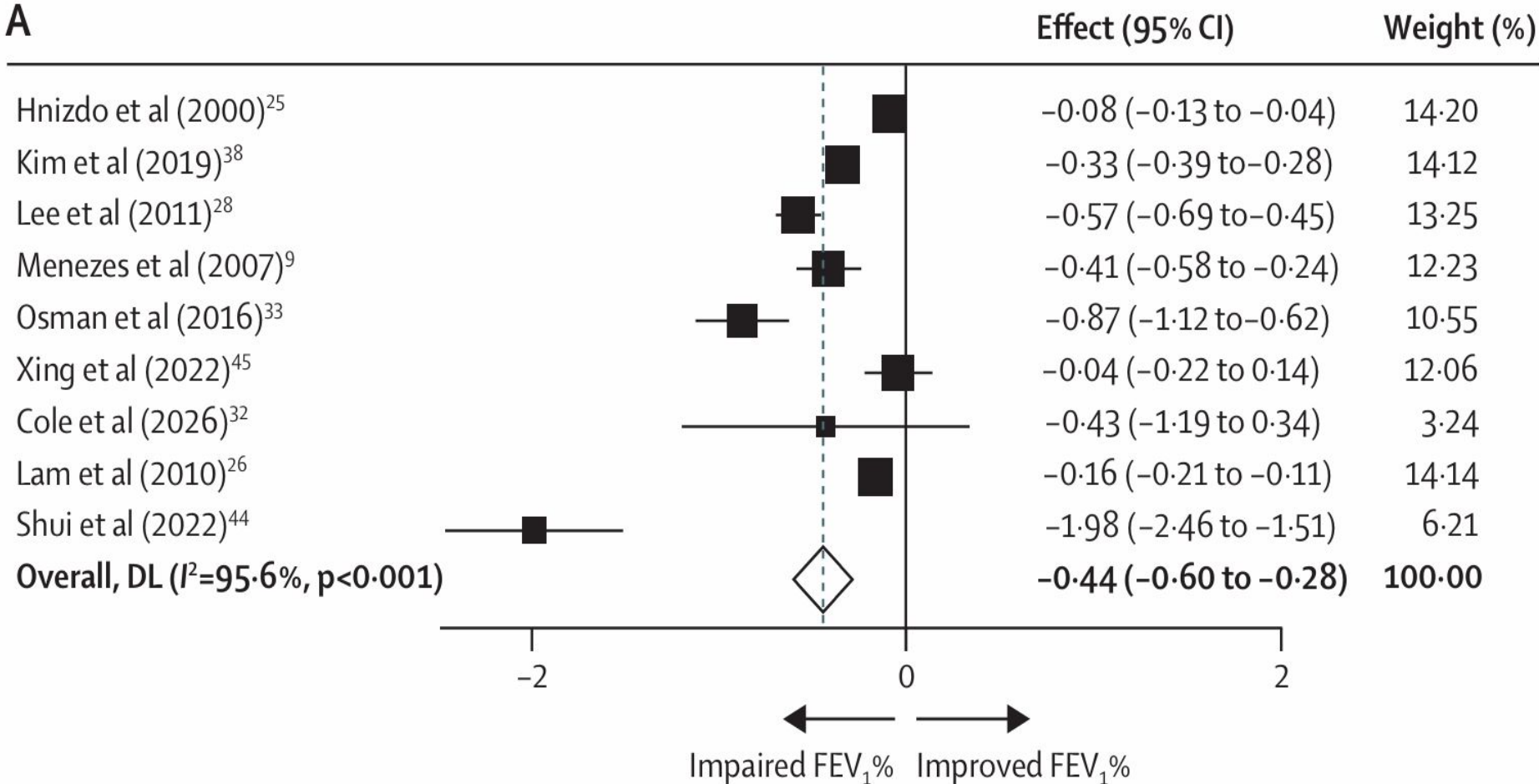
Bulgular

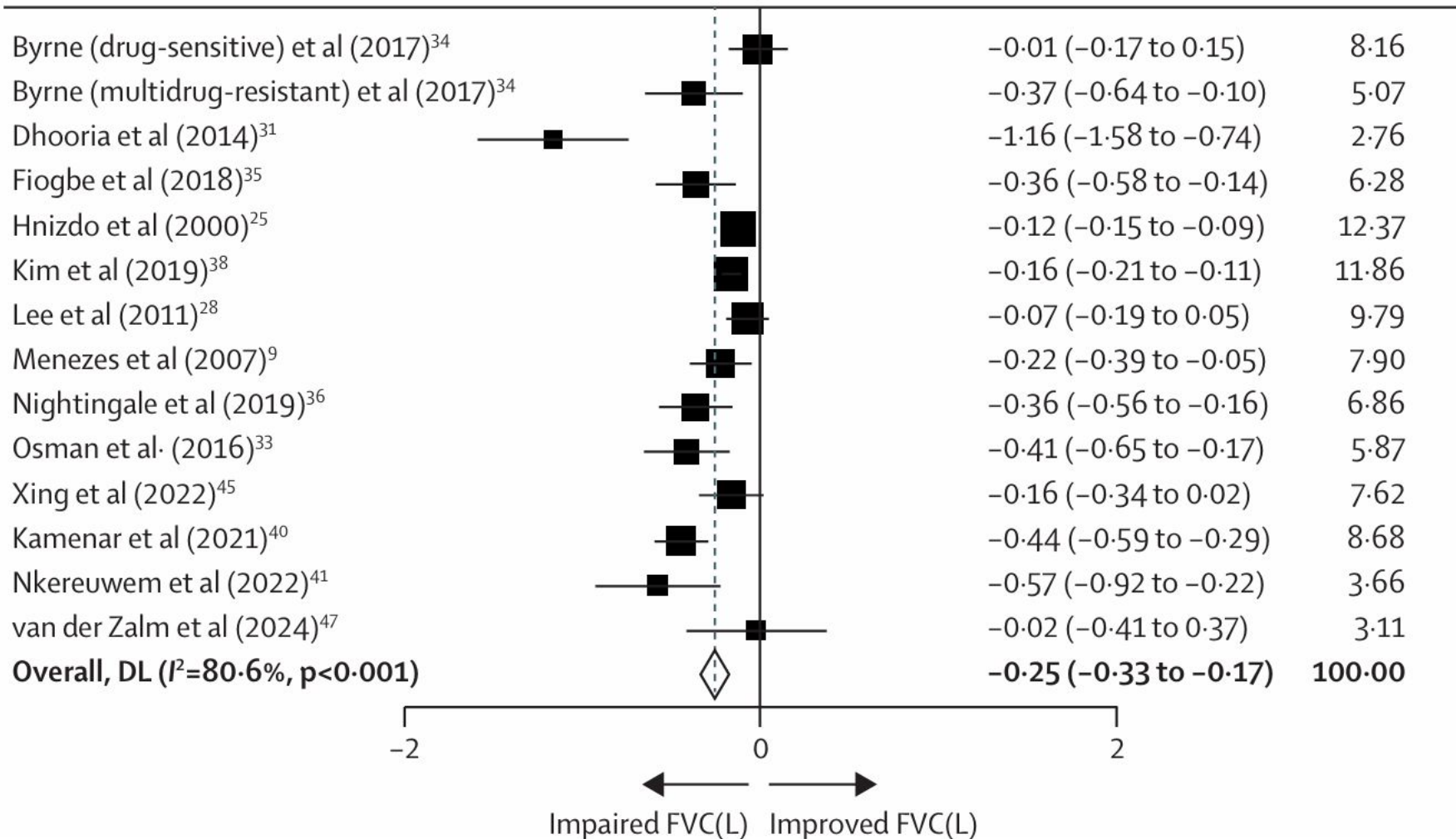
- Verilerde FVC ve FVC%'deki azalma daha düşük düzeyde olsa da, etki büyüklüğü klinik ve istatistiksel olarak anlamlı, sırasıyla ortalama fark
 - FVC: -250 mL
 - %FVC: -0,33
 - Her ikisi için $p=0,0001$

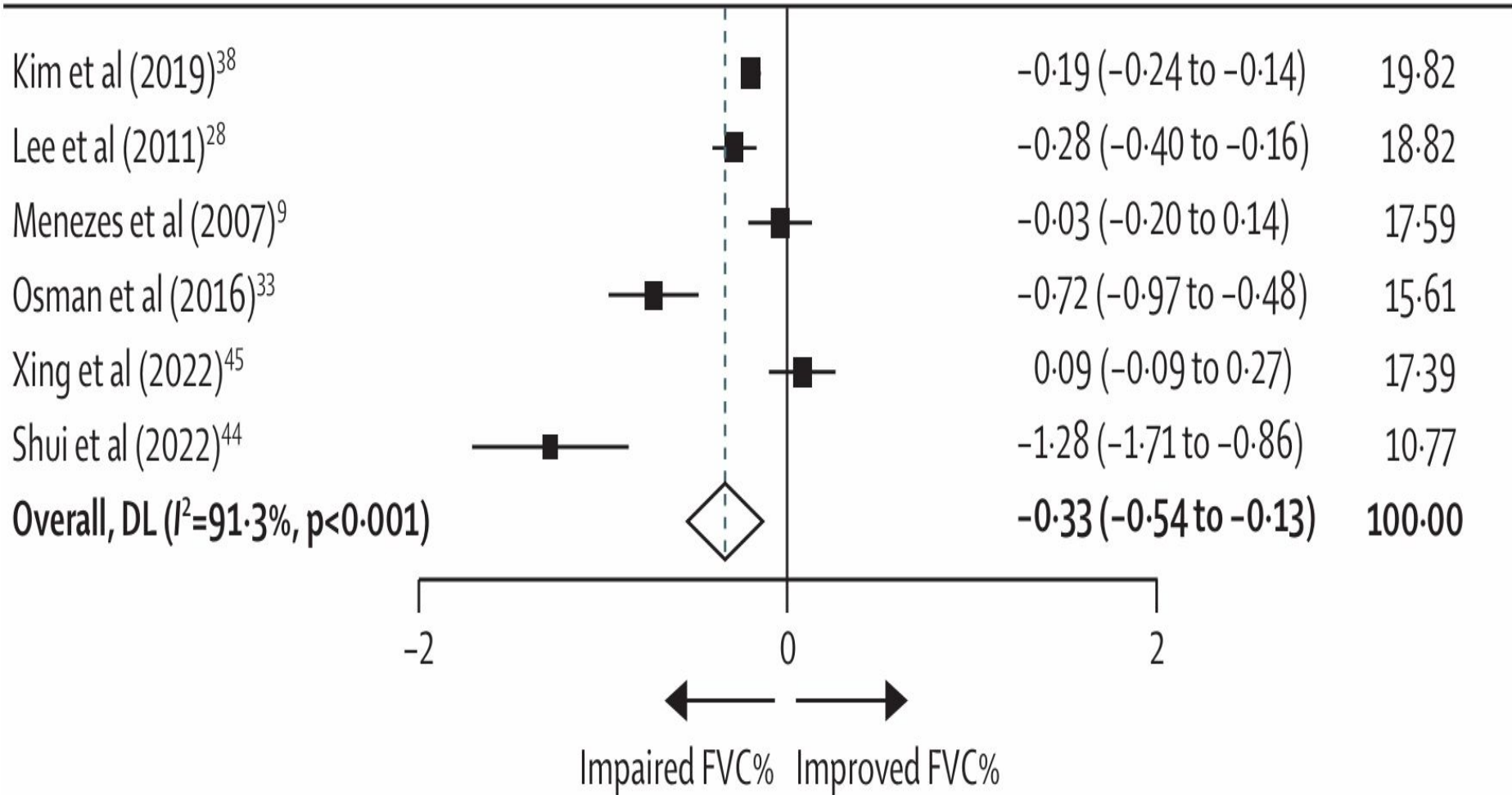
A

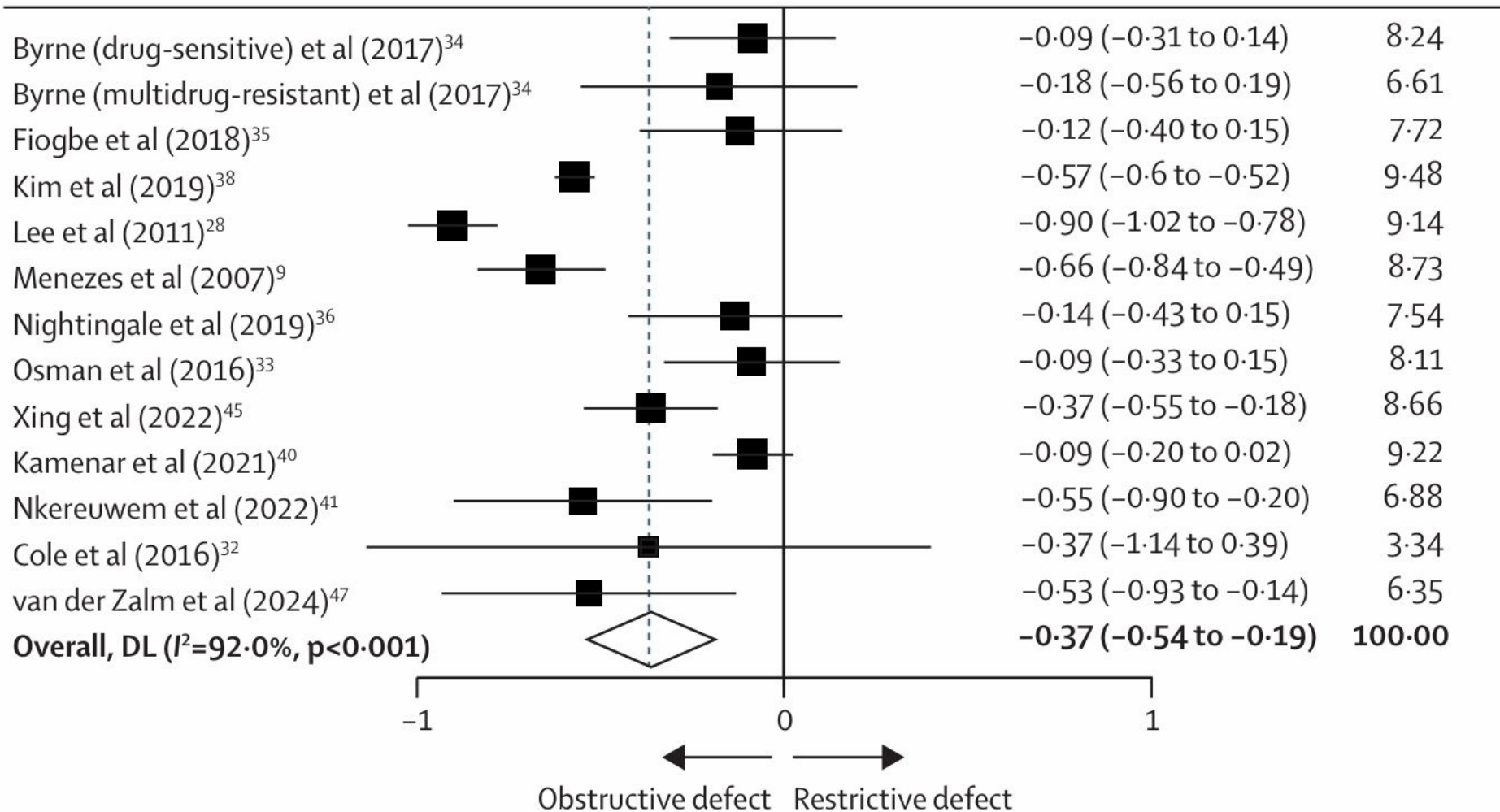


A









Bulgular

- Edinilen ikincil sonuçlarda:
 - 3 çalışmada akciğer filmi lezyonları ile akciğer fonksiyon bozukluğu arasında ilişki saptanmış^(25,27,34)
 - Batı Afrika çalışmasında, geçirilmiş tüberkülozun kronik akciğer hastalığı riskini artırmada, bölgedeki tipik risk faktörlerinden (ör. sigara) daha güçlü etkili⁴²
 - Bir çalışmada, tüberküloz sekelleri olan bireylerde matriks metalloproteinaz-1 düzeylerinin yüksek⁴³

Duyarlılık Analizi

- Fixed-effect ve random-effect modelleri ile yapılan analizlerde her iki modelde de tüm parametreler için istatistiksel olarak anlamlı
- Leave-one-out analizi, tüm çalışmaların %95 güven aralıkları içinde kaldığını ve belirgin bir aykırı değer olmadığını doğrulamış

Tartışma

- Bu çalışma tüberküloz öyküsünün, kontrollere kıyasla akciğer fonksiyonunu anlamlı şekilde azalttığını objektif olarak yansıtmakta
- Hava akımı obstrüksiyon riskinin arttığını gösteren diğer popülasyon çalışmalarının sonuçlarıyla uyumlu ^{10,51}

Tartışma

- Bulguların klinik önemi büyük, çünkü FEV₁'de her 100 mL'lik bir düşüş;
 - Klinik olarak anlamlı olup
 - Kardiyovasküler / solunum sistemi hastalıklarının bağımsız bir öngörücüsü kabul edilmekte ⁵⁰
- Bu durum, tüberkülozun net etkisinin:
 - Esasen obstrüktif
 - Ayrıca restriktif bileşen

Tartışma

- Sigara, dünya genelinde KOAH için en güçlü risk faktörü olmasının yanı sıra, tüberküloz gelişimi için de önemli bir risk faktörü
- Bu çift yönlü ilişki, çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir; ancak sigara kullanımına göre düzeltme yapıldığında bile ilişki anlamlı kalmış

(tüberküloz ve hava akımı obstrüksiyonu için $OR=2,25$)

Tartışma

- Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki popülasyon çalışmaları;na göre KOAH için tüberküloz, sigaradan daha güçlü bir risk faktörü
- Sigara ilişkili KOAH'ta alveoler yıkım ve hava yolu obstrüksiyonu yavaş ilerleyici olup genellikle ileri yaşta

Tartışma

- Tüberküloz sonrası fonksiyonel sekellerin patofizyolojisi net değil
- Anormal doku onarımı sonucu gelişen yapısal değişiklikler (ör. bronkovasküler distorsiyon, fibrozis, plevral kalınlaşma) sonucunda hava akımı kısıtlanması
- Ancak klinik ve radyolojik bulguların geniş spektrumu göz önüne alındığında heterojen bir patofizyoloji

Tartışma

- Çalışmanın sınırlılıkları, kısmen yayınlanmış verilerin kullanılmasından kaynaklı ve bu nedenle sonuçların geçerliliği:
 - Dâhil edilen çalışmaların kalitesine ve
 - Raporlama doğruluğuna bağlı
- Ayrıca, kanıtlar büyük ölçüde kesitsel ve olgu-kontrol çalışmalardan geldiği için, tüberküloz ile akciğer fonksiyon kaybı arasındaki ilişki net gösterilememekte

Tartışma

- Bazı çalışmalarda tüberküloz tanısı klinik olarak konmuş;
- Tüberküloz mikrobiyolojik olarak dünya genelinde yalnızca %63 oranında doğrulanmakta; bu da özellikle yüksek endemisiteye sahip bölgelerde, klinik tanılar daha sık ve yanlış sınıflandırma riski?
- Bununla birlikte, tüm çalışmalar insidansın yüksek olduğu bölgelerde yürütülmüş; bu nedenle maruziyet olasılığı düşük ülkeler?

Tartışma

- Spirometri değerleri için belirli düzeyde ayarlama veya standardizasyon
- Spirometride % tahmin edilen değerlerin kullanımı, bir miktar değişkenliği hesaba katsa da; özellikle yaşa bağlı farklılık, popülasyonların büyük ölçüde genç (<50 yaş) olmasından dolayı sınırlı
- Genel olarak, bu sınırlamalara rağmen, gözlenen etki büyüklüğü tüm spirometrik ölçümlerde tutarlı ve istatistiksel olarak anlamlı

Tartışma

- Bu derlemede belirgin bir araştırma boşluğu, pletismografi ve gaz transfer testlerine dair verilerin eksikliğinden kaynaklanmakta
- Bu durum, özellikle kaynak kısıtlı ortamlarda yapılan çalışmalar için anlaşılabilir bir sınırlılık
- Akciğer patolojileri genellikle eşzamanlı olarak (örneğin amfizem ve fibrozis) bulunduğundan, bu durumda FVC değerlerinin yanlış şekilde düşük veya normal olması ihtimal dahilinde

Tartışma

- Bu bağlamda, yalnızca basit spirometri ölçümü, tüberküloz sonrası kalıcı solunum bozukluklarını tam olarak ortaya koymakta yetersiz
- Ayrıca, sigara öyküsü, HIV durumu ve diğer komorbiditeler gibi etkiyi değiştirebilecek faktörlerin tutarlı şekilde değerlendirilmesi, maruziyet ve sonuç ilişkisini daha doğru anlamak açısından gerekli

Tartışma

- Tüberküloz, hem popülasyon hem de bireysel düzeyde değişken sonuçlara yol açabilen karmaşık bir hastalık
- Kalan heterojenlik:
 - Olgu seçimi,
 - Çalışma kalitesi,
 - Tedavi sonrası ölçüm zamanı ve
 - Tüberküloz tanı kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanması olası

Tartışma

- Çalışmadaki heterojenliği azaltmak için alt grup analizleri yapılmış
- Alt gruplar arasında etki yönü tutarlı kalmış, ancak çalışma sayısının azalması istatistiksel gücü sınırlamış
- Leave-one-out analizi tüm çalışmaların %95 güven aralığı içinde kaldığını ve hiçbirinin tek başına sonucu etkilemediğini göstermiş

Tartışma

- Bu derlemenin güçlü yönleri arasında olabildiğince kapsamlı biçimde inceleme için :
 - PRISMA standartlarına sıkı uyum
 - Küresel çoklu veri tabanı taraması ve
 - Uzman görüşleri dahil edilmesi
- Veriler yalnızca karşılaştırılabilir akciğer fonksiyon parametreleri (FEV₁, FVC) içeren çalışmalar üzerinden dikkatle verilmiş

Tartışma

- Özetle, bu veriler, tüberküloz geçirmiş bireylerin, sağlıklı popülasyonlara kıyasla belirgin akciğer fonksiyon kaybına sahip olduğunu güçlü biçimde göstergesi
- Bu kayıp, karışık tipte (restriktif + obstrüktif) bir patern sergilemekte, ancak baskın olarak hava akımı obstrüksiyonu şeklinde
- Önceki popülasyon çalışmalarında ise, odak çoğunlukla KOAH üzerine olduğu için bu bozulma genellikle obstrüktif paternle sınırlı

Sonuç

- Tüberküloz sonrası akciğer hastalığı, dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkileyen ancak yeterince tanınmayan bir küresel sorun
- Uluslararası kılavuzlar, tüberküloz geçirmiş bireyler için orta ve uzun vadeli takip önerileri içermeli

Sonuç

- Bu gereklilik, sağlık ve sosyal bakım sistemlerinde ciddi bir yük oluşturacak; bu nedenle bu süreçlerin DSÖ'nün “Tüberkülozu Sona Erdirmek” stratejisine daha iyi entegre edilmesi önemli
- Son olarak, bu süreci yönlendiren biyolojik mekanizmaların anlaşılması, konak odaklı tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir ve tüberkülozda kronik sekellerinin önüne geçilebilir

Kaynakça

1. WHO. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>. Accessed April 25, 2025.
2. Allwood B, van der Zalm M, Makanda G, Mortimer K, and the Steering Committee of the First International Post-Tuberculosis Symposium. The long shadow post-tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(11):1170–1171.
3. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147):170077.
4. Singla R, Mallick M, Mrigpuri P, Singla N, Gupta A. Sequelae of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis at the completion of treatment. *Lung India.* 2018;35(1):4–8.
5. Romanowski K, Baumann B, Basham CA, Ahmad Khan F, Fox GJ, Johnston JC. Long-term all-cause mortality in people treated for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(11):1129–1137.
6. Ranzani OT, Rodrigues LC, Bombarda S, Minto CM, Waldman EA, Carvalho CRR. Long-term survival and cause-specific mortality of patients newly diagnosed with tuberculosis in São Paulo state, Brazil, 2010–15: a population-based, longitudinal study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(1):123–132.
7. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, van der Zalm MM, Schoch OD. Post-tuberculosis lung disease: clinical review of a
- 10 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–50.
- 11 Aggarwal D, Gupta A, Janmeja AK, Bhardwaj M. Evaluation of tuberculosis-associated chronic obstructive pulmonary disease at a tertiary care hospital: a case-control study. *Lung India* 2017; 34: 415–19.
- 12 Zoller T, Mfinanga EH, Zumba TB, et al. Chronic airflow obstruction in Tanzania—a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 11.
- 13 WHO. The End TB Strategy. 2015. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HTM-TB-2015.19> (accessed April 25, 2025).
- 14 WHO. Understanding and using tuberculosis data. 2014. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548786> (accessed April 25, 2025).
- 15 Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25: 797–813.
- 16 Nightingale R, Carlin F, Meghji J, et al. Post-TB health and wellbeing. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023; 27: 248–83.
- 17 Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. 3rd ed. University of York, 2009

Teşekkür ederim...