

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**CONSIDERAȚII EPIDEMIOLOGICE ȘI CLINICE ALE TUBERCULOZEI
EXTRARESPIRATORII ÎN CONTEXTUL ACTUAL AL EVOLUȚIEI ENDEMIEI
TUBERCULOASE DIN JUDEȚUL DOLJ**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. VALENTIN CÎRLIG**

**STUDENT-DOCTORAND:
DR. VICTOR IONEL GRECU**

**CRAIOVA
2018**

PARTEA GENERALĂ

I. INTRODUCERE

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă cu evoluție cronică, larg răspândită în populație (fiind prezentă în marea majoritate a țărilor lumii) care, netratată sau incorect tratată, are o fatalitate importantă. Afectează cel mai frecvent populația adultă în anii cei mai productivi ai vieții, determinând serioase consecințe economice și sociale.^[209]

În ultimele două decenii se observă o creștere progresivă a numărului de cazuri de tuberculoză pe întreg globul, chiar și în majoritatea țărilor dezvoltate, datorită creșterii incidenței infecției HIV, emigrației, al statusului economic scăzut al unor popoare și apariției de tulpini ale bacilului tuberculos rezistente la medicamentele antituberculoase.^[497]

La ora actuală, aproximativ o treime din populația globului este infectată cu bacilul tuberculos; 47% din populația infectată locuiește în Asia de sud-est, 95% dintre cazurile de tuberculoză apărând în țările în curs de dezvoltare.^{[161][172][534]}

Dintre cei care sunt infectați cu bacilul Koch un procent cuprins între 5% și 10% dezvoltă boala tuberculoasă.^[173]

Estimativ, se consideră că în ultimul deceniu al secolului XX s-au îmbolnăvit aproximativ 32 de milioane de oameni, numărul deceselor fiind situat în jurul a 10 milioane de cazuri. Anual, la nivel mondial, aproximativ 8,8 milioane de oameni se îmbolnăvesc de tuberculoză și alte 1,4 milioane mor de această maladie.

În România tuberculoza constituie o problemă majoră de sănătate publică.

Strategia DOTS recomandată de către OMS pentru controlul tuberculozei are încă din anul 2005 o acoperire națională de 100%. În acest sens a fost elaborată Strategia Națională de Control al Tuberculozei în România 2015-2020 care a fost aplicată prin Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei pe baza documentelor elaborate de către Centrul European de Supraveghere și Control al Bolilor (ECDC) și OMS în domeniul controlului tuberculozei.

În țara noastră incidența globală (cazuri noi și recidive de tuberculoză) este cea mai mare din Uniunea Europeană și una dintre cele mai mari din regiunea Europa-OMS.

Numărul de cazuri noi și al recidivelor înregistrate anual a scăzut progresiv de la 30.984 în anul 2002 la 17.694 în anul 2011, ajungând în anul 2016 la 12.836.^[211]

Numărul de cazuri noi și al recidivelor înregistrate anual a scăzut progresiv de la 30.984 în anul 2002 la 17.694 în anul 2011, ajungând în anul 2016 la 12.836.^[211]

Programul Național de Prevenire Supraveghere și Control al Tuberculozei în România are ca scop reducerea transmiterii, morbidității și mortalității tuberculozei până când aceasta nu va mai reprezenta o problemă națională de sănătate publică.

Pentru atingerea acestui scop PNPSCT are următoarele obiective:

- asigurarea accesului universal la tehnici rapide pentru diagnosticul tuberculozei și identificarea profilului de rezistență;
- diagnosticarea a cel puțin 85% din cazurile estimate de tuberculoză;
- atingerea ratei de succes terapeutic de 90% la cazurile noi de tuberculoză pulmonară confirmate bacteriologic;
- atingerea ratei de succes terapeutic de 75% la cazurile noi de TB MDR;
- reducerea ratei de mortalitate prin tuberculoză până la 5,4‰;
- scăderea incidenței globale a tuberculozei la 55,51‰.

Aceste obiective sunt stabilite spre îndeplinire până în anul 2020.^[211]

Scopul Strategiei Naționale de Control a Tuberculozei este eliminarea acestei maladii din România până în anul 2050, adică prezența a mai puțin de 1 caz de tuberculoză cu microscopie pozitivă la un milion de locuitori pe an.^{[462][629]}

1. Etiologia tuberculozei

Tuberculoza este o boală infecțioasă produsă de *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Bacilul tuberculozei a fost identificat în anul 1882 de către Robert Koch.^[441] Numele genului *Mycobacteria* provine din limba greacă „myces” însemnând ciupercă, mucegai și „bacterian” = bastonaș. Pe mediul lichid, cultura de *M. tuberculosis* apare ca o peliculă de „mucegai”, de aici denumirea de mycobacterii propusă de Lehmann și Newmann în anul 1896.

2. Sursele de infecție ale tuberculozei

Sursele principale de infecție tuberculoasă sunt următoarele:

- bolnavii de tuberculoză pulmonară care elimină bacili prin spută (denumiți baciliferi). Potențialul maxim de transmitere a infecției tuberculoase îl au cei cu bacili decelați în spută la examenul microscopic;
- bolnavii care prezintă tuberculoză extrapulmonară cu leziuni active, deschise, fistulizate (ganglionară, urogenitală, osteoarticulară, cutanată, etc.);
- animale bolnave de tuberculoză, mai frecvent bovinele care răspândesc infecția cu *M. bovis* prin produsele lor naturale și patologice (lapte, urină, fecale). Se mai pot produce contaminări ocazionale de la animale sălbatice (bursuci), animale domestice (câini, pisici) sau animale de laborator bolnave de tuberculoză.^[160]

1. Căile de transmitere ale tuberculozei

Principala cale de transmitere a tuberculozei este cea *aeriană* (95% din cazuri), prin „picăturile lui Pflüge”. Picăturile lui Pflüge, ce conțin bacilii tuberculoși, sunt expulzate de bolnavii cu tuberculoză activă prin tuse, strănut, vorbit, cântat. Prin inhalarea acestor picături se realizează infectarea persoanelor sănătoase de la cele bolnave (eliminatoare de bacili).

Cele mai contagioase forme de tuberculoză sunt cele cu localizare endobronșică și laringiană.

Transmiterea *digestivă* se realizează prin intermediul laptelui provenit de la bovinele cu mastită tuberculoasă. Datorită sucului gastric, este necesară o cantitate mai mare de bacili infectanți, pentru a traversa bariera digestivă și a se realiza infectarea organismului. Agentul incriminat este *M. bovis*. Transmiterea digestivă este frecventă la copii (consumatori de lapte nepasteurizat) și la muncitorii din fermele zootehnice (grajduri cu animale bolnave) care inhalează particule din dejectele animalelor bolnave. Frecvența tuberculozei cu *M. bovis* este în prezent scăzută comparativ cu secolul trecut.^[459]

Transmiterea *cutanată* se întâlnește la cei care lucrează cu produse patologice care provin de la bolnavii de tuberculoză (laboranți, anatomopatologi).

Alte căi de transmitere a tuberculozei sunt: calea *conjunctivală* (particulele infectante sunt proiectate în conjunctivă), calea *transplacentară* (bacilii difuzează hematogen), *intrapartum* (aspirarea sau înghițirea de către făt a lichidului amniotic) și calea *instrumentală*.^{[160][209]}

3. Receptivitatea

Se consideră că specia umană prezintă o rezistență naturală față de mycobacteriile tuberculoase. Factorii care influențează imunitatea antituberculoasă sunt: genetici, magnitudinea infecției și tipul acesteia.^[459]

4. Factorii de risc ai infecției tuberculoase

Apariția tuberculozei este influențată de o serie de factori.

Riscul de infecție tuberculoasă este influențat de calitatea surselor de infecție (risc maxim în cazul bolnavii eliminatori de bacili decelabili prin examen microscopic), patogenitatea și virulența germenilor, durata și continuitatea eliminării de bacili precum și cantitatea de germeni eliminați de bolnavul de tuberculoză.^[459]

5. Infecția tuberculoasă

Infecția tuberculoasă reprezintă starea în care într-un organism sunt prezenți bacili tuberculoși viabili fără semne sau simptome de boală. Aceasta reprezintă infecția latentă cu bacili tuberculoși. În România marea majoritate a populației este infectată cu *Mycobacterium tuberculosis*. Organismele infectate pot prezenta această stare toată viața, în absența factorilor imunodeprimanți. În aproximativ 10% din cazuri infecția progresează spre boală în primii doi ani de la expunere (6-24 luni).^[160]

6. Boala tuberculoasă

Tuberculoza este boala produsă de *Mycobacterium tuberculosis* care invadează progresiv unul sau mai multe organe. În funcție de organul afectat tuberculoza este pulmonară, renală, ganglionară etc. Această boală se manifestă prin simptome constituționale sau prin semne și simptome specifice fiecărui organ.

9. Tuberculoza extrarespiratorie

9.1. Definiție

Tuberculoza extrarespiratorie reprezintă forma de tuberculoză care apare în alte locuri decât plămânul. Bolnavii la care coexistă cele două forme de tuberculoză, pulmonară și extrarespiratorie, vor fi luați în evidență conform regulilor OMS ca și tuberculoză pulmonară.^[393]

Printre factorii care au contribuit la creșterea cazurilor de tuberculoză extrarespiratorie se numără: creșterea numărului de persoane imunodeprimare, creșterea numărului de locuitori ai terrei (în special cei vârstnici), creșterea personalului medical care este expus la aceasta boală.^[221] Tuberculoza extrarespiratorie este mai frecventă la copii decât la adulți.^[440]

Chiar dacă localizarea preferată a tuberculozei este cea pulmonară, ea poate fi localizată în orice organ din corpul uman.^{[171][183][287]}

9.2. Mecanisme imune în tuberculoza extrarrespiratorie

În cursul primoinfecției bacilul Koch diseminează în tot organismul, putându-se localiza în orice organ din corpul uman și dând naștere unor focare secundare de primoinfecție. Acestea pot deveni focare de reactivare endogenă cu dezvoltarea formelor de tuberculoză extrarrespiratorie. Dintre pacienții cu tuberculoză activă aproximativ 15% prezintă o localizare extrarrespiratorie.^[88]

9.3. Epidemiologia tuberculozei extrarrespiratorii

Înainte de apariția infecției HIV tuberculoza extrarrespiratorie la nivel mondial reprezenta aproximativ 15-20% din totalul cazurilor de tuberculoză.^{[495][540][609][711]}

În Uniunea Europeană în anul 2011 au fost notificate 16.116 cazuri de tuberculoză extrarrespiratorie. Acest număr reprezintă 22% din numărul total de cazuri declarate cu tuberculoză din Uniunea Europeană.^[565]

În România în anul 2011 au fost declarate 2.781 cazuri de tuberculoză extrarrespiratorie, aceasta reprezentând 14% din totalul cazurilor de tuberculoză. Rata de notificare a fost de 13 cazuri la 100.000 de locuitori. Între anii 2002 și 2011 proporția cazurilor de tuberculoză extrarrespiratorie a crescut de la 11% (2002) la 14% (2011).^[612]

9.4. Caracteristicile cazurilor de tuberculoză

La femeii tuberculoza extrarrespiratorie a fost notificată mai frecvent decât tuberculoza pulmonară (46,4% din cazuri comparativ cu 32,5%). De asemenea distribuția pe grupe de vârstă a fost diferită. La copii (grupa de vârstă 0-14 ani) tuberculoza extrarrespiratorie a fost notificată mai frecvent decât tuberculoza pulmonară (7,7% din cazuri comparativ cu 3,1%). Mai mult, la emigranți tuberculoza extrarrespiratorie a fost notificată mai frecvent (37,9% din cazuri) comparativ cu tuberculoza pulmonară (17,7% din cazuri). Proporția cazurilor de tuberculoză extrarrespiratorie în rândul emigranților din țările cu incidență joasă a crescut semnificativ de la 48,5% în anul 2002 la 61,1% în anul 2011 ($p < 0,01$). În schimb în țările cu incidență înaltă proporția cazurilor de tuberculoză extrarrespiratorie în rândul emigranților a scăzut de la 4,1% în anul 2002 la 3,2% în anul 2011.^[565]

În România în anul 2011 cele mai frecvente localizări ale tuberculozei extrarrespiratorii au fost cea pleurală cu 1.606 cazuri (58%) și ganglionară cu 535 cazuri (19%), acestea fiind urmate de tuberculoza coloanei vertebrale și meningita tuberculoasă, ambele însumând 129 cazuri (5%).^[612] (tabel 3)

Country	Site of extrapulmonary tuberculosis									
	Lymphatic N (%)	Pleural N (%)	Urogenital N (%)	Bone N (%)	Spinal N (%)	Gastro-intestinal N (%)	Meningal N (%)	Disseminated N (%)	CNS other N (%)	Other extra-pulmonary N (%)
Austria	65 (48)	20 (15)	16 (12)	8 (6)	3 (2)	8 (6)	1 (1)	2 (1)	2 (1)	11 (8)
Czech Republic	34 (44)	16 (21)	6 (8)	2 (3)	6 (8)	0 (0)	0(0)	0(0)	2 (3)	12 (15)
Germany	431 (47)	147 (16)	90 (10)	67 (7)	34 (4)	43 (5)	22 (2)	13 (1)	9 (1)	70 (8)
Malta	6 (55)	1 (9)	1 (9)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (9)
Netherlands	225 (51)	64 (15)	19 (4)	11 (2)	26 (6)	33 (7)	3 (1)	0 (0)	7 (2)	53 (12)
Poland	149 (25)	214 (36)	68 (11)	40 (7)	35 (6)	12 (2)	10 (2)	16 (3)	2 (0)	53 (9)
Romania	535 (19)	1.606 (58)	117 (4)	89 (3)	129 (5)	65 (2)	129 (5)	0 (0)	3 (0)	108 (4)
Slovakia	20 (32)	18 (29)	7 (11)	0 (0)	13 (21)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)
Slovenia	10 (37)	11 (41)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	3 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sweden	139 (61)	15 (7)	2 (1)	11 (5)	19 (8)	20 (9)	5 (2)	0 (0)	3 (1)	14 (6)
United Kingdom ^a	2,360 (49)	492 (10)	130 (3)	181 (4)	320 (7)	349 (7)	150 (3)	89 (2)	61 (1)	647 (14)

CNS: central nervous system.

^a United Kingdom data were provided by the Health Protection Agency and data were provided for all sites of extrapulmonary tuberculosis for a case. The 4,313 extrapulmonary tuberculosis cases had 4,779 sites of disease.

Tabel 3. Localizările și procente tuberculozei extrarrespiratorii în 11 state din Uniunea Europeană în anul 2011.^[612]

9.5. Tuberculoza extrarrespiratorie și infecția HIV

Coinfecția HIV-tuberculoză apare atunci când există concomitent infecția HIV și tuberculoza latentă sau activă. În 2011, la nivel mondial, au decedat aproximativ 430.000 de oameni cu coinfecție HIV-TB în timp ce 990.000 dintre cei care au decedat aveau numai tuberculoză.^[216] În același an au decedat aproximativ 1,7 milioane de oameni numai cu infecție HIV.^[689] Tot în anul 2011 s-a estimat că pe glob existau 8,7 milioane de cazuri noi de tuberculoză activă. Dintre aceste cazuri 1,1 milioane (13%) erau considerate ca având infecție HIV. Un procent de 79% din cazurile de HIV asociate cu tuberculoză se aflau în Africa.^[216]

9.7. Manifestări clinice ale tuberculozei extrarrespiratorii

Tuberculoza extrarrespiratorie, cunoscută ca și tuberculoză diseminată sau tuberculoză miliară, se referă la toate tipurile de tuberculoză exceptând tuberculoza pulmonară. Este tipul de tuberculoză care nu afectează plămânilor, iar principala formă este reprezentată de tuberculoza pleurală.^[163]

Simptomatologia generală a tuberculozei extrarrespiratorii este asemănătoare tuberculozei pulmonare (febră, inapetență, fatigabilitate, scădere ponderală, transpirații nocturne). Pot exista simptome specifice siturilor care sunt infectate.^[218]

Febra de origine necunoscută fără alte semne sau simptome clinice poate fi singurul semn al unei tuberculoze extrarrespiratorii fără o localizare evidentă.^[588]

Printre caracteristicile clinice ale tuberculozei extrarrespiratorii se numără: ascita cu predominanță limfocitară și culturi bacteriene negative; limfadenopatia cronică (mai frecvent cervicală); creșterea proteinelor, scăderea glucozei și pleiocitoza limfocitară în LCR; afecțiuni care prezintă simptome intestinale asemănătoare bolii Crohn și amibiazei; apariția unui exudat pleural cu predominanță limfocitară, culturi negative și îngroșare pleurală; apariția infecției HIV; apariția unor inflamații articulare cu culturi bacteriene negative; apariția piuriei sterile în ciuda

tratamentelor antibiotice efectuate; apariția unei efuziuni pericardice inexplicabile, pericarditei constrictive și a unor calcificări pericardice precum și apariția unei osteomielite care implică vertebrele toracale.^[218]

PARTEA SPECIALĂ

II. OBIECTIVELE LUCRĂRII

Obiectivele pe care le urmăresc în această lucrare se regăsesc pe parcursul fiecărui capitol. Acestea constau în:

- identificarea principalelor caracteristici ale tuberculozei cu localizare extrarrespiratorie în județul Dolj;
- determinarea locului și importanței localizării formelor de tuberculoză extrarrespiratorie;
- descrierea spectrului manifestărilor clinico-evolutive din localizările extrarrespiratorii ale tuberculozei;
- studiu comparativ al bolnavilor cu tuberculoză extrarrespiratorie cu/fără infecție HIV asociată;
- descrierea evoluției endemiei tuberculozei extrarrespiratorii sub tratamentul antibacilar;
- evaluarea impactului localizărilor extrarrespiratorii ale tuberculozei asupra calității vieții precum și cel al aspectelor socio-economice ale acestora.

Am considerat că o analiză a momentului actual al statusului tuberculozei extrarrespiratorii în județul Dolj, în contextul unui trend descendent al endemiei tuberculoase din țara noastră, poate oferi epidemiologic și clinic o reflectare fidelă a acestei forme de tuberculoză și soluții care să integreze mai bine managementul acestor localizări în programul efectiv de control al tuberculozei.

III. MATERIAL ȘI METODĂ

O preocupare personală în domeniu a fost materializată în cursul anilor trecuți prin cercetarea asupra datelor de morbiditate și mortalitate și a unor particularități clinice ale tuberculozei extrarrespiratorii din județul Dolj.

Locul de desfășurare al studiului a fost Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș” Craiova, respectiv Dispensarul TBC Craiova.

Cercetarea a fost realizată fără suport financiar suplimentar. Pentru documentare s-a făcut apel la evidențe/documente cu caracter oficial, cele mai multe constituind instrumente curente de lucru în controlul tuberculozei.

Cercetarea efectuată sub îndrumarea celor doi conducători științifici a presupus o analiză retrospectivă a cazurilor înregistrate cu tuberculoză extrarrespiratorie la nivelul Dispensarului TBC Craiova pe o perioadă de 8 ani (01.01.2005 - 31.12.2012). Datorită faptului că este vorba de un studiu descriptiv nu a fost influențată evoluția bolii pacienților incluși în această anchetă. În aceeași măsură nu a mai fost necesar acordul „Comisiei de Etică” a Spitalului de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș” Craiova pentru această analiză.

Revenind la cei 1.120 de bolnavi cu tuberculoză extrarrespiratorie înregistrați la nivelul Dispensarului TBC Craiova în intervalul celor 8 ani de studiu, constat că aceștia sunt predominant de sex masculin (58%) (figura 3), 60% provenind din mediul urban (tabel 6, figura 4). Populația din județul Dolj fiind formată din 49% bărbați și 51% femei, putem afirma că există o diferență înalt semnificativă între aceste proporții și cele calculate pentru numărul de cazuri cu TB extrarrespiratorie, valoarea lui $p < 0,001$. Procentul bărbaților cu TB extrarrespiratorie diagnosticați în județul Dolj, în intervalul 2005-2012 este semnificativ mai mare decât ponderea bărbaților din populația județului.

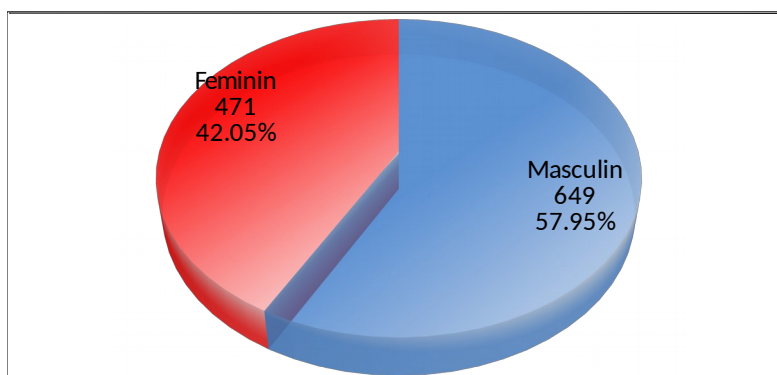


Figura 3. Repartiția lotului de studiu în funcție de sex.

Mediul de proveniență	Nr. pacienți	%
Rural	446	40
Urban	674	60
Total	1.120	

Tabel 6. Repartiția lotului de studiu după mediul de proveniență.

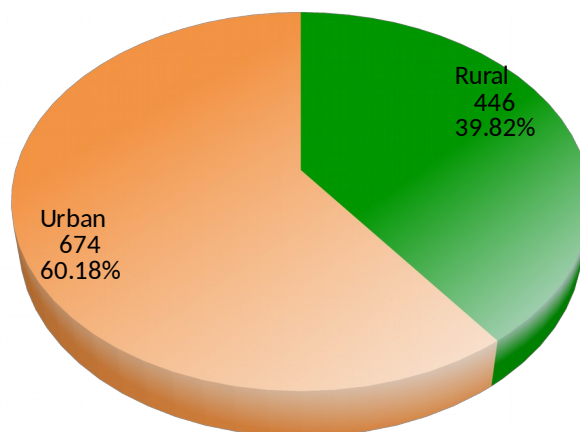
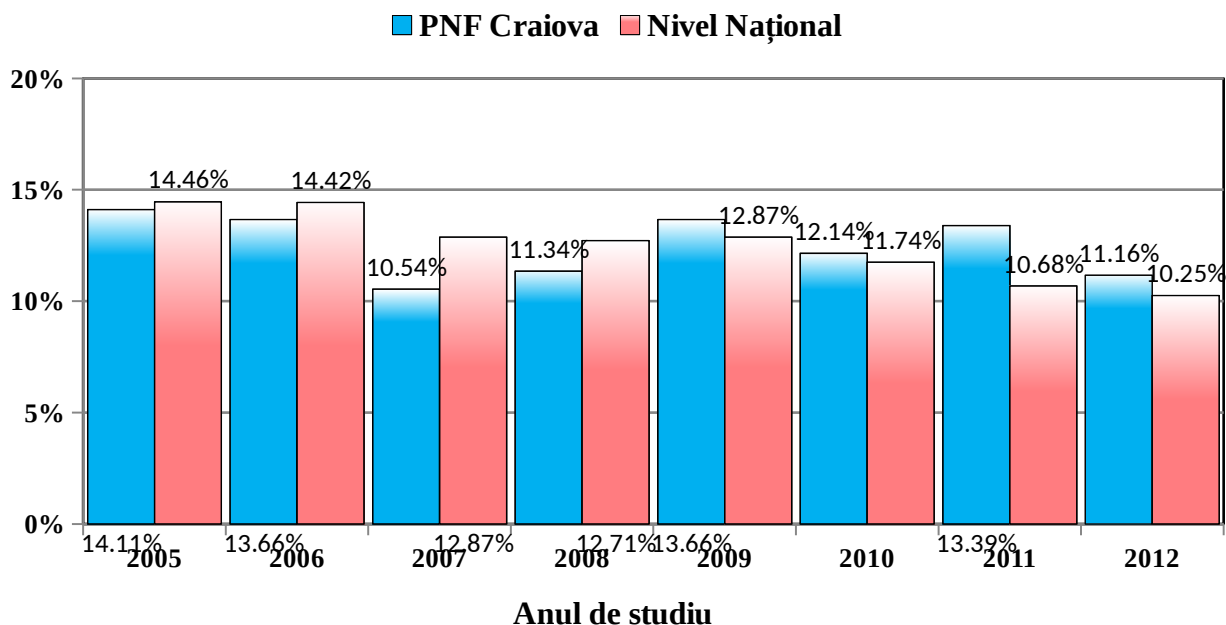


Figura 4. Repartiția lotului de studiu după mediul de proveniență.

Dacă la nivel național numărul localizărilor extrarespiratorii de tuberculoză a scăzut constant după anul 2006 și la nivelul Dispensarului TBC Craiova s-a înregistrat același aspect. Am constatat că există diferențe semnificative statistic între distribuția pe ani a cazurilor cu tuberculoză extrarespiratorie identificate la nivelul Dispensarului TBC Craiova și cea de la nivel național, $p=0,29 < 0,05$. Deși este vorba doar de câteva procente (diferențele maxime fiind de 2,3% pentru anul 2007 și 2,7% pentru anul 2011) faptul că aceste procente sunt raportate la mii de cazuri, face ca diferențele să fie relevante din punct de vedere statistic. (tabel 134, figura 27)

Registrul	Anul								Total
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
PNF Craiova	158	153	118	127	153	136	150	125	1.120
Nivel Național	3.765	3.756	3.351	3.310	3.351	3.058	2.781	2.669	26.041

Tabel 134. Numărul bolnavilor cu localizări extrarespiratorii din totalul cazurilor de tuberculoză.



p Chi pătrat	0,02946734
--------------	------------

Figura 27. Localizările TB extrarespiratorii la nivelul Dispensarului TBC Craiova și național.

Tuberculoza extrarespiratorie este abordată mai rar în literatura medicală. Cu toate acestea există unele rapoarte cu cazuri clinice și o serie de articole publicate despre pacienți la care sunt descrise diverse forme de tuberculoză extrarespiratorie.^[68,345,716] În aceste articole tuberculoza extrarespiratorie este percepută mai mult ca o particularitate clinică și mai puțin ca o problemă de sănătate publică. Unul din motivele probabile pentru care tuberculoza extrarespiratorie nu este pe ordinea de priorități ale sănătății publice este faptul că datorită localizărilor, transmiterea bolii este destul de redusă. Același raționament este utilizat și la tuberculoza apărută în copilărie.^[563,564] La nivel internațional bolnavii cu tuberculoză extrarespiratorie nu primesc o atenție deosebită în strategiile de control ale tuberculozei.^[182,624] Cu toate, acestea tuberculoza extrarespiratorie contribuie semnificativ la morbiditatea tuberculozei aceasta putând produce complicații, sechele care pot persista toată viața și pot produce handicapuri, uneori severe.^[150,329,372,395]

Printre factorii care au contribuit la creșterea cazurilor de tuberculoză extrarespiratorie se numără: creșterea numărului de persoane imunodeprimate, creșterea numărului de locuitori ai terrei (în special cei vârstnici) și creșterea personalului medical care este expus la aceasta boală.^[221] Tuberculoza extrarespiratorie este mai frecventă la copii decât la adulți.^[440]

Chiar dacă localizarea preferată a tuberculozei este cea pulmonară, ea poate fi întâlnită în oricare organ din corpul uman.^[171,186,287]

IV. CONCLUZII

1. În lotul de 1120 bolnavi cu tuberculoză extrarespiratorie înregistrați în cei opt ani de studiu în Dispensarul TBC Craiova, 40% provin din mediul rural și 60% din mediul urban.

Majoritatea pacienților înregistrați în fiecare an de studiu au provenit din mediul urban.

2. Cazurile cu TB extrarespiratorie înregistrate în Dispensarul TBC Craiova în intervalul 2005-2012 nu urmează trendul descendent al numărului total de cazuri cu tuberculoză înregistrate aici precum și la nivel național.

3. Procentul de pacienți din mediul urban este semnificativ mai mare decât ponderea acestora în populația județului Dolj ($p < 0,0001$).

4. Împărțind pe sexe lotul pacienților luați în calcul, observăm predominanța celor de sex masculin (58%). Procentul bărbaților cu tuberculoză extrarespiratorie diagnosticați în județul Dolj în intervalul 2005-2012, este semnificativ mai mare decât ponderea bărbaților din populația județului Dolj ($p < 0,0001$).

57% din pacienții de sex masculin și 64,5% din cei de sex feminin provin din mediul urban.

5. Repartiția pe grupe de vârstă a lotului de studiu arată o distribuție bimodală a datelor: un vârf la grupa de vârstă 21-30 de ani și un altul la 51-60 de ani. Acest lucru sugerează că există factori diferiți de predispoziție la localizarea extrarespiratorie a tuberculozei în anumite grupe de vârstă.

6. Deși se remarcă anumite diferențe între cele două sexe în repartiția de grupa de vârstă, acestea nu sunt semnificative statistic deoarece rezultatul testului Chi pătrat a depășit limita maximă de semnificație statistică ($p = 0,070 > 0,05$).

7. Pacienții din mediul rural sunt în procent mai mare la categoriile de vârstă 0-15 ani și 61-70 ani iar cei din mediul urban semnificativ mai numeroși la categoriile 21-30 de ani, 31-50 de ani

8. Deși există diferențe procentuale ale celor 143 confirmări histopatologice între anii de studiu, acestea nu sunt semnificative statistic ($p = 0,759 > 0,05$).

Din cauza numărului mic de cazuri confirmate histopatologic în fiecare an de studiu, testul Chi pătrat nu decelează o diferență semnificativă între sexe a confirmărilor histopatologice ($p = 0,810 > 0,05$) și nici în distribuția pe mediul de rezidență a acestora ($p = 0,125 > 0,05$).

9. Datorita numărului mic de cazuri confirmate prin culturi (61), nu este relevantă analiza statistică a distribuției pe sexe și pe medii de rezidență a acestora.

10. Comparând distribuția cazurilor confirmate bacteriologic, respectiv histopatologic, pe anii de studiu (atenție, nu procentajele față de totalul de cazuri, confirmările histopatologice fiind evident mai numeroase), nu am identificat diferențe semnificative statistic, rezultatul testului Chi pătrat fiind mult peste limita maximă admisă pentru semnificație statistică ($p = 0,670 > 0,05$).

11. Confirmarea bacteriologică s-a făcut în procent mult mai mare la bărbați decât la femei, în timp ce confirmarea histopatologică a predominat la femei ($p = 0,0013 < 0,05$).

12. Cele mai multe confirmări ale bolii au fost întâlnite la categoriile de vârstă cuprinse între 21-60 de ani.

13. Nu am identificat diferențe semnificative între anii de studiu în ceea ce privește procentul cazurilor noi de TB extrarespiratorie, acesta variind între 85% și 95% (p Chi pătrat=0,999>0,05).

14. Nu există diferențe semnificative între anii de studiu în ceea ce privește procentul celor cu tratament complet efectuat, din totalul cazurilor cu TB extrarespiratorie; acestea a variat între 70% și 80% (p Chi pătrat=0,992>0,05).

15. Comparând proporția cazurilor noi pentru fiecare categorie dintre grupele dispensariale, am constatat că nu există diferențe semnificative în procentul cazurilor noi la diversele categorii analizate, rezultatul testului Chi pătrat fiind $p=0,989>0,05$.

16. După pleurezia tuberculoasă, întâlnită la un procent de 58% din cazuri, localizările mai frecvente au fost la nivelul ganglionilor laterocervicali, vertebral, meningeal, pericardic sau peritoneal.

17. Dacă localizările ganglionară și pericardică au predominat la femei, celelalte au predominat la bărbați. Excepție fac localizările cutanată și adenita epitrohleană întâlnite numai la femei.

18. Localizările ganglionare, meningeală, peritoneală și poliserozita predomină la grupele de vârstă de până la 40 ani iar celelalte la vârste mai mari de 40 ani; pericardita tuberculoasă și tuberculoza vertebrală predomină la vârsta de peste 60 ani.

19. Localizările pleurală, meningeală, ganglionară laterocervicală și urogenitală au beneficiat de cele mai multe confirmări bacteriologice.

20. Dacă 90% din cazurile incluse în studiu au fost cazuri noi de îmbolnăvire, numărul eșecurilor și al abandonurilor terapeutice a fost foarte mic (4 cazuri respectiv 9 cazuri).

21. 75% dintre bolnavii analizați au efectuat tratamentul complet, 6% au fost înregistrați cu abandon terapeutic, 5% au fost evaluați cu continuă tratament și 3% au decedat.

22. Din întregul lot de bolnavi cu tuberculoză extrarespiratorie 6 localizări au beneficiat de tratament complet.

Cuvinte cheie: tuberculoza extrarespiratorie, Dispensar TBC Craiova, pacienți

VII. BIBLIOGRAFIE

88. Bloom B.R., Murray C.J.R., Tuberculosis: Commentary on a reemergent killer., Science, 1992; 257: 1055-1064
160. Didilescu C., Marica C., Tuberculoza trecut, prezent și viitor, Ed. Universitară „Carol Davilla”, București, 2004; 1-38, 255-335
161. Didilescu C., Marica C.: Tuberculoza în România - Breviar epidemiologic-, Ediția a II-a, revăzută și adăugită, Ed. Curtea Veche, 1998; 34-40
171. Dutt A.K., Stead W.W.: Epidemiology, in: Schlossberg D., (ed.), Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections, Philadelphia: WB Saunders Company, 1999; 3-16
172. Dye C. and all, Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and monitoring Project, JAMA, 1999; 282: 677-86
183. Evers B.M., Diseases of the Peritoneum. In Textbook of Gastroenterology. T. Yamada et al editors. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 2nd edition., 1995; 103: 2308-2309
186. Fanning A., Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease, CMAJ, 1999; 160: 1597-603
209. Gherasim L., Medicina Internă, Ed. Medicală București, 2000; 349-431
211. Ghid metodologic de implementare a Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei, București, 2015
216. Global Tuberculosis Control 2012, WHO, Geneva, 2012
218. Golden M.P., Vikram H.R.: Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview, Am. Family Physicians, 2005; 72 (9): 1761-68
221. Goodman P.C., Tuberculosis and Aids, Radiol Clin North Am., 1995; 33:707-717
287. Iscman M.D., Tuberculosis in relation to human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome, In Iseman M.D., (ed.), A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 199-252
393. Maher D., Chaulet P., Spinaci S., Harries A., Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, Geneva, World Health Organizations, 1997
440. Morcillo N., Tuberculosis in children. In: Palomino J.C., Leao S.C., Ritacco V., (eds), Tuberculosis 2007. From basics science to patient care. First edition, 2007; www.TuberculosisTextbook.com
441. Morris C.D.W., The radiography, haematology and biochemistry of pulmonary tuberculosis in the aged., Quart J Med, 1989; 71: 529-535
459. Nițu Floarea Mimi, „Evoluția riscului anual al infecției tuberculoase în ultimele trei decenii în județul Dolj” - Teză de Doctorat, UMF Craiova, 1998
462. Norme Metodologice de Implementare a Programului Național de Control al Tuberculozei 2013-2017, București, 2013
495. Pitchenik A.E., Fertel D., Bloch A.B.: Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention, Clin. Chest. Med., 1988; 9: 425-41
497. Pleșea E., Enache D., Morfopatologia tuberculozei extrapulmonare, Ed. Medicală Universitară, Craiova, 2008
534. Raviglione M.C., Snider D.E. Jr., Kochi A., Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic., JAMA, 1995; 273: 220-6
540. Report from the Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit. National survey of tuberculosis notifications in England and Wales in 1983: Characteristics of disease, Tubercle, 1987; 68: 19-32

565. Sandgren A., Hollo V., van der Werf M.J.. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill*, 2013;18(12): pii=20431; Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20431>
609. Snider D.E. Jr., Roper W.L.: The New tuberculosis, *New England Journal of Medicine*, 1992; 326: 703-5
612. Solovic I., Jonsson J., Korzeniewska-Koseła M., Chiotan D.I., Pace-Asciak A., Slump E., Rumetshofer R., Abubakar I., Kos S., Svetina-Sorli P., Haas W., Bauer T., Sandgren A., van der Werf M.J.. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill*, 2013; 18 (12): pii=20432. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20432>
629. Strategia Națională de Control al Tuberculozei în România 2015-2020
689. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012, UNAIDS, 2012
711. Weir M.R., Thornton G.F.: Extrapulmonary tuberculosis. Experience of a community hospital and review of the literature, *Am. J. Med.*, 1985; 79: 467-78

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ.....	2
I. INTRODUCERE.....	3
1. Etiologia tuberculozei.....	4
2. Sursele de infecție ale tuberculozei.....	4
3. Căile de transmitere ale tuberculozei.....	4
4. Receptivitatea.....	5
5. Factorii de risc ai infecției tuberculoase.....	5
6. Indicatori epidemiologici.....	Error: Reference source not found
6.1. Indicatori epidemiologici.....	Error: Reference source not found
6.2. Indicatori ai PNPSCT privind diagnosticul.....	Error: Reference source not found
6.3. Indicatori de monitorizare ai PNPSCT.....	Error: Reference source not found
7. Infecția tuberculoasă.....	5
8. Boala tuberculoasă.....	5
9. Tuberculoza extrarespiratorie.....	5
9.1. Definiție.....	5
9.2. Mecanisme imune în tuberculoza extrarespiratorie.....	6
9.3. Epidemiologia tuberculozei extrarespiratorii.....	6
9.4. Caracteristicile cazurilor de tuberculoză.....	6
9.5. Tuberculoza extrarespiratorie și infecția HIV.....	7
9.6. Tuberculoza extrarespiratorie și inhibitorii TNF- α	Error: Reference source not found
9.7. Manifestări clinice ale tuberculozei extrarespiratorii.....	7
9.8. Tuberculoza ganglionară.....	Error: Reference source not found
9.9. Tuberculoza pleurală.....	Error: Reference source not found
9.10. Tuberculoza Sistemului Nervos Central (SNC).....	Error: Reference source not found
9.11. Tuberculoza osteoarticulară.....	Error: Reference source not found
9.12. Miozita tuberculoasă.....	Error: Reference source not found
9.13. Morbul Pott.....	Error: Reference source not found
9.14. Tuberculoza aparatului cardiovascular.....	Error: Reference source not found
9.15. Tuberculoza ORL.....	Error: Reference source not found
9.16. Tuberculoza oftalmică.....	Error: Reference source not found
9.17. Tuberculoza sânelui.....	Error: Reference source not found
9.18. Tuberculoza cutanată.....	Error: Reference source not found

9.19.	Tuberculoza sistemului endocrin.....	Error: Reference source not found
9.20.	Tuberculoza uro-genitală.....	Error: Reference source not found
9.21.	Tuberculoza aparatului digestiv.....	Error: Reference source not found
9.22.	Tuberculoza miliară.....	Error: Reference source not found
PARTEA SPECIALĂ.....		9
II.	Obiectivele lucrării.....	10
III.	Material și metodă.....	10
10.	Tratamentul tuberculozei extrarapiratorii.....	Error: Reference source not found
11.	Prelucrarea statistică a datelor.....	Error: Reference source not found
IV.	REZULTATE.....	Error: Reference source not found
V.	Discuții.....	Error: Reference source not found
VI.	Concluzii.....	13
VII.	BIBLIOGRAFIE.....	15