



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ YEDİKULE GÖĞÜS
HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ**

**AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TANILI HASTALARDA BALGAM
VE KÜLTÜR NEGATİFLEşME SÜRESİNE ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Emin SEZĐİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ YEDİKULE GÖğÜS
HASTALIKLARI VE GÖğÜS CERRAHİSİ EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ**

**AKCİğER TÜBERKÜLOZU TANILI HASTALARDA BALGAM
VE KÜLTÜR NEGATİFLEşME SÜRESİNE ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Emin SEZęİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zehra Dilek KANMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TARİHÇE.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. MYCOBACTERİUM TUBERCULOSİS	6
2.4. TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ.....	7
2.5. TANI.....	8
2.5.1. Anamnez.....	8
2.5.2. Fizik Muayene.....	9
2.5.3. Radyoloji.....	9
2.5.4. Mikrobiyoloji.....	10
2.5.5. Nükleik Asit Amplifikasyon (Çoğaltma) Testleri.....	11
2.5.5.1. Tüberküloz tanısında NAAT kullanımı.....	11
2.5.5.2. Mikobakteri tür belirlemede moleküler testler.....	12
2.5.5.3. İlaç direncini saptamada moleküler testler.....	12
2.5.5.4. Tüberküloz epidemiyolojisinde moleküler testlerin kullanımı.....	12
2.5.6. Seroloji.....	12
2.5.7. Tüberkülin Deri Testi (TDT) Ve İnterferon Gama Salınım Testleri (IGST).....	13
2.5.8. Histopatoloji.....	13
2.6. OLGU TANIMLARI.....	14
2.6.1. Önceki Tedavi Öyküsü.....	14

2.6.1.1. Yeni olgu.....	14
2.6.1.2. Önceden tedavi görmüş olgu.....	14
2.6.1.3. Nüks olgu.....	14
2.6.1.4. Takip dışı kalıp dönen olgu.....	15
2.6.1.5. Tedavi başarısızlığından gelen olgu.....	15
2.6.1.6. Nakil gelen olgu.....	15
2.6.1.7. Diğer önceden tedavi görmüş olgu.....	15
2.6.2. Akciğer Tüberkülozu ve Akciğer Dışı Tüberküloz.....	15
2.6.2.1. Akciğer tüberkülozu.....	15
2.6.2.2. Akciğer dışı tüberküloz (AD-TB)	15
2.6.2.3. Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz.....	16
2.6.3. Bakteriyoloji.....	16
2.6.3.1. Yayma pozitif akciğer tüberkülozu.....	16
2.6.3.2. Yayma negatif akciğer tüberkülozu.....	16
2.6.3.3. Moleküler test pozitif akciğer tüberkülozu.....	16
2.7. TEDAVİ.....	17
2.7.1. Minör Yan Etkiler	19
2.7.1.1. İzonyazid.....	19
2.7.1.2. Rifampisin.....	19
2.7.1.3. Pirazinamid.....	20
2.7.1.4. Streptomisin.....	20
2.7.2. Major Yan Etkiler.....	20
2.7.2.1. Hipersensitivite reaksiyonları.....	20
2.7.2.2. Hepatotoksite.....	20
2.7.2.3. Görme bozukluğu.....	20
2.7.2.4. Baş dönmesi ve işitme kaybı.....	21
2.7.2.5. Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositopenik purpura.....	21
2.8. DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ.....	21
2.9. TEDAVİ SONUÇLARI TANIMLARI.....	22
2.9.1. Kür.....	22
2.9.2. Tedaviyi Tamamlama.....	22

2.9.3. Ölüm.....	22
2.9.4. Tedavi Başarısızlığı.....	22
2.9.5. Takip dışı kalan.....	23
2.9.6. Nakil Giden.....	23
2.9.7. Tüberküloz Değil.....	23
2.9.8. Tedavisi Devam Eden.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER.....	68
Ek Özgeçmiş.....	68

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bilgi ve becerilerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimim için her zaman yanımda olan ve beni yönlendiren sevgili danışmanım Doç. Dr. Dilek Kanmaz'a,

Güler yüzü ve şefkatiyle her zaman yanımda olan, asistanı olmaktan onur duyduğum, iyi insan ve iyi hekim olmayı ilke edinmiş, bilgi ve becerilerini cömertçe aktaran hocam Uzm. Dr. Firdevs Atabey'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olduğunu hissettiren, hekimliğin yanında ahlaki ve etik değerleri üstün tutan, toplumsal ve sosyal hassasiyetlerini örnek aldığım Doç Dr. Esin Tuncay'a,

Asistanlığım boyunca benimle bilgi ve becerilerini cömertçe paylaşan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, bana hem abilik hem hocalık yapan Doç Dr. Cengiz Özdemir'e,

Tezimi yazmamda büyük katkıları olan ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerisinden faydalandığım Doç Dr. Gülfıdan Aras'a ve kendisi gibi içten, yardımsever ve güler yüzlü olan palyatif servis hemşireleri ve çalışanlarına,

Güler yüzü ve desteğiyle yanımda olan, bilgi ve becerisini her zaman paylaşan Doç. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörü ve desteğiyle her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta sevgili ablam Uzm. Dr. Esin Yentürk olmak üzere Uzm. Dr. Tuğba Mandal, Uzm. Dr. Nurdan Kalkan, Uzm. Dr. Özkan Devran ve tüm uzmanlarıma,

Tüm hastanenin eğitimini ve sorunlarını yüklenen, değerli başhekimimiz Prof Dr. Sedat Altın'a

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan diğerklinik şefleri Doç. Dr. Sinem Nedime Sökücü'ye, Doç. Dr. Seda Tural Önür'e, Doç. Dr. Gülşah Günlüoğlu'ya, Doç. Dr. Şenay Aydın'a, Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, Prof Dr Mehmet Akif Özgül'e, Prof. Dr. Pınar Yıldız'a, Doç. Dr. Halit Çınarka'ya, Prof Dr. Ekrem Cengiz'e, Doç. Dr Mustafa Çörtük'e, Dr. Sibel Yurt, Doç Dr. Güngör Çamsarı'ya, Doç. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Prof Dr. Esra Yazar'a, Doç. Dr. Ayşe Bahadır'a, , Doç. Dr. Murat Haliloğlu'na, Doç. Dr. Füsün Şahin'e ,Doç Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na ve Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e

Rotasyonlarım sürecinde değerli bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Asistanlığım süresince aynı klinikte çalıştığım, şu an uzmanlık görevinde olan değerli Dr. Thierry Sibomana'ya ve Dr. Nazan Beyhan'a

Aynı klinikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Eminegül Yavuzhan'a, Dr. Amine Söylemez'e, Dr. Melike Bedir'e, Dr. Umut İlhan'a ve beraber çalıştığım, nöbet tuttuğum diğerklinik tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım sekizinci servis başta olmak üzere tüm servis hemşire ve personeline,

Bana her zaman inanan, desteklerini ve dualarını hiç eksik etmeyen, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Sadece tez sürecinde değil her zaman en büyük destekçim olan, bana inanan, güvenen, hayatıma anlam ve mutluluk katan, yol arkadaşım sevgili eşim Esmâ Nur Aktepe Sezgin'e

Teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD-TB:	Akciğer Dışı Tüberküloz
ALT:	Alanin Amino Transferaz
ARB:	Aside Rezistan Basil
AST:	Aspartat Amino Transferaz
BCG:	Bacilli Calmette-Guérin
BKI:	Beden Kitle İndeksi
BAL:	Bronkoalveoler Lavaj
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BUN:	Kan Üre Azotu
CRP:	C-Reaktif Protein
ÇİD-TB:	Çok İlaça Dirençli Tüberküloz
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
DM:	Diyabetes Mellitusun
DGT:	Doğrudan Gözetimli Tedavi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EZN:	Ehrlich-Ziehl – Neelsen
GGT:	Gama Glutamin Transferaz
HBYS:	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HCT:	Hematokrit
HGB:	Hemoglobin
HIV:	İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
IRIS:	Immun Reconstitution Inflammatory Syndrome
İAH:	İntersitisyel Akciğer Hastalığı
İGST:	İnterferon Gama Salınım Testleri
INH:	İzoniyaizid
LAM:	Lipoarabinomannan
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
LJ:	Löwenstein Jensen
MMP-8:	Matris Metaloproteinaz-8

MTB:	Mycobacterium Tuberculosis
NAAT:	Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NLR :	Nötrofil / Lenfosit Oranı
PAAG:	Posteroanterior Akciğer Grafisi
PAS:	Paraaminosalisilik Asit
PLR:	Platelet/ Lenfosit Oranı
PMNL:	Polimorfonükleer Lökosit
RİF:	Rifampisin
TB:	Tüberküloz
TC:	Türkiye Cumhuriyeti
TDM:	Tüberküloz Dışı Mikobakteri
TDT:	Tüberkülin Deri Testi
VGT:	Video Gözetimli Tedavi
VSD:	Verem Savaşı Derneği
WBC:	White Blood Cell

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Birinci seçenek tüberküloz ilaçları ve dozları.....	17
Tablo 2. İkinci seçenek tüberküloz ilaçları.....	17
Tablo 3. Demografik özelliklerin minimum-maksimum, medyan ve ortalama $\pm$ standart sapma değerleri.....	29
Tablo 4. Yayma ve kültür negatifleşme süreleri minimum-maksimum, medyan ve ortalama $\pm$ standart sapma değerleri ve diğer veriler.....	30
Tablo 5. Laboratuvar değerlerinin minimum-maksimum, medyan ve ortalama $\pm$ standart sapma değerleri.....	32
Tablo 6. Kültür negatifleşme sürelerine göre demografik özellikler.....	33
Tablo 7. Kültür negatifleşme süresine göre laboratuvar değerleri.....	35
Tablo 8. Kültür negatifleşme süresine göre, basil sayısı, direnç paterni, uyruk, radyolojik tutulum, indeks vaka durumu, HIV dağılımı.....	36
Tablo 9. Yayma negatifleşme sürelerine göre demografik özellikler.....	38
Tablo10. Yayma negatifleşme sürelerine göre laboratuvar değerleri.....	41
Tablo 11. Yayma negatifleşme süresine göre direnç paterni, uyruk, radyolojik tutulum, indeks vaka durumu, HIV dağılımı ve basil sayısı.....	47
Tablo 12. ARB negatifleşme süresindeki yüksekliği etkileyen faktörler.....	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tüberküloz tedavisinin tarihsel gelişimi.....	4
Şekil 2. M.Tuberculosis hücre duvarı.....	6
Şekil 3. Tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığının gelişmesi.....	7
Şekil 4. Akış şeması.....	26
Şekil 5. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	28
Şekil 6. Hastaların sigara içme durumuna göre dağılımı.....	28
Şekil 7. Hastaların komorbiditelerine göre dağılımı.....	28
Şekil 8. Kültür negatifleşme süresi ile BKI ilişkisi.....	34
Şekil 9. Kültür negatifleşme süresi ve ARB negatifleşme süresi ilişkisi.....	37
Şekil 10. Kültür negatifleşme süresi ve ARB basil yükü ilişkisi.....	37
Şekil 11. ARB negatifleşme süresi ve BMI ilişkisi.....	40
Şekil 12. ARB negatifleşme süresi ve tedavi süresi ilişkisi.....	40
Şekil 13. ARB negatifleşme süresi ve yatış süresi ilişkisi.....	40
Şekil 14. ARB negatifleşme süresi ve WBC düzeyi ilişkisi.....	42
Şekil 15. ARB negatifleşme süresi ve hematokrit düzeyi ilişkisi.....	42
Şekil 16. ARB negatifleşme süresi ve lenfosit düzeyi ilişkisi.....	43
Şekil 17. ARB negatifleşme süresi ve nötrofil düzeyi ilişkisi.....	43
Şekil 18. ARB negatifleşme süresi ve NLR ilişkisi.....	43
Şekil 19. ARB negatifleşme süresi ve PLR ilişkisi.....	44
Şekil 20. ARB negatifleşme süresi ve üre (BUN) düzeyi ilişkisi.....	45
Şekil 21. ARB negatifleşme süresi ve kreatinin düzeyi ilişkisi.....	45
Şekil 22. ARB negatifleşme süresi ve albumin düzeyi ilişkisi.....	45
Şekil 23. ARB negatifleşme süresi ve LDH düzeyi ilişkisi.....	46
Şekil 24. ARB negatifleşme süresi ve CRP düzeyi ilişkisi.....	46
Şekil 25. ARB negatifleşme süresi ve radyolojik tutulum ilişkisi.....	47
Şekil 26. ARB negatifleşme süresi ve indeks vaka durumu ilişkisi.....	48
Şekil 27. Yayma negatifleşme süresi ve Basil sayısı ilişkisi.....	48

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akciğer tüberkülozu damlacık yoluyla yayıldığı için aynı zamanda bir halk sağlığı sorunudur. Tüberkülozun kontrolünde bulaştırmıcılığı olan ARB pozitif tüberkülozlu hastaların erken tanısı, izolasyonu ve tedavisi önemli rol oynamaktadır. Balgam yayma ve kültürün negatifleşmesi, tedavinin başarılı olduğunu ve bulaştırmıcılığın ortadan kalktığını göstermektedir. Çalışmamızda yayma ve kültür pozitif akciğer tüberkülozlu hastaların, yayma ve kültür negatifleşme sürelerinin belirlenmesi ve negatifleşme süresi üzerine etkili olan faktörlerin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesinde 01/2017-06/2019 tarihleri arasında tüberküloz servisinde yatarak tedavi gören, balgamda ARB ve Kültür pozitifliği görülen, hassas ve INH direnci olan 18 yaşından büyük, 59'u kadın, 143'ü erkek olmak üzere toplam 202 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamız 59 kadın, 143 erkek olmak üzere 202 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların 161'i tüm ilaçlara hassas, 41'i izole INH dirençliydi. Hastaların 37'si 'nüks olgu', 15'i 'takip dışı kalıp dönen olgu', 150 hasta da 'yeni olgu'ydu. Hastaların medyan yaş ortalaması 44, ortalama yatış süresi 29 gün ve ortalama tedavi süresi 8 ay olarak saptandı. Çalışmamızın sonucunda kültür negatifleşme ortalama süresi 61.7 ± 30.2 gün medyan değer 55,5 gün, minimum ve maksimum değerler 9-120 gün bulundu. Yayma negatifleşme ortalama süresi $25,1 \pm 20,1$ gün, medyan değer 20 gün, minimum ve maksimum değerler 3-120 gün olarak bulundu. BKİ ($p=0,018$), yayma negatifleşme süresi ($p=0,000$) ve basil yükü ($p=0,000$) kültür negatifleşme süresi ile ilişkili bulundu. BKİ ($p=0,005$), Basil yükü ($p=0,000$), yatış süresi ($p=0,004$), tedavi süresi (0,049), indeks vaka durumu (0,036), radyolojik tulumu düzeyi ($p=0,000$), WBC ($p=0,038$), Htc ($p=0,049$), Nötrofil ($p=0,009$), Lenfosit ($p=0,040$), PLR ($p=0,029$), NLR ($p=0,002$), BUN ($p=0,034$), kreatinin ($p=0,024$), albümin ($p=0,001$), LDH ($p=0,010$) ve CRP ($p=0,000$) ise yayma negatifleşme süresi ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Kültür negatifleşme süresini etkileyen faktörler BKİ, basil sayısı, yayma negatifleşme süresi; yayma negatifleşme süresini etkileyen faktörler BKİ, basil yükü, tedavi ve yatış süresi, indeks vaka durumu, radyolojik tutulum düzeyi, WBC, Hct,

nötrofil sayısı, Lenfosit sayısı , PLR, NLR, BUN, kreatinin, albümin, LDH ve CRP olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Akciğer tüberkülozu, ARB, Kültür, Balgam, Negatifleşme süresi



ABSTRACT

Introduction and Aim: Since pulmonary tuberculosis is spread through droplets, it is also a public health problem. Early diagnosis, isolation and treatment of patients with ARB positive tuberculosis, which are infectious in the control of tuberculosis, play an important role. Sputum smear and culture-negative showed that the treatment was successful and the contamination disappeared. In our study, it was aimed to determine the smear and culture negative times of patients with smear and culture positive pulmonary tuberculosis and to determine the factors affecting the negative time.

Method: A total of 202 patients , 59 females and 143 males, over 18 years old, who were treated in the tuberculosis service in Yedikule Chest Diseases Hospital between 01 / 2017-06 / 2019, who had ARB and Culture positivity in sputum, were sensitive and had INH resistance. They were also examined retrospectively.

Results: Our study consisted of 202 patients, 59 women and 143 men. 161 of the patients were sensitive to all drugs and 41 of them were isolated INH resistant. 37 of the patients were "recurrent cases", 15 were "non-follow-up cases", and 150 were "new cases". The median age of the patients was 44, the mean length of hospitalization was 29 days, and the mean treatment time was 8 months. As a result of our study, mean time of culture negativity was 61.7 ± 30.2 days, median value was 55.5 days, and minimum and maximum values were 9-120 days. The mean time to smear negative time was 25.1 ± 20.1 days, the median value was 20 days, the minimum and maximum values were 3-120 days. BKI ($p = 0.018$), smear negative time ($p = 0,000$) and bacillus load ($p = 0,000$) were associated with culture negative time. BKI ($p = 0.005$), Basil load ($p = 0,000$), length of stay ($p = 0.004$), treatment time (0.049), index case status (0.036), radiological overalls level ($p = 0,000$), WBC ($p = 0.038$), Htc ($p = 0.049$), Neutrophil ($p = 0.009$), Lymphocyte ($p = 0.040$), PLR ($p = 0.029$), NLR ($p = 0.002$), BUN ($p = 0.034$), creatinine ($p = 0.024$) , albumin ($p = 0.001$), LDH ($p = 0.010$) and CRP ($p = 0.000$) were found to be associated with smear negative time.

Conclusion: Factors affecting culture negative time BKI, bacillus number, smear negative time; Factors affecting smear negative time were found as BKI, bacillus

load, duration of treatment and hospitalization, index case status, radiological involvement level, WBC, Hct, neutrophil count, Lymphocyte count, PLR, NLR, BUN, creatinine, albumin, LDH and CRP.

Keywords: Lung tuberculosis, ARB, Culture, Sputum, Negative time



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB), ölüme neden olan enfeksiyöz ajanların başında gelen mycobacterium tuberculosis (MTB) basiliyle bulaşan bir hastalıktır ve dünyadaki ilk 10 ölüm nedeninden biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte biri M. tuberculosisle enfekte ve tüberküloz hastalığı gelişme riski altındadır (1). Dünya çapında tüberküloz hastalığı ve bulaştırıcılığıyla ilgili tedaviler ve önlemlerle olumlu neticeler alınmışsa da tüberküloz kontrolü sağlanamamıştır. Tüberküloz kontrolü ülkemizde yüz yıllık bir süredir verem savaşı adıyla anılmaktadır (2).

Dünya çapında her yıl yaklaşık 10 milyon insan Tüberküloz hastalığına yakalanmaktadır. Tüberküloz hastalığı, hava yoluyla hasta kişiden sağlam kişiye bulaşır (3). En bulaştırıcı hastalar; balgam mikroskopisinde aside rezistan basil (ARB) pozitif, kaviteli akciğer ve larinks tüberkülozu olan hastalardır. Yayma negatif tüberküloz hastalarının bulaştırıcılığı daha azdır (4). TB'un kontrolü ve bulaştırıcılığının önlenmesinde ARB yani yayma negatifliği ve kültür negatifliğinin sağlanması çok önemlidir (5). Tüberküloz tedavisi tanı konulduktan sonra ilk 2 ay basil yükünü hızlıca düşürmek ve sterilizasyonu sağlamak için izoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid ile dörütlü tedavi, daha sonraki 4 ay izoniazid ve rifampisin ile ikili idame tedavi verilmektedir. Klinik pratikte 3 balgam örneğinde yayma negatif görülmesi bulaştırıcılığının minimum düzeyde olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda yayma ve kültür negatifleşme süresini ve yayma ve kültür negatifleşme süresini etkileyebilecek faktörleri saptamayı hedefledik. Tüberküloz servisinde 2017-2019 arasında yatarak tedavi gören hastalar; demografik özellikler, anemi, enfeksiyon varlığı, elektrolit durumu, beden kitle indeksi, posteroanterior akciğer grafisinde (PAAG) kavitasyon varlığı, kavitasyonun büyüklük ve sayısı, ailedeki birey sayısı, sosyoekonomik durum ve indeks vaka durumu açısından değerlendirildi. Ele alınan parametrelerin yayma ve kültür negatifleşme süresi üzerine etkileri belirlenerek literatüre katkı sağlanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

İnsanlık tarihi kadar eski olan ve hala en yaygın bulaşıcı ve ölümcül hastalık olan tüberküloz hastalığının Mycobacterium cinsinin 150 milyon önce türediği düşünülmektedir (6). MTB genom sekanslamaları sonucu en erken progenitörlerin 3 milyon yıl önce Doğu Afrika’da olduğu söylenmektedir (7). Tüberküloz hakkında ilk öykü Nil nehri kenarında bir kasabada yaşamış olan ve hemoptizi ile ölen genç bir kızıdan öğrenilmiştir. M.Ö. 1000 de yaşamış olan bir rahibin mumyasında Pott absesi (vertebra tüberkülozu) olduğu ortaya çıkarılmıştır. 2500 yıl önce Bodrum’un karşısındaki Kos adasında yaşayan Hipocrates’in kitabında veremin daha çok 18-35 yaş arasında görüldüğü yazmaktadır (8,9). Tuberculum kelimesini ilk kez M.Ö. 10 ve M.Ö. 50 yıllarında Celsus kullanmıştır. “Tuberculum” kelime olarak bir dokunun yumuşayarak erimesi, apse oluşumu ve şişlik anlamına gelmektedir. İbni Sina M.S. binli yıllarda hastalığın insandan insana bulaşabileceğini, “El-Kanun Fi’t-Tıbb” kitabında yazmıştır.

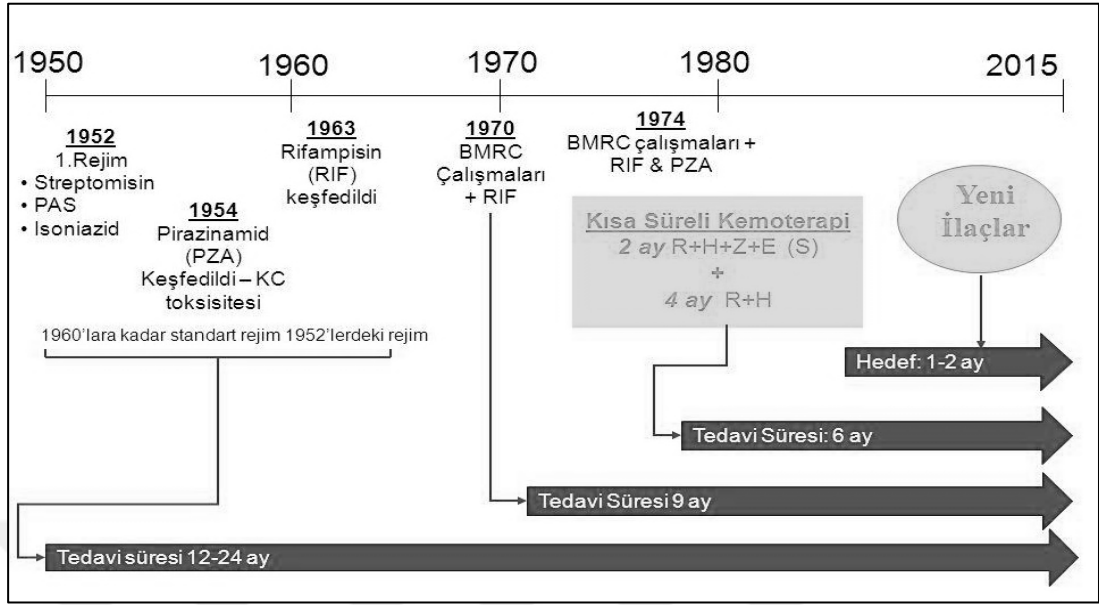
Eski tıp ve tarih kitaplarında tüberkülozlu hastaların fenotipik özellikleri tanımlanırken, bu hastaların bitkinlik, ateş, öksürük ve kanlı balgam bulgularının olduğu yazılmış ve tüberkülozun hastaları eriterek öldürdüğü düşünülmüştür. Eriterek öldürdüğüne inanıldığı için “Beyaz Ölüm”, “Beyaz Veba” gibi isimlerle anılmıştır. Türk kültüründe ise “verem”, “ince hastalık” isimleri ile ifade edilmiştir. Tarihte hemen her zaman Tüberküloz hastalığının sağlıklı yaşam koşulları, yetersiz beslenme, göç ve hava kirliliği ile ilişkili olduğu bilinmekteydi. Türk kültüründe aynı zamanda aşk ve hüznle bağlantısı kurulup şiir ve türkülere konu olmuştur (10).

15. ve 17. Yüzyıl Rönesans dönemlerinde anatomik çalışmalara izin verilmesinin ardından hastalığın etiyolojisini anlama noktasında büyük mesafe kat edilmiştir. 18. ve 19. Yüzyıllarında sanayi devrimiyle birlikte yaşam ve çalışma şartlarının bozulması nedeniyle şehir merkezlerinde, özellikle de proleterler arasında tüberküloz salgınının artmasına neden olmuştur. Dubois “Verem epidemisi kapitalist toplumun, insafsız emek sömürüsü nedeniyle ödemek zorunda olduğu kefarettir.” şeklinde yorum yapmış ve salgını sanayileşme ile ilişkilendirmiştir. Kötü çalışma ve

yaşam koşulları olanlarda daha fazla görülse de birçok ünlü ve politikacı da tüberküloz hastalığına yakalanmıştır. 1800'lü yıllarda Avrupa toplumunun %70'inin vereme yakalandığından bahsedilmektedir (11,12).

1882'de Robert Koch tüberkülozdan ölen bir hastanın akciğerindeki lezyonlarda TB basilini göstermiş, basilleri kültürde üretmiş ve üretilen basillerle deney hayvanlarında hastalık oluşturmuştur. 1890'da TB basilinden izole ettiği örnekle tüberkülozu tedavi edebileceğini düşünmüş ve bu yaklaşım günümüzde hala kullandığımız tüberkülin deri testinin temelini oluşturmuştur. Birbirini takip eden gelişmeler sonucu 1921'de Calmette ve Guérin tarafından Bacilli Calmette - Guérin (BCG) aşısı bulunmuştur (13,14). 1930'lu yıllarda tüberküloz tedavisinde segmentektomi ve pnömonektomi gibi yaklaşımlar sergilenmiştir. Ve nihayet 1940'lı yıllarda antibiyotiklerin keşfiyle birlikte tüberkülozda kemoterapotik dönem başlamıştır. Sırasıyla 1943'te paraaminosalisilik asit (PAS), (Lehman), 1944'te streptomisin (Waksman), 1945'te izoniazid (Chorine), 1956'da protionamid ve etionamid (Grumbach), 1957'de kanamisin (Umezewa), 1961'de etambutol (Wikinson) ve en son da 1966'da rifampisin (Sensei) keşfedilip tüberküloz tedavisinde kullanılmıştır. 1950-1960 yıllarında üçlü kombine tedavi 2 yıl boyunca kullanılmış. 1961'de etambutol bulunduktan sonra PAS yerine geçmiş ve tedavi süresi 18 aya düşürülmüştür (15). 1966'da rifampisinin keşfiyle tedavi süresi daha kısalmış ve tedavi başarı oranları artmıştır. Bunun nedeninin de sterilizan etki olarak adlandırılan, sporadik aktivite gösteren basilleri öldürme etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (16). Pirazinamid 1954'te bulunmuş olmasına rağmen 1980'lerin başında tedaviye eklenmiş ve dördümlü anti TB'nin bir parçası olmuştur (Şekil 1).

Türkiye'de tüberküloz kontrolünün ilk kurumu olarak, 100 yıl önce 1918'de İzmir'de Verem Savaşı Derneğinin kurulduğu bilinmektedir. Verem savaşı dernekleri, verem savaşı dispanserleri, tüberküloz hastaneleri / pavyonları on yıllar içinde artmıştır. Bunların sayısı artarken, 1930 yılındaki Umumi Hıfzısıhha Kanunu, tüberküloz hastalarının izolasyonu ve bildiriminin mevzuatını oluşturmuştur. Aynı zamanda, 1947'de verem eğitim ve propaganda haftasının başlaması, 1948'de Ulusal Verem Savaşı Derneği (VSD) kurulması, 1949'da verem danışma kurulları oluşturulması, 1953'te tüberküloz kongrelerinin başlatılması ve bilimsel yayınların artışı konunun bilimsel çerçevesini geliştirmiştir (2).



Şekil 1. Tüberküloz tedavisinin tarihsel gelişimi

1950’li yıllarda başlayan BCG aşı kampanyaları, 1960’lı yıllarda başlayan kadastro usulü röntgen taramaları, 1970’li yılların ortalarına kadar sürdürülmüştür. 1960’larda başlayan hastaların kayda alınması, aylık verilerin toplanarak yıllık hale dönüştürülmesi, 2005 yılından itibaren hasta verilerinin bireysel olarak toplanması sistemine geçişle önemli bir nitelik sıçraması göstermiştir (2).

1990’ların başında DGT gündeme gelmiş ve DGT uygulanan hastalarda tedavi başarısının ciddi oranda arttığı gözlenmiştir. Ülkemizde ilk defa 1997’de hastanelerde uygulamaya girmiş ve 2006 yılında yayımlanan bir genelge ile ülke genelinde uygulanmaya başlanmıştır.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

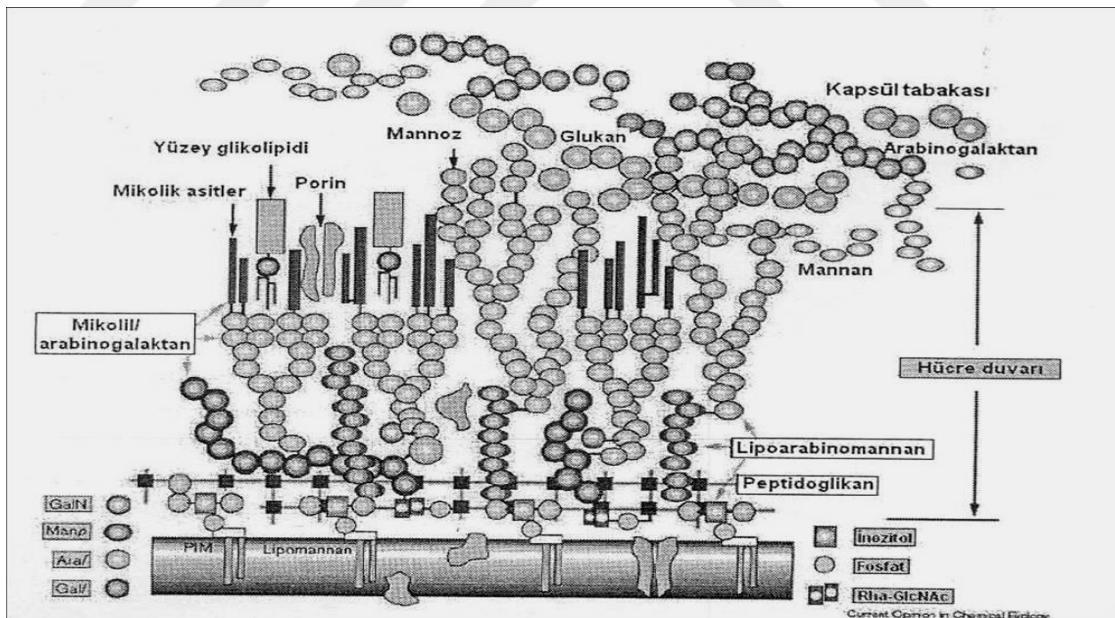
Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (17). 2018’de yaklaşık 10 milyon kişi tüberküloz hastalığına yakalanmış ve 1.5 milyon kişi ölmüştür. Tüberkülozun en yüksek oranda görüldüğü yerler 100/100.000 ve üzeri oranı ile Sahraaltı Afrika, Hindistan, Güneydoğu Asya ve Mikronezya Adaları’dır. Çin, Orta ve Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Kuzey Afrika’da 26-100/100000 oranında tüberküloz görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Batı Avrupa, Kanada, Japonya ve Avustralya’da

25/100.000'den daha az oranda görülmektedir. 2018'deki tüm tüberküloz vakalarının %57'sini erkekler, %32'sini kadınlar, %11'ini çocuklar oluşturmuş. Tüm vakaların %8.6'sı HIV Virüsüyle enfekte insanlardan oluşmuştur. Küresel olarak tüberküloz insidansında azalma 2000-2018 yılları arasında %1.6'lık ve 2017-2018 yılları arasında %2'lik oranla görülmüştür. 2015-2018 yılları arasında toplam %6.3'lük azalma gözlenmiştir. Yine 2015-2018 yılları arasında tüberküloz ölümlerindeki küresel azalma %11 olarak tespit edilmiştir. Bu rakamlardan da anlaşılacağı gibi 2020 hedeflerine ulaşılamasa da başta Afrika'da anlamlı bir düşüş olmak üzere tüberküloz insidansında ve mortalitesinde düşüş saptanmıştır (1). Yoksulluk, HIV ve ilaç direnci tüberküloz salgınıyla mücadelenin önündeki en büyük engellerdir (18). Tüberküloz vakalarının yaklaşık %95'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. HIV ile enfekte yaklaşık dokuz hastadan birinde TB vakası görülmektedir. Bu vakaların da yaklaşık %72'si Afrika kıtasındadır (1). Aynı zamanda yılda yaklaşık 500 bin çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) veya rifampisine dirençli yeni olgu tüberküloz görülmektedir.

Türkiye'de Tüberküloz Daire Başkanlığı verilerine göre 2017 yılında TB tanısı alan toplam hasta sayısı 12.046, bunlardan yeni olgular %92.2, önceden tedavi görmüş olgular %7.8, kadınlar %42.3, erkekler %57.7, akciğer tutulumu olanlar %66.1, sadece akciğer dışı organ tutulumu olanlar %33.9'dur. Ülkemizde kayıtlı tüberküloz insidansında, son 10 yılda yıllık ortalama %5 düşüş görülmektedir. 2005 yılında toplam 20.535 hasta kayıt edilmiş ve insidans yüz binde 29.4 iken 2017 yılında insidans yüz binde 14.6'dır. Son 15 yıldır temaslı muayenesinde artış görülmektedir. 2017 yılında hasta başına 9.9 temaslı muayenesi yapılmıştır. Tüberküloz koruyucu ilaç tedavisi, tüm ülkede giderek daha yüksek oranda ve kalitede uygulanmaktadır. 2017 yılında TB'li hasta başına 2.7 kişiye koruyucu tedavi verilmiştir. TB hastalarının 2017 yılında %71.2'sine HIV testi yapılmış ve 68 olguda pozitiflik saptanmıştır. Tüm olgularda 2016 yılı hastalarında %85.4 tedavi başarısı varken, bu oran önceden tedavi görmüş olgularda %67.2, yabancı ülke doğumlularda ise %76.4'tür. Ülkemizde 2017 yılı hastalarında ÇİD-TB sayısı 191'dir. 2015 yılı ÇİD-TB hastalarının 24. ayda tedavi başarısı %67.8'dir (2).

2.3. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Tüberküloz basilleri 0.3-0.6 µm eninde, 1-4 µm boyunda, düz veya hafif eğri, tek veya birkaçı bir arada bulunan, hareketsiz, sporsuz çomaklardır (19). Aerobiktirler, ortamın oksijen konsantrasyonunda azalma çoğalmalarında yavaşlamaya neden olur (20). 37°C’de 2-4 haftada, R koloni yaparak ürer. M. tuberculosis’in virulansında rol oynayan endotoksin veya ekzotoksin enzimleri yoktur. Yapısında bulunan lipid, polisakkarit ve proteinlerden oluşan antijenleri immünojendir (21). Mikobakteriler gram (+) ya da (-) olarak sınıflandırılmaz. %95 etil alkol ve %3 hidroklorik asit (asit - alkol) mikobakteri hariç tüm bakterileri dekolariye eder. Dolayısıyla “asit dirençli basil” olarak adlandırılır. Bunun nedeni hücre duvarındaki lipid düzeyinin yüksek olmasıdır. Lipid içeriği gram (+) bakterilerde %0.5, gram (-) bakterilerde %3 iken, mikobakterilerde %25’ tir (22). M. tuberculosis bilinen bakteriler arasında en kompleks yapıli hücre duvarına sahiptir. Biyokimyasal çalışmalar, mikobakteri hücre duvar iskeletinin 3 makro molekülden ibaret olduğunu göstermiştir. Bunlar peptidoglikan, arabinogalakattan ve mikolik asitlerdir. Mikobakteri hücre duvar yapısı Şekil 2’de gösterilmiştir.(23)



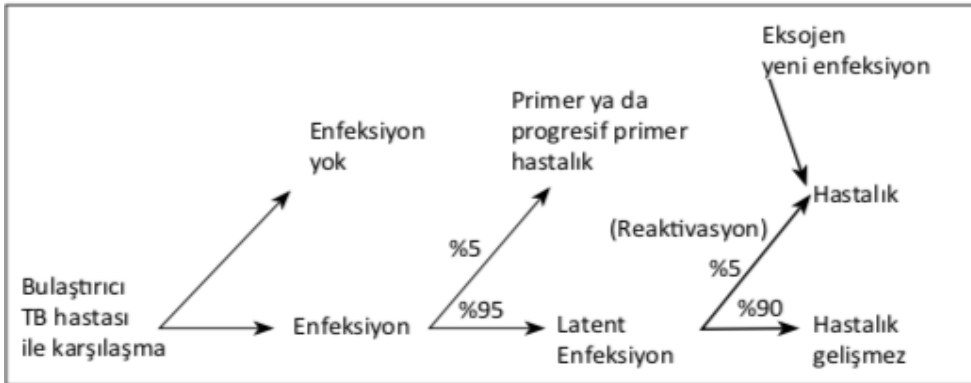
Şekil 2. M.Tuberculosis hücre duvarı

Peptidoglikan tabakası bakteriye şekil ve dayanıklılık verir. Bu tabakanın üzerinde arabinoz ve galaktozdan oluşan bir polisakkarid olan arabinogalaktan tabakası bulunur. Burası hücre duvarının en az karakteri bilinen tabakasıdır.

Arabinogalaktanın zincirlerindeki uç arabinoz birimlerine mikolik asitler bağlanmıştır. Total lipid miktarının %11'i mikolik asit olup hücre duvar kalınlığı ve asit rezistansından sorumludur (24,25). Mikolik asitler trehalose gibi şekerlere bağlandığında “kord faktörü” oluştururlar. Virülans ile ilgili olduğu düşünülen bu faktör hücrelerin birbirine dolanmış demetler oluşturarak paralel zincirler halinde üremelerine neden olur. Ayrıca fagositlerin göçünü engelleyip granülom oluşmasını sağlar, toksik etkileri de vardır (26,27).

2.4. TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ

Tüberkülozlu bir hasta öksürme, hapsirme ve konuşma ile havaya bol miktarda basil yüklü damlacıklar saçmaktadır. Damlacıkların parçalanmasıyla ‘damlacık çekirdekleri’ denilen daha küçük parçacıklar oluşmaktadır. Her bir damlacık çekirdeği 1-3 basil içermektedir. Damlacık çekirdekleri havada saatlerce kalabilmektedirler. Damlacık çekirdeklerinin çapı arttıkça yere çökme hızları artar. 10 mikrondan daha küçük olanlar havada asılı kalabilirler ama 5 mikrondan daha büyük olanlar genellikle burunda tutulurlar. Tersine olarak damlacık çekirdeklerinin çapı ne kadar küçük olursa alveollere ulaştıktan sonra orada kalma şansları o derece azalır. Bundan dolayı hastalık etkeni olabilen damlacık çekirdeklerinin çapı 1 - 5 mikron arasındadır. Alveollere ulaşan basiller alveoler makrofajlar tarafından fagosit edilirler ve makrofajlardan salınan sitokinler aracılığıyla ortama yeni makrofajlar, dentritik hücreler, lenfositler ve polimorfonükleer lökosit (pmnl) gibi inflamatuvar hücreler bırakılır (15).



Şekil 3. Tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığının gelişmesi

Olguların önemli bir bölümünde, nonspesifik immün mekanizmalarla basil eradike edilir. Yarısından fazla kişide tüberkülin deri testi (TDT) pozitifliği dahi görülmez. Ancak geri kalan olgularda, söz konusu inflamatuvar sürecin devamında, yaklaşık 6-8 hafta sonra spesifik bir immünitenin gelişmesiyle TDT pozitifliği ortaya çıkar. Bu aşamadan itibaren basilin virölansı, miktarı, kişinin o sıradaki immün durumu ve genetik direncine bağlı olarak ya hastalık sınırlandırılır ya da progrese olur (29,30). Basiller tamamen yok edilemezse başlangıçta çoğalabilirler, fakat immün yanıtla birkaç milimetre çapında kazeoz lezyonlar oluşturur ve koruyucu immünite gelişir. Bu durumda klinik ve radyolojik hiçbir bulgu olmaksızın, primer enfeksiyon oluşur ve TDT pozitifleşir. Enfeksiyonu sınırlayan koruyucu immünitenin geliştiği ve az sayıda basilin dorman halde kaldığı bu duruma *latent enfeksiyon* adı verilmektedir. Eğer immünite basillerin çoğalmasını sınırlayamazsa geniş kazeöz lezyonlar oluşur, basiller kan ve lenf damarları yoluyla özellikle akciğer, böbrek, kemik doku başta olmak üzere tüm vücuda dağılır, enfeksiyondan en sık 1-5 yıl içinde ortaya çıkan bu hastalık tablosuna primer *tüberküloz* adı verilir. Primer enfeksiyon sonrası klinik hastalığa neden olmayıp dorman halde kalan basillerin ileriki yıllarda çeşitli nedenlerle çoğalmaya başlamasıyla gelişen hastalığa ise reaktivasyon tüberkülozu (sekonder TB) denilmektedir (Şekil 3) (31).

2.5. TANI

Hastalar değerlendirilirken kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gerekir. Hastanın anamnezi (tıbbi öyküsü), fizik bulguları, akciğer filmi ile hastalıktan şüphelenilir. Gereken bakteriyolojik, histolojik incelemeler yapılır. Tüberküloz kesin tanısı bakteriyolojiktir, bazı durumlarda histopatolojik yöntemle de tanı konulabilir (2).

2.5.1. Anamnez

Anamnezi akciğer ile ilgili belirtiler ve genel belirtiler olarak ikiye ayırabiliriz. Akciğer ile ilgili belirtiler olarak başlıca iki hafta ya da daha uzun süren öksürük, balgam, hemoptizi göğüs, sırt, yan ağrısı (plevra tutulumuna bağlı solunumla değişen ağrı), lezyonların yaygın olduğu ya da plevra sıvısının fazla olduğu durumlarda nefes darlığı larinks tutulumuna bağlı ses kısıklığı görülmektedir. Genel belirtileri de halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, kilo kaybı, çocuklarda kilo almada duraklama, ateş, gece terlemesi olarak sayabiliriz. Bahsedilen belirtilerden biri ya da

birkaçı bulunan kişilerde akciğer tüberkülozundan şüphelenmek gerekir. TB hastalarının bir kısmında semptom olmayabilir (32,33). Hastanın ayrıntılı anamnezi alınmalı, aynı zamanda tıbbi geçmişi ve TB hastalık riskini artıran bir sağlık sorununun olup olmadığı da sorgulanmalıdır.

2.5.2. Fizik Muayene

Her hastanın değerlendirilmesinde fizik muayene ihmal edilmemelidir. Fizik muayene, TB hastalığının ayırıcı tanısı açısından da gereklidir. TB tedavisini etkileyebilecek diğer sağlık sorunlarını saptamada ve hastanın genel durumunu değerlendirmede de fizik muayene yardımcı olur. Akciğer tüberkülozunda genellikle fizik bulgu azdır. Seyrek olarak lokalize raller ve öksürük sonrası raller olabilir. Konsolidasyon varlığında bronşiyal sesler duyulabilir. Plevra sıvısı ya da plevra kalınlaşması bulguları olabilir. Hepatomegali, splenomegali, erişkin tip tüberkülozda nadirdir. Uzun sürmüş hastalıkta çomak parmak olabilir. Hastaların yarısından çoğunda subfebril ateş saptanır. İlerlemiş hastalıkta genel durum bozukluğu, kaşeksi ve dispne görülebilir. Akciğer dışı organ tüberkülozlarında ilgili organ tutulumuna ait bulgular saptanır (2).

2.5.3. Radyoloji

Radyolojik değerlendirmeye Akciğer grafisi ile başlanmalıdır. Akciğer filminin tüberküloz tanısı koymada duyarlılığı %70-80, özgüllüğü %60-70 olarak ifade edilmektedir. Akciğer grafisini değerlendirmeden önce filmin uygun teknikte çekilip çekilmediğine dikkat etmek gerekir. Filmin dansitesi iyi olmalı, simetrik çekilmeli, akciğerleri içermeli, hasta derin inspirasyon yapmış şekilde çekilmelidir. Artefaktlara dikkat edilmelidir, teknik sorunlar yanlış okumalara neden olabilir. Akciğerin yan filmi, mediasteni, kalp arkası ve diyafram arkası lezyonları, torakal vertebraları göstermek yanında, parankimdeki lezyonların hangi segmentleri tuttuğunu belirlemede değerlidir. Akciğer tüberkülozunda genelde radyolojik bulgu vardır. Nadiren endobronşiyal tüberkülozda ya da bağışıklığı baskılanmış (HIV pozitifliği gibi) hastalarda görülen tüberkülozda film normal olabilir (2). Primer tüberkülozda basilin giriş yerinde parankimde bir lezyon ile birlikte drene eden lenf bezinde kalsifikasyon (Ranke kompleksi) görülür.

Primer progresif tüberkülozda; hilus ve mediasten lenf bezi büyümesi, atelettazi, konsolidasyon, plörezi, miliyer tutulum görülür. Erişkin tip tüberkülozda: üst zonlarda infiltrasyon, kavite, fibrozis ve hacim kaybı görülebilir. Üst lob apikal, posterior ve alt lob apikal segment en sık tutulur. Atipik tutulumlar olabilir. Alt lob tutulumları, plevra efüzyonu, miliyer gölgeler, kitle lezyonları, mediastende büyümüş lenf bezleri ve pnömotoraks olabilir. Atipik tutulumlar; DM, böbrek yetmezliği, HIV pozitifliği ve diğer bağışıklığın baskılandığı durumlarda görülür. Akciğer filminin değerlendirilmesinde en önemli sorunlardan birisi, okuyucular arasındaki farklı değerlendirmelerdir. Kavite varlığı, lenfadenopati ve aktif hastalık olup olmadığı konularında okuyucular arasındaki uyum azdır (34).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer parankimindeki sınırlı infiltrasyonlar ve buzlu camlar, kaviteler, mediasten ve hilus yapıları, plevraya komşu yapılar daha iyi görülebilir. Tüberkülozun aktif olup olmadığı daha yüksek bir duyarlılıkla söylenebilir; özellikle kavite, sınırları net olmayan nodüller, konsolidasyon ve tomurcuklu ağaç görünimleri aktif hastalıkla uyumlu bulunmuştur (2).

Klinik ve bakteriyolojik bulgular olmadan tek başına radyoloji ile tüberküloz tanısı koymak uygun değildir (35). İlaçlarını düzenli kullanırken ve tedavi başarılı sürerken, bazen radyolojik kötüleşme, plevra sıvısı gibi yeni bulgular ortaya çıkabilir; ayırıcı tanı ile diğer hastalıkların dışlandığı durum paradoks reaksiyon olarak değerlendirilir. Özellikle HIV ve TB olan hastalarda, tedavi ile bağışıklık yanıtı düzelince daha önce olmayan bazı reaksiyonlar olabilir. HIV pozitif kişilerde ortaya çıkan bu tabloya İngilizce’de IRIS (immun reconstitution inflammatory syndrome) denilir, Türkçe’de bağışıklığın geri gelmesine bağlı enflamatuvar sendrom olarak ifade edilebilir (36,37).

2.5.4. Mikrobiyoloji

Tüberkülozun asıl tanısı bakteriyolojiktir. Akciğer, plevra, larinks, ve miliyer TB kuşkulu hastalardan usulüne uygun üç balgam örneği alınır. Balgam çıkaramayan hastalarda indükte balgam ya da açlık mide suyu örneğinin üçer kez alınması önerilir ve incelenir. Bu yolla da örnek alınamazsa bronkoskopik lavaj sıvısı bu amaçla kullanılabilir (2). Balgam miktarı 3-5 ml olmalıdır. Teksif olanağı olan yerlerde, mikroskopik inceleme balgam teksifi ile yapılmalıdır, çünkü teksif ile tanı oranı %18

artar (38). Teksif olanağı yoksa direkt mikroskopi yapılır. 300 alanda 1-2 basil bulunması şüpheli, 100 alanda 1-9 basil: 1 (+), 10 alanda 1-9 basil: 2 (+), her alanda 1-9 basil: 3 (+), her alanda 9'dan fazla basil: 4 (+) olarak kabul edilir.

Klinik örnekler öncelikle “aside dirençli basilleri” aramak için Ehrlich-Ziehl - Neelsen (EZN) boyası ile boyanır. TB basilleri asitle karşılaştıklarında boyalarını vermezler. Bu durum hücre duvarındaki mikolik asit ile kompleks oluşturmuş karbolfuksine bağlıdır. Mikobakteriler örneklerde pembe-kırmızı çomaklar şeklinde görülürler. Balgam yaymasının EZN pozitifliği vermesi için mililitresinde en az 10.000 basil bulunmalıdır (39).

Kültür, tüberküloz tanısında altın standart yöntemdir ve ilaç duyarlılık testleri ve tür tayini yapılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Mikroskopi ile pozitif sonuç almak için en az 104 /ml basil olması gerekirken, kültürde 102 /ml basil pozitif sonuç verebilmektedir (40,41). Yapılan çalışmalarda tüberküloz kültürü %80-85 sensitiviteye, direkt mikroskopi ise %30-60 sensitiviteye sahiptir (42).

Mikobakteri kültürü için kullanılan besiyerleri başlıca 3 çeşittir. Yumurta bazlı besiyerleri, Löwenstein Jensen besiyeri (LJ), Petragnani besiyeri ve ATS besiyeri; agar bazlı besiyerler, Middlebrook 7H10 ve 7H11; sıvı besiyerler, Middlebrook 7H12' dir. Katı besiyerler içerisinde en sık kullanılan Löwenstein Jensen'de üreme 3-8 haftada olabilirken, agar bazlı besiyerlerde ise üreme 1-3 hafta gibi daha kısa sürede gerçekleşmektedir (43,44). Sıvı besiyeri olarak kullanılan BACTEC 460TB, BACTEC-MGIT960, Bact/AlertMB gibi yarı ve tam otomatik sistemler üreme süresini daha da kısaltmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan BACTEC 460 TB'dir. Bu sistem ile yayma pozitif olgularda 5 günün altında, yayma negatif olgularda 24 gün içerisinde sonuç alınabilmektedir (45).

2.5.5. Nükleik Asit Amplifikasyon (Çoğaltma) Testleri

Nükleik Asit Amplifikasyon (Çoğaltma) Testleri (NAAT), TB tanısında, mikobakterilerde tür belirlemede, ilaç direncinin saptanmasında ve TB moleküler epidemiyolojisinde kullanılmaktadır.

2.5.5.1. Tüberküloz tanısında NAAT kullanımı: Aynı örnekte yayma pozitif, NAAT negatif bulunursa TB dışı aside dirençli etkenler düşünülür ve testler

tekrarlanır. Şüpheli hastada yayma negatifken NAAT pozitifliği hastalık lehinedir. NAAT negatifliği tanıyı dışlamaz. Tedavi görmüş hastada, ölü basillerin de NAAT pozitifliği gösterebilmesi nedeniyle, aktif hastalık anlamına gelmez. NAAT, TB tedavisinin takibinde bakteriyolojik tetkik olarak kullanılmaz. DSÖ tarafından önerilen Xpert MTB/RIF testi, tanı amaçlı kullanılan ve moleküler laboratuvar gerektirmeyen bir testtir. TB basili için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir.

2.5.5.2. Mikobakteri tür belirlemede moleküler testler: M. tuberculosis kompleks varlığında, hangi türün hastalık yaptığını anlamak için moleküler testler kullanılır. Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) varlığında da türü belirlemek için moleküler testler kullanılır. Diğer moleküler yöntemler ile çözümsüz kalınan durumlarda sırasıyla 16S rDNA, hsp65, 16S-23S intergenik bölgenin konvansiyonel dizi analizine başvurulabilir.

2.5.5.3. İlaç direncini saptamada moleküler testler: Yayma pozitif ve ÇİD-TB şüphesi olan hastalarda moleküler (en azından) rifampisin (RİF) direnci olup olmadığı incelenir. RİF yanında izoniyazid (İNH) direnci de çalışılabilir. RİF direncini saptamada Xpert MTB/RIF kullanılırsa 1 saat 45 dakikada sonuç alınır. “Line probe” testler kullanılırsa İNH ve RİF direncini test eden ya da kinolon ve parenteral ilaç direncini test eden yöntemler vardır; bu testlerde sonuç 1-2 gün içinde alınır.

2.5.5.4. TB epidemiyolojisinde moleküler testlerin kullanımı: Merkezi bir laboratuvar da genin tipini belirlemek (basil parmak izi) ile bulaşma dinamikleri izlenebilmektedir. Bu nedenle her hastadan üreyen bir kültür örneğinde genotipleme yapılması önerilir (2).

2.5.6. Seroloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TB tanısında güvenilir serolojik, antikor temelli bir test olmadığını belirtmek için bir kitapçık yayımlamıştır (46). Son yıllarda HIV pozitif ve CD4 (+) T lenfositlerin düşük olduğu grupta TB tanısı için kullanılan idrarda bir lipoarabinomannan (LAM) serolojik testi geliştirilmiştir (47).

2.5.7. Tüberkülin Deri Testi ve İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST)

TDT ve İGST, erişkinlerdeki aktif TB tanısında önerilmez. Bu testler, hem latent TB enfeksiyonunda hem de TB hastalığında pozitifdir. Bu nedenle hastalık tanısındaki değeri sınırlıdır. Negatif İGST sonucu, aktif TB hastalığını dışlatmaz. TDT hücresel bir yanıttır. Enfeksiyon ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. Tüberkülin deri testi yapılan yere bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer enflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon (kabartı-sertlik) oluşur. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Bu iki test de TB basiline bağlı geç tip aşırı duyarlılık sonucu pozitif olur (2).

2.5.8. Histopatoloji

Tüberküloz tanısında değişik dokulardan örnek alınabilir. Herhangi bir dokudan alınan biyopsi materyalinde granülomatöz inflamasyon görülmesi, özellikle nekroz içermesi TB ile uyumlu histopatolojik bulgudur. Granülomatöz inflamasyona birçok hastalık neden olabildiği için bu bulgu saptanınca ayırıcı tanı gerekir. Tüberküloz hastalığında görülen karakteristik morfoloji, nekrotizan granülomatöz reaksiyondur. Bu nekroz makroskopik incelemede küçük parçacıklara ayrılıp kırıntılanan özelliği nedeniyle kazeöz nekroz olarak adlandırılmıştır. Mikroskopik olarak; merkezde yer alan nekrozu çevreleyen epiteloid histiyositler ve Langhans tipi histiyositik dev hücrelerden oluşan granülom yapılarının çevresinde lenfositik yanıt gözlenir. Histopatolojik olarak önemli olan granülomatoz reaksiyonun görülmesidir, nekrozun varlığı şart değildir, nekroz görüldüyse de bunun illa kazeifikasyon nekrozu olması gerekmez. Nitekim; TB'ye yanıtta T hücrelerindeki immün yanıtın zayıflığı nedeniyle tariflenen tipik özelliğe sahip, iyi organize olmuş granülomları görmek bile mümkün olmayabilir. Bununla beraber; granülomatöz reaksiyonun nekrotizan olması, granülom yapılarında Langhans tipinde dev hücrelerin yer alması TB'yi kuvvetle destekleyen patolojik bulgulardır (2).

2.6. OLGU TANIMLARI

TB tanısı konulan hastada tedavi rejiminin belirlenmesinde ve hastaya yapılacakların planlanmasında olgu tanımları kullanılır. Yayma, kültür ya da valide edilmiş bir moleküler test ile pozitif bulunan hasta için *bakteriyolojik olarak doğrulanmış TB* tanımı kullanılır. Bakteriyolojik doğrulama kriterlerine tam olarak uymayan, ancak bir klinisyen tarafından aktif TB tanısı konulan ve TB tedavisi planlanan olgular *kllinik tanı alan TB* olarak tanımlanır. Histopatolojik tanı alan hastalar da bu gruptadır. Bakteriyolojik olarak doğrulanmış ya da klinik tanı alan TB olguları aşağıdaki şekilde de sınıflandırılır. Sınıflamada şu üç unsur kullanılır:

- Önceden TB tedavisi görüp görmediği,
- Hastalığın tuttuğu organ/organlar,
- Bakteriyolojik durum.

Bu bilgileri elde etmek için öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına ek olarak hastanın önceki tedavi kayıtlarının ve belgelerinin de incelenmesi gereklidir. Bu olgu tanımları, kayıt ve bildirim sisteminde de esas alınmaktadır (48,49,50).

2.6.1. Önceki Tedavi Öyküsü

2.6.1.1. Yeni olgu: Daha önce TB tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha kısa süre tedavi almış hastalardır.

2.6.1.2. Önceden tedavi görmüş olgu: Daha önce en az bir ay tedavi görmüş TB hastasıdır. Bu tanım, nüks, takip dışı kalıp dönen ve tedavi başarısızlığından gelen olguları içermektedir.

2.6.1.3. Nüks olgu: Daha önce TB tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden TB tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir (Önceki TB tanı ve tedavi tarihinin burada bir önemi yoktur). Yaymasında ARB negatif ise ve klinik ve radyolojik bulguları ile TB düşünülüyorsa ayırıcı tanı olanakları olan bir üst merkeze gönderilir; burada

bakteriyolojik olarak negatif olduğu halde, TB tanısı klinik ve radyolojik olarak konulabilir. Bir hastanın hastalığı, birden fazla kez nüks edebilir.

2.6.1.4. Takip dışı kalıp dönen olgu: Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten (takip dışı kaldıktan) sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır (bazen yayma negatif olabilir fakat klinik ve radyolojik değerlendirme ile aktif TB kararı verilebilir; yayma negatif olan hasta bir üst merkeze sevk edilir) (50).

2.6.1.5. Tedavi başarısızlığından gelen olgu: Yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür ile basil gösterilen hastadır.

2.6.1.6. Nakil gelen olgu: Başka bir dispanserde kayda alınıp tedavisi başlandıktan sonra, kayıtları ile birlikte devir alınan hastadır. Bu hastalar kayıt edilirken ilk kayıt yerindeki olgu tanımı da dosyaya yazılmalıdır.

2.6.1.7. Diğer önceden tedavi görmüş olgu: Önceden TB tedavisi kullanmış ancak bu tedavinin sonucu bilinmeyen hastaları kapsar.

Hastanede ya da başka yerde tedavi gören ve hastaneden gelen hastalar da buradaki olgu tanımlarından birisine dahil edilir; başka bir adlandırma yapılmaz. Tedavi başlangıcındaki durumuna uyan olgu tanımı kullanılır.

2.6.2. Akciğer Tüberkülozu ve Akciğer Dışı Tüberküloz

2.6.2.1. Akciğer tüberkülozu: Akciğer parankimini ya da trakea bronş ağacını tutan TB için kullanılır. Akciğer parankiminde tutulum yoksa, plevra efüzyonu ya da toraks içinde (hilusta, mediastende) lenf bezi büyümesi ile olan TB, akciğer dışı TB kabul edilir.

2.6.2.2. Akciğer dışı tüberküloz (AD-TB): Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterilebilen ya da TB ile uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar bu gruba girmektedir.

2.6.2.3. Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz: Akciğer TB ve AD-TB birlikte ise bu grup hastalarda her iki tutulumun da olduğu belirtilir; akciğer dışı tutulan organ(lar) da belirtilir. Bu grup hastalar DSÖ'ye akciğer TB olarak bildirilmektedir. (**Miliyer TB**, akciğer ve AD-TB olarak kabul edilir, kayıтта ayrıca “miliyer TB” olarak belirtilir. **Larinks TB**, akciğer tutulumu yoksa akciğer dışı TB kabul edilir. **Plevra TB**, AD-TB olarak kaydedilir. Plevra TB olan hastada balgam yayması pozitif ise, akciğer ve AD-TB olarak kaydedilir, AD-TB bölümüne “plevra TB” eklenir. Mediastende, hilusta lenf bezi TB olması, AD-TB olarak belirtilir).

2.6.3. Bakteriyoloji

2.6.3.1. Yayma pozitif akciğer tüberkülozu: En az iki balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) örneğinde yayma ile ARB gösterilen hastalar ya da Balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve radyolojik bulguları akciğer TB ile uyumlu olan ve bir hekim tarafından, TB tedavisi kararı verilen hastalar ya da Balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve kültürü de pozitif gelen hastalar.

2.6.3.2. Yayma negatif akciğer tüberkülozu:Balgam yaymaları negatif olan fakat kültürde üreme olan hastalar. Klinik ve radyolojik olarak TB ile uyumlu bulguları olan, üç balgam yayması negatif olan ve en az bir hafta geniş spektrumlu (kinolon içermeyen) antibiyotik kullanılmasına rağmen klinik yanıt alınamayan ve ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede TB tedavisine karar verilen hastalar.

2.6.3.3. Moleküler test pozitif akciğer tüberkülozu: Yaymaları negatif fakat valide edilmiş moleküler test pozitif bulunan yeni olgularda tanı koydurur. Yakın zamanda tedavi görmüş olgularda moleküler test pozitifliği, ölü basillerin deoksiribonükleik asit (DNA) kalıntılarına bağlı olabileceği için, kesin tanı konulmasını sağlamaz.

2.7. TEDAVİ

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar birinci sıra ve ikinci sıra ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Birinci sıra ilaçlar; izoniazid , rifampisin, etambutol, streptomisin ve pirazinamid'dir. Hastaların büyük bir kısmı bu ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilirler (Tablo 1).

İkinci sıra ilaçlar; protionamid, etionamid, paraminosalisilik asid, tiasetazon (amitiozon), sikloserin, kinolonlar ve streptomisin-dışı aminoglikozidler olan kapreomisin, kanamisin ve amikasin'dir (Tablo 2) (51). Genelde dirençli tüberkülozda tercih edilir.

Tablo 1. Birinci seçenek tüberküloz ilaçları ve dozları

	mg/kg	Maksimum doz, mg
İzoniyazid	5 (4-6)	300
Rifampisin	10 (8-15)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	2000
Etambutol	20 (15-20)	1500
Rifabutin	5	300
Streptomisin	15 (12-18)	1000

Tablo 2: İkinci seçenek tüberküloz ilaçları

Grup A	Kinolonlar (Bu gruptan tedavide bir ilaç kullanılır)
	-Levofloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin
Grup B	İkinci grup enjeksiyon ilaçları (Bu gruptan tedavide bir ilaç kullanılır)
	-Amikasin, Kapreomisin, Kanamisin
Grup C	Diğer temel ikinci seçenek ilaçlar (Yeterli bir tedavi rejimi oluşturmak için bu gruptan 2-4 ilaç kullanılır)
	-Etyonamid/Proteinamid, Sikloserin/Terizidon, Linezolid, Klofazimin
Grup D	(Yukarıdaki ilaçlar yetersizse D2,D3'ten ilaçlar eklenir)
	D1.Pirazinamid, Etambutol, Yüksek doz izoniyazid
	D2.Bedaquilin, Delamanid
	D3.PAS, İmipenem/Silastatin, Meropenem, Amoksisilin/ Klavulonat, Thioasetazon

Tüberküloz ilaçları etkilerine göre 3 grupta incelenir:

- a. Erken bakterisidal aktivite:** Hızlı çoğalan çok sayıdaki basiller üzerine etkilidir. Basil sayısını hızla azaltarak dirençli mutantların ortaya çıkma olasılığının azalmasına neden olur. İzoniazid, ilk birkaç günde basil topluluğunun %90'ını öldürebilmektedir. Etambutol ve rifampisin de erken bakterisidal etkisi vardır.
- b. Sterilizan aktivite:** Tüm basillerin yok edilmesini sağlayarak kısa sürede relaps olasılığını ortadan kaldırır. Rifampisin ve Pirazinamid, en büyük sterilizan ilaçlardır.
- c. Direnç gelişimini önleyici etki:** Daha önce TB ilaçları ile karşılaşmamış bir basil topluluğunda az sayıda da olsa ilaçlara karşı dirençli mutant basiller bulunabilmektedir. İzoniazid kazanılmış direnç gelişmeyi önlemede en büyük etkiye sahiptir. Bunu Rifampisin izlemektedir.

Kür ya da tedavi başarısı sağlayacak bir ilaç kombinasyonu ile tedavi rejimi oluşturulmalıdır. Tedavinin başlangıcında basil sayısı en yüksek düzeyde olduğundan dirençli mutant suşların ortaya çıkma olasılığı en yüksektir. Başlangıçta standart dört ilaç kullanılmalıdır. İdame döneminde en az iki ilaç kullanılmalıdır. Bu tedavide ilaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması çok büyük önem taşımaktadır; aksi halde ilaç direnci, tedavi başarısızlığı ya da nüks ortaya çıkmaktadır. Uygunsuz tedavi rejimi ile dirençli mutantlar artar ve popülasyona hakim olur. (22) Standart tedavide başlangıç dönemi olarak özellikle bakterisidal aktivite planlanmakta ve birinci sıra ilaçlar olan izoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid, streptomisin tercih edilmektedir. Yeni olgularda başlangıç döneminin (ikinci ayın) sonunda balgam yaymasında ARB negatif ise idame tedaviye geçilir. İkinci ayın sonunda yayma pozitif ise başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay uzatılır. Üçüncü ayın sonunda da ARB pozitif ise ilaç rejimi değiştirilmeden dirençli olgu tedavisi yapan hastaneye sevk edilir. Üçüncü ay sonunda ARB negatif ise idameye geçilir.

Akciğer ve akciğer dışı TB olguları aynı tedavi rejimleri ile tedavi edilir. Santral sinir sistemi TB 12 ay, kemik eklem TB 9 ay tedavi edilir. Başlangıçta kavitesi olan ve ikinci ayda kültür pozitif olgularda 9 ay tedavi önerilir. İlaçlardan biri ya da birkaçı kullanılamazsa tedavi süresi uygun şekilde uzatılır (52,53). Dirençli tüberkülozda ise birinci ve ikinci seçenek ilaçlar kombine edilir.

İlaç yan etkileri genelde tedavinin ilk 3 ayında görülmektedir. En sık görülen yan etkiler, bulantı-kusma şeklinde gastrointestinal ve deride görülen yan etkilerdir. Daha az sıklıkla vestibüler etkiler ve hepatit görülmüştür (54,55). Hastalara tüberküloz ilaçlarına başlarken olası yan etkiler hakkında bilgi verilmelidir. Hastalar, hekim tarafından en az ayda bir görülmeli ve semptomları konusunda özel olarak görüşülmeli, yan etkiler açısından öyküleri alınmalı ve fizik muayeneleri yapılmalıdır; gerekiyorsa sorunu ile ilgili laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (2).

İlaçların yan etkilerini minör yan etkiler ve majör yan etkiler olarak ikiye ayırmalıyız; çünkü minör yan etkilerde ilaç bırakılması gerekmezken majör yan etkilerde tedavinin kesilip hastanın yatırılması ve tedavi rejiminin değişmesi gerekebilir.

2.7.1. Minör Yan Etkiler

2.7.1.1. İzoniazid: Periferik nöropati (el ve ayaklarda eldiven çorap tarzı uyuşukluk ve ayaklarda yanma), günde 10-50 mg B6 vitamininin (piridoksin) tedaviye eklenmesi ile önlenir. Diyabetli, gebe, malabsorbsiyonu olan, kronik böbrek yetmezliği olan ve yetersiz beslenen hastalarda İNH ile birlikte rutin olarak B6 vitamininin kullanılması önerilir. Piridoksin izoniazidin antagonistidir ve yüksek dozlar etkisini azalttığı için 50 mg dan fazlası önerilmez.

2.7.1.2. Rifampisin: Vücut sıvılarının turuncuya boyanması; herhangi bir zararı yoktur ama hastalara ilacın böyle bir etkisi olduğunu söylemek gerekir. Grip benzeri tablo; 2-8 saat süren ateş, titreme, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı şeklinde görülebilir, semptomatik tedavi başlanabilir.

2.7.1.3. Pirazinamid: eklem ağrıları; NSAİİ ile veya kendiliğinden geçer. Ürik asit yüksekliği görülebilir, semptomatik olmayana kadar tedavi gerekmez ancak semptomatik olursa Allopürinol başlamak gerekir.

2.7.1.4. Streptomisin: Peroral(ağız çevresi) uyuşukluğu görülebilir, tedavi gerekmez (2).

2.7.2. Majör Yan Etkiler

2.7.2.1. Hipersensitivite reaksiyonları: En sık streptomisin, paraamino salisilik asit ve thiasetazon ile olur. Rifampisin ve pirazinamid ile de olabilir. Hipersensitivitenin en sık görülen klinik bulguları deri döküntüsü ve ateştir. Döküntü genellikle eritematöz ve kaşıntılıdır, maküler ya da papüler olabilir. Ekstremitelerden çok gövdeyi tutar. Yaygın reaksiyonlarda, periorbital şişlik, konjunktivit, titreme, halsizlik, kusma, eklemlerde ağrı, baş ağrısı, yaygın lenfadenopati, albüminüri, hepatosplenomegali ve seyrek olarak geçici sarılık görülür. Hipersensitivite gelişen hastaya aynı ilaç tekrar verilirse anafilaksi gelişebilir. Hastanın yatırılıp deri testleriyle ya da ilaç denemeleri ile hipersensitiviteden sorumlu ilacın bulunması gerekir.

2.7.2.2. Hepatotoksite: Hepatotoksiteye bağlı iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, sarılık görülebilir. Bu semptomlar görülünce karaciğer fonksiyon testlerine ve bilirubin düzeylerine bakılmalıdır. İlacın kesilip kesilmeyeceği kararı tedaviye başlamadan önceki KCFT değerleri baz alınarak karar verileceği için tedaviden önce biyokimya ve hemogram(platelet) bakılması önerilir. Semptom olsun olmasın transaminaz değerlerinin normalin üst sınır değerinin 5 katını aşması veya Hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması durumlarında ya da Bilirubin değerinin 1,5mg/dl üzerine çıkması durumunda tedavi kesilir(56).

2.7.2.3. Görme bozukluğu: Etambutole bağlı olabilir. Bu yakınması olan hastalarda tüm ilaçlar kesilmeli ve hemen göz muayenesine yollanmalıdırlar. Eğer sorumlu etambutol ise, bir daha asla verilmemelidir. Göz hekimi patoloji görmese

bile görme bozukluğu olan ve nedeni açıklanamayan durumlarda etambutol tekrar verilmez.

2.7.2.4. Baş dönmesi ve işitme kaybı: Streptomisine bağlı vestibüler hasar ile olabilir. Yaşlı hastalarda çok fazladır. Ortaya çıktığında ilacı kesip KBB uzmanına danışılmalıdır.

2.7.2.5. Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositopenik purpura: Rifampisine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu ciddi reaksiyonların görülmesi durumunda rifampisin kesilir ve bir daha verilmez

2.8. DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ (DGT)

TB hastasının tüm tedavi süresince ilaçlarının her dozunu denetlenen bir görevli ya da sorumlu kişinin gözetiminde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi şeklidir. TB hastasının tedavisini düzenli olarak sürdürmek ve tamamlamak, tüberkülozun kontrolünde en önemli görevlerden birisidir. Tedavi başarı oranı, DGT uygulaması ile artar; buna kolaylaştırıcılar ve hastalara yapılan destekler de eklendiğinde %90'ın üzerinde başarı görülür (57). DGT ilk defa 1991 de DSÖ tarafından tanımlanmıştır (58). Ülkemizde ilk defa 1997'de hastanelerde uygulamaya girmiştir. DSÖ' nün önerdiği DGT, Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 6 Temmuz 2006 tarihinde yayımlanan bir genelge ile ülke genelinde uygulanmaya başlamıştır (59).

Hastanelerde DGT zorunludur, sağlık görevlisinin ilaçları yutma süresince hastanın yanında durması ve onu gözetmesi gerekir. VSD'de hasta çağrılarak belirlenen saatte ve yerde gözetmen kontrolünde ilaçlar içirilir. Teknolojik gelişmelere ve günün şartlarına bağlı olarak VGT (video gözetimli tedavi) diye yeni bir terim, yaklaşım ortaya çıkmıştır. Temel ilke, hastanın ilaçlarını içerken gözetmenle görüntülü iletişim halinde olması veya video göndermesidir. Hastanın ilaçlarını aldıktan sonra yutulduğundan emin olmak için görüşmenin kısa bir süre daha uzatılması önerilmektedir. Bu yöntemle yol, zaman ve ekonomik kayıpların önüne geçilebilmektedir.

2.9.TEDAVİ SONUÇLARI TANIMLARI

TB verilerini karşılaştırabilmek için standart terimler kullanılır. Tedavi sonuçları da bugün bütün dünya ülkelerinde benzer bir terminoloji ile raporlanmaktadır. Ülkemizde kullanılan DSÖ'nün önerdiği altı temel tedavi sonucu tanımı belirtilmiştir.

2.9.1.Kür

Başlangıçta bakteriyolojik tanı konulmuş akciğer TB hastasında, klinik ve radyolojik iyileşmeyle birlikte birisi tedavinin idame döneminde diğeri tedavinin tamamlandığı ayda olmak üzere en az iki kez yayma ya da kültür negatifliğinin gösterilmesidir.

2.9.2. Tedaviyi Tamamlama

Öngörülen tedaviyi planlanan süre içinde tamamlayan olguda tedavinin idame dönemi ya da sonunda balgam incelemesi yapılamadığı durumlarda, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır. Akciğer dışı TB olgularında tedavi sonucu başarılı ise bu gruba eklenir. Kür ve tedaviyi tamamlamanın toplamı, tedavi başarısı olarak adlandırılır.

2.9.3. Ölüm

Tedavi sırasında TB hastasının ölmesidir. Hasta, TB ya da TB dışı bir nedene bağlı olarak ölmüş olabilir. Her iki durumda da bu ölüm TB hastasının kayıtlarına ve tedavi sonuçlarının raporlanmasına ölüm olarak girilecektir. Hiç tedavi almadan ölen TB olguları da kayda geçirilir ve tedavi sonucu “ölüm” olarak kaydedilir

2.9.4. Tedavi Başarısızlığı

Tedavisinin 5. ayı ve sonrasında hastanın balgam yayma ya da kültür pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik ya tedavi süresince devam edebilir ya da negatifleşir ve yeniden pozitifleşebilir. Nüks ya da takip dışı kalıp dönen hastalarda da 5. ayda yayma ya da kültür pozitifliği tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir.

2.9.5. Takip Dışı Kalan

Tedavisi sırasında TB hastasının ardışık iki ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarını almamasıdır ya da tedaviye 2 aydır başlanmamış olmasıdır (önceki tanı ve tedavi rehberinde “tedaviyi terk” eden hasta olarak tanımlanıyordu).

2.9.6. Nakil giden

Hastanın başka bir dispanser bölgesine (ya da yurt dışına) gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur.

2.9.7. TB Değil

Tedavi başlanmış fakat sonradan TB olmadığı anlaşılmış hastalardır. Bu tanıma giren hastalar kohorttan çıkarılacaktır.

2.9.8. Tedavisi Devam Eden

Tedavi başlangıcından 12 ay sonra hastanın kayda alındığı dönemde başlanan ya da daha sonra değiştirilen tedavisi sürüyorsa bu grupta ele alınır. Tedavinin neden devam ettiği hasta kayıtlarına yazılmalıdır (2).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Komitesi ve İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul’undan onay alınarak, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır.(onay tarihi:29/08/2019, Karar No:1964)

Çalışma dizaynı retrospektif kesitsel olarak belirlenmiştir. Birincil sonlanım noktası, balgamda yayma ve kültür pozitif akciğer tüberkülozu tanısı alan hastaların yayma ve kültür negatifleşme süresinin belirlenmesidir. İkincil sonlanım noktası, balgamda yayma ve kültür pozitif akciğer tüberküloz tanısı alan hastaların yayma ve kültür negatifleşme süresini etkileyen faktörlerin belirlenmesi olarak planlanmıştır.

Dahil Edilme kriterleri: 01/2017-06/2019 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve balgamda yayma ve kültür pozitifliği saptanan akciğer tüberkülozu tanılı tüm ilaçlara hassas ve izole INH direnci olan hastalar.

Hariç Tutma Kriterleri: 18 yaşından küçük hastalar, akciğer dışı tüberküloz olguları, yayma negatif/kültür pozitif ya da yayma pozitif/kültür negatif hastalar, tanısı klinik ve radyolojik ya da histopatolojik olarak konulan hastalar, yayma ve kültür negatifliği görülmeden ölen hastalar, INH dışı ilaç direnci olanlar, 2. seçenek ilaç başlanan hastalar, yayma ve kültür negatifliği 3 kere görülmeden takip dışı kalan hastalar.

Ocak 2017 ile Haziran 2019 arasında tüberküloz servisinde yatarak tedavi gören tüberküloz hastalarının listesi hastanemizin elektronik veri tabanı olan Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden alındı. Toplam 620 kişinin olduğu listede ÇİD-TB hastaları (305), yayma ve kültür negatif olanlar (8), kültür (+) ve yayma (-) olanlar (50), yayma ve kültür negatifleşmesi görülmeden meydana gelen ölümler (5), telefon ve VSD aracılığıyla ulaşılamayan hastalar (10), 18 yaşından küçük hastalar (30), duyarlı olup 2.seçenek ilaç başlanan hastalar (10) kayıttan çıkarıldı. 18 yaşından büyük, yayma ve kültür pozitif, duyarlı ve izole INH direnci olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yayma ve kültür negatifleşmesi ardışık verilen 3 balgamda negatiflik görülmesi üzere kabul edildi ve ilk balgam negatiflik tarihi olarak baz alındı.

Çalışmaya alınan 202 hastanın tedaviye başlarken bakılan Hemogram (hemoglobin, hemotokrit, lenfosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit), glukoz, ürik asit, böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT, LDH, Bilirubin), elektrolit değerleri (Na, Cl, Ca, K) enfeksiyon parametreleri (WBC, CRP), Anti-HIV, kan grubu, ek hastalık bilgileri, balgam kültür ve yayma sonuçları, servis ve poliklinik bilgilerine HBYS sisteminden ulaşılarak excele aktarıldı.

Çalışmaya alınan hastaların hemogram verileri Sysmex XT4000i cihazı ile hastane laboratuvarında çalışılmıştır. Biyokimya verileri Beckman Coulter AU2700 cihazı ile çalışılmıştır.

Radyolojik tutulum Ralph ve arkadaşlarının çalışması baz alınarak hafif, orta ve ağır olarak ayrıldı. Hafif, tek taraflı, kavitasyon yok, ≤ 1 zon konsolidasyon; orta, tek taraflı, kavitasyon ve konsolidasyon; ağır, iki taraflı, birden fazla kavitasyon ve geniş konsolidasyon alanları olarak sınıflandırıldı(28).

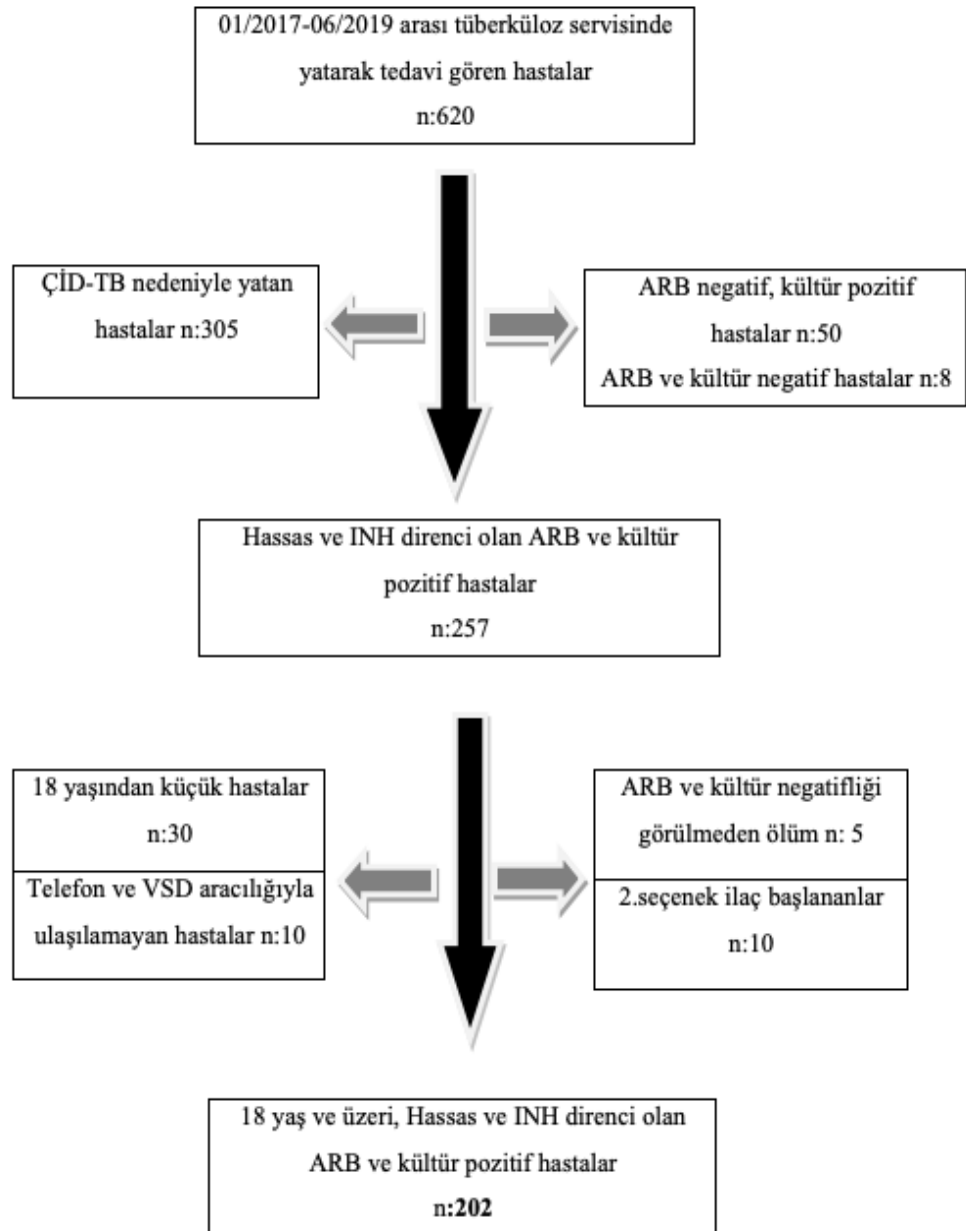
Her balgam örneği BACTEC sıvı besiyeri ve Löwenstein Jensen katı besi yeri olmak üzere iki besi yerine de ekilip 37 santigrat derecede üremesi için bekletilir. Löwenstein Jensene besi yerlerine yerleştirilen örnekler 15'er günlük arayla 45 günlük inkübasyon süresi boyunca pozitifliği takip edilir. MGIT sıvı besiyerinde üreme lehine sinyal veren örnekler lama yayılarak mikroskopla doğruluğu teyid edilir. Lama yayarken fiksasyon için yumurta akı veya plazma kullanılmaktadır. Kinyon boya ile boyandıktan sonra mikroskopta incelenen örneklerde Kord faktörü görülmesi beklenir. Mikroskopla değerlendirdikten sonra IDT'de Streptomisin, izoniazid, etambutol, rifampisin direnci bakılır .

Yayma bakılırken Balgam yaymasında tüm preparatlar karbon fuksin yöntemiyle boyanıp mikroskobik olarak incelendi ve her preparat için en az 300 saha kontrol edildi. 300 alanda 1-2 basil: şüpheli, 100 alanda 1-9 basil: 1 (+), 10 alanda 1-9 basil: 2 (+), her alanda 1-9 basil: 3 (+), her alanda 9'dan fazla basil: 4 (+) olarak kabul edildi.

Aylık gelir asgari ücret ve yoksulluk sınırı baz alınarak üçe ayrıldı. Yoksulluk sınırı Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) raporu doğrultusunda belirlendi. Kişinin aylık geliri, evdeki nüfus sayısı, beden kitle indeksi (BKI) , sigara öyküsü, indeks vaka durumu bilgileri için HBYS'deki telefon numaralarından

kendilerine ulaşılarak elde edilen bilgiler excele aktarıldı. Kendilerine ulaşamadığımız hastaların bilgileri de bağlı olduğu VSD'den alındı.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.



Şekil 4. Akış şeması

4. BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2017 ile Haziran 2019 arasında tüberküloz servisine yayma ve kültür pozitif, bütün ilaçlara hassas ve izole INH direnci olan 18 yaşından büyük 202 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 46.2 ± 18.5 ve yaş aralığı 18-85 olarak gözlemlendi. Hastaların 59'u (%29.2) kadın, 143'ü (%70.8) erkekti (Şekil 5).

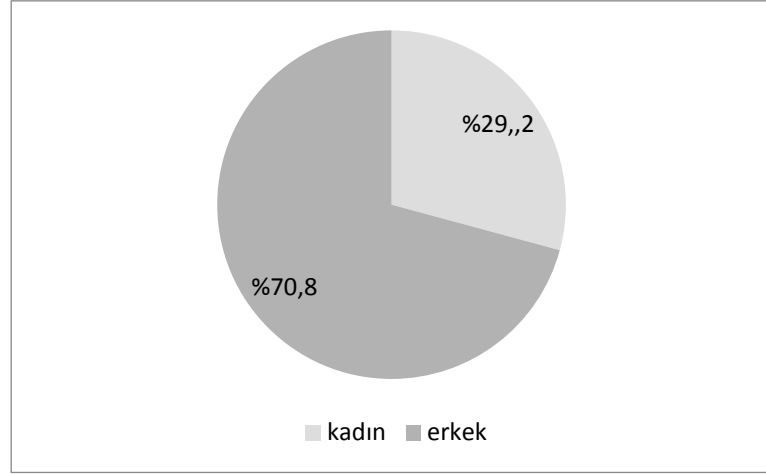
Tüm olgulara balgamda ARB, Löwenstein Jensen kültür ve direnç testi ayrıca 179 hastada (%89) PCR testi yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların 79'u (%39.1) smoker, 46'sı (%22.8) sigara içip bırakmış, 77'si (%38.1) sigara içmiyordu (Şekil 6). Minimum 0, maksimum 150 paket/yıl, median değer 10 paket/yıl, ortalama 20.3 ± 14.8 olarak ölçüldü.

Beden Kitle İndeksi minimum değer 12, maksimum 41.8'di. Median değer 17.3, ortalama 17.7 ± 3.9 olarak ölçüldü.

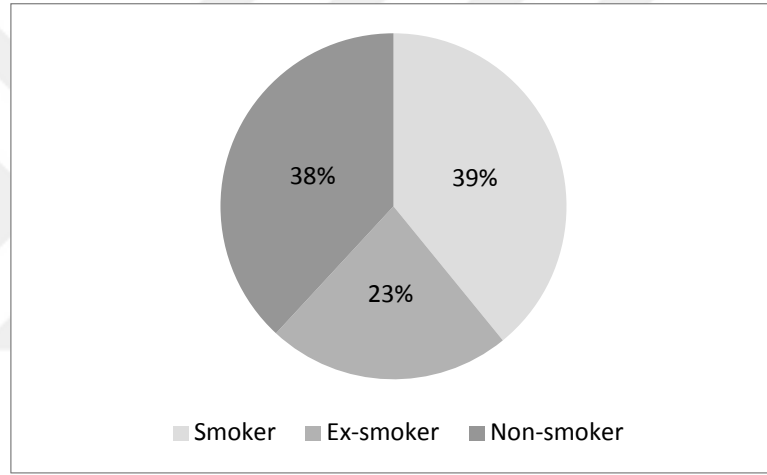
Hastaların 78'inde bir veya daha fazla ek hastalık mevcuttu. Hastaların 35'inde (%17.3) diyabet, 23'ünde (%11.4) hipertansiyon, 28'inde (%13.9) kronik akciğer hastalığı (KOA, bronşektazi, İAH), 5'inde (%2.5) malignite, 7'sinde (%3.5) konjestif kalp yetmezliği, 6'sında (%3) aritmi, 6'sında (%3) iskemik kalp hastalığı, 7'sinde (%3.5) kronik böbrek yetmezliği, 1 hastada da (%0.5) kronik karaciğer hastalığı mevcuttu (Şekil 7).

Yatış süresi minimum 2 gün maksimum 156 gündü. Median 29 gün olarak belirlendi. Ortalama 35.6 ± 25.7 gün olarak ölçüldü. Tedavi süresi minimum 1 ay, maksimum 24 aydı. Median 8 ay olarak belirlendi. Ortalama 7.9 ± 2.8 'di (Tablo 3).

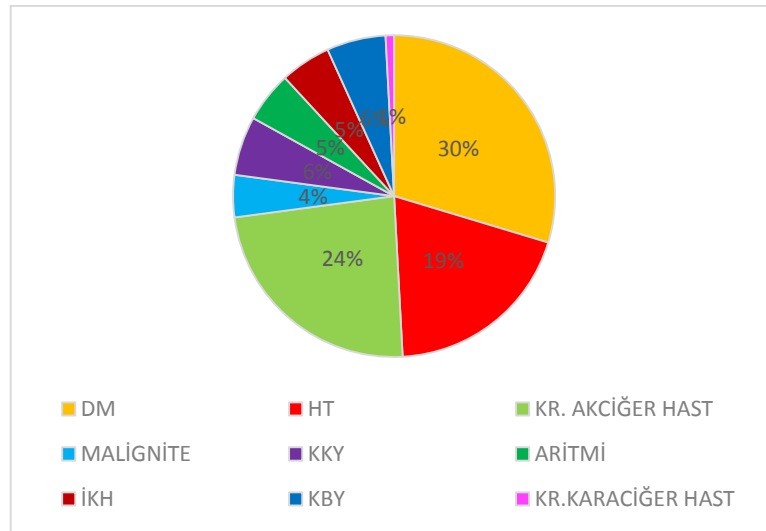
'Nüks olgu', 'takip dışı kalıp dönen olgu' nedeniyle 3 hasta 24 ay, 2 hasta 18 ay, 2 hasta 16 ay, 3 hasta da 14 ay tedavi görmüştü. Ölüm nedeniyle 2 hasta 1 ay, 2 hasta 2 ay, 1 hasta 3 ay tedavi gördü. 1 hasta ise 2 ay tedavi alıp takip dışı kalan olgu olarak kabul edildi.



Şekil 5. Hastaların cinsiyete göre dağılımı



Şekil 6. Hastaların sigara içme durumuna göre dağılımı



Şekil 7. Hastaların komorbiditelerine göre dağılımı

Hastaların minimum ARB negatifleşme süresi 3 gün, maksimum negatifleşme süresi 120 gün, medyan değer 20 gün, ortalama negatifleşme süresi 25.1 ± 20.1 gün olarak saptandı. Kültür negatifleşme süresi minimum 9 gün, maksimum 120 gün, medyan değeri 55,5 gün ortalama negatifleşme süresi 61.7 ± 30 2 gün olarak saptandı.

Tablo 3. Demografik özelliklerin minimum-maksimum, medyan ve ortalama $\pm$ s.s değerleri

		Min-Mak	Medyan	Ort. $\pm$ s.s./n-%
Yaş		18,0 - 85,0	44,0	46,2 $\pm$ 18,5
Cinsiyet	Kadın			59 29,2%
	Erkek			143 70,8%
BMI		12,0 - 41,8	17,3	17,7 $\pm$ 3,9
Ailedeki Birey Sayısı		1,0 - 13,0	4,0	4,5 $\pm$ 2,1
Yatış Süresi (Gün)		2,0 - 156,0	29,0	35,6 $\pm$ 25,7
Tedavi Süresi		1,0 - 24,0	8,0	7,9 $\pm$ 2,8
Sigara P/Y		0,0 - 150,0	10,0	20,3 $\pm$ 24,8
Sigara Kullanımı	İçmiyor			77 38,1%
	İçiyor			79 39,1%
	Bırakmış			46 22,8%
Ek Hastalık				78 38,6%
Diyabet				35 17,3%
Hipertansiyon				23 11,4%
Kronik Akciğer Hastalığı				28 13,9%
Malignite				5 2,5%
KKY				7 3,5%
Kardiak Aritmi				6 3,0%
İskemik Kalp Hastalığı				6 3,0%
Kronik Böbrek Yetmezliği				7 3,5%
Kronik Karaciğer Hastalığı				1 0,5%
Nörolojik Hastalığı				13 6,4%

Hastalar olgu tanımlarına göre; 132 kişi (%64,3) hassas yeni olgu, 37 (%18,3) kişi nüks olgu, 15 kişi(%8,4) takip dışı kalıp dönen olgu olarak sınıflandırıldı. Yeni olguların 18 (%9)'inde izole INH direnci vardı

Bununla birlikte bahsedilen olgu tanımları içerisinde ilaç reaksiyonu, genel durum bozukluğu, hepatotoksite nedeniyle yatışı yapılan hastalar vardı, belirtilmedi. Çalışmaya alınan hastaların 161'i (%80) tüm ilaçlara hassas, 41'i (%20) izole INH dirençli hastalardı. Tüm hastaların fenotipik direnci bakılırken, ayrıca 179 hastada genotipik direnç de bakıldı.

187 kişi (%92.6) Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı, 15 kişi (%7.4) yabancı uyrukluymdu. Tüm hastalar yayma ve kültürle tanısı konulanlar arasından seçildi.

Hastalar basil yüküne göre 4 gruba ayrıldı. (1+)34 kişi (%16.8), (2+)53 kişi (%26.2), (3+)39 kişi (%19.3), (4+)76 kişi (%37.7) idi. ARB negatifleşme süresinde referans gün olarak median değer olan 20 alındı, hastalar 20 gün altı ve üstü olarak değerlendirildi.

Kültür negatifleme süresi olarak 60 gün alındı, median değer 55.5 gün olarak ölçüldü ancak 55 ile 60 gün arasında sadece 1 hasta olduğu için 60.gün seçildi.

Radyolojik tutulumu Ralf çalışması baz alınarak hafif, orta ve ağır olarak değerlendirildi. Radyolojik olarak hafif 32 kişi (%15.8), orta 60 kişi (%29.7), ağır olgular ise 110 kişi (%54.5) olarak belirlendi (28).

Aylık gelir olarak asgari ücret (2200 tl), yoksulluk sınırı (6500 tl) baz alınarak 3'e ayrıldı. 2200 tl altı 91 aile (%45), 2200tl ile 6500tl arası 106 aile (%52.5), 6500tl üstü 5 aile (%2,5) mevcuttu. 202 hastanın 61'inde (%30.2) ailesinde tüberküloz geçiren hasta vardı.

Tedavi sonrası 70 hasta (%34,6) tedavi tamamlama, 114 hasta (%56,4) kür, 9 hasta (%4,45) takip dışı kalan, 9 hasta (%4,45) ölüm, olarak tanımlandı. Bahsedilen olgu tanımlarının tümünde kültür ve ARB negatiflikleri görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Yayma ve Kültür negatifleşme süreleri minimum-maksimum, medyan ve ortalama $\pm$ s.s değerleri ve diğer veriler

	Min-Mak	Medyan	Ort. $\pm$ s.s./n-%
ARB	3,0 - 120,0	20,0	25,1 $\pm$ 20,1
Negatifleşmesi/			
Gün			
Kültür Negatifleşmesi/ Gün	9,0 - 120,0	55,5	61,7 $\pm$ 30,2
Olgu Tanımı	Hassas Yeni Olgu	132	66,3%
	Nüks	37	18,6%
	İzole INH Dirençli	18	9,0%

	Takip Dışı Kalıp dönen	15	7,5%
Direnç Paterni	(-)	161	80,9%
	(+)	41	20,6%
PCR	Hassas	161	80,9%
	Bakılmamış	23	11,6%
	Direnç	18	9,0%
Uyruğu	TV	187	94,0%
	Yabancı	15	7,5%
Kültür Negatifleşme Süresi	<60 Gün	104	52,3%
	>60 Gün	98	49,2%
ARB Pozitiflik Sayısı	I	34	16,8%
	II	53	26,3%
	III	39	19,3%
	IV	76	37,6%
ARB Negatifleşme Süresi	<20 Gün	97	47,2%
	>20 Gün	105	52,8%
Radyolojik Tutulum	Hafif	32	16,1%
	Orta	60	30,2%
	Ağır	110	55,3%
İndeks Vaka Durumu	(-)	141	70,9%
	(+)	61	30,7%
Aylık Gelir	<2200	91	45,7%
	2200-6500	106	53,3%
	>6500	5	2,5%
HIV	(-)	197	99,0%
	(+)	5	2,5%
<i>Tedavi Sonu Olgu Tanımı</i>			
Tedavi tamamlama		70	34,5%
KÜR		114	56,5%
Takip Dışı Kalan		9	4,5%
Ölüm		9	4,5%

Hemogram ve biyokimyada bakılan tüm parametrelerin minimum, maksimum, medyan ve ortalama değerleri belirlendi. Ortalama ve medyan değerleri baz alınarak karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 5).

Tablo 5. Laboratuvar değerlerinin minimum-maksimum, medyan ve ortalama $\pm$ s.s değerleri

	Min-Mak		Medyan	Ort. $\pm$ s.s.	
WBC	3,1	- 96,0	10,2	11,0	$\pm$ 7,0
HB	7,4	- 90,6	11,5	11,8	$\pm$ 5,9
HTC	23,7	- 50,0	35,1	35,1	$\pm$ 5,0
Lenfosit	0,3	- 9,2	1,5	1,6	$\pm$ 1,0
Nötrofil	1,9	- 18,9	7,3	7,9	$\pm$ 3,3
PLT	121,0	- 833,0	381,0	399,6	$\pm$ 143,3
NLR	1,1	- 47,7	5,0	6,5	$\pm$ 5,7
PLR	10,8	- 275,3	53,1	57,3	$\pm$ 29,0
Glukoz	61,0	- 460,0	102,0	124,6	$\pm$ 69,6
Üre(Bun)	7,0	- 283,0	26,0	31,0	$\pm$ 24,3
Kreatin	0,2	- 4,4	0,7	0,7	$\pm$ 0,4
Ürik Asit	1,7	- 16,3	4,8	5,3	$\pm$ 2,5
T.Protein	4,8	- 8,8	7,2	7,1	$\pm$ 0,8
Albumin	1,3	- 23,0	3,3	3,4	$\pm$ 1,5
Na	4,5	- 161,0	135,0	133,5	$\pm$ 13,8
K	1,5	- 137,0	4,4	5,8	$\pm$ 13,4
AST	7,0	- 1030,0	22,0	42,6	$\pm$ 91,7
ALT	3,0	- 463,0	19,0	30,9	$\pm$ 47,6
GGT	10,0	- 318,0	45,0	63,7	$\pm$ 54,3
LDH	36,0	- 554,0	205,0	227,9	$\pm$ 84,4
T.Bilirubin	0,2	- 5,9	0,5	0,6	$\pm$ 0,5
D.Bilirubin	0,0	- 3,7	0,1	0,2	$\pm$ 0,3
İ.Bilirubin	0,0	- 2,2	0,4	0,4	$\pm$ 0,3
Crp	0,6	- 289,0	89,0	93,6	$\pm$ 60,2

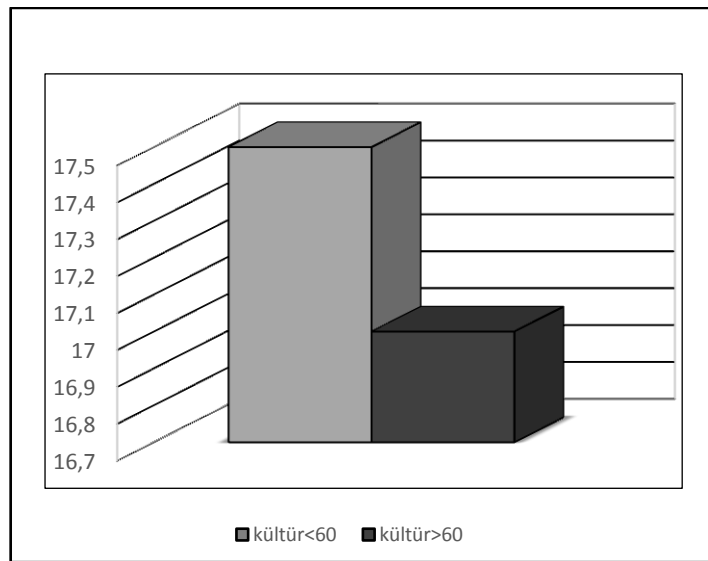
Kültür negatifleşme süresi 60 günden fazla olan grupta BKİ ortalama değeri 17,3 60 günden az olan grupta 18,1 olarak ölçüldü. Kültür negatifleşme süresi 60 günden fazla olan grupta BKİ değeri kültür negatifleşme süresi 60 günden az olan gruptan anlamlı düşüktü ($p=0.018$) (şekil 8). Kültür negatifleşme süresi 60 günden az ve 60 günden fazla olan grupta hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı, ailedeki birey sayısı, aylık gelir dağılımı, yatış süresi, tedavi süresi, sigara kullanımı, anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Kültür negatifleşme süresi 60 günden az ve 60 günden fazla olan grupta ek hastalık oranı, diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, malignite, KKY, kardiyak aritmi, iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, nörolojik hastalık anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Kültür negatifleşme sürelerine göre Demografik özellikler

		Kültür Negatifleşme Süresi				p
		< 60 Gün		> 60 Gün		
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		45,6 ± 18,8	43,5	46,9 ± 18,4	45,5	0,654 ^m
Cinsiyet	Kadın	31	29,8%	28	28,6%	0,847 ^{X²}
	Erkek	73	70,2%	70	71,4%	
BKİ		18,1 ± 3,6	17,5	17,3 ± 4,2	17,0	0,018 ^m
Ailedeki Birey Sayısı		4,4 ± 2,0	5,0	4,5 ± 2,1	4,0	0,935 ^m
Aylık Gelir	<2200	45	43,3%	46	46,9%	0,830 ^{X²}
	2200-6500	56	53,8%	50	51,0%	
	>6500	3	2,9%	2	2,0%	
Yatış Süresi (Gün)		34,8 ± 22,6	29,0	36,4 ± 28,7	29,0	0,720 ^m
Tedavi Süresi		7,5 ± 2,3	7,0	8,3 ± 3,3	8,0	0,092 ^m
Sigara P/Y		18,5 ± 23,1	10,0	22,2 ± 26,5	13,0	0,223 ^m
Sigara Kullanımı	İçmiyor	45	43,3%	32	32,7%	0,298 ^{X²}
	İçiyor	37	35,6%	42	42,9%	
	Bırakmış	22	21,2%	24	24,5%	
Ek Hastalık	(-)	64	61,5%	60	61,2%	0,963 ^{X²}
	(+)	40	38,5%	38	38,8%	
Diyabet	(-)	83	79,8%	84	85,7%	0,268 ^{X²}

	(+)	21	20,2%	14	14,3%	
Hipertansiyon	(-)	90	86,5%	89	90,8%	0,339 ^{X²}
	(+)	14	13,5%	9	9,2%	
Kronik Akciğer Hastalığı	(-)	88	84,6%	86	87,8%	0,519 ^{X²}
	(+)	16	15,4%	12	12,2%	
Malignite	(-)	101	97,1%	96	98,0%	0,700 ^{X²}
	(+)	3	2,9%	2	2,0%	
KKY	(-)	100	96,2%	95	96,9%	0,760 ^{X²}
	(+)	4	3,8%	3	3,1%	
Kardiak Aritmi	(-)	102	98,1%	94	95,9%	0,366 ^{X²}
	(+)	2	1,9%	4	4,1%	
İskemik Kalp Hastalığı	(-)	102	98,1%	94	95,9%	0,366 ^{X²}
	(+)	2	1,9%	4	4,1%	
Kronik Böbrek Yetmezliği	(-)	101	97,1%	94	95,9%	0,642 ^{X²}
	(+)	3	2,9%	4	4,1%	
Kronik Karaciğer Hastalığı	(-)	104	100%	97	99,0%	0,302 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	1	1,0%	
Nörolojik Hastalık	(-)	97	93,3%	92	93,9%	0,860 ^{X²}
	(+)	7	6,7%	6	6,1%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Kikaretest



Şekil 8. Kültür negatifleşme süresi ile BKİ ilişkisi

Kültür negatifleşme süresi 60 günden az ve 60 günden fazla olan grupta WBC, HGB, HTC, lenfosit, nötrofil, PLT, NLR, PLR, glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit, T protein, albümin, Na, K, AST/ALT, GGT, LDH, T.bilirubin, Direkt bilirubin, İndirekt bilirubin, CRP değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Kültür negatifleşme süresine göre Laboratuvar değerleri

	Kültür Negatifleşme Süresi						p
	< 60 Gün			> 60 Gün			
	Ort.±s.s.	Medyan		Ort.±s.s.	Medyan		
WBC	10,4	± 3,5	10,2	11,7	± 9,5	10,5	0,529 ^m
HB	11,5	± 1,9	11,5	12,1	± 8,2	11,5	0,703 ^m
HTC	35,5	± 5,2	35,3	34,7	± 4,9	35,0	0,263 ^t
Lenfosit	1,6	± 1,0	1,5	1,6	± 1,0	1,5	0,904 ^m
Nötrofil	7,7	± 3,2	7,3	8,1	± 3,5	7,3	0,473 ^m
PLT	391,5	± 146,0	361,5	408,3	± 140,6	394,0	0,365 ^m
NLR	6,7	± 6,9	4,7	6,2	± 4,1	5,3	0,610 ^m
PLR	58,5	± 32,5	55,7	56,0	± 24,7	49,5	0,535 ^m
Glukoz	128,2	± 76,3	102,5	120,7	± 61,7	102,0	0,889 ^m
Üre(BUN)	33,3	± 30,3	27,0	28,5	± 15,4	25,0	0,252 ^m
Kreatinin	0,7	± 0,5	0,7	0,7	± 0,3	0,6	0,077 ^m
Ürik Asit	5,7	± 2,8	5,0	4,9	± 2,2	4,3	0,099 ^m
T.Protein	7,1	± 0,9	7,0	7,0	± 0,8	7,2	0,865 ^m
Albumin	3,5	± 2,0	3,4	3,2	± 0,6	3,2	0,416 ^m
Na	133,6	± 13,5	135,0	133,3	± 14,1	135,0	0,775 ^m
K	5,7	± 12,8	4,4	6,0	± 14,1	4,4	0,449 ^m
AST	42,3	± 103,6	22,5	42,9	± 77,3	22,0	0,817 ^m
ALT	31,3	± 44,2	17,0	30,6	± 51,2	19,0	0,827 ^m
GGT	64,2	± 51,7	46,0	63,2	± 57,3	43,5	0,626 ^m
LDH	226,4	± 84,5	205,0	229,6	± 84,9	204,0	0,810 ^m
T.Bilirubin	0,5	± 0,3	0,4	0,7	± 0,7	0,5	0,299 ^m
D.Bilirubin	0,2	± 0,2	0,1	0,2	± 0,4	0,1	0,099 ^m
İ.Bilirubin	0,4	± 0,2	0,4	0,4	± 0,3	0,4	0,658 ^m
Crp	92,2	± 59,9	87,9	95,2	± 60,7	89,8	0,702 ^m

^m Mann-whitney u test

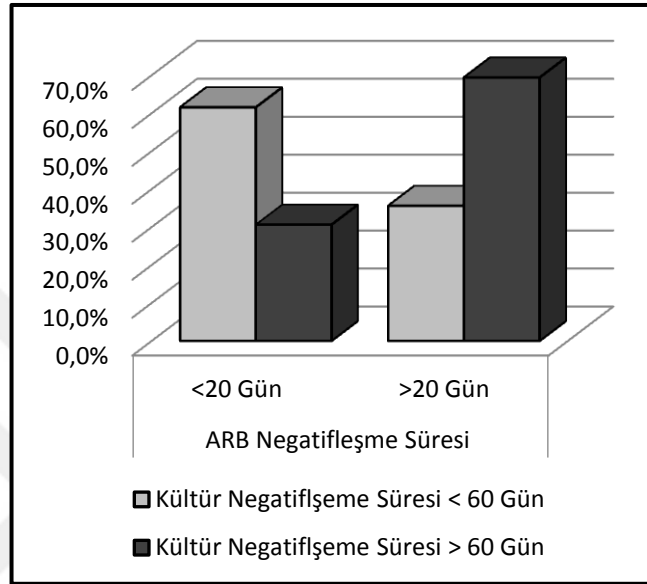
Kültür negatifleşme süresi 60 günden fazla grupta ARB negatifleşme süresi ortalama değeri 33,3 gün iken kültür negatifleşme süresi 60 günden az grupta ARB negatifleşme süresinin ortalama değeri 17,2 gün olarak belirlendi. Kültür negatifleşme süresi 60 gün den fazla grupta ARB negatifleşme süresi kültür negatifleşme süresi 60 günden az olan gruptan anlamlı yüksekti ($p = 0.000$) (Şekil 9). Kültür negatifleşme süresi 60 günden fazla olan grupta ARB pozitiflik sayısı kültür negatifleşme süresi 60 günden az olan gruptan anlamlı yüksekti ($p = 0.000$) (Şekil 10).

Kültür negatifleşme süresi 60 günden az ve 60 günden fazla olan grupta direnç patern oranı, uyruk, radyolojik tutulum, indeks vaka durumu, HIV varlığı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 8).

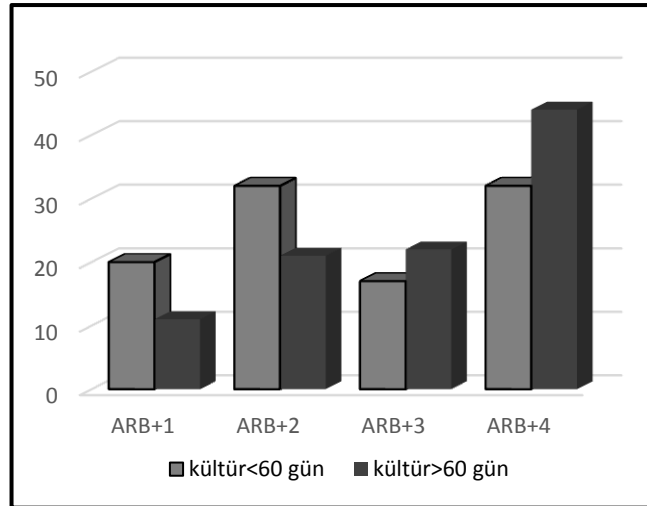
Tablo 8. Kültür negatifleşme süresine göre, basil sayısı, direnç paterni, uyruk, radyolojik tutulum, indeks vaka durumu, HIV dağılımı

		Kültür Negatifleşme Süresi				p
		< 60 Gün		> 60 Gün		
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
ARB Negatifleşmesi/ Gün		17,2 ± 9,4	15,0	33,3 ± 32,6	25,5	0,000 ^m
ARB	<20 Gün	64	61,5%	30	30,6%	0,000 ^{X²}
Negatifleşme	>20 Gün	37	35,6%	68	69,4%	
Süresi						
ARB Pozitiflik Sayısı	I	20	22,1%	11	11,2%	0,000 ^{X²}
	II	32	30,8%	21	21,4%	
	III	17	16,3%	22	22,4%	
	IV	32	30,8%	44	44,9%	
Direnç Paterni	(-)	82	78,8%	79	80,6%	0,755 ^{X²}
	(+)	22	21,2%	19	19,4%	
Uyruğu	TV	93	89,4%	94	95,9%	0,078 ^{X²}
	Yabancı	11	10,6%	4	4,1%	
Radyolojik Tutulum	Hafif	22	21,2%	10	10,2%	0,103 ^{X²}
	Orta	29	27,9%	31	31,6%	
	Ağır	53	51,0%	57	58,2%	

İndex	Vaka (-)	77	74,0%	64	65,3%	0,177 ^{X²}
Durumu	(+)	27	26,0%	34	34,7%	
HIV	(-)	101	97,1%	96	98,0%	0,700 ^{X²}
	(+)	3	2,9%	2	2,0%	



Şekil 9. Kültür ve ARB negatifleşme süresi ilişkisi



Şekil 10. Kültür negatifleşme süresi ve basil yükü ilişkisi

Yayma negatifleşme süresi 20 günden az ve 20 günden fazla olan grupta hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı, ailedeki birey sayısı, aylık gelir dağılımı, grupta

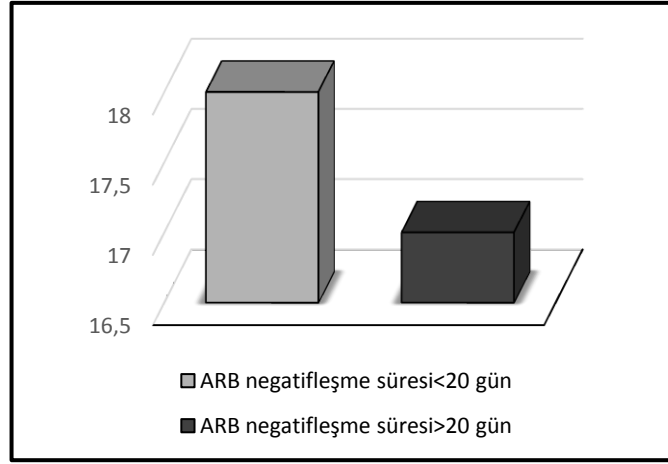
sigara kullanım oranı, sigara paket/yıl anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Yayma negatifleşme süresi 20 günden az ve 20 günden fazla olan grupta ek hastalık oranı, diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, malignite, KKY, kardiyak aritmi, iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, nörolojik hastalık anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta BKİ ortalama değer 17,1, Yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan grupta ortalama değer 18,4 olarak ölçüldü. Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta BKİ değeri yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptan anlamlı düşüktü ($p = 0.005$) (Şekil 11). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta tedavi süresi ortalama değeri 8,1 ay, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan grupta tedavi süresi ortalama değeri 7,6 ay olarak belirlendi. Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta tedavi süresi, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptan anlamlı yüksekti ($p = 0.049$) (Şekil 12). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta yatış süresi ortalama değeri 40,1 gün, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan grupta yatış süresi ortalama değeri 30,1 gün olarak belirlendi. Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta yatış süresi, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptan anlamlı yüksekti ($p < 0.004$) (Şekil 13) (Tablo 9).

Tablo 9. Yayma negatifleşme sürelerine göre Demografik özellikler

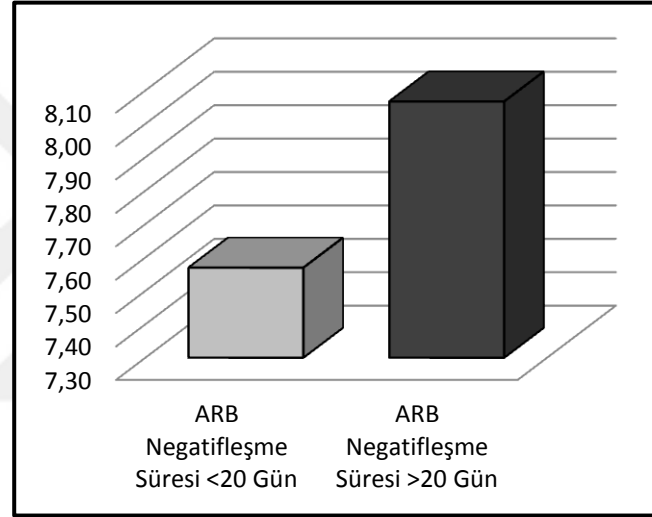
		Yayma Negatifleşme Süresi				P
		< 20 Gün		> 20 Gün		
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		47,6 ± 20,0	46,0	45,0 ± 17,1	43,0	0,368 ^m
Cinsiyet	Kadın	30	31,9%	26	24,8%	0,263 ^{x²}
	Erkek	64	68,1%	79	75,2%	
BKİ		18,4 ± 4,4	18,0	17,1 ± 3,4	17,0	0,005 ^m
Ailedeki Birey Sayısı		4,5 ± 2,0	4,5	4,5 ± 2,1	4,0	0,971 ^m
Aylık Gelir	<2200	40	42,6%	50	47,6%	0,292 ^{x²}
	2200-6500	50	53,2%	54	51,4%	
	>6500	4	4,3%	1	1,0%	
Yatış Süresi (Gün)		30,1 ± 21,5	24,0	40,1 ± 28,4	34,0	0,004 ^m
Tedavi Süresi		7,6 ± 2,8	7,0	8,1 ± 2,8	8,0	0,049 ^m

Sigara P/Y		18,4	± 23,1	10,0	22,6	± 26,3	20,0	0,160 ^m
Sigara Kullanımı	İçmiyor	40	42,6%		34	32,4%		
	İçiyor	32	34,0%		47	44,8%		0,244 ^{X²}
	Bırakmış	22	23,4%		24	22,9%		
Ek Hastalık	(-)	51	54,3%		71	67,6%		0,053 ^{X²}
	(+)	43	45,7%		34	32,4%		
Diyabet	(-)	74	78,7%		90	85,7%		0,196 ^{X²}
	(+)	20	21,3%		15	14,3%		
Hipertansiyon	(-)	82	87,2%		95	90,5%		0,467 ^{X²}
	(+)	12	12,8%		10	9,5%		
Kronik Akciğer Hastalığı	(-)	78	83,0%		94	89,5%		0,178 ^{X²}
	(+)	16	17,0%		11	10,5%		
Malignite	(-)	92	97,9%		102	97,1%		0,743 ^{X²}
	(+)	2	2,1%		3	2,9%		
KKY	(-)	89	94,7%		103	98,1%		0,192 ^{X²}
	(+)	5	5,3%		2	1,9%		
Kardiak Aritmi	(-)	91	96,8%		102	97,1%		0,890 ^{X²}
	(+)	3	3,2%		3	2,9%		
İskemik Kalp Hastalığı	(-)	91	96,8%		102	97,1%		0,890 ^{X²}
	(+)	3	3,2%		3	2,9%		
Kronik Böbrek Yetmezliği	(-)	91	96,8%		101	96,2%		0,813 ^{X²}
	(+)	3	3,2%		4	3,8%		
Kronik Karaciğer Hastalığı	(-)	94	100%		104	99,0%		1,000 ^{X²}
	(+)	0	0,0%		1	1,0%		
Nörolojik Hastalık	(-)	87	92,6%		99	94,3%		0,621 ^{X²}
	(+)	7	7,4%		6	5,7%		

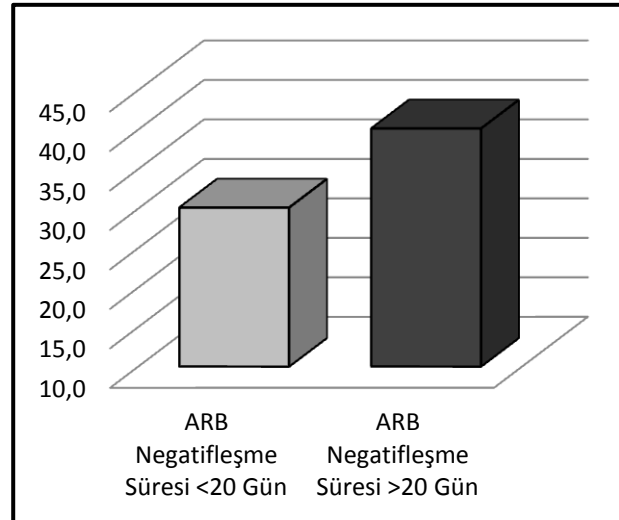
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test



Şekil 11. Yayma negatifleşme süresi ve BKI ilişkisi



Şekil 12. Yayma negatifleşme ve tedavi süresi ilişkisi



Şekil 13. Yayma negatifleşme ve yatış süresi ilişkisi

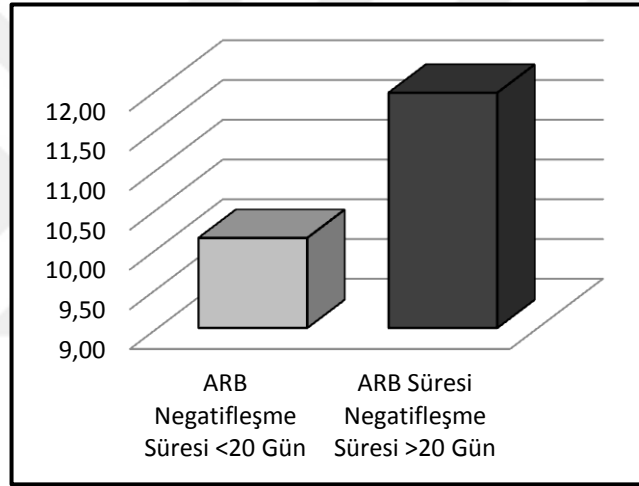
Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta WBC değeri, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki WBC değerinden yüksekti ($p=0.038$) (Şekil 14). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta HTC değeri, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki HTC değerinden anlamlı düşüktü ($p=0.049$) (Şekil 15). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta lenfosit değeri, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki lenfosit değerinden anlamlı düşüktü ($p = 0.040$) (Şekil 16). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta nötrofil değeri, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki nötrofil değerinden anlamlı yüksekti ($p = 0.009$) (Şekil 17). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki NLR değerinden anlamlı yüksekti ($p = 0.002$) (Şekil 18). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta platelet/lenfosit oranı (PLR), yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki PLR değerinden anlamlı düşüktü ($p=0.029$) (Şekil 19) (Tablo 10).

Tablo 10. Yayma negatifleşme sürelerine göre Laboratuvar değerleri

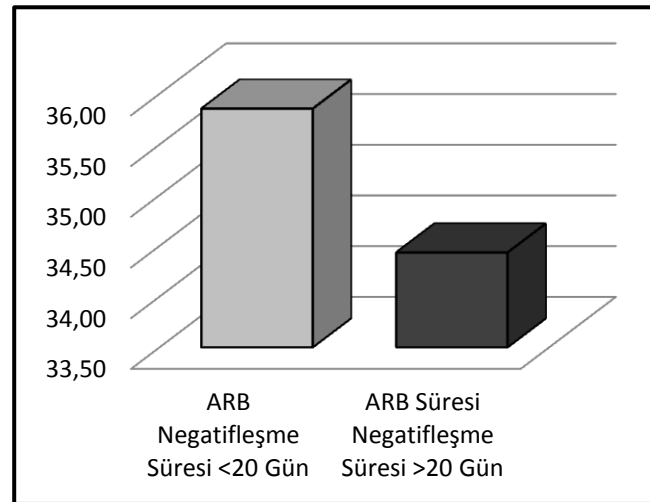
	Yayma Negatifleşme Süresi						p
	< 20 Gün			> 20 Gün			
	Ort.±s.s./n-%	Medyan		Ort.±s.s./n-%	Medyan		
WBC	10,1	± 3,6	9,7	12,0	± 9,1	10,7	0,038 ^m
HB	11,6	± 1,9	11,7	12,0	± 8,0	11,3	0,156 ^m
HTC	35,9	± 4,9	35,6	34,4	± 5,2	34,9	0,049 ^m
Lenfosit	1,7	± 0,7	1,6	1,6	± 1,2	1,4	0,040 ^m
Nötrofil	7,3	± 3,2	6,7	8,5	± 3,3	7,7	0,009 ^m
PLT	384,2	± 144,1	344,0	410,7	± 137,6	390,5	0,118 ^m
NLR	5,7	± 5,4	4,4	7,3	± 6,0	5,6	0,002 ^m
PLR	61,9	± 35,9	56,2	52,5	± 20,2	49,0	0,029 ^m
Glukoz	125,2	± 69,7	103,0	124,8	± 70,8	102,0	0,761 ^m
Üre(BUN)	34,7	± 31,6	27,0	27,7	± 14,9	25,0	0,034 ^m
Kreatinin	0,8	± 0,5	0,7	0,7	± 0,3	0,6	0,024 ^m
Ürik Asit	5,7	± 2,7	5,1	4,9	± 2,4	4,3	0,055 ^m
T.Protein	7,2	± 0,8	7,3	7,0	± 0,8	7,1	0,114 ^m

Albumin	3,6	± 2,1	3,5	3,1	± 0,6	3,1	0,001 ^m
Na	133,9	± 14,3	135,0	133,0	± 13,5	135,0	0,143 ^m
K	6,0	± 14,2	4,4	5,7	± 12,9	4,4	0,928 ^m
AST	46,6	± 124,5	23,0	39,7	± 47,8	21,5	0,859 ^m
ALT	33,6	± 58,1	19,0	28,7	± 36,3	18,5	0,842 ^m
GGT	55,2	± 45,2	42,0	72,8	± 60,5	57,0	0,066 ^m
LDH	213,6	± 83,2	194,0	241,1	± 85,1	214,0	0,010 ^m
T.Bilirubin	0,6	± 0,6	0,4	0,6	± 0,5	0,5	0,068 ^m
D.Bilirubin	0,2	± 0,4	0,1	0,2	± 0,2	0,1	0,595 ^m
İ.Bilirubin	0,4	± 0,3	0,3	0,4	± 0,3	0,4	0,117 ^m
Crp	77,0	± 53,0	73,2	110,4	± 62,3	114,5	0,000 ^m

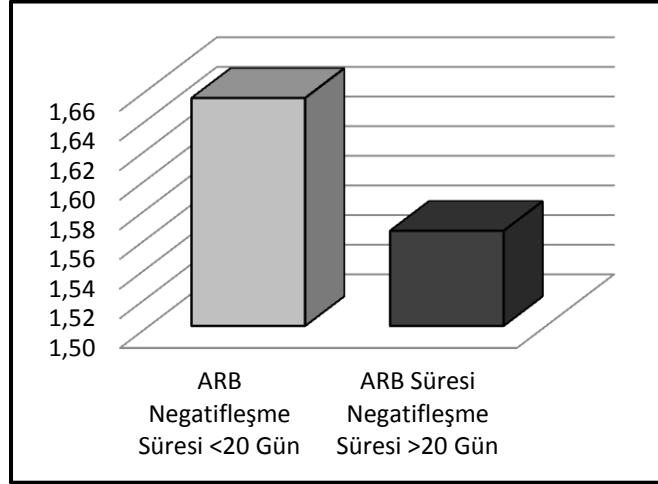
^m Mann-whitney u test



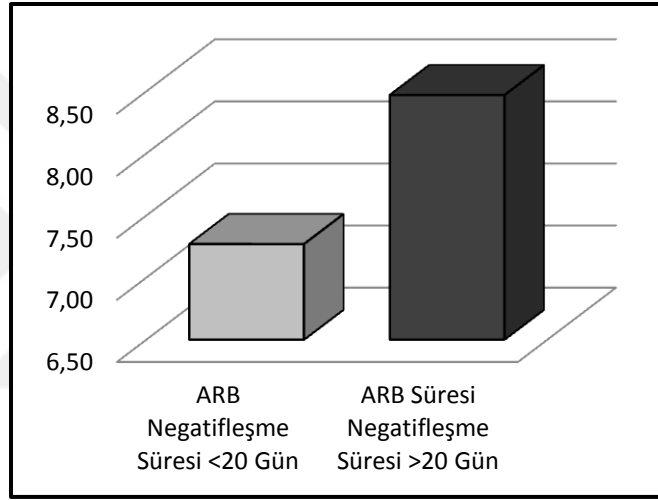
Şekil 14. Yayma negatifleşme süresi ve WBC düzeyi ilişkisi



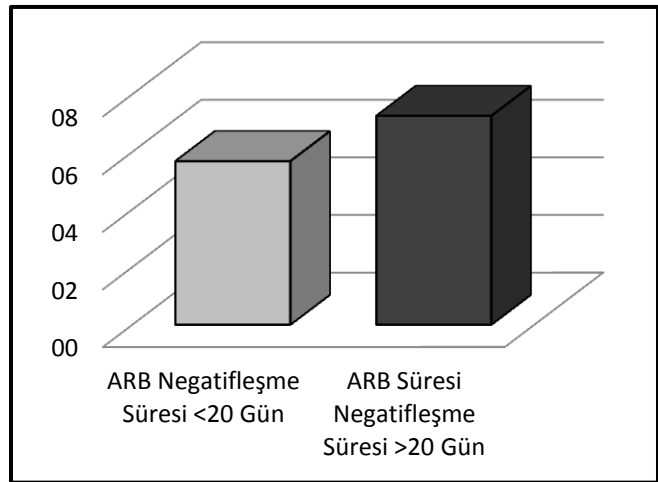
Şekil 15. Yayma negatifleşme süresi ve Hemotokrit düzeyi ilişkisi



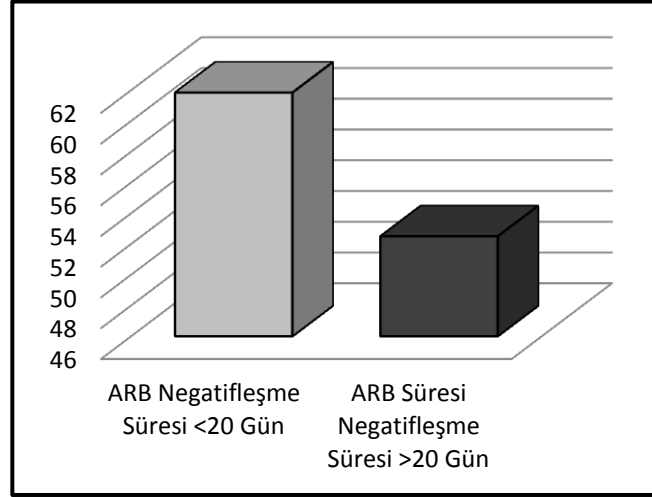
Şekil 16. Yayma negatifleşme süresi ve Lenfosit düzeyi ilişkisi



Şekil 17. Yayma negatifleşme süresi ve nötrofil düzeyi ilişkisi

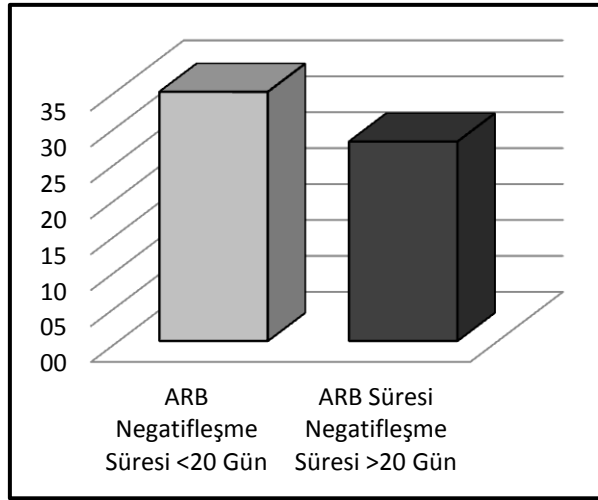


Şekil 18. Yayma negatifleşme süresi ve NLR ilişkisi

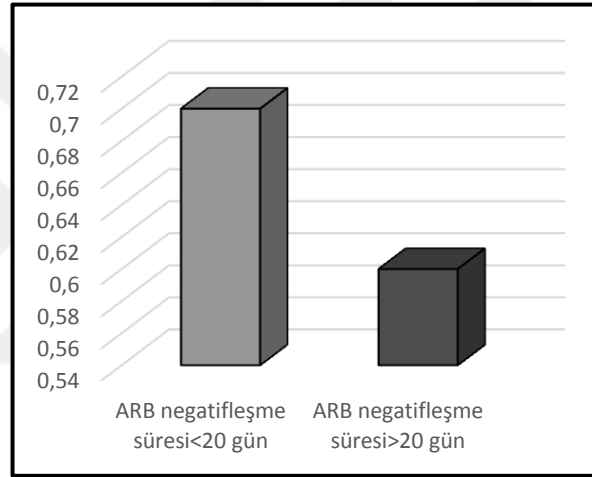


Şekil 19. Yayma negatifleşme süresi ve PLR ilişkisi

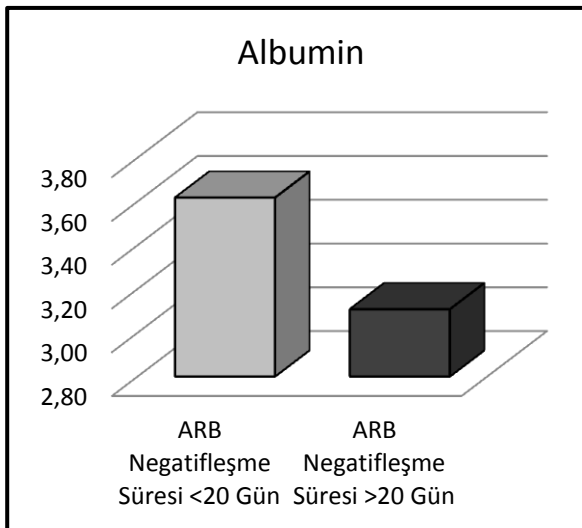
Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta BUN değeri, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki BUN değerinden anlamlı düşüktü ($p=0.034$) (Şekil 20). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta kreatinin değeri yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki kreatinin değerinden anlamlı düşüktü ($p=0.024$) (Şekil 21). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta albumin değeri, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki albumin değerinden anlamlı düşüktü ($p=0.001$) (Şekil 22). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta LDH değeri, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki LDH değerinden anlamlı yüksekti ($p < 0.010$) (Şekil 23). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta CRP değeri yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptaki CRP değerinden anlamlı yüksekti ($p=0.000$) (Şekil 24). Yayma negatifleşme süresi 20 günden az ve 20 günden fazla olan grupta HGB, PLT , Glukoz, ürik asit, Total protein, Na, K, AST, ALT, GGT, T. bilirubin, D. bilirubin, İ. bilirubin değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 10).



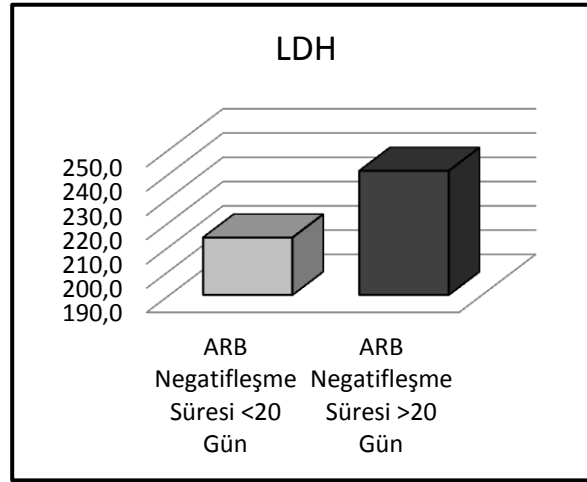
Şekil 20. Yayma negatifleşme süresi ve BUN düzeyi ilişkisi



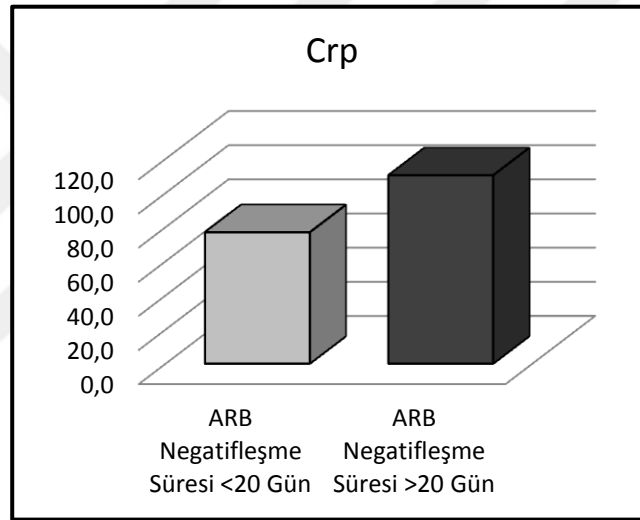
Şekil 21. Yayma negatifleşme süresi ve kreatinin düzeyi ilişkisi



Şekil 22. Yayma negatifleşme süresi ve Albumin düzeyi ilişkisi



Şekil 23. Yayma negatifleşme süresi ve LDH düzeyi ilişkisi



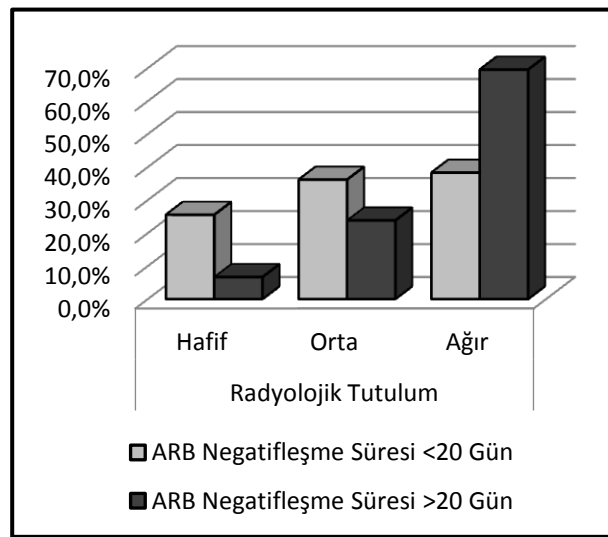
Şekil 24. Yayma negatifleşme süresi ve CRP düzeyi ilişkisi

Yayma negatifleşme süresi 20 günden az ve 20 günden fazla olan grupta izole INH direnci, uyruk, HIV varlığı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta radyolojik tutulum derecesi, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptan anlamlı yüksekti ($p=0.000$) (Şekil 25). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta indeks vaka görülme oranı, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptan anlamlı yüksekti ($p=0.036$) (Şekil 26). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta basil sayısı, yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptan anlamlı yüksekti ($p=0,000$) (Şekil 27) (Tablo 11).

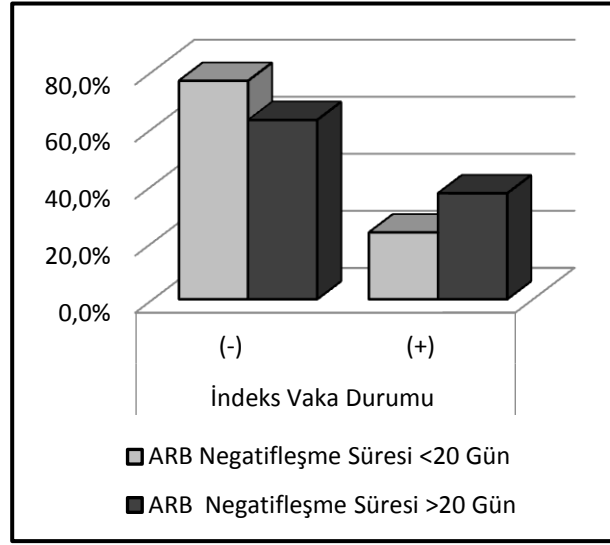
Tablo 11. Yayma negatifleşme süresine göre direnç paterni, uyruk, radyolojik tutulum, indeks vaka durumu, HIV dağılımı ve basil sayısı

		Yayma Negatifleşme Süresi				
		< 20 Gün		> 20 Gün		
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Direnç Paterni	(-)	72	76,6%	87	82,9%	0,271 ^{X²}
	(+)	22	23,4%	18	17,1%	
Uyruğu	TV	86	91,5%	98	93,3%	0,623 ^{X²}
	Yabancı	8	8,5%	7	6,7%	
Radyolojik Tutulum	Hafif	24	25,5%	7	6,7%	0,000 ^{X²}
	Orta	34	36,2%	25	23,8%	
	Ağır	36	38,3%	73	69,5%	
İndeks Durumu	Vaka (-)	72	76,6%	66	62,9%	0,036 ^{X²}
	(+)	22	23,4%	39	37,1%	
HIV	(-)	90	95,7%	104	99,0%	0,137 ^{X²}
	(+)	4	4,3%	1	1,0%	
ARB pozitiflik sayısı	I	30	15,3%	3	1,5%	0,000 ^{X²}
	II	40	19,8%	14	7,0%	
	III	18	8,9%	21	9,9%	
	IV	15	7,4%	61	30,2%	

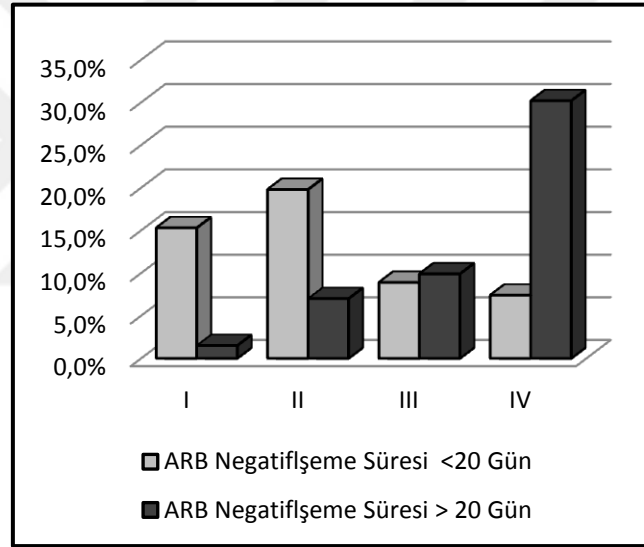
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test



Şekil 25. Yayma negatifleşme süresi ve Radyolojik tutulum ilişkisi



Şekil 26. Yayma negatifleşme süresi ve İndeks Vaka Durumu ilişkisi



Şekil 27. Yayma negatifleşme süresi ve Basal sayısı ilişkisi

Tek değişkenli modelde yayma negatifleşme süresinin yüksek olmasına BKI, yatış süresi, radyolojik tutulum, indeks vaka, nötrofil, PLR, Albumin, LDH, CRP değerinin anlamlı etkisi gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Çok değişkenli indirgenmiş modelde yayma negatifleşme süresinin yüksek olmasına radyolojik tutulum, PLR, CRP değerinin **anlamlı-bağımsız** etkisi gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo-12).

Tablo 12. Yayma negatifleşme süresindeki yüksekliği etkileyen faktörler

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	% 95 Güven Aralığı	p	OR	% 95 Güven Aralığı	p
BMI	0.879	0.796 - 0.970	0.011			
Yatış Süresi (Gün)	1.017	1.004 - 1.031	0.009			
Radyolojik Tutulum	2.671	1.749 - 4.080	0.000	2.004	1.248 - 3.218	0.004
İndex Vaka	1.934	1.040 - 3.596	0.037			
Nötrofil	1.122	1.025 - 1.227	0.012			
PLR	0.987	0.975 - 0.999	0.032	0.988	0.976 - 0.999	0.048
ALB	0.433	0.263 - 0.712	0.001			
LDH	1.004	1.000 - 1.008	0.035			
CRP	1.010	1.005 - 1.015	0.000	1.008	1.002 - 1.014	0.010

Lojistik Regresyon (Forward LR)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda yayma ve kültür pozitif tüberküloz hastalarda negatifleşmenin ne kadar sürede gerçekleştiğini ve negatifleşme üzerinde etkili faktörleri saptamayı amaçladık.

Yayma ve Kültür negatifleşme süresi ve bunu etkileyen faktörleri araştırdığımız çalışmada kültür negatifleşme ortalama süresi 61.7 ± 30.2 gün, medyan değeri 55,5 gün, minimum ve maksimum negatifleşme süresi 9-120 gün bulundu. Kültür negatifleşme süresiyle anlamlı ilişkisi olan parametreler ise Vücut Kitle İndeksi, Yayma negatifleşme süresi ve basil yükü olarak tespit edildi. Çalışmada yayma negatifleşme ortalama süresi $25,1 \pm 20,1$ gün, medyan değeri 20 gün, minimum ve maksimum değerler 3-120 gün bulundu. Yayma negatifleşme süresi ile anlamlı ilişkisi olan parametreler Basil yükü, BKİ, yatış süresi, tedavi süresi, indeks vaka durumu, radyolojik tutulum düzeyi, WBC, Htc, nötrofil, lenfosit, PLR, NLR, BUN, kreatinin, albümin, LDH ve CRP saptandı.

Yayma ve kültür negatifleşme süresi açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında bir fark bulunmadı. Babalık ve arkadaşlarının 547 (299 erkek, 248 kadın) hasta ile yapmış olduğu çalışmada erkek ve kadın arasında negatifleşme açısından anlamlı fark bulunmuştur (60). Diğer birçok çalışmada da cinsiyetler arasındaki fark anlamlı çıkmıştır (61-63). Güler ve arkadaşlarının 306 hasta (193 erkek, 113 kadın) ile yaptığı çalışmada cinsiyet farkı yayma negatifliği açısından anlamlı, kültür negatifliği açısından ise anlamlı olarak saptanmamıştır (64). Yine bu çalışmalarda erkek hastalarda balgamda yayma ve kültür süresinin uzadığı görülmüştür (60-64). Oysa Bouti ve arkadaşlarının, Musteikiene ve arkadaşlarının, Liu ve arkadaşlarının, Dominiguez-castellano ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda cinsiyet ile negatifleşme süresi açısından fark saptamamıştır (65-68). Bizim çalışmamız da bunu desteklemektedir. Musteikiene ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dışında bahsi geçen diğer çalışmaların hemen hepsinde 2 ay süre baz alınmıştır (66).

Çalışmamızda yaş ile yayma ve kültür negatifleşmesi arasında ilişki saptanmadı. Babalık ve arkadaşları başta olmak üzere yapılan çalışmalarda yaş ile ARB negatifleşmesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (60,67-69). Bununla birlikte Bouti ve arkadaşlarının ve Musteikiene ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda yaş ile balgam negatifleşme süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış (65,66). Liu ve

arkadaşları çalışmalarında yaşları <25, 25-44, 45-65, >65 olarak sınıflandırdı (67). Babalık ve arkadaşları, Saka ve arkadaşları da aynı şekilde yaşları sınıflandırmış ve çalışmalardaki anlamlılık yaş farkı arttıkça artmıştır (60,69). Çalışmamızda yaş ile balgam negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmamasının nedeni, yaşları gruplandırmamış olmamız olabilir.

Çalışmamızda beklendiği üzere kültür negatifleşme süresi ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p:0,000$). Yayma negatifleşme süresi geç olan grupta kültür negatifleşme süresinin de anlamlı uzun olduğu saptandı. Basil yüküyle de kültür ve yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p:0,000$). Basil yükü fazla olanlarda yayma ve kültür negatifleşme süresi uzundu. Basil yüküyle ARB negatifleşme süresi arasındaki bu ilişki yukarıda sözü geçen tüm çalışmalarda da anlamlı bulunmuştur (61-69).

Çalışmaya aldığımız hastalarda Beden Kitle İndeksi ortalama değeri 17,7 bulundu. Hastaların BKİ ortalama değeri normal popülasyona göre çok düşüktü ve ideal kilonun altındaydı. Beslenme yetersizliği tüberküloz hastalarının en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve yapılan birçok çalışmada tüberküloz hastalarının BKİ değeri düşük gözlenmiştir.

Çalışmamızda BKİ ile negatifleşme süresi arasındaki ilişki hem yayma , hem de kültür açısından anlamlı çıktı ($p_1=0,005$) ($p_2=0,018$). BKİ düşük olanlarda yayma ve kültür negatifleşme süresinin daha uzun olduğu görüldü. Bouti ve arkadaşları, Musteikiene ve arkadaşları, Saka ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda beden kitle indeksi ile ARB negatifleşme süresi arasında ilişki olmadığını gözlemişlerdir (65,66,69). Nandasena ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise bizim çalışmamızda olduğu gibi BKİ ile ARB negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptamıştır (70).

Ailedeki birey sayısı ve aylık gelire yayma ve kültürde ARB negatifleşme süresi arasında bir ilişki saptanmadı. Salam ve arkadaşları, Musteikiene arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da aile ve gelir düzeyi ile ARB negatifleşme süresi arasında ilişki gözlenmemiştir (63,66).

Yatış süresi ve tedavi süresi ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,004$), ($p=0,009$). Çalışmamızda ARB negatifleşmesinin uzun olduğu hastaların daha uzun süre hastane yatışı olduğu saptanmıştır. ARB

negatifleşmesinin gecikmesine neden olan ek risk faktörleri yatış süresinin uzamasına da katkı sağlamış olabilir.

Ek hastalık ile yayma ve kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Saka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ek hastalık ile yayma ve kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (69). Azarkar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ek hastalık varlığıyla ARB negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (62). Ek hastalıklarla ilgili çalışmalar özellikle Diyabetes Mellitus ile yapılmıştır. Güler ve arkadaşlarının, Ataç ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda DM'nin yayma ve kültür negatifleşme süresiyle anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır (64,71). Babalık ve arkadaşları başta olmak üzere birçok çalışmada DM ile yayma ve kültür negatifleşmesi arasında ilişki saptanmamıştır (60,63,65,69). Bizim yaptığımız çalışmada da DM ile yayma ve kültür negatifleşme süresi arasında ilişki saptanmadı. Hastalarımızın çoğunun ARB negatifliği gözlenene kadar hastanede yatması ve bu süreç içinde diyabet regülasyonun sağlanması bu sonucun nedeni olabilir.

Sigara içenlerde medyan değer 10 paket/yıl olarak belirlendi. Çalışmamızda yayma ve kültür negatifleşme süresi ile sigara arasında bir ilişki saptanmadı. Babalık ve arkadaşları, Kuaban ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda sigara ile ARB negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptandı (60,61). Sigara içenlerde ARB negatifleşme süresinin uzadığı görülmüştür. Dominiguez ve arkadaşlarının, Saka ve arkadaşlarının, yaptıkları çalışmalarda ARB negatifleşme süreleri ile sigara arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (68,69). Güler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sigara içmenin balgam yayma süresini uzattığı ancak kültür negatifleşme süresi üzerine etkili olmadığı gözlenmiştir (64).

Çalışmamızda 187 Türkiye Cumhuriyeti (TC) vatandaşı, 15 yabancı uyruklu tüberküloz hastası vardı. T.C vatandaşı ile yabancı uyruklu hastalar arasında yayma ve kültür negatifleşme süresi açısından anlamlı fark gözlenmedi.

Çalışmamıza direnç bakımından izole INH direnci olan hastalar alındı. 161 tüm ilaçlara hassas, 41 izole INH direnci olan hastayla çalışma yapıldı. INH direnci ile yayma ve kültür negatifleşmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Babalık ve arkadaşlarının, Dominiguez ve arkadaşları Saka ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da ilaç direnci ile yayma ve kültür negatifleşmesi arasında anlamlı ilişki

saptanmamıştır (60,68,69). Fitzwater ve arkadaşları gecikmiş balgam negatifliği ile ilaç direnci arasında ilişki bulmuşlardır (72)

İndeks vaka varlığıyla yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuş ($p=0,036$), indeks vaka durumu ile kültür negatifleşme süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır. İndeks vaka varlığıyla yayma negatifleşme süresi arasındaki anlamlı ilişkinin basil yükü ve maruziyet süresine bağlı olabileceği düşünüldü. Literatüre bakıldığında indeks vaka durumu ile yayma ve kültür negatifleşme süreleri arasındaki ilişki ile ilgili bir çalışma gözlenmedi.

Radyolojik tutulumla yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,000$) ancak radyolojik tutulumun kültür negatifleşme süresi ile ilişkisi saptanmadı. Babalık ve arkadaşları çalışmalarında radyolojik tutulumu yaygın ve sınırlı olarak 2'ye ayırmışlar ve ARB negatifleşme süresi ile radyolojik tutulum arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (60). Güler ve arkadaşları radyolojik tutulumu infiltrasyon ve kavitasyon olarak ayrı ele almış hem infiltrasyonun hem de kavitasyonun yayma ve kültür negatifleşme süresi ile ilişkisi anlamlı çıkmıştır (64). Kuaban ve arkadaşları da infiltrasyon ve kavitasyon olarak ayrı değerlendirmiş, infiltrasyon alanına göre akciğeri 6 bölgeye ayırmış, 2'den fazla alanın infiltrasyonu yaygın tutulum olarak kabul edilmiş ve infiltrasyon alanıyla ARB negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptanmış. Ancak kavitasyon varlığı ve sayısı ile ARB negatifleşme süresi arasında ilişki saptanmamıştır (61). Saka ve arkadaşları radyolojik tutulumu kavite varlığına göre ele almış, kavite varlığıyla yayma negatifleşme süresi arasında ilişki saptanmamış ancak kavite varlığıyla kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (69). Yayma negatifleşme süresiyle radyolojik tutulum arasındaki anlamlı ilişkinin nedeni, kavite sayısı ve büyüklüğüne bağlı olarak ölü basillerin yaymada uzun süre görülebilmesi olabilir.

Çalışmamızda 202 hasta içinde sadece 5 HIV pozitif hasta vardı. Yayma ve kültür negatifleşme süresi ile ilişkisi saptanmadı. Dominiguez ve arkadaşlarının 42'si HIV'li 109 hasta ile yaptığı çalışmada HIV pozitif hastalarda ARB negatifleşme süresi daha uzun saptanmıştır (68). Kuaban ve arkadaşlarının 121'i HIV pozitif 413 hastayla yaptıkları çalışmada ise HIV pozitifliği ile ARB negatifleşme süresi arasında ilişki bulunmamıştır (61).

WBC ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulunurken ($p=0,038$), WBC ile kültür negatifleşmesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde WBC ile ARB negatifleşme süresi arasında ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunamadı ancak pulmoner tüberküloz ile WBC düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttu. Bizim çalışmamızda da WBC ortalama değeri normal popülasyonun ortalamasından yüksek izlendi. Rohini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pulmoner tüberkülozu olan hastalarda WBC düzeyi daha yüksek görülmüştür (73). Her bakteriyel enfeksiyonda olduğu gibi Tüberkülozda da basile karşı polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların artışı beklenen bir durumdur. Aktif tüberkülozlu hastalarda da WBC yüksekliği gözlenir. Bizim çalışmamızda da yayması geç negatifleşen hastaların basil yüküne karşı polimorfonükleer lökosit ve makrofajların yüksek devam etmesi, yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grubun yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruptan daha yüksek çıkmasını açıklamaktadır.

CRP yüksekliği ile akciğer tüberküloz ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Hatta ESR ve CRP aktif tüberkülozlu hastaların tanı ve takibinde kullanılmaktadır (74). Bizim çalışmamızda da CRP ortalama değeri normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek çıktı. Çalışmamızda CRP ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p=0,000$), CRP ile kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kwas ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akciğer tüberkülozu şiddeti ve basil yükü ile CRP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptamıştır (75). Musteikiene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ARB negatifleşme süresi ile CRP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (66). CRP'nin pulmoner tüberkülozda yüksek bulunmasının, basil yükü ve progresyonla korele olmasının nedeni bağışıklık sisteminin aktivasyonuna bağlı sistemik inflamasyon olabilir.(76,77).

Anemi ile akciğer tüberkülozu varlığı ve şiddetini ilişkilendiren birçok çalışma mevcuttur (77-82). Kronik hastalık sürecinde Tümör nekrozis faktör- α , interleokin-6 ve interferon gibi proenflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı eritropoetin üretimini baskılar. Kemik iliğinin eritropoetine baskılanmış yanıtı ve buna bağlı olarak eritropoezi bozabilecek demir metabolizması nedeniyle kronik hastalık anemisi gözlenmektedir (83). Anemi ve akciğer tüberkülozu ilişkisini açıklayacak bir

diğer nedense yetersiz beslenmedir (84). Bizim çalışmamızda da hemoglobin ve hemotokritin ortalama değerleri normal popölasyona göre anlamlı düşük izlenmiştir. Ancak yayma ve kültür negatifleşmesi ile hemoglobin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamış, hemotokrit düzeyi ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,049$). Hemotokrit düzeyi ile kültür negatifleşme süresi arasında ilişki bulunmamıştır. Salam ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hemoglobin düzeyi ile ARB negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (63). Güler ve arkadaşlarının ve Dominiguez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ARB negatifleşmesi ile anemi arasında ilişki gözlenmemiştir (64,68). Saka ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise anemi ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki gözlenirken, anemi ile kültür negatifleşme süresi arasında ilişki gözlenmemiştir (69).

Çalışmamızda lenfopeni ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,040$). Ancak lenfosit sayısı ile kültür negatifleşme süresi arasında ilişki saptanmadı. Nagu ve arkadaşlarının 1245 hasta ile yaptıkları çalışmada düşük lenfosit düzeyi ile ARB negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (82). Guglielmetti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise lenfopeni ile akciğer tüberkülozu ciddiyeti arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (85). Akciğer tüberkülozunda hücrel immün yanıtın önemi bilinmektedir. İmmün supresif ilaçlar ve HIV özellikle CD4 hücrelerini etkileyerek lenfopeniye neden olurlar. Yapılan çalışmalarda immün süpresif ilaç kullanmayan ve HIV tanısı olmayan akciğer tüberkülozlu hastalarda da CD4 düşüklüğü önplanda olan lenfopeni gözlenmiş ve lenfopeniyle tüberküloz yaygınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (86-89).

Nötrofil yüksekliği ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,009$). Nötrofil düzeyi ile kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ayrıca çalışmaya aldığımız tüm hastalarımızın ortalama nötrofil değerleri normal popölasyondan yüksekti. WBC deki PMNL düzeyinin büyük bir kısmını nötrofiller oluşturduğundan akciğer tüberkülozunda ve ARB'si daha geç negatifleşen grupta nötrofil düzeyinin yüksek görülmesi beklenmektedir. Ong ve arkadaşlarının 108 hastayla yaptıkları çalışmada tüberkülozda kavitasyona neden olan matris yıkımından asıl sorumlu olan ajanın Nötrofil türevi NF-kB'ye bağımlı matris metaloproteinaz-8 (MMP-8) olduğu gözlenmiştir (90). Yapılan kohort

çalışmada bütün hastalardan biyopsi alınmış ve kavitasyon çevresinin MMP-8 ile kaplı olduğu gözlenmiştir. MMP-8 düzeyi ile hastalık şiddeti ve radyolojik progresyon arasında korelasyon saptanmıştır. Ashitani ve arkadaşlarının 37 akciğer tüberkülozlu, 25 sağlıklı gönüllüyle yaptıkları çalışmada α -defensin adı verilen nötrofil peptitleri tüberküloz patogeneziyle ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Akciğer tüberkülozlu hastaların Bronkoalveoler lavaj (BAL) ve plazma α -defensin düzeyi anlamlı yüksek saptanmıştır (91).

Nötrofil/lenfosit oranı ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p=0,002$). NLR ile kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Iliaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akciğer tüberkülozlu hastalarda ($n:51$), kontrol grubuna ($n:43$) göre NLR anlamlı yüksekti (92). Abakay ve arkadaşlarının akciğer tüberkülozlu hastalar ($n:70$) ve kontrol grubuyla ($n:50$) yaptığı çalışmada da NLR düzeyi akciğer tüberkülozlu hastalarda anlamlı düzeyde yüksek görüldü. Aynı çalışmada hafif-orta ve şiddetli pulmoner tüberkülozlu hastalar kıyaslandığında NLR düzeyi, ileri pulmoner tüberkülozlu hastalarda anlamlı yüksekti (93). Kronik, sistemik inflamasyonun yeni ve işe yarar göstergesi olan NLR birçok hastalıkla olduğu gibi tüberkülozla da ilişkili bulunmuştur. Bizim hastalarımızda da lenfosit düşüklüğü, nötrofil yüksekliği ve buna bağlı olarak da nötrofil/lenfosit yüksekliği saptandı ve bu değerlerle yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulundu. Literatürde Yayma negatifleşme süresiyle ilişkili bir çalışma bulunmadı ama sistemik inflamasyona bağlı yüksekliği gözlemlendiği için ve ARB'si geç negatifleşen hastalarda sistemik inflamasyon uzun süreceğinden NLR düzeyi daha yüksek olabilir.

Yayma ve kültür negatifleşme süresi ile platelet düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. Akciğer tüberkülozunda trombosit düzeyinin yüksek olduğuna dair çalışmalar vardı (94,95). Güler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada platelet yüksekliğiyle yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptanmış ancak platelet yüksekliğiyle kültür negatifleşme süresi arasında ilişki gözlenmemiştir (64).

Çalışmamızda platelet/lenfosit oranı yüksekliği ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p=0,002$). PLR ile kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. PLR de NLR gibi kronik, sistemik inflamasyon belirteci olduğundan ARB süresinin uzamasına bağlı trombositoz ve

lenfopeniye bağılı PLR yüksekliğı öngörülebilir. Ancak literatürde ARB negatifleşme süresi ile PLR'yi karşılaştıran bir çalışma görölmedi. Abakay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PLR tüberkülozlu hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek çıkmıştır. Hafif-orta ve şiddetli pulmoner tüberküloz hastaları kıyaslandığında ise PLR düzeyi anlamlı çıkmamıştır (93).

Çalışmamızda kan üre azotu (BUN) düşüklüğü ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki gözlendi ($p=0,034$). Yayma negatifleşme süresi 20 günden fazla olan grupta yayma negatifleşme süresi 20 günden az olan gruba göre anlamlı BUN düşüklüğü izlendi. BUN ile kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Folaranmi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akciğer tüberkülozu olan hastalarda üre düzeyi sağlıklı gruba göre anlamlı düşük görölmüştür (96). Literatürde BUN'un ARB negatifleşme süresi ile ilişkisini araştıran bir çalışma görölmedi. ARB'si geç negatifleşen hasta grubunda kaşeksinin daha fazla olması ve buna bağılı yıkım ürünü olan BUN'un düşük olmasıyla ilişkili olabilir.

Kreatinin düşüklüğü ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki gözlendi ($p=0,024$). Yayma negatifleşme süresi uzun olan grupta kreatinin düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. Kreatinin düzeyi ile kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ARB negatifleşme süresi ile kreatinin düzeyi arasındaki ilişkiyi kıyaslayan bir çalışmaya rastlanmadı. Kreatinin kas yıkım ürünü olduğı için malnütrisyonu olanlarda, kaşektik kişilerde normal bireylere göre daha düşük düzeyde beklenir. Yayma negatifleşme süresi uzun olan hastalar daha kaşektik, BKİ daha düşük oldukları için kreatinin düzeyinin anlamlı düşük saptandığı tahmin edilmektedir.

Laktat dehidrogenaz (LDH) ortalama değeri normal popölasyona göre yüksekti. LDH yüksekliğı ile yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,010$). LDH düzeyi ile kültür negatifleşme süresi arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı. LDH iskelet kası, kalp, karaciğer, böbrek ve akciğer gibi dokularda bulunan bir enzimdir. LDH 1(4H), LDH2 (3H1M), LDH3 (2H2M), LDH4 (1H3M), LDH5 (4M) olarak adlandırılan 5 formu mevcuttur. LDH 1 daha çok kalp kasında, LDH 2 başta eritrositler olmak üzere birçok dokuda, LDH 3 başta akciğer olmak üzere birçok dokuda, LDH 4 başta böbrek, lenf nodu olmak üzere birçok dokuda, LDH 5 de özellikle karaciğer ve kas dokularında yüksek miktarda bulunur. LDH

yüksekliğinin akciğer tüberkülozuyla olan ilişkisi bilinmektedir. Sharma ve arkadaşlarının ARB pozitif akciğer tüberkülozlu hasta (n:209) ve kontrol grubuyla (n:320) yaptıkları çalışmada akciğer tüberkülozlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı LDH yüksekliği saptamışlardır (97). Sharma ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada LDH'ın aynı zamanda basil yüküyle ilişkisi saptanmıştır. Bahsi geçen çalışmada LDH formlarından özellikle LDH 3 yüksekliği gözlenmiştir. Bahandari ve arkadaşlarının akciğer tüberkülozlu (n:50) ve kontrol grubuyla (n:42) yaptıkları çalışmada da LDH yüksekliği kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (98). Bahandari ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla aynı zamanda tedavi sonrası LDH düzeylerinin düştüğünü, iyileştikten sonra da LDH düzeylerinin tamamen normale indiğini gözlemişlerdir (98). Her iki çalışma sonucu ARB negatifleşme süresiyle LDH yüksekliği arasındaki anlamlı ilişkiyi desteklemektedir. Bununla birlikte Dominiguez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ARB negatifleşme süresi ile LDH düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (68).

Çalışmamızda albümin ortalama değeri normal popülasyonun altındaydı. Ramakrishnan ve arkadaşları başta olmak üzere birçok çalışmada akciğer tüberkülozu olan hastalarda albümin düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiş (99-102). Mudaraddi ve arkadaşlarının 25'i yeni tanı konmuş tüberküloz hastası, 25'i tüberküloz tanısı konulan ve 1-2 ay tedavi alan hasta, 25'i tedavisini tamamlamış hasta ve 25'i de sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 100 hastayla yaptıkları çalışmada sağlıklı grupla tedavisi tamamlanan hasta grubunun albümin düzeyleri birbirine yakın gözlenmiştir. Sağlıklı grup ve tedavisi tamamlanan grubun albümin düzeyi 1-2 ay tedavi almış grubun albümin düzeyinden, 1-2 tedavi almış grubun albümin düzeyi de yeni tanı almış grubun albümin düzeyinden yüksek çıkmıştır (102). Çalışmamızda albümin düşüklüğüyle yayma negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$). Albümin düzeyi ile kültür negatifleşme süresi arasında ilişki saptanmadı. Musteikiene ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada albümin düşüklüğü ve kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (66). Saka ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada albümin düşüklüğüyle hem yayma hem kültür negatifleşme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (69). Akciğer tüberkülozunda albümin düşüklüğünün, yetersiz beslenmenin yanısıra albüminin negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir.

Çalışmalarda aynı zamanda HIV pozitif hastalarda albüminin daha düşük olduğu ve albümin düşüklüğüyle mortalite ilişkisi de gösterilmiştir (99, 103-105).

Tüberkülozlu hastalarda beslenme bozukluğu görüldüğü gibi beslenme bozukluğu olan kişilerde de tüberküloz daha fazla görülmektedir (106). Beslenme bozukluğuyla akciğer tüberkülozu morbidite ve mortalitesi arasındaki korelasyonu gösteren onlarca çalışma bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmada, akciğer tüberkülozlu hastalarda albümin düzeyi ve BKİ'nin normal popülasyona göre düşük olması ve yayma negatifleşme süresine üzerine etkilerinin saptanması tüberkülozlu hastalarda nütrisyon desteğinin ve ideal BKİ'nin sağlanmasının önemini göstermektedir.

Çalışmamızı sınırlayan etmenlerden birisi retrospektif olması nedeniyle bazı verilerin eksik olmasıydı. Aylık gelir, indeks vaka durumu, ailedeki birey sayısı gibi bilgiler beyan ile aktarıldığı için doğruluğundan tam emin olunamadı ve verem savaş dispanserlerinden bilgi alındı. Hepatotoksite ve ilaç alerjisi nedeniyle tedavisi kesilen, hastaların tedavi süreleri tedavi başlangıç ve bitiş tarihi arasındaki toplam süreden ilaçlarının kesildiği süre çıkarılarak hesaplandı.

6. SONUÇ

Yayma ve kültür pozitif akciğer tüberkülozu tanılı hastalarda balgam yayma negatifleşme süresi ortalama $25,1 \pm 20,1$ gün, medyan değeri ise 20 gün olarak bulundu.

Basil yükünün fazla olması, radyolojik yaygınlık, indeks vakanın varlığı, BKİ düşüklüğünün yayma negatifleşme süresini uzatan faktörler olduğu belirlendi.

DM, Kronik akciğer, karaciğer, kalp ve böbrek hastalıkları gibi komorbid hastalıkların varlığının yayma ve kültür negatifleşme süresine anlamlı etkisi saptanmadı.

Yayma negatiflik süresi ile NLR, CRP, PLR, LDH'nin istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı, WBC, hematokrit, nötrofil, lenfosit, PLR, BUN, kreatinin ile ise istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu görüldü.

Kültür negatifleşme ortalama süresi 61.7 ± 30.2 gün, medyan değeri 55,5 gün bulundu.

Kültür negatifleşme süresiyle anlamlı ilişkisi olan parametrelerin ise BKİ yayma negatifleşme süresi ve basil yükü olduğu belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed on October 28, 2019)
2. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara 2019.
3. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward-ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:511-25
4. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999; 353:444-9
5. World Health Organisation. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes: 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organisation 2003. WHO/CDC/TB
6. Hayman J. Mycobacterium ulcerans: an infection from jurassic time? *Lancet* 1984;2:1015-6.
7. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omai's B, Marmiesse M, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of Mycobacterium tuberculosis. *PloS Pathog* 2005;1:e5.
8. Daniel TM. Captain of the death. The story of tuberculosis. London: University Press, 1999;1-50.
9. Haggard A. The Doctor in History. New York: Dorset Press, 1989;332-335.
10. Basaran AE, Türkiye klinikleri J pediatri Sci 2016;12(3):1-4.
11. Barış Yİ, Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi. *Türk Toraks Derg* 2002;3(3):338-40.
12. Daniel TM. Captain of Death: The Story of Tuberculosis. Rochester: University of Rochester Press;1997.p.1-8,9-60,61-100,239-42.
13. Sakula A. BCG: Who were Calmette and Guérin? *Thorax* 1983;38:806-12.
14. Daniel TM. Leon Charles Albert Calmette and BCG vaccine. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:205-6.
15. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Controlling Tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1169-1227
16. Isemon M.D. Tuberculosis Therapy: Past, Present And Future. *Eur Respir J* 2002;20:87-94
17. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2016; 387:1211
18. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet* 2006;367:926.
19. Çalışır HC. Tüberküloz in: İlçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. İç Hastalıkları Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2003:713-72
20. Goodwin RA, Des Prez RM . Apical Localisation of Pulmonary Tuberculosis, Chronic Pulmonary Histoplasmosis and Progressive Massive Fibrosis of The Lung. *Chest* . 1983; 83:801
21. Babacan f, Hasdemir U. M. tuberculosis complex. İçinde Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editör. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Cilt 2, İstanbul Nobel Tıp*. 2008;2283-2302.
22. Ernest Jawetz, Joseph L. Melnick, Edward A. Adelberg (ed): Mycobacteria, Medical Microbiology, Lange 1991: 272-80.

23. 21. yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun. 2003: 414.
24. Barış İ. Son bilgiler Işığında Tüberküloz. Enfeksiyon Bülteni, 1996; 23–9.
25. Kocabaş A (ed). Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Çukurova Üniversitesi, 1991.
26. Parker T, Deverden B (ed):Topley Wilson's principles of Bacteriology, Virology and Immunity. Vol II. 1990: 74–97.
27. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 1986: 407–37.
28. Ralph AP, Ardian M, Wiguna A, Maguire GP, Becker NG, et al. (2010) A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear- positive pulmonary tuberculosis. Thorax 65: 863–869.
29. Schwander S, Dheda K. Human Lung Immunity against Mycobacterium tuberculosis Insights into Pathogenesis and Protection. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:696-707
30. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Dev Immunol 2011;2011:814943. Epub 2010 Dec 27
31. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Klavuzu. Çeviren Ş.Özkara. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti.2002:Bölüm 2:21-49)
32. Dowdy DW, Basu S, Andrews JR. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187; 543-51.
33. Mao TE, Okada K, Yamada N, et al. Cross-sectional studies of tuberculosis prevalence in Cambodia between 2002 and 2011. Bull World Health Organ. 2014; 92:573-81
34. Koppaka R, Bock N. How reliable is chest radiography? In ed. T. Frieden. Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring : questions and answers.– 2nd ed. P. 51-60. WHO/ HTM/TB/2004.334
35. Toman K. Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva. 1979:122-129.
36. Leone S, Nicastri E, Giglio S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review. Int J Infect Dis 2010;14:e283-91.
37. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV coinfection. Thorax 2004; 59:704-7.
38. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: asystematic review. Lancet Infect Dis. 2006; 6:664-74.
39. Çöplü N. Tüberkülozda Mikrobiyolojik Tanı. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi 4(2.): 30-40.
40. Parrish, N.M. and K.C. Carroll, Role of the clinical mycobacteriology laboratory in diagnosis and management of tuberculosis in low-prevalence settings. Journal of clinical microbiology, 2011. 49(3): p. 772-776.
41. Colebunders, R. and I. Bastian, A review of the diagnosis and treatment of smearnegative pulmonary tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease, 2000. 4(2): p. 97-107.
42. El Khéchine, A. and M. Drancourt, Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a microbiological laboratory. Medecine et maladies infectieuses, 2011. 41(10): p. 509-517.

43. Connell, D., M. Berry, G. Cooke, and O. Kon, Update on tuberculosis: TB in the early 21st century. 2011, Eur Respiratory Soc.
44. ÇGFTÇĞ, F., Akciğer Tüberkülozu Tanısı ve Tanıda Yenilikler. Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics, 2011. 4(2): p. 31-39.
45. Rodrigues, C., S. Shenai, D. Almeida, M. Sadani, N. Goyal, C. Vadher, and A. Mehta, Use of bactec 460 TB system in the diagnosis of tuberculosis. Indian journal of medical microbiology, 2007. 25(1): p. 32
46. World Health Organization. Commercial Serodiagnostic Tests for Diagnosis of Tuberculosis. Policy Statement, 2011. WHO/HTM/ TB/2011.5
47. WHO. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF- LAM) for the diagnoses and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. WHO, 2015. WHO/HTM/ TB/2015.25
48. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Tüberküloz Hastalarının Tanı-Tedavi ve İzlenmesi, Ankara 1998
49. WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organization, 2009. WHO/ HTM/TB/2009.420
50. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva, 2003. WHO/HTM/TB/2013.2
51. Antitüberküloz İlaçlar ve Etki Mekanizmaları, Dr Aykut Çilli, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya.
52. Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampin and isoniazid twice a week for treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis: a randomized clinical trial. Lancet 2002; 360:528–34.
53. Mitchison DA. Assessment of New Sterilizing Drugs for Treating Pulmonary Tuberculosis by Culture at 2 Months. Am Rev Respir Dis 2003; 147:1062–3.
54. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. Drugs 1982; 23:56-74.
55. Harries A. What are the most common adverse drug events to first-line tuberculosis drugs, and what is the procedure for reintroduction of drugs? In ed. T. Frieden. Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring : questions and answers.– 2nd ed. p. 152-158. WHO/HTM/TB/2004.334
56. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935-952.
57. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Engl J Med. 1994; 330:1179-84.
58. World Health Organization. WHO Tuberculosis Programme: Framework for Effective Tuberculosis Control. WHO/TB/94.179.
59. Özkara Ş, Arpaz S, Özkan S, Aktaş Z, Örsel O, Ecevit H. Tüberküloz tedavisinde doğrudan gözetimli tedavi (DGT). Ankara: Çağhan Matbaacılık Ltd. Şti; Kasım 2002
60. Babalik A, Kiziltas Ş, Arda H, Oruc K, Cetintas G, Calisir H.C Factor affecting smear conversion

- in tuberculosis management. *Medicine Science* 2012;1(4):351-62
61. Kuaban C, Bame R, Mouangue L, Djella S, Yomgni C. Non conversion of sputum smears in new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Yaunde, Cameroon. *East African Medical Journal* Vol.86 No.5 5 May 2009
 62. Azarkar Z, Sharifzadeh G, Ebrahimzadeh A, Olumi S. Time to Sputum Smear Conversion in Smear-positive ,pulmonary Tuberculosis Patients and Factors for Delayed Conversion. *Iran J Med Sci* January 2016;Vol 41 No 1
 63. Salam A.A, Rehman S, Munir M.K, Iqbal R, Aasim M, Saeed S. Factora Affecting Sputum Smear Conversion Time in Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Patients. *Pakistan Journal of Medical Research*, 2016(January-March)
 64. Güler M, Ünsal E, Dursun B, et al. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among pati- ents with new case pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Prac* 2007;61:231-5.
 65. Bouti K, Aharmim M, Marc K, Soualhi M, Zahraoui R, Benamor J, Bourkadi J.E, Iraqi G. Factors Influencing Sputum Conversion among Smear-positive Pulmonary Tuberculosis Patients in Morocco. *ISRN Pulmonology* Volume 2013, Article ID 486507,5 pages
 66. Musteikiene G, Miliauskas S, Zaveckiene J, Zemaitis M, Vitkauskiene A. Factors associated with sputum culture conversion in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicina* 2017, 53(6), 386-393.
 67. Liu Z, Kennet LS, Herman ME. Predictors of sputum cul- ture conversion among patients with tuberculosis in the era of tuberculosis resurgence. *Arch Intern Med* 1999; 159:1110-6.
 68. Dominguez-Castellano A, Muniain MA, Rodriguez-Bano J, et al. Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:432-8.
 69. Saka D, Hoca N.T, Uluhan M, Öğretensoy M. Yayma Pozitif Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Yayma ve Kültür Negatifleşme Süresini Etkileyen Faktörler. *Solunum Hastalıkları* 2008; 19: 1-8.
 70. Nandasena S, Senavirathna C, Munasinghe C, Wijesena C, Sucharitharathna R. Characteristics and sputum conversion of tuberculosis (TB) patients in Kalutara, Sri Lanka. *Indian J Tuberc.* 2019;66(1):76- 80. doi:10.1016/j.ijtb.2018.04.008
 71. Ataç G, Sevim T, Güngör G ve ark. Akciğer tüberkülozlu olgularda balgam yayma ve kültür negatifleşme süresini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2001;2:16-20.
 72. Fitzwater SP, Caviedes L, Gilman RH, Coronel J, LaChira D, Salazar C, Saravia JC, Reddy K, Friedland JS, Moore DA. Prolonged infectiousness of tuberculosis patients in a directly observed therapy short-course program with standardized therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;51(4):371-8.
 73. Rohini K, Bhat M.S, Kumar M. Assesment of Hamatological Parameters in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Indian J Clin Biochem.* 2016 Jul;31(3):332-335.
 74. Peresi E, Silva SM, Calvi SA, Marcondes-Machado J. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2008;34(11):942-949.
 75. Kwas, H., Guermazi, E., Zendah, I., Jemia, E. B., Khattab, A., Khouaja, I., & Ghedira, H. (2015). C-reactive protein and pulmonary tuberculosis: What correlation with disease severity. *European*

76. Rohini K, Bhat MS, Srikumar PS. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in TB Patients. Germany: Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG. 2015.
77. Ottenhoff TH. New pathways of protective and pathological host defense to mycobacteria. *Trends Microbiol.* 2012;20(9):419–428.
78. Ciglenecki I, Glynn JR, Mwinga A, Ngwira B, Zumla A, Fine PE, et al. Population differences in death rates in HIV-positive patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(10):1121
79. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, Um SW, Lee SM, Yoo CG, et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci.* 2006;21(6):1028–1032. doi: 10.3346/jkms.2006.21.6.1028.
80. Shah S, Whalen C, Kotler DP, Mayanja H, Namale A, Melikian G, et al. Severity of human immunodeficiency virus infection is associated with decreased phase angle, fat mass and body cell mass in adults with pulmonary tuberculosis infection in Uganda. *J Nutr.* 2001;131(11):2843–2847.
81. Van Lettow M, Kumwenda JJ, Harries AD, Whalen CC, Taha TE, Kumwenda N, et al. Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(2):211–217.
82. T.J. Nagu, D. Spiegelman, E. Hertzmark, S. Aboud, J. Makani, M.I. Matee, et al. Anemia at the initiation of tuberculosis therapy is associated with delayed sputum conversion among pulmonary tuberculosis patients in Dar-es-Salaam, Tanzania *PloS one*, 9 (3) (2014), p. e91229
83. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011–1023.
84. Karyadi E, Schultink W, Nelwan RHH, Gross R, Amin Z, et al. (2000) Poor Micronutrient Status of Active Pulmonary Tuberculosis Patients in Indonesia. *J Nutr* 130: 2953–58.
85. Guglielmetti L, Cazzadori A, Conti M, Boccafoglio F, Vella A, et al. (2013) Lymphocyte subpopulations in active tuberculosis: association with disease severity and the QFT-GIT assay. *Int J Tuberc Lung Dis* 17 ((6)) 825–28.
86. Porwit A, McCullough J, Erber W. Blood and Bone Marrow Pathology. 2011;15(6):722
87. Al-Aska, A. I., Al-Anazi, A. R., Al-Subaei, S. S., Al-Hedaithy, M. A., Barry, M. A., Somily, A. M. & Al Anazi, N. A. (2011). CD4+ T-lymphopenia in HIV negative tuberculous patients at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *European journal of medical research*, 16(6), 285.16 (6), 285.
88. Fehri S.M, Racil H, Habibech S, Bacha S, Cheikhrouhou, Chaouech N, Chabbou A. Lymphocytopenia in pulmonary tuberculosis: Does it have a clinical value? *ERJ* 2016 48:PA2667.
89. Barnes, P. F., Leedom, J. M., Chan, L. S., Wong, S. F., Shah, J., Vachon, L. A., ... & Modlin, R. L. (1988). Predictors of short-term prognosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Infectious diseases*, 158(2), 366-371.
90. Ong, C. W., Elkington, P. T., Brilha, S., Ugarte-Gil, C., Tome-Esteban, M. T., Tezera, L. B., ... & Gilman, R. H. (2015). Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis. *PLoS pathogens*, 11(5).
91. Ashitani, J. I., Mukae, H., Hiratsuka, T., Nakazato, M., Kumamoto, K., & Matsukura, S. (2002).

- Elevated levels of α -defensins in plasma and BAL fluid of patients with active pulmonary tuberculosis. *Chest*, 121(2), 519-526.
92. Iliaz, S., Iliaz, R., Ortakoylu, G., Bahadir, A., Bagci, B. A., & Caglar, E. (2014). Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. *Annals of thoracic medicine*, 9(4), 232.
 93. Abakay, O., Abakay, A., Sen, H.S. et al. The Relationship Between Inflammatory Marker Levels and Pulmonary Tuberculosis Severity. *Inflammation* **38**, 691–696 (2015).
 94. Şahin, F., Yazar, E. ve Yıldız, P. (2012). Akciğer tüberkülozunda trombosit sayısı, trombosit, ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliğinin belirgin özellikleri. *Multidisipliner solunum tıbbı* , 7 (1), 38.
 95. Tozkoparan, E., Deniz, O., Uçar, E., Bilgic, H. ve Ekiz, K. (2007). Trombosit sayısındaki değişiklikler ve akciğer tüberkülozundaki endeksler. *Klinik Kimyasal Laboratuvar Tıbbı* , 45 (8), 1009-1013.
 96. Folaranmi, O. M., & Adesiyan, A. A. (2004). Comparative study of plasma electrolytes (Na, K, Cl, and HCO₃) and urea levels in HIV/AIDS and pulmonary tuberculosis infected subjects. *Biokemistri*, 16(1), 29-36.
 97. Sharma, P. R., Jain, S., Bamezai, R. N. K., & Tiwari, P. K. (2010). Utility of serum LDH isoforms in the assessment of mycobacterium tuberculosis induced pathology in TB patients of Sahariya tribe. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 25(1), 57-63.
 98. Bhandari S, Regmi S, Dhakali N, Gautam G, Karki S, Shrestha S, et al. Evaluation of serum adenosine deaminase lactate dehydrogenase and ceruloplasmin during anti-tuberculosis treatment. *EC Microbiol.* 2018;14:694–8.
 99. Ramakrishnan, K., Shenbagarathai, R., Kavitha, K., Uma, A., Balasubramaniam, R., & Thirumalaikolundu Subramanian, P. (2008). Serum zinc and albumin levels in pulmonary tuberculosis patients with and without HIV. *Japanese Journal of Infectious Disease*, 61(3), 202-204.
 100. Akiibinu, M. O., Arinola, O. G., Ogunlewe, J. O., & Onih, E. A. (2007). Non-enzymatic antioxidants and nutritional profiles in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in nigeria. *African Journal of Biomedical Research*, 10(3).
 101. Batra, H. S., Singh, P., Somani, B. L., Gupta, A., Sampath, S., & Ambade, V. (2007). Serum ferroxidase albumin ratio as a marken in pulmonary tuberculosis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22(2), 106-108.
 102. Mudaraddi, R., & Maradi, R. (2012). Serum ceruloplasmin albumin ratio as a biochemical Marker to assist the diagnosis, treatment and prognosis of pulmonary tuberculosis patients. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3(2), 494-499.
 103. Muthuraj, M., Kamatchiyammal, S., Usharani, B., Manupriya, S., Ayyappan, A. N., & Divyalakshmi, K. (2010). Serum zinc, calcium and albumin levels in pulmonary tuberculosis patients co-Infected with HIV. *Global Journal of Biotechnology & Biochemistry*, 5(1), 27-35.
 104. Scalcini, M., Occenac, R., Manfreda, J., & Long, R. (1991). Pulmonary tuberculosis, human

- immunodeficiency virus type-1 and malnutrition. Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 66(1), 37-41.
105. Matos, E. D., & Moreira Lemos, A. C. (2006). Association between serum albumin levels and in hospital deaths due to tuberculosis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 10(12), 1360-1366.
106. Kant, S., Gupta, H., & Ahluwalia, S. (2015). Significance of nutrition in pulmonary tuberculosis. Critical reviews in food science and nutrition, 55(7), 955-963.



8. EKLER

EK. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-soyadı : Mehmet Emin Sezgin
Doğum yeri ve tarihi : Diyarbakır / 01.01.1987
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
İletişim adresi ve telefonu : Yedikule Mah. Yedikule İstasyonu Cad.
No 23/1 D:4 Fatih/İstanbul
0507 255 75 76
Yabancı dili : İngilizce

II-Eğitim

2006-2012 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
2002-2006 Ergani Anadolu Öğretmen Lisesi
1999-2002 Gazi İlköğretim Okulu
1996-1999 Mehmet İçkale İlköğretim Okulu

III-Ünvanlar

2012-2016 Pratisyen Hekim
2016-2020 Asistan Hekim

IV-Mesleki Deneyimi

2012-2013 Acil serviste pratisyen hekimlik (14 ay)
2013-2016 Aile Hekimliği (30 ay)
2016-2020 SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi –
Asistan Hekim

V-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
- Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği
- Türk Toraks Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

1.Progresif dispne ile başvuran primer pulmoner alveoler proteinozis
Mehmet Emin Sezgin, Özlem Kahya, Cengiz Özdemir, Seda Tural Önür, Sinem
Nedime Sökücü
2018 TUSAD poster sunumu

2.Güvercin Besleyiciliği Hastalığı: Hipersensitivite Pnömonisi Mehmet Emin Sezgin, Zehra Dilek Kanmaz, Esin Tuncay, Firdevs Atabey, Esin Yentürk, Tuğba Mandal Zirek, Melike Bedir, Gülfidan Aras
2019 TUSAD poster sunumu

3.Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları ile Karıştırılan Wegener Olgusu
Mehmet Emin Sezgin, Esin Yentürk, Tuğba Mandal, Eminegül Yavuzsan, Zehra Dilek Kanmaz, Firdevs Atabey
2019 ASYOD kongresi

VII-Diğer Bilgiler

15.02.2020	Romatolojik Hastalıkların Akciğer Tutulumu: Multidisipliner Yaklaşım Sempozyumu
26-29.10.2019	TUSAD Kongresi
22-23.06.2019	ASYOD Asistan Buluşmaları 2
15.06.2019	Yoğun Bakımda Toraks Ultrasonografi Ve Ekokardiyografi Kursu
20-21.04.2019	Türk Toraks Radyolojisi Derneği Sempozyumu 13-
16.03.2019	UASK 2019 Kongresi
02.03.2019	Türk Toraks Derneği Marmara Şubesi EBUS kursu
13-17.02.2019	Türk Toraks Derneği Kış Okulu
17-19.01.2019	Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi
13-16.10.2018	TUSAD Kongresi
30.06.2018-01.07.2018	ASYOD Asistan Buluşmaları