



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

TÜBERKÜLOZ TANILI HASTALARDA TEDAVİ SIRASINDA
GELİŞEN YAN ETKİLERİN VE YAN ETKİ GELİŞİMİ İLE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK
ARAŞTIRILMASI

Dr. Şenay Akdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

TÜBERKÜLOZ TANILI HASTALARDA TEDAVİ SIRASINDA
GELİŞEN YAN ETKİLERİN VE YAN ETKİ GELİŞİMİ İLE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK
ARAŞTIRILMASI

Dr. Şenay Akdemir

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Seniha Şenbayrak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	47
KAYNAKLAR.....	58
ÖZGEÇMİŞ	67

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca değerli bilgilerimi benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam kıymetli zamanımı ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle elinden gelenden fazlasını sunan, samimiyetini esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli hocam Prof. Dr. Serpil EROL'a

Üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Uzm. Dr. Seyfi Çelik ÖZYÜREK'e,
Tez danışmanım olarak tezimi hazırlamam ve yazmam esnasında her türlü fedakarlığı gösteren, kendisinden çok şey öğrendiğim sayın Doç. Dr. Seniha ŞENBAYRAK'a

Eğitimimde katkıları olan, çalışma azimlerini örnek aldığım Prof. Dr. Nurgül CERAN, Doç. Dr. Asuman İNAN, Doç. Dr. Derya Öztürk ENGİN, Uzm. Dr. Emin KARAGÜL, Uzm. Dr. Suna Seçil Öztürk DENİZ'e

Asistanlık hayatım boyunca bu zorlu yolda benimle birlikte yürüyen ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım Çiğdem KUYUMCU, Gözde BAÇ, İmran Yıldırım, Orçun BARKAY, Şule DAMLACA, Ayşe YÜKSEL, Müge DENİZ, Deniz Gür ALTUNAY, Saliha ÖRNEK, Ayşegül AKKOL'a

Kliniğimizin sorumlu hemşiresi Cevahir İLİKSİZ'e ve tüm hemşire, personel ve sekreterimiz Rukiye DOĞAN'a

Eğitim hayatım boyunca bana her zaman inanan ve destek çıkan , en zor anlarımda bana kanat geren en değerlilerim olan annem, babam ve abime,

Her ne kadar yanında olamasam da varlığıyla beni mutlu eden minik yeğenim İLKNUR'a teşekkür ederim.

DR. ŞENAY AKDEMİR

İSTANBUL-2018

KISALTMALAR

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome

ALT: Alanin amino transferaz

ARB: Aside rezistan basil (asit alkolle boyasını vermeyen basil)

AST: Aspartat amino transferaz

BCG: (Bacille Calmette-Guerin) Tüberküloz hastalığını önlemek için kullanılan aşı.

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes mellitus

ETM: Etambutol

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

EZN: Erlich Ziehl Neelsen

GİS: Gastrointestinal sistem

GÜS: Genitoüriner sistem

HBV: Hepatit B Virüsü

HIV: Human immunodeficiency virüs

INH: İzonyazid

İGST: İnterferon gama salınım testleri

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LJ: Löweinstein Jensen

MTB: *M. tuberculosis*

MGİT: Mycobacterium growth indicator tube

QFT-GİT: Quantiferon gold in tube testi

PRZ: Pirazinamid

RIF: Rifampisin

S: Streptomisin

TB: Tüberküloz

TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri

TDT: Tüberkülin deri testi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Toplam TB Olgularında Cinsiyete Göre Hastalığın Tutulum Yerinin Dağılımı, 2015

Tablo 2: akciğer dışı TB Olgularında Tutulan Organların Dağılımı, 2015

Tablo 3: Ülkemizde TDT testi değerlendirilme kriterleri

Tablo 4: Birinci seçenek TB ilaçlarının dozları

Tablo 5: TB Olgu Tanımlarına Göre Erişkin Hastalar İçin Önerilen Tedavi Şeması

Tablo 6: TB İlaçlarına Karşı Gelişen Cilt ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sorumlu İlacı Saptamak İçin Uygulanan Yaklaşım

Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumlar

Tablo 8: Klinik formlara göre hastaların dağılımı

Tablo 9: Laboratuvar değerleri

Tablo 10: Yan etki görülme durumuna göre hastaların demografik özelliklerinin ve komorbid durumlarının karşılaştırılması

Tablo 11: Yan etki görülme durumuna göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Majör ile minör yan etki gözlenen hastaların demografik özelliklerinin ve komorbid durumlarının karşılaştırılması

Tablo 13: Majör ile minör yan etki gözlenen hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Majör ve minör yan etkilerin alt gruplarının dağılımı

Tablo 15: Ürik asit yüksekliği gelişen hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumlar

Tablo 16: Hepatotoksisite gelişen hastalarda demografik özellikleri ve komorbid durumlar

Tablo 17: Hepatotoksisite gelişen hastalarda görülen TB klinik formları

Tablo 18: Hepatotoksisite gelişen hastalardaki ALT, AST, total bilirubin değerleri

Tablo 19: Hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumlar

Tablo 20: Hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastalarda görülen TB klinik formları



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: *M. tuberculosis kompleks* hücre duvarı yapısı

Şekil 2: TB enfeksiyonu ve hastalığının gelişimi

Şekil 3: Servikal TB lenfadenit (skrofula)

Şekil 4: EZN boyamasında *M. Tuberculosis*

Şekil 5: Yan etkilerin dağılım oranları



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tüberküloz tanılı hastalarda tedavi sırasında gelişen yan etkilerin ve yan etki gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin retrospektif araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 1 Ocak 2011 ile 1 Haziran 2018 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğimizde yatırarak takip ve tedavi ettiğimiz 18 yaş üstü, akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavisi alan 63 hasta dahil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak hastane otomasyon sistem kayıtları ve hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, tüberküloz geçirme öyküsü, ailede tüberküloz öyküsü, eş zamanlı ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, allerji öyküsü, tüberküloz klinik formu, laboratuvar parametreleri, uygulanan tedavi ve gelişen yan etkiler kaydedildi. Yan etki gelişme durumu ve yan etki türüne göre hasta verileri karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22 kullanılarak gerçekleştirildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t test ve Mann Whitney U test; niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın 35(%55.6)'i kadın, 28(%44.4)'i erkek ve yaş ortalaması 46.3 ± 15.7 (18-77 arasında) idi. Hastaların 60(%95.2)'i akciğer dışı tüberküloz, 3(%4.8)'ü de akciğer tüberkülozu idi. Hastaların 43'ünde tedaviyle ilişkili bir ya da birden fazla yan etki gelişti. Yan etki görülenler ve görülmeyenler arasında yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, eş zamanlı ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, allerji öyküsü, tüberküloz klinik formu ve başvuru sırasındaki laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Yan etki görülenlerde tüberküloz geçirme oranı, yan etki görülmeyenlerden düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Hastaların 26(%60.5)'sında minör, dördünde (%9.3) majör ve 13(%30.2)'ünde ise minör ile majör yan etki görüldü. Majör ile minör yan etki gözlenen hastalar arasında yaş, cinsiyet, komorbid durumlardan kronik karaciğer hastalığı, alkol kullanımı, eş zamanlı ilaç kullanımı ve allerji öyküsü açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Majör yan etki gelişen hastalarda diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve

hemoglobin düşüklüğü yan etki gelişimiyle ilişkili bulundu. En sık görülen yan etki minör yan etkilerden birisi olan ürik asit yüksekliği idi. Hastaların 35(%81.4)' inde görüldüğü ve ortalama 14.6 ± 14.5 (3-54) gün sonra geliştiği belirlendi. Ürik asit yüksekliği gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, kronik böbrek hastalığı ve diüretik ilaç kullanımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. En sık majör yan etki olarak hepatotoksisitenin 12(%27.9) hastada görüldüğü ve tedavi başlangıcından ortalama 31.8 ± 21.5 (4-58) gün sonra geliştiği belirlendi. Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, kronik karaciğer hastalığı, alkol kullanımı ve hepatotoksik ilaç kullanımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hepatotoksisite gelişenlerde hipoalbuminemi hepatotoksisite gelişimiyle ilişkili bulundu. Hastaların altısında ikinci kez hepatotoksisite gelişti; hastaların üçünde pirazinamid, ikisinde izoniyazid, birinde de izoniyazid ve pirazinamid hepatotoksisiteden sorumlu bulundu. Hipersensitivite reaksiyonunun 8(%12.7) hastada görüldüğü ve tedavi başlangıcından ortalama 29.8 ± 25.1 (2-57) gün sonra geliştiği belirlendi. Hipersensitivite reaksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, allerji öyküsü ve tedavi öncesi eozinofil değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastalarda kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitus hipersensitivite gelişimiyle ilişkili bulundu. Hastaların ikisinde ikinci kez hipersensitivite reaksiyonu gelişti. Bu hastalardaki hipersensitivite reaksiyonundan rifampisin sorumlu bulundu.

Sonuç: Tedavi başlanmadan önce hastaların komorbid durumları ve laboratuvar parametreleri araştırılarak yan etki gelişimiyle ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve özellikle tedavinin ilk iki ayında yan etki gelişimi açısından hastaların yakın takibinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to retrospectively investigate the side effects, risk factors associated with the development of side effects and the side effect management.

Materials and methods: 63 patients aged 18 years and over, followed-up with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and treated at our Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic between 1 January 2011 and 1 June 2018 in the Haydarpaşa Numune Health Application and Research Center of the University of Health Sciences were included in our study.. Patient data were obtained retrospectively from hospital automation system records and patient files. Demographic characteristics, underlying diseases, history of tuberculosis, history of tuberculosis in the family, concomitant drug usage, smoking and alcohol consumption, history of allergy, clinical form of tuberculosis, laboratory parameters, applied treatment and side effects were recorded. Patient data were compared according to the side effects and the type of side effects. Statistical analysis was performed by IBM SPSS Statistics 22. Student's t test and Mann Whitney U test were used to compare quantitative data; Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test and Continuity (Yates) correction were used to compare qualitative data.

Results: Of the 63 patients included in the study, 35 (55.6%) were female and 28 (44.4%) were male and the mean age was 46.3 ± 15.7 (range 18-77). 60 (95.2%) of the patients were extrapulmonary tuberculosis and 3 (4.8%) were pulmonary tuberculosis. In 43 patients, treatment related one or more side effects developed. No significant difference was found between the side effects seen group and those not seen in terms of age, gender, concomitant underlying diseases, drug usage, smoking and alcohol consumption, history of allergy, tuberculosis clinical form and laboratory parameters at admission. 26 (60.5%) patients had minor, 4 (9.3%) had major and 13 (30.2%) had minor and major side effects. No significant difference was found in terms of age, gender, comorbid conditions, chronic liver disease, alcohol consumption, concomitant drug usage and history of allergy among patients with major and minor side effects. Diabetes mellitus, cardiovascular disease and decreased hemoglobin were found to be

associated with the side effects of patients with major adverse effects. The most common side effect was uric acid elevation which is one of the minor side effects. It was seen at 35 (81.4%) of the patients and it developed meanly 14.6 ± 14.5 (3-54) days later. No significant difference was found between patients with and without uric acid elevation in terms of age, sex, chronic kidney disease and diuretic drug usage. The most common major side effect was hepatotoxicity and was seen in 12 (27.9%) patients meanly 31.8 ± 21.5 (4-58) days after the beginning of treatment. No significant difference was found between patients with and without hepatotoxicity in terms of age, gender, chronic liver disease, alcohol consumption and hepatotoxic drug usage. Hypoalbuminemia was associated with hepatotoxicity occurrence in patients with hepatotoxicity. Hepatotoxicity developed in six patients for the second time; pirazinamide was responsible for hepatotoxicity in three, isoniazid in two, isoniazid and pyrazinamide in one patient, respectively. It was determined that the hypersensitivity reaction was observed in 8 (12.7%) patients and it was 29.8 ± 25.1 (2-57) days after the initiation of the treatment. No significant difference was found between the patients with and without hypersensitivity reaction in terms of age, gender, allergy history and pre-treatment eosinophil values. Cardiovascular disease and diabetes mellitus were found to be associated with hypersensitivity in patients with hypersensitivity reactions. Two of the patients developed a second hypersensitivity reaction and rifampicin was responsible for it.

Conclusion: It is thought that determining the risk factors associated with the development of side effects by investigating the comorbid conditions and laboratory parameters of the patients before initiation of treatment and especially in the first two months of treatment close follow-up of patients in order to determine the adverse reactions are necessary.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB) küresel bir halk sağlığı problemi olup, dünya nüfusunun dörtte biri TB ile enfektedir (1). Önlenilebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, dünyadaki ölüm nedenleri sıralamasında ilk on içinde yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü TB raporlarına göre vakaların sayısı giderek azalmaktadır. Küresel olarak TB insidansındaki ortalama düşüş oranı, 2000-2016 yılları arasında yıllık % 1.4 iken, 2015- 2016 yılları arasında % 1,9 olarak bildirilmiştir (2). Türkiye Sağlık bakanlığı verilerine göre ülkemizde de TB insidansı 2005 yılında 29.4/100.000 iken 2015 yılında 15.4/100.000 olarak bildirilmiş olup giderek azalmaktadır (3).

Tüberküloz, genellikle *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)'in etken olduğu akciğer başta olmak üzere her organı tutabilen, kronik seyirli sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık granülomlarla karakterizedir. Akciğer dışında yerleşen ve akciğer dışı TB adı altında incelenen çeşitli doku ve organların TB'si, birincil enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkabilir (4).

Tüberküloz tedavisinde; TB basillerini azaltmak, ilaç direnci gelişmesini ve nüksleri önlemek için çok sayıda ve çeşitli ilacın bir arada uzun süre kullanılması gerekmektedir. Bu durum ilaçlara bağlı yan etkilerin ortaya çıkma olasılığını arttırmaktadır. Bu yan etkiler hafif olabileceği gibi hayatı tehdit edici de olabilir (4, 5).İlaç yan etkisi şiddetli olduğunda, bir veya daha fazla ilacın kesilmesine veya tedavinin kesintiye uğramasına sebep olabilir. Bu da tedavi süresinin uzamasına, morbidite ve mortalitenin artışına neden olabilmektedir. Antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etkilere sebep olabilecek risk faktörlerinin bilinmesi ciddi yan etkilerin görülme sıklığının yanı sıra maliyetin de azalmasını sağlayabilir.

Çalışmamızda akciğer ve akciğer dışı TB tanılı hastalarda tedavi sırasında gelişen yan etkilerin ve yan etki gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilecek sonuçlar ile antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki gelişimine neden olan risk faktörlerine sahip hastaların yan etki gelişimi açısından yakın takibi, daha iyi yönetilmesi ve genel literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Tüberküloz global bir sağlık problemi olup, dünya nüfusunun dörtte biri TB ile enfektedir (1). Her yıl yaklaşık 10 milyon insan TB hastalığına yakalanmaktadır. Küresel olarak, TB'nin mortalite oranı yılda yaklaşık %3 azalmasına rağmen, ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada yer almaktadır. 2016 yılında dünyada yaklaşık 10.4 milyon TB vakası görülmüş olup, bunların %90'ı yetişkin, %65'i erkek, %10'u HIV ile koenfekteydi (Afrika'da% 74). Bu hastaların %56'sı Hindistan, Endonezya, Çin, Filipinler ve Pakistan'da saptandı (2).

Ülkemizde 2005 yılından itibaren Verem Savaş Dispanserine kayıtlı hastaların verileri toplanmakta ve analiz edilerek raporlanmaktadır. Bu raporlara göre TB insidansı ülkemizde giderek azalmaktadır. 2005 yılında insidans 29.4/100.000, toplam yeni olgu sayısı 18.753 iken; 2015 yılında insidans 15.4/100.000 ve yeni olgu sayısı 11.803 olarak bildirilmiştir. Toplam TB olgularının cinsiyet dağılımı erkeklerde %56.5 iken kadınlarda %43.5'tur. TB hastalarında 2015 yılı verilerine göre tutulum yerinin dağılımı akciğer %59.5, akciğer dışı %35.6, akciğer ve akciğer dışı TB birlikteliği ise %4.9 oranında görülmüştür. TB'nin tutulum yerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de, hastalığın görüldüğü organların dağılımı da Tablo 2' de gösterilmiştir (3).

Tablo 1. Toplam TB Olgularında Cinsiyete Göre Hastalığın Tutulum Yerinin Dağılımı, 2015 (3)(Yüzdeler satır yüzdesidir.)

CİNSİYET	HASTALIĞIN YERİ						TOPLAM
	Akciğer		Akciğer dışı		Akciğer+ Akciğer Dışı		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Erkek	5094	70.7	1755	24.3	361	5.0	7210
Kadın	2504	45.0	2793	50.2	265	4.8	5562
TOPLAM	7598	59.5	4548	35.6	626	4.9	12772

Tablo 2. Akciğer dışı TB Olgularında Tutulan Organların Dağılımı, 2015 (3)

TUTULAN ORGAN	HASTALIĞIN YERİ				TOPLAM	
	Akciğer dışı		Akciğer+ Akciğer dışı			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ekstratorasik LAP	1495	32.9	66	10.5	1561	30.2
Plevra	1067	23.5	217	34.7	1284	24.8
İntratorasik LAP	527	11.6	76	12.1	603	11.7
GİS, periton	271	6.0	27	4.3	298	5.8
Vertebra	222	4.9	21	3.4	243	4.7
GÜS	185	4.1	8	1.3	193	3.7
Menenjit	137	3.0	13	2.1	150	2.9
Miliyer*	5	0.1	127	20.3	132	2.6
Vertebra dışı kemik/eklem	94	2.1	6	1.0	100	1.9
Menenjit dışı MSS	17	0.4	4	0.6	21	0.4
Diğer	528	11.6	61	9.7	589	11.4
Toplam	4548	100.0	626	100.0	5174	100.0

*Miliyer TB olguları Akciğer+Akciğer dışı olarak sınıflandırılmaktadır. LAP: lenfadenopati GİS: Gastrointestinal GÜS:Genitoüriner

2.2. MİKROBİYOLOJİ

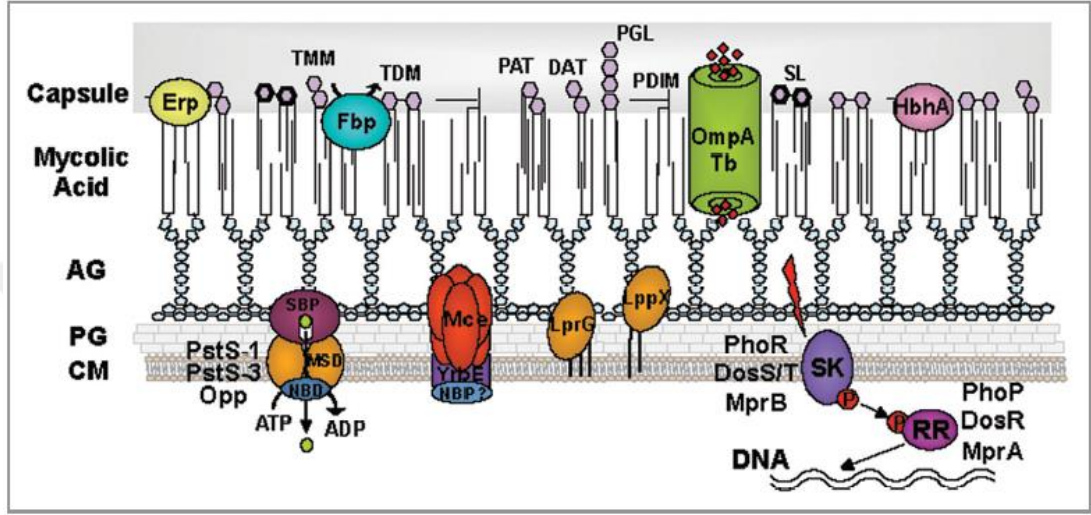
Mycobacterium cinsi bakteriler Actinomycetales takımının, Mycobacteriaceae familyasına aittir. *Mycobacterium tuberculosis complex* ve non tüberküloz mikobakteriler olmak üzere iki gruba ayrılır (6). *M.tuberculosis kompleks* içerisinde klasik olarak *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. mungi*, *M. pinnipedii* olmak üzere sekiz alt grup yer almaktadır (7).

M. tuberculosis için tek rezervuar insanlardır (8) ve dünya çapında TB olgularının %99' undan bu tür sorumludur. *Mycobacterium africanum*, özellikle Batı Afrika'da insan TB'ye neden olur ve vakaların %50'sinden sorumludur (9). *Mycobacterium canettii* Doğu Afrika'da insan TB'sinin çok nadir bir nedenidir. *M. bovis* sığırlarda hastalığa neden olur ve insanlara hayvan teması ve pastörize edilmemiş süt tüketimiyle bulaşır. *M. bovis* nadiren insandan insana geçebilir. *Mycobacterium caprae* başka bir sığır patojeni iken *Mycobacterium microti* kemirgenler için bir patojendir. Fok balıklarınının patojeni olan *Mycobacterium pinnipedii*' nin ise insanlarda zoonotik TB' ye neden olduğu bildirilmiştir (10).

M. tuberculosis aerobik, sporsuz, hareketsiz yüksek moleküler ağırlıklı lipitler içeren hücre duvarına sahip bir basildir, yavaş ürer. Jenerasyon zamanı 15-20 saattir, katı besiyerinde gözle görünür koloni oluşturmaları için 3-8 hafta geçmesi gerekir (11). Üremesi için optimal sıcaklık 37 °C'dir, besiyerinde ten rengi koloniler şeklinde görülürler. Niasin testi pozitifdir, nitrat redüksiyonu yaparlar. TB basilleri bakteriyolojik boyalarla boyanmaz. Hücre çeperinde yoğun bulunan yüksek moleküler ağırlıklı lipid nedeniyle asit ve alkole dirençli boyama yöntemleriyle boyanırlar (12). Yayımda basilin görülebilmesi için balgamın mililitresinde tahmini 10.000 mikroorganizma bulunması gereklidir (11).

Mikobakterilerin duvar yapısı oldukça karmaşık olmakla birlikte temelde diğer bakteriler gibidir. N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asitin polimeri olan peptidoglikan, iskeleti oluşturur. Mikobakterilerde daha spesifik olan, lipopolisakkarid

yan zincirlerdir. Lipopolisakkaridler, arabinoz ve galaktozdan oluşan dallı bir polisakkarid olan arabinogalakattan yapılmıştır. Arabinogalakattanların yan zincirlerindeki uç arabinose birimlerine mikolik asit olarak adlandırılan bir grup uzun zincirli yağ asitleri kovalent bağlarla bağlanırlar (13). *M. tuberculosis kompleks*'in duvar yapısı Şekil 1' de görülmektedir (14).



Şekil 1. *M. tuberculosis kompleks* hücre duvarı yapısı (14)

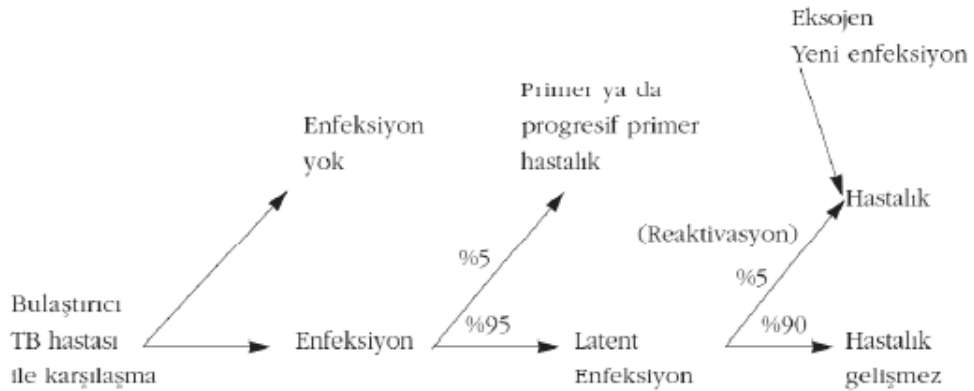
2.3. PATOGENEZ

Dünya nüfusunun dörtte biri MTB ile enfektedir. Ancak enfekte olan kişilerin %90'dan fazlasında hayatları boyunca etkili immünite sayesinde aktif hastalık tablosu ortaya çıkmaz. Bu bize TB hastalığında immünitenin önemini göstermektedir. TB immünopatogenezi; doğal immün yanıt ve kazanılmış immün yanıt olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir. Doğal immün yanıt; basilin makrofaj tarafından 'patern tanıma reseptörleri' ile tanınması, fagositozu, çeşitli gen ekspresyonları ve sitokinler aracılığı ile basile karşı ilk ortaya çıkan immün yanıtları içermektedir. Kazanılmış immün yanıt; doğal immünite tarafından toll like reseptörlerin aktivasyonu ile kontrol edilmektedir. Antijen spesifik T-hücreleri, özellikle CD4+ T-lenfositler ve Th1/Th2 dengesi, kazanılmış immün yanıtı belirlemektedir (15).

M.tuberculosis genellikle akciğer veya larinks TB'li hastaların öksürme ve konuşması ile ortama saçılan damlacıkların duyarlı kişilerce inhalasyonu ile bulaşır.

İnhale edilen basillerin çoğu üst hava yollarında tutulur, mukosilyer aktiviteyle dışarı atılır, az bir kısmı ise alveollere ulaşır. Alveollerde aktive olmamış alveolar makrofajlar tarafından tutulur. Makrofajların bakterisidal aktivitesi ile basilin virulansı arasındaki denge fagositozu takiben gelişecek olayları belirler. Burda dört olasılık vardır.

1. Konağın yanıtı etkilidir ve basil makrofaj içinde öldürülür ve enfeksiyon gelişmez.
2. Basil makrofaj içinde çoğalmaya başlar, fakat daha sonra gelişen immün yanıtla enfeksiyon kontrol altına alınır ve koruyucu immünite gelişir. Bu durum 'primer enfeksiyon' olarak bilinir. Kişide klinik ve radyolojik bulgular olmakla birlikte, tüberkülin deri testi (TDT) pozitifleşmesi söz konusudur.
3. Basiller primer enfeksiyonu takiben çoğalmaya devam eder ve primer TB meydana gelir, klinik hastalık ortaya çıkar.
4. Primer enfeksiyon sonrası meydana gelen kazeöz nekroz içinde canlı kalan basiller hayatın herhangi bir devresinde herhangi bir nedene bağlı olarak reaktive olabilir ve 'reaktivasyon TB'si ya da sekonder TB' olarak bilinen klinik tabloya neden olur (13). TB enfeksiyonu ve hastalığının gelişimi Şekil 2'de gösterilmiştir (16).



Şekil 2. TB enfeksiyonu ve hastalığının gelişimi (16)

2.4. KLİNİK TABLOLAR

2.4.1. Akciğer Tüberkülozu

Akciğer, TB'nin en sık tuttuğu organdır. Çocukluk çağı TB' si olan primer akciğer TB ya da erişkin TB'si olan sekonder (reenfeksiyon) TB'si şeklinde görülebilir.

Erişkin TB'sinde hastalığın başlangıç semptomları siliktir. Ateş, gece terlemesi, üşüme, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, öksürük, göğüs ağrısı ve balgam en sık görülen semptomlardır. Olguların %20'sinde bu semptomlar olmayabilir, ilerlemiş olguların yaklaşık %25'inde hemoptizi bildirilmektedir. Fizik muayene sıklıkla normal olmakla birlikte tutulan bölgede inspiryumda ve özellikle öksürme sonrası ral, obstrüksiyona bağlı ronküs duyulabilir. Akciğer radyografisi normal veya nonspesifik olabileceği gibi, radyografide artmış lineer dansiteli yama ya da yaygın konsolide alanlar ve kalın duvarlı hava-sıvı seviyesi olmayan kaviteler görülebilir. Genellikle akciğerin üst lop apikal ve posterior segmentleri veya alt lopların üst segmentleri tutulur. Kronik olgularda kalsifikasyon ve fibrozis görülür. Laboratuvar bulgularında normokrom normositer anemi, normal veya hafif artmış beyaz küre ve olguların %20'sinde monositoz bulunur (13).

2.4.2. Akciğer Dışı Tüberküloz

Akciğer dışı TB, ülkemiz 2015 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre %35.6 oranında görülmektedir (3). TB her organı tutabilmekle birlikte en sık görüldüğü organ tutulumları aşağıda belirtilmiştir (4).

2.4.2.1 Tüberküloz lenfadenit

Lenfadenit, akciğer dışı TB'nin en sık görülen şeklidir. Servikal bölge en sık lenfadenit tutulum yeri olup, skrofula olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca inguinal, aksiller, mezenterik, mediastinal ve intramamariyal tutulumlar olabilir (17). TB lenfadenit, bir veya daha fazla lenf nodu bölgesinde ağrısız şişlikle seyreder. Lenf nodu tutulumu primer TB' nin hematojen yayılımı veya tonsil ve adenoidlerden lokal yayılım ile olmaktadır. Başlangıçta lenf nodu hareketli ve komşu cilt normal olmakla birlikte zamanla lenf nodu sertleşir ve çevre dokuya fikse olur, ciltte inflamasyon

görülebilmektedir. TB lenfadenitli olgularda eşlik eden akciğer tutulumu %5-70 gibi oldukça geniş bir aralıktadır ve genellikle balgamda asidorezistan basil(ARB) ve mikobakteri kültürleri negatif olduğundan tanı için lenf nodundan iğne biyopsisi veya cerrahi eksizyon gerekmektedir(18, 19). Skrofula olgusu Şekil 3’ te görülmektedir (18).



Şekil 3. Servikal tüberküloz lenfadenit (skrofula)(18)

Terapötik lenf nodu eksizyonu olağan dışı durumlar haricinde endike değildir. Bazı uzmanlar tarafından kendiliğinden süpüre olabilecek ve fluktasyonlu büyük lenf düğümlerinin aspirasyonun yararlı olacağı bildirilmiştir. Bununla birlikte servikal lenfadenopatide uygulanan drenaj tekniklerinin, uzamış yara süpürasyonu ve skarlaşma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). TB tedavisi sırasında ölen mikobakterilere karşı immün reaksiyon oluşması nedeniyle etkilenmiş lenf nodları büyüyebilir ve/veya yeni lenf nodlarının ortaya çıkması şeklinde paradoks reaksiyon gelişebilir. Benzer bir durum, beraberinde antiretroviral tedavi başlanan HIV ile enfekte hastalarda, immün sistemin tekrar yapılanmasıyla da ortaya çıkabilmektedir. Bu durum hastaların takibinde göz önünde bulundurulmalıdır (17).

2.4.2.2.Miliyer/dissemine tüberküloz

Tüberküloz basillerinin yoğun hematojen yayılımla vücuda dağılması ve birçok organda çok sayıda granülom gelişmesi dissemine TB’ ye neden olur. Bu patern tüm TB olgularının %1-3’ünde görülebilir. Hastalık primer hastalığın yayılımı şeklinde veya tedavi edilmemiş olgularda yıllar sonra görülebilir. Miliyer hastalık AIDS’li pulmoner TB hastalarının %10’unda, akciğer dışı TB hastalarının %38’inde görülür. Basil, oksijenizasyonun iyi olduğu karaciğer, dalak, kemik iliği ve beyin gibi

organlara yerleşir. Miliyer TB özellikle altta yatan bir hastalığı olan veya immünesüpresif tedavi alan ileri yaştaki hastalarda giderek artan oranda görülmektedir. Fulminan hastalık durumunda septik şok, ARDS ve çoklu organ yetmezliği görülebilir (4).

2.4.2.3.Santral sinir sistemi tüberkülozu

En sık menenjit olmak üzere, intrakranial tüberküloz, spinal TB, araknoidit şeklinde tablolar görülebilir (17). En sık görülen semptomlar baş ağrısı(%89-92), ateş(%83-94), kusma(%26-53)' dir. Bunu terleme (%32-36), kilo kaybı (%32-36), iştahsızlık (%26-28), ekstremitelerde güçsüzlük (%5-25), görme bozuklukları/çift görme(%13-17) takip eder. Ense sertliği %81-87, bilinç değişikliği %66 olguda bildirilmiştir (21).

Tüberküloz menenjitin evreleri:

I. Evre (Prodromal irritasyon): Nonspesifik bulgular; ateş, kişilik değişiklikleri, baş ağrısı, konuşma bozukluğu, konfüzyon, halsizlik ve iştahsızlık gözlenir.

II. Evre (Kafa içi basınç artışı): Kuvvetli baş ağrısı, projektil kusma, epileptik nöbetler, Cheyne-Stokes solunumu görülür.

III. Evre (Terminal evre-Paralizi ve koma): Rijidite, kas hipertoniisi ile opistotonus, kranial sinir felçleri görülür. Hemiparazi olabilir.

BOS incelemesinde lökosit sayısı 10-1000 hücre/mm³ (lenfosit hakimiyetinde), protein 100-500 mg/dl, BOS/plazma glukoz oranı <%50 olarak saptanır (22). BOS Ziehl-Neelsen (EZN) boyasında ARB görülme sıklığı %10-90'dır (23). BOS'ta ARB görülebilmesi ve etkenin üretilebilmesi için alınan BOS miktarının altı ml'den fazla olması ve lomber ponksiyonların tekrarlanması önerilmektedir (24). BOS bulgularının normal olması menenjit tanısını dışlatmaz. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme(MRG) bulguları tanıyı desteklemede yardımcıdır. İntrakraniyal tek ya da birden fazla tüberküloz saptanabilir (16).

2.4.2.4.Plevra tüberkülozu

Plevra TB patogenezinin mikobakteriyel antijeninin plevral aralığa ulaşması ile oluşan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu sorumludur. Bu durum primer veya

reaktivasyon TB' si süresince oluşabilir ve en sık subplevral bir odağın rüptürü sonucu oluşmaktadır. Akciğer dışı TB' ler arasında ikinci sırada görülür. En sık semptom kuru vasıflı öksürük ve plöretik karakterde göğüs ağrısıdır. Akciğer grafisinde çoğunlukla tek taraflı, az-orta miktarda plevral sıvı ve parankimal lezyonlar da izlenebilir. Tanısı balgamda, plevra sıvısında veya plevra materyalinde TB basilinin veya plevrada granülomların gösterilmesiyle konulur (25). Plevra sıvısı çoğunlukla berrak ve saman rengindedir, eksüda özelliğindedir. Genellikle protein düzeyi 5 g/dl'nin, glukoz konsantrasyonu ise 60 mg/ dL'nin üzerindedir. Hücrel olarak lenfosit hakimiyeti vardır (26). 70 U/L'den büyük bir plevral adenozin deaminaz (ADA) değeri, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (27).

2.4.2.5. Perikard tüberkülozu

Genellikle MTB ile enfekte mediastinal veya hiler lenf bezinin perikard aralığına rüptürü sonucu TB perikardit gelişir. TB perikardit, mediastinal nodlar, akciğerler, omurga, sternum direk yayılımı veya milier yayılım sırasında görülebilir. Başlangıç ani veya sinsi olabilir. Göğüs ağrısı, dispne ve pretibial ödem gibi semptomlar görülebilir. Kardiyomegali, taşikardi, ateş, perikardial sürtünme sesi, pulsus paradoksus, dolgun boyun venleri saptanabilir (28). Perikardiyal efüzyon olguların %80'inde görülür. Genellikle sessizdir, hastalarda tamponat veya konstrüksiyon oluştuğunda semptomlar ortaya çıkar. Özellikle nonsteroid antiinflamatuarlara cevap vermeyen perikardiyal efüzyon ve uzun süreli ateş varlığında TB perikardit düşünülmelidir. Konstrüktif perikardit daha nadir ama en ciddi klinik formdur (29). Olguların %90'ında nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri olur (30). Perikard tüberkülozu şüphesi olan tüm hastalarda perikardiyosentez yapılmalıdır (31).

2.4.2.6.Kas-iskelet sistem tüberkülozu

Akciğer dışı TB'lerin % 10'unu oluşturmaktadır. Hematojen yolla ya da paravertebral lenf nodlarından doğrudan yayılım sonucu görülür. En sık spinal bölge, ikinci sıklıkta kalça tutulur. Spinal TB (Pott hastalığı veya TB spondilit) sıklıkla iki veya daha fazla komşu vertebra gövdesini tutar. Erişkinlerde alt torakal ve üst lumbal tutulum siktir. Hastalık ilerledikçe vertebra gövdesinde kollaps görülür ve kifozla (gibbus) sonuçlanır. Alt spinal bölge tutulumunda psoas absesi gelişebilir. Olguların

%10-47'sinde spinal deformite veya epidural abse nedeniyle nörolojik defisit gelişebilir. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi şeklinde konstitüsyonel semptomlar sık olur, ancak her hastada görülmez. BT ve MRG tanımı destekleyici yöntemlerdir. TB her eklemi tutmakla birlikte sıklıkla ağırlık taşıyan eklemleri özellikle kalça ve diz eklemine tutmaktadır. Sıklıkla tek eklem tutulmaktadır ancak multipl tutulum da olabilir. Yavaş ilerleyen eklem ağrısı, şişlik ve deformite ile karakterizedir (32, 33).

2.4.2.7. Genitoüriner sistem tüberkülozu

Genitoüriner TB genellikle hematogen yayılım sonucu gelişmektedir. Hastaların %40-75'inde beraberinde akciğer bulguları vardır. Genitoüriner sistem TB' de dizüri, hematüri, sık idarara çıkma ve yan ağrısı gibi lokal semptomlar ön plandadır. Renal tutulum sıklıkla tek taraflıdır. Kadınlarda renal tutulum olmaksızın genital tutulum daha sık görülür (34). Endosalpinklerde başlar; periton, endometrium, overler, serviks ve vajinaya yayılabilir. Endometriyum %50, overler %30, serviks %10 ve vajen %1 oranında tutulur. Hastalar en sık pelvik ağrı, menstrüel düzensizlik ve infertilite yakınmalarıyla başvurur (5).

Erkeklerde en sık ağrısız veya hafif ağrılı skrotal kitle olmakla birlikte prostatit, orşit, epididimit görülebilir. Renal ve genital TB'li hastaların %90'ından fazlasında idrar analizi anormaldir. Piyüri ve/veya hematüri saptanır. Steril piyüri saptandığında tüberküloz yönünden araştırılması gerekir. Üç gün üst üste sabah ilk idrar örneğinin alınması, MTB basilini görme ve üretme olasılığını artırır (34).

2.4.2.8. Gastrointestinal sistem tüberkülozu

Enfekte balgamın yutulması, hematogen yol, enfekte lenf nodlarından lenfatikler yolu ve komşu organlardan direkt yayılım ile oluşmaktadır. En sık ileoçekal bölgede görülür. Sıklık sırasına göre kolon, jejunum, apendiks, duodenum, mide, özofagus, sigmoid kolon ve rektum tutulur.

İntestinal TB üç kategoriye ayrılır:

1. Ülseratif form (%60): Çok sayıda yüzeysel ülser görülür.

2. Hipertrofik form (%10): Skar, fibrozis ve kanseri taklit eden kitle lezyonları görülür.
3. Ülserohipertrofik form (%30): İleoçekal kapak etrafında inflamatuvar kitle, mukozal ülserler ve skar oluşumuyla kalınlaşmış barsak duvarı görülür.

Karın ağrısı, ateş, kilo kaybı, ishal, kabızlık, ishal-kabızlık atakları, gece terlemesi, iştahsızlık ve halsizlik en sık rastlanan semptomlardır (35). Tanı genellikle kolonoskopi ile konur (5).

Karaciğer tutulumunda, basil karaciğere hepatik arter (miliyer formda), portal ven (özellikle eşlik eden gastrointestinal TB varlığında) veya lenfatikler aracılığıyla ulaşır. Genellikle asemptomatiktir. En sık semptomu karın ağrısı, diğer semptomlar ise ateş ve kilo kaybıdır. Fizik muayenede hastaların yarısından çoğunda hepatomegali, üçte birinde splenomegali bulunur. Karaciğer hastaların yarısında nodülerdir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk tek başına anlam taşımaz. Sarılığı olan hastalarda sıklıkla yükselebilir. Görüntüleme yöntemleri tüberküloz veya tüberküler abse tanısı koymada yardımcıdır. Karaciğer TB üç şekilde görülür.

a) En sık görülen formu pulmoner veya miliyer TB' de görülen yaygın karaciğer tutulumudur. Pulmoner TB' den ölen hastaların %50-80'inde görülür. Karaciğerdeki yaygın infiltrasyona rağmen semptom ve bulgu olmaz.

b) Tespit edilebilir pulmoner tutulum olmaksızın yaygın karaciğer infiltrasyonudur. (granüloamatöz hepatitis). Açıklanamayan ateş, bazılarında hafif sarılık, hepatomegali bulunabilir.

c) Nadir görülen formu lokal hepatik TB'dir. Tek veya çok sayıda nodüller, tüberküloz veya abse görülebilir. Büyümüş lenf nodlarının basısına veya duktal epiteldeki TB hasarı ile gelişen inflamatuvar striktürlere bağlı olarak sarılık olabilir (5, 36).

2.4.2.9.Periton tüberkülozu

Periton TB, komşuluk yoluyla veya miliyer TB sırasında ortaya çıkar. Ateş, karın ağrısı ve kilo kaybı semptomları ön plandadır. Seröz ve plastik tip olmak üzere iki şekilde görülür. Seröz tip asitle ortaya çıkar, eş zamanlı peritonit bulguları bulunabilir veya bulunmayabilir. Daha nadir görülen plastik tipte abdominal kitle

vardır. Başlangıcı sinsi olabilir ancak bakteriyel peritoniti düşündürülen semptomlar da görülebilir. Periton sıvısı eksüda niteliğinde, hücre sayısı 500-2000/mm³ olup lenfosit hakimiyetindedir. Asit sıvısındaki artmış ADA düzeyinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Polimeraz zincir reaksiyon (PZR) tanıda yardımcıdır (5).

2.4.2.10.Deri tüberkülozu

Çeşitli klinik şekiller tanımlanmıştır. Daha önce MTB ile karşılaşmış hastalarda yaygın deri lezyonları veya TB şankırı oluşur. Duyarlı hale gelmiş hastalarda ise lupus vulgaris veya TB verrukoza kütis gelişir. TB'ye bağlı gelişen diğer lezyonlar arasında liken skofulosorum, papülonekrotik tüberküloid, eritema induratum ve eritema nodozum yer alır. Deri TB'nin en fazla görülen formlarından biri lupus vulgaristir (4). Ülkemizden yapılan bir çalışmada 10 yıl içerisinde eritema nodozum tanısıyla izlenen 50 hasta değerlendirilmiş ve primer TB enfeksiyonu %20 oranı ile etiyolojiden en fazla sorumlu neden olarak rapor edilmiştir (37). Kesin tanı biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ve kültürü ile konulur (38).

2.4.2.11.Diğer organ tüberkülozları

M.tuberculosis yumuşak damak, tonsil, dil, larenks, kulak, göz, meme, adrenal bez, torakal ve abdominal aortada da görülür. Adrenal bez tutulumu sonrası Addison hastalığı gelişebilir (5).

2.5.TANI

Tüberküloz tanısı için birçok laboratuvar yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin kendi içinde avantaj ve dezavantajları vardır. MTB izolasyonunda kültür altın standart olarak kabul edilmektedir. Tüm örneklerin katı bir besiyerine Löwenstein – Jensen (LJ) aynı zamanda broth kültür besiyerine de ekilmesi önerilmektedir. Özellikle katı besiyerleri (yumurta bazlı ortamdaki LJ veya agar bazlı ortamdaki Middlebrook) 10-100 organizma/ml saptayabilmesi ile avantaj sağlar. Koloni morfolojisini gösterir, karışık enfeksiyonu saptayabilir, tür izolasyonu ve duyarlılık testlerinde kullanılabilir. Tanıda konvansiyonel laboratuvar yaklaşımı, katı besiyerinde üreyen kolonilerin fenotipik tanımlanması ve ardından birtakım biyokimyasal testleri içerir. Bu süreç çok zaman alıcıdır ve 3-8 haftalık süre gerektirir. Sıvı besiyerleri, katı besiyerlerine benzer duyarlılık ve özgüllüktedir. Otomatize

sistemlerin iş gücünü azaltması ve 7-21 günde üremenin saptanması (katı besiyerlerine göre daha hızlı) avantajdır. Ancak koloni morfolojisini gösterememesi, karışık kültürlerin saptanamaması dezavantajdır. Bu nedenle MTB' nin hızlı tanımlanması için fenotipik ve moleküler analizlerin kombine kullanılması önerilmektedir (5, 12).

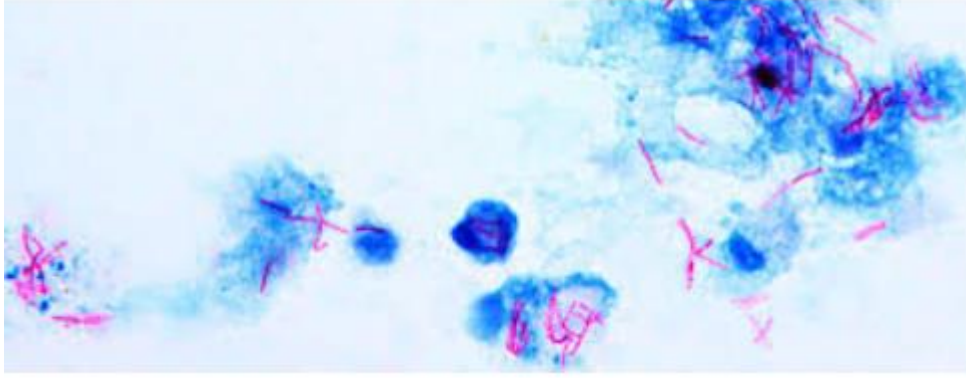
2.5.1.Aside Rezistan Boyama (ARB)

Günümüzde MTB enfeksiyonunun tanısına yönelik çok yeni ve çeşitli yöntemler geliştirilmiş olmakla birlikte, direkt mikroskopik inceleme hala hızlı, ucuz ve ilk başvuru olan yöntem olmaya devam etmektedir. İki tip ARB boyama yaygın olarak kullanılır.

1. Fluorokrom boyama: auramin , rodamin
2. Karbolfuksin boyama: fenol (karbolik asit) ile fuksin karışımı
 - a.Ziehl–Neelsen
 - b. Kinyoun

Karbolfuksin ve auramin boyaları, mikobakteriyel hücre duvarındaki mikolik asitlere bağlanarak işlev görür. Bu boyamalardaki temel prensip, bakterinin ilk aldığı boyayı, asit-alkol dekolorizasyonuna rağmen bırakmamasıdır. Klinik örneklerde standart boyanma yöntemi Ziehl-Neelsen boyamadır. Diğer boyama yöntemi olan fenolik auramin veya auramin-rodamin ile fluorokrom daha hızlı ve duyarlı bir yöntemdir.

Materyal lama yayıldıktan kuruduktan sonra alev ile tespit edilir. Üzeri karbolfuksin boyası ile kaplanır, buhar çıkıncaya kadar boyanın kaynamamasına dikkat edilerek 3-5 dk kadar ısıtılır. Preparatın soğuması beklendikten sonra boya dökülerek su ile yıkanır. Asit-alkol ile 2 dk dekolarizasyon yapıldıktan sonra tekrar su ile yıkanır. Metilen mavisi dökülerek 1-2 dk beklenir. Boya dökülüp su ile yıkandıktan ve kurutulduktan sonra immersiyon yağıyla 100x objektifte incelenir. Mavi zeminde kırmızı basiller aranır (12). Yaymanın ARB yönünden incelemesinde mikroskopta en az 100-300 alan taranmalıdır (39).



Şekil 4. Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) boyamasında *M. tuberculosis*

2.5.2.Kültür Yöntemleri

Mikobakterilerin üretilmesi için üç tip yöntem kullanılabilir:

- 1.Katı yumurta bazlı (örneğin, LJ),
- 2.Katı agar bazlı (örn., Middlebrook 7H11) ve
- 3.Sıvı broth (örn., Middlebrook 7H12).

Kültürler LJ besiyerine ekim yapıldığında 3-8 haftada, sıvı broth besiyerlerinde ise 1-3 haftada sonuçlanmaktadır (12). Ayrıca hızlı kültür sistemleri geliştirilmiştir. Örneğin Middlebrook 7H9 ya da otomatize hızlı kültür sistemlerinden Mycobacterium growth indicator tube (MGİT) 960 sistemi, Bactec 460 TB sistemi, Bactec900 MB sistemi, MB / BACT Myco ESP 2 sistemi gibi sistemler sayılabilir. MGİT sisteminde radyoaktif madde kullanılmaması tüm işlemlerin otomatik yapılması, tiplendirme ve duyarlılık testlerinin yapılması avantajdır (13). Bactec 460 TB sistemi ve MGİT 960 sistemi fenotipik duyarlılık yöntemleridir. MTB üretilmesinde Bactec 460 TB, konvansiyonel katı kültür ortamı ile karşılaştırıldığında daha etkin olduğu görülmüştür. Çapraz kontaminasyona neden olması ve radyoaktif olma potansiyeline sahip maddelerin kullanımı dezavantajdır. Bactec 9000MB MYCO/F, Bactec MGIT960, MB/BacT, ESP Mice, MB Redox VE KRD 'NicheB', bifazik Septi-check AFB otomatize hızlı kültür sistemleridir. Bunların çoğu, kültür ortamında bakteri metabolizması sonucu ortaya çıkan çeşitli gazların (O₂, CO₂) hassas sensörlerle tespiti

prensibine dayanır ve üremeyi klasik yöntemlere kıyasla çok daha kısa sürede (1 hafta) saptarlar.

M. tuberculosis'in ilaç duyarlılığını belirlemek için rutin laboratuvarında sıklıkla bazı otomatize duyarlılık test yöntemleri kullanılmaktadır. Altın standart kabul edilen agar proporsiyon yöntemlerinin uygulaması oldukça zahmetlidir. Birinci seçenek ilaçlardan (izoniyazid, streptomisin, etambutol, rifampisin) birini içeren modifiye 7H12 besiyerinde, ilaç varlığında, mikobakteri üremesinin inhibe olup olmadığı, bakteri üremesi sonucu oluşan CO₂ miktarının kantitatif olarak ölçülerek, ilaçsız besiyerindeki üreme sonucu ortaya çıkan CO₂ miktarı ile karşılaştırılması sonucu saptanır (7). MGİT kan ve idrar dışındaki tüm örnek tiplerinin kültüründe kullanılabilir (12).

2.5.3. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

Hızlı bir şekilde TB basilini saptamaya yarayan testlerdir. Hedef nükleik asit dizilimlerini amplifiye ederek yüksek özgüllükle MTB'leri tespit ederler. Duyarlılık ile özgüllüklerinin çok değişkenlik göstermesi bu testlerin klinik kullanımını büyük oranda engellemektedir. Duyarlılıkları kültürden daha azdır, bu nedenle negatif bir sonuç TB tanısını dışlatmaz, yanlış pozitif sonuçlar da mümkündür. İzole edilen bakterilerde tip tayininde ya da direnç tayininde faydalı olabilirler (40). Yaşayan ve ölü organizma arasında ayırım yapamaz (4).

Tüberkülozun hızlı tanısı amacıyla bugüne değin nükleik asit bazlı bir çok ticari test kiti geliştirilmiştir. Amplifikasyon bazlı moleküler yöntemler arasında PZR, reverse transkriptaz PZR, ligaz zincir reaksiyonu (LCR), 'strand displacement' amplifikasyon sayılabilir. Amplifikasyon bazlı yöntemlerin duyarlılıkları, özgüllüklerine kıyasla nispeten düşüktür. Test edilem klinik örnekte basilin homojen olarak dağılmaması, nükleik asit ekstraksiyonunun yeterli olmaması ya da ortamda amplifikasyonu inhibe eden bir faktörün bulunması testin duyarlılığını azaltan başlıca faktörlerdendir. Özgüllüklerini etkileyen ve yalancı pozitifliğe yol açan esas faktör ise klinik örneğin kontaminasyonudur. Son yıllarda rutin laboratuvarında yaygın olarak kullanılmaya başlanan DSÖ'nün de önerdiği 100 dakika içinde sonuç veren GeneXpert MTB/ RIF duyarlılık ve özgüllükte kültüre yaklaşan oranlarda MTB' nin

saptanması için kullanılan otomatik moleküler bir testtir (7, 40). Bu testin duyarlılığı ARB ve kültür pozitif olgularda %99,8, ARB negatif kültür pozitif olgularda %90,2 olarak tespit edilmiştir (7). Aynı zamanda RIF direncini de saptar. Bu test solunumsal olmayan örneklerde de kullanılabilir. Kültürle karşılaştırıldığında yaklaşık %70 duyarlılığa sahiptir. akciğer dışı TB tanısında rolünü tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (5, 12). Nükleik asit amplifikasyon testleri, TB tanısında tamamlayıcı testlerdir. Tanıda klinik değerlendirme, EZN boyama ve kültürün yerini alamaz (41).

2.5.4. Tüberkülin Deri Testi

Tüberkülin deri testi pozitifliği geçirilmiş veya mevcut enfeksiyonu gösterir. Test için 5 tüberkülin ünitesi veya 0,1 ml ön kol iç yüzüne intradermal olarak uygulanır. 48-72 saat sonra oluşan endurasyonun çapı ölçülerek değerlendirilir. Etkenin alınmasından 8-12 hafta sonra pozitifleşir. Yalancı pozitifliğe atipik mikobakteri enfeksiyonları veya BCG aşılması yol açmaktadır (42). Aktif TB' li hastalarda tüberkülin deri testi %25'e varan oranlarda yalancı negatif olabilir. Özellikle miliyer, TB ve TB menenjit gibi TB' nin ağır formlarında hastalığın kendisi genel durum bozukluğu yaparak negatif sonuçlara neden olur ve hastalık tedavi edildiğinde TDT pozitif hale gelir. Ayrıca protein malnütrisyonu olanlarda, viral enfeksiyonlarda, sarkoidozda, Hodgkin lenfomada, kortikosteroid tedavi almakta olanlarda ya da testin yanlış yapılma veya okumadaki hatalara bağlı da yalancı negatiflik görülebilir. Ülkemizde TDT testi değerlendirilme kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir (16).

Tablo 3. Ülkemizde TDT testi değerlendirilme kriterleri (16)

BCG'lilerde	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-14mm*	BCG'ye veya TDM'lere bağlı olabilir.
≥15mm	Pozitif kabul edilir.
BCG'sizlerde	
0-5mm*	Negatif kabul edilir.
6-9mm*	TDM'lere bağlı olabilir.
≥10mm	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde** ≥ 5mm pozitif kabul edilir.	

* TDT yanıtı BCG'lilerde 1-14, BCG'sizlerde 1-9 mm arasında olan kişilere 1-4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya göre değerlendirilir. Booster etki olarak adlandırılan bu uygulama temaslı muayenesinde kullanılmaz

** Bağışıklığı baskılanmış kişiler: HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde ≥15 mg prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir] ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelial sistem malignitesi olanlar

2.5.6. İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST)

İnterferon gama salgınım testleri ile MTB antijenlerine yanıt olarak oluşan IFN- γ salgınımı ölçülerek kişinin enfekte olup olmadığı anlaşılır. Bu testler latent TB enfeksiyonu tanısı, temaslı taraması, göçmenlerde TB enfeksiyonunun taranması ve sağlık çalışanlarında TB enfeksiyonunun taranması gibi amaçlarla kullanılabilir. Bu testlerde kullanılan antijenler erken salınan antijenik hedef-6 ve kültür filtrat proteini-10'dur. MTB' de bulunur, fakat BCG suşlarında ve TB dışı mikobakterilerin çoğunda bulunmaz.

QuantiFERON-TB Gold In Tube test(QFT-GIT) ve T-SPOT.TB test (T-Spot) şeklinde iki test bulunur. TDT, QFT-GIT ve T-Spot'un duyarlılığı sırasıyla %95, %84

ve %91 bulunmuştur. Bu testlerin özgüllükleri karşılaştırıldığında QFT-GIT ile TDT'nin sırası ile %99 ve %85 özgül olduğu; T-Spot ile TDT'nin sırasıyla %88 ve %86 özgül oldukları görülmektedir. Ülkemizde TDT yapılması sürdürülmelidir. İGST'nin TDT negatif olan (booster ile) ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünülen bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerde yapılması önerilir (16).

2.6. TEDAVİ

Tüberküloz tedavisinde amaç; TB basillerini hızla azaltmak, edinsel ilaç direnci gelişmesini ve nöksleri önlemek için sterilizasyonu sağlamaktır (43).

Erken bakterisidal aktivitenin sağlanmasında en etkiliden başlanarak ilaçlar sıralanırsa izoniyazid(İNH), etambutol(ETM), rifampisin(RIF), streptomisin(S), pirazinamid(PRZ); ilaç direncini önlemede ise İNH, RIF, S, ETM, PRZ ve sterilizasyonda ise RIF, PRZ, İNH, S, ETM şeklinde sıralanabilir. En etkili ve en kısa süreli tedavi seçilmesi, basillerin duyarlı olduğu kombine ilaçların kullanılması, ilaçların düzenli ve yeterli sürede alınması temel ilkelerdir. Tedavide birinci seçenek TB ilaçları ve dozları tablo 4' de gösterilmiştir (16).

Tablo 4 . Birinci seçenek TB ilaçlarının dozları (16)

	Günlük doz		
	Erişkin	Çocuk	Maksimum
	mg/dl	mg/kg	mg
İzoniyazid	5 (4-6)	10-15	300mg
Rifampisin	10 (8-15)	10-15	600
Pirazinamid	25 (20-30)	15-30	2000
Morfozinamid¹	40	25-45	3000
Etambutol	20 (15-20)	15-20	1500
Streptomisin²	15 (12-18)	15-30	1000

1.Morfozinamid ile pirazinamidin dozları birbirlerinden farklıdır. Morfozinamid dozu pirazinamidin 1,5-2 katı olarak hesaplanır.

2. Streptomisinin dozu, 60 yaşından büyük hastalarda günlük 10mg/kg (maksimum 500-750mg)'dir.

İkinci seçenek ilaçlar, birinci seçenek ilaçlardan daha az etkili ve/veya daha toksiktir. Bunlar, etyonamid, sikloserin, terizidon, amikasin, kanamisin, kapreomisin, thiasetazon, ofloksasin, moksifloksasin ve levofloksasin ve para-aminosalisilik asit (PAS)'tir. Üçüncü seçenek ilaçlar ise sadece extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB)'de kullanılır. Bunlar da amoksisilin-klavulanat, klaritromisin, klofazimin ve linezolid' tir (5, 16).

Başlangıç dönemi: Hızlı çoğalan basillere karşı bakterisidal aktivite gösteren ve direnç gelişimini önleyici dört ilaçtan oluşan tedavi (nüks ve tedaviyi terkten dönenlerde beş ilaç) seçilir. Genellikle yeni olgularda iki ay, nüks ve terkten dönen olgularda üç aydır. Bu dönemde tedavi bırakılırsa, tedavi başarısızlığı olabilir ve ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir.

İdame dönemi: Zaman zaman aktivasyon gösteren ve aralıklı çoğalan basillere yönelik ikili tedavi verilir. Yeni olgularda genellikle dört ay, nüks ve terkten dönen olgularda 5 ay sürer. Bu dönemde tedavi terkedilirse, nüks görülebilir ve genellikle basil ilaçlara duyarlıdır. TB olgu tanımlarına göre erişkin hastalar için önerilen tedavi şeması tablo 5'da gösterilmiştir (16).

Tablo 5. TB Olgu Tanımlarına Göre Erişkin Hastalar İçin Önerilen Tedavi Şeması (16)

Olgu tanımı	Başlangıç dönemi	İdame dönemi
Yeni olgu	2 ay HRZE	4 ay HR
Tedaviyi terkten dönen olgu, Nüks olgu	2 ay HRZES 1 ay HRZE	5 ay HRE
Tedavi başarısızlığından gelen olgu, Kronik olgu	Dirençli TB tedavisi yapan bir merkezde ikinci seçenek ilaçlarla tedavi edilir.	

H: İzonyazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E: Etambutol

2.6.1.Tedavide Steroid Kullanımı

Tüberküloz menenjitli hastalarda antitüberküloz tedavi ile birlikte kortikosteroidlerin kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastalara deksametazon veya prednizolon 6-8 hafta süreyle önerilmektedir (20). Kortikosteroidler daha önce perikardiyal TB' de tavsiye edilmişken, son çalışmalarda kardiyak tamponad veya konstriktif perikarditte mortalite açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle rutin kullanım önerilmemektedir. Bununla birlikte, yaygın perikardiyal efüzyonu, perikardiyal sıvıda enflamatuar hücre düzeyleri yüksek, erken dönemde konstrüksiyon belirtileri olan hastalar gibi enflamatuar komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalarda kortikosteroidlerin seçici kullanımı uygun olabilir (44). Bazı uzmanlar, dissemine TB' den kaynaklanan adrenal yetmezlik ve şiddetli solunum yetmezliğinde kortikosteroidin endike olduğunu düşünmektedir (45). Ancak miliyer TB' li hastalarda adjuvan kortikosteroid tedavisinin rolü hala belirsizliğini korumaktadır (46).

2.7.ANTİ-TÜBERKÜLOZ İLAÇLARA KARŞI GELİŞEN YAN ETKİLER

En sık görülen yan etkiler bulantı kusma şeklinde olan gastrointestinal(GİS) yakınmaları ve deride görülen makülopapüler döküntülerdir. Daha az sıklıkla vestibüler etkiler ve hepatotoksisiteye rastlanmaktadır. Genellikle tedavinin ilk üç ayında görülmektedir (16).

2.7.1.Minör Yan Etkiler

Hepatotoksisite dışı nedenlerle oluşan karın ağrısı, bulantı ya da iştahsızlık, deri reaksiyonları, periferik nöropati, artralji, grip-benzeri tablo, vücut sıvılarının kırmızı/turuncu olması, peroral uyuşukluk gibi yan etkilerdir (16).

2.7.1.1Gastrointestinal yan etkiler

Özellikle tedavi başlangıcında bulantı kusma, iştahsızlık, karın ağrısı gibi yakınmalar sıktır. Bunları azaltmak için, ilaçlar yatmadan önce alınabilir. Hepatotoksisite ile ilişkili olmayan GİS yakınmaları antasitlerle ve proton pompa inhibitörleri ile kontrol edilebilir (20).

2.7.1.2. Deri reaksiyonları

Tüm TB ilaçları deri reaksiyonlarına neden olabilir. İNH ve RIF' e bağlı eksfoliyatif dermatit dışında kalan deri reaksiyonları genellikle antihistaminiklerle geçebilir. Peteşiyal döküntü varlığında RIF' e bağlı trombositopeni olasılığı düşünülmelidir (16, 20).

2.7.1.3.Periferik nöropati

Ayaklarda yanma hissi, eldiven ve çorap tarzı uyuşukluk şeklinde görülebilen nörolojik reaksiyonlar izoniyazide bağlıdır ve günde 10-50 mg B6 vitamininin (piridoksin) tedaviye eklenmesi ile önlenir. DM, malabsorpsiyonu, kronik böbrek yetmezliği (KBY), yetersiz beslenmesi olan hastalara ve gebelere İNH ile birlikte rutin olarak B6 vitamininin kullanılması önerilir. Yüksek doz (>50mg) B6 vitamini İNH' nin kompetitif antagonistidir ve etkisini azaltır (47).

2.7.1.4.Artralji

Pirazinamide bağlı eklem yakınmalarıdır. Genellikle hafiftir ve kendi kendine geçer. Semptomatik tedaviye (aspirin, vd.) iyi yanıt verir (16).

2.7.1.5.Ürik asit yükselmesi

Pirazinamide bağlı olarak gelişir. Ciddi semptomu olan hastalarda antienflamatuvar verilebilir. Asemptomatik hiperürisemide allopürinol verilmesi gerekmez. Nadiren allopürinol tedavisi gereken gut tablosu görülür (16).

2.7.1.6.Grip benzeri tablo

Rifampisine bağlı grip-benzeri tablo, genellikle intermittan tedavi ile olur. Ateş, titreme, başağrısı, başdönmesi, kemik ağrısı en çok üç ile altıncı aylar arasında görülür. RIF alımından bir -iki saat sonra başlayıp, sekiz saate kadar sürebilir

2.7.1.7.Vücut sıvılarının kırmızı/turuncu olması

Rifampisine bağlıdır; gözyaşı, tükürük, balgam, ter, idrarı boyar, lensleri de boyayabilir. Vücut sıvılarının kırmızı/turuncu olması tehlikesizdir, fakat hastaya önceden anlatılması gerekir.

2.7.1.8.Peroral uyuşukluk

Streptomisine bağılı görülebilir (16).

2.7.2.Majör Yan Etkiler

Hipersensitivite reaksiyonları, hepatotoksisite, görme bozukluğu, baş dönmesi ve işitme kaybı, hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliğı, şok ve trombositopenik purpura gibi yan etkilerdir (16).

2.7.2.1.Hipersensitivite reaksiyonları

Lokal ya da sistemik olarak görülebilir. En sık streptomisin, para-amino salisilik asit ve thiasetazon sorumlu bulunmuştur. RIF ve PRZ ile de olabilir. En sık görülen bulgular deri döküntüsü ve ateştir. Döküntü genellikle eritematöz ve kaşıntılıdır, maküler ya da papüler olabilir. Ekstremitelerden çok gövdeyi tutar. Jeneralize reaksiyonlarda, periorbital şişlik, konjunktivit, titreme, halsizlik, kusma, eklemlerde ağrı, baş ağrısı, yaygın lenfadenopati, albüminüri, hepatosplenomegali ve seyrek olarak geçici sarılık görülür. Yaygın eritematöz döküntü görülünce hastaya verilen bütün ilaçlar kesilir. Sorumlu ilaç/ilaçlar deri testleri ile ya da ilaç denemeleri ile belirlenir. Tek tek ilaçlar kullanılarak sorumlu ilaç bulunmaya çalışılır ve hastaya alerjik olmayan yeni bir tedavi başlanır. Ciddi reaksiyonların kontrolü için antihistaminikler ve sistemik kortikosteroid kullanımı gerekebilir (16, 48). Trombosit sayısı düşük ise, RIF kalıcı durdurulur ve kesin iyileşme olana kadar trombosit sayısı yakından izlenir. Ateş ve/veya müköz membran tutulumu; Stevens Johnson sendromu, TEN(toksik epidermal nekrozis), DRESS(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) veya ilaç hipersensitivite sendromunu düşündürür.

Döküntü önemli ölçüde düzeldiğinde, ilaçlar 2-3 günlük aralıklarla tek tek başlatılabilir (49). Bir hastanın aşırı duyarlı olduğı bir ilaç tekrar verilirse tek bir dozla bile hipersensitivite reaksiyonu görülebilir. Hipersensitivite gelişen bir hastaya daha fazla dozda aynı ilaç verilirse nadiren anaflaktik şok gelişebilir (16). TB ilaçlarına

karşı gelişen cilt ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında sorumlu ilacı saptamak için uygulanan yaklaşım Tablo 6’de gösterilmiştir.

Tablo 6. TB İlaçlarına Karşı Gelişen Cilt ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sorumlu İlacı Saptamak İçin Uygulanan Yaklaşım (16)

Gün	İlaç ve dozu
1	İNH 50 mg
2	İNH 300 mg
3	2. gün rejimi+ RIF 150 mg
4	2. gün rejimi+ RIF 300 mg
5	2. gün rejimi+ RIF 600 mg
6	5. gün rejimi + PRZ 250 mg
7	5. gün rejimi + PRZ 500 mg
8	5. gün rejimi + PRZ 2000 mg
9	8. gün rejimi + ETM 250 mg
10	8. gün rejimi + ETM 500 mg
11	8. gün rejimi + ETM 1500 mg
12	İNH+RIF+ETM+PRZ(tam doz)

2.7.2.2.Hepatotoksisite

Birinci basamak ilaçlarla tedavi sırasında en sık görülen ciddi yan etkidir. Karaciğere en çok toksik olan ilaçlar İNH, PRZ ve RIF’ tir. İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, sarılık görülebilir. Hastanede tedavi edilmesi önerilir. ALT düzeyi hepatit semptomuyla beraber üst limitin ≥ 3 katı veya semptom yokluğunda ≥ 5 katlık artış göstermesi ya da bilirubin değerinin $>1,5$ mg/dl olması durumunda hepatotoksik ilaçlar acilen kesilmeli ve hasta yakın takip edilmelidir (16, 50). ALT normal değerlere ya da normalin iki katının altına düşünce aynı ilaçlara aynı dozlarla tekrar başlanır. İkinci kez ilaca bağlı hepatotoksisite görülen hastalarda, tedavi için üç ayrı öneri sunulmuştur.

a) Karaciğer fonksiyonları normale dönünce ETM, S başlanır, İNH artan dozlarda (100, 200, 300mg) iki gün aralarla artırılarak ve 2 günde bir karaciğer fonksiyon

takibi ile verilir. Karaciğer fonksiyonları normale RIF (150, 300, 600mg) 2 günlük aralarla artırılarak eklenir.

b) Karaciğer fonksiyonları normale dönünce ETM başlanır. İNH artan dozlarda (100, 200, 300mg) 2 gün aralarla artırılarak ve 2 günde bir karaciğer fonksiyon takibiyle verilir. Karaciğer fonksiyonları normale RIF (150, 300, 600mg) 2 günlük aralarla artırılarak eklenir. PRZ (500, 1000, 1500mg) 2 günlük aralarla artırılarak eklenir.

c) Hepatotoksik olmayan bir tedavi (ETM, S, ofloksasin, sikloserin) başlanıp transaminazlar ve bilirubin normale dönünce İNH ve RIF tek tek ve sırayla tam doz eklenebilir (16).

2.7.2.3.Optik nörit

Etambutole bağlı olabilir. ETM ilişkili görme bozukluğu riski %2.25'tir (51). Genellikle tedavi başlangıcından bir ay geçtikten sonra görülür. Bazal görme keskinliği (Snellen testi) ve renk körlüğü testleri yapılması, sonrasında etambutol kullanırken her ay renk körlüğü testlerinin tekrarı önerilir. Kalıcı defisitleri önlemek için, visual anormallikler bulunursa etambutol hemen kesilir. ETM kesilmesinden sonra görme düzelmiyorsa, optik nöritin nadir nedeni olan İNH' nin de kesilmesi önerilmektedir (20).

2.7.2.4.İlaç ateşi

İlaç ateşinde, TB gibi diğer ateş nedenleri (ateş 2 ay veya daha uzun süre tedaviye rağmen devam edebilir); özellikle HIV ile enfekte hastalarda paradoksik reaksiyon; ve süperinfeksiyon dışlanmalıdır (52-54). İlaç ateşı olan hastaların genellikle 39 ° C'de bile genel durumları iyidir. İlacın kesilmesiyle genellikle 24 saat içinde ateş düşer. Daha sonra ilaçlar 2-3 gün ara ile tekrar başlatılır (20).

2.7.2.5.Baş dönmesi, işitme kaybı

Streptomisine bağlı gelişen vestibüler hasar ile olabilir. Yaşlı hastalarda çok fazladır. Bu yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemede ilaç dozunun doğru alınması ve

tedavi süresi önemlidir. İlacı kesip bir kulak burun boğaz hastalıkları uzmanına danışılmalıdır.

2.7.2.6.Diğer

Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositopenik purpura RIF' e bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu ciddi reaksiyonların görülmesi durumunda RIF kesilir ve bir daha verilmez (16).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 HASTA ÖZELLİKLERİ VE HASTALARIN ARAŞTIRMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yapıldı. 1 Ocak 2011 ile 1 Haziran 2018 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde akciğer ve akciğer dışı TB tanısı alan, yatırılarak takip ve tedavi edilen ≥ 18 yaş hastalar dahil edildi. Poliklinikten tedavisi başlanıp takip edilen ve < 18 yaş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterlere uyan hastaların verileri retrospektif olarak irdelendi. Bilgisine ulaşılamayan veriler istatistiksel analizde değerlendirmeye alınmadı. Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. (HNEAH-KAEK2017/KK/126)

3.2 KULLANILAN GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için olgu formu hazırlandı. Hastalara ait klinik ve laboratuvar bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sistem kayıtlarından ulaşıldı. Elde edilen veriler hazırlanan olgu formlarına kaydedildi. Ulaşılamayan hasta verileri ise boş bırakıldı.

Olgu rapor formlarına hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları (kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık (KVH), KBY, diabetes mellitus (DM), malignite, kollajen doku hastalığı), TB geçirme öyküsü, ailede TB öyküsü, eş zamanlı ilaç kullanımı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, allerji öyküsü, semptomları, fizik muayene bulguları, TB klinik formu kaydedildi. Ayrıca hastaların başvuru anında bakılan tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ALT, AST, kreatinin, albümin, total protein, ürik asit değerleri irdelendi. Hastaların

TDT, mikrobiyolojik (yaymada ARB, mikobakteri kültürü ve mikobakteri PZR) ve histopatolojik sonuçları incelendi.

Uygulanan antitüberküloz tedavi, tedavi sırasında yan etki gelişip gelişmediği, geliştirse minör yan etki (ürik asit yüksekliği, GIS yakınmaları, hafif deri reaksiyonları) ve majör yan etki (hepatotoksisite, hipersensitivite reaksiyonu, optik nörit, akut böbrek yetmezliği) olmasına göre gruplandırılarak kaydedildi. Semptomatik destek tedaviyle gerileyen hafif yan etkiler minör, ilaç kesilmesini gerektirecek şiddetli yan etkiler majör olarak kabul edildi. Ürik asit yüksekliği için serumda ürik asit düzeyinin >8 mg/dl olması; hepatotoksisite için ise ALT düzeyi hepatit semptomu olanda üst limitin ≥ 3 katı veya semptom yokluğunda ≥ 5 katlık artış göstermesi ya da bilirubin değerinin $>1,5$ mg/dl olması kabul edildi (17). Hipoalbuminemi serumda albümin düzeyinin <3.5 g/dl ve anemi ise hemogloblin düzeyinin ≤ 12 g/dl olması olarak tanımlandı. Hipersensitivite reaksiyonu ise ilaç kesilmesini gerektirecek düzeyde ciddi, yaygın döküntü ve/veya sistemik semptomların eşlik etmesi olarak tanımlandı (17). Yan etkilerin tedavinin kaçınıcı gününde geliştiği ve yan etkiye bağlı değişen biyokimyasal parametreler (ürik asit, ALT, AST, total bilirubin düzeyleri, ve eozinofil %) incelendi. Yan etki yönetiminin nasıl yapıldığı, biyokimyasal parametrelerin normale dönme süresi ve tedavi devamında tekrar yan etki gelişip gelişmediği irdelendi.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2011 ve 1 Haziran 2018 tarihleri arasında akciğer ve akciğer dışı TB tanısı alan, yatırılarak takip ve tedavi edilen ≥ 18 yaş 63 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu hastaların 35(%55.6)'i kadın, 28(%44.4)'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 46.3 ± 15.7 (18-77) yıl idi. Hastaların 31(%49.2)'i 45-64 yaş grubundaydı. 28 hastanın beşinde TB geçirme öyküsü vardı. Önceki TB geçirme sürelerinin ortalaması 25.5 ± 4.5 (16- 26) yıl idi. En sık altta yatan hastalık %25.5 ile KVH idi.35 hastanın 19(%54.3)'unda eş zamanlı ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumlar

		Hasta sayısı (n)/Total(n)	%
Cinsiyet	Erkek	28/63	44.4
	Kadın	35/63	55.6
Yaş	<25 yaş	8/63	12.7
	25-44 yaş	18/63	28.6
	45-64 yaş	31/63	49.2
	≥65 yaş	6/63	9.5
TB geçirme öyküsü		5/28	17.9
Ailede TB öyküsü		11/32	34.4
Altta yatan hastalıklar	Kardiyovasküler hastalık	12/47	25.5
	Diabetes mellitus	5/46	10.9
	Kronik böbrek hastalığı	5/46	10.9
	Malignite	5/48	10.4
	Kollajen doku hastalığı	4/46	8.7
	HIV enfeksiyonu	1/45	2.2
	Kronik HBV enfeksiyonu	1/46	2.2
Sigara kullanımı		7/19	36.8
Alkol kullanımı		2/18	11.1
Allerji öyküsü		1/19	5.3
Eş Zamanlı İlaç Kullanımı		19/35	54.3

Hastaların 60(%95.2)'ı akciğer dışı TB, üçü (%4.8) akciğer TB idi. TB klinik formlarına göre hastaların dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Klinik formlara göre hastaların dağılımı

Klinik Formlar	n	%
TB lenfadenit	25	39.7
Kas-iskelet sistemi TB	8	12.7
GÜS TB	8	12.7
SSS TB	7	11.1
Periton+ GİS TB	6	9.5
TB mastit	2	3.2
Akciğer TB	1	1.6
Dalak TB	1	1.6
Akciğer TB + SSS TB	1	1.6
Akciğer TB + TB mastit	1	1.6
TB lenfadenit +Miliyer/Dissemine TB	1	1.6
Kas-iskelet sistemi TB + GÜS TB	1	1.6
Kas-iskelet sistemi TB + Sürrenal bez TB	1	1.6

GÜS:Genitoüriner sistem SSS:Santral sinir sistemi GİS:Gastrointestinal sistem TB:Tüberküloz

Hastaların 15(%23.8)'i boyunda şişlik, 14(%22.2)'ü ateş, sekizi(%12.7) karın ağrısı, sekizi(%12.7) bel ağrısı, yedisi(%11.1) baş ağrısı, altısı (%9.5) gece terlemesi, beşi(% 7.9) halsizlik, dördü (%6.3) kilo kaybı, üçü (% 4.7) yan ağrısı, ikisi (%3.1) boyunda ağrı, biri (%1.6) myalji ve biri (%1.6) de eklem ağrısı şikayetleriyle kliniğimize başvurdu.

Hastaların başvuruları sırasında yapılan fizik muayenelerinde 20 (%31.7)'sinde lenfadenopati, 14(%22.2)'ünde ateş, dördünde (%6.3) meninks irritasyon bulgusu, dördünde (%6.3) solunum seslerinde kabalaşma, üçünde (%4.7) kas güçsüzlüğü, ikisinde (%3.1) asit ve beşinde (%7.9) diğer bulgular saptandı. Hastaların hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama ESH değeri 41.8±29.3mm/saat, hemoglobin değeri 11.98±1.56 g/dl, ALT 23.1±17.9 IU/L, AST 25.7±18.3 IU/L, ürik asit 4.5±1.5mg/dl ve eozinofil % 2.6±2.4 olarak bulundu. Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri Tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9. Laboratuvar değerleri

Tetkik	Ortalama±SS	Ortanca değer	En küçük- en büyük değer
Beyaz Küre Sayısı(/mm ³)	7306.9±2966.2	7255	2540-19000
Nötrofil %	61.2±12.1	60.5	39-85
Hemoglobin (g/dl)	11.98±1.56	12.1	8.6-14.7
Trombosit (/mm ³)	278564.5±84171.9	264500	139000-491000
Eozinofil %	2.6±2.4	1.8	0.04-11.3
ESH (mm/saat)	41.8±29.3	39.5	3-119
CRP (mg/dl)	3±3.7	1.4	0.02-14.5
ALT (IU/L)	23.1±17.9	19.5	6-104
AST (IU/L)	25.7±18.3	19	9-122
Kreatinin (mg/dl)	1±1.1	0.7	0.4-8.2
Albumin (g/dl)	3.5±0.7	3.7	1.9-4.7
Total protein (g/dl)	7.1±0.8	7.2	4.9-9.1
Ürik asit (mg/dl)	4.5±1.5	5.4	1.2-8.7

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı CRP:C-reaktif protein ALT: alanin aminotransferaz AST: aspartat aminotransferaz

Hastaların 54'üne TDT yapılmış olup, 30(%55.6)'unda pozitiflik saptandı. İGST ise dokuz hastaya yapılmış olup, sekizinin pozitif olduğu belirlendi. 53(%84.1) hastaya biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesiyle ve 16(%25.3) hastaya ise mikrobiyolojik yöntemlerle tanı konuldu.

Mikrobiyolojik verilere göre, ARB boyaması yapılan 40 hastanın 12(%30)'sinin yayma preperatında ARB pozitif basil saptandı. Mikobakteri kültürü yapılan 40 hastanın 15(%44.1)'inde üreme oldu. Antitüberküloz duyarlılık testinde ilaç direnci gözlenmedi. PZR yapılan 25 hastanın dokuzunda(%36) pozitiflik tespit edildi.

Hastaların 54(%87.1)'ünün örneğine histopatolojik inceleme yapıldı. 53(%98.1) hastanın örneğinde TB ile uyumlu bulgular olan ARB pozitifliği ya da nekrotizan ve/veya granümatöz inflamasyon varlığı saptandı. Histopatolojik inceleme yapılan örneklerin 25(%46.3)'i lenf bezine, altısı(%11.1) BOS'a, beşi(%9.3) abseye, beşi(%9.3) peritona, üçü(%5.5) endometriyuma, ikisi(%3.7) memeye, ikisi(%

3.7) kemik iliğine, biri(%1.9) kemiğe, biri(%1.9) adrenal beze, biri(%1.9) balgama, biri(%1.9) beyine, biri (%1.9) dalağa ve biri (%1.9) de karaciğere aitti.

Hastalara standart dörmlü tedavi (İNH, RIF, ETM, PRZ) başlandı. 31(%49.2)'ine B6 vitamini verildi. Hastaların 43(%68.3)'ünde antibüerküloz tedaviyle ilişkili bir ya da birden fazla yan etki gelişti. Yan etki görülme durumuna göre, hastaların demografik özelliklerinin ve komorbid durumlarının karşılaştırılması Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10: Yan etki görülme durumuna göre hastaların demografik özelliklerinin ve komorbid durumlarının karşılaştırılması

		Yan Etki				p
		Yok (n=20)		Var (n=43)		
		Hasta sayısı(n)/ total(n)	(%)	Hasta sayısı(n)/ total(n)	(%)	
Yaş <i>Ort±SS</i>		48,05±15,09		45.44±16.05		0.543 ¹
Cinsiyet	Erkek	8/20	40	20/43	46.5	0.832 ²
	Kadın	12/20	60	23/43	53.5	
TB geçirme öyküsü	Yok	5/9	55.6	18/19	94.7	0.026 ^{3*}
	Var	4/9	44.4	1/19	5.3	
Malignite	Yok	11/14	78.6	32/34	94.1	0.140 ³
	Var	3/14	21.4	2/34	5.9	
Kronik böbrek hastalığı	Yok	10/12	83.3	31/34	91.2	0.594 ³
	Var	2/12	16.7	3/34	8.8	
Diabetes mellitus	Yok	11/12	91.7	30/34	88.2	1.000 ³
	Var	1/12	8.3	4/34	11.8	
Kardiyovasküler hastalık	Yok	10/13	76.9	25/34	73.5	1.000 ³
	Var	3/13	23.1	9/34	26.5	
Kollajen doku hastalığı	Yok	11/12	91.7	31/34	91.2	1.000 ³
	Var	1/12	8.3	3/34	8.8	
Eş zamanlı ilaç kullanımı	Yok	7/12	58.3	9/23	39.1	0.468 ²
	Var	5/12	41.7	14/23	60.9	
TDT Sonucu	Negatif	8 /17	47.1	16/37	43.2	1.000 ²
	Pozitif	9/17	52.9	21/37	56.8	
B6 Vitamini Kullanımı	Yok	4/13	30.8	7/29	24.1	0,713 ³
	Var	9/13	69.2	22/29	75.9	

¹Student t Test ²Continuity (yates) Düzeltmesi ³Fisher's Exact Test *p<0.05

Yan etki görülme durumuna göre hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11’ de gösterilmiştir.

Tablo 11. Yan etki görülme durumuna göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Yan etki		p
	Yok	Var	
	Ort±SS	Ort±SS	
Beyaz Küre Sayısı(/mm³)	6994±2181.28	7455.95±3288.54	0.571 ¹
Nötrofil %	63.15±12.6	60.21±11.95	0.378 ¹
Hemoglobin(g/dl)	11.77±1.46	12.08±1.61	0.481 ¹
Trombosit(/mm³)	267350±68143.25	283904.76±91096.25	0.474 ¹
Eozinofil % (medyan)	2.27±2.26 (1.4)	2.75±2.41 (2.2)	0.306 ²
ESH(mm/saat)	39.68±28.27	42.76±30.09	0.708 ¹
CRP(mg/dl) (medyan)	3.83±4.35 (1.6)	2.58±3.28 (1.1)	0.621 ²
ALT(IU/L) (medyan)	19.4±11.89 (14.5)	24.88±20.08 (21.5)	0.416 ²
AST (IU/L) (medyan)	22.35±10.64 (19)	27.24±20.92 (20.5)	0.531 ²
Kreatinin(mg/dl) (medyan)	0.9±0.81 (0.7)	1±1.21 (0.7)	0.155 ²
Albumin(g/dl)	3.46±0.66	3.58±0.69	0.519 ¹
Total protein(g/dl)	7.05±0.79	7.18±0.86	0.574 ¹
Ürik asit(mg/dl)	4.09±1.38	4.75±1.51	0.145 ¹

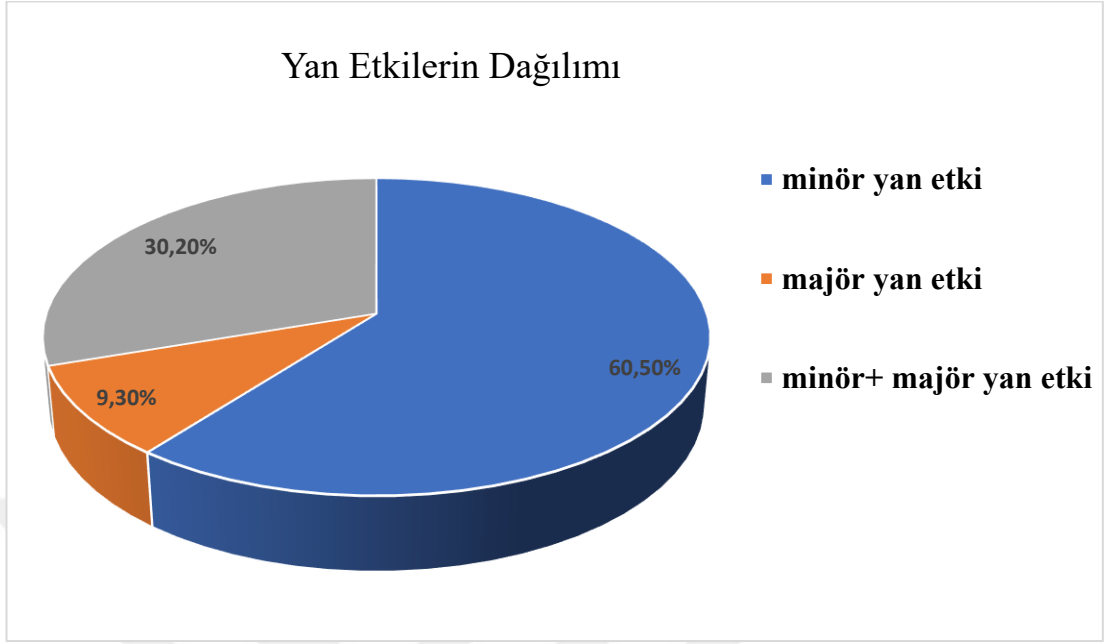
¹Student t Test

²Mann Whitney U test

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı CRP:C-reaktif protein ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz

Yan etki görülenler ve görülmeyenler arasında yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, eş zamanlı ilaç kullanımı, TDT sonucu, B6 vitamini alma durumu, hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Yan etki görülenlerde TB geçirme oranı yan etki görülmeyenlerden düşük bulundu (p:0.026; p<0.05).

Antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki gelişen 43 hastanın 26(%60.5)’sında minör, dördünde (%9.3) majör ve 13(%30.2)’ünde de minör ile majör yan etki birlikte görüldü. Yan etkilerin dağılım oranları şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5. Yan etkilerin dağılım oranları

Majör ile minör yan etki gözlenen hastaların demografik özelliklerinin ve komorbid durumlarının karşılaştırılması Tablo 12’ de ve başvuru sırasındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması ise Tablo 13’ te gösterilmiştir.

Tablo 12. Majör ile minör yan etki gözlenen hastaların demografik özelliklerinin ve komorbid durumlarının karşılaştırılması

		Yan etki tipi				p
		Minör (n=26)		Majör (n=17)		
		Hasta sayısı(n)/total(n)	(%)	Hasta sayısı(n)/total(n)	(%)	
Yaşı $Ort \pm SS$		45.42±17.50		45,47±14,05		0.993 ¹
Cinsiyet	Erkek	12/26	46.2	8	47.1	1.000 ²
	Kadın	14/26	53.8	9	52.9	
TB geçirme öyküsü	Yok	8 / 9	88.9	10/10	100	0.474 ³
	Var	1/9	11.1	0/10	0	
Malignite	Yok	16/18	88.9	16/16	100	0.487 ³
	Var	2/18	11.1	0/16	0	
Kronik böbrek hastalığı	Yok	17/18	94.4	14/16	87.5	0.591 ³
	Var	1/18	5.6	2/16	12.5	
Diabetes mellitus	Yok	18/18	100	12/16	75	0.039^{3*}
	Var	0/18	0	4/16	25	
Kardiyovasküler hastalık	Yok	17/18	94.4	8/16	50	0.006^{3*}
	Var	1/18	5.6	8/16	50	
Kollajen doku hastalığı	Yok	17/18	94.4	14/16	87.5	0.591 ³
	Var	1/18	5.6	2/16	12.5	
Eş zamanlı ilaç kullanımı	Yok	5/11	45.5	4/12	33.3	0.680 ³
	Var	6/11	54.5	8/12	66.7	
TDT Sonucu	Negatif	10/24	41.7	6/13	46.2	1,000 ²
	Pozitif	14/24	58.3	7/13	53.8	
B6 Vitamini Kullanımı	Yok	3/17	17.6	4/12	33.3	0,403 ³
	Var	14/17	82.3	8/12	66.6	

¹Student t Test

²Continuity (yates) Düzeltmesi

³Fisher's Exact Test

*p<0.05

Majör ile minör yan etki gözlenen hastalarda yaş, cinsiyet, TB geçirme öyküsü, eş zamanlı ilaç kullanımı, TB klinik formu, TDT sonucu, B6 vitamini kullanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Majör yan etki görülenlerde DM ve KVH görülme oranı minör yan etki görülenlerden yüksek bulundu (p:0.039; p:0.006; p<0.05). Diğer altta yatan hastalıklar için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Tablo 13. Majör ile minör yan etki gözlenen hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Yan Etki Tipi		p
	Minör	Majör	
	Ort±SS	Ort±SS	
Beyaz küre sayısı(/mm ³)	7468.08±3321.74	7436.25±3342	0.976 ¹
Nötrofil%	59.38±11.11	61.56±13.48	0.573 ¹
Hemoglobin(g/dl)	12.54±1.38	11.32±1.73	0.016^{1*}
Trombosit(/mm ³)	281846.15±97985.18	287250±81618.22	0.855 ¹
Eozinofil% (medyan)	2.71±2.52 (1.9)	2.81±2.29 (2.6)	0.776 ²
ESH(mm/saat)	39.96±28.84	47.31±32.45	0.449 ¹
CRP(mg/dl) (medyan)	2.27±2.87 (1)	3.07±3.89 (1.6)	0.279 ²
ALT(IU/L) (medyan)	20.65±11.94 (17.5)	31.75±27.98 (22)	0.282 ²
AST(IU/L) (medyan)	22.42±10.27 (19)	35.06±30.25 (24)	0.161 ²
Kreatinin(mg/dl) (medyan)	0.79±0.35 (0.7)	1.38±1.93 (0.9)	0.093 ²
Albumin(g/dl)	3.74±0.64	3.34±0.71	0.071 ¹
Total protein(g/dl)	7.21±0.8	7.13±0.99	0.775 ¹
Ürik asit(mg/dl)	4.77±1.34	4.71±1.95	0.928 ¹

¹Student t Test

²Mann Whitney U test

*p<0.05

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı CRP:C-reaktif protein ALT: alanin aminotransferaz AST: aspartat aminotransferaz

Majör yan etki görülenlerin hemoglobin değerleri, minör yan etki görülenlerden düşük bulundu (p:0.016; p<0.05). Diğer laboratuvar değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı(p>0.05).

Minör yan etkilerin ortalama 14.1±14.3 (2-54) gün sonra ve majör yan etkilerin ise ortalama 28.1±22 (2-58) gün sonra geliştiği saptandı. Majör ve minör yan etkilerin alt gruplarının dağılımı Tablo 14' te gösterilmiştir.

Tablo 14. Majör ve minör yan etkilerin alt gruplarının dağılımı

		Hasta sayısı (n=43)	%
Majör Yan Etkiler	Hepatotoksisite	12	27.9
	Hipersensitivite reaksiyonu	8	18.4
	Optik nörit	1	2.3
	Akut böbrek yetmezliği	1	2.3
Minör Yan Etkiler	Ürik asit yüksekliği	35	81.4
	GİS yakınmaları	6	13.8
	Hafif deri reaksiyonları	4	9.2

GİS: Gastrointestinal sistem

En sık görülen yan etki minör yan etkilerden birisi olan ürik asit yüksekliği olup, 63 hastanın 35(%55.5)' inde saptandı. En sık majör yan etki olan hepatotoksisite 12(%19.1) hastada belirlendi. 16(%25.4) hastada birden fazla yan etki gelişti. Ürik asit yüksekliği ile hepatotoksisite altı; ürik asit yüksekliği, hipersensitivite reaksiyonu ile hepatotoksisite dört; ürik asit yüksekliği ile GİS yakınmaları iki; ürik asit yüksekliği ile hafif deri reaksiyonu iki; ürik asit yüksekliği, GİS yakınmaları ile hipersensitivite reaksiyonu bir ve optik nörit, GİS yakınmaları ile ürik asit yüksekliği bir hastada görüldü.

Ürik Asit Yüksekliği

Çalışmamızda en sık gördüğümüz yan etki ürik asit yüksekliği idi. Hastaların 35 (%55.5)'inde ürik asit seviyesinin >8 mg/dl olduğu saptandı. Hastaların 17(%49)'si erkek, 18(%51.4)'i kadındı. Bu hastaların yaş ortalaması 45±16.2 (19-77) yıl idi. İki (%5.7) hastada eş zamanlı KBY mevcuttu. Hastalarda loop diüretik kullanma öyküsü bulunmamaktaydı. Ürik asit yüksekliği ortalama 14.6±14.5 (3-54) gün sonra gelişti. Ürik asit değerlerinin ortalaması da 10.8±2.2 (8.1- 16.1) mg/dl idi. Hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumları Tablo 15' te gösterilmiştir.

Tablo 15. Ürik asit yüksekliği gelişen hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumlar

		Hasta sayısı (n)/Total(n)	%	p
Yaşı Ort±SS		45±16.2		
Yaş	<25 yaş	5/35	14.3	0.319 ¹
	25-44 yaş	12/35	34.3	
	45-64 yaş	14/35	40	
	≥65 yaş	4/35	11.4	
Cinsiyet	Erkek	17	49	0.461 ²
	Kadın	18	51.4	
TB geçirme öyküsü		1/15	6.6	0.153 ²
Ailede TB öyküsü		3/15	20	0.108 ²
Altta yatan hastalıklar	Kardiyovasküler hastalık	8/28	28.6	0.737 ²
	Diabetes mellitus	4/28	14.3	0.634 ²
	Kronik böbrek hastalığı	2/28	7.1	0.365 ²
	Malignite	2/28	7.1	0.636 ²
	Kollajen doku hastalığı	3/28	10.7	1.000 ²
	HIV enfeksiyonu	1/27	3.7	1.000 ²
	Kronik HBV enfeksiyonu	1/28	3.6	1.000 ²
İlaç kullanımı		12/19	10.6	0.251 ²
Tedavi öncesi Ürik asit (mg/dl)	≤8 mg/dl	23/24	95.8	1.000 ²
	>8 mg/dl	1/24	4.2	

¹Mann Whitney U test ²Fisher's Exact Test

Ürik asit yüksekliği gelişen ve gelişmeyen hastalarda demografik özellikler, komorbid durumlar ve tedavi öncesi ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Yan etki yönetiminde hastaların hidrasyonu sağlandı. Semptomatik olan beş hastaya non-steroid antiinflamatuar ilaç tedavisi uygulandı.

Hepatotoksisite

En sık görülen majör yan etki hepatotoksisite idi. Hastaların 12(%19.1)' sinde saptandı. Hastaların altısı(%50) kadın, altısı(%50) erkekti. Bu hastaların yaş ortalaması 43.3± 15.3(21-73) yıl idi. Hepatotoksisite gelişen hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumları Tablo 16' da, TB klinik formları da Tablo 17' de gösterilmiştir. Kronik HBV enfeksiyonu sadece bir hastada mevcuttu. Hastaların beşinde eş zamanlı ilaç kullanımı olup; dört hastanınki hepatotoksik ilaçlardı. Alkol kullanma alışkanlığı ise mevcut değildi.

Tablo 16. Hepatotoksisite gelişen hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumlar

		Hasta sayısı (n)/Total(n)	%	p
Yaşı Ort±SS		43.3± 15.3		
Yaş	<25 yaş	1/12	8.3	0.416 ¹
	25-44 yaş	6/12	50	
	45-64 yaş	4/12	33.3	
	≥65 yaş	1/12	8.3	
Cinsiyet	Erkek	6/12	50	0.667 ²
	Kadın	6/12	50	
TB geçirme öyküsü		0/6	0	0.553 ²
Ailede TB öyküsü		1/4	25	1.000 ²
Altta yatan hastalıklar	Kardiyovasküler hastalık	5/12	41.6	0.118 ²
	Diabetes mellitus	2/12	16.6	0.580 ²
	Kronik böbrek hastalığı	1/12	8.3	1.000 ²
	Malignite	0/12	0	0.576 ²
	Kollajen doku hastalığı	1/12	8.3	1.000 ²
	HIV enfeksiyonu	1/12	8.3	0.244 ²
	Kronik HBV enfeksiyonu	1/12	8.3	0.239 ²
Alkol kullanımı		0/6	0	1.000 ²
İlaç kullanımı		5/8	62.5	0.700 ²
Tedavi öncesi hemoglobin (g/dl)	≤12g/dl	8/12	66.6	0.199 ²
	>12g/dl	4/12	33.3	
Tedavi öncesi albümin(g/dl)	<3.5g/dl	8/12	66.6	0.022²
	≥3.5g/dl	4/12	33.3	

¹Mann Whitney U test ²Fisher's Exact Test

Antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalarda demografik özellikler, komorbid durumlar ve tedavi öncesi hemoglobin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Hepatotoksisite gelişen hastaların albümin değerleri gelişmeyenlerden düşük saptandı ($p:0.022$; $p<0.05$).

Tablo 17. Hepatotoksisite gelişen hastalarda görülen TB klinik formları

TB klinik formu	(n=12)	%
GİS TB	4	33.3
TB lenfadenit	3	25
GÜS TB	2	16.6
SSS TB	1	8.3
Kas iskelet sistem TB	1	8.3
Akciğer TB	1	8.3

GİS:Gastrointestinal sistem, GÜS: Genitoüriner sistem, SSS:Santral sinir sistemi TB:Tüberküloz

Tedavi başlangıcından hepatotoksisite gelişimine kadar geçen süre ortalama 31.8 ± 21.5 (4-58) gün olarak saptandı. Antitüberküloz tedavinin birinci haftasında iki, ikinci haftasında üç, dördüncü haftasında iki, altıncı haftada bir ve yedinci haftada ise dört hastada hepatotoksisite gelişti. ALT, AST ve total bilirubin değerleri Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Hepatotoksisite gelişen hastalardaki ALT, AST, total bilirubin değerleri

		n	%
ALT ' de kaç katlık artış oldu (n=12)	≤3 KAT	7	58.1
	3-4 KAT	1	8.3
	> 4 KAT	4	33.2
AST ' de kaç katlık artış oldu (n=12)	≤3 KAT	7	58.1
	3-4 KAT	1	8.3
	> 4 KAT	4	33.2
Total Bilirubin değeri (n=12)	1.5-2 mg/dl	8	66.4
	2-3 mg/dl	2	16.6
	>3 mg/dl	2	16.6

Yan etki yönetiminde, bu hastaların öncelikle TB tedavisi kesildi. Karaciğer enzimleri normal düzeylere gelene kadar tedaviye ara verildi. Ortalama 17.4±16 (4-58) gün sonra tedaviye tekrar başlandı. Sekiz hastaya dozlar arttırılarak kademeli tedavi ve üç hastaya ise standart tedavi uygulandı. Hastalardan biri tedavi başlanamadan ex oldu. Altı hastada ikinci kez antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite gelişti. Hastaların üçünde PRZ, ikisinde İNH, birinde de İNH ve PRZ hepatotoksisiteden sorumlu bulundu. Bu hastaların tedavileri TB tanı ve tedavi rehberine göre modifiye edildi. PRZ' nin ikinci kez hepatotoksisite gelişiminden sorumlu bulunduğu hastalardan birinde üçüncü kez antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite gelişti. Bu hepatotoksisiteden İNH ve RİF sorumlu bulundu. Bu hastanın tedavisi, TB tanı ve tedavi rehber önerilerine göre düzenlendi.

Hipersensitivite Reaksiyonu

Antitüberküloz tedavi alan hastaların 8(% 12.7)'inde hipersensitivite reaksiyonu gelişti. Hastaların üçü(%37.5)erkek, beşi(%62.5) kadındı. Bu hastaların yaş ortalaması 47.8±16.8 (21-73) yıldı. Hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumları Tablo 19' da, TB klinik formları da Tablo 20' de gösterilmiştir. Allerji öyküsü ve tedavi öncesi eozinofili sadece bir hastada vardı.

Tablo 19. Hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumlar

		Hasta sayısı (n)/Total(n)	%	p
Yaşı Ort±SS		47.8±16.9		
Yaş	<25 yaş	1/8	12.5	0.780 ¹
	25-44 yaş	2/8	25	
	45-64 yaş	4/8	50	
	≥65 yaş	1/8	12.5	
Cinsiyet	Erkek	3/8	37.5	0.723 ²
	Kadın	5/8	62.5	
TB geçirme öyküsü		0/6	0	0.553 ²
Ailede TB öyküsü		3/5	60	0.310 ²
Altta yatan hastalıklar	Kardiyovasküler hastalık	5/8	62.5	0.018²
	Diabetes mellitus	3/8	37.5	0.031²
	Kronik böbrek hastalığı	1/8	12.5	1.000 ²
	Malignite	0/8	0	0.573 ²
	Kollajen doku hastalığı	0/8	0	1.000 ²
	HIV enfeksiyonu	0/8	0	1.000 ²
	Kronik HBV enfeksiyonu	0/8	0	1.000 ²
Allerji		1/4	25	0.211 ²
İlaç kullanımı		4/6	66.6	0.666 ²
Tedavi öncesi Hemogloblin(g/dl)	≤12g/dl	5/8	62.5	0.474 ²
	>12g/dl	3/8	37.5	
Tedavi öncesi Eozinofil%	≤5	7/8	87.5	1.000 ²
	>5	1/8	12.5	

¹Mann Whitney U test ²Fisher's Exact Test

Hipersensitivite reaksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda demografik özellikler, allerji öyküsü, tedavi öncesi eozinofil% ve hemogloblin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Hipersensitivite reaksiyonu gelişenlerde KVH ve DM'nin görülme oranı gelişmeyenlerden yüksek bulundu (p: 0,018; p: 0,031; p<0.05). Diğer altta yatan hastalıklar açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 20. Hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastalarda görülen TB klinik formları

TB klinik formu	(n=8)	%
GİS + Periton TB	3	37.5
GÜS TB	3	37.5
TB lenfadenit	1	12.5
Akciğer TB +Santral sinir sistem TB	1	12.5

GİS: Gastrointestinal sistem, GÜS: Genitoüriner sistem, TB: Tüberküloz

Tedavi başlangıcından hipersensitivite reaksiyonu gelişimine kadar geçen süre ortalama 29.8 ± 25.1 (2-57) gün olarak saptandı. Antitüberküloz tedavinin birinci haftasında üç, ikinci haftasında bir, yedinci haftasında bir ve sekizinci haftasında ise üç hastada hipersensitivite reaksiyonu gelişti.

Yan etki yönetiminde, bu hastaların öncelikle TB tedavisi kesildi. Hastaların tümüne antihistaminikler ve üç hastaya ek olarak steroid tedavisi uygulandı. Hipersensitivite bulguları gerileyene kadar antitüberküloz tedaviye ara verildi. Ortalama 22.9 ± 7.1 (2-58) gün sonra tedaviye tekrar başlandı. Hastalara dozlar arttırılarak kademeli antitüberküloz tedavi uygulandı. İki hastada ikinci kez antitüberküloz tedaviyle ilişkili hipersensitivite reaksiyonu gelişti. Bu hastalarda RİF hipersensitivite reaksiyonundan sorumlu bulundu. Bu hastaların tedavileri TB tanı ve tedavi rehberine göre modifiye edildi.

Diğer yan etkiler

Gastrointestinal sistem yakınmaları altı(%9.5) ve hafif deri reaksiyonu dört(%6.3) hastada görüldü. Semptomatik destek tedavisi uygulandı. Optik nörit gelişen bir(%1.6) hastada etambutol tedavisi kesildi. Bir(%1.6) hastada akut böbrek yetmezliği görüldü. Ancak tedaviye yanıt alınmadı.

Hastalarımızın 57(%90.5)'si şifa, üçü(%4.8) sevk ve üçü(%4.8) de exitus ile sonuçlandı. Bir hasta antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki gelişmesine (TEN, akut

böbrek yetmezliği ve hepatotoksisite) ve diğer iki hasta da metabolik nedenlere bağlı olarak ex oldu.



5.TARTIŞMA

Tüberküloz günümüzde halen küresel bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Önlenebilen ve tedavi edilebilen bir hastalık olmasına rağmen, dünyadaki ölüm nedenleri sıralamasında ilk on içinde yer almaktadır. TB tedavisi sırasında birinci seçenek antitüberküloz ilaçlarla ilişkili ciddi yan etkiler gelişebilmektedir. Bu ciddi yan etkiler tedavi başarısızlığının ve morbidite artışının temel nedenlerindedir. (2). Yan etkilerin büyük bir kısmı, ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve hastaların yakın takibiyle önlenebilir.

Literatürde TB hastalarının demografik ve komorbid özellikleriyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Türkiye Sağlık Bakanlığı 2015 yılı verilerine göre; akciğer dışı TB hastalarının %55'inin kadınlardan oluştuğu, en sık görülen yaş aralığının ise %32.3 ile 25-44 yaş olduğu belirtilmiştir (3). Gaifer ve arkadaşları (55) akciğer dışı TB vakalarının %52.1'ini kadınlar, en sık görülen yaş aralığını %44.8 ile 20-39 yaş grubu; Sunnetcioglu ve arkadaşları (56) ise çoğunluğunu kadınlar ve en sık yaş aralığını %45.8 ile 21-40 yaş grubu olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde erkek hastaların çoğunluğu oluşturduğu çalışmalar da mevcuttur (57, 58). Çalışmamızdaki hastaların 60 (%95.2)'ı akciğer dışı TB idi. Bu hastaların %55.5'i kadındı ve hasta grubumuz %49.2 ile daha ileri yaş grubuna aitti. Hastalarımızın çoğunluğunun kadın olması literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer olarak bulundu. Ancak bizim hastalarımız daha ileri yaş grubuna aitti. Türkiye'de 257 akciğer dışı TB olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada en sık komorbid hastalıkların sırasıyla %5.4 ile DM ve %3.1 ile KBY olduğu bildirilmiştir (56). Akciğer ve akciğer dışı TB hastaları ile yapılan bir çalışmada ise %9.8 ile en sık DM olduğu, %8.6 ile KBY ve malignitenin izlediği saptanmıştır (55). Bizde ise bu çalışmalardan farklı olarak altta yatan hastalık olarak %25.5 ile en sık KVH olduğu görüldü. Diğer çalışmalara benzer olarak hastalarımızın %10.9'unda DM vardı. Türkiye Sağlık Bakanlığı 2015 yılı verilerine göre TB olgularının %0.5'inde HIV pozitifliği saptanmıştır (3). Gube ve arkadaşlarının Etiyopya'da yapılan 271 TB hastasını içeren çalışmasında HIV pozitifliğinin %2.2 oranında olduğu belirtilmiştir (59). Biz de hastalarımızın %2.2'sinde HIV pozitifliği saptayarak benzer sonuçlar elde ettik.

Akciğer dışı TB, vücuttaki her organı tutabilmektedir. Bu hastaların incelendiği çalışmalarda, lenf bezleri ve plevranın en sık tutulduğu bildirilmiştir (56,60,61). Türkiye Sağlık Bakanlığı 2015 yılı verilerine göre akciğer dışı TB olgularında %44.5 ile TB lenfadenit en sık görülürken; sırasıyla %23.5 ile plevra ve %7 ile kas iskelet sistemi tutulumları izlenmektedir (3). Literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak; çalışmamızda en sık %39.7 ile TB lenfadenit görüldü. Ancak ikinci sıklıkta plevra TB yerine %12.7 ile kas iskelet sistemi tutulumu olduğu saptandı.

Akciğer dışı TB' nin semptom ve bulguları tutulan organa göre değişmektedir. TB' nin genel semptomları ise ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, iştahsızlık ve halsizliktir. Guler ve arkadaşları 168 akciğer dışı TB hastası ile ilgili retrospektif çalışmalarında genel semptomları sıklık sırasına göre %24.4 halsizlik, %23.1 kilo kaybı, %20.2 gece terlemesi ve %19.6 ateş olarak bildirmişlerdir (61). Çalışmamızda ise bu semptomları %22.2 ateş, %9.5 gece terlemesi, %7.9 halsizlik ve %6.3 kilo kaybı olarak belirledik. Ateş şikayetinde oranımız bu çalışmayla benzerdi. Ancak diğer şikayetler için oranların daha düşük olduğu gözlemlendi.

Tüberkülin deri testi pozitifliği geçirilmiş veya mevcut enfeksiyonu gösterir, tanı koydurmaz. TDT yapılan hastalarımızın %55.6' sında pozitiflik saptanmış olması da bunu desteklemektedir. TB' nin tanısında altın standart etkenin çeşitli örneklerde üretilmesidir. Kültür LJ besiyerine ekim yapıldığında 3-8 haftada, otomatize sistemlerde ise 7-21 günde sonuçlanmaktadır. Bu nedenle TB tanısı için kültür dışında alınan örneklerden boyamalar yapılması, PZR ve histopatolojik incelemeler erken tanıda önemlidir. ARB çabuk ve ucuz bir yöntem olmasına rağmen, kültüre göre duyarlılığı düşüktür ve MTB' yi diğer mikobakterilerden ayıramaz. PZR gibi nükleik asit amplifikasyon testleri daha kısa sürede sonuçlanır ve duyarlılık oranı ARB boyaması ile kültür arasındadır. Ancak ileri laboratuvar teknikleri gerektirir. Tür tayini ve duyarlılık sonuçları için kültür sonuçlarına ihtiyaç vardır (5). Hastalarımızın mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan örneklerindeki ARB pozitifliği %30, mikobakteri kültüründe üreme oranı %44.1 ve PZR pozitifliği %36 idi. Çalışmamızda histopatolojik incelemeleri yapılan örneklerin % 98.1'inde TB ile uyumlu bulgular olan ARB pozitifliği ya da nekrotizan ve/veya granümatöz inflamasyon varlığı saptandı. Sünnetçioğlu ve arkadaşları 411 akciğer ve akciğer dışı TB hastalarının %71.5'inde tanıyı histopatolojik inceleme ile koyduklarını bildirmişlerdir (62). TB

tanısını %84.1' lik oranla histopatolojik incelemeyle koymamız, bu çalışmayla benzerdir.

Antitüberküloz ilaçlar, diğer ilaç gruplarına göre en sık ilaç ile ilişkili yan etki gelişimine neden olmaktadır (63). Literatürde yan etki gelişimi ile ilgili farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda TB tedavisiyle ilişkili yan etki gelişme oranının %10.3'ten %74' e kadar geniş bir aralıkta olduğu bildirilmiştir (63-69). Çalışmamızda hastalarımızın %68.3'ünde antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki görüldü. Yan etki görülme oranımız, Çin' den bildirilen çalışmadan (69) düşük olmasına rağmen yukarıdaki diğer çalışmalardan yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmalar farklı klinik subgruplardaki hastaları kapsamaktadır. Bunlar da sonuçların farklılığına katkıda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızdaki oran farklılıkları da dahil edilen hasta popülasyonundaki farklılıklara bağlanmıştır.

Antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki gelişimine neden olan risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada kadın cinsiyet ve daha önce antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki gelişme öyküsünün olması risk faktörleri olarak gösterilmiştir (68). Literatürde yaş ve cinsiyetin antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki gelişiminde risk faktörü olarak bildirilmediği çalışmalar da mevcuttur (70-72). Biz de çalışmamızda yan etki gelişen ve gelişmeyenler arasında yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, TB geçirme öyküsü, eş zamanlı ilaç kullanımı, TDT sonucu, B6 vitamini kullanma durumu, hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık.

Antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etkiler, majör ve minör olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Ayatollahi ve arkadaşları (64) 325 hastanın %29.5'inde minör ve %5.2'sinde majör yan etki; Javadi ve arkadaşları (68) 204 hastanın %7.8'inde majör ve %11.3'ünde minör yan etki; Yee ve arkadaşları (73) 430 hastanın %8.6'sında majör yan etki; Castro ve arkadaşları (70) 764 hastanın %8'inde majör yan etki; Marra ve arkadaşları (74) 1061 hastanın %30'unda majör yan etki ve Gube ve arkadaşları (59) ise 271 hastanın %11.1'inde minör yan etki geliştiğini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda antitüberküloz tedaviyle ilişkili olarak hastaların %27'sinde majör ve %41.3'ünde de minör yan etki geliştiğini saptadık. Genel olarak oranlarımızın yukarıdaki çalışmalara göre daha yüksek olduğunun görülmesi; çalışmamıza TB tanı

ve tedavi rehberindeki tüm yan etkilerin dahil edilmesine ve hasta grubunun farklılıklarına bağlanmıştır.

Antitüberküloz tedavi sırasında majör yan etkilerin görülmesiyle ilişkili risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Kanada' dan bildirilen bir çalışmada kadın cinsiyet, ileri yaş (>60 yaş), Asya'da doğum ve HIV enfeksiyonunun majör yan etkilerle ilişkili risk faktörü olduğu saptanmıştır (73). Peru'da 720 hastayla yapılmış vaka kontrol çalışmasına göre de ileri yaş, çok ilaca dirençli TB tedavisi almak, obezite ve sigara kullanımı antitüberküloz tedaviyle ilişkili majör yan etkilerin gelişiminde risk faktörleri olarak belirtilmiştir (75). İran' da yapılan bir çalışmada ise majör yan etkilerin; Afgan etnik grup, ilaç alerjisi ve antitüberküloz ilaç kullanımı öyküsü olanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (68). Biz bu çalışmalardan farklı olarak majör ile minör yan etki gözlenen hastalarda yaş, cinsiyet, TB geçirme öyküsü, eş zamanlı ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık ($p>0.05$).

Diyabet sırasındaki kronik hiperglisemi uzun süreli hasar, disfonksiyon ve farklı organların özellikle böbreklerin, sinirlerin ve gözlerin bozulmasından sorumludur. DM hastasında hipergliseminin kontrolü, gelişebilecek ilaç yan etkilerinin önlenmesi ve tedavi sonucuyla ilişkili önemli bir faktördür (69). Literatürde diyabetin majör yan etkilerle ilişkili olduğu, özellikle yaşlılarda aktif tüberküloz riskini artırdığı ve tedavi başarısızlıklarına neden olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (70, 69, 76-79). Çalışmalara benzer olarak antitüberküloz tedaviyle ilişkili majör yan etki gelişenlerde DM'nin, minör yan etki gelişenlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık ($p:0.039$; $p<0.05$). Ayrıca majör yan etki gelişenlerde KVH' nin minör yan etki gelişenlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık ($p:0.006$; $p<0.05$).

Delgado ve arkadaşları vaka kontrol çalışmalarında, aneminin antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (75). Biz de çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak majör yan etki görülenlerde hemoglobin değerlerinin minör yan etki görülenlerden düşük olduğunu tespit ettik ($p:0.016$; $p<0.05$).

Minör yan etkiler, hasta için risk taşımaksızın semptomatik tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Minör yan etkilerden GİS yan etkileri sık görülmektedir (20). Bunların araştırıldığı çalışmalara göre; Gube ve arkadaşları (59) GİS yan etkilerini hastaların %33.4'ünde, hafif cilt döküntüsünü %13.3'ünde; Marra ve arkadaşları (74) ise %2.1'inde hafif cilt döküntüsü geliştiğini bildirilmişlerdir. Gülbay ve arkadaşları ise hastaların %4.9'unda GİS yan etkileri ve %2.7'sinde hiperürisemi olduğunu belirtmişlerdir (80). Biz de diğer çalışmaların aksine en sık minör yan etki olarak hastaların %55.5'inde hiperürisemi geliştiğini ve gelişme oranımızın yüksek olduğunu; diğer çalışmalara benzer olarak da %9.5'inde GİS yan etkileri ve %6.3'ünde hafif cilt döküntüleri olduğunu saptadık.

Majör yan etkiler, morbidite ve mortalite riski taşıyarak ilaçların geçici ya da sürekli kesilmesine neden olabilmektedir. Antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki olarak en sık hepatotoksisite, ikinci sıklıkta hipersensitivite reaksiyonunu geliştiği bildirilmektedir (71). Majör yan etkilerin araştırıldığı çalışmalara göre; Castro ve arkadaşları (70) hepatotoksisiteyi hastaların %6.9'unda, hipersensitivite reaksiyonunu %0.8'inde, oküler toksisiteyi %0.1'inde; Marra ve arkadaşları (74) hepatotoksisiteyi %13.9'unda, hipersensitivite reaksiyonunu %7.5'inde; Javadi ve arkadaşları(68) hepatotoksisiteyi %10.8'inde, hipersensitivite reaksiyonunu %10.8'inde, optik nöriti de %0.7'sinde; Yee ve arkadaşları (73) ise hipersensitivite reaksiyonunu %4.8'inde hepatotoksisiteyi de %2.8'inde saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların %19.1'inde hepatotoksisite ve %12.7'sinde hipersensitivite reaksiyonu saptayarak diğer çalışmaların aksine bizim oranlarımızın daha yüksek olduğunu gördük. Hastaların %1.6'sında oküler toksisite ve %1.6'sında akut böbrek yetmezliği görülmüş olup diğer çalışmalarla benzer oranlarda olduğunu belirledik.

Pirazinamidin ürik asit seviyelerini yükseltebileceği ve poliartraljiye neden olabileceği iyi bilinmektedir (16). Literatürde antitüberküloz tedaviyle ilişkili ürik asit yüksekliği farklı oranlarda saptanmıştır. Çalışmalarda bu oranlar sırasıyla %2.1, %2.7, %3.7, %65 ve %83 olarak bildirilmiştir (68, 69, 80-82). Biz de çalışmamızda ürik asit yüksekliğini hastalarımızın %55.5'inde saptadık. Çalışmalarda tedavi başladıktan sonra ürik asit yükselişinin görülme zamanını, Gülbay ve arkadaşları 17.6 (5-30) gün, Gholami ve arkadaşları ise 26.7 gün olarak bildirmişlerdir (80,81). Bizim çalışmamızda ürik asit yüksekliği görülme zamanı ortalama 14.6 ± 14.5 (3-54) gündü.

Ancak diğerk çalışmalardan farklı olarak daha kısa sürede geliştiğini saptadık. Gülbay ve arkadaşları antitüberküloz tedaviyle ilişkili ürik asit yüksekliğinin yaş ve cinsiyetle ilişkisini saptamadıklarını bildirmişlerdir (80). Biz de benzer şekilde yaş ve cinsiyetle birlikte eşlik eden altta yatan hastalıklar, ilaç kullanımı ve tedavi öncesi ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık ($p>0.05$). Han ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların artmış ürik asit değerlerine iyi tolerans gösterdiği ve bunların çoğunda artralji gelişmediği belirtilmiştir (69). Biz de benzer olarak hastaların yüksek ürik asit değerlerini iyi tolere ettiğini ve beş hastada artralji geliştiğini saptadık. Minör yan etki yönetiminde genellikle semptomatik tedavi yeterlidir (20). Bizim hastalarımızın yan etki yönetiminde; hastaların hidrasyonu sağlandıktan sonra semptomatik olan az sayıda hastaya da non-steroid antiinflatuar ilaç tedavisi uygulandı.

Hepatotoksisite birinci basamak TB ilaçlarının en sık görülen majör yan etkisidir (20). Tostmann ve arkadaşlarının derlediği metaanalizde antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite insidansının %2- 28 arasında olduğu rapor edilmiştir (84). Literatürde farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda; hepatotoksisite gelişme oranlarının Çin’ de %2.5 (84), ABD’ de %3 (85), İngiltere’ de % 4 (85), Tayvan’ da %26 (86), Japonya’ da %36 (86) olduğu bildirilmiştir. Biz de hastalarımızın %19.1’ inde hepatotoksisite geliştiğini saptadık. Hepatotoksisite gelişme oranındaki bu farklılıkların; hepatotoksisite tanımı, tedavi rejimi, hasta takibi, klinik ve genetik faktörlerle ilişkili olabileceği düşünölmektedir. Antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite gelişme oranının ileri yaşta artması; genel olarak sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçların klirensinde belirgin azalma, hepatik kan akımındaki değişiklikler ve diğer faktörlerle ilişkili olması muhtemeldir (75). Literatürdeki çalışmalarda ileri yaşın TB tedavisiyle ilişkili hepatotoksisite gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (87-94). İleri yaşın hepatotoksisite gelişimi için risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (80, 86, 92). Biz de hepatotoksisite gelişen hastalarımızda ortalama yaşın 43.3 ± 15.3 (21-72) olduğunu belirledik. Yaşla hepatotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite gelişiminde kadın cinsiyetini risk faktörü olarak gösteren çalışmalar mevcut olduğu gibi; (83, 90,

95, 96) kadın cinsiyetinin risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (71, 80, 92). Biz ise çalışmamızda cinsiyetle hepatotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık. Altta yatan hastalıklardan DM, antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (92). Çalışmamızda hepatotoksisite gelişen iki hastada DM mevcuttu. DM ile hepatotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Literatürde antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite gelişimi için risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda HBV, HCV veya HIV koenfeksiyonları risk faktörleri olarak bulunmuştur (71, 97). Biz ise hepatotoksisite gelişen hastaların sadece birinde HBV ve HIV koenfeksiyonu mevcut olduğunu saptadık. Koenfeksiyonlarla hepatotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptayamadık. Çalışmalarda antitüberküloz tedaviyle birlikte hepatotoksik ilaç (ranitidin, metotreksat, metildopa, kotrimoksazol, statinler ve pioglitazon vb.) ve/veya alkol kullanımının hepatotoksisite riskini artırdığı gösterilmiştir (92, 93, 97). Bizim hepatotoksisite gelişen hastalarımız arasında alkol kullanma alışkanlığı mevcut değildi. Ancak hastalarımızın dördünde eş zamanlı hepatotoksik ilaç kullanma öyküsü vardı. Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine ilaç kullanımını hepatotoksisite gelişimi için risk faktörü olarak bulamadık. Tüberküloz ilaçları asetilizasyon yoluyla metabolize olmaktadır. Protein enerji malnütrisyonunda asetilizasyon metabolizmasının bozulduğu gösterilmiştir (98). Malnütrisyon, antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hipoalbumineminin beslenme bozukluğunun bir göstergesi ve hepatotoksisite gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (91-93). Biz de bu çalışmalara benzer olarak hipoalbuminemiye hepatotoksisite gelişimiyle ilişkili risk faktörü olarak saptadık (p:0.022; p<0.05). Antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite gelişimi için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların yaklaşık %75' inde anemi saptanmış olup, risk faktörü olarak bildirilmiştir (87). Biz ise hepatotoksisite gelişimiyle hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir fark saptayamadık. Literatürdeki çalışmalarda tedavi başlangıcından hepatotoksisite gelişimine kadar geçen sürenin ortalama 4.7- 25.3 gün (83, 84) ve prospektif bir çalışmada ise 15-60 gün olduğu bildirilmiştir (99). Biz de yukardaki çalışmalara benzer olarak bu süreyi ortalama 31.8±21.5 (4-58) gün olarak saptadık. Antitüberküloz tedavinin birinci haftasında iki,

ikinci haftasında üç, dördüncü haftasında iki, altıncı haftada bir ve yedinci haftada ise dört hastamızda hepatotoksisite gelişti. Bulgularımıza göre hepatotoksisitenin tedavinin ilk iki ay içinde geliştiği görülmektedir. Makhlouf ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında 15 hastanın dokuzunda ALT \leq 3 kat, dördünde 3-4 kat, ikisinde $>$ 4 kat artış olduğu bildirilmiştir (100). Biz de bu çalışmaya benzer şekilde hastaların yedisinde ALT \leq 3 kat, dördünde $>$ 4 kat, birinde 3-4 kat artış olduğunu bulduk. Hepatotoksisite gelişen hastalarda Makhlouf ve arkadaşları (100) %12.5; Mahmood ve arkadaşları (87) ise %38.8 ile en sık akciğer dışı TB tutulumunun GİS TB olduğunu bildirmişlerdir. Diğer klinik tutulumlara kıyasla GİS TB' nin hepatotoksisite gelişimi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (85). Biz de bu çalışmalara benzer olarak hepatotoksisite gelişen hastalarımızda %33.3 ile GİS TB' nin en sık klinik form olduğunu belirledik.

Hepatotoksisite gelişen hastaların yönetiminde, tüm hepatotoksik ilaçların kesilmesi ve ALT normal değerlere ya da normalin iki katının altına düşünce; aynı ilaçlara aynı dozlarla tekrar başlanması önerilmektedir (16). Mahmood ve arkadaşları (87) hastaların %67' sinde; Makhlouf ve arkadaşları (100) ise %60'ında TB tedavisi kesildikten sonra ALT düzeylerinin ortalama iki haftada normale döndüğünü bildirmişlerdir. Biz de bu çalışmalara benzer olarak ALT düzeylerinin ortalama 17.4 gün sonra normal düzeylere geldiğini saptadık. Karaciğere en çok toksik etki yapan ilaçlar İNH, PRZ ve RİF' tir. Primer antitüberküloz ilaçlardan biri kalıcı olarak kesildiğinde farklı bir ilaç sınıfından ilaç tedaviye dahil edilmelidir (16, 20). Yee ve arkadaşları çalışmalarında hepatotoksisite gelişen 12 hastada İNH ve PRZ'nin kesildiğini, üç hastada ikinci kez hepatotoksisite geliştiğini ve bu hastalarda ise farklı gruptan ilaç değişikliği yapıldığını bildirmişlerdir (73). Mahmood ve arkadaşları ise sırasıyla İNH (%55.2), RİF (%34.2) ve PRZ (%10.5)' nin hepatotoksisiteden sorumlu olduğunu saptamışlardır (87). Hepatotoksisite gelişen hastaların yönetiminde; Gülbay ve arkadaşları hastaların 10'una desensitizasyon ve 18' ine de standart dördümlü antitüberküloz tedavi uyguladıklarını ve hepatotoksisite gelişmesi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Hastaların 11'inde ikinci kez hepatotoksisite geliştiği, dokuzunda tedavi rejimlerinin modifiye edildiği ve bu dokuz hastanın yedisinde PRZ ve ikisinde de RİF'in hepatotoksisiteden sorumlu olduğu bildirilmiştir (80). Hepatotoksisite gelişen hastalarımızın yan etki yönetiminde,

öncelikle TB tedavisi kesildi. ALT düzeyleri normale döndükten sonra hastaların sekizine desensitizasyon ve üçüne de standart dördü antitüberküloz tedavi uygulandı. Hastalardan biri bu süreçte ex oldu. Altı hastada ikinci kez hepatotoksisite gelişti. Hastaların üçünde PRZ, ikisinde İNH, birinde de İNH ve PRZ hepatotoksisiteden sorumlu bulunarak kesildi. PRZ tedavisi kesilen hastalardan birinde üçüncü kez hepatotoksisite gelişti. Bu hastada İNH ile RİF de sorumlu bulunarak kesildi. Diğer çalışmalara benzer olarak, çalışmamızda hepatotoksisiteden sorumlu ilaçların PRZ ve İNH olduğu saptanmıştır.

Hipersensitivite reaksiyonu, antitüberküloz tedavi sırasında gelişen majör yan etkilerden biri olup, tedavi kesilmesinin önemli nedenlerindedir (99, 101). Lokalize seyredebileceği gibi, müköz zarları tutan ciddi ve hatta ölüme yol açan toksik epidermal nekrolizis, Stevens-Johnson sendromu, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonları (DRESS) şeklinde de görülebilmektedir (16). Literatürdeki çalışmalarda antitüberküloz tedaviyle ilişkili hipersensitivite reaksiyonu gelişme oranının %0.8-10.8 arasında olduğu bildirilmiştir (68, 70, 80, 81, 101). Çalışmamızda hipersensitivite reaksiyonu gelişme oranının %12.7 ile diğer çalışmalardan daha yüksek olduğunu saptadık. Bu durumun klinik ve genetik faktörlerle ilişkili olarak hasta popülasyonundaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tan ve arkadaşları çalışmalarında antitüberküloz tedaviyle ilişkili hipersensitivite reaksiyonu gelişiminde çok sayıda ilaç kullanımı, HIV koenfeksiyonu ve otoimmün hastalık varlığını risk faktörleri olarak bildirmişler ve ileri yaşı risk faktörü olarak saptayamamışlardır (101). Çalışmamızda antitüberküloz tedaviyle ilişkili hipersensitivite reaksiyonu gelişen ve gelişmeyenler arasında demografik özellikler, ilaç kullanımı, HIV enfeksiyonu ve otoimmün hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak, hipersensitivite reaksiyonu gelişenlerde KVH ve DM'nin görülme oranını gelişmeyenlerden anlamlı düzeyde yüksek olarak bulduk ($p: 0,018$; $p: 0,031$; $p<0.05$). Javadi ve arkadaşları çalışmalarında, antitüberküloz tedaviyle ilişkili hipersensitivite reaksiyonu gelişen 22 hastanın 16' sında daha önce penisilin, sefalosporin ve makrolidlere karşı ilaç alerjisi öyküsü olduğunu; dolayısıyla ilaç alerjisi öyküsü olan hastalarda hipersensitivite reaksiyonunun daha sık olduğunu saptamışlardır (68). Çalışmamızda ise bir hastada allerji öyküsü mevcut olup, hipersensitivite reaksiyonu

gelişmesi açısından risk faktörü olarak tespit edilmedi. Aynı zamanda tedavi öncesi eozinofil% ve hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %97' sinde tedavinin ilk iki ayı içinde hipersensitivite reaksiyonunun görüldüğü bildirilmiştir (101). Biz de bu çalışmaya benzer olarak bu süreyi ortalama $29.8 \pm 25.1(2-57)$ gün olarak saptadık. Antitüberküloz tedavinin birinci haftasında üç, ikinci haftasında bir, yedinci haftasında bir ve sekizinci haftasında ise üç hastada hipersensitivite reaksiyonu gelişti. Bulgularımıza göre hipersensitivite reaksiyonunun tedavinin ilk iki ayı içinde geliştiği görülmektedir.

Hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastaların yönetiminde, tüm antitüberküloz ilaçların kesilmesi, hipersensitivite bulgularının gerilemesinin beklenmesi ve desensitizasyon yapılarak hipersensitiviteden sorumlu ilacın saptanması önerilmektedir. Bu yan etkinin gelişimine antitüberküloz ilaçlardan en sık streptomisin, para-amino salisilik asit ve thiasetazon neden olmaktadır. RIF ve PRZ ile de gelişebilmektedir (16). Tan ve arkadaşları çalışmalarında hipersensitivite reaksiyonunun gelişiminde en sorumlu ilacın PRZ olduğunu ve tedavi yönetiminde de desensitizasyon yapıldığını bildirmişlerdir (101). Castro ve arkadaşları ise beş hastanın üçünde hipersensitivite reaksiyonunun gelişiminden İNH ve RIF'in sorumlu olduğunu saptamışlardır (70). Çok sayıda ve çeşitli ilaçların yan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, en çok yan etkiye antitüberküloz ilaçların sebep olduğu, antitüberküloz ilaçlar içinde ise en sık hipersensitivite reaksiyonuna sebep olan ilacın RIF' in olduğu saptanmıştır (65). Çalışmamızda hastaların hipersensitivite bulguları ortalama $22.9 \pm 7.1 (2-58)$ gün sonra geriledi. Hastalara dozlar arttırılarak kademeli antitüberküloz tedavi uygulandı. İki hastada ikinci kez antitüberküloz tedaviyle ilişkili hipersensitivite reaksiyonu gelişti. Bu hastalarda RIF' in hipersensitivite reaksiyonundan sorumlu olduğu saptandı. Biz, Tan ve arkadaşlarının çalışmasının (101) aksine diğer çalışmalara benzer olarak hipersensitivite reaksiyonunun gelişimine en sık sebep olan ilacın RIF olduğunu belirledik.

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi kayıtlarındaki veri eksiklikleri, antitüberküloz tedaviyle ilişkili majör yan etkiye sahip hasta sayımızın az olması, bir kaç hastada komorbiditenin bulunması ve karşılaştırdığımız kontrol grubunun küçük olması kısıtlayıcı özellikleridir. Bu

özellikler de yan etkilerle risk faktörleri arasındaki anlamlı ilişkiyi saptamada sınırlı güce sahiptir.

Sonuç olarak, TB tedavisiyle ilişkili yan etkiler hastaneye yatışın sık ve önlenemez sebeplerindedir. En sık saptadığımız yan etki ürik asit yüksekliği idi. Yan etki gelişimiyle ilişkili risk faktörleri; majör yan etkiler için DM, KVH ve hemoglobin düşüklüğü; hepatotoksisite için hipoalbuminemi ve hipersensitivite için ise DM ve KVH olarak saptandı. Tedavi başlanmadan önce hastaların komorbid durumları ve laboratuvar parametreleri araştırılarak yan etki gelişimiyle ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve özellikle tedavinin ilk iki ayında yan etki gelişimi açısından hastaların yakın takibinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis Data and Statistics, 2016. [erişim 17 Haziran 2018] <https://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm>
2. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2017. [erişim 10 Haziran 2018]
3. Türkiye’de Verem Savaşı 2017 Raporu, Sağlık Bakanlığı yayın no:1091 Ankara-2017.
4. Kayabaş Ü, Toplu Altunışık S. Akciğer Dışı Tüberküloz In: Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2017; 827-834.)
5. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW, Mycobacterium tuberculosis In: Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practise of Infectious Diseases 8th ed. Philadelphia: Elsevier 2015; 2787-2817.
6. Ernst JD, Trevejo-Nunez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *J Clin Invest.* 2007; 117(7): 1738-45.
7. Hasdemir M, Mycobacterium Tuberculosis Kompleks In: Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2017; 2006-2019
8. Oh P, Granich R, Scott J, Sun B, Joseph M, Stringfield C et al. Human exposure following Mycobacterium tuberculosis infection of multiple animal species in a metropolitan zoo. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(11): 1290–1293.
9. De Jong BC, Antonio M, Gagneux S. Mycobacterium africanum—review of an important cause of human tuberculosis in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 28;4(9):e744.
10. Evans JT, Smith EG, Banerjee A, Smith RM, Dale J, Innes JA et al. Cluster of human tuberculosis caused by Mycobacterium bovis: evidence for person-to-person transmission in the UK. *Lancet.* 2007; 369:1270-1276.
11. Apers L, Mutsvangwa J, Magwenzi J, Chigara N, Butterworth A, Mason P et al. A comparison of direct microscopy, the concentration method and the Mycobacteria Growth Indicator Tube for the examination of sputum for acid-fast bacilli. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7(4):376-81.

12. Mycobacteria. In Procop G. W, Church D. L, Hall G. S, Janda W.M, Koneman E. W, Schreckenberger P. C, et al. Konemans'color atlas and textbook of diagnostic microbiology Seventh edition. | Philadelphia : Wolters Kluwer Health, [2017]:1219-60
13. Yüce A, Şener A. Akciğer Tüberkülozu In: Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2017; 810-825.
14. Forrellad M A, Klepp L I, Gioffre A, Sabio j Gorcia J, Morbidoni H R, Santangelo M P et al. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Virulence* 2013; 4(1):3-66.
15. Çalışkan T. Tüberküloz İmmünopatogenezi. Türkiye Klinikleri. *J Pulm Med-Special Topics*. 2011;4(2):7-14.
16. Tüberküloz Tanı ve Tedavi rehberi, 2011. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 862.15).
17. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. *Am Fam Physician*. 2005; 72(9):1761-8.
18. Lazarus A A, Thilagar B. Tuberculous Lymphadenitis. *Dis Mon*. 2007; 53(1):10-5.
19. Kılıçarslan Z: Tüberküloz. İç: Özlü T, Metintaş M, Ardıç S, ed. Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Adana: Poyraz Tıbbi Yayıncılık; 2008:323-39.
20. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PN, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 147 -195.
21. Karaoğlan İ, Zer Y, Namıduru M, Erdem M. Tüberküloz Menenjit: 36 Olgunun Klinik, Laboratuvar, Radyolojik Bulgularının ve Prognozlarının Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*. 2008;21(3):105-108.
22. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children British Infection Society Guidelines. *J Infect*. 2009; 59(3):167-87.
23. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med*. 2004; 351(17):1719-20.

24. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ, Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(1):378-9.
25. Öztürk C Tüberküloz Plörezi.Göğüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavi rehberi. TTD ve TÜSAD Yayını. Ankara, 2016; 22-27.
26. Cohen LA, Light RW. Tuberculous pleural effusion. *Turkish Thorac J.* 2015; 16(1): 1–9.
27. Arnold DT, Bhatnagar R, Fairbanks LD, Zahan-Evans N, Clive AO, Morley AJ et al. Pleural fluid adenosine deaminase (pfADA) in the diagnosis of tuberculous effusions in a low incidence population. *PLoS One.* 2015;10(2):e0113047.
28. Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(7):954-61.
29. Mayosi BM, Wiysonge CS, Ntsekhe M, Volmink JA, Gumedze F, Maartens G et al. Clinical characteristics and initial management of patients with tuberculous pericarditis in the HIV era: The Investigation of the Management of Pericarditis in Africa (IMPI Africa) registry. *BMC Infect Dis.* 2006;6:2.
30. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation.* 2005; 112(23):3608-16.
31. Syed FF, Mayosi BM. A modern approach to tuberculous pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007; 50(3):218-36.
32. American Thoracic Society, Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med.*2000; 161(4 Pt 1):1376-95.
33. Ludwig B, Lazarus A A. Musculoskeletal Tuberculosis. *Dis Mon.* 2007; 53(1):39-45.
34. Cek M, Lenk S, Naber KG, Bishop MC Johansen TE, Botto H. Et al. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol.* 2005; 48(3):353-62.
35. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004; 120(4):305-15.
36. Köksal ŞA. Abdominal Tüberküloz Tüberkülozda Özel Durumlar TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi 2012 İstanbul, 87-96.

37. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R. Primary tuberculosis cases presenting with erythema nodosum. *J Dermatol.* 2004; 31(1):66-8.
38. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004; 120(4):316-53.
39. Katalinic –Jankovic V, Furci L, Cirillo DM. Microbiology of Mycobacterium tuberculosis and a new diagnostic test for TB. *Eur Respir Monogr.* 2012;58:1-13.
40. Nyendak MR, Lewinsohn DA, Lewinsohn DM. New diagnostic methods for tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22(2):174-82.
41. Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.* 2008; 3(2):e1536.
42. Tabak F. Enfeksiyon Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2003; 203-16.
43. Özkara Ş. Tüberküloz Tedavisi ve Hasta Takibi. *ANKEM dergisi.* 2001; 15(3): 321-9.
44. Mayosi BM, Ntsekhe M, Smieja M. Immunotherapy for tuberculous pericarditis. *N Engl J Med.* 2014; 371(26):2534.
45. Yokoyama T, Toda R, Kimura Y, Mikagi M, Aizawa H. Addison's disease induced by miliary tuberculosis and the administration of rifampicin. *Intern Med.* 2009; 48(15):1297-300.
46. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(7):415-30.
47. Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle.* 1980; 61(4):191-196.
48. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, Gonzalez Montaner P, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(1):76–8.
49. Lehloenyha RJ, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10(4):475–86.

50. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM. et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(8): 935-952.
51. Ezer N , Benedetti A, Darvish-Zargar M, Menzies D. Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(4):447–55.
52. Bark CM , Dietze R, Okwera A, Quelapio MI, Thiel BA, Johnson JL. Clinical symptoms and microbiological outcomes in tuberculosis treatment trials. *Tuberculosis (Edinb)* 2011; 91(6):601–4.
53. Bell LC , Breen R, Miller RF, Noursadeghi M, Lipman M. Paradoxical reactions and immune reconstitution inflammatory syndrome in tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015; 32:39–45.
54. Meintjes G , Rabie H, Wilkinson RJ, Cotton MF. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and unmasking of tuberculosis by antiretroviral therapy. *Clin Chest Med.* 2009; 30(4):797–810.
55. Gaifer Z. Epidemiology of extrapulmonary and disseminated tuberculosis in a tertiary care center in Oman. *Int J Mycobacteriol.* 2017; 6(2): 162-6.
56. Sunnetcioglu M, Baran Aİ, Binici İ, Esmer F, Gültepe B. Evaluation of 257 extra pulmonary tuberculosis cases at the Tuberculosis Control Dispensary, Van, Turkey. *JPak Med Assoc.* 2018; 68(5): 764-767.
57. Culqui-Lévano, DR, Rodriguez-Valín, E, Donado-Campos JM Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007–2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35(2):82–87.
58. Thakur CK, Khanal LK, Jain SK, Lamichhane B and Poudel A, Extrapulmonary Tuberculosis: A retrospective ve Study at a tertiary care hospital in Palpa, Nepal. *L M Coll J.* 2013; 1(2): 56-58.
59. Gube AA, Debalkie M, Seid K, Bisete K, Mengesha A, Zeynu A. et al. Assessment of Anti-TB Drug Nonadherence and Associated Factors among TB Patients Attending TB Clinics in Arba Minch Governmental Health Institutions, Southern Ethiopia. *Tuberc Res Treat.* 2018; 2018: 3705812.
60. Ketata W, Rekik WK, Ayadi H, Kammoun S, Extrapulmonary tuberculosis, *Rev Pneumol Clin.* 2015; 71(2-3):83-92.

61. Guler SA, Bozkus F, Inci MF, Kokoglu OF, Ucmak H, Ozden S et al. Evaluation of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults: a retrospective case series analysis. *Med Princ Pract.* 2015;24(1):75-9.
62. Sunnetcioglu A, Sunnetcioglu M, Binici İ, Baran Aİ, Karahocagil MK, Saydan MR. et al. Comparative analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis of 411 cases. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14:34.
63. Angamo MT, Curtain CM, Chalmers L, Yilma D, Bereznicki L. Predictors of adverse drug reaction-related hospitalisation in Southwest Ethiopia: A prospective cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2017; 12(10): e0186631.
64. Ayatollahi SAR, Khavendegaran F. [Prevalence of the side effects of anti-TB drugs in tubercular patients in Shiraz, 2001-2002]. *Armaghane-Danesh* 2004;9(33):53-61; Article in Persian
65. Chhetri AK, Saha A, Verma SC, Palaian S, Mishra P, Shankar PR. Study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in directly observed treatment, short course (DOTS) therapy in Western Nepal, Pokhara. *J Pak Med Assoc.* 2008;58(10):531-6.
66. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for sideeffects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 1996;9(10):2026-30.
67. Vieira DE, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1049-1055.
68. Javadi, MR, Shalviri, G, Gholami, K, Salamzadeh, J, Maghooli, G, Mirsaedi, SM. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16(10): 1104–1110.
69. Han XQ, Pang Y, Ma Y, Liu YH, Guo R, Shu W et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions among Previously Treated Tuberculosis Patients in China. *Biomed Environ Sci.* 2017; 30(2):139-142.
70. Castro AT, Mendes M, Freitas S, Roxoc PC. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol.* 2015; 21(3): 144-150.

71. Kargar M, Mansouri A, Hadjibabaie M, Javadi M, Radfar M, Gholami, K. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014; 13(7): 875–891.
72. Chhetri AK, Saha A, Verma SC, Palaian S, Mishra P, Shankar PR. Study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in Directly Observed Treatment, Short course (DOTS) therapy in western Nepal, Pokhara. *J Pak Med Assoc*. 2008; 58(10):531-6.
73. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(11):1472-7.
74. Marra, F, Marra CA, Bruchet N, Richardson K, Moadebi S, Elwood RK. et al. ,Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(8):868–875.
75. Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, Soria-Montoya A, Nuñez-Garbin A. et al. Factors associated with antituberculosis medication adverse effects: a case---control study in Lima, Peru. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e27610.
76. Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000666.
77. Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(4):634---9.
78. Young F, Wotton CJ, Critchley JA, Unwin NC, Goldacre MJ. Increased risk of tuberculosis disease in people with diabetes mellitus: record-linkage study in a UK population. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(6):519---23.
79. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5(7):e152.
80. Gülbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Onen ZP, Erkeköl FO, Baççioğlu A, Acican T. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med*. 2006; 100(10):1834-42.

81. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbagh M, Shalviri G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharm Pract* 2006;4(3):134-8.
82. Romanillos T1, Casagran A, Barbeta E, Diestre J, Grau J, Marquillas E. [Pulmonary tuberculosis: effectiveness and tolerance of a 6-month treatment schedule using 4 drugs]. *Rev Clin Esp.* 1990; 186(3): 116-8.
83. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(2):192-202.
84. Shang P, Xia Y, Liu F, Wang X, Yuan Y, Hu D. Et al. Incidence, clinical features and impact on antituberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China. *PLoS One.* 2011;6(7):e21836.
85. Ormerod LP, Skinner C, Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax.* 1996; 51 : 111-3
86. Ellard GA, Mitchison DA, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. The hepatic toxicity of isoniazid among rapid and slow acetylators of the drug. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 118 : 628-9.
87. Mahmood K, Hussain A, Jairamani KL, Talib A, Abbasi B, Salkeen S. Hepatotoxicity with antituberculosis drugs: the risk factors. *Pak J Med Sci* 2007;23(1):33–38.
88. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY. et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drugs-induced hepatitis. *Hepatology* 2002;35(4):883–889.
89. Younossian AB, Rochat T, Ketterer JP, Wacker J, Janssens JP. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J.* 2005;26(3):462–464.
90. Hu X, Zhang M, Bai H, Wu L, Chen Y, Ding L. et al. Antituberculosis Drug-Induced Adverse Events in the Liver, Kidneys, and Blood: Clinical Profiles and Pharmacogenetic Predictors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2018; 104(2): 326-334.

91. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B. Et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res.* 2010; 132:81-6.
92. Naqvi IH, Mahmood K, Talib A, Mahmood A. Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: An Ignored Fact, Assessment of Frequency, Patterns, Severity and Risk Factors. *Open Journal of Gastroenterology.* 2015; 5: 173-184.
93. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra MK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(7): 916-9.
94. Lee BH, Koh WJ, Choi MS, Suh GY, Chung MP, Kim H. et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest* 2005;127(4):1304–1311.
95. Sharma SK. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Infect Genet Evol.* 2004; 4(2): 167-70.
96. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity ue to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann Pharmacother.* 2004; 38(6): 1074-9.
97. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Rasoolinejad M, Rezaie L. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. *DARU J Pharm Sci.* 2009; 17(3):163-167.
98. Krishnaswamy K, Prasad CE, Murthy KJ. Hepatic dysfunction in undernourished patients receiving isoniazid and rifampicin. *Trop Geogr Med* 1991; 43 : 156-60.
99. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26(4): 567-74.
100. Makhlof HA, Helmy A, Fawzy E, El-Attar M, Rashed, HA. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. *Hepatol Int* 2008; 2(3), 353–360.
101. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line antituberculous drugs. *Med J Malaysia.* 2007;62(2):143-6.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Şenay Akdemir

Doğum Yeri ve Tarihi: Balıkesir 26.06.1987

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Adresi ve Telefonu: Selimiye Mahallesi Selimiye Hamam Sokak
No:54 Daire:2 Üsküdar/İSTANBUL 05362532535

E-posta adresi:senayy87@hotmail.com

Yabancı Dili: İngilizce

II. Eğitimi

Uzmanlık eğitimi: Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi(2013-halen)

Ordu Gürgentepe Devlet Hastanesi (2011-2012) pratisyen hekim

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005-2011)

Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi (2001-2005)

III. Ünvanları

Asistan Hekim

IV. Bilimsel İlgi Alanları

Bildirileri:

1)Kurban Kesimi Sonrası Gelişen Bir Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
Akdemir Ş, Erol S, Engin Öztürk D, Şenbayrak S, Özyürek Çelik S.

**2)Atipik Serolojik Profili Olan Hastada Tenofovir Tedavisi Altında
Hepatit Alevlenmesi**

Altunay Gür D, Erol S, İnan A, Engin Öztürk D, Akdemir Ş.

6. Türkiye Ekmud Bilimsel Platformu 4-8 Nisan 2017

3) Tüberküloz Peritonit Tedavisi Esnasında Gelişen Toksik Epidermal Nekroliz

Akdemir Ş, Erol S, Şenbayrak S, Güneş P, Özgültekin A, Aytekin S.
XIX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi

