T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI
VE GÖĞÜS CERRAHİSİ,
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ,
5. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE GELİŞEN HEPATOTOKSİSİTEDE RİSK FAKTÖRLERİ, HEPATOTOKSİSİTENİN TEDAVİ SONUÇLARINA VE SÜRESİNE ETKİSİ

Dr. Merve Nizam Şahin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL,2018

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI
VE GÖĞÜS CERRAHİSİ,
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ,
5. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE GELİŞEN HEPATOTOKSİSİTEDE RİSK FAKTÖRLERİ, HEPATOTOKSİSİTENİN TEDAVİ SONUÇLARINA VE SÜRESİNE ETKİSİ

Dr. Merve Nizam Şahin

Doç. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü

(GÖĞÜS HASTALIKLARI TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL,2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ……....i
TEŞEKKÜR ii
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 2
GEREÇ VE YÖNTEM 27
BULGULAR 33
TARTIŞMA 47
SONUÇLAR 54
KAYNAKLAR 56
ÖZGEÇMİŞ 60
EKLER 61

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan ve asistanı olmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran, sevgisi, hoşgörüsü, sıcakkanlılığı ve eşsiz kişiliği ile yanında çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli hocam Doç.Dr.Gönenç Ortaköylü'ye;

Uzmanlık eğitimimim boyunca bilgi ve deneyiminden çokça faydalandığım özellikle manevi desteği tarif edilemez olan Uzm. Dr. Emel Çağlar'a; klinik içinde varlığı her zaman güven ve mutluluk veren bilgi ve deneyimini esirgemeyen biricik ablam Doç.Dr.Ayşe Bahadır'a; Klinik içi rotasyonlarımda kendilerinden çok şey öğrendiğim, Prof.Dr.Sedat Altın, Doç.Dr.Sibel Yurt, Doç.Dr. Gülşah Günlüoğlu, Prof.Dr. Mehmet Ali Bedirhan ve Doç.Dr.Levent Cansever'e; Asistanlık eğitimim boyunca klinik tecrübelerinden faydalandığım, Prof. Dr. Filiz Koşar, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya ve diğer Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim görevlilerine,

Bilgi ve deneyiminden faydalandığım Doç.Dr.Mehmet Atilla Uysal'a

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum servisimiz uzmanlarına,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Genel Dahiliye, Nefroloji, Endokrinoloji, Enfeksiyon hastalıkları, Tıbbı onkoloji, Anesteziloji, Kardiyoloji ve Radyoloji Eğitim Görevlilerine,

Birlikte çalıştığım, her zaman ve her konuda bana destek olan, ailemden biri gibi her zaman yanımda olan ve destekleyen güzel insan Dr.Sakine Yılmaz Öztürk'e, birlikte çalıştığım sevgili diğer tüm asistan arkadaşlarım ve değerleri uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hepsi birbirinden değerli ve özverili servis hemşirelerime;

Tezimde istatistik desteğini koşulsuz olarak sağlayan Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği'ne (TÜSAD);

Her zaman desteklerini hissettiğim Canım ailem ve ablam Hale Geyik'e, değerli eşim Mesut Şahin'e ve kalbimin neşesi bir tanecik kızım Zeynep'ime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Nizam Şahin

KISALTMALAR

ACTB	:Akciğer tüberkülozu
ADTB	:Akciğer dışı tüberküloz
ARB	:Aside rezistan bakteri
BCG	:Basil Calmette Guerin
BKİ	:Beden kitle indeksi.
ÇİD-TB	:Çoklu ilaca dirençli tüberküloz.
DGT	:Doğrudan Gözetimli Tedavi
DGTS	:Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi
DNA	:Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	:Dünya sağlık örgütü.
ELİSA	:Enzim linked immunusorbent assay.
EMB	:Etambutol
HBV	:Hepatit B virus.
HCV	:Hepatit C virüs
HIV	:Human İmmunodeficiency Virus
ICD	:International Classification of Diseases.
IQR	:inter quartile range.
İDT	:İlaca duyarlılık testi.
İGST	:İnterferon gama salınım testleri.
İNH	:İzoniazid
KC	:Karaciğer
Kr.	:Kronik
LTBE	:Latent tüberküloz enfeksiyonu.
NAÇT	:Nükleik asit çoğaltma testleri.
NAD	:Nikotinamid adenin dinükleotid
PCR	:Polimeraz chain reaction
PMNL	:Polimorf nüveli lökosit.
PPD	:Pürifiye protein derivesi
PZA	:Pirazinamid
RİF	:Rifampisin
SM	:Streptomisin
TB	:Tüberküloz
TDM	:Tüberküloz dışı mikobakteri.
TDT	:Tüberkülün deri testi.
VitD	:25 hidroksi vitamin D
VSD	:Verem savaş dispanseri.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Tüberküloz sırasında ilaca bağlı hepatitle baş etme önerileri…....24

Tablo 2 : Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Özellikleri…….....31

Tablo 3 : Hepatoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması……...35

Tablo 4 : Hepatotoksisite Gelişen Ve Gelişmeyen Hastaların Laboratuar Bulgularına göre karşılaştırılması…….....37

Tablo 5 :Model1 …….38

Tablo 6 : Model2…….38

Tablo 7 : Hepatotoksisite gelişen hastalarda gelişen hepatotoksisite ile ilgili özellikler…….40

Tablo 8 : Anti TB tedaviye bağlı hepatotoksisitede kullanılamayan ilacın tedaviden çıkarıldığı olgulardaki kullanılamayan ilaçlar ve hepatotoksisitedeki özellikler……..…….…....42

Tablo 9 : Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi sonucu karşılaştırılması……..….43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 **:** Çalışmaya alınan hastaların sayısını gösteren akış şeması……..…..27

Grafik 1 **:** Cinsiyet dağılımı……..……..……..…….….30

Grafik 2 : Ek hastalıkların yüzde dağılımı……..……32

Grafik 3 **:** Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyenlerin cinsiyete göre dağılımı..33

Grafik 4 **:** Hepatotoksisite gelişen, gelişmeyen ve tüm hastaların yaş gruplarına göre dağılım grafiği…….……..……..…33

Grafik 5 **:** Hastalarda hepatotoksisite gelişme ve gelişmeme durumuna göre ek hastalık dağılımı……...…..…….36

Grafik 6 **:** Hepatotoksisite gelişme zamanı ve hasta sayısı dağılım grafiği…....40

Grafik 7 **:** Hepatotoksisite ve rekürrens oran grafiği……..….....41

ÖZET

AMAÇ: Hastanemizde tanı konarak anti TB tedavi başlanmış yeni olgu TB tanılı hastaların retrospektif incelenmesiyle, TB tedavisine bağlı gelişen hepatotoksisitede risk faktörlerini ve yakından monitorizasyon gereken durumları belirlemek, TB tedavisine bağlı gelişen hepatotoksisitenin tedavi süresine ve sonuçlarına etkisini incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemizde tanı alan ve anti TB tedavi başlanan yeni olgu 1366 hastanın hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyenler olarak demografik verileri ve laboratuar parametreleri karşılaştırılarak incelenmiştir. Dağılım aralığı düzenli olanlar t testi ile analiz edilerek ortalama ve standart sapma değerleri, dağılım aralığı düzenli olmayanlar mann whitney U testi ile analiz edilip medyan ve IQR değerleri verilmiştir. İki hasta grubu arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanan değerler regresyon analizi kullanılarak bağımsız risk faktörleri saptanmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızda yaş ortalaması 40,96±17,185 olan 1366 hastanın 185'inde (%13,5) hepatotoksisite saptanmıştır ve hastaların 154'ünde (%11,7) tedaviyi kesmeyi gerektirmiştir. Hastaların 40'ında (%2,93) kullanılamayan ilaç tedaviden çıkarılmış ve yeni tedavi rejimi düzenlenmiştir. En sık kullanılamayan ilaç olarak PZA saptanmıştır. Hepatotoksisite medyan 13 günde gelişmiş, transaminazlar medyan 15 günde stabilleşmiştir. Tedaviye yeniden tam doz başlayabilme süresi medyan 27 gün olarak bulunmuş ve tedavi süresi medyan 33 gün uzamıştır. Kadın cinsiyet, ek hastalık, yaygın hastalık ve 65 yaş üstü olmak TB tedavisine bağlı gelişen hepatotoksisitede risk faktörü olarak saptanmıştır. Tedavi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da hepatotoksisite gelişenlerde ölüm oranı daha yüksek, terk oranı daha düşük bulunmuştur. Tedavi süresi karşılaştırmasında hepatotoksisite gelişenlerde tedavi süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

SONUÇ: Sonuç olarak çalışmamızda TB tedavisi sırasında %13,5 oranında hepatotoksisite saptanmıştır. Risk faktörü olarak anlamlı olan kadın cinsiyet, ek hastalığı olanlar, hastalığı yaygın olanlar ve 65 yaş üstü hastalar ile serum albümin, protein ve kan hemoglobin değerleri düşük hastalar TB tedavisine bağlı hepatotoksisite gelişme ihtimalinin yüksek olduğu başlangıç fazında yakından takip edilmelidir. Klinik ve laboratuar ile yakın takip edilmesi durumunda; hepatotoksisite gelişen hastalarda tedavi süresi uzamakla beraber, hastalar başarı ile tedavi edilebilirler.

ANAHTAR KELİMELER: Tüberküloz, hepatotoksisite, ilaç, yan etki.

ABSTRACT

RİSK FACTORS RELATED TO HEPATOTOXİCİTY DURİNG TUBERCULOSİS TREATMENT THE EFFECT OF HEPATOTOXICITY ON TREATMENT RESULTS AND DURATION

AİM: The target of this study is to find the risk factor of hepatotoxicity which develops dependly on treatment of TB and to specify the situations needed to near monitorization, and also to find the affects of hepatotoxicity on the treatment time and consequence by the retrospective searching method of diagnosed patients who had new case TB and have been started TB treatment in our hospital.

MATERİALS AND METHODS: The demographic data and laboratuar parameters of the new case 1366 patients who has diagnosed in our hospital and having anti TB treatment, have been compared as developed hepatotoxicity and undeveloped hepatotoxicity. The data which has regular frequency range was analyzed by t test and mean and standard deviation values, data which has irregular frequency range analyzed by Mann Whitney U test and has been given median and IQR values. The values has been determined statistically significant different between two patients groups, the independent risk factors has been ascertained by using regression analysis

RESULTS: In our study 185 out of 1366 patients (13,5 %) has been found hepatotoxicity and it is needed to stop the treatment of 154 patients (11,7%). The drugs could not been used for 40 (2,93%) of the patients, has been excluded from the treatment and new treatment regime has been regulated. PZA has been found as the most frequent unusable drug. The median of hepatotoxicity has been developed 13 days and the transaminans has stabilized median in 15 days. The median of restarting of treatment of full dose has been determined as 27 days and the treatment time has longed as median 33 days. It has determined as risk factors of hepatotoksisite depends on TB treatment that are being female, owning additional disease, extend of disease and being over 65 years old. It is determined that the ratio of death is higher than leaving the treatment of the patients who has developed hepatotoksisiste, but this difference has not been found statistically meaningful. Even it has not been determined a statistical significance between the treatment consequences, the death ratio of hepatotoxicity patients is higher than the ratio of leaving the treatment. At the comparison of treatment time, it has determined that the patients who has hepatotoxicity has statistically significant longer treatment period.

CONCLUSION

As a conclusion, in our research during TB treatment hepatotoxicity has been determined at rate of 13,5%. As the significant risk factors; being female, owning additional diseases, extended disease and patients over the age of 65 and also the patients who have low serum albumin, protein and low blood hemoglobin values should be follow up closely at the beginning phase of the treatment which the possibility of development hepatotoxicity depends on TB treatment. Nevertheless the period of the treatment last longer of the patients who have developed hepatotoxicity, if the patients has been follow up closely, the patients would be healed successfully.

KEY WORDS: Hepatotoxicity, tuberculosis, drug, side effect.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz, Mycobacterium tuberculosis kompleks grubu bakterilerin oluşturduğu, dünyanın bilinen en eski hastalıklarından biridir. Dünya nüfusunun üçte birini infekte eden basiliyle tüberküloz (TB), halen dünyanın en yaygın infeksiyon hastalığıdır(1). Son 20 yılda Dünya Sağlık Örgütü öncülüğünde bu hastalık için birçok önlem alınmış ve bazı olumlu gelişmeler olmuştur. Ancak bütün bunlar küresel anlamda tüberküloz kontrolü için tam olarak yeterli değildir.

TB'de etkin ilaç sayısı son derece azdır ve kombine ilaç kullanımı esastır. Çoğu TB hastası tedavi süresince önemli bir yan etkiyle hiç karşılaşmaz ya da karşılaşsa dahi bu durum tedaviyi kesecek boyutta olmaz. Bununla birlikte bazı hastalarda müdahale gerektirecek yan etkiler görülebilir. Yan etki yönetimi iyi yapılmazsa tedavi terki, dirençli olgu gelişimi, bulaşın devam etmesi, organ-fonksiyon veya hastanın kaybı gibi istenmeyen sonuçlar ortaya çıkabilir. Çoğunlukla birinci sırada olan ilaçlardan dördü birden aynı anda kullanılır. Bu yüzden tedavi sırasında oluşan yan etkinin hangi ilaçtan kaynaklandığını belirlemek oldukça zordur(3). En sık görülenler, bulantı kusma şeklinde gastrointestinal ve kaşıntı döküntü vb. ciltte görülen yan etkilerdir. Daha az sıklıkla vestibüler etkiler ve hepatit görülmüştür. Yan etkiler genellikle tedavinin ilk üç ayında görülmektedir(2).

TB tedavisi sırasında ortaya çıkan ve tedaviyi kesmeyi gerektirebilen yan etkilerden biri hepatotoksisitedir. Kısa süreli tedavi rejiminde kullanılan ilaçlardan izoniyazid (İNH), rifampisin (RİF) ve pirazinid (PZA) hepatotoksiktir.

Çalışmamızda birinci araştırma hedefimiz Hastanemize başvuran TB tanısı alan yatarak veya ayaktan tedavi edilen yeni olgu ACTB tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksisite ve etkileyen faktörlerin araştırılması, ikinci araştırma hedefimiz hepatotoksisite gelişmesinin tedavi süresi ve sonuçlarına etkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Tüberküloz (TB), büyük çoğunlukla *Mycobacterium tuberculosis* olmak üzere, *Mycobacterium africanum* ve *Mycobacterium bovis* tarafından oluşturulan nekrotizan granulomatöz bir bakteriyel enfeksiyon hastalığıdır. Olguların %98'inden M.tuberculosis sorumludur. TB sıklıkla akciğer (%85) olmak üzere vücudun tüm organlarını tutabilen bir hastalıktır.

Basil taksonomik olarak *Actinomycetia* soyu, *Mycobacteriacea* ailesi, *Mycobacterium* cinsine aittir. Mycobacterium cinsinde üç tür bulunmaktadır: Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium lepra ve nontuberküloz mikobakteriler. Mycobacteriacea ailesine mensup olan mikobakteriler; sporsuz, hareketsiz, aside dirençli, bölünme süreleri 12-18 saat olup yavaş üreyen, pleomorfik çomaklardır(4).

2.2 TARİHÇE

TB hastalığına dair en eski kanıtlar Pott hastalığına ait karakteristik bulguları içeren insan ve hayvan vertebralarından elde edilmiştir. Fosilleşmiş kemiklerden elde edilen en eski spinal TB örnekleri MÖ 8000'li yıllara aittir. Minesota bölgesinde bulunan ve Cilalı Taş devrine ait olduğu tahmin edilen kemik parçalarında TB'ye ait değişiklikler gözlenmiş ve TB'nin geçmişi bir kez daha gözler önüne serilmiştir. MÖ 700 yılına dayanan mumyalanmış bir İnka çocuğunun psoas apsesinden elde edilen yaymalarda aside dirençli organizma gösterilmiş ve tüm zamanların vebası olan TB basili ile tanışma gerçekleşmiştir. MÖ 460- 377 yılları arasında yaşayan Hipokrat TB'yi erime tükenme anlamına gelen "phitisis" terimini kullanarak tanımlamıştır. Metinlerinde hastalığın en sık 18-35 yaş arasında görüldüğünü, bu hastaların egzersiz yapmaları gerektiğini ve yenilebilecek yiyecekleri yazmıştır.

1882 yılında Robert Koch TB basilini keşfederek büyük bir çığır açmış ve artık bu hastalık için yeni bir dönem başlamıştır. Koch, 1882 yılında tüm dünyaya TB basilini bulduğunu ilan etmiş ve bunu Berlin Fizyoloji Cemiyetinde açıklamıştır. Sonraki yıllarda basilin kültürünü üretmiş, sonrasında bunları hayvanlara vererek hastalık oluşturmuş ve bu hasta hayvanlardan basili tekrar üreterek göstermiştir. 1890 yılında ise basilin ekstresinden tüberkülini elde etmiştir. O dönem çok ilgi gören aşılama çalışmalarından etkilenen Robert Koch tüberkülini hastalara vererek iyileştirebileceğini düşünmüş ancak sonuç hayal kırıklığının ötesine geçememiştir.

Bundan tam bir yıl sonraysa, tüberkülin solüsyonunu hastalığın tanısında kullanmış ve böylece tüberkülin cilt testinin klinik kullanımı için ilk adım atılmıştır (old tüberkülin)(3).

1854 yılında Herman Brehmer tarafından Almanya Görbersdorf'ta açılmış ve TB tedavisine yeni bir yaklaşım getirilmiştir(5). 1890'lı yılların sonunda yapay pnömotoraks tedavisi gündeme gelmiş, TB basilinin hapsedilmesi düşünülmüştür. Tedavinin babası Carlo Forlanini Roma'da yapılan bir kongrede iki olgu sunmuştur. Bunun için Forlanini intraplevral aralığa hava zerk etmek için bir aparat geliştirmiştir. Bu aparatla, absorpsiyonu oksijene göre daha yavaş olduğu için azot gazı kullanmıştır(6).

1872 yılında dünyaya gelen Guerin, hayvanları çok sevdiği için veteriner olmak istemiştir. Bu hayalini 20 yaşında Lille'de Pasteur Enstitüsüne katılarak gerçekleştirmiştir. 1921 yılında BCG aşısının bulması nedeniyle, TB tarihi için yeni bir başlangıç olmuştur(7).

Nihayet 1943 yılında Selman A. Waksman streptomisini bulmuştur. Selman Waksman Kiev'de dünyaya gelmiş ve 1910 yılında toprak bakterileri üzerine çalışmalar yaptığı Amerika'ya göç etmiştir. 1944 yılında ise, İsveç'te çalışan Jorgen Lehman tarafından paraaminosalisilik asit sentez edilmiş ve hızlıca tedavi sürecinin içine girmiştir.

Günümüz TB tedavisinin en etkili ilaçlarından biri olan izoniazidin klinik kullanıma sunulması 1952 yılını bulmuş, Robitzek ve Selikoff tarafından tanımlanmıştır (2,16). Böylece üç ilaç kombine edilmiş ve artık TB tedavi edilebilir bir hastalık olmuştur. 1960 yılında paraaminosalisilik asidin yerini etambutol almıştır ve bunun iki yararı olmuştur. Birincisi E daha iyi tolere edilebiliyor ikincisi de 2 yıl olan tedavi süresini 18 aya indiriyor olmasıydı.

1966'da Rifampisinin keşfiyle tedavi süresini kısalmış ve kür oranları artmıştır. Bu etkisinin, "sterilizan efekt" olarak adlandırılan, sporadik aktivite gösteren basilleri öldürmesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür(8). Çok daha önceleri yani 1954 yılında bulunan pirazinamid ile dörtlü kombinasyonlar yapılması 1980 yılının başında olmuştur. Tatmin edici kür oranları ile tedavi altı aya inmiştir. Aynı yıllarda pirazinamidin sadece asidik ortamda etki ettiği söylenmeye başlanmış ve yapılan çalışmalarda pirazinamidin sadece kavite duvarındaki asidik ortamda yaşayan

basillere etki ettiği gösterilmiştir. Ancak bu etkisi sadece iki ayla sınırlı kalmıştır(8). Pirazinamidin kısa süreli bu etkisinin aksine, bu süreçte rifampisinin etkisinin devam ettiği gösterilmiş, böylece modern kısa süreli rejimin temelleri oluşturulmuştur.

Birbiri ardına yeni ilaçların keşfedildiği, kombinasyon rejimlerinin oluşturulduğu, tedavi sürelerinin kısaldığı, 1970'li yıllarda TB kemoterapisindeki en ciddi problem, tedaviye devam etmemek olarak tanımlanmıştır.

1970'lerin sonunda Amerika'da tedavi tamamlamadaki başarısızlık oranı %20-30 olarak gösterilmiştir. Bu nedenle Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) programı TB ile mücadelede yeni bir silah olarak bu engelin karşısına çıkmıştır. Günümüzde uygulanan Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisinin (DGTS) gözetim bileşenine Madras'ta (Hindistan) yapılan çalışmalar ışık tutmuştur. Bu dönemde yapılan kontrollü çalışmalarda, ayaktan gelen ve intermittan tedavi uygulanan hastalar ile sanatoryum tedavisi karşılaştırılmış; aralarında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.

1980'li yılların sonundan itibaren, özellikle sanayileşen, nüfusun kalabalıklaştığı ülkelerde, HİV olgularının artması, seyahatlerin ve göçlerin sıklaşması ve tedaviye verilen önemin azalmasıyla birlikte TB'li olgu sayısında hızlı bir artış gözlenmiştir. Bunun üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1993 yılının 23 Nisan'ında acil durum ilan etmiş ve verem savaşının hedeflerini ortaya koymuştur . Böylece DGT hızla uygulanmaya başlamıştır. Amerika'da DGT alan hasta oranı 1990 yılında %16,8 ve tedavi tamamlama oranı %80 iken, 1994 yılında bu oranlar %49,4 ve %87'ye yükselmiştir. Bununla birlikte bildirilen olgu oranında hızlı bir düşüş görülmüştür. 1994 yılında DSÖ yeni bir yaklaşım olarak DGTS'yi ve beş bileşenini yayınlamıştır.

Buna göre DGTS'nin 5 ana prensibi şu şekilde sıralanabilir.

• TB kontrol aktiviteleri için hükümet kararlılığı

• Ferdi başvuru yapan semptomatik hastalarda yayma mikroskobisi ile olgu bulma

• Gözetim altında kısa süreli kemoterapi

• Temel anti-TB ilaçların sürekli ve düzenli temini

• Standart kayıt ve bildirim sistemi

2000'li yıllardan itibaren DGTS'nin dünyada çok geniş bir alanda kabul edilmesine ve mücadelede etkin bir başarı gösterilmiş olmasına karşılık yeni olgu oranında istenilen düzeyde azalma olmamıştır. Bu nedenle DSÖ, 2005 yılında DGTS'yi hedef alarak "The Stop TB Strategy" adını verdiği yeni kontrol programını ortaya koymuştur. The Stop TB Strategy programının bileşenleri ise şu şekilde belirtilmiştir:

Kaliteli DGTS ve yaygınlaştırılması

• TB/HİV, ÇİD-TB ve diğer sorunlu alanlara yönelmek

• Sağlık sisteminin güçlendirilmesi

• Tüm hizmet sağlayıcıların bir araya getirilmesi

• TB'li hasta ve toplulukların güçlendirilmesi

• Araştırmayı teşvik etmek

Böylece tüberküloz savaşı için ciddi bir kararlılık gösterilmiştir. Ancak TB basilinin bu geçmişine ve yıllardır dinamik bir şekilde geliştirilen ajanlar ile tedavi rejimlerine rağmen bilinmeyenleri çoktur. Ve halen dünyada iki milyar kişi basille infekte durumdadır. Bu da, TB'nin geçmişinden ve tarihinden esinlenerek, bu mücadele dolu savaşta yeni bir gelecek oluşturmamızın önemini vurgulamaktadır(9).

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

TB halen tüm dünyada önemli halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. DSÖ verilerine göre 2016 yılında dünyada 10,4 milyon yeni TB hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2 milyonu erkek, 3,2 milyonu kadın ve 1 milyonu çocuktur (%56'sı beş ülkede, Hindistan, Endonezya, Çin, Filipinler, Pakistan). TB ye bağlı ölüm dünya çapında ölümlerin dokuzuncu önde gelen nedenidir ve tek bir bulaşıcı enfeksiyöz ajana bağlı ölüm nedenleri sıralamasında, HIV/AIDS'in üzerindedir. 2016 yılında 1,7 milyon kişi tüberküloz ile ilgili nedenle ölmüştür(1).

Ülkemizde 2005 yılından itibaren verem savaşı dispanserlerine kayıtlı her bir hastanın verisi bireysel olarak toplanmakta ve analiz edilerek raporlanmaktadır. 2014 yılında TB insidansı 100.000 de 16,5 iken (Geçici koruma altındaki Suriyeli nüfusu

eklenerek hesaplanmıştır)(10); Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılı Global Tüberküloz raporunda 2016 yılı TB insidansı 100.000 de 14 olarak açıklanmıştır(1).

TR'de TB olgu hızı 2005 yılında yüz binde 29,8 iken 2016 yılında yüz binde 15,6 ya gerilemiştir. TB mortalitesi ise 1980'li yıllarda %8,8'lerde iken bu oran 2016 yılında %0,0062 olarak bulunmuştur. Türkiye'de 2016 yılında yeni olgu sayısı 11.442 (%92,1) önceden tedavi görmüş olgu sayısı ise 975 (%7,9)'dir. Erkek hasta sayısı 7.132 (%57,4) iken kadın hasta sayısı 5.285 (%42,6) bulunmuştur. Hastaların 8.248 (%66,4)'i AC TB iken, 4.169 (%33,6)'unun AD TB olduğu saptanmıştır(10).

TR'de 2015 yılı tedavi sonuçları yeni olgularda şöyledir; tedavi başarısı %86,6; terk %3,4; tedavi başarısızlığı %0,4 ve ölüm %5,6'dır(10). (2015 yılında önceden tedavi görmüş olgularda terk oranı %10,8 iken; yeni olgularda bu oran %3,4 olarak bulunmuştur.)

2.4 GENEL ÖZELLİKLERİ

Tüberküloz basilleri 0,3-0,6 ila 1,4 mikron boyutlarında, düz veye hafif eğri çomaklardır. Tek tek veya birkaçı bir arada bulunurlar(11). Hareketsiz, spor oluşturmayan çomaklardır. Aerobiktirler, ortamın oksijen konsantrasyonunda azalma çoğalmalarında yavaşlamaya neden olur(12).

Optimal üreme ısısı 37 °C'dır. Karbol fuchsin ile parlak kırmızıya boyanırlar ve kuvvetli asit solüsyonlarla bile bunu bırakmazlar. Uzun bir doubling zamanı (12-18 saat) vardır, büyüme hızı 3-8 hafta gibi oldukça uzundur. Bu süreyi kısaltmak amacıyla sıvı kültür ortamları ve radyometrik sistemler (BACTEC) geliştirilmiştir(13). En sık kullanılan besi yerleri, Löwenstein-Jensen ve Middlebrook-Chan 7H10 'dur. Koloniler birbirine yakın iplikler şeklindedir, beyaz-sarımsı renkte, kabarık, düzensiz kenarlıdır. Nitrat redüksiyonu ile %99 niasin meydana getirdikleri gösterilmiştir(14).

Mikobakterilerin sitoplazması, bunu saran sitoplazma zarı ve daha dışında diğer bakterilerle karşılaştırılınca oldukça yüksek lipid içeriği olan kalın bir hücre duvarları vardır. Bu da alkole, asitlere, alkaliye, kurumaya ve germisidlere olan direncini açıklar. Hücre duvarının iç kısmını peptidoglikanlar, dış kısmı ise arabinoglikanlar oluşturur. Bunun yan zincirlerine mikolik asitler bağlanır. Aside dirençten, duvarın kalınlığından ve hücre içine antibiyotiklerin girememesinden bu sorumludur. Trehaloz gibi şekerlere bağlanarak; virulans tan sorumlu "KORD

FAKTÖR" ü oluştururlar, granülom oluşumundan bu sorumludur. Lipid tabakanın elemanlarından olan fosfatidler ise tüberkül gelişiminden sorumludurlar(14).

Hücre duvarıdaki protein bölümü ise tüberkülin reaksiyonundan ve antikor oluşumundan sorumludur. 4 tip polisakkarid vardır ve nötrofiller üzerinde kemotaktik etkileri vardır. Anaflaksiden sorumlu oldukları düşünülmektedir(14).

Sitoplazmada bir nükleer cisim ve bunun içinde katlanmış durumda bir kromozom mevcuttur, bazı mikobakterilerde de plazmid adı verilen DNA halkaları bulunur(15).

2.5 DOĞAL GELİŞİM VE PATOGENEZ

ACTB'li bir hastanın öksürme, hapşırma ve konuşmasıyla ortama bırakılan ve damlacık şeklinde havada asılı kalan TB basilleri, inhale edilmeleri ve alveollere ulaşır. Bundan sonra alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilirler ve bu andan itibaren makrofajlardan salınan sitokinler aracılığıyla ortama yeni makrofajlar, dentritik hücreler, lenfositler ve PMNL gibi inflamatuar hücreler bırakılır ve böylece bir dizi olay başlar.

Olguların önemli bir bölümünde, bu olayın başlangıcında non-spesifik immün mekanizmalarla basil eradike edilir. Yaklaşık %50'den fazla kişide tüberkülin deri testi (TDT) pozitifliği bile olmaz. Ancak geri kalan olgularda, söz konusu inflamatuar sürecin devamında, yaklaşık 6-8 hafta sonra spesifik bir immünitenin gelişmesiyle TDT pozitifliği ortaya çıkar. Bu aşamadan itibaren basilin virülansı, miktarı, kişinin o sıradaki immün durumu ve genetik direncine bağlı olarak ya hastalık sınırlandırılır ya da progrese olur (16,17,18).

Hastalığın sınırlandırılması granülomatöz inflamasyon şeklinde olur. TDT pozitif olan bu bireyler, en çok kabul edilen hipoteze göre, klinik bir hastalık olmadan, granülomların içinde bulunan basiller ile birlikte yaşamlarına devam ederler. Bu duruma "latent tüberküloz enfeksiyonu(LTBE)" denmektedir (19).

Hastalığın sınırlandırılamadığı durumlardaysa, hastalığın ilerlemesiyle primer infeksiyon progrese olur ve başta mediastinal lenf bezleri, meninksler, böbrekler, uzun kemiklerin epifiz uçları ve vertebra korpusu gibi bölgelerde, 2 ile 5 yıl içinde hastalık ortaya çıkabilir. Bu duruma da "progresif primer tüberküloz ya da primer tüberküloz" denmektedir (19).

Aradan geçen uzun bir latent dönem sonrasında başlıca akciğer apekslerinde ortaya çıkan forma ise "reaktivasyon ya da post-primer tüberküloz" denmektedir. Daha çok kavitasyon ile karakterize olan bu form, tüberkülozun bulaştırıcılığı en fazla olan

formu olarak kabul edilmektedir. Primer ve postprimer (erişkin ya da sekonder) formları olsa da ACTB denilince kastedilen post-primer ACTB'dir(20).

2.6 TANI

2.6.1.Semptomlar

ATB'li hastaların semptomlarını pulmoner semptomlar ve non-pulmoner ya da yapısal semptomlar olmak üzere başlıca iki gruba ayırabiliriz. Pulmoner semptomlar öksürük, balgam çıkarma, hemoptizi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı olarak sıralanabilir. Yapısal semptomlarsa gece terlemesi, subfebril ateş, kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma ve iştahsızlık şeklindedir. ATB olup da hiç semptomu bulunmayan hastalar görülebilmektedir. Diğer yandan, özellikle yaygın hastalığı ve kavitasyonu olan hastalar öksürük, hemoptizi ve nefes darlığı gibi pulmoner semptomların yanı sıra ateş, kilo kaybı, halsizlik ve çabuk yorulma gibi yapısal semptomlar ile prezente olabilirler. Esasen ATB, bu iki uç klinik prezantasyon arasında kendini gösterir(20).

Bir toplumun TB prevalansı ve insidansı, TB hastalığından kuşkulanılmasını belirleyen en önemli faktörlerden biridir, hatta en önemlisi sayılabilir. Ülkemiz gibi TB insidansının orta-düşük düzeyde kabul edilebileceği ülkelerde ise, uzun süren öksürük, balgam çıkarma (kanlı balgam), halsizlik ve kilo kaybı gibi semptomları bulunan hastalarda TB akla gelmektedir. ATB'nin primer ya da postprimer olması, kişinin immün durumu, balgamın kalitesi, inceleme yapılan laboratuvar ve inceleme yapan kişi gibi birçok faktör yayma pozitifliğini etkilemektedir(20).

2.6.2 Fizik muayene

Her hastanın değerlendirilmesinde fizik muayene zorunludur ve hastalığın ayırıcı tanısı açısından fizik muayene gereklidir. Akciğer tüberkülozunda genellikle belirgin bir fizik bulgu yoktur. Hastalık ilerleyene kadar minimal ek sesler duyulur. Seyrek olarak lokalize raller ve öksürük sonrası raller olabilir. Konsolidasyon varlığında bronşiyal sesler duyulabilir. Plevra sıvısı ya da plevra kalınlaşması bulguları olabilir. Hepatomegali, splenomegali erişkin tip tüberkülozda nadirdir. Uzun sürmüş hastalıkta çomak parmak olabilir. Hastaların yarıdan çoğunda ateş saptanır. İlerlemiş hastalıkta genel durumu bozuk, kaşektik, dispnesi olan bir hasta görülebilir. Bazen hastalarda eritema nodozum, flüktenüler konjonktivit, lenf bezi büyümesi saptanabilir(4,21).

2.6.3.Radyoloji

Yapılan çalışmalar akciğer grafisinin ACTB tanısındaki duyarlılığının %80'in üzerinde olduğunu göstermiştir. Özgüllüğü ise nispeten daha azdır, %60-70' tir. ACTB tanısı için vazgeçilmez bir inceleme olsa da akciğer grafisi ile önemli sayıda olguda aktif-inaktif ayırımı yapılmadığı gibi, az sayıda olguda, endobronşiyal tüberkülozda ya da bağışıklığı baskılanmış (HIV pozitifliği gibi) hastalarda görülen tüberkülozda, parankimal hastalık tespit edilemeyebilir(2)

Primer tüberkülozda; Basilin giriş yerinde parankimde bir lezyon ile birlikte drene eden lenf bezinde kalsifikasyon (Ranke kompleksi) görülür.

Primer progresif tüberkülozda; Hilus ve mediasten lenf bezi büyümesi, atelektazi (lenf bezi basısı ile ya da endobronşiyal tutulum ile), konsolidasyon, plörezi, milier tutulum görülür nadiren kavite görülebilir.

Erişkin tip tüberkülozda ise; üst zonlarda infiltrasyon, kavite ve fibrozis görülebilir. Üst lop apikal, posterior ve alt lop apikal segment en sık tutulur.

Tedavi takibinde radyolojik iyileşme genellikle yavaştır, aylarca sürer.

Radyoloji, tüberküloz tedavisinin sonlandırılmasında bir kriter olarak kullanılmamalıdır. Klinik ve/veya mikrobiyolojik bulgular olmadan tek başına radyoloji ile TB tanısı konması uygun bir yaklaşım değildir.

2.6.4.Bakteriyoloji

ACTB'nin belki de en önemli özelliği hava yoluyla insandan insana bulaşmasıdır. Bu nedenle toplum sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. DSÖ'ye göre aktif ACTB'li bir hasta yılda yaklaşık 10-15 kişiyi enfekte etmektedir. TB dışı birçok hastalık akciğer radyografisinde TB'ye benzer görünüm oluşturabilmektedir. Bu nedenle bakteriyolojik tanı mutlaka yapılmalıdır. Tüberküloz kuşkulu hastalardan usulüne uygun üç balgam örneği alınır. ATB'de en kolay alınan örnek balgamdır. Ancak balgam çıkaramayan hastalarda indükte balgam, mide suyu (gastrik lavaj) ya da bronş lavajı örneği de alınabilir (20).

Klinik örnekler öncelikle "aside dirençli basiller'i aramak için EZN boyası ile boyanır. TB basilleri asitle karşılaştıklarında boyalarını vermezler. Bu durum hücre duvarındaki mikolik asit ile kompleks oluşturmuş karbolfuksine bağlıdır. Mikobakteriler örneklerde pembe-kırmızı çomaklar şeklinde görülürler. Balgam yaymasının EZN pozitifliği vermesi için ml'sinde en az 10.000 basil bulunmalıdır (23).

2.6.5.Kültür

TB'de kesin tanı etken izolasyonuyla ortaya konur. Duyarlılığı direkt mikroskopiden daha yüksektir. Günümüzde kültür amacıyla en fazla Lowenstein-Jensen (LJ) besiyeri ve BACTEC yöntemi kullanılmaktadır. Pozitif tanı için incelenen örnekte 10-100 basil/ml basil olması yeterlidir. ACTB'de etken izolasyonunun belki de daha önemli olduğu nokta, dirençli TB olgularının sıklığının dikkate değer ölçüde fazla olmasıdır. Etken izolasyonu ve uygun direnç saptama yöntemleriyle, izole edilen basile karşı ilaç direnci ortaya konabilir ve epidemiyolojik çalışmalarda genotiplemeyi yapabilmeye olanak sağlar(20,23).

Her hastaya tedavi başlangıcında kültür ve ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılması önerilir. Başlangıçta İDT yapılsın ya da yapılmasın bir hastada 3.ay ve sonrasında yeniden kültürde üreme olursa, İDT'nin tekrar yapılması önerilir(2).

2.6.6.Nükleik asit çoğaltma testleri (NAÇT)

Günümüzde, moleküler biyolojinin gelişmesi ile birlikte çoğu nükleik asidin çoğaltılması veya hibridizasyonuna dayalı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), DNA prob-hibridizasyon, DNA microarray ve DNA dizi analizi gibi birçok farklı nükleik asit çoğaltma testleri vardır.

NAÇT, aşağıdaki durumlarda kullanılabilir:

• Akciğer dışı tüberküloz (ADTB) tanısında NAÇT'ın duyarlılığı düşük olmakla birlikte özgüllüğü yüksek olduğundan pozitiflik hastalık lehine kabul edilebilir.

• Yayma pozitif örnekte NAÇT, M. tuberculozis kompleks için tür doğrulama ve/veya ilaç direnci için kullanılabilir.

• Yayma negatif akciğer tüberkülozlu olgularda NAÇT pozitifliği yalancı pozitiflik nedeniyle tanıda rutin olarak önerilmez(2).

2.6.7. Tüberkülin deri testi (TDT) ve İnterferon gama salınım testleri (İGST)

TDT ve İGST, tüberküloz basili ile latent enfeksiyonu gösterir; hastalığı göstermez. TDT günümüze gelene kadar pek çok aşama ve değişimlerden geçerek son halini alan human tipi; RT23-Tween80 oluşturuldu. 5 tüberkülin ünitesi (TU) 0,0001 mg PPD içerir. Tüberkülin cilt içine (Mantoux Testi); 0-1 ml'lik 27 numaralı ince iğne ile 5 TU olarak, sol önkol dış yüzüne 5 mm2'lik papül oluşturacak şekilde verilir. Ciltteki reaksiyon 72 saat sonra değerlendirilir. Eritemin değil, endürasyonun yatay

çapının önemi vardır. BCG'si olmayanda10 mm'nin, BCG'si olanda 15 mm'nin üzeri pozitif olarak kabul edilir.

İGST TB hastalığının tanısı için mevcut standart tanı yöntemlerinin yerine kullanılmamalıdır. Negatif İGST sonucu, aktif TB hastalığını dışlatmaz. Bu testler, TB basiline bağlı geç tip aşırı duyarlılık sonucu pozitif olur. Bu testlerin latent enfeksiyonu saptamadaki değerleri konusunda araştırmalar devam etmektedir. İGST, BCG ve tüberküloz dışı mikobakterilerden (TDM) etkilenmez(2).

2.6.8. Histopatoloji

Tüberküloz tanısında değişik dokulardan örnek alınabilir. Herhangi bir dokudan alınan biyopsi materyalinde granülomatöz inflamasyon görülmesi, özellikle kazeifikasyon nekrozu içermesi tüberküloz ile uyumlu histopatolojik bulgudur. Granülomatöz inflamasyona birçok hastalık neden olabildiği için bu bulgu saptanınca ayırıcı tanı gerekir. Doku preparatlarında Erlich Ziehl Neelsen (EZN) boyası ile basil gösterilebilir. Basil gösterilemeyen durumlarda tüberküloz ekarte edilemez. Doku örneklerinin mikrobiyolojik çalışma için de gönderilmesi önerilir(2).

2.7 OLGU TANIMLARI

Hasta kayıtlarının ve olgu ihbarlarının uygun yapılabilmesi, yeni yayma pozitif olguların ve yayma pozitiflerin nüksünün ve diğer yeniden tedavi olgularının yüzdelerindeki eğilimin değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca hastaların standardize tedavi rejimlerinin sağlanması ve Kohort analizleri için olguların doğru tanımlanması gerekir.

2.7.1- Akciğer ve akciğer dışı TB

2.7.1.1 Akciğer tüberkülozu (ACTB)

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

2.7.1.2 Akciğer dışı tüberküloz (ADTB)

Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterilebilen ya da tüberkülozla uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar bu gruba girmektedir.

2.7.1.3 Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz

ACTB ve ADTB birlikte ise bu grup hastalarda her iki tutulumun da olduğu belirtilir; akciğer dışı tutulan organ/lar da belirtilir. Bu grup hastalar DSÖ'ye akciğer TB olarak bildirilmektedir.

(Not: Miliyer TB, ACTB artı ADTB olarak kabul edilir, kayıtta ayrıca "miliyer TB" olarak belirtilir. Larinks TB, akciğer tutulumu yoksa ADTB kabul edilir. Plevra TB, ADTB olarak kaydedilir. Plevra TB olan hastada balgam yayması pozitif ise, ACTB ve ADTB olarak kaydedilir, ADTB bölümüne "plevra TB" eklenir. Mediastende, hilusta lenf bezi tüberkülozu olması, ADTB olarak belirtilir(2)).

2.7.2 Bakteriyoloji

2.7.2.1 Yayma pozitif akciğer tüberkülozu

En az iki balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) örneğinde yayma ile ARB gösterilen hastalar ya da Balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve radyolojik bulguları akciğer tüberkülozu ile uyumlu olan ve bir hekim tarafından, tüberküloz tedavisi kararı verilen hastalar ya da Balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve kültürü de pozitif gelen hastalar(2).

2.7.2.2 Yayma negatif akciğer tüberkülozu

Balgam yaymaları negatif olan fakat kültürde üreme olan hastalar. Klinik ve radyolojik olarak tüberküloz ile uyumlu bulguları olan, üç balgam yayması negatif olan ve en az bir hafta geniş spektrumlu (kinolon içermeyen) antibiyotik kullanılmasına rağmen klinik yanıt alınamayan ve ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede tüberküloz tedavisi karar verilen hastalar(2).

2.7.3 Önceki tedavi öyküsü

2.7.3.1 Yeni olgu:

Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış hastalardır.

2.7.3.2 Tedavi Görmüş Olgu:

Daha önce en az bir ay tedavi görmüş tüberküloz hastasıdır. Bu tanım, nüks, tedaviyi terkten dönen, tedavi başarısızlığından gelen ve kronik olguları içermektedir.

2.7.3.2.1 Nüks olgu:

Daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir. Yaymasında ARB negatif ise ve klinik ve radyolojik bulguları ile tüberküloz düşünülüyorsa ayırıcı tanı olanakları olan bir üst merkeze gönderilir; burada bakteriyolojik olarak negatif olduğu halde, TB tanısı klinik ve radyolojik olarak konulabilir. Bir hastanın hastalığı, birden fazla kez nüks edebilir.

3.3.2.2 Tedaviyi terkten dönen olgu:

Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten (tedaviyi terk) sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır (bazen yayma negatif olabilir fakat klinik ve radyolojik değerlendirme ile aktif TB kararı verilebilir; yayma negatif olan hasta bir üst merkeze sevk edilir).

2.7.3.2.3 Tedavi başarısızlığından gelen olgu:

Yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür ile basil gösterilen hastadır.

2.7.3.2.4 Kronik olgu:

Nüks, tedaviyi terkten dönen ya da tedavi başarısızlığından gelen hastalarda uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala basil pozitif olan hastalardır.

2.7.3.2.5 Nakil gelen olgu:

Başka bir dispanserde (ya da yurt dışında) kayda alınıp tedavisi başlandıktan sonra, kayıtları ile birlikte devir alınan hastadır(2).

2.8 TEDAVİ SONUÇLARININ TANIMLANMASI

TB verilerini karşılaştırabilmek için standart terimler kullanılır. Tedavi sonuçları da bugün bütün dünya ülkelerinde benzer bir terminoloji ile raporlanmaktadır.

2.8.1 Kür

Başlangıçta balgam yayması pozitif hastada, klinik ve radyolojik iyileşmeyle birlikte birisi tedavinin idame döneminde diğeri tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere en az iki kez balgam yayması negatifliğinin gösterilmesidir(Kür tanımı, yayma negatif akciğer TB, tüm akciğer TB, tüm TB olguları için kullanılamaz, sadece yayma pozitif hastalar için kullanılır).

2.8.2 Tedaviyi Tamamlama

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

2.8.3 Ölüm

Tedavi sırasında tüberküloz hastasının ölmesidir. Hasta, tüberküloza ya da tüberküloz dışı bir nedene bağlı olarak ölmüş olabilir. Her iki durumda da bu ölüm tüberküloz hastasının kayıtlarına ve tedavi sonuçlarının raporlanmasına ölüm olarak

girilecektir. Eğer hasta hiç tedavi almadan ölmüş bir TB olgusu ise kayda geçirilir ve tedavi sonucu "ölüm" olarak kaydedilir.

2.8.4 Tedavi Başarısızlığı

Tedavisinin 5. ayı ve sonrasında hastanın balgam yayma pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik ya tedavi süresince devam edebilir ya da negatifleşir ve yeniden pozitifleşebilir.

2.8.5 Tedaviyi Terk

Tedavisi sırasında tüberküloz hastasının iki ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarını almamasıdır (bu grup, 2003 yılından önce kayıt sisteminde akıbeti meçhule ayrılan ve işbirliği yapmayan hastalar olarak tanımlanıyordu).

2.8.6 Nakil Giden Hastanın başka bir dispanser bölgesine (ya da yurtdışına) gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur.(2)

TB Değil: Tedavi başlanmış fakat başka hastalık saptanmış ve TB olmadığı anlaşılmış hastalarda tedavi sonuçları ile tedaviye alınanların rakamlarını karşılaştırmada kullanılacaktır. Bu tanıma giren hastalar kohorttan çıkarılacaktır.

Tedavisi Devam Eden: Tedavi başlangıcından 12 ay sonra hastanın kayda alındığı dönemde başlanan tedavisi sürüyorsa bu grupta ele alınır. Bu bilgi, formun altına gerekçesi ile birlikte yazılır. Örneğin, aşırıduyarlılık nedeniyle H ve R kullanılamayan bir hasta ya da ÇİD-TB nedeniyle 12 aydan uzun süreli tedavi verilen bir hasta olabilir.(2)

2.9 TEDAVİ REJİMLERİ

Tedavi rejimleri, olgu tanımlarına göre belirlenir. Ülkemizde her tüberküloz hastasında tedavi DGT şeklinde yapılmalıdır.

Tedavi rejimleri iki dönemlidir: Başlangıç dönemi ve idame dönemi.

1.Başlangıç Dönemi: Hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Bu dönemde dört ilaç (nüks ve tedaviyi terkten dönenlerde 5 ilaç) kullanılır. Bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivite sözkonusudur. Genellikle yeni olgularda 2 ay, nüks ve terkten dönen olgularda 3 ay sürer. Bu dönemde tedavi bırakılırsa, tedavi başarısızlığı olabilir ve ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir.

2.İdame dönemi: Bu dönemde sterilizasyon gerçekleştirilir. Yani, zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller temizlenir. Yeni olgularda genellikle 4 ay sürer. Nüks ve terkten dönen olgularda 5 ay sürer. Bu dönemde tedavi terkedilirse, nüks görülebilir ve genellikle basil ilaçlara duyarlıdır(2).

2.10 TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR VE YAN ETKİLERİ

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar ikiye ayrılırlar:

1) Kabul edilebilir düzeydeki toksisite profili ile birlikte en efektif olan "birinci sıra" ilaçlar,

2) Genellikle daha az etkili, daha pahalı ve daha çok toksisitesi olan "ikinci sıra" ilaçlar.

Birinci sınıfta bulunanlar; başta izoniazid olmak üzere, rifampisin, etambutol, streptomisin ve pirazinamid (ve onun türevi morfozinamid)'dir**.** Tüberkülozlu hastaların büyük çoğunluğu bu ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilirler.

İkinci sınıfta protoinamid, etionamid, paraminosalisilik asid, tiasetazon (amitiozon), sikloserin, kinolonlar ve streptomisin-dışı aminoglikozidler olan kapreomisin, kanamisin ve amikasin bulunur(24).

Tüberküloz ilaçları etkilerine göre 3 grupta incelenir:

1-Erken bakterisidal aktivite: Hızlı çoğalan, çok sayıdaki basiller üzerine etkilidir. Basil sayısını hızla azaltarak dirençli mutantların ortaya çıkma olasılığının azalmasına neden olur. İzoniazid, ilk birkaç günde basil topluluğunun %90'ını öldürebilmektedir. Etambutol ve rifampisinin de erken bakterisidal etkisi vardır.

2-Sterilizan aktivite: Tüm basillerin yok edilmesini sağlayarak kısa sürede relaps olasılığını ortadan kaldırır. Rifampisin ve Pirazinamid, en büyük sterilizan ilaçlardır.

3-Direnç gelişimini önleyici etki: Daha önce TB ilaçları ile karşılaşmamış bir basil topluluğunda az sayıda da olsa ilaçlara karşı dirençli mutant basiller bulunabilmektedir.

Uygunsuz tedavi rejimi ile dirençli mutantlar artar ve populasyona hakim olur. Bu gruptaki ilaçlar, diğerleri ile kombine edildiklerinde direnç gelişimini engellemektedirler. En önemli ilaçlar, izoniazid ve rifampisin'dir. Etambutol ve streptomisin bunları izlemektedir (26,27).

2.10.1 BİRİNCİ SIRA İLAÇLAR

2.10.1.1 İZONİAZİD

İzonikotinik asidin hidrazididir. İzoniazid halen mevcut olan antitüberküloz ilaçları en güçlüsüdür. Klinik dozlarla oluşan konsantrasyonlarda dormant basiller üzerinde bakteriyostatik, hızlı çoğalanlar üzerinde bakterisid (tüberkülisid) etki yapar. Ayrıca makrofajlar ve kazeöz lezyonlar içine girebilmesi, iyi absorbe edilmesi, kolay alınması ve ucuz olması bu ilacı en önemli antitüberküloz ilaç yapar. İzoniazid mikobakterilerde ileri derecede morfolojik değişiklikler meydana getirir. Bakterinin aside dayanıklı olma özelliği kaybolur. Ziehl boyası ile boyanma özellikleri değişir. On gün süre ile kültür ortamında izoniazid ile temasta kalan bakterilerde immünojenik (kobayı tüberküline karşı allerjik kılma özelliği) özelliği ortadan kalkar. Kaviter lezyonlar içinde ekstrasellüler olarak bulunan ve hızlı çoğalan mikobakteriler üzerinde özellikle etkilidir. Ayrıca hücreler içine kolayca girebildiğinden makrofajlar içindeki mikobakteriler üzerinde kültür ortamındakiler kadar etkilidir.

İzoniazid, *mycobacterium tuberculosis*'ten başka bakteriler üzerinde antibakteriyel etki yapmaz. Bu nedenle çok dar spektrumlu bir ilaçtır. Etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Bir görüşe göre bakteri içine giren izoniazid orada bir peroksidaz'ın etkisi altında hidrazin ve izonikotinik aside dönüşür. Sonuncu madde bakteride nikotinik asidin antimetaboliti olarak etki yapar ve bir koenzim A türünün sentezini bozar. Sonuçta hücrede hidrojen peroksid yıkımı yapılamaz ve fazla miktarda biriken bu madde letal etki yapar. Etki mekanizması ile ilgili diğer bir bulgu, *M. tuberculosis* kültürlerine izoniazid uygulandığında mikobakterilerin NAD (Nikotinamid adenin dinükleotid) içeriğinin düşmesi ve işaretli prekürsör metabolitlerin mikolik asid yapısına katılmasının azalmasıdır. Bunun nedeni mikolik asid sentezinin önemli bir enzimi olan C-24 asid delta-5 desatüraz enziminin izoniazid tarafından inhibisyonudur. Mikolikasid, mikobakterilerin hücre duvarının önemli bir yapı taşı olduğundan, onun sentezinin bozulmasının hücrenin yaşamı ile bağdaşmadığı düşünülmektedir. Etki mekanizması iyi bilinmediği için ilaç direncinin nedenleri de açık değildir. İzoniazid mikroorganizma içine diffüzyon ve oksijen bağımlı aktif transport ile alınır ve dirençli organizmalarda bu uptake azalmış olabilir.

İzoniazid mide-barsak kanalından çabuk ve tama yakın absorbe edilir, biyoyararlanımı yaklaşık olarak %90'dır. Ağır yemekler, karbohidrat ve yağlı besinler,

gecikmiş emilime ve çeşitli yayımlara göre -%90 ile - %50 arasında azalmış maksimum konsantrasyonlara neden olur.

Karaciğerde N-asetillenmek ve kısmen de izonikotinik aside dönüşmek suretiyle metabolize edilir. Asetillenme en önemli biyotransformasyon mekanizmasını oluşturur. İlacın ıtrah hızı asetilasyon hızı ile orantılıdır. Bazı kimselerde genetik bir değişiklik nedeniyle karaciğerde N-asetiltransferaz 2 (NAT-2) enzimi normal kimselere göre daha az miktarda oluşur. Böyleleri izoniazid'i yavaş inaktive ederler (yavaş asetilleyiciler). Bunlarda izoniazid'in inaktivasyon hızı, normal (hızlı astilleyici) kimselere göre ortalama 5-6 kez daha yavaştır. Eliminasyon yarı ömrü hızlı asetilleyicilerde ortalama 1,1 saat, yavaş asetilleyicilerde ise 3 saat bulunmuştur. Yavaş asetilleyicilerde normal dozda izoniazid ile tedavi yapılırsa ilaç vücutta birikir, nörit ve hepatit bunlarda daha fazla oranda oluşur. Hızlı asetilleme, otozomal dominant bir karakterdir. İzoniazid karaciğerde birçok (CYP1A2, CYPC9 ve CYP3A4) mikrozomal oksidaz enzimini inhibe eder, bunlarla yıkılan ilaçların plazma düzeyini artırabilir.

Günlük 5mg/kg (4-6 mg/kg), maksimum 300mg; haftada üç kez gözetimli 10mg/ kg (8-12mg/kg) maksimum 900mg(IM/IV preperatlar ülkemizde yoktur).

İzoniazid'in toksik etkileri profilaktik piridoksin tedavisi ve hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesi ile azaltılabilir. Pridoksin'in (günlük 15-50 mg) özellikle malnütre hastalara ve nöropati predispozisyonu olan kişilere (örn. yaşlılar, gebe kadınlar, diabetliler, alkolikler ve üremikler) verilmesi gerekir(24). Periferik nöropati varlığında piridoksin günde 50-75mg verilir(2).

2.10.1.1.1 Yan Etkiler: Önerilen dozlarda genellikle iyi tolere edilir. Tedavinin ilk haftalarında sistemik ya da deride aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir. Uykululuk ve letarji ilaç uygulama saati değiştirilerek ya da hastaya güvence vererek çözümlenebilir. Periferik nöropati günlük piridoksin (10mg) verilerek önlenebilir. Optik nörit, toksik psikoz ve sistemik konvülziyonlar duyarlı kişilerde görülebilir. Genellikle tedavinin ileri dönemlerinde görülür ve izoniyazidin kesilmesini gerektirebilir. Semptomatik hepatit çok seyrek görülür, Karaciğer enzimlerindeki sınırlı yükselmeler, klinik önem taşımaz ve tedavi devam ederken düzelebilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri sendrom, pellegra, anemi, artraljiler olabilir. Yüksek

monoamin içeriği olan besinlerle monoamin zehirlenmesi çok seyrek olarak görülebilir(2).

İzoniyazid ve hepatotoksisite*:* İzoniyazid kullanan hastalarda %15-20 oranında genellikle tedavi kesmeyi gerektirmeyen asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği gelişebilir(62). İlaç kesmeyi gerektiren klinik hepatit ise daha nadir bir durumdur, fakat önemli bir yan etkidir. İlacın kesilmesini gerektirir. İzoniyazite bağlı fatal hepatit nadir de olsa (%0,023) gorulebilen ciddi bir yan etkidir(27). İzoniyazide bağlı hepatotoksiste tedaviye başlandıktan haftalar aylar sonra ama sıklıkla 4-8. haftalarda gelişir. INH ve RİF kullanımına bağlı hepatotoksisite sıklığı artmaktadır. Ayrıca yaş, alkolizm, altta yatan karaciğer hastalığı, postpartum dönem hepatotoksisite riskinin arttığı durumlardır(61).

2.10.1.2 RİFAMPİSİN

Bir rifamisin türüdür. Tüberküloz tedavisinde izoniazid'den sonra ikinci önemli ilaçtır. Hem hızlı çoğalan, hem de dormant duruma geçmiş mikobakterilere etkilidir. Gerek hücre dışındaki ve gerekse hücre içindeki mikobakterilere bakterisid etki yapar. *M. tuberculosis*'den başka *Mycobacterium leprae*, gram pozitif ve gram negatif kokuslara, koliform basillere ve klamidya grubu mikroorganizmalara karşı da etkilidir. Mikobakterilerin RNA polimeraz enzimini inhibe eder. Mikobakterilerde rifampisine direnç gelişmesi diğer bakterilerde olduğundan daha yavaştır. Direnç gelişimini önlemek için izoniazid, pirazinamid, etambutol ve/veya başka bir ilaçla birlikte kullanılır. Tek doz halinde alınabilmesi, bütün tüberküloz ilaçları içinde etki gücü bakımından izoniazid'e en yakın ilaç olması, yan etkilerinin ondan daha az olması ve diğer ilaçlara dirençli suşlara karşı etkili bulunması bu ilacın değerini artırır. İnsan çalışmalarında izoniazid, rifampisine göre daha fazla erken bakterisidal aktivite göstermiştir fakat rifampisin'in daha fazla sterilize edici kapasitesi olduğu düşünülmektedir. İzoniazid'in erken bakterisidal etkisinin proteine bağlanma kapasitesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür: izoniazid nerdeyse bağlanmaz, rifampisin ise kabaca %80 oranında bağlanır. Rifampisin asit ortamda daha iyi emilir. Hem besinler, hem de antasitler emilimini azaltır. Standart tedaviye yavaş yanıt veren dirençli tüberkülozu olmayan hastalarda rifampisin dozunun ve serum ilaç düzeyinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Rifampisin karaciğerde bazı mikrozomal enzimleri (CYP2C9 ve CYP3A4 gibi) güçlü ve selektif bir şekilde indükler. Buna bağlı olarak varfarin'in yıkımını artırır, etkinliğini azaltır. Östrojenlerin

yıkımını artırır. Oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığından bu ilacı kullananlarda doz artırılmaz ise rifampisin tedavisi istenmeyen gebeliğe ve ara kanamalara neden olabilir. Benzer bir şekilde oral antidiyabetiklerin, prednisolon ve diğer glükokortikoid ilaçların da yıkımını artırarak etkinliklerini azaltır. Kinidin ve digoksin'in metabolizmasını hızlandırır ve serum düzeylerini düşürür. Rifampisin kesildiği zaman diğer ilaçlara bağlı rebound etki nedeniyle oluşan toksisiteyi saptamak önemlidir. Bu durumda, daha önce tedavi edici düzeylerde olan bir ilaç dozu, enzim indüksiyonu etkisi ortadan kalktığında tehlikeli derecede yüksek serum konsantrasyonlarının birikmesine neden olabilir. Tüm antitüberküloz ilaçlar içinde rifampisin'in en uzun postantibiyotik etkiye (67,8 sa) sahip olduğu gösterilmiştir. Rifampisin Tüberküloz tedavisinde oral olarak, günde tek doz halinde, tercihen aç karnına, erişkinde(max) 10 mg/kg/gün (600 mg), çocukta 10-20 mg/kg(600 mg) dozunda kullanılır. (Oral suspansiyon ve 150-300 mg'lık kapsül formları mevcuttur (24,25).)

2.10.1.2.1 Yan Etkiler : Genellikle iyi tolere edilir, bazı hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma ile giden gastrointestinal reaksiyonlar ve döküntülü/döküntüsüz kaşıntı olabilir. Diğer yan etkiler; ateş, grip benzeri tablo, trombositopeni genellikle aralıklı (intermitan) ilaç uygulama ile olur. HIV pozitif hastalarda eksfoliyatif dermatit daha sık görülür. Geçici oligüri, dispne ve hemolitik anemi, haftada 3 kez ilaç kullanımında bildirilmiştir. Günlük ilaç uygulamasına geçilince genellikle bunlar düzelir(28).

Rifampisin ve Hepatotoksisite: Serum bilirubin ve transaminaz düzeylerinde orta derecede artış olabilir. 10 mg/kg dozunda transaminaz artışı %10-15, klinik hepatit %2,5 olarak bildirilmektedir. H ve/veya Pirazinamid (Z) ile birlikte kullanıldığında bu risk artmaktadır.Farmakolojik çalışmalarda R tek doz verildikten 3 saat sonra bilirubin düzeyinin yükseldiği ve 24 saat içinde de normale döndüğü gösterilmiştir. Rifampisin karaciğer hücresinden bilirubin atılımını inhibe ederek hiperbilirubinemiye neden olabilir(61). Ayrıca izoniazid hidrolaz enzimini indukleyerek izoniazidin toksik metabolitlerinin duzeyini de artırır(62). Doza bağlı hepatit olabilir ve ölümcül etki yapabilir; bu nedenle maksimum 600mg dozu geçmemek önemlidir(2).

2.10.1.3 PİRAZİNAMİD

Nikotinanamid'in sentetik pirazin analoğudur. İzoniazid derecesinde olmasa bile oldukça güçlü tüberkülisid etkisi vardır. Bu etkisini hem çoğalma halindeki, hem

de dormant duruma geçmiş mikobakteriler üzerinde gösterir. Monositler ve makrofajlar içindeki yavaş çoğalan mikobakteriler üzerinde en etkili tüberkülisiddir. Kazeöz lezyonlardaki mikobakterilere rifampisin kadar, fakat izoniazid'den daha fazla etkilidir. Pirazinamid tüberküloz tedavisinin kısaltılmasında çok önemli bir rol oynar, çünkü pirazinamid diğer tüberküloz ilaçları tarafından öldürülmeyen asidik ortamdaki yarı dorman basil popülasyonunu öldürür. Pirazinamid'in aktivitesini göstermesi için neden asidik bir ortama gereksinim duyduğu bilinmemektedir. Bir çalışmada, asidik pH'nın *M. tuberculosis*'de pirazinamidin aktif derivesi olan pirazinoik asidin intrasellüler akümülasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Tersine, nötral veya alkali pH'da pirazinoik asidin *M.tuberculosis* hücrelerinin dışında olduğu bulunmuştur. Tüberkülisid etkisinin mekanizması belli değildir. Tek başına kullanılırsa direnç gelişimi hızlıdır. Bu nedenle diğer majör ilaçlarla kombine kullanılır(29). Günümüzde tedavi programlarında birinci sıra ilaç şeklinde izoniazid ve rifampisine ek olarak kullanılmaktadır. Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Vücutta tüm dokulara ve vücut sıvılarına kolayca dağılır. Esas olarak böbreklerden atılarak elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 10-16 saattir(24).

Erişkinlerde 20-25 mg/kg/gün, çocuklarda ise 15-30 mg/kg/gün (max 2000 mg) dozunda oral olarak kullanılır. İntermitent tedavide ise haftada 2 kez 50 mg/kg (max 2000 mg) olarak kullanılır. 500 mg.lık tablet formları mevcuttur. (Morfozinamid dozu, pirazinamidin 1,5-2 katıdır)(2).

2.10.1.3.1 Yan etkiler: Gastrointestinal intolerans görülebilir.Aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir, fakat bazı hastalar deride hafif kızarmadan yakınabilirler. Tedavinin erken döneminde serum transaminaz konsantrasyonlarında orta derecede artış sık görülür. Böbrek tübüllerinden sekresyonun engellenmesi nedeniyle, sıklıkla belirli derecede hiperürisemi görülürse de genellikle semptomsuzdur. Nadiren allopürinol ile tedavi gerektiren gut ortaya çıkar. Özellikle omuzlarda görülen artralji olabilir, basit analjeziklerle (özellikle aspirin ile) düzelir. Pirazinamidin aralıklı (intermitan) verilmesi ile hem hiperürisemi hem de artralji azaltılabilir. Nadiren sideroblastik anemi ve fotosensitif dermatit olabilir(2).

Pirazinamid ve hepatotoksisite: 25-30 mg/kg dozunda transaminaz yüksekliği %10, toksik hepatit sıklığı ise %5'den düşük olarak bildirilmektedir(36). Tedavinin erken döneminde serum transaminaz değerlerinde orta derecede artış sık görülür. Özelikle R ile birlikte kullanıldığında karaciğer yetmezliği gelişen olgular da

görülebilmektedir(22). H ve R'ne bağlı hepatotoksisite 10-14 günde düzelirken, Z ile ilişkili hepatotoksisitede bu süre 4-6 haftaya kadar uzayabilir(61).

2.10.1.3.1 MORFOZİNAMİD (morinamid): Pirazinamid'in Nmorfolinometil türevidir. Hem kendi başına, hem de vücutta pirazinamide dönüşmek suretiyle antitüberküloz etki yapar. Farmakolojik özellikleri ve yan tesirleri bakımından pirazinamide benzer. . Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3,5 saattir. Oral olarak günde 2-3 g dozunda verilir. Çocuklarda kullanılmaz. Türkiye'de pirazinamid yerine genellikle bu ilaç kullanılmaktadır(2,24)

2.10.1.4 ETAMBUTOL

Etambutol, başka hiçbir antimikrobiyal ilaç ailesi ile ilişkisi olmayan ayrı bir bileşiktir. Di-(1-butanol) etilendiimin dihidroklorür'ün dekstro şeklidir. Birinci sıra ilaçlara artan bakteriyel direnç nedeniyle geliştirilmiştir. Tüberkülostatik bir ilaçtır ve etkinliği izoniazid ve rifampisine göre düşüktür, ancak kendisine karşı yavaş direnç gelişmesi teröpatik değerini artırır. Streptomisin veya izoniazid'e karşı direnç kazanmış suşlar üzerinde de etkilidir. Antitüberküloz ilaç kombinasyonuna direnç gelişimini önlemek veya geciktirmek için katılır.

*M. tuberculosis'*in hemen hemen tüm suşları, *Mycobacterium kansasii* ve birçok *M. Avium* kompleksi etambutole duyarlıdır. Tüberkülostatik etki mekanizması kesin olarak belli değildir. Mikolik asidin sentezini bozmaz, fakat onun mikobakterinin hücre duvarına katılmasını inhibe eder. Hücre içinde çinko ve bakırı şelasyon yapmak suretiyle bağlar. Bu durumun antitüberküloz ve toksik etkinliğine katkıda bulunduğu sanılmaktadır.

Mide-barsak kanalından %70-80 oranında ve hızlı absorbe edilir; besinler etambutol alımı ile etkileşmez. Vücutta çoğunlukla biyotransformasyona uğramaz. Tamamıyla böbreklerden atılır, itrahı oldukça hızlıdır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılması zorunludur. Plazmada proteinlere az bağlanır (%10'dan az); fakat eritrositler içine kolayca girer ve orada toplanan ilaç depo görevi yapar, kan düzeyinin uzun süre sürdürülmesini sağlar.

Etambutol'ün tüberküloz tedavisindeki normal yetişkin dozu Günlük 15mg/kg (15-20mg/kg); haftada üç kez gözetimli 30mg/kg (25-35mg0kg). Toksisiteyi önlemek için doz, kiloya göre her zaman dikkatle belirlenmelidir. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda (kreatinin klirensi <70ml/dk) doz ve doz aralıkları ayarlanmalıdır. Eğer

kreatinin klirensi <30ml/dk ise etambutol haftada üç doz verilmelidir. Etambutol 5 yaşın altındaki çocuklarda görme fonksiyonları test edilemeyeceğinden önerilmez(2,24).

2.10.1.4.1 Yan etkiler: Doza bağlı optik nörit, bir ya da iki gözde görme keskinliği ve renkli görmede bozulmaya yol açabilir. Erken dönemde değişiklikler genellikle geri döner, fakat tedavi hemen kesilmezse körlük olabilir. Önerilen dozlarda 2-3 aylık kullanım ile görme toksisitesi nadirdir. Bacaklarda periferik nörit bulguları gelişebilir. Diğer nadir yan etkiler arasında yaygın deri reaksiyonu, artralji ve çok nadiren hepatit olabilir(2,25).

2.10.1.5 STREPTOMİSİN

M. tuberculosis'e karşı etkin olduğu gösterilen ilk ilaçtır. Streptomisin parenteral olarak kullanılan bir ilaçtır, 1940'larda keşfinden bugüne sürekli olarak tüberküloz kemoterapisinde majör bir rol oynamıştır. Streptomisin bakterinin 30S ribozomuna irreversibl olarak bağlanır, böylece protein sentezini inhibe eder. Streptomisin'in bakteri ve makrofajlar içine girme yeteneği düşüktür. *M. kansasii* sıklıkla streptomisine duyarlıdır, ancak diğer nontüberküloz mikobakteriler nadiren duyarlıdır.

Klinikte kullanılan dozlarda, streptomisin'in etkisi esas itibariyle bakteriyostatiktir. Böylece streptomisin'le tedavi süpresif bir tedavidir, yani vücuttaki odaklarda yerleşmiş bakteri ilaç ortamda bulunduğu sürece baskı altında kalır, çoğalamaz; fakat bakterilerin tamamıyla yok edilmesi (eradikasyon) mümkün olmaz.

Streptomisin kaviteler içine (fakat kazeöz lezyonlara değil) iyi nüfuz eder. Dissemine tüberküloz veya tüberküloz menenjit gibi ciddi tüberküloz şekillerinde tercih edilir. Kısa süreli rejimlerde İNH, RİF ve PZA tedavisi ile birlikte en sık olarak seçilen dördüncü ilaç EMB'dir. Ancak, dördüncü ilaç olarak EMB yerine SM kullanıldığında nüks oranlarının bir miktar daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Tüberküloz tedavisinde streptomisin 15mg/kg (12-18mg/kg) günlük ya da haftada üç dozda verilir, im enjeksiyon yoluyla 2-3 ay süreyle verilmesi önerilmektedir.. Maksimum doz 1.000mg'dır. 60 yaş üzeri hastalarda 10mg/kg doz önerilir, maksimum 500-750mg. 50kg altındaki hastalarda da 500-750mg verilir(2,24)

2.10.1.5.1 Yan etkiler: Streptomisin enjeksiyonu ağrılıdır. Enjeksiyon yerinde deride kızartı, şişlik ya da steril abse olabilir. Enjeksiyondan sonra ağız kenarında hissizlik ve ürperme olabilir. Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir. Mevcut önerilen dozlarda vestibüler fonksiyon bozukluğu seyrektir. İşitme kaybı, vertigodan daha azdır. Sekizinci kafa (işitme) siniri hasarının bulguları arasında kulaklarda

çınlama, ataksi, vertigo ve sağırlık olabilir. Bu hasar genellikle tedavinin ilk 2 ayında görülür ve ilaç kesilince ya da doz azaltılınca geri döner. Streptomisin, diğer aminoglikozid antibiyotiklerden daha az nefrotoksiktir. Eğer idrar çıkarma azalırsa, albüminüri oluşursa ya da idrarda tübüler silendirler görülürse streptomisin kesilmeli ve böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir. Hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni ve lipoid reaksiyonlar nadir yan etkilerdir(2).

2.11 HEPATOTOKSİSİTE

Günümüzde tüberküloz tedavisi kombinasyon kemoterapisi ile uygulanmaktadır. Tüberküloz tedavi kombinasyonlarında yer alan İNH, RİF ve PZA genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, tek başlarına hepatotoksiktirler ve eşzamanlı kullanımları bu yan etkileri artırmaktadır. Tüberküloz ilaçlarının karaciğer üzerine etkisi, geçici transaminaz yüksekliğinden, öldürücü yaygın karaciğer hasarına kadar değişen bir klinik spektrum oluşturmaktadır. Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksisite geliştiğinde ise hangi ilaçların ne zaman kesileceği, tedaviye ne kadar süre ara verileceği ve ne şekilde başlanacağı konusunda hala fikir birliği yoktur(30).

2.11.1 hepatotoksisite gelişim mekanizmaları

Hepatotoksik yan etki gelişme mekanizmaları iki grupta değerlendirilir:

1.İntrensek hepatotoksinler: Çoğunlukla sitokromP450 mikst oksidaz enzim sistemi ile metabolize olan toksik metabolitler, karaciğer makromoleküllerine kovalent olarak bağlanarak karaciğer hasarına yol açarlar. Oksijen ana ürünleri oluşumu ve hücre membranı lipidlerinin peroksidasyonu ile de hasar gelişebilir(ör. asetaminofen)(45).

2.İdiosenkrazik hepatotoksinler: Bunlar, hipersensitivite ile ortaya çıkan ilaç reaksiyonları (sensitizasyondan 1-5 hafta sonra) ya da hepatotoksik metabolitlerin neden olduğu düşünülen reaksiyonlardır (ilaç verilmesinden sonraki bir kaç ayda).

2.11.2 İlaca Bağlı Hepatit

2.11.2.1 Tedavi Kesmeyi Gerektiren Durumlar

Tedavinin ilk haftalarında karaciğer transaminazlarının serum seviyelerinde asemptomatik, geçici bir yükselme olabilir. Şiddetli bulantı, kusma, anoreksia, klinik olarak belirgin sarılık olmadıkça tedaviyi değiştirmek veya kesmek gerekmez. Yine de karaciğer enzimleri başlangıç seviyesinin 5 veya normalin üst sınırının 3 katından fazla yükselirse tedavi kesilebilir. Hastada semptomlar belirginse, bu enzim

seviyelerinin çok daha aşağısında bile tedaviyi kesmek gerekebilir. Özellikle devamlı kusma, mental değişiklikler ve kanama bulguları, akut karaciğer yetmezliğinin gelişmekte olduğunu gösterir ve anti TB tedavi derhal kesilmelidir. İlaca bağlı hepatit bir dışlama tanısıdır ve hepatotoksisite geliştiğinde, hepatit A, B, C virüsleri serolojik testlerle araştırılmalı, toksik hepatit için alkol ve diğer toksik madde maruziyetleri soruşturulmalıdır. Hepatik hasardan muhtemel sorumlu ilaçlar İNH, RİF ve PZA'dır. Tedaviyi kesmede hastanın basil yükü de önemlidir. TB'de direnç tamamen basil sayısına bağlı olduğundan, özellikle tedavinin başında yayma pozitif ACTB gibi basil yükü fazla olan hastalardaki tedavi kesmeleri veya ilaç değiştirmeleri ilaç direncine neden olur. Bu yüzden özellikle basil yükü fazla olan hastalarda görülen karaciğer enzim yükselmelerinde, eğer semptom yoksa, tedaviye devam edilmesi denenmelidir. Bunun aksine, basil sayısı az olan yayma negatif akciğer TB, sınırlı plevra TB veya TB lenf adenit gibi hastalarda tedaviyi kesme ve tekrar başlama işlemleri daha rahat yapılabilir(31). ATS, BTS, ERS ve HKTBS de hepatotoksisiteyle baş etme önerileri 2006 yılında bir derlemede özetlenmiştir(50)(Tablo 1).

Sarılık veya akut karaciğer yetmezliğinin herhangi bir klinik görünümü ortaya çıkarsa, sarılık sonlanıncaya veya hepatik semptomlar kaybolup, enzimler normal düzeye ininceye kadar tüm ilaçlar kesilmelidir(2).

Tablo 1. Tüberküloz sırasında ilaca bağlı hepatitle baş etme önerileri.

	Risk faktörü olanları monitörize et (özellikler KC hastalığı olanlar)	**Klinik veya semptomatik hepatit geliştiyse ilaçları kes**	**İlacı kesme değerleri**	
			ALT	**Bilirubin**
ATS	EVET	EVET	5kat yükselmesi	*
BTS	EVET	EVET	5kat	"
ERS	--	EVET	5kat	"
HKTBS	EVET	EVET	3kat^	2kat**

*AST tercih edilir, ** ısrarla yüksek kalması, ^ progresif artış. ATS: American Thoracic Society, BTS: British Thoracic Society, ERS: European Respiratory Society, HKBTS: Hong Kong Tuberculosis Service.

2.11.2.2 Anti TB ilaçların tekrar başlanması

Hepatit semptomları geriledikten, transaminazlar stabilleştikten sonra aynı ilaçlara, hepsi birlikte tam doz veya kademeli olarak başlanabilir. Genellikle karaciğer enzimleri normale döndükten sonra tüm ilaçlara tam doz başlanır. Bununla birlikte hepatit hayatı tehdit edici boyutlardaysa ve viral kaynaklı değilse, tedaviye karaciğer için çok daha güvenli olan İNH+EMB+SM rejimi ile başlanabilir. Eğer hepatit ikinci defa oluyorsa, sorumlu ilacın bulunup tedaviden çıkarılması gerekir. Çoğunlukla bu ilaç İNH, RİF veya PZA'dan biridir. Bu durumda tedavinin toplam süresini uzatmak gerekir(2,32-34). Herhangi bir yan etki nedeniyle EMB ve/veya SM kullanılamaması durumunda tedavi yine 6 ay olarak, PZA veya İNH+EMB kullanılamaması durumunda toplam tedavi süresi 9 ay, yanında başka kullanılamayan ilaç olsun olmasın RİF kullanılamaması durumunda ise toplam tedavi süresi 12-18 ay olarak düzenlenir. İNH ve RİF'in beraber kullanılamayacağı durumlarda ÇİD TB tedavi düzenlemesi yapılan ileri bir merkezde tedavi düzenlemesi yapılmalıdır(31).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tıp Fakültesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 20/7/2018 tarihli ve 1363 karar numaralı etik kurul onayı alınarak SBÜ Tıp Fakültesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi'de (SUAM) Ocak 2016 ve Eylül 2017 tarihleri arasında TB öntanısıyla hastaneye yatırılan ve/veya TB polikliniğinde ICD-10 (International Classification of Diseases) kodlarıyla TB tanı girişi (ICD-10: A-15, A15.1-9, A16, A16.1-9) olan hastaların listesi hastanemiz elektronik veri tabanı olan Hastane Bilgi Yönetim Sistemi(HBYS) üzerinden alındı. Toplam 13.734 hastadan oluşan listede çalışmaya dahil edilme tarih aralığı dışındakiler (kaydı Ocak 2016 ve Eylül 2017 arasında fakat tedavisi daha önce veya sonra başlanmış olanlar), takibinde tüberküloz olmadığı anlaşılan olgular(sekel değişiklik görülerek acil serviste TB tanısı girişi yapılmış ve sonrasında bu tanı doğrulanmamış ya da sekel olduğu anlaşılmış hastalar) mükerrer kayıtlar ve <18 yaş olanlar listeden çıkarıldıktan sonra TB tanısıyla tedavi başlanan 3126 hasta HBYS üzerinden poliklinik kayıtlarından incelendi ve olgu tanımlamaları yapıldı. TB tedavisi başlanmış, 18 yaşından büyük, daha önce TB tedavisi görmemiş, anti TB ilaçlara direnç saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Birinci araştırma hedefimiz yeni olgu AC TB tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksisite ve etkileyen faktörlerin araştırılması, ikinci araştırma hedefimiz hepatotoksisite gelişmesinin tedavi süresi ve sonuçlarına etkisinin araştırılmasıdır.

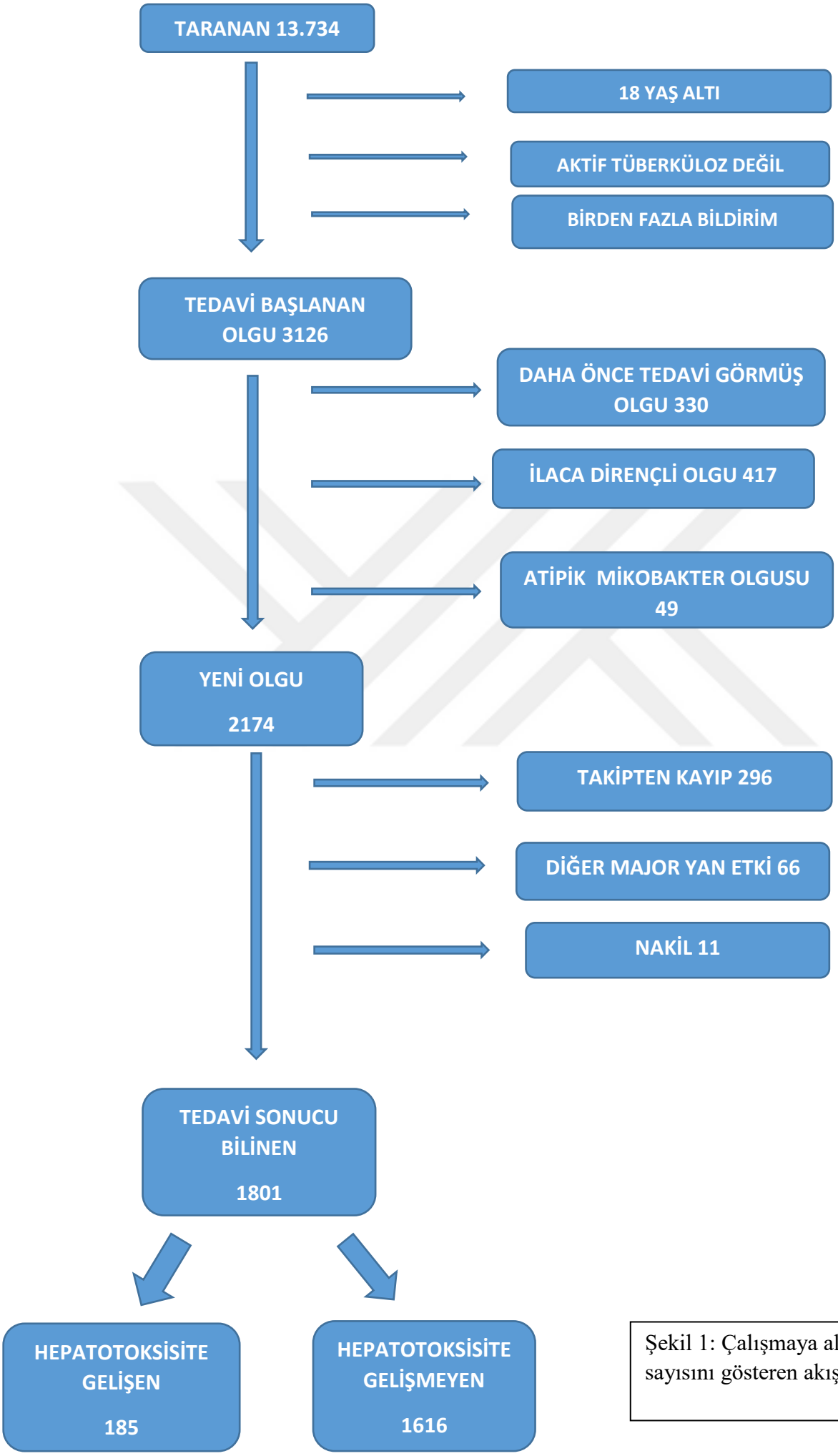
Tedavi süresini ve hepatotoksisitenin tedavi sonuçlarına etkisini doğru bir şekilde karşılaştırmak için yeni vaka ve ilaçlara hassas TB olguları alındı. Dirençli olgularda daha fazla ve toksik ilaç kullanıldığı için, nüks ve tedavi terkten gelen hastalarda tedavi süresi uzun olduğu, daha önce yetersiz ve düzensiz tedavi almış olgularda saptanmamış ilaç yan etkisi olabileceği göz önüne alınarak daha önce TB tedavisi almamış yeni tüberküloz olguları seçildi. Olgu tanımlaması esnasında daha önceden bir aydan uzun süre tedavi görmüş nüks veya terk olduğu tespit edilen 330 hasta çıkarıldı. Anti TB ilaçlardan en az birine dirençli olduğu saptanan 238 hasta, çoklu ilaca dirençli olduğu saptanan 179 hasta ve kültüründe atipik mikobateri saptanan 49 hasta da çıkarıldıktan sonra 2174 yeni olgudan (daha önce tedavi almamış ya da bir aydan daha az tedavi almış, kültüründe herhangi bir ilaca direnci olmayan

M.tüberkülozis üremesi olan veya histopatolojik olarak tüberküloz tanımlanmış veya klinisyen tarafından klinik radyolojik olarak tüberküloz tanısı konmuş hasta), sonucuna ulaşılamayan 296 hasta, tedaviye ara vermeyi gerektiren diğer majör yan etki gelişen 66 hasta ve nakil olan 11 hasta çıkarıldı.

Kalan 1801 hastadan Hepatotoksisite gelişmesini etkileyen risk faktörlerinin incelenmesinde; tedavi sırasında hastanemizde takip edilen ve klinik seyir kayıtları ve laboratuvar değerleri hastanemiz sisteminde bulunan 1366 (hepatotoksisite saptanan 185 hasta ve hepatotoksisite gelişmediği bilinen 1181) hastanın dökümü yapıldı. Hepatotoksisite gelişip gelişmemesine göre ayrı kayıt formlarına kaydı yapılarak yaş, cinsiyet, ACTB, ADTB, ARB yayma durumu, hastalık yaygınlığı, ek hastalık, aktif hepatit varlığı (HBs Ag, anti HBs, diğer markerlerin durumu), seroloji, serum AST, ALT, Hemoglobin(Hb), total protein, albümin ve 25 OH vitamin D (VitD) değerleri, tedavi başlangıç ve bitiş tarihleri, toplam tedavi süresi ve tedavi sonuçları bilgileri hasta dosyalarından kaydedildi.

Hepatotoksisite gelişen hastaların ayrıca hepatotoksisite gelişme zamanı, hepatotoksisite geliştiğinde ALT, AST, total bilirubin değerleri, hepatotoksisitenin tedavinin kaçıncı günü geliştiği, kaç kez geliştiği, ilaçlar kesildikten sonra KC transaminazlarının stabilleşme süresi, tekrar tedavi başlanmasına kadar geçen süre (tam doza çıkma süresi), varsa kullanılamayan ilaç sonuçları kaydedildi.

1366 hastaya ek olarak tedavisi Ocak 2016-Eylül 2017 arasında hastanemizde başlanan sonuçlarına hastanemiz kayıtlarında ulaşılamayanlardan tedavi sonucuna ilgili Verem Savaş Dispanser'leri (VSD) aranarak ulaşılabilen 435 hasta da eklenerek toplam 1801 hasta hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyenler olarak tedavi sonuçları ve süreleri bakımından karşılaştırıldı(Şekil 1).



Şekil 1: Çalışmaya alınan hastaların sayısını gösteren akış şeması.

Hastaların takibi, verilen rejimin kesilmesindeki zamalama ve hepatotoksisite sonrası verilecek rejim ile ilgili farklı tavsiyeler ve klinik yaklaşımlar vardır. Çalışmamızda sağlık bakanlığı tüberküloz tanı ve tedavi rehberi'ne uygun olarak yapıldı. Hepatotoksisite; semptom olsun olmasın transaminaz değerlerinin normalin üst sınır değerinin 5 katını aşması veya hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması durumlarında ya da bilirubin değerinin 1,5mg/dl üzerine çıkması ve tedavinin kesilmesini gerektirmesi olarak tanımlanmıştır(2).

Hastaların laboratuar bulguları HBYS kayıtlarından bulundu. Tedavi başlangıcında eğer alınmışsa kontrol biyokimya ve hemogram sonuçlarından kayda geçirildi. Tedavi başlangıcında kontrolü olmayan ve dış merkezlerde bakılmış ve poliklinik kayıtlarına geçirilmiş değerleri olmayanlar kaydedilirken sonucu yok olarak belirtildi. Hesaplama yapılırken dikkate alınmadı.

Radyolojik yaygınlık değerlendirilmesi Somoskövi'nin çalışmasındaki skala modifiye edilerek yapıldı. Hastalığın her iki akciğerde bulunması, >4cm kavite olması ve/veya 3 den fazla zonda bulunması radyolojik yaygınlık olarak kabul edildi ve kaydedildi. Yaygınlık derecelendirilmesi yapılmadı(35).

Olgu tanımları Sağlık Bakanlığı tüberküloz tanı ve tedavi rehberi'ne uygun olarak yapıldı(2).

Yeni olguların hepsine başlangıç tedavisi olarak uygun dozda İNH 5mg/kg/gün (max.300mg), RiF 10 mg/kg/gün (max.600mg/gün), EMB 15-20 mg/kg/gün (max.1500mg/gün), PZA 20-30mg/kg/gün (max.2000mg/gün) başlanmıştır.

Hastaların enzimleri normal düzeye indiğinde ilaçların tümü tekrar aynı anda başlanır, ikinci kez hepatotoksisite geliştiğinde TC Sağlık bakanlığı Tüberküloz tanı ve tedavi rehberindeki protokole göre sorumlu ilacı tespit etmek için ilaçların tek tek başlanması yöntemi uygulanmıştır(2) Tedavi kesilen hastalarda enzimler stabilleştikten sonra tüm ilaçlar tam doz olarak tekrar başlanmıştı. Tekrar hepatotoksisite gelişmesi durumunda öncelikle ilaçlar kadameli olarak başlanmıştır. Genel yöntem olarak enzimler normal değerlere geriledikten veya normalin üst sınırı değerinin iki kat ve altına indikten ve stabil seyrettikten sonra kiloya uygun dozda İNH, EMB, SM başlanıp, sonrasında 48-72 sa ara ile serum transaminaz ve bilirubin kontrolü yapılarak artan dozlarda önce RİF 150mg, 300mg, 450mg, 600mg sonra PZA

500mg, 1000mg, 1500mg, 2000mg (kiloya uygun doz olacak şekilde) eklenerek tam doza çıkılmıştır. Bu aşamada yeniden transaminaz yüksekliği olduğunda en son eklenen ilaç hepatotoksisiteden sorumlu tutulup tedaviden çıkarılmıştır(2). Çıkarılan ilaca göre tedavi süresi düzenlemesi ve gerekirse yeni rejim düzenlenmesi yapılmıştır. En son düzenlenen tedavinin tam doza çıkılma tarihi tedavi başlama tarihi olarak kabul edilmiştir.

Tedavi sonuçları kür, tedavi tamamlama, terk ve ölüm olarak kaydedilmiş ve tedavi sonucu tanımlamaları tüberküloz rehberine uygun olarak yapılmıştır(2).

Çalışmamızda yeni olgu ve TB ilaçlarına hassas olgular alındığı için, tedavi başarısızlığı ve kronik olgu saptanmamıştır. Nakil olgular takipleri ve sonuçları olmadığı için çalışmanın başlangıcında çalışmadan çıkarılmıştır.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

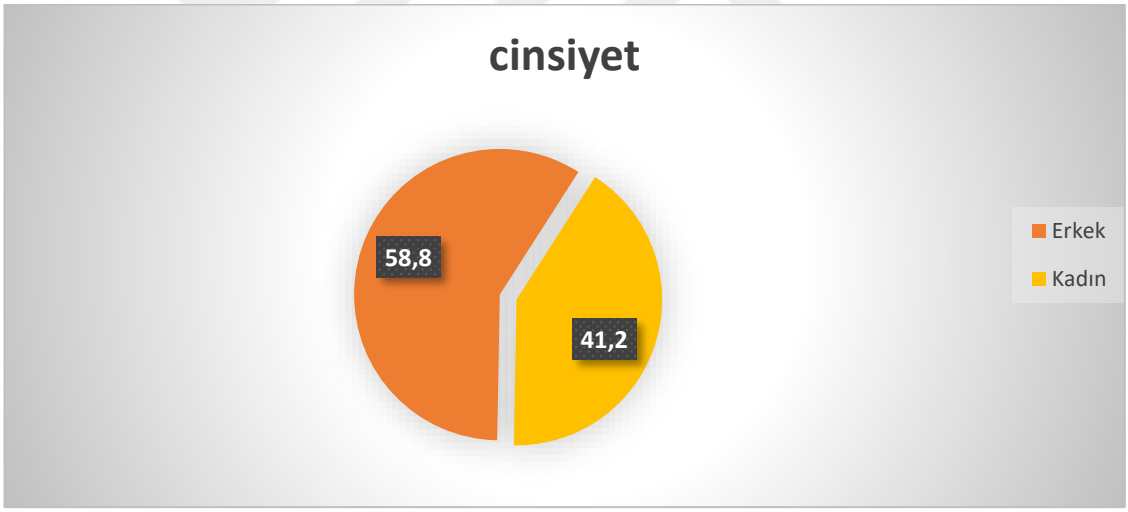
Çalışma 185 hepatotoksisite gelişen ve 1181 hepatotoksisite gelişmeyen olmak üzere 1366 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak tamamlanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler, Büyük Sayılar Yasası'na göre $n \to \infty$ için, örneklem ortalamasının dağılımı normal dağılıma yaklaşır nedeniyle parametrik testlerden yararlanılmıştır(69). Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımı, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verilmiştir. Dağılımın düzenli olmadığı durumda mann whitney U testi kullanılmış ve değerler medyan ve inter quatile range (IQR) olarak verilmiştir. İki gruba sahip kategorik değişkenler arasındaki farkın incelenmesinde "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi" (bağımsız örneklem t testi), grup sayısı ikiden fazla ise "tek yönlü varyans analizi" (ANOVA) ile test edilmiştir. Analiz sonucunda öncelikle varyans homojenliği için Levene testine, ardından farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı "çoklu karşılaştırma testi"(Bonferonni ya da Tamhane's T2) ile kontrol edilmiştir. Varyans homojenliğini sağlayan değişkenlerde gruplar arasındaki fark incelemesi için Bonferonni, varyans homojenliğini sağlamayan değişkenlerde gruplar arasında fark incelemesi için Tamhane's T2 testine bakılmıştır. İki sayısal değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde pearson korelasyon analizinden, iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesi için ki kare testinden yararlanılmıştır. Ayrıca

deneklerin hepatotoksisite gelişme durumu üzerindeki etkisinin incelenmesinde ise lojistik regresyon analizinden yararlanılmış ve sonuçlar tablolar halinde verilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2016- Eylül 2017 tarihleri arasında hastanemizde TB tanısı konmuş ve anti TB tedavi başlanmış 3126 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma kriterlerini karşılamayan hastalar çıkarıldıktan sonra çalışma kriterlerine uyan birinci sıra anti tüberküloz tedavi başlanmış 2174 yeni olgudan hastanemizde takibi sırasında hepatotoksisite gelişenler (185 hasta) ile hastanemizde takibi yapılan ve tedavi sonucu bilinenlerin (1181 hasta) tümünün karşılaştırmalı incelemesi yapılmıştır(1366). 1366 hastaya ek olarak ilgili VSD'lere ulaşılarak tedavi sonucu öğrenilen 435 hasta eklenmiş ve tedavi süresi ve sonucu karşılaştırması yapılmıştır.

Çalışma grubunu toplam 1366 hasta oluşturmuş olup; bunların 803(%58,8)'ü erkek, 563'ü (%41,2) ise kadındır (Grafik 1).



Grafik 1. Cinsiyet dağılımı

Yaş ortalaması 40,96±17,185 (18-91) olup; Hastaların %45,7'si 18-35, %24,6'sı 36-50, %19,3'ü 51-65 ve %10,4'ü 65 yaş üstü yaş aralığındadır.

Hastaların 966'sı (%70,7) ACTB iken; 400'ü (%29,3) ADTB'dir. (Türkiye 2016 yılı verilerinde TB hastalarının 8.248'i (%66,4) ACTB ve 4.169'u (%33,6) ADTB olarak bildirilmiştir(10).

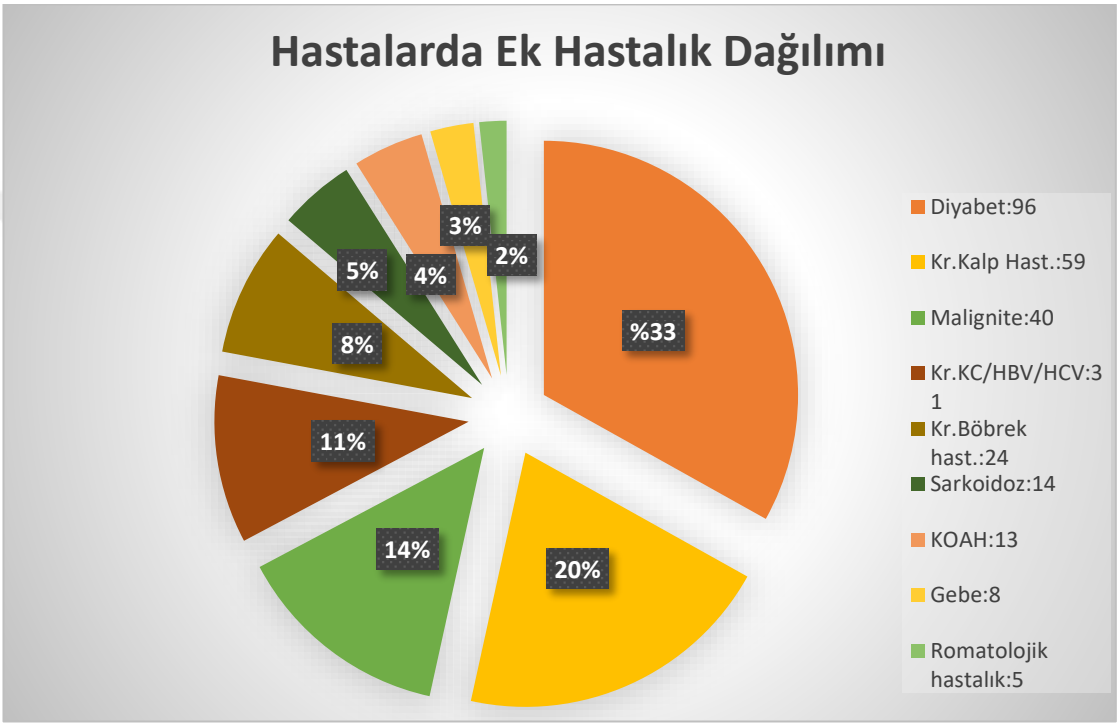
Hastaların 210'unda (%15,4) radyolojik yaygınlık bulunmuştur. ACTB hastaların 429'unda (%44,4) ARB yayma pozitif saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Özellikleri

	Toplam n:1366	**%**
Cinsiyet		
Erkek	803	58,8
Kadın	563	41,2
Yaş (Ortalama 40,96±17,185 (18-91))		
18-35	624	45,7
36-50	336	24,6
51-65	263	19,3
65 üstü	142	10,4
AC TB	966	70,7
AD TB	400	29,7
Yaygın hastalık	210	15,4
Ek Hastalık	**297**	**22**
Diyabet	96	7,0
Kalp Hastalığı	59	4,3
KBY	24	1,8
Kr. KC Hastalığı	31	2,3
Kr. Akciğer Hastalığı	13	1,0
Aktif Malignite	40	3,0
Sarkoidoz	14	1,0
Romatolojik Hastalık (TNF alfa inh kull.)	5	0,4
Silikozis	4	0,3
Gebelik	8	0,6
HIV +	3	0,2

Hastaların 297'sinde (%22) ek hastalık bulunmuştur. Tüm hastaların %7,0'sinde diyabet, %4,3'ünde kalp hastalığı, %1,8'inde KBY, %2,3'ünde kr.KC hast (Kronik karaciğer hastalığı), %0,2'sinde HIV pozitifliği, %1,0'inde Kr. AC hast(Kronik akciğer hastalığı;KOAH,astım,bronşektazi,İAH), %2,93'ünde aktif malignite, %1,02'sinde sarkoidoz ve %1.45'inde diğer hastalıklar mevcuttu. Ek hastalıkların dağılım yüzdesi Grafik 2' de verilmiştir.



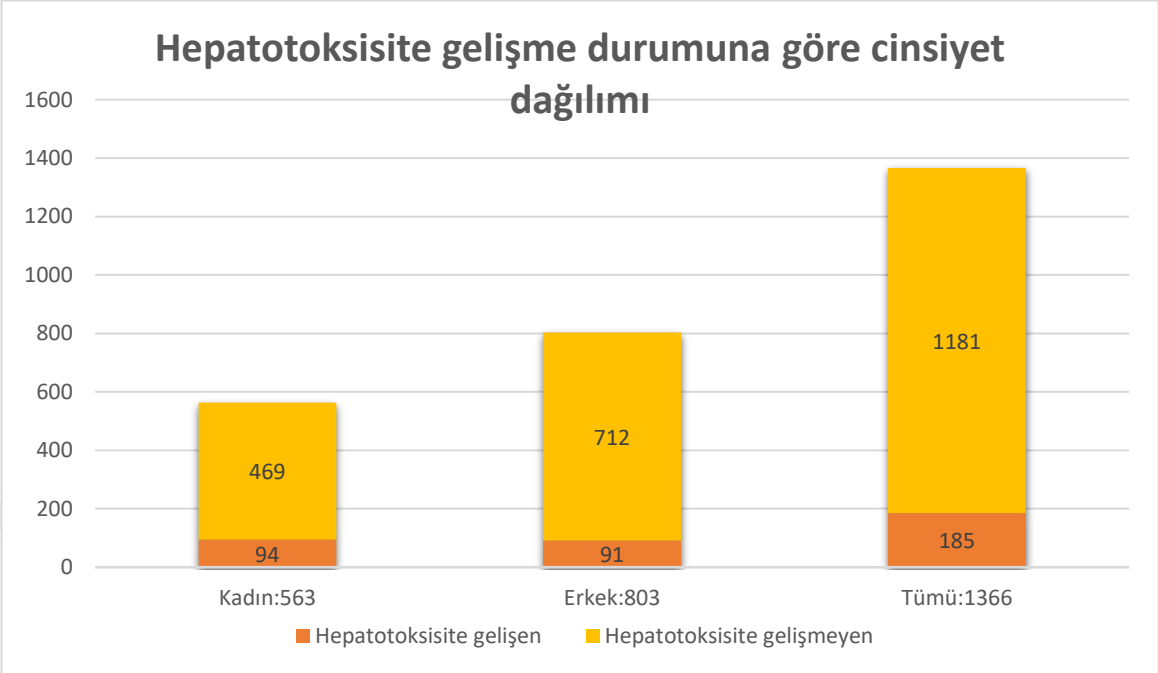
Grafik 2. Ek hastalıkların yüzde dağılımı.

İncelenen 1366 hastanın 185 (%13,5) 'inde hepatotoksisite gelişmiştir. Hepatotoksisite gelişen hastaların 94'ü (%50,8) kadın, 91'i (%49,2) erkektir.

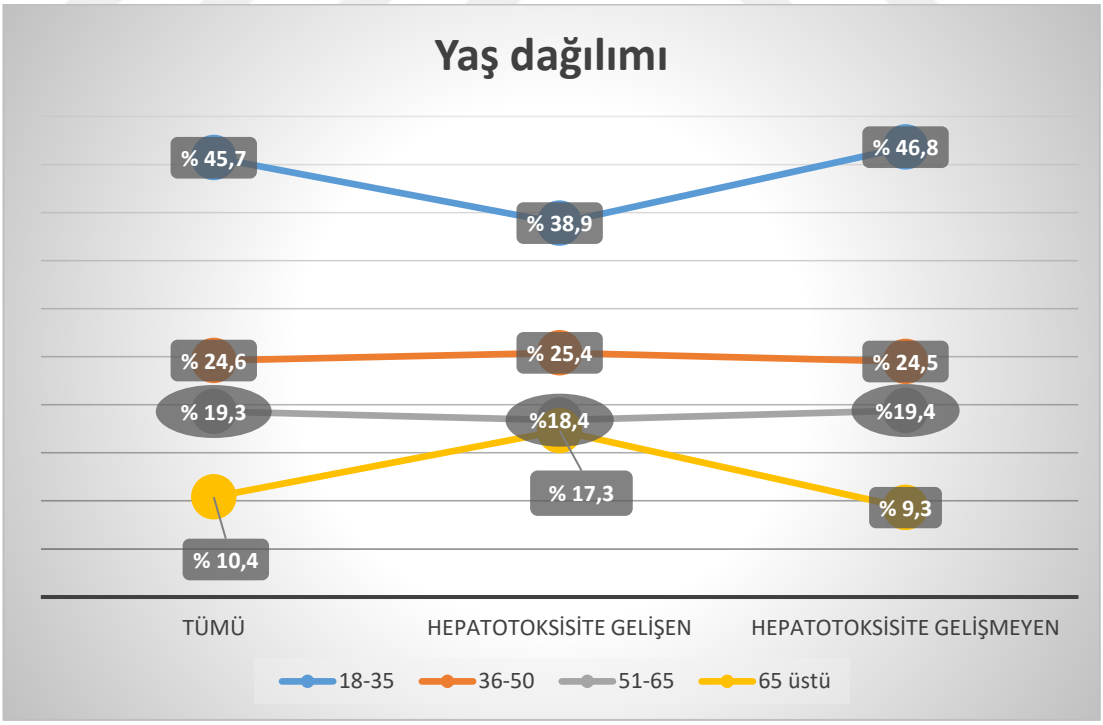
Kadınların 94'ünde (%16,69) hepatotoksisite gelişmişken, erkeklerin 91'inde (%11,3) hepatotoksisite gelişmiştir(Grafik 3).

Hepatotoksisite gelişen hastaların yaş ortalaması 44,43±19,28 ve hepatotoksite gelişmeyen hastalarda 40,41±16,77 bulunmuştur. Hepatotoksisite gelişen hastaların %38,9'u 18-35, %25,4'ü 36-50, %18,4'ü 51-65 ve %17,3'ü 65 yaş üstü yaş grubundaydı. Hepatotoksisite gelişmeyen hastalarda bu oranlar sırasıyla %46,8, %24,5, %19,4, %9,3 olarak bulunmuştur(Grafik 4).

Hepatotoksisite gelişen hastaların 123'ü (%66,5) AC TB iken; 62'si (%33,5) AD TB iken; hepatotoksisite gelişen hastaların 50'sinde(%27,4) ve gelişmeyen hastaların 160'ında (%13,5) radyolojik olarak yaygın hastalık saptanmıştır.



Grafik 3. Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyenlerin cinsiyete göre dağılımı.



Grafik 4. Hepatotoksisite gelişen, gelişmeyen ve tüm hastaların yaş gruplarına göre dağılım grafiği.

Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında; akciğer tüberkülozu veya akciğer dışı tüberküloz olması, Kr.Kc hast. HIV, sarkoidoz, gebelik, aktif malignite, silikozis, romatolojik hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakta iken (sırasıyla,p:0,174, p:0,174, p:0,596, p:1, p:0,482, p:0,342, p:0,78, p:0,502, p:0,375); cinsiyet, yaş, radyolojik yaygınlık durumu, diyabet, kalp hastalığı, KBY(Kronik böbrek yetmezliği), Kr. Ac hast. (kronik akciğer hastalığı) ile hepatotoksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (sırasıyla, p:0,004, p:0,000, p:0,031, p:0,013, p:0,034, p:0,021).

Hepatotoksisite gelişme oranı, kadın cinsiyetinde erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p:0,004). 65 yaş üstündekilerde ise hepatotoksisite gelişme oranı diğer yaş gruplarında gelişme oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir(p:0,007). Hepatotoksisite gelişme oranı radyolojik yaygın olan hastalarda olmayanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir(p:0,000).

Hastaların 297'sinde (%22) ek hastalık bulunmuştur hepatotoksisite gelişenlerin 60'ında (%32,4) ek hastalık var iken; hepatotoksisite gelişmeyenlerin 237'sinde (%19,9) ek hastalık vardır (Grafik 5) ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir(p:0,001). Hepatotoksisite gelişme oranı, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir(p:0.031). Kalp hastalığı olanların hepatotoksisite gelişme oranı, kalp hastalığı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (p:0.013). KBY'si olanların hepatotoksisite gelişme oranı KBY'si olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir(p:0,034). Kr. Ac hast. olanların hepatotoksisite gelişme oranı bu hastalığı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir(p:0,021)(Tablo 3).

Tablo 3 Hepatoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.

	Hepatotoksisite Gelişen n:185(%)	**Hepatotoksisite Gelişmeyen** n:1181(%)	**Toplam** n:1366	**p**
Cinsiyet				
Erkek	91(49,2)	712 (60,3)	803 (58,8)	**0,004**
Kadın	94 (50,8)	469 (39,7)	563 (41,2)	
Yaş ort.	**44,43±19,286**	**40,41±16,77**	**40,96±17,185 (18-91)**	
Yaş				
18-35	72 (38,9)	552 (46,8)	624 (45,7)	
36-50	47 (25,4)	289 (24,5)	336 (24,6)	**0,007**
51-65	34 (18,4)	229 (19,4)	263 (19,3)	
65 üstü	32 (17,3)	110 (9,3)	142 (10,4)	
AC TB				
Evet	123 (66,5)	843 (71,4)	966 (70,7)	0,174
Hayır	62 (33,5)	338 (28,6)	400 (29,3)	
AD TB				
Evet	62 (33,5)	338 (28,6)	400 (29,3)	0,174
Hayır	123 (66,5)	843 (71,4)	966 (70,7)	
Yaygınlık				
Evet	50 (27,0)	160 (13,5)	210 (15,4)	**0,000**
Hayır	135 (73,0)	1021 (86,5)	1156 (84,6)	
Ek hastalık	**60(%32,4)**	**237(%19,9)**	**297(%22)**	**0,001**
Diyabet				
Evet	20 (10,8)	76 (6,4)	96 (7,0)	**0,031**
Hayır	165 (89,2)	1104 (93,6)	1269 (93,0)	
Kalp hastalığı				
Evet	14 (7,7)	44 (3,7)	58 (4,3)	**0,013**
Hayır	171 (92,3)	1137 (96,3)	1304 (95,7)	
KBY				
Evet	7 (3,8)	17 (1,4)	24 (1,8)	**0,034**
Hayır	178 (96,2)	1163 (98,6)	1341 (98,2)	
Kr. KC Hast.				
Evet	5 (2,7)	26 (2,2)	31 (2,3)	0,596
Hayır	180 (97,3)	1155 (97,8)	1333 (97,7)	
HIV (+)				
Evet	0 (0,0)	3 (0,3)	3 (0,2)	1
Hayır	185 (100)	1177 (99,7)	1360 (99,8)	
Kr AC hast.				
Evet	5 (2,7)	8 (0,7)	13 (1,0)	**0,021**
Hayır	180 (97,3)	1173 (99,3)	1351 (99,0)	



Grafik 5. Hastalarda hepatotoksisite gelişme ve gelişmeme durumuna göre ek hastalık dağılımı.

Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar laboratuar bulgularına göre karşılaştırıldığında; protein, albumin ve hemoglobin normal dağılım gösterdiğinden t testi ile; AST, ALT ve 25 hidroksi Vitamin D (Vit D) değerleri dağılımı düzensiz olduğundan Mann-Whitney U testi yapılarak karşılaştırılmıştır. Hastaların başlangıç ALT, başlangıç AST ve vit D ortalamaları bakımından hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta (sırasıyla, p:0,113, p:0,227, p:0,764) iken; protein, albumin ve hemoglobin ortalamaları bakımından hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Hepatotoksisite gelişen hastalarda hepatotoksisite gelişmeyenlere göre protein, albumin ve hemoglobin ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, p:0.014,p:0.023,p:0.000) (Tablo 4).

Tablo 4. Hepatotoksisite Gelişen Ve Gelişmeyen Hastaların Laboratuar Bulgularına göre karşılaştırılması.

Laboratuar Parametreleri	**Hepatotoksisite gelişen n:185**	**Hepatotoksisite gelişmeyen n:1181**	**p**
	Mean±SD (Min-Max)	**Mean±SD (Min-Max)**	
Protein (g/dl)	7,16±0,85(4,6-9,5)	7,34±0,70(4,3-9,8)	**0,014**
Albumin (g/dl)	3,61±0,65(1,5-4,8)	3,96±1,96(1,3-5,2)	**0,023**
Hemoglobin (g/dl)	11,84±1,93(6,4-15,7)	12,71±1,94(6,2-17,8)	**0,000**
	Medyan(IQR)	**Medyan(IQR)**	**p**
Başlangıç ALT (IU/L)	17(12-28)	16(12-24)	0,113
Başlangıç AST (IU/L)	21(16-30)	20(16-26)	0,227
25OHVitD(ng/mL)	9,8(6,75-13,11)	8,9(7,15-14,75)	0,764

Mean: ortalama, SD:standart deviation, Medyan:ortanca, IQR:interquartile range.

Hepatotoksisite gelişimini ekileyen risk faktörlerini belirlemek için; ikili regresyon analiz uygulanmış, her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanan değişkenler modele katılmıştır. Bu analiz sonucunda cinsiyet, radyolojik yaygınlık durumu ve albuminin hepatotoksisite gelişimi üzerinde etkisi istatisiksel olarak anlamlı bulunmuştur(sırasıyla, p:0,032, p:0,034 ve p:0,048)(Tablo 5). Ayrıca karşılaştırmada anlamlı çıkan yaş ve diyabet, KBY, kalp hastalığının logistik regresyon analizi sonucu hepatotoksisite üzerinde bağımsız risk faktörü olmadığı görülmüştür.

Tablo 5. Model 1.

	Coef.	**p**
Cinsiyet	0,660	**0,032**
Yaş	1,005	0,319
Yaygınlık	1,606	**0,034**
Albumin	0,711	**0,048**
Hemoglobin	0,902	0,064
Diyabet	0,717	0,284
Kalp Hastalığı	0,710	0,358
KBY	0,64	,382
Consant(sabit)	6,338	0,059

Model 1 de anlamlı olmayan değişkenler model den çıkartılmış cinsiyet ve yaygınlık yanına ek hastalık ve yaş grupları içinde anlamlılığı en yüksek bulunan 65 yaş üstü olmak eklenerek, model 2(Tablo 6) oluşturulmuştur.

Model 2 istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bu modele göre; hepatoksisite gelişme oranı 65 yaş üstü hastalarda 65 yaş altı hastalara göre 0,47 kat fazla; kadınlarda erkeklere göre 0,47 kat fazladır. Radyolojik yaygınlık olanlarda hepatotoksisite 0,91 kat, ek hastalığı olanlarda 0,54 kat fazla bulunmuştur.

Tablo 6. Model 2.

	Coef.	**p**
65 yaş üstü	.4784	**0,037**
Cinsiyet	-.53010	**0,001**
Yaygınlık	.9195	**0,000**
Ek hastalık	.5479	**0,010**
Cons.	-1.906	**0,000**

Sonuç olarak; 65 yaş üstü olmak, kadın cinsiyet, yaygın hastalık ve ek hastalık olması hepatotoksisite riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmaktadır.

Hepatotoksisite gelişen 185 hasta irdelendiğinde; hastaların 20' sinde (%10,8) hepatotoksisite <7 günde, 91'inde (%49,2) 7-14. günler arasında, 37'sinde (%20) 15-30 günler arasında ve yine 37'sinde (%20) >30 günden sonra hepatotoksisite ortaya çıkmıştır(Grafik 6). Hastaların %60'ında hepatotoksisite ilk 14 günde ortaya çıkmıştır. Gelişen hepatotoksisitenin özellikleri Tablo 7' de verilmiştir

Hepatotoksisitenin ortaya çıkış günü medyan 13(IQR:10-30) ve transaminazların stabilleşme süresi medyan 15(IQR:9-26) gündür.

Hastaların 135'inde (%73) hepatotoksisite 1 kez gelişmiş olup hastaların 50'sinde 2 veya daha fazla hepatotoksisite görülmüştür(%27)(Grafik 7). Hepatotoksisite gelişen hastaların 39'unda (%21,1) 2 kez, 10'unda (%5,4) 3 kez, 1'inde (%0,5) 4 kez hepatotoksisite gelişmiştir.

Hepatotoksisite saptanan hastaların 31'inde (%16,75) ilaçlar kesilmeden tedaviye devam edilebilmiş ve transaminazların gerilediği görülmüştür, hastaların 145'inde (%79) tedavi değişikliğine gerek kalmamıştır. Tedavi sırasında hepatotoksisite saptanan 185 hastanın 40'inde (%21) kullanılamayan ilaç tedaviden çıkarılmış ve yeni rejim düzenlemesi yapılmıştır. Toplam 25 hastada PZA, 15 hastada RİF, 7 hastada ise İNH kullanılamamıştır. İNH+RİF kullanılamayan 1 hasta, İNH ve PZA kullanamayan 1 hasta, RİF ve PZA kullanamayan 1 hasta ve İNH, RİF ve PZA kullanamayan 2 hasta olmuştur. Tedavi değişikliği gereken hastaların hepatotoksisite geliştiğindeki ortalama değerleri ve diğer özellikleri tabloda verilmiştir(Tablo 9).

Hepatotoksisite geliştiğinde ALT-AST değerleri medyan 138,5-127,5 IU/L olarak bulunmuştur.

Tüm ilaçlar kesildikten sonra transaminaz ve bilirubin değerlerinin stabilleşme süresi medyan 15 (IQR:9-26) gün olarak hesaplanmıştır. Bu aynı zamanda ilk kez tüm ilaçları aynı anda vermeye başlama süresidir.

Birden fazla hepatotoksisite gelişip tedavinin tekrar başlanabilmesi için birden fazla kez enzim stabilleşmesi beklenen zamanla beraber hesaplandığında (bunlarda düşük dozdan başlanıp yüksek doza doğru gidildiğinden) tedaviye başlayabilme süresi medyan 27(IQR: 11-55) gün olarak bulunmuştur.

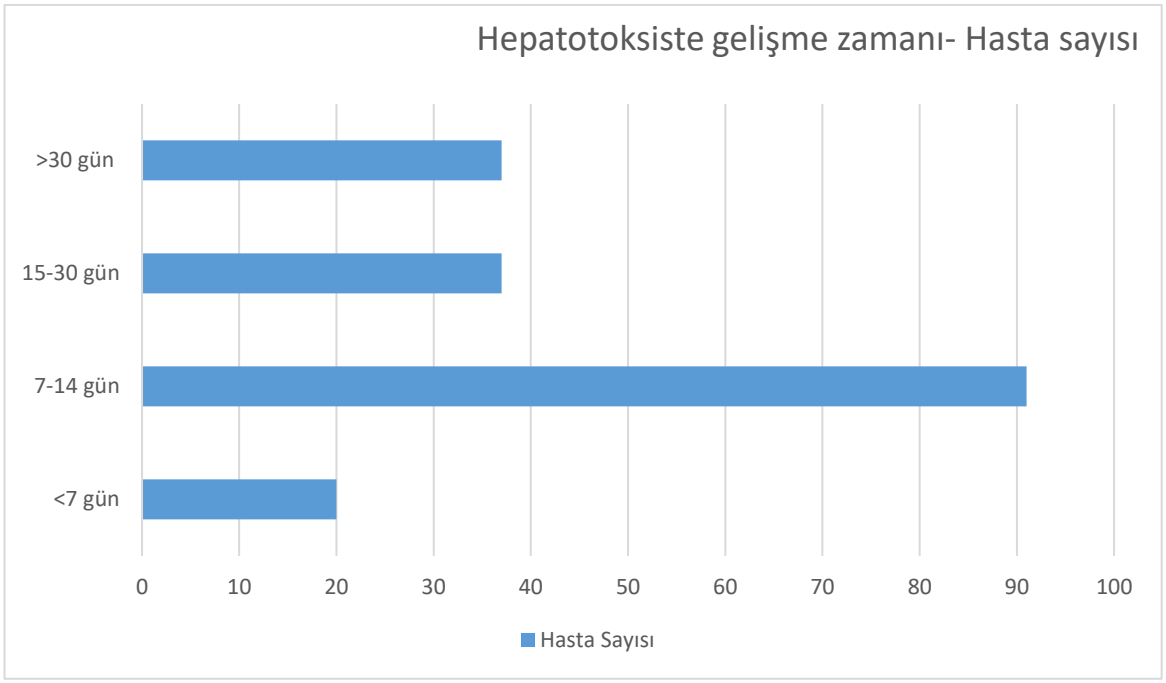
Tedavi uzaması ise standart tedavi ile planlanan kısa rejim süresi olan 6 ay ile rejim değişikliği yapılması sebebiyle uzayan tedavi sürelerinin toplamının,

tüm.hepatotoksisite gelişen hasta sayısına oranını vermektedir ve 33 (0-120) gün olarak hesaplanmıştır.

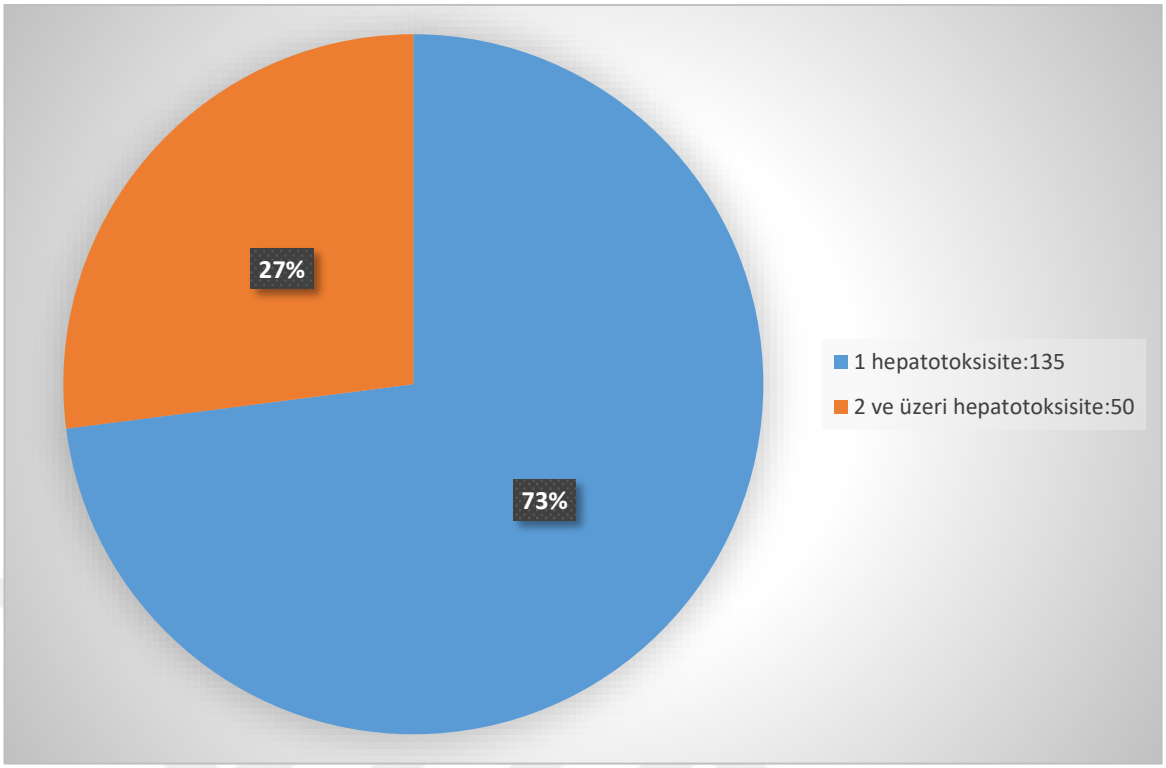
Tablo 7. Hepatotoksisite gelişen hastalarda gelişen hepatotoksisite ile ilgili özellikler.

Özellik	**n:185** **Medyan (IQR)**
Hepatotoksisite gelişme sayısı	1 (1-2)
Hepatoksisite ALT (IU/L)	138,5 (91-287)
Hepatotoksisite AST(IU/L)	127,5 (69-277)
T.Bilirubin (mg/dl)	0,6 (0,4-1,1)
Ortaya çıkma zamanı (gün)	13 (10-30)
Stabilleşme (gün)	15 (9-26)
Tekrar başlama (gün)	27 (11-55)
Tedavi uzama (gün)	33 (0-120)

Medyan: ortanca, IQR: interquartile range



Grafik 6. Hepatotoksisite gelişme zamanı ve hasta sayısı dağılım grafiği



Grafik 7. Hepatotoksisite ve rekürrens oran grafiği.

Hastaların tedavi sonuçları değerlendirmesinde takibi sırasında hepatotoksisite saptanan hastalar ile hastanemizde tedavi başlanıp tedavi sonucu hastanemizde bulunan ve tedavi sonucu sistemimizde bulunmayıp adreslerinde ilgili VSD'leri tespit edilip aranarak sonucuna ulaşılabilen tüm hastaların tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır(1801).

Sonuçlar incelendiğinde hastaların 579'unda (%32,1) kür sağlanmış olup, 1071'i (%59,5) tedaviyi tamamlamış, 69'u (%3,8) tedaviyi terk etmiş ve 82'si (%4,6) ölüm ile sonuçlanmıştır.Hepatotoksisite gelişenlerde bu oranlar kür %34,1, tedavi tamamlama %57, terk %2,16 ve ölüm % 6,4 olarak saptanmıştır. Hepatotoksisite gelişmeyenlerde ise kür %31, tedavi tamamlama %59,7, terk %4,02 ve ölüm % 4,33 olarak saptanmıştır.

Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalarda tedavi sonuçları olan kür, tedavi tamamlama, terk ve ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (sırasıyla, p:0,558, p:0,526, p:0,212, p:0,183).

Kür ve tedavi tamamlama toplamı tedavi başarısı olarak, terk ve ölüm toplamı ise istenmeyen sonuç olarak beraber değerlendirildiğinde ise hepatotoksisite gelişen hastalarda istenmeyen sonuç yüzdesi daha fazla iken (%8,65); tedavi başarısına bakıldığında hepatotoksiste gelişenlerin tedavi başarısı (%91,35) iken hepatotoksisite

gelişmeyenlerde tedavi başarısı yüzdesi daha yüksek bulunmuştur(%91,65). Ancak; hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar ile tedavi başarısı ve istenmeyen sonuç (ölüm-terk) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,891)(Tablo 8)

Tablo 8. Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi sonucu karşılaştırılması.

	Hepatotoksisite Gelişen n:185(%)	**Hepatotoksisite Gelişmeyen n:1616(%)**	**Toplam n:1801(%)**	**p**
Kür				
Evet	63(34,1)	516 (31,9)	579 (32,1)	
Hayır	122 (65,9)	1100 (68,1)	1222 (67,9)	0,558
Tedavi Tamamlama				
Evet	106 (57,3)	965 (59,7)	1071 (59,5)	
Hayır	79 (42,7)	651 (40,3)	730 (40,5)	0,526
Tedavi başarısı	169 (91,35)	1481 (91,65)	1650 (91,62)	
Terk				
Evet	4 (2,2)	65 (4,0)	69 (3,8)	
Hayır	181 (97,8)	1551 (96,0)	1732 (96,2)	0,212
Ölüm				
Evet	12 (6,5)	70 (4,3)	82 (4,6)	
Hayır	173 (93,5)	1546 (95,7)	1719 (95,4)	0,183
İstenmeyen sonuç (Ölüm+terk)	16 (8,65)	135 (8,35)	151 (8,38)	

Tablo 9. Anti TB tedaviye bağlı hepatotoksisitede kullanılamayan ilacın tedaviden çıkarıldığı olgulardaki kullanılamayan ilaçlar ve hepatotoksisitedeki özellikler.

Kullanılamayan ilaç (rejim değişikliği yapılan) n:40	**H n:3**	**R n:11**	**Z n:21**	**HR n:1**	**HZ n:1**	**RZ n:1**	**HRZ n:2**
Hepatotoksisite ortaya çıkma zamanı (gün)	24 (12-30)	20 (4-90)	22,9 (2-62)	120	10	11	21 (2-40)
Enzimlerin stabilleşme zamanı (gün)	18,6 (3-30)	45,7 (10-120)	40 (8-170)	30	12	150	70 (40-100)
Maximum ALT (IU/L)	385	578	1130	762	401	330	1136
Maximum Bilirubin (mg/dl)	0,8	5,8	12,3	1,9	2	0,6	14,8
Ortalama bilirubin (mg/dl)	0,5 (0,4-0,8)	2,44 (0,3-5,8)	1,47 (0,3-12,3)	1,9	2	0,6	7,9 (1-14,8)

5.TARTIŞMA

TB tedavisi sırasında ciddi yan etki sorunları ile karşılaşılmaktadır. Ortaya çıkan yan etkiler ve bu yan etkilerin yönetimi sırasında hastalığın tedavisi ve hasta uyumu güçleşmektedir. Tüberküloz tedavi sırasında ortaya çıkan en ciddi yan etkilerden biri hepatotoksisitedir. TB tedavisi sırasında hastaların %20-30 unda karaciğer enzimlerinde yükselme görülmektedir(64) ve hastaların %3,5 ile 11'i arasında değişen oranlarda tedavi kesilmesini ve/veya rejim değişikliği gerektiren klinik hepatit geliştiği bildirilmiştir(42).

TB birden fazla ilaç ile tedavi edilmek zorunda olduğundan oluşan yan etkinin hangi ilaçtan kaynaklandığını belirlemek oldukça zordur. Kısa süreli tedavi rejiminde kullanılan ilaçlardan INH, RIF ve PZA hepatotoksiktir. Ayrıca ilaçlardan birisi ya da daha fazlasının yan etki nedeniyle rejimden çıkarılması, tedavi başarısını etkilemekte, standart tedavi yaklaşımlarını tehlikeye sokarak tüberküloz kontrolünü olumsuz etkilemektedir. Yan etkilerin daha erken saptanması ve kontrol altına alınması yan etkiler açısından daha önceden belirlenmiş risk faktörü olanların yakın takibi ile daha mümkün görülmektedir.

Çalışmamızda TB tedavisine bağlı hepatotoksisite %13,5 oranında görülmüştür, %11,7 sinde tedavinin kesilmesi gerekmiştir, %2,92 sinde rejim değişikliği yapılmıştır. Risk faktörleri incelendiğinde; kadın cinsiyet, 65 yaş üstü olmak, ek hastalık ve yaygın hastalık risk faktörü olarak bulunmuştur.

TB tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksisite sıklığı hakkında veriler tanımlamalara ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. TB tedavisi sırasın gelişen hepatotoksisite insidansındaki bu geniş varyasyonlara neden olarak farklı hasta karakteristikleri, hepatotoksisite kriterlerinin farklı oluşu ve ilaç kullanımındaki farklılıklar gösterilebilir. Yakın zamanda Abbara ve ark. tarafından yayınlanmış geniş popülasyonlu çalışmada hepatotoksisite oranı %6,9 olarak bildirilirken, Afrika'da yapılan kohort çalışmasında bu oran %8 ve Fas'ta yapılan bir çalışmada da %24,6 olarak belirlenmiştir(66-68). Ülkemizde yapılan çalışmalarda %0,8'den %18'e kadar değişen oranlar bulunmuştur(42). Ateş ve ark. çalışmasında, hepatotoksisite oranı %14,2 bulunmuş olup, %7,5'unda ilaç kesilmesini gerektiren toksik hepatit gelişmiştir(30). Babalık ve arkadaşlarının çalışmasında TB tedavisi alan 1443 hastada hepatotoksisite gelişme oranı %7,3 olarak bulunmuştur(41). Çalışmamızda ise bu oran %13,5 olarak bulunmuştur ve ülkemizde bildirilenlere göre hafifiçe yüksektir.

Yapılan çalışmalarda TB tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisite için daha önceden bazı risk faktörleri saptanmıştır. En sık bildirilen risk faktörleri olarak yaş, kadın cinsiyet, KC hast, alkol kullanımı, yaygın hastalık, malnutrisyon, TB ve HIV/HBV/HCV birlikteliği sayılabilir.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 40,96±17,185 (18-91) olarak bulundu benzer bir çalışmada yaş ortalaması 38.37±16.74 idi(41).

Yaş ile birlikte, sitokrom P450 mikst oksidaz enzim sisteminin aktivitesinin azalmasının ve azalan renal klirens nedeniyle ilaçların yarı ömrünün uzamasının, yaşlı hastalarda hepatotoksisite riskini arttıracağı ileri sürülmektedir(42). Babalık ve ark. 40 yaş üstünde olmayı, Schaberg ve ark 60 yaş üstünde olmayı, Yew ve ark. ileri yaşı hepatotoksisite için risk faktörü olarak bulmuşken(41,49,50) Ortaköylü, Abbara ve ark yaşı hepatotoksisite için risk faktörü olarak bulmamıştır(58,66). Çalışmamızda artan yaş hepatotoksisite gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur(p:0,04). Yaş gruplarına ayrılarak incelendiğinde ise özellikle 65 yaş üstü olmak ile hepatotoksisite gelişmesi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur(p:0,007).

Pek çok çalışmada kadın cinsiyet TB tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisite açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Kadın cinsiyetindeki duyarlılığın nedeni olarak ilaçlardaki farmakokinetik çeşitlilik ve yavaş asetilleyici olmaları olsılığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da hepatotoksisite kadınların %16,69'unda, erkeklerin ise %11,3'ünde gelişmiştir ve kadın cinsiyet ile hepatotoksisite gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur(p:0,000). Ateş, Ortaköylü ve ark. kadın cinsiyetini hepatotoksisite için risk faktörü olarak bulmuşken(30,58); Kıter, Abbara, Abera ve Sharma ark. çalışmalarında kadın cinsiyet ile hepatotoksisite arasında ilişki saptamamıştır(44,59,66,67).

Babalık ve Pande çalışmalarında yaygın hastalık ile hepatotoksisite arasında anlamlı ilişki bulmuşken(41,60); Taş, Abera ve ark. hastalık yaygınlığı ile hepatotoksisite arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır(43). Bizim çalışmamızda hastalık yaygınlığı ile hepatotoksisite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(p0,031). Bunun yanında TB tedavisi sırasında hepatotoksisite için risk faktörü olarak incelenen ACTB veya ADTB olmak arasında anlamlı fark saptanmadı. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada ADTB ile TB tedavisine bağlı heapatotoksisite arasında anlamlı ilişki saptanmış fakat ADTB'nin hastalığın yaygınlığını göstermediğini hepatotoksisitenin KC tutulumuna bağlı ilaç metabolizmasının etkilenmesine bağlı olabileceği söylenmiştir(59).

Çalışmamızda ek hastalık bulunması risk faktörü olarak saptanmıştır(p:0,001) ayrıca ek hastalıklar tek tek irdelendiğinde; diyabet, KBY, Kalp hast, Kr.AC hastalığı hepatotoksisite gelişmesinde risk faktörü olarak bulunmuşken; romatolojik hast, gebelik, silikozis, sarkoidozis, ve aktif malignite tanılı olmak da hepatotoksisite için risk faktörü olarak anlamlı bulunmadı. Babalık ve ark ek hastalık bulunmasını hepatotoksisite için risk faktörü olarak bulmuşlar fakat hangi hastalıklar olduğunu belirtmemişlerdir(41). Kıter ve ark diyabet ile hepatotoksisite arasında anlamlı ilişki bulmamıştır(44). Ergan ve ark çalışmasında sadece kronik KS kullanımı ve romatolojik hastalık tanısı bulunmak hepatotoksisite için anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur(40).

Ursavaş, Türktaş ve ark. Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) pozitifliğini, Kıter, Shaberg, Yew ve ark, kr. Kc hast. hepatotoksisite için risk faktörü olarak bulunmuşken; Hwang ve ark HbsAg pozitifliği olan ve olmayanlarda TB tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişme riskinde anlamlı farklılık bulmamıştır(73). Bizim çalışmamızda HbsAg+ ve Kr kc hast. hepatotoksisite için risk faktörü olarak saptanmamıştır

Yew, Abbara ve ark çalışmalarında HIV+ olmak hepatotoksisite için risk faktörü olarak saptanırken(50,66); bizim çalışmamızda risk faktörü olarak saptanmamıştır(p:1)(50,66). Bunun nedeni çalışmamızda HIV+ olgu sayısının az olması olarak düşünülmüştür.

Bir çok çalışmada alkol kullanımı risk faktörü olarak bildirilmiştir(42,44,50,60,66); bizim çalışmamızda alkol kullanımı ile ilgili yeterli kayıt olmadığından hepatotoksisite ile arasındaki ilişki incelenemedi.

Tüberküloz hastalığında malnütrisyon ve hipoalbuminemi varlığının hepatotoksisite gelişiminde risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Bunun sebebinin glutatyon depolarındaki azalmanın hastaları oksidatif hasara daha duyarlı hale getirmesi olabileceği söylenmiştir(67). Çalışmamızda serum albumin, total protein ve hemoglobin değerlerinin malnutrisyonun indirekt bir göstergesi olabilmesi sebebiyle çalıştık. Hepatotoksisite gelişen hastalarda hepatotoksisite gelişmeyenlere göre serum protein, albumin ve kan hemoglobin değerleri ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Pande ve ark. Çalışmalarında hipoalbüminemiyi TB tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisite için risk faktörü olarak bulmuşlardır(60). Sharma ve ark. Çalışmalarında da hepatotoksisite gelişen hastaların albumin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunurken(O.R:2.3)(59), diğer iki

çalışmada ise görünür düşüklük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(42,60). Ancak serum albumin, protein ve hemoglobin düşüklüğü logistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı.

Yew ve ark. çalışmalarında malnutrisyonu hepatotoksisite için risk faktörü olarak bulmuştur ve Abbara ve ark. da düşük kiloda olmayı hepatotoksisite için risk faktörü olarak bulmuştur(50,66). Benzer bir çalışmada Anand ve ark düşük BKİ(Beden kitle indeksi) değerini hepatotoksisiteyle ilişkili bulmamışlardır(72). Çalışmamızdaki kısıtlamalardan biri hastaların boy ve kilo değerlerinin kaydedilmemesi idi bu sebeple BKİ bakılamadı ve hepatotoksisite ile arasındaki ilişki incelenemedi.

1,25(OH)2D3 güçlü bir immünmodülatördür. Yakın zamanlı insan araştırmaları VitD sitokin sisteminin, antimikrobiyal peptidlerin monosit-makrofaj sisteminden jenerasyonunda gerekli olan bir ara madde olduğu olasılığını gündeme getirmiştir(70).

VitD nin güçlü bir immünmodulator olduğu ve eksikliğinin TB hastalığı açısından risk faktörü olduğu ile ilgili çalışmalar düşük VitD düzeylerinin TB'de hepatotoksisite ile ilgili risk faktörü olup olmadığı konusunda merak uyandırmıştır. Çalışmamızda hepatotoksisite gelişen (n:32) ve hepatotoksisite gelişmeyen (n:20) hastaların VitD düzeyleri arasındaki fark incelenmiştir. VitD düzeyinin her iki grupta normal düzeyin altında olduğu görülmüştür(ort:11,29 ng/ml ve 11,87 ng/ml)(Ciddi eksiklik: 0-10 ng/ml, Orta düzey eksiklik:10-25 ng/ml, Normal sınırlar:25-100 ng/ml, Muhtemel toksisite: >100 ng/ml). Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında VitD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,763).

TC Sağlık bakanlığı TB tanı ve tedavi rehberinde önerildiği gibi TB tedavisi sırasında hepatotoksisite geliştiğinde; semptom olmaması durumunda serum transaminazlarının üst sınırın 5kat ve üzeri yükseldiğinde ve/veya total bilirubin 1,5mg/dl üzerine çıktığında veya semptom olması durumunda transaminazların normal üst sınırın 3kat ve üzerine çıktığında anti TB tedavi kesilmiştir(2).

Çalışmamızda TB tedavisi sırasında hastaların 20'sinde (%10,8) hepatotoksisite <7 günde, 91'inde (%49,2) 7-14. günler arasında, 37'sinde (%20) 15-30 günler arasında ve yine 37'sinde (%20) >30 günden sonra hepatotoksisite ortaya çıkmıştır. Hepatotoksisite ortaya çıkış süresi medyan 13(IQR:10-30) olarak bulunmuş ve transaminazlar medyan 15 (IQR:9-26) günde stabilleşmiştir. Hastaların 111'inde

(%60) hepatotoksisite ilk 14 günde gelişmiştir. Hastaların 135'inde (%72,9) hepatotoksisite 1 kez gelişmiş olup hastaların 50'sinde (%27) nüks hepatotoksisite (2.kez veya daha fazla kez hepatotoksisite) görülmüştür.

Abbara ve ark. çalışmasında hepatoksisite medyan 12,5(IQR:7-30) günde ortaya çıkmıştı ve medyan 18(IQR:14-82) günde transaminazlar stabilleşmişti ve hepatotoksisite hastaların %53'ünde ilk 14 günde ortaya çıkmıştı(66). Tweed ve ark hepatotoksisite ortaya çıkma zamanının medyan 28(IQR:14-56)gün olarak bulmuştur ve transaminazların normale dönme süresi 26(IQR:15-42)gün olarak bulunmuştur(72). Babalık ve ark çalışmasında hepatotoksisite ortalama 20 günde ortaya çıkmıştır ve ortalama 14 gün sürmüştür(41). Ursavaş ve ark çalışmasında hepatotoksisite 11,9±7,6 (5-20) günde ortaya çıkmış, transaminazlar ise 8,25±5,13 (2-20) günde stabilleşmiştir(42). Kıter ve ark.nın çalışmasında hastaların %50 sinde hepatotoksisite ilk 7 günde ortaya çıkmış ve ortalama 17,5±26,6 (1-120) gün sürmüştür(44). Çakan ve ark çalışmasında hepatotoksisite ortalama 13.71 ± 10,9 (4-60) günde çıkmış ve normal değerlere ortalama 12,25 ± 6,9 (5-30) günde ulaşılmıştı(48). Yew ve ark çalışmasında da hepatotoksisitenin tedavinin başlangıç fazının ilk birkaç haftasında geliştiği gözlenmiştir(50).

Çalışmamızda ilaçlar kesildikten sonra tekrar tedaviye başlayabilme süresi medyan 15(IQR:9-26) gün iken tekrar tam doz tedaviye başlayabilme süresi medyan 27(IQR:11-55) gün olarak bulunmuştur. Bizimkine benzer olarak Abbara ve ark çalışmasında tedaviye tekrar başlayabilme süresi medyan 28(IQR:24-35) gün olarak bulunmuştur(66).

Hepatotoksisite saptanan 185 hastanın 31'inde (%16,75) tedavi kesilmeden tedaviye devam edilmiş ve herhangi bir müdahale yapılmadan KC enzimleri normal değerlere gerilemiştir. Abbara ve ark çalışmasında hastaların %25,7'sinde de tedavi kesilmeden devam edilmiş ve KC enzimleri gerilemiştir(66).

Hastaların 145'inde (%79) tedavi değişikliğine gerek kalmamıştır ve ilk kez hepatotoksisite gelişmesinden sonra tekrar tüm ilaçların birlikte verilmesiyle 50 hastada (%27) düşük rekürrens saptanmıştır. Babalık ve ark çalışmasında bu oran %23 olarak bulunmuştur(41).

185 hastanın 40 (%21) tanesinde kullanılamayan ilaç tedaviden çıkarılması ve yeni rejim düzenlemesi gerekmiştir. Çalışmamızda hepatotoksisite gelişen hastaların 40'ında r(%21) rejim değişikliği gerekmiştir. Bu 40 hasta içinde sadece PZA'nın

sorumlu olduğu hasta sayısı 21 (%52,5), sadece RIF'in sorumlu olduğu 11 hasta sayısı (%27,5), sadece İNH'ın sorumlu olduğu hasta sayısı 3 (%7,5) olarak bulunmuştur. 5 hastada birden fazla ilaç hepatotoksisite gelişmesinden sorumlu bulunmuştur(%12,5); INH ve RIF, INH ve PZA, RIF ve PZA kullanamayan hasta sayısı 1'er iken; her üçünü de kullanamayan 2 hasta saptanmıştır. Babalık ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların %79'unda tedavi değişikliği yapılmamıştır ve çalışmamızdakine benzer olarak hepatotoksisiteden en fazla sorumlu ilaç olarak PZA(15 hastada) bulunmuştur(41). Abbara ve ark. çalışmasında hepatotoksisite gelişen ve tedavisi kesilen hastalarda tekrar tedavi düzenlemesi PZA verilmeden yapılmıştır ve kullanılamayan ilaç oranları verilmemiştir(66). PZA ve hepatotoksisite arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada İNH ve RİF'e PZA eklenmesi belirgin olarak hepatotoksisite gelişme riskini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır(71).

Hastalarda birden fazla kez hepatotoksisite gelişmesi ve bazılarında rejim değişikliği yapılması gerekliliği nedeniyle tam doza çıkılma süresi uzaması sonucu hesaplanan tedavi uzama süresi medyan 33(IQR:0-120) gün olarak bulunmuştur. Hepatotoksisite ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda toplam tedavi uzama süresiyle ilgili veriye rastlanmamıştır.

Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların toplam tedavi süreleri karşılaştırıldığında hepatotoksisite gelişen hastalarda tedavi süresi ortalama 7,52±2,72 (ay) (min-max:6-18) bulunurken; hepatotoksisite gelişmeyen hastalarda 6,82±1,39 (6-12) bulunmuştur ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p:0,000). Hepatotoksisite gelişen hastaların bazısında birden fazla kez hepatotoksisite gelişmesi nedeniyle bunların da bazılarına standart rejim verilememesi ve rejim değişikliği yapılması, verilemeyen ilaca bağlı olarak tedavi süresinin 9-18 aya kadar uzaması nedeniyle ortalama tedavi süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

Bunun yanında hepatotoksisite gelişmeyenlerde de tedavi süresi ortalaması 6 ay üzerinde bulunmuştur; bu da hastaların dağılımının homojen olması ve ADTB'lerde tedavi süresinin hastalık yerine göre 6-12 ay arasında değişmesinden kaynaklandığı görülmüştür. Ayrıca bazı hastalarda yaygın hastalık olması ve ARB geç negatifleşmesi nedeniyle tedavisinde uzatmaya gidildiği de gözlenmiştir.

TB tedavisinde ilaç yan etkilerinin tedavi uyumunu bozduğu dolayısıyla tedavi sonuçlarını olumsuz olarak etkilediği öngörülmektedir. Çalışmamızda 185

hepatotoksisite gelişen ve 1616 hepatotoksisite gelişmeyen hastaların tedavi sonuçları birbirleri ile ve türkiye verileri ile karşılaştırıldı. Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında kür, tedavi tamamlama, terk ve ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(sırasıyla;p:0,558, p:0,526, p:0,212, p:0,183).

Hepatotoksisite gelişen hastaların sonuçları Türkiye 2015 yeni olgu tedavi sonuçları verileriyle karşılaştırıldığında; hepatotoksisite gelişenlerde tedavi başarısı daha yüksek (%91,35- %86,6); terk oranı daha düşük (%2,2-%3,4) bulunmuştur. Tedavi başarısının yüksek olmasının bir sebebi olarak hepatotoksisite gelişen hastaların daha yakın takip edilmeleri ve KC transaminazlarının sık aralıklarla monitorize olması ve daha sık fizik muayenelerini yapılması olduğu düşünüldü. Terk oranının düşük olmasının nedeni de yine bu hasta grubunun yakından takip edilmesi ile açıklanabilir. Bunun yanında hepatotoksisite gelişenlerde ölüm oranı Türkiye 2015 yeni olgu tedavi sonucu verilerine göre daha yüksek (%6,5-%5,6) bulunmuştur. Hepatotoksisite gelişenlerde bu oranın daha yüksek bulunmasının sebebi olarak da çalışmamızda hastanede yatması gereken genel durumu bozuk ve/veya ek hastalık bulunma sıklığının hepatotoksisite gelişen grupta daha fazla olması ve hepatotoksisitenin kendisinin mortaliteyi artıran sebeplerden biri olması olabileceği düşünüldü. Abbara ve ark. çalışmasında TB tedavisi ile gelişen hepatotoksisitede ölüm oranı %4,8 olarak bulunmuşken; bu oran bizim çalışmamızda %5,6 olarak bulunmuştur(66).

Klinik ve laboratuar ile yakın takip edilmesi durumunda; hepatotoksisite gelişen hastalarda tedavi süresi uzamakla beraber, hastalar başarı ile tedavi edilebilmişlerdir.

6.SONUÇLAR

Hastanemizde Ocak2016-Eylül 2017 tarihleri arasında TB tanısı ile tedavi başlanmış 1366 yeni olgu TB hastasının dahil edildiği çalışmamızda hastaların 185'inde (%13,5) hepatotoksisite gelişmiştir ve 154'ünde (%11,7) ilaç tedavisini kesmeyi gerektiren hepatotoksisite saptanmıştır. Hepatotoksisite medyan 13 günde ortaya çıkmış ve transaminazlar medyan 15 günde stabilleşmiştir. Tedaviye yeniden medyan 27 günde başlanabilmiştir.

Hepatotoksisite kadın hastaların 91'inde(%16,69) erkeklerin 94'ünde (%11,3) gelişmiştir ve kadınlarda erkeklere göre 0,47 kat daha fazla görülmüştür.

Hepatotoksisitede yaş bir risk faktörü olarak bulunmuş, özellikle 65 yaş üstü olanlarda diğer yaş aralığında olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Yaygın hastalık hepatotoksisite gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Tüm hastaların %15,4'ünde yaygın hastalık varken hepatotoksisite gelişenlerde bu oran %27 olarak bulunmuştur.

Ek hastalık tüm hastaların %22'sinde mevcutken; hepatotoksisite gelişenlerde ek hastalık görülme oranı %32,4'tür ve ek hastalık hepatotoksisite gelişmesinde risk faktörü olarak bulunmuştur. Aynı zamanda ek hastalıklar irdelendiğinde; diyabet, KBY, Kr. AC hast, kalp hastalığı olanlarda hepatotoksisite gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Hepatotoksisite gelişenlerin serum albümin, protein ve kan hemoglobin değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hipoalbümineminin hepatotoksisitede risk faktörü olarak gösterildiği çalışmalara benzer olarak malnütrisyonu gösterebileceği düşünülmüştür. Malnütrisyonu daha net gösteren bir değer olan BKİ'ye hastaların kilo ve boy kayıtları olmadığından bakılamaması çalışmamızdaki kısıtlamalardan biri olmuştur.

D vitamini bütün hastalarda düşük bulunmuştur ve aradaki fark anlamlı değildir.

Hepatotoksisiteye en sık neden olan anti TB ilaç olarak 25 hastada PZA (%62,5) bulunmuştur, İNH 7 hastada, RİF 15 hastada hepatotoksisiteden sorumlu ilaç olarak saptanmıştır.

Hepatotoksisite gelişenlerin tedavi süresi ortalama 33 gün uzamıştır. Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi süreleri karşılaştırıldığında hepatotoksisite gelişenlerde tedavi süresi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi sonuçları karşılaştırıldığında kür, tedavi tamamlama, tedavi terk ve ölüm oranları arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmamıştır(sırasıyla oranlar; %34,1-%31 %57-%59,7 %2,16-%4,02 ve %6,4-%4,33).

Ancak Türkiye 2015 yeni olgu tedavi sonucu verileriyle hepatotoksisite gelişen hasta sonuçları karşılaştırıldığında hepatotoksisite gelişenlerde tedavi başarısı ve ölüm oranı daha yüksek iken; terk oranı daha düşük bulunmuştur. Hepatotoksisite gelişen hastaların yakın takibinin terki engellediği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda TB tedavisi sırasında %13,5 oranında hepatotoksisite saptanmıştır. Risk faktörü olarak anlamlı olan kadın cinsiyet, ek hastalığı olanlar, hastalığı yaygın olanlar ve 65 yaş üstü hastalar ile ile serum albümin, protein ve kan hemoglobin değerleri düşük hastalar TB tedavisine bağlı hepatotoksisite gelişme ihtimalinin yüksek olduğu başlangıç fazında yakından takip edilmelidir. Klinik ve laboratuar bulguları ile yakın takip edilmesi durumunda; hepatotoksisite gelişen hastalarda tedavi süresi uzamakla beraber, hastalar başarı ile tedavi edilebilirler.

KAYNAKLAR

1. WHO Global Tuberculosis Report 2017 (Http://www.Who.İnt/Tb/Publications/Global_Report/En/)

2. T.C Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı Ve Tedavi Rehberi (2011)

3. Tüberkülozda Özel Durumlar Sf.77, TÜSAD Kitapları

4. Kılıçaslan Z.Akciğer Hastalıkları.İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009:283-287

5. Warren P. The Evolution Of The Sanatorium: The Fisrt Half – Century, 1854-1904. Can Bull Med Hist 2006;23:457-476

6. Sakula A. Carlo Forlanini, İnventor Of Artificial Pneumothorax For Treatment Of Pulmonary Tuberculosis. Thorax 1983;38:326-332

7. Jant Discoverers Of Bacillus Calmette-Guerin (BCG). In: Leaves From History-9. Ind J Tub 2011;48:200

8.Isemon M.D. Tuberculosis Therayp: Past, Present And Future. Eur Respir J 2002;20:87-94

9. Tüberkülozda Özel Durumlar Bölüm 1 Sf.1-6,TÜSAD Kitapları

10. Turkiyede Verem Savasi 2017 Raporu (https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/450-t%C3%BCrkiye-de-verem-sava%C5%9F%C4%B1-2016-raporu-ve-t%C3%BCrkiye-de-verem-sava%C5%9F%C4%B1-2017-raporu.html)

11. Çalışır HC. Tüberküloz in: İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. İç Hastalıkları Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2003:713-72

12. Goodwin RA,Des Prez RM . Apical Localisation of Pulmonary Tuberculosis, ChronicPulmonary Histoplasmosis and Proressive Massive Fibrosis of The Lung. Chest . 1983; 83:801

13. Fraser R. S. , Müller N. L., Colman N. Pare' P. D. . Diagnosis of the Diseases of The Chest . Fourth edition, Philadelphia: Saunders Company; 1999;798-848

14. Öger O. Tüberküloz ve Tedavisi. Arkadaş Tıp Kitapları; 1983

15. Kocabaş A. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. 1.Basım. Emel Matbaası. Adana. 1991

16. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Controlling Tuberculosis in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1169–1227

17. Schwander S, Dheda K. Human Lung Immunity against Mycobacterium tuberculosis Insights into Pathogenesis and Protection. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:696-707

18. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Dev Immunol 2011;2011:814943. Epub 2010 Dec 27

19. . Cardona PJ, Ruiz-Manzano J. On the nature of Mycobacterium tuberculosis-latent bacilli. Eur Respir J 2004;24:1044-1051

20. Tüberkülozda özel durumlar Sf. 25-26, TÜSAD kitapları.

21. İlvan A. Akciğer tüberkülozu. Aktüel Tıp Dergisi 2002; 3 (7); 27-35

22. Tabak F. Enfeksiyon Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003: 203-216

23. .Çöplü N. Tüberkülozda Mikrobiyolojik Tanı. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi 4(2.): 30-40.

24. Antitüberküloz İlaçlar ve Etki Mekanizmaları, Dr Aykut Çilli, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya.

25. Tüberküloz İlaç Yan Etkileri ve Klinik Yaklaşım Prof.Dr. R. Oktay Gözü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa (21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun)

26. Çalışır HC. Tüberküloz epidemiyolojisi ve tüberküloz kontrolü. Ulusal Akciğer Kongresi Tüberküloz Tanı ve Tedavi Ders Notları 2000 (Antalya):61-7

27. American Thoracic Society,CDC, İnfectious Diseases Society of America. Treatment Of Tuberculosis MMWR 2003, Vol 52.

28. Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T VE ark. The management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. İnt J Tuberc. Lung Dis.2001;5: 65.

29. Edward D. C et al. Treatment And Outcome Analysis Of 2005 Patients With Multidrug Resistant Tüberculosıs. AJR CCM January 23 20004: 35-44.

30. Tüberküloz Tedavisi Sırasında Hepatotoksisite G. Ateş ve ark. Dicle Tıp Dergisi 2008 Cilt: 35, Sayı: 1, (5-9)

31. Tüberkülozda özel durumlar Bölüm 8 Sf:82-85, TÜSAD Kitapları.

32. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDC/TB/2002.313)

33. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998;53:536-48.

34. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR (Recommendations and Reports) 2003;52:1-77.

35. Somoskövi A, Zissel G, Zipfel PF, et al. Different cytokine patterns correlate with the extension of disease in pulmonary tuberculosis. European Cytokine Network 1999; 10: 135-42.

36. Tahaoğlu K. Tüberküloz tedavisinde gelişen hepatotoksisiteye klinik yaklaşım. ANKEM Dergisi 1998;12:378-83.

37. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? Eur Respir J 2007; 29: 347–351 DOI: 10.1183/09031936.00090306 Copyright_ERS Journals Ltd 2007.

38. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı: 23-51, Ankara 2003.

39. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.

40. Ergan et al. Risk factors for hepatotoxicity in patients hospitalized for tuberculosis,Eur J Gen Med 2017;14(1):1-4 ISSN:1304-3889 eISSN:1304-3897 DOI: 10.29333/ejgm/81870

41. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment, Babalık A, Arda H, Bakırcı N, Ağca S, Oruc K, Kızıltaş Ş, Cetintaş G, Calışır HC. Tuberk Toraks 2012; 60(2): 136-144

42. Tüberküloz Tedavisinde Hepatotoksisiteyi Arttıran Risk Faktörlerinin Belirlenmesi; Ahmet Ursavaş, Esra Uzaslan, Dane Ediger ve diğerleri Akciğer arşivi: 2003; 4: 202-206.

43. Yayma Pozitif Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Hastalık Yaygınlığı ile Hepatotoksisite Arasındaki İlişki, orijinal araştırma; Dilaver Taş, Ahmet İlvan, Ogün Sezer, Faruk Çiftçi, Erkan Bozkanat, Mesut Bıçak, Zafer Kartaloğlu; Akciğer Arşivi: 2005; 6: 74-77.

44. Tüberküloz Tedavisi Alan Hastalarımızda Karaciğer Toksisitesi Araştırması: 5 Yıllık Retrospektif Değerlendirme, Kıter G, Coşkunol İ, Alptekin S, Aydın M, Arslangiray S.; Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48(1): 20-25

45. Tüberküloz Tedavisi ve Hepatotoksisite, G Kıter, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48(3): 259-265.

46. Haas DW, Prez RM. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, BenDolin R, Principles and Practice of İnfectious Diseases, 4th ed. New YChurchill Livingstone: 1995: 2213-2243.

47. Turktas H, Unsal M, Tulek N, Oruc O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. Tuber Lung Dis 1994; 75: 58-60.

48. Tüberküloz Tedavisi Sırasında Gelişen Hepatotoksisitede Klinik Yaklaşım; Çakan A, Erbaycu AE, Dereli Ş, Özsöz A: Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002; 50(4): 480-484.

49. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis, T. Schaberg, K. Rebhan, H. Lode, Eur Respir J, 1996, 9, 2026–2030 DOI: 10.1183/09031936.96.09102026.

50. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity*Respirology* (2006) Invıted Revıew, Wing Wai YEW AND Chi Chiu LEUNG 11, 699–707 doi: 10.1111/j.1400-1843.2006.00941.x

51. Morris CDW. Pulmonary Tuberculosis in the elderly: A different disease? Thorax 1990; 45: 912-3.

52. Arda H, Karagöz T, Hatabay N. Yeni akciğer tüberkülozu olgularında 15 yıl ara ile yapılan yaş grupları dağılım çalışmasından epidemiyolojik mesaj. Solunum Hastalıkları
1999; 10: 374-80.

53. Genç ve Yaşlı Hastalarda Tüberkülozun Benzer ve Farklı Yönleri, Tatar D, Keskin Ö, Özacar R, Halilçolar H. : Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002; 50(4): 485-491.

54. Yaşlılarda tüberküloz (derleme); Deniz Köksal Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara; Solunum 2012;14(2):59–62 doi: 10.5505/solunum.2012.17894.

55. Chang, Leung, Yew, et al.: Hepatotoxicity of Pyrazinamide Cohort and Case-Control Analyses; Amerıcan Journal Of Respıratory And Crıtıcal Care Medıcıne Vol 177 2008.

56. Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto I, et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4: 256-61

57. Chowdhury A, Santra A, Kundu S, et al. Induction of oxidative stress in antitubercular drug-induced hepatotoxicity. Indian J Gastroenterol 2001; 20: 97-100.

58. Ortaköylü G, Baloğlu I, Bahadır A, ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksisite. Tüberküloz Toraks Dergisi 1999;47:68-72.

59. Sharma, Balamurugan, Saha, et al.: Hepatotoxicity and Antituberculosis Chemotherapy, Amerıcan Journal Of Respıratory And Crıtıcal Care Medıcıne Vol 166 2002.

60. Pande, Singh, Khilnani, Khilnani, Tandon, Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs, Thorax 1996;51:132-136, http://thorax.bmj.com/.

61. Tüberküloz İlaçlarının Yan Etkileri, Tülin Sevim, Toraks Kitapları, 513-533.

62. Iseman MD. Klinisyenler için tüberküloz kılavuzu. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul. 2002.

63. Yaşlılık ve Yaşlılık Epidemiyolojisi, Tanju BEĞER, Hakan YAVUZER, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı.

64. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A metaanalysis. Chest 1991; 99: 465-71.
65. Anand et al. Risk Factors of Hepatotoxicity During Anti-tuberculosis
Treatment; MJAFI, Vol. 62, No. 1, 2006.
66. Abbara et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK BMC Infectious Diseases (2017) 17:231 DOI 10.1186/s12879-017-2330-z.

67. Abera et al. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. International Journal of Mycobacteriology 5 (2016)14–20.

68. El Bouazzi et al. First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors; Pan African Medical Journal. 2016; 25:167 doi:10.11604/pamj.2016.25.167.10060 This article is available online at: http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/167/full/

69. İnal ve Günay, Olasılık Ve Matematiksel İstatistik 2002, s.264.
70. Sözen T. D hormonu: güncel gelişmeler. Hacettepe Tıp Dergisi 2011;42:14-27

71. Chang et al. Hepatotoxicity of Pyrazinamide Cohort and Case-Control Analyses
72. Tweed wt al. Liver toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study, BMC Medicine (2018) 16:46 https://doi.org/10.1186/s12916-018-1033-7.
73. Hwang SJ, Wu JC, Lee CN, Yen F, Lu C, Lin T, Lee S. A prospective clinical study of isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-induced liver injury in an area endemic for hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 1997; 12:87–91.

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	: Merve NİZAM ŞAHİN
Doğum yeri ve tarihi	: Eminönü 18.5.1984
Uyruğu	: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu	: Evli
İletişim adresi ve telefonu	:Nişanca mah. Balcı yokuşu sk. No:27/5 Eyüp/İstanbul, 0507 6319223
Yabancı dili	:İngilizce

II- Eğitimi

2005-2011 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

2000-2004 Pertevniyal Anadolu Lisesi

1997-2000 Ebusuut İlköğretim Okulu

1990-1995 Zekai Dede İlkokulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi

Kasım 2011- Nisan 2012 Çanakkale Yenice Devlet Hastanesi Acil Servis

Temmuz 2013- Halen SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, SUAM

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Toraks Derneği,

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği,

Akciğer Sağlığı Ve Yoğun Bakım Derneği.

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: Endobronşiyal Kitle Oluşturan Mantar Enfeksiyonu (TTD 17. Ulusal kongresi Poster sunumu).

VII- Bilimsel Etkinlikleri

TTD 17. Ulusal Kongresi- 4.4.2014

Akciğer Hastalıkları Ve Yoğun Bakım Günleri; Tanı Ve Tedavide Son Gelişmeler Sempozyumu- 9.12.2017

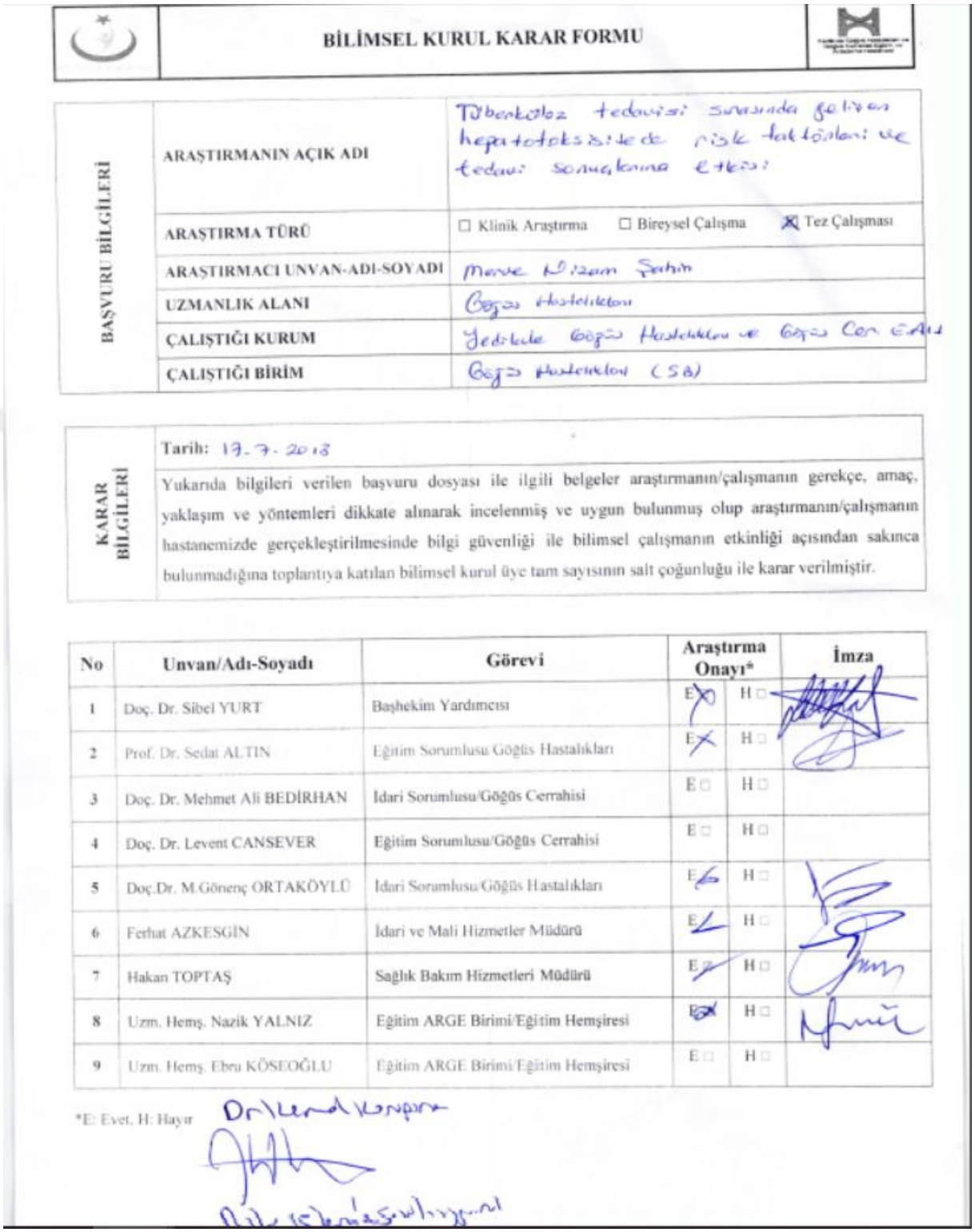
Highlights And Novel Developments İn Asthma- 28.4.2018

Türk Toraks Radyolojisi Sempozyumu- 5.5.2018

Solunum Fonksiyon Testleri Kursu, 6.5.2018

Asistan Buluşmaları-1 Toplantısı- 30.6.2018

EK 1 BİLİMSEL KURUL FORMU



BİLİMSEL KURUL KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tüberküloz tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisitede risk faktörleri ve tedavi sonuçlarına etkisi
	ARAŞTIRMA TÜRÜ	☐ Klinik Araştırma ☐ Bireysel Çalışma ☒ Tez Çalışması
	ARAŞTIRMACI UNVAN-ADI-SOYADI	Merve Nizam Şahin
	UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları
	ÇALIŞTIĞI KURUM	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cer. EAH
	ÇALIŞTIĞI BİRİM	Göğüs Hastalıkları (SB)

KARAR BİLGİLERİ	
	Tarih: 17.7.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın hastanemizde gerçekleştirilmesinde bilgi güvenliği ile bilimsel çalışmanın etkinliği açısından sakınca bulunmadığına toplantıya katılan bilimsel kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

No	Unvan/Adı-Soyadı	Görevi	Araştırma Onayı*		İmza
1	Doç. Dr. Sibel YURT	Başhekim Yardımcısı	E☒	H☐	
2	Prof. Dr. Sedat ALTIN	Eğitim Sorumlusu/Göğüs Hastalıkları	E☒	H☐	
3	Doç. Dr. Mehmet Ali BEDİRHAN	İdari Sorumlusu/Göğüs Cerrahisi	E☐	H☐	
4	Doç. Dr. Levent CANSEVER	Eğitim Sorumlusu/Göğüs Cerrahisi	E☐	H☐	
5	Doç.Dr. M.Görenç ORTAKÖYLÜ	İdari Sorumlusu/Göğüs Hastalıkları	E☒	H☐	
6	Ferhat AZKESGİN	İdari ve Mali Hizmetler Müdürü	E☒	H☐	
7	Hakan TOPTAŞ	Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürü	E☒	H☐	
8	Uzm. Hemş. Nazik YALNIZ	Eğitim ARGE Birimi/Eğitim Hemşiresi	E☒	H☐	
9	Uzm. Hemş. Ebru KÖSEOĞLU	Eğitim ARGE Birimi/Eğitim Hemşiresi	E☐	H☐	

*E: Evet, H: Hayır

EK 2 ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Tüberküloz Tedavisi Alan Hastalarda İlaca Bağlı Hepatotoksisite Gelişmesinde Risk Faktörlerininin İncelenmesi Ve Hepatotoksisitenin Tedavi Süresine Etkisi"**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULBİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Mediha Gönenç ORTAKÖYLÜ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ.Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H.			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alınlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐	İlaç dışı klinik araştırma ☐	Diğer ise belirtiniz:Retrospektif Çalışma	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir

EK 2 DEVAM.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Tüberküloz Tedavisi Alan Hastalarda İlaca Bağlı Hepatotoksisite Gelişmesinde Risk Faktörlerininin İncelenmesi Ve Hepatotoksisitenin Tedavi Süresine Etkisi"**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 1363**	**Tarih:20/07/2018**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALARETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	İzinli
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst.Üniversitesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Uz.Dr.Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Müh.Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	Raportu
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA
İmza:

Not: Etik kurul başkanında her sayfada imzasının olması gerekmektedir