



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İZOLE İZONİYAZİD (INH) DİRENÇLİ AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNUN TEDAVİ YÖNETİMİ VE SONUÇLARI 2014-2021

Dr. Beste ATABEK

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İZOLE İZONİYAZİD (INH) DİRENÇLİ AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNUN TEDAVİ YÖNETİMİ VE SONUÇLARI 2014-2021

Dr. Beste ATABEK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aylin BABALIK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan; tezimin ilk aşamasından itibaren her zaman desteğini hissettiğim, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Aylin Babalık'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bize yol gösteren; tıbbi ve akademik bilgisi, hasta yaklaşımı ile her zaman örnek aldığım, asistanlık eğitim süremin büyük bir kısmında başhekimlik görevi yapmış olan sayın hocam Prof. Dr. Zühal Karakurt'a,

Uzmanlık tezimin hazırlık sürecinde hastalarımın verilerine ulaşmamda katkısı olan İstanbul Halk Sağlığı Müdürü Dr. Abdullah Emre Güner'e, İstanbul Tüberküloz Şube Sorumlusu Dr. Sibel Al'a, birimde görevli Özlem Bedir'e,

Uzmanlık tezimde her daim yardımını, ilgisini ve bilgisini esirgemeyen, mikrobiyolojik değerlendirmeleri yapan Uzm. Dr. Ahmet Balıkçı'ya,

Göğüs hastalıkları uzmanı olarak yetişme sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalıştığım tüm klinik şefi hocalarıma, uzmanlarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, sevgi ve ilgilerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemde en çok katkıları olan annem Leyla Atabek'e, babam Aydın Atabek'e, ablam Büşra Uysal'a ve abim Özgür Uysal'a, kardeşim Abdullah Efe Atabek'e, biricik yeğenim Kemal Ege Uysal'a,

Asistanlık hayatımın ilk günlerinden beri her zaman yanımda olan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim; uzmanlık tezi hazırlık sürecimde her zaman yardımcı olan değerli arkadaşım Vahide Demirci'ye,

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiğim değerli arkadaşlarım İlknur Akansu'ya, Betül Erdoğdu'ya, Fatma Elif Eroğlu'na ve kuzenim Suzan Beyza Uluer'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR DİZİNİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ vii
TABLOLAR LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1.TARİHÇE 3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 4
2.3. MYCOBACTERİUM TUBERCULOSİS GENEL ÖZELLİKLERİ 6
2.4.TÜBERKÜLOZUN PATOGENEZİ 7
2.5.TÜBERKÜLOZ BULAŞMASI 8
2.6.TÜBERKÜLOZ TANISI 8
2.6.1.Anamnez 8
2.6.2.Fizik Muayene 8
2.6.3.Radyoloji 9
2.6.4. Mikrobiyoloji 10
2.6.5. Nükleik Asit Amplifikasyon (Çoğaltma) Testleri (NAAT) 10
2.6.6. Seroloji 11
2.6.7 Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İnterferon Gama Salınım Testi 11
2.6.8. Hücre Sayımı, Biyokimyasal Testler 12
2.6.9. Histopatoloji 12

2.7. OLGU TANIMLARI 12
2.7.1. Önceki Tedavisine Göre Olgu Tanımları 12
2.7.2.Hastalığın Lokalizasyonuna Göre Olgu Tanımları 13
2.7.3. Bakteriyolojik Olarak Olgu Tanımları 13
2.8. TEDAVİ 13
2.8.1. Tedavi Rejimleri 14
2.8.2. Doğrudan Gözetimli Tedavi 15
2.8.3. Bulaştırıcılığın Sona Ermesi 15
2.8.4. Antitüberküloz İlaç Yan Etkileri 15
2.8.5. Tedavinin Sonlandırılması ve Tanımlar 17
2.8.6. Ek Tedaviler ve Özel Durumlarda Tüberküloz Tedavisi 17
2.9.İLAÇ DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ 18
2.9.1. İlaç Direnci Tanımları 18
2.9.2. İzole INH Direnci Tedavisi 19
3.GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ 23
3.2. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ 23
3.3. ÇALIŞMANIN SONLANIM NOKTALARI 23
3.4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME 23
5.TARTIŞMA 33
6.SONUÇ 39
7.KAYNAKLAR 40

KISALTMALAR DİZİNİ

(H)RZE-LFX:	İzoniyazid (opsiyonel), Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol, Levofloksasin
ADA:	Adenozin Deaminaz
AMK:	Amikasin
ARB:	Aside Dirençli Bakteri
BCG:	Bacillus Calmette-Guerin
BD:	Becton Dickinson Co
BDK:	Bedakuilin
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
CYC:	Sikloserin
ÇİD-TB:	Çok İlaca Dirençli Tüberküloz
DGT:	Doğrudan Gözetimli Tedavi
DM:	Diyabetes Mellitus
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EMB:	Etambutol
EZN:	Ehrlich Ziehl Neelsen
HEPA Filtre:	High-efficiency Particulate Air Filter
HIV:	Human Immundeficiency Virus
HR:	İzoniyazid, Rifampisin
HRE:	İzoniyazid, Rifampisin, Etambutol
HRZE:	İzoniyazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol

HRZES:	İzoniyazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol, Streptomisin
IFN-ɣ:	İnterferon Gama
IL-12:	İnterlökin-12
INH:	İzoniyazid
İDT:	İlaç Direnç Testi
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
LAM:	Lipoarabinomannan
LFX:	Levofloksasin
LJ:	Löwenstein Jensen
LNZ:	Linezolid
MFX:	Moksifloksasin
MGIT:	Mycobacteria Growth Indicator Tube
MTBC:	Mycobacterium Tuberculosis Complex
NAAT:	Nükleik Asit Amplifikasyon (Çoğaltma) Testleri
NAOH-NALC:	Sodyum Hidroksit-N-asetil-L-sistein
Ön-YİD:	Ön-yaygın İlaç Dirençli Tüberküloz
PAS:	Para-aminosalisilik asit
PTH:	Protiyonamid
PZA:	Pirazinamid
RBT:	Rifabutin
RE:	Rifampisin, Etambutol
REZ:	Rifampisin, Etambutol, Pirazinamid
RİF:	Rifampisin

SM: Streptomisin

TB: Tüberküloz

TBc ID: Tüberküloz İdentifikasyon Testi

TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

TDT: Tüberkülin Deri Testi

VSD: Verem Savaş Dispanseri

YİD-TB: Yaygın İlaç Dirençli Tüberküloz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: DSÖ verilerine göre 2015-2021 global yeni tüberküloz sıklığı..... 5
Şekil 2: Mycobacterium tuberculosis duvar yapısı 5

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tüberkülin Deri Testi (TDT) Değerlendirilmesi..... 11
Tablo 2: Birinci seçenek tüberküloz ilaçları ve dozları 14
Tablo 3: Vaka grubu ve Kontrol grubu Tanı Yılı, Uyruk, Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılım Ki-kare Analizi 24
Tablo 4: Yabancı Ülke Doğumlu Hastaların Dağılımları..... 25
Tablo 5: Vaka grubu ve Kontrol grubu Olgu Tanımlarına Göre Dağılımı Ki-kare Analizi26
Tablo 6: Vaka grubu ve Kontrol grubu Akciğer Dışı Organ Tutulumu Olan Olguların Dağılımı..... 26
Tablo 7: Vaka grubu ve Kontrol grubu Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı Ki-kare Analizi 27
Tablo 8: Vaka grubu ve Kontrol grubu Kültür Konversiyon Zamanlarına Göre Ki-kare Analizi 27
Tablo 9: Vaka grubu ve Kontrol grubu Tedavi Sonuçlarına Göre Ki-kare Analizi 28
Tablo 10: Vaka grubu ve Kontrol grubu Nüks Etme Durumuna Göre Ki-kare Analizi..... 28
Tablo 11: Vaka grubu ve Kontrol grubu Tedavi Rejim ve Sürelerine Göre Tedavi Sonuçları Ki-kare Analizi 29
Tablo 12: Vaka grubu ve Kontrol grubu Tedavi Rejim ve Sürelerine Göre Tedavi Sonuçları 30
Tablo 13: Vaka grubu ve Kontrol grubu Lojistik Regresyon Analizi ile Karşılaştırılması (Cinsiyet, Uyruk, Yaş Grupları, Olgu Tanımı, Kültür Konversiyonu, Tedavi Sonuçları, Nüks) 31

ÖZET

Amaç: Tüberküloz günümüzde hala ciddi bir toplum sağlığı sorun olarak devam etmektedir. Tüberküloz ilaçlarına direnç gelişimi tedavinin süresini, seyrini ve sonucunu etkileyebilmektedir. INH direnci en sık görülen ilaç dirençlerinden biridir. DSÖ rehberine göre izole INH dirençli akciğer tüberkülozu olan hastalarda önerilen tedavi rejimi ile ülkemizde yayınlanan Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde önerilen tedavi rejimi arasında farklılıklar vardır. Bu çalışmada izole INH dirençli akciğer tüberkülozlu olgulara ülkemizde verilen tedavi sonrası kültür konversiyon zamanları ve tedavi sonuçlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif vaka-kontrol çalışması olup 2014-2021 yılları arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı alan olgular çalışmaya alındı. Vaka grubu olarak izole INH dirençli akciğer tüberkülozlu hastalar, kontrol grubu olarak ise İDT'de birinci seçenek ilaçlara duyarlı akciğer tüberkülozlu vakalar seçildi. Bu yıllar arasında vaka grubu olarak 151 hasta, kontrol grubunda ise 302 hasta olmak üzere toplan 453 hasta çalışmaya alındı. Ancak tedavi takibi sırasında İstanbul dışı VSD'lere nakil olan 12 hasta analizden çıkarıldı. Hastaların demografik özellikleri, olgu tanımları, tedavi süresi ve rejimleri, tedavi sonuçları, nüks gelişmesi ve nüks durumundaki takipleri incelendi. Verilerin analizinde kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare, Fisher's Exact testi kullanıldı. Karıştırıcı faktörleri değerlendirmek için logistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0,05$ değeri anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 453 hastanın analizi yapılırken nakil giden 12 hasta analizden çıkarıldı. Hastaların yıllara göre dağılımları benzerdi. Vaka grubundaki hastaların %71,5'i, kontrol grubundaki hastaların %78,8'i erkekti. Tüm olgulara baktığımızda medyan yaş 44'tü (±16,318). Yabancı ülke uyruklu olan hastalara baktığımızda vaka grubunda 11 (%7,3) hasta, kontrol grubunda 5 (%1,7) hasta olduğu görüldü ($p=0,005$). Olgularımızın hepsinde akciğer tüberkülozu olmakla beraber vaka grubunda 16 (%10,6) hastada, kontrol grubunda 18 (%6,0) hastada eşlik eden akciğer dışı tutulum izlendi ($p=0,089$). Olgu tanımlarına baktığımızda önceden tedavi gören olgular vaka grubunda 17 (%11,3) hasta, kontrol grubunda ise 26 (%8,6) hasta saptandı ($p=0,397$). Vaka grubundaki hastaların 86 (%57)'sı birinci seçenek ilaçlarla 9 ay tedavi aldığı görüldü. Kontrol

grubundaki hastaların ise 222 (%73,8)'si birinci seçenek ilaçlarla 6 ay tedavi aldığı görüldü. Tedavi başarısı toplam vakalarda 412 (%93.4), kontrol grubunda 281 (%94.6), vaka grubunda 131 (%91.0) bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p=0,156). Hastaların kültür konversiyon zamanlarına baktığımızda vaka grubunda 35 (%26,9) hastada 1.ayda, 62 (%47,7) hastada 2.ayda; kontrol grubunda 65 (%24,2) hastada 1.ayda, 131 (%48,7) hastada 2.ayda kültür konversiyonu izlenmiştir. İki grup arasında kültür konversiyon zamanlarında istatistiksel olarak fark izlenmemiştir (p=0,943).

Sonuç: Her iki grupta da erkek hasta oranın daha fazla olduğunu saptadık. Hastalarda izole INH direnci gelişiminde yabancı uyruklu olmak risk faktörü olduğu düşünülebilir. İzole INH dirençli akciğer tüberkülozlu hastalara ülkemizdeki Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde önerilen 2 ay HRZE, 7 ay HRE şeklinde verilen tedavi rejimi başarılı sonuçlar vermektedir. Hastaların kültür konversiyon zamanları uzamamaktadır. Nüks gelişimi açısından bu tedavi rejimi risk artışı yapmamıştır. Tedaviye kinolon eklenmemesi de ilerde gelişebilecek yeni ilaç dirençlerine karşı kinolonun hala ana ilaç olarak güvenle kullanılabileceğimiz düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer tüberkülozu, INH direnci, Kültür konversiyonu

ABSTRACT

Objective: Tuberculosis continues to be a serious public health problem latterly. The development of resistance to tuberculosis drugs may affect the duration, course and outcome of treatment. INH resistance is one of the most common drug resistances. According to WHO guidelines, there are differences between the treatment regimen recommended in patients with INH mono-resistant pulmonary tuberculosis and the treatment regimen recommended in the Tuberculosis Diagnosis and Treatment Guidelines published in our country. In this study, we aimed to investigate the post-treatment culture conversion times and treatment outcomes given to INH mono-resistant pulmonary tuberculosis cases in our country.

Materials and Methods: This study is a retrospective case-control study and the cases diagnosed in Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ministry of Health between 2014-2021 are included in the study. Patients with INH mono-resistant pulmonary tuberculosis were selected as the case group and cases with pulmonary tuberculosis sensitive to first-line drugs in DST were selected as the control group. Between these years, a total of 453 patients, including 151 patients in the case group and 302 patients in the control group, were included in the study. However, 12 patients who were transferred to tuberculosis dispensary outside Istanbul during the treatment follow-up were excluded from evaluation. Demographic characteristics, case descriptions, duration and regimens of treatment, treatment outcomes, development of recurrence and follow-up in case of recurrence were examined. In the analysis of the data, Pearson Chi-Square and Fisher's Exact test were used to evaluate categorical variables. Logistic regression analysis was used to evaluate confounding factors. $p<0.05$ was found statistically significant.

Results: A total of 453 patients were analyzed and 12 patients who underwent transplantation were excluded from the analysis. The distribution by year of patientswas similar. 71.5% of the patients in the case group and 78.8% of the patients in the control group were male. The median age was 44 years (±16,318). Meanwhilepatients who were foreign nationals were examined, it was seen that there were 11 (7.3%) patients in the case group and 5 (1.7%) patients in the control group ($p=0.005$). Although all of our cases had

pulmonary tuberculosis, 16 (10.6%) patients in the case group and 18 (6.0%) patients in the control group had concomitant extrapulmonary involvement (p=0.089). When case definitions examined, there were 17 (11.3%) patients in the previously treated case group and 26 (8.6%) patients in the control group (p=0.397). The number of patients who received treatment with first-line drugs for 9 months were 86 (57%) and the number of patients who received treatment with first-line drugs for 6 months were 222 (73.8%). Treatment success was 412 (93.4%) in total cases, 281 (94.6%) in the control group, and 131 (91.0%) in the case group. There was no statistically significant difference between the two groups (p=0.156). Culture conversion times of the patients in the case group were 1 month in 35(26.9%) patients, 2 months in 62 (47.7%) patients; culture conversion times of the patients in the control group were 1 month in 65 (24.2%) patients, 2 months in 131 (48.7%) patients. There was no statistically significant difference in culture conversion times between the two groups (p=0.943)

Conclusion: We found that the rate of male patients was higher in both groups. Foreign nationality may be considered to be a risk factor for the development of INH mono-resistance in patients. The treatment regimen given to patients with INH mono-resistant pulmonary tuberculosis in the form of 2 months HRZE and 7 months HRE recommended in the Tuberculosis Diagnosis and Treatment Guidelines in our country gives successful results. The culture conversion time of the patients is not prolonged. In terms of the development of recurrence, this treatment regimen did not increase the risk. It is thought that quinolone can still be used safely as the main drug against new drug resistances that may develop in the future by not adding quinolone to the treatment.

Keywords: Culture conversion, INH mono-resistance, Pulmonary tuberculosis,

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz, günümüzde hala en ölümcül bulaşıcı hastalıklardan biri olarak toplum sağlığı açısından çok önemli bir yere sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Küresel Raporu'na göre 2021 yılında tüberküloz tanısı alan 10,6 milyon kişi bulunmaktadır. Tüberküloz nedeniyle 2021 yılında yaklaşık 1,6 milyon insan ölmüştür (1). 1940'lı yıllarda antitüberküloz ilaçlardan streptomisinin (SM) bulunmasından itibaren tüberküloz ilaçlarına direnç sorunu da ortaya çıkmıştır (2). 1980'li yıllardan itibaren tüberküloz tedavisinde standart rejime geçildi. Tedavinin gözetiminde aksamalar, tedavi uyumu güçlüğü gibi sebeplerle ilaca karşı direnç sorunu devam etmektedir (3).

İlaç direnci olarak izoniyazid (INH) ve rifampisin'e (RİF) karşı gelişen direnç 1990'lı yıllarda "Çok İlaca Dirençli Tüberküloz (ÇİD-TB)" olarak tanımlanmıştır (3). Artan ilaç direnci ve yeni değişen güncel tanımlamalara göre RİF direncine kinolon grubu ilaç direnci eklenmesi "Ön-yaygın İlaç Dirençli Tüberküloz (Ön-YİD TB)" olarak, Ön-YİD TB'ye bedakuilin (BDK) veya linezolid (LNZ) direnci eklenmesi "Yaygın İlaç Dirençli Tüberküloz (YİD-TB)" olarak tanımlanmıştır (4).

İlaç direnci gelişimi tedavi süresini uzatmakla birlikte tedavi yanıtının da düşük olmasına neden olabilir. Balgam yayma veya kültür sonucunda negatifleşmenin geç olması toplum sağlığı açısından da riski arttırmaktadır.

Antitüberküloz ilaçlardan direnç gelişimin en sık görüldüğü ilaçlardan biri INH'dir. INH direnci saptandığında RİF direnci açısından hastanın mutlaka değerlendirilmesi gereklidir. Ülkemizde 2003 yılından itibaren izole INH dirençli tüberkülozun tedavisinde 2 ay izoniyazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol (HRZE) ve idame olarak da 7 ay izoniyazid, rifampisin, etambutol (HRE) ile tedavinin 9 aya tamamlanması şeklindedir (5). Ancak DSÖ'nün 2018 yılında yayınladığı rehbere göre 6 ay izoniyazid (opsiyonel), rifampisin, pirazinamid, etambutol, levofloksasin ((H)RZE-LFX) ile tedavi kombinasyonu önerilmektedir (4). Ancak kinolon grubu ilaçlar ÇİD-TB tedavisinin ana ilaçlarından biri olduğu için kinolon direnci gelişiminden kaçınmak gerekir.

Dünyada izole INH dirençli akciğer tüberkülozlu hastaların tedavi rejimlerini hala tartışma konusudur. Biz de çalışmamızda izole INH dirençli akciğer tüberkülozlu hastalara

ülkemizde uygulan tedavi rejimi ile kültür konversiyon zamanı ve tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Ülkemizde kullanılan tedavi rejimi ve dünyada kullanılan diğer tedavi rejimlerinin tedavi yanıtı açısından karşılaştırılıp değerlendirilmesi literatüre katkı sağlayacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Tüberküloz (TB), dünyada en yaygın ölümcül hastalıklardan biridir ve insanlığın tüberküloz ile M.Ö. 8000li yıllarda yerleşik hayata geçilmesi ve büyükbaş hayvanları evcilleştirmesiyle tanıştığı düşünülmektedir (2). Tüberküloz ile ilgili ilk öykü ise M.Ö. 3000li yıllarda Nil nehri civarındaki hemoptizi nedeniyle ölen bir genç kıza dayanmaktadır. Hippocrates'in kitabında ise tüberküloz "pthisis" yani erime tükenme olarak isimlendirilmiş ve en çok 18-35 yaş aralığında görüldüğü yazılmıştır (6). Tüberküloz, yakaladığı insanları zayıflatıp, soldurup ve mortal salgınlar yapması nedeniyle "Tüketim Hastalığı (Consumption)", "Beyaz Ölüm(White Death)", "Beyaz Veba(White Plaque)", "Ölümün Kaptanı(Captain of the Death)" gibi çeşitli isimlerle anılmıştır. Ülkemizde ise en sık "ince hastalık" olarak anılmıştır (3).

1478'de Vesalius tarafından tüberküloz nedeniyle akciğerde gelişen kaviter lezyonlar, 1614'te ise Sylvius tarafından tüberküloz nedeniyle akciğerde gelişen nodüler lezyonlar gösterilmiş ve bu lezyonlar "tüberkül" olarak adlandırılmıştır (7). Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) ise tüberkülozun kavite ve skar dokusu oluşturduğunu göstermiş, tüberkülozun bulaşıcı hastalık olduğunu ortaya atmıştır (8). Özellikle sanayi devriminden sonra neredeyse tüm Avrupa tüberküloz ile enfekte olduğu ve ölümlerin yaklaşık %20-25'inin tüberküloz nedenli olduğu düşünülmekteydi. 19.yy başlarında ise Dr. Rene Laennec steteskopu keşfedip akciğer seslerini tanımlamıştır ve tüberkülozun değişik anatomopatolojik safhaları göstermiştir (6). 1854'te Brehmer, tüberküloz tedavisinde temiz ve serin havanın önemini vurgulamış ve Almanya'da ilk tüberküloz hastanesini açarak klimoterapi kavramı üzerinde durmuştur (2). Robert Koch 1882'de tüberküloz basilini göstermesi ile tüberküloz tanı ve tedavisi için yeni bir dönem başladı (3). Bunu takiben 1895'te Wilhelm Conrad Röntgen'in X ışınlarını keşfetmesi de tanı aşamasında büyük katkı sağladı (3). 1919'da Albert Calmette ve Camile Guerin tarafından Bacillus Calmette-Guerin (BCG) olarak anılan aşı bulunmuştur ve 1921'de ilk defa insanlara uygulanmıştır (2).

Tüberküloz tedavisinde ilaç keşfinden önce hastalık yapay pnömotoraks, frenik sinir kesisi, torakotomi, pnömomediastinum gibi alternatif yöntemlerle tedavi edilmeye

çalışılmış; salgınları engellemek, hastaları izole etmek için de birçok senatoryum yapılmıştır. 1940'lı yıllarda ise sırasıyla SM, para-aminosalisilik asit (PAS), INH keşfiyle beraber tüberküloz tedavisi 24 ay olarak belirlenmişti. Bunları takiben pirazinamid (PZA), etambutol (EMB), protiyonamid (PTH), etionamid, kanamisin ve son olarak da 1966'da RİF keşfinden sonra tedavi süreleri kısalmıştır (2). 1980'li yıllarda ise standart dörtlü ilaç rejimine geçilmiştir. İlaç keşfiyle hem hasta sayısında hem de tüberküloza bağlı ölümlerde ciddi oranda azalma görülmüştür ancak tedaviye uyum düşüklüğü, ilaç direnci gelişmesi ve HIV (human immundeficiency virüsü) ile enfekte insan sayısının artması ile vakalarda tekrar artış görülmüştür (6).

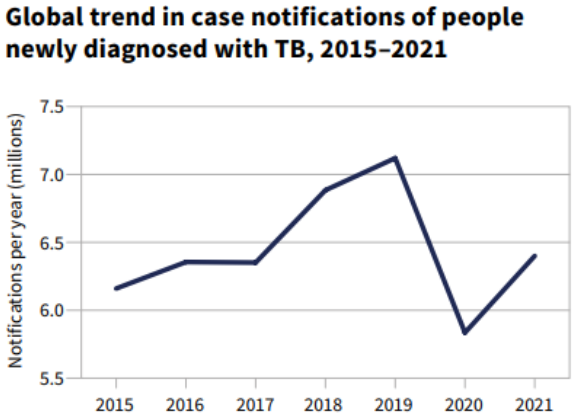
Ülkemizde tüberküloz ile mücadelede için ilk kurum 1918'de Prof. Dr. Besim Ömer Paşa'nın kurduğu "Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti" kabul edilir. 1923'te "İzmir Veremle Mücadele Cemiyeti Hayriyesi" ve "Balıkesir Veremle Mücadele Cemiyeti" kurulmuştur (9). 1930'da Umumi Hıfzısıhha Kanunu ile tüberküloz hastaları ile ilgili mevzuat oluşturulmuştur. 1948'de Ulusal Verem Savaş Derneği kurulmuş ve devamında dispanserler açılmış, tüberküloz kongreleri başlatılmış, verem danışma kurulları oluşturulmuştur; 1953'te ise BCG aşı kampanyaları başlatılmıştır (5). Dünya'da 1990'lı yıllarda doğrudan gözetimli tedavi (DGT) başlanmış ve ülkemizde 1997'de uygulanmaya başlanmıştır (9). 2006'da "Stop TB Stratejisi", 2015'te ise "End TB Stratejisi" ile tüberkülozla mücadele günümüze kadar devam etmiştir (5).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya nüfusunun yaklaşık %25'inin tüberküloz ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. 2019 yılında tüberküloz en başta gelen bulaşıcı hastalık iken 2019 sonlarında ortaya çıkan Covid-19 pandemisi ile tüberküloz ikinci sıraya gerilemiştir. Covid-19 pandemisi ile beraber tüberkülozun tanı, tedavi ve takiplerinde ciddi aksamalar olmuştur (1).

Coğrafi olarak baktığımızda 2021 yılında tüberküloz vakaları en çok Güneydoğu Asya (%45), Afrika (%23) ve Batı Pasifik (%18) bölgelerinde görülmüştür. Dünyada TB hastalarının %87'sinin bulunduğu otuz ülke, "Yüksek Olgu Yükü" olan ülkeler olarak adlandırılmaktadır. Bu ülkelerin başında Hindistan (%28), Endonezya (% 9,2), Çin (% 7,4), Filipinler (% 7,0), Pakistan (%5.8), Nijerya (% 4.4), Bangladeş (% 3.6) ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti (% 2.9) gelmektedir (1).

DSÖ verilerine göre 2021 yılında tüberküloz olgu sayısı 10,6 milyondur. Küresel olarak kayıt edilen yeni hasta sayısı 2019 yılında 7,1 milyon, 2020 yılında 5,8 milyon iken 2021 yılında 6,4 milyondur (Şekil-1). 2021 yılında gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz insidansı ortalama 110-165 /100.000 olarak raporlanmıştır. 2021 yılında tüberküloz nedeniyle 187.000 kişi HIV pozitif, 1,4 milyon kişi HIV negatif olmak üzere yaklaşık 1,6 milyon tüberküloz nedeniyle öldü. 2021 yılında 450.000 vakada ilaç direnci saptandı (1).



Şekil 1: DSÖ verilerine göre 2015-2021 global yeni tüberküloz sıklığı (1)

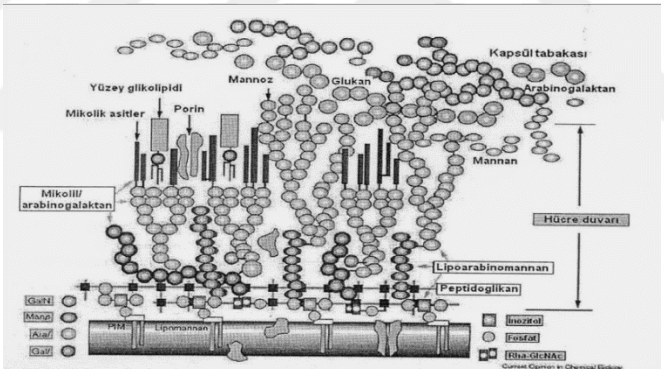
Ülkemize baktığımızda ise veriler Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz birimi tarafından toplanıp DSÖ verileriyle beraber "Türkiye'de Verem Savaşı Raporu" olarak yıllık raporlanmaktadır. 2021 yılı DSÖ raporunda ülkemizde tüberküloz insidansı 15/100.000, mortalitenin ise 0,51/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemiz ÇİD-TB açısından yüksek yüke sahip ülkeler arasında değildir. Raporda ÇİD-TB veya RİF direnci oranı yeni vakalarda %3,5, nüks olgularında ise %12 olarak raporlanmıştır. İlaç direnci ise en sık INH'ye karşı görülmektedir (10).

2020 yılında hasta sayısı 8.925, olgu hızı ise 10,7/100.000 olarak raporlanmıştır. Bu olguların 5.108 (%57,2) tanesi erkek, 8.533 (%95,6) tanesi 15 yaş üstü, 8.358 (%93,6) tanesi yeni olgu, 7.505 (%84,1) tanesi Türk uyruklu ve 87 (%1) tanesi HIV pozitif olarak raporlanmıştır. Vakaların 5.802 (%35) tanesinde akciğer tutulumu izlenmiştir (11). Tüm vakalarda tedavi başarısı yaklaşık %84'tür. Bu oran yeni olgularda nükslere göre, kadınlarda erkeklere göre, gençlerde yaşlılara göre ve ilaç direnci olmayanlarda ilaç direnci olanlara göre daha yüksektir. Mortalite yeni olgularda %6,9, nüks olgularda %7,6 olarak saptanmıştır (10).

2.3. MYCOBACTERİUM TUBERCULOSİS GENEL ÖZELLİKLERİ

Mycobacterium cinsi *Actinomycetales* takımında sınıflanmıştır ve *Mycobactriaceae* ailesindeki tek cinstir. Saprofit ve patojen olan 160'tan fazla türü tanımlanmıştır (12). *M.tuberculosis, M.bovis, M.africanum, M. Microti ve M.canetti Mycobacterium tuberculosis* kompleksi oluşturur. Aynı zamanda BCG basili de bakteriyolojik özellikleri ve deoksiribonükleik asit (DNA) benzerlikleri nedeniyle aynı grup içerisindedir (13). Mikobakteriler; katalaz üreten, sporsuz, 0,2-0,6 µm eninde, 1-5 µm boyunda düz veya hafif eğri çomak şeklinde mikroorganizmalardır. Aerop özellikte olduğu için oksijenden zengin dokularda yerleşmeye meyillidir, en sık akciğerin apikal bölgelerini tutar. İkiye bölünmeleri 18-24 saat sürer ve klinik örneklerden kültürde üremesi 8 haftayı bulabilir (14).

Standart kültür ortamında yaklaşık 10-15 günde görünebilir koloni oluşturur. Son dönemlerde otomatize sistemlerde (BACTEC TB 460, MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) 960, MB/BacT Alert, Myco-ESPII ve MYCOLOR TK) bu süre katı-sıvı besiyeri kullanılarak 10 güne indirilmiştir (12).



Şekil 2: Mycobacterium tuberculosis duvar yapısı (14)

Diğer bakterilerden farklı olarak hücre duvarları kalın ve lipidden zengindir. Karbofuksin ile boyandıktan sonra aside ve alkolle boyasını vermez bu nedenle aside dirençli bakteri (ARB) olarak tanımlanır. Bu kalın hücre duvarı dıştan içe mikolik asit, arabinogalaktan ve peptidoglikan olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Mikolik asitler duvar kalınlığından ve asit direncinden sorumludur, peptidoglikan tabaka ise basile şeklini veren ana yapıdır ve yapısal bütünlüğün korunmasında önemlidir, bu iki tabaka arasında ise köprü görevi gören dallanmış polisakkarit olan arabinogalaktan tabaka bulunur (15). Hücre duvarının yapısını önemli ölçüde oluşturan diğer lipid yapılı maddelerden kord faktörü, Wax-D ve fosfolipidlerdir. Kord faktörü virulansla ilişkilidir, fagosit göçünü engelleyerek

granülom oluşumunda rol oynar ve toksik etkisi vardır. Wax-D hücre duvarındaki proteinlerle geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açar. Fosfolipidler ise kazeifikasyon nekrozu gelişiminden sorumludur (14) (Şekil-2).

2.4.TÜBERKÜLOZUN PATOGENEZİ

Mycobacterium tuberculosis, hücre duvarında endotoksin bulundurmaz ve ekzotoksin oluşturmaz. Konaktaki hasar yapıcı etkisi konakçının immün sisteminin basile karşı verdiği savunma yanıtları nedeniyle oluşmaktadır. Tüberküloz patogenezi bulaşma-başlangıç evresi, enfeksiyon-çoğalma-yayılma evresi, konakçıda immun yanıt evresi ve likefaksiyon-hızlı çoğalma-yeniden bulaşma evresi olarak 4 evrede incelenebilir (16).

Akciğer tüberkülozlu birinin solunum sekresyonlarından oluşan "damlacık çekirdeği" sağlıklı biri tarafından solunup alveollere ulaşınca basiller alveolar makrofajlar ile fagosite edilir (17). Basiller makrofaj içinde çoğalır ve makrofaj bütünlüğünü bozarak serbestleşir. Sitokinler ve kemokinler nedeniyle ortama aktive olmamış makrofaj, monositler, dendritik hücreler, lenfositler ve nötrofiller toplanarak granülom oluşumu başlatılır. Dendritik hücrelere basil alınmasıyla bölgesel lenf bezlerine taşınır. Daha sonra lenfohematojen yolla özellikle akciğer apeksi, böbrekler, vertebra, beyin vb. gibi organlar olmak üzere tüm vücuda yayılır (18). Makrofajlardan interlökin-12 (IL-12) salınmasıyla T-helper 1 alt tipinde interferon gama (IFN-ɣ) salgılayan CD4+ T hücreleri oluşturulması sayesinde aktifleşen makrofajlar monositlerin toplanmasını sağlar ve granülamatöz yanıtın karakteristik hücresi olan epiteloid histiyositlere dönüşür. Aynı zamanda nitrik oksik açığa çıkararak mikobakteri üzerinde oksidatif yıkım oluşturur. Bu evrede basil çoğalması geriler ve ortamdaki basiller solid kazeöz dokuya geçerek burada nekroz oluşturur. Primer enfeksiyon evresi tamamlanmış olur (19). Enfeksiyonu sınırlayan immünite gelişmesi ve az sayıda basilin dorman kalmasıyla latent enfeksiyon gelişir. Eğer bu aşamada basillerin artışı durdurulamaz ise geniş kazeöz lezyonlar oluşur ve basiller tüm vücuda yayılır. Buna primer tüberküloz adı verilir. En sık olarak hastalıktan 1-5 yıl sonra ortaya çıkar. Primer enfeksiyon sonrası hastalık oluşmayıp, basillerin ilerleyen yıllarda belli sebeplerle çoğalması ve lenfohematojen olarak vücuda yayılması ile reaktivasyon tüberkülozu (sekonder tüberküloz) gelişir. Hücresel immunite yetersiz ise basiller ve salınan toksik maddeler alveol makrofajlarının da ölümüne neden olarak likefaksiyon nekrozunu oluşturur. Nekrotik dokunun artışı ile rüptürler ve nekrozlarla kavite oluşur. Likefiye materyal bronkojenik olarak yayılır. Hücresel immunite yeterli ise kazeöz odaklardaki makrofajlar hidrolitik enzim

salgılar ve granülomu sınırlandırarak fibröz doku oluşturur. Bu odakta basil dormant olarak kalmaya devam eder. Konakçının immun sisteminde herhangi zayıflık durumunda aktifleşebilirler (20).

2.5.TÜBERKÜLOZ BULAŞMASI

Tüberküloz, hastadan sağlam kişiye hava yolu ile bulaşır. Etkili tedavi ile bulaştırıcılık ortalama 2-3 haftada kaybolur. Basilin bulaşmasında kaynak hasta, hedef hasta ve ortama bağlı birçok faktör etkilidir. En bulaştırıcı hastalar ARB pozitif olanlar, larenks tüberkülozu olanlar ve kavitesi olan akciğer tüberkülozudur. Kaynağın öksürüğünün çok olması, kaynağa bronkoskopi gibi aerosol açığa çıkaran işlemler yapılması bulaşı arttırır. Ortamın havalanması, HEPA filtre (High-efficiency Particulate Air Filter) ultraviyole ışın veya güneş ışığı basil miktarını azaltarak bulaşı azaltır. Hedef kişinin BCG aşısı olması ve kaynakla temasını azaltması bulaşı azaltır (5).

2.6.TÜBERKÜLOZ TANISI

Tüberküloz tanısında hastanın anamnezi, muayene bulguları ve akciğer filmi değerlendirmesiyle kapsamlı yaklaşım gerekir. Bakteriyolojik ve histolojik tetkikler yapılır. Kesin tanı bakteriyolojiktir ancak bazı durumlarda histopatolojik tanı da koyulabilir (5).

2.6.1.Anamnez

Hastaların bir kısmı asemptomatik olabilir. Bu nedenle tüberküloz için risk faktörleri, ek hastalıkları, tüberküloz ile teması, kendisinde tüberküloz öyküsü olup olmadığı, son yıllarda yaşadığı bölgeler ve ilaç direncinin yüksek olduğu bölgelerde yaşayıp yaşamadığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Semptomlar sorgulandığında bunlar akciğerle ilgili ve genel belirtiler olmak üzere ikiye ayrılır. Akciğerle ilişkili belirtiler iki hafta veya daha uzun süren öksürük, balgam, hemoptizi, sırt ağrısı, yan ağrısı (plevra tutulumunda solunumla değişen ağrı görülür), lezyonların yaygın olması veya plevral effüzyon fazla olduğunda nefes darlığı, larenks tüberkülozu varlığında ses kısıklığı olarak sıralanabilir. Genel belirtiler ise ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı, çocuklarda büyüme gelişme geriliği ve çabuk yorulma olarak sıralanabilir (21, 22).

2.6.2.Fizik Muayene

Hastanın değerlendirilmesinde fizik muayene her zaman çok önemlidir. Akciğer tüberkülozunda hasta fizik muayene bulgusu genellikle az görülür. Ancak hastanın tüberküloz tedavisini etkileyebilecek diğer durumlar ve genel durumunu değerlendirmede

önemlidir. Hastanın solunum muayenesinde lokalize raller görülebilir. Konsolidasyon geliştiğinde bronşiyal sesler duyulabilir. Hastaların çoğunda subfebril ateş görülür. İleri seviye hastalarda genel durum bozukluğu, dispne veya kaşeksi gelişebilir. Plevral effüzyon veya plevral kalınlaşmaya bağlı bulgular görülebilir. Akciğer dışı tüberkülozda ise tutulum izlenen organa göre bulgular izlenir (5).

2.6.3.Radyoloji

Tüberküloz tanısında akciğer grafisinin özgüllüğü %60-70, duyarlılığı ise %70-80 olarak saptanmıştır. Ancak akciğer grafisi, değerlendiren klinisyene göre subjektif olduğundan bakteriyolojik desteksiz, klinik-radyolojik olarak tüberküloz tanısı koymak uygun olmaz (23). Hastanın akciğer grafisi incelendiğinde öncelikle grafinin değerlendirilebilir olup olmadığı kontrol edilmelidir. Grafi her iki akciğer kaset alanına almış olmalı, simetrik çekilmeli, dansitesi iyi olmalı ve hasta derin inspirasyonda iken çekilmelidir. İmmunsuprese hastalarda ve endobronşiyal tüberkülozu olan akciğer tüberkülozlu olguların radyolojisinde patoloji görülmeyebilir (5).

Primer tüberkülozda basilin giriş yerinde lezyon ve lenf bezinde kalsifikasyon (Ranke kompleksi) izlenir. Primer progresif tüberkülozda ise atelektazi, mediasten ve hilus lenf bezi büyümesi, plörezi, milier tutulum, konsolidasyon nadir olarak da erişkin tip lezyonlar izlenir. Erişkin tip tüberkülozda sıklıkla üst lob apikal ve posterior, alt lob superior segmente yerleşir; tipik olarak infiltrasyon artışı, kavitasyon ve fibrozis görülür. Atipik olarak ise alt lob tutulumu görülebilir; plörezi, milier tutulum, kitle görünümü, pnömotoraks veya mediastende lenfadenopati görülür. Bu atipik tutulumlar genel olarak immunsuprese hastalarda görülür (5).

Bilgisayarlı tomografide (BT) ise parankimdeki lezyonlar daha ayrıntılı olarak görülür. Parankimde kavite, sınırı belirsiz nodül, konsolide alanlar ve tomucuklanmış ağaç görünümü aktif tüberkülozu gösterir. Bu bulguların başka hastalıklarda da görülebileceği ayrıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Akciğer filminde apekslerde fibronodüler lezyonlar izlendiğinde toraks BT ve balgam örneklendirmesi ile tüberküloz açısından mutlaka değerlendirilmelidir (5).

İlaçlarını düzenli kullanan ve tedavisi başarılı devam eden hastalarda bazen radyolojik progresyon veya plevral effüzyon gibi durumlar gelişebilir. Ayırıcı tanı diğer etiyolojiler dışlanırsa bu duruma paradoks reaksiyon denir. Bu durum özellikle HIV pozitif

tüberkülozlu hastalarda tedavi başlanması sonrası immun yanıtın düzelmesine bağlı olarak gelişir (24).

2.6.4. Mikrobiyoloji

Tüberkülozun kesin tanısı bakteriyolojik olarak konulur. Balgam çıkarabilen hastalardan 3 tane balgam örneği istenir. Balgam çıkaramayan hastalar indüklenmiş balgam, açlık mide suyu veya bronkoalveolar lavaj sıvısı mikrobiyolojik olarak incelenir. İdeal balgam örneği, gece boyunca bronşlarda basil birikmesi daha iyi olduğundan dolayı, 3 gün boyunca sabah kalkar kalkmaz verilen ve 3-4 ml olan balgamdır. Balgam teksif olanağı varsa teksifle, eğer yoksa direkt mikroskopi ile incelenmelidir. Kalan örnekle kültür mutlaka çalışılmalıdır (5). Yapılan çalışmalarda tüberküloz tanısında direkt mikroskopi %30-60 sensitiviteye, tüberküloz kültürü ise %80-85 sensitiviteye sahiptir. (25).

Kültür, ilaç direnç testi (İDT) ve mikroskopi incelemeleri Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen iç ve dış kalite programında başarılı olan laboratuvar merkezlerinde yapılmalıdır. Örnekler hem katı hem sıvı besiyerine ekilmelidir. Tedavi başlangıcında tüm hastalara kültür ve üreyen ilk kültürde ilaç duyarlılık testi yapılmalıdır. Takiplerinde 3.ay ve sonrasında kültürde hala üreme mevcut ise İDT tekrarlanmalıdır. Moleküler RİF direnci saptandığında birinci ve ikinci seçenek tüberküloz ilaçlarına; fenotipik RİF direnci saptandığında ise PZA ve ikinci seçenek tüberküloz ilaçlarına İDT yapılır (5).

Radyolojik olarak tüberküloz şüphesi olan ancak üç balgam yayması negatif olan hastaya ilk olarak kinolon grubunda olmayan geniş spektrumlu antibiyotik verilir. Tedavi yanıtı olmadığı takdirde iler tetkik için bir merkeze sevk edilir. Tedavisine başlarken en az üç balgam örneği kültür için ekilmiş olmalıdır. Üreyen kültürün de tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) ile ayrımında kord faktör, MPT 64 ayrım testi vb. testler yapılır (5).

2.6.5. Nükleik Asit Amplifikasyon (Çoğaltma) Testleri (NAAT)

Tüberküloz tanısında, mikobakterilerde tür belirlemede, ilaç direnci saptamada ve tüberküloz moleküler epidemiyoloji belirlemede kullanılır. Tüberküloz şüphelilerde yapılır. Yayma pozitif örnekte NAAT negatif olursa tüberküloz dışındaki aside dirençli etkenler akla gelir. Başka bir örnekte tetkikler tekrarlanır veya yeni örnekten moleküler olarak tür belirlenir (GeneXpert için geçerli). Yayma negatif örnekte NAAT pozitif bulunursa tüberküloz düşünülür. NAAT negatif olması tüberkülozu dışlamayacağı gibi pozitif olması da her zaman aktif hastalık anlamına gelmez. Tedavi görmüş olgularda da ölü basiller

nedeniyle pozitiflik gösterebilir bu nedenle tedavi takibinde kullanılmaz. DSÖ tarafından Xpert MTB/RİF testi tanı amaçlı olarak önerilir ve moleküler laboratuvar gerektirmez. Çocukluk çağı tüberküloz ve akciğer dışı tüberküloz tanısında tanı değeri mikroskopiden yüksektir. *M.tuberculosis* varlığında hangi tür olduğu ve TDM varlığında türü belirlemek için moleküler testler kullanılır. Yayma pozitif ve ÇİD-TB şüphelilerde moleküler RİF direnci bakılır. INH direnci de bakılabilir. RİF direnci saptamada Xpert MTB/RİF kullanılırsa 1 saat 45 dakikada, "Line probe" kullanılırsa 1-2 günde sonuç alınır. Merkezi laboratuvarda yapılan gen tipi belirlemesi ile de bulaşma dinamikleri izlenebilir (26).

2.6.6. Seroloji

DSÖ, tüberküloz tanısında antikor temelli serolojik bir test olmadığını göstermiştir (27). Son yıllarda HIV pozitif ve CD4+ T lenfositleri düşük olan hastalarda idrarda lipoarabinomannan (LAM) testi geliştirilmiştir (28).

2.6.7 Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İnterferon Gama Salınım Testi

Kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösterir. Bu testler aktif tüberküloz tanısında önerilmez. Hem latent tüberküloz hem de tüberküloz hastalığında pozitiftir. Testin negatif olması da aktif tüberküloz hastalığını dışlamaz. Testler basile karşı geç tip aşırı duyarlılık sonucu pozitifleşir . TDT, kişide sol ön kol volar yüzüne, üst 2/3 kısmına 5-tüberkülin ünitesinin 0,1 ml doz olarak intradermal olarak yapılır. 48-72 saat sonra endurasyon çapına bakılır. Erişkinde negatif saptandığında 1-4 hafta içinde 2.defa TDT yapılır. Ülkemizde TDT değerlendirme kriterleri tabloda verilmiştir (Tablo 1). (5). İnterferon gama testi ise TDT'ye göre daha pahalıdır. Test 24 saatte sonuç verir (29).

Tablo 1: Tüberkülin Deri Testi (TDT) Değerlendirilmesi

BCG aşılılarda	
0-5 mm	Negatif
6-14 mm	Negatif (BCG veya TDM öyküsü ?)
≥15 mm	Pozitif
BCG aşısızlarda	
0-5 mm	Negatif
6-9 mm	Negatif (TDM?)
≥10 mm	Pozitif

2.6.8. Hücre Sayımı, Biyokimyasal Testler

Plevra, Beyin omurilik sıvısı, asit ve eklem sıvısı örneklerinde hücre sayımı ve biyokimyasal testler yapılmalıdır. Adenozin deaminaz (ADA) ölçümü yapılmalıdır (24).

2.6.9. Histopatoloji

Biyopsi örneğinde izlenen karakteristik bulgu nekrotizan granülamatöz reaksiyondur. Aynı zamanda makroskopik incelemede de kazeöz nekroz olarak adlandırılır. Mikroskopik incelemede de merkezdeki nekrozun etrafında epiteloid histiyositler ve Langerhans tipi histiyositik dev hücrelerden oluşan granülom yapılarının çevresinde lenfositik yanıt görülür. Patolojik incelemede "granülamatöz reaksiyon" gösterilmesi gerekir ancak "kazeifikasyon nekrozu" olması şart değildir. Ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkları mutlaka düşünmek gerekir (5).

2.7. OLGU TANIMLARI

Tüberküloz tanısında tedavi rejimi ve planının belirlenmesinde olgu tanımları kullanılır. Hastanın önceki tedavi öyküsü, hastalığın lokalizasyonu ve bakteriyolojik özelliklerine göre tanımlama yapılır.

2.7.1. Önceki Tedavisine Göre Olgu Tanımları

2.7.1.1. Yeni olgu: Daha önce tüberküloz tanısı ve tedavi almamış veya bir aydan daha az süre tedavi alan hastalardır (5).

2.7.1.2. Önceden tedavi görmüş olgu: Daha öncesinde az bir ay tedavi gören hastaları kapsar. Nüks, takip dışı kalıp dönen ve tedavi başarısızlığı olanları kapsar (5).

2.7.1.3. Nüks olgu: Önceden tanı ve tedavi alıp başarıyla tedaviyi tamamlayan hastalarda yeniden tüberküloz tanısı koyulmasıdır (5).

2.7.1.4. Takip dışı kalıp dönen olgu: Eski rehberde terkten dönen olgu diye bilinmekteydi. Tedaviye iki ay veya daha uzun süre ara verilmesinden sonra yayma pozitif olması veya klinik radyolojik olarak aktif tüberküloz tanısı koyulmasıdır (5).

2.7.1.5. Tedavi başarısızlığından dönen olgu: Yeni olgularda tedavinin başlangıcından beş ay veya daha sonra alınan balgamlarda yayma veya kültür ile tüberküloz izlenmesidir (5).

2.8.1.6.Nakil gelen olgu: Tedavisi başlandıktan sonra kayıtları ile beraber dispanser değişikliği olmasıdır (5)

2.7.2.Hastalığın Lokalizasyonuna Göre Olgu Tanımları

2.7.2.1.Akciğer tüberkülozu: Trakea bronş ağacını veya akciğer parankimini tutan tüberkülozdur (5).

2.7.2.2.Akciğer dışı tüberküloz: Akciğer parankimi dışında tutulan organlardan ARB gösterilmesi, histopatolojik ve klinik olarak uyumlu tüberküloz bulguları olanlardır (5).

Plevral effüzyon varlığında akciğer parankim tutulumu varsa akciğer ve akciğer dışı tüberkülozu, yoksa akciğer dışı tüberküloz kabul edilir. Miliyer tüberküloz akciğer ve akciğer dışı tüberküloz olarak kabul edilir. Larinks tüberkülozunda akciğer parankim tutulumu olmadığında akciğer dışı tüberküloz kabul edilir (5).

2.7.3. Bakteriyolojik Olarak Olgu Tanımları

2.7.3.1. Yayma pozitif akciğer tüberkülozu: En az iki balgam örneğinde yayma ile ARB gösterilmesi, balgam incelemesinde bir kere ARB pozitif olması ve radyoloji olarak tüberkülozla uyumlu olması veya yaymasında bir defa ARB pozitif ve kültürde üreme olan hastalardır (5).

2.7.3.2. Yayma negatif akciğer tüberkülozu: Balgam örneklerinde yayma negatif gelen ama kültürde üreme olanlar, en az üç balgam ARB negatif ama klinik radyolojik olarak tüberkülozla uyumlu olup antibiyotik tedavisine yanıt vermeyenler (5).

2.7.3.3. Moleküler test pozitif akciğer tüberkülozu: Yaymaları negatif ama moleküler testi pozitif hastalardır. Yakın zamanda tedavi görenlerde de ölü basil kalıntılarına bağlı pozitiflik olabilir (5).

2.8. TEDAVİ

Tüberküloz tedavisinin temel ilkeleri; kısa süreli standart tedavi rejimlerini seçmek, ilaçları DGT ile düzenli kullanılmak ve yeterli süre ilaç kullanmak olarak sıralanabilir (5).

Ülkemizde VSD'lerde veya hastanelerde tüberküloz tedavisine başlanmadan önce hastanın olgu tanımı yapılıp tedavi rejimi belirlenir. Hastanın dosyası açılarak ayrıntılı kişisel bilgileri, anamnezi, ayrıntılı mikrobiyoloji tetkikleri, radyolojik tetkikleri, laboratuvar

tetkikleri kayıt edilir. Hastanın bildirimi yapılır. Tedavi başlanmadan önce hastalık, tedavisi, olabilecek yan etkiler ve tedavinin takibi hakkında hastaya ayrıntılı bilgi verilir, aydınlatılmış onam formu alınır. DGT planlaması yapılır, "DGT Bilgilendirme Formu" imzalatılır, bu form il sağlık müdürlüğüne iletilir. Hastanın temaslı olduğu kişiler tetkik edilir. Kontrol tarihleri belirlenir (11).

2.8.1. Tedavi Rejimleri

Tedavi süreci başlangıç dönemi ve idame dönemi olarak ayrılır. Başlangıç döneminde standart dört ilaçla başlanıp idame döneminde en az iki ilaç kullanılmalıdır. Birinci seçenek ilaçlar INH, RIF, EMB, SM, PZA ve rifabutin (RBT) (Tablo 2); ikinci seçenek ilaçlar ise PTH, etionamid, PAS, sikloserin (CYC), kinolonlar, amikasin (AMK), kapreomisin, kanamisin, LNZ, klofazimin, BDK ve delamanid olarak sayılabilir (30).

Tablo 2: Birinci seçenek tüberküloz ilaçları ve dozları

İLAÇLAR	Mg/kg	MAKSİMUM DOZ, mg
INH	5(4-6)	300
RİF	10(8-15)	600
PZA	25 (20-30)	2000
EMB	20(15-20)	1500
RBT	5	300
SM	15(12-18)	1000

Tüberküloz tedavisinde düzenli tedavi ile erken bakterisidal etki ile basiller hızla öldürülür, bulaş ihtimali azalır, tedavi sırasında ilaç direnci gelişimi önlenir ve sterilizan etki ile tedavi bitiminde basillerin temizlenmesi ile nüks önlenmiş olur. INH erken bakterisidal etkisi ve direnç gelişimini önleme etkisi en yüksek olan ilaçtır. RİF ve EMB erken bakterisidal etkide INH'ı takip eder. RİF ve PZA en etkili sterilizan ilaçtır (31, 32, 33).

Yeni olgularda standart tedavi başlangıç olarak 2 ay HRZE verilir, 4 ay izoniyazid ve rifampisin (HR) ile idame tedavi verilir. Takip dışı kalıp dönen olgularda ve nüks olgularında tedavi başarısı daha düşük olduğu için hızlı moleküler RİF veya INH-RİF direnci bakılmalıdır. Üreyen kültürdeki fenotipik İDT sonucu takip edilir. RİF direnci yoksa yeni olgulardaki standart tedavi verilir. İlaç direnci saptanırsa dirençli tüberküloz tedavisi için uygun merkeze sevk edilir ve uygun tedavi başlanır. Ancak moleküler RİF direnci

bakılamadığı durumda izoniyazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, streptomisin (HRZES) başlanır. İDT sonucuna göre tedavi düzenlenir. İDT bakılamadığı durumda ise tedavi 2 ay HRZES (takip dışı kalıp dönen olgularda)/ 1 ay HRZE (nüks olgularda) / 5 ay HRE şeklinde tamamlanır (34, 35).

Yeni olgularda 2.ayda idame dönemine geçmeden önce balgam yayması bakılır. Balgam yayması negatif ise idame tedaviye geçilir ancak yayma pozitif ise dörtlü tedavi bir ay daha devam edilir. Üçüncü ayın sonunda yayma hala pozitif ise dirençli olgu tedavisi yapılan üst merkeze sevk edilir. Santral sinir sistemi tüberkülozunda tedaviyi 12 ay, kemik eklem tüberkülozunda ise tedaviyi 9 ay vermek gerekir. Kaviter lezyonu olan ve ikinci ayda kültürde üremesi hala olanlarda tedavinin 9 ay verilmesi önerilir (36).

2.8.2. Doğrudan Gözetimli Tedavi

DGT, tüberküloz tedavisinin tüm sürecinde ilaçlarının her dozunun denetlenen bir görevli kişi tarafından içilmesi ve bunun kaydedilmesine dayanır. Her tüberküloz hastasında DGT standart olarak uygulanmalıdır. DGT uygulamasının yürütülmesinden il sağlık müdürlükleri sorumludur. Hastanede yatarak tedavi alan hastaların DGT zorunludur (11). Ayaktan tedavi alan hastalarda ise DGT ya takipli olduğu dispanserlerde yapılır ya da video gözetimli olarak yapılır (37).

2.8.3. Bulaştırıcılığın Sona Ermesi

Yayma negatif ve pozitif hastalarda etkili tedaviyi en az 3 hafta almış olması, semptomlarda azalma olması; yayma pozitiflerde ise bunlara ek olarak en az 8 saat arayla ve en az biri sabah alınan 3 ayrı balgam yaymasının negatifleşmesi ile bulaştırıcılık sona erdiği kabul edilir. İlaç direnci olan hastalarda ise tedavisini düzenli almış, semptomlarında azalma olan hastalarda farklı günlerde alınan 3 ayrı balgamın kültüründe üreme olmaması ile karar verilir (5).

2.8.4. Antitüberküloz İlaç Yan Etkileri

Tedavi başlangıcında her hasta yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. Yan etkiler genellikle tedavinin ilk üç ayında gelişir. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve deride döküntüdür. Her ay kontrollerde semptomlar ve yan etkiler açısından ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Gerekli durumda laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır (38, 39).

2.8.4.1. Minör yan etkiler: Hepatotoksisite dışında gelişen bulantı, karın ağrısı ya da iştahsızlık gibi durumlarda ilaçların kullanım zamanını değiştirmek, dozları bölmek gibi yaklaşımlar faydalı olur (5). INH ve RİF'e bağlı eksfolyatif dermatit dışındaki deri reaksiyonları genellikle antihistaminiklere yanıt verir (40). INH'ye bağlı ayaklarda yanma hissi, çorap eldiven tarzı uyuşukluk şeklinde periferik nöropati görülebilir. Diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY), malabsorbsiyonlu hastalar, gebeler ve beslenme yetersizliği olanlarda INH ile birlikte rutin olarak günde 10-50mg B6 vitamini (piridoksin) tedaviye eklenmelidir (41). PZA'ya bağlı olarak artralji ve genellikle asemptomatik olan hiperürisemi gelişebilir. RİF kullanımından 1-2 saat sonra başlayan ve 8 saate kadar sürebilen ateş, titreme, baş ağrısı ile karakterize grip benzeri tablo görülebilir. Rifampisine bağlı olarak vücut sıvılarında kırmızı-turuncu renk değişimi görülebilir, bu durumun hastaya zararsız olduğu anlatılmalıdır. SM'ye bağlı olarak ağız çevresinde uyuşukluk görülebilir (5).

2.8.4.2. Majör yan etkiler: Bu yan etkiler genelde ilaçların bir süre veya kalıcı olarak kesilmesine neden olur. Genellikle hastane yatışı yapılarak yakın takip gerektirir. Hipersensitivite reaksiyonu en sık SM, PAS ve thiasetazon olmak üzere diğer ilaçlarla da gelişebilir. Sıklıkla gövdeyi tutan, eritematöz ve kaşıntılı deri döküntüsüdür. Hipersensitivite gelişen hastada tüm ilaçlar kesilir ve hastaneye sevk edilir. Semptomlarına göre tedaviye antihistaminik ve steroid eklenebilir. Antitüberküloz ilaçlar sırayla ve kademeli doz artırarak, mümkünse allerji kliniğinden de destek alınarak tekrar planlanır. EMB'ye bağlı olarak görme bozukluğu gelişirse hastaya görme alanı muayenesi yapılmalı ve EMB tedaviden tamamen çıkartılmalıdır. (5). Hepatotoksisite gelişimine en sık INH, PZA ve RİF neden olur (42). Transaminazların semptomatik hastalarda normalin üç kat üstüne çıkması, asemptomatik hastalarda ise normalin beş kat üstüne çıkması ve tüm hastalarda total bilirubin değerinin 1,5 mg/dl üzerine çıkması durumunda tedavi kesilir (43). Takiplerinde transaminazları gerileyen hastalarda aynı ilaçlarla, tam doz tedavi başlanır. Laboratuvar takiplerinde gerileme olmazsa hepatotoksik olmayan EMB, SM, moksifloksasin (MFX) ve CYC rejimi başlanır. Laboratuvar tetkikleri normale dönünce ilk olarak RİF tedaviye eklenir. Takibine göre CYC veya SM tedaviden çıkarılabilir. İkinci olarak INH tedaviye eklenir. Her iki ilaca da hepatotoksisite gelişmez ise HRE ve MFX ile 9 ay tedavi verilir. INH ile hepatotoksisite gelişirse RİF, EMB, MFX, SM veya CYC ile 9-12 ay; RİF ile hepatotoksisite gelişmesi durumunda INH, EMB, SM, MFX ile 18 ay tedavi verilir. INH ve RİF nedeniyle

hepatotoksisite gelişmesi durumunda EMB, SM, MFX ve CYC ile tedavi devam edilir, kültür negatifleşmesinden sonra 18 aya tamamlanır. Baş dönmesi, nistagmus ve işitme kaybı gibi yan etkiler SM ve AMK'ya bağlı görülebilir. Yaşlı hastalarda risk daha yüksektir. RİF'e bağlı hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, trombositopenik purpura ve şok durumunda RİF tedaviden çıkartılır (5).

2.8.5. Tedavinin Sonlandırılması ve Tanımlar

Hastanın tedavisi planan rejimle, planlanan süre boyunca düzenli kullanmasıyla bakteriyolojik ve klinik iyileşme ile sonlandırılabilir. Tedavi sonlandırılırken hastanın akciğer grafisi çekilip kayıt edilmelidir. Tedavinin sonlandırılmasında DSÖ'nün önerisi ve 2019 Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre tanımlamalar kullanılmaktadır (40, 5). Bu tanımlar;

- Kür
- Tedaviyi tamamlama
- Tedavi başarısı
- Ölüm
- Tedavi başarısızlığı
- Takip dışı kalan
- Nakil giden

Bunlar dışında ise tedavi başlandıktan sonra veya tedavi başından beri kültürde TDM üremesi olan hastalar klinisyen kararına göre tüberküloz değil grubuna dahil edilir. Tedavi başladıktan sonra 12 ay ve üzeri tedavi alıyorsa tedavisi devam eden olarak değerlendirilir ve kayıtlara tedavi süresinin nedeni not edilir (5).

2.8.6. Ek Tedaviler ve Özel Durumlarda Tüberküloz Tedavisi

Kortikosteroidler, tüberküloz ilaçlarına gelişen hipersensitivite tedavisinde, tamponada neden olan tüberküloz perikarditinde ve tüberküloz menenjitinde günlük 0,5-2 mg/kg olacak şekilde 4-6 hafta süreli verilebilir (42, 44, 45, 46). Kontrol edilemeyen masif hemoptizi, konstriktif perikardit, Pott hastalığı ve ÇİD-TB / YİD-TB hastalarında cerrahi girişimler düşünülebilir. Gebelerde yeni olgularda standart tedavi 2 ay HRZE ve 4 ay HR şeklindedir, SM kontrendikedir. Gebelerde tedaviye piridoksin 10mg/gün eklenmelidir (5). Emziren kadınlarda standart tedavi verilir, bulaştırıcılık geçene kadar bebekten uzak

durulması önerilir ancak anne sütü sağılarak verilebilir (47). Böbrek yetmezliği olanlarda kreatin klirensi 30 ml/dk altında veya diyaliz alan hastalarda tedavi dozu değişmez ancak PZA, EMB, SM haftada üç gün verilir. Tedaviye piridoksin 10 mg/gün eklenmelidir (48, 40). Silikotüberkülozlu hastalarda 2 ay HRZE, idame olarak da 7 ay HR verilir (49).

Tedaviyi aksatan hastalarda eğer 2 haftadan az ara verildiyse sadece ara verilen süre tedaviye eklenir. 2-8 hafta ara veren hastalarda 2 aydan kısa süre tedavi alanlarda tedaviye yeniden başlanır, 2 aydan uzun tedavi alanlarda yayma ve kültür tekrar bakılarak tedavi buna göre planlanır (50).

2.9.İLAÇ DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ

İlaç dirençli hastalar tüberküloz kontrolünde önemli bir konudur. Bu hastalar tedavi uzun sürdüğü için tedaviye uyum ve yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Direnç, basilin genetik mutasyonları nedeniyle olur. Tedavi uyumsuzluğu, doğru süre ve dozda tedavi verilmemesi, gastrointestinal sistem emilim sorunlar gibi durumlar direnç riskini arttırır. Önceden tedavi görmüş olgular, ilaç direnci yüksek ülkelerden gelenler, dirençli tüberküloz hastası ile temaslılar, düzensiz tedavi alanlar, tedavinin üçüncü ayında yayma pozitifliği devam edenler veya hastalıkta klinik-radyolojik regresyon olmayan hastalar ilaç direnci şüphesi taşır. Bu hastalar dirençli tüberküloz merkezlerine sevk edilmelidir (5).

2.9.1. İlaç Direnci Tanımları

2.9.1.1. İlaca dirençli olgu: En az bir tane antitüberküloz ilaca dirençli tüberküloz olguları kapsar (4).

2.9.1.2. Yeni olgularda ilaç direnci: Yeni tanı olgularda veya bir aydan daha kısa süre tedavi alan olgularda gelişen ilaç direncidir (4).

2.9.1.3. Tedavi almış olgularda ilaç direnci: Bir aydan daha uzun süre tedavi alan hastalarda gelişen ilaç direncidir (4)**.**

2.9.1.4. Rifampisin direnci: İlaçlardan sadece rifampisine dirençli olmasıdır (4)**.**

2.9.1.5. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB): Hem RİF hem INH direnci olmasıdır. İngilzice'de "multi-drug resistance (MDR)" olarak adlandırılır (4)**.**

2.9.1.6. Ön-yaygın ilaç dirençli tüberküloz (Ön YİD-TB): RİF direnci olan hastalarda (ek olarak INH direnci de olabilir) kinolon grubundan ilaç direncinin de eşlik etmesidir. İngilizce'de "pre-extensive drug resistance (Pre-XDR)" olarak adlandırılır (4).

2.9.1.7. Yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİD-TB): RİF direnci olan hastalarda (ek olarak INH direnci de olabilir) kinolon grubundan ilaç direnciyle birlikte BDK veya LNZ direncinin eşlik etmesidir. İngilizce'de "extensive drug resistance (XDR)" olarak adlandırılır (4)**.**

2.9.2. İzole INH Direnci Tedavisi

DSÖ, 2018 yılında izole ilaç direnci varlığında kanıta dayalı ilk rehberini yayınlamıştır. Bu rehbere göre izole INH direnci varlığında RİF direnci dışlandığı durumlarda tedavi (H)RZE-LFX ile 6 ay olarak önerilmiştir. Tedavide SM gibi parenteral ilaçların kullanımı önerilmez (4). DSÖ'nün 2022 kılavuzuna göre tedaviye LFX eklenmeden önce RİF direncinin mutlaka dışlanmış olması gerekir. Standart tedavi rejmi başlanan hastalarda tedaviye INH eklenebilir ancak zorunlu değildir. Yani tedavi rejimi 6 ay (H)RZE-LFX kombinasyonu olarak özetlenebilir. Kaviter lezyonu olan, yayma pozitifliği uzun süren hastalarda tedavi daha uzun verilebilir (51). Ülkemizde 2003 yılından itibaren önerilen tedavi rejimi 2 ay HRZE ve idamede 7 ay HRE kullanılarak tedavinin 9 aya tamamlanmasıdır (5).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Bilimsel Komite, Etik Kurul, SBÜ tez konusu onamı ve T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğünden onay alınarak başlandı. (onay tarihi:06.04.2023, protokol kodu:116.2017.R-290).

Çalışmamız "retrospektif vaka-kontrol çalışması" kurgusu ile planlanmış olup, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.01.2014 ve 31.12.2021 tarihleri arasında tanı almış olan akciğer tüberkülozlu hastalar araştırılmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'nden alınan veriler kaydedildi.

2014-2021 yılları arasında hastanemizde tüberküloz tanısı alan hastalara bakıldığında 265 hastada izole INH direnci olduğu görüldü. Referans hastane olduğundan dolayı vakalar arasında İstanbul dışından gelen hastalar mevcuttu. Bu hastaları çıkarttığımızda izole INH dirençli olan 151 hasta saptandı. Çalışmamızda vaka grubu olarak izole INH dirençli (eşlik eden ilaç direnci bulunmayan) akciğer tüberkülozlu hastalar, kontrol grubu olarak ise İDT'de birinci seçenek ilaçlara (HRZES) duyarlı akciğer tüberkülozlu hastalar seçildi. Vaka grubunu belirledikten sonra ilaç direnci olmayan hastalardan da vaka grubunun iki katı sayıda olacak şekilde kontrol grubu oluşturuldu. Tedavi takibi sırasında başka illerde VSD'lere nakil olan 12 hasta analizden çıkartıldı. Kültür konversiyon zamanlarına bakıldığında ise vaka grubunda 130 hastanın, kontrol grubunda da 269 hastanın sonuçları analiz edilebildi.

Hastalardan alınan klinik örneklere; ticari olarak sağlanan dekontaminasyon konsantrasyon kiti (Mycoprosafe, Salubris AŞ, Türkiye) ile sodyum hidroksit-N-asetil-L-sistein (NAOH-NALC) yöntemiyle homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi uygulandı. Tüm örnekler 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj ile konsantre edilerek mikroskopi için yayma preparat hazırlandı. Preparatlar Auramin-Rodamin ile boyanarak floresan mikroskopta

değerlendirildikten sonra şüpheli bulunanlar Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) boyama ile doğrulandı. Mavi zeminde kırmızı basillerin görülmesiyle pozitif olarak değerlendirilen preparatlar CDC (Centers for Disease Control and Prevention) kriterlerine göre 100 alanda 1-9 arası basil görülmesiyle (1+), 10 alanda 1-9 arası basil görülmesiyle (2+), her alanda 1-9 basil görülmesiyle (3+) ve her alanda 9'un üzerinde basil görülmesiyle (4+) olarak sınıflandırıldı (52). Kültür örnekler katı Löwenstein Jensen (LJ) (Becton, Dickinson Co (BD), Amerika Birleşik Devletleri) besiyerine ve bir sıvı (BACTEC MGIT 960, BD) besiyerine ekildi. Tüm örnekler LJ ve MGIT besiyerine birlikte ekim yapıldı. LJ besiyerleri haftada iki gün ve 7 hafta boyunca üreme yönünden değerlendirildi. BACTEC MGIT'de pozitif sinyal veren veya LJ'de üreme saptanan örneklerden preparat hazırlanıp EZN boyama yöntemi ile boyanarak mikobakteri veya kontaminasyon varlığı açısından değerlendirildi. LJ besiyerinde üreyen mikobakteriler; geleneksel yöntemler kullanılarak; koloni morfolojisi, kord faktör pozitifliği ve ayrıca katalaz pozitifliği, nitrat redüksiyonu, niasin ve üreaz testleri ile *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) olarak tanımlandı. MGIT-960 sisteminde üreyenlerde ise BD MGIT-TBc identifikasyon testi (TBc ID) ile immünokromatografik olarak MTBC ve TDM ayrımı yapıldı. MGIT-TBc testinde reaksiyon vermeyen, ARB pozitif mikobakteriler TDM olarak değerlendirildi. MTBC olarak değerlendirilen suşların antitüberküloz ilaçlara karşı duyarlılık testleri BACTEC MGIT 960 sistemi SİRE kiti ile SM (1,0 µl/ml), INH (0,1 µl/ ml), RİF (1,0 µl/ml), EMB (5,0 µl/ml)'e karşı duyarlılıkları üretici firma önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Vaka ve kontrol grubundaki hastaların tanı yılı, cinsiyetleri ve yaşları biribirlerine göre benzer seçildi. Hastaların yaş grupları (18-35, 36-50,51-65,66-80, 81 ve üstü), cinsiyeti, uyruğu, tanı sırasındaki balgam yayma durumu, tutulum olan organlar, önceki tedavi öyküsü, tedavi süresi ve rejimleri, kültür konversiyon zamanı, tedavi sonuçları ve nüks etme durumu incelendi. Tedavi rejimleri ve süresi altı gruba ayrıldı.

- **1.grup:** 1.seçenek ilaçlar ile 6 aydan kısa süre tedavi alanlar
- **2.grup:** 1.seçenek ilaçlar ile 6 ay tedavi alanlar
- **3.grup:** 1.seçenek ilaçlar ile 6-9 ay arası tedavi alanlar
- **4.grup:** 1.seçenek ilaçlar ile 9 ay tedavi alanlar
- **5.grup:** 1.seçenek ilaçlar ile 9 aydan uzun süre tedavi alanlar
- **6.grup:** 2.seçenek ilaçlar ile tedavi alanlar

Nüks olgular; önceden tanı ve tedavi alıp tedavisini başarıyla tamamladıktan sonra yeniden tüberküloz tanısı alan hastalar olarak tanımlandı. 2014-2021 yıllarında tüberküloz tedavisi başlanan hastalar; tedavi bitiminden sonra en az 2 yıl verem savaş dispanserlerinde takip edildi ve nüks gelişen hastalar kayıt altına alındı. Kültür konversiyon zamanı, akciğer tüberkülozu olan hastaların balgam kültür sonucu ilk negatif, sonrasında da tüm örneklerde yayma negatif olarak devam edeceği tarih olarak belirlendi. Kültür konversiyonu zamanına göre hastalar dört gruba ayrıldı.

- **1.grup:** Tedavinin 1.ayında kültür konversiyonu görülen hastalar
- **2.grup:** Tedavinin 2.ayında kültür konversiyonu görülen hastalar
- **3.grup:** Tedavinin 3.ayında kültür konversiyonu görülen hastalar
- **4.grup:** Tedavinin 3.ayından sonra kültür konversiyonu görülen hastalar

Hastaların hastanemiz ve verem savaş dispanserlerinde tedavi başlangıç ve sonlanma tarihleri kayıt edildi. Tedavi sonuçları Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi rehberine göre sınıflandırıldı.

- **Kür:** Başlangıçta bakteriyolojik tanı alan akciğer tüberkülozlu hastada, klinik ve radyolojik iyileşme ve birisi tedavinin idame döneminde diğeri ise tedavinin tamamlandığı ayda olmak üzere en az iki kez yayma ya da kültür negatifliğinin gösterilmesidir (5).
- **Tedaviyi Tamamlama:** Akciğer tüberkülozu tanısı alan ve tedavi başlanan hastalarda tedavi idame döneminde veya sonunda kontrol balgam incelemesi yapılamadığı zaman klinik-radyolojik bulgularak bakılarak tedavinin sonlandırılmasıdır. Akciğer dışı tüberküloz olgularında tedavi sonucu başarılı ise bu gruba eklenir (5).
- **Tedavi Başarısı:** Kür ve tedaviyi tamamlamanın tamamını kapsar (5).
- **Ölüm:** Tedavi sırasında hastanın tüberküloz veya tüberküloz dışı bir nedene bağlı olarak ölmesidir (5).
- **Tedavi Başarısızlığı:** Tedavinin 5.ayı ve sonrasında hastada balgam yayma veya kültür pozitifliğinin devam etmesidir. Nüks olgu ya da takip dışı kalıp dönen olgularda da 5. ayda yayma ya da kültür pozitifliği tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir (5).

- **Takip Dışı Kalan:** Hastanın tedavisine ardışık 2 ay veya daha uzun süre ara vermesidir. Tedaviye 2 aydır başlamamış olgular da bu gruba dahil edilir. Bu grup 2003 rehberinde "tedaviyi terk eden" olarak tanımlanıyordu. (5).
- **Nakil Giden:** Hastanın başka bir dispanser bölgesi veya yurtdışına gitmesi durumunda tedavi sonuçlarının bilinmemesidir (5).

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

- Vaka grubu: İzole INH dirençli (eşlik eden ilaç direnci bulunmayan) akciğer tüberküloz hastaları
- Kontrol grubu: İlaç duyarlılık testinde birinci sıra ilaçlara (HRZES) duyarlı akciğer tüberküloz hastaları
- 18 yaş ve üzeri hastalar

3.2. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ

- TDM hastaları
- *M.bovis* hastaları
- INH direncine eşlik eden birinci seçenek ilaç dirençli (RİF, EMB, PZA, SM) tüberküloz hastaları
- 18 yaş altı hastalar

3.3. ÇALIŞMANIN SONLANIM NOKTALARI

Birinci sonlanım noktası, izole INH dirençli akciğer tüberküloz hastalarının balgam kültür konversiyonunun zamanını değerlendirmektir.

İkinci sonlanım noktası ise izole INH dirençli akciğer tüberkülozu hastalarının tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

3.4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama ± standart sapma, ortanca (median) (IQR), en küçük ve en büyük değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare, Fisher's Exact testi kullanıldı. Karıştırıcı faktörleri değerlendirmek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0,05$ değeri anlamlı olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza vaka grubu olarak izole INH dirençli 151 (%33,3) hasta, kontrol grubu olarak da ilaç direnci olmayan 302 (%66,7) hasta olmak üzere toplam 453 hasta alındı. Vaka grubundan 7 hasta, kontrol grubundan 5 hasta tedavi sırasında başka VSD'ye nakil olduğu için analizden çıkarıldı.

Çalışmamızdaki hastaların yıllara göre dağılımını değerlendirdiğimizde 2018 yılından 12 hasta (%2,6) ve 2021 yılından 24 hasta (%5,3) ile en az vakalar bu yıllarda görülmüştür. Çalışmamızdaki hastaların yaşlarını değerlendirdiğimizde en küçük hasta 18 yaşında, en büyük hasta ise 86 yaşında olduğu görüldü, medyan yaşları 44'tü (±16,318). Her iki grupta medyan yaşlara baktığımızda vaka grubunda 44,3 (±16,49) ve kontrol grubunda 44,21 (±16,25) olarak hesaplandı. Yaş gruplarına göre dağılım değerlendirildiğinde 18-35 yaş grubu 165 (%36,4), 36-50 yaş grubu 118 (%26), 51-65 yaş grubu 135 (%29,8), 66-80 yaş grubu 20 (%4,4), 81 yaş ve üzerinde 15 (%3,3) saptanmıştır. Vaka ve kontrol grubunda yaş grubu göre dağılımları benzerdi, her iki grupta en çok hasta 18-35 yaş grubunda görüldü (p=0,998). Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttur. Vaka grubunda 108 (%71,5), kontrol grubunda 238 (%78,8) erkek hasta saptanmıştır. Hastaların doğdukları ülke dağılımına baktığımızda vaka grubunda 11 (%7,3) hastanın, kontrol grubunda ise 5 (%1,7) hastanın yabancı ülke uyruklu olduğu görüldü. Vaka grubunda yabancı ülke doğumlu hastaların yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005) (Tablo 3).

Tablo 3: Vaka grubu ve Kontrol grubu Tanı Yılı, Uyruk, Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılım Ki-kare Analizi

DEĞİŞKENLER		**KONTROL GRUBU (n=302)**	**VAKA GRUBU (n=151)**	**TOPLAM (n=453)**	**P DEĞERİ**
TANI YILI (n, %)	2014	34 (11,3)	17 (11,3)	51 (11,3)	1,000
	2015	46 (15,2)	23 (15,2)	69 (15,2)	
	2016	50 (16,6)	25 (16,6)	75 (16,6)	
	2017	52 (17,2)	26 (17,2)	78 (17,2)	
	2018	8 (2,6)	4 (2,6)	12 (2,6)	
	2019	54 (17,9)	27 (17,9)	81 (17,9)	
	2020	42 (13,9)	21 (13,9)	63 (13,9)	

	2021	16 (5,3)	8 (5,3)	24 (5,3)	
YAŞ GRUPLARI (n,%)	18-35	110 (36,4)	55 (36,4)	165 (36,4)	0,998
	36-50	78 (25,8)	40 (26,5)	118 (26)	
	51-65	90 (29,8)	45 (29,8)	135 (29,8)	
	66-80	14 (4,6)	6 (4)	20 (4,4)	
	81 ve üstü	10 (3,3)	5 (3,3)	15 (3,3)	
ERKEK CİNSİYET (n,%)		238 (78,8)	108 (71,5)	346 (76,4)	0,100
YABANCI UYRUK (n,%)		5 (1,7)	11 (7,3)	16 (3,5)	0,005

Yabancı uyruklu hastaların doğdukları yerlere baktığımızda bu hastaların doğdukları yerlere baktığımızda Suriye, Türkmenistan, Özbekistan, Azerbaycan, Çeçenistan, Çin Halk Cumhuriyeti, Pakistan ve Romanya olduğunu gördük (Tablo 4).

Tablo 4: Yabancı Ülke Doğumlu Hastaların Dağılımları

DEĞİŞKENLER		**KONTROL GRUBU (n =5)**	**VAKA GRUBU (n=11)**	**TOPLAM (n=16)**
YABANCI ÜLKE UYRUKLU (n, %)	Suriye	2 (40)	3 (27,2)	5 (31,2)
	Özbekistan	0 (0)	1 (9)	1 (6,2)
	Türkmenistan	1 (20)	3 (27,2)	4 (25)
	Azerbaycan	1 (20)	1 (9)	2 (12,5)
	Çeçenistan	0 (0)	1 (9)	1 (6,2)
	Çin Halk Cumhuriyeti	1 (20)	0 (0)	1 (6,2)
	Pakistan	0 (0)	1 (9)	1 (6,2)
	Romanya	0 (0)	1 (9)	1 (6,2)

Olgu tanımlarına göre değerlendirildiğinde önceden tedavi görmüş olgular vaka grubunda 17 (%11,3) hasta, kontrol grubunda 26 (%8,6) hasta olmak üzere toplam 43 (%9,3) hasta bulunmuştur. Önceden tedavi görmüş olguların alt grupları değerlendirildiğinde takip dışı kalıp dönen olgular vaka grubunda 5 (%25,9) hasta, kontrol grubunda 6 (%23,7) hasta olmak üzere toplam 11 (%25,6) hasta saptandı. Vaka grubu ve kontrol grubunun tedavi öykülerine göre dağılımlarına baktığımızda; vaka grubunda önceden tedavi gören olgular oran olarak daha fazla olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,397). Hastaların yayma mikroskopisi değerlendirildiğinde yayma pozitif olgular vaka grubunda 79 (%52,3) hasta, kontrol grubunda 164 (%54,3) hasta olmak üzere toplam 243 (%53,6) hasta olarak saptandı. Her iki grup arasında yayma pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,691). Hastalarımızın hepsinde akciğer tutulumu mevcut olup akciğer dışı organ tutulumu açısından her iki grup değerlendirildi. Akciğer dışı organ tutulumu görülen hasta sayısı vaka grubunda 16 (%10,6) hasta, kontrol

grubunda 18 (%6) hasta olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,089) (Tablo 5).

Tablo 5: Vaka grubu ve Kontrol grubu Olgu Tanımlarına Göre Dağılımı Ki-kare Analizi

DEĞİŞKENLER		**KONTROL GRUBU (n=302)**	**VAKA GRUBU (n=151)**	**TOPLAM (n=453)**	**P DEĞERİ**
AKCİĞER DIŞI TUTULUM (n, %)		18 (6)	16 (10,6)	34 (7,5)	0,089
OLGU TANIMI (n, %)	Yeni	276 (91,4)	134 (88,7)	410 (90,5)	0,397
	Önceden Tedavi Görmüş	26 (8,6)	17 (11,3)	43 (9,3)	
	• Nüks	18 (69,2)	10 (58,8)	28 (65,1)	
	• Takip dışı kalıp dönen	6 (23,7)	5 (29,4)	11(25,6)	
	• Tedavi başarısız	2 (2,2)	2 (11,8)	4 (9,3)	
MİKROSKOPİ: YAYMA POZİTİF (n, %)		164 (54,3)	79 (52,3)	243 (53,6)	0,691

Akciğer dışı organ tutulumu olan olgulara baktığımızda 23 hastada plevra tutulumu, 2 hastada lenf nodu tutulumu, 2 hastada miliyer tutulum, 2 hastada santral sinir sistemi tutulumu, 1 hastada kemik tutulumu, 1 hastada ürogenital sistem tutulumu, 1 hastada larenks tutulumu ve 1 hastada ise gastrointestinal sistem tutulumu saptandı. (Tablo 6).

Tablo 6: Vaka grubu ve Kontrol grubu Akciğer Dışı Organ Tutulumu Olan Olguların Dağılımı

DEĞİŞKENLER		**KONTROL GRUBU (n=18)**	**VAKA GRUBU (n=16)**	**TOPLAM (n=34)**
AKCİĞER DIŞI ORGAN TUTULUMU (n,%)	Plevra	12 (66,6)	11 (68,7)	23 (67,6)
	Lenf nodu	0 (0)	2 (12,5)	2 (5,8)
	Miliyer	1 (5,5)	2 (12,5)	3 (8,8)
	SSS	2 (11,1)	0 (0)	2 (5,8)
	Kemik	0 (0)	1 (6,2)	1 (2,9)
	Urogenital	1 (5,5)	0 (0)	1 (2,9)
	Larenks	1 (5,5)	0 (0)	1 (2,9)
	GIS	1 (5,5)	0 (0)	1 (2,9)

Tüm hastaların tedavi rejimlerine baktığımızda birinci seçenek ilaçlarla 6 ay tedavi alan hastalar kontrol grubunda, birinci seçenek ilaçlarla 9 ay ve 9 aydan daha uzun tedavi alan hastalar vaka grubunda daha yüksek oranda saptandı. Birinci seçenek ilaçlar ile 6 aydan kısa süre tedavi alan 30 (%6,6) hasta bulunmuştur. Birinci seçenek ilaçlarla 6 ay tedavi alan vaka grubunda 24 (%15,9) hasta ve kontrol grubunda 222 (%73,8) hasta olmak üzere toplam

246 (%54,4) hasta saptanmıştır. Birinci seçenek ilaçlarla 6-9 ay arasında tedavi alan 29 (%6,4) hasta saptanmıştır. Birinci seçenek ilaçlarla 9 ay tedavi alan vaka grubunda 86 (%57) hasta ve kontrol grubunda 21 (%57) olmak üzere toplam 107 (%23) hasta saptanmıştır. Birinci seçenek ilaçlarla 9 aydan uzun süre tedavi alan vaka grubunda 11 (%7,3) hasta ve kontrol grubunda 8 (%2,7) hasta olmak üzere toplam 19 (%4,2) hasta saptanmıştır. İkinci seçenek ilaçlarla tedavi ise vaka grubunda 8 (%5,3) hasta ve kontrol grubunda 13 (%4,3) hasta olmak üzere toplam 21 (%4,6) hastada saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Vaka grubu ve Kontrol grubu Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı Ki-kare Analizi

DEĞİŞKENLER		**KONTROL GRUBU (n=302)**	**VAKA GRUBU (n=151)**	**TOPLAM (n=453)**	**P DEĞERİ**
TEDAVİ (n, %)	1.Seçenek İlaç <6 ay	17 (5,6)	13 (8,6)	30 (6,6)	0,000
	1.Seçenek İlaç 6 ay	222 (73,8)	24 (15,9)	246 (54,4)	
	1.Seçenek İlaç 6-9 ay	20 (6,6)	9 (6)	29 (6,4)	
	1.Seçenek İlaç 9 ay	21 (7)	86 (57)	107 (23,6)	
	1.Seçenek İlaç >9 ay	8 (2,7)	11 (7,3)	19 (4,2)	
	2. Seçenek İlaç	13 (4,3)	8 (5,3)	21 (4,6)	

Hastaların kültür konversiyonu zamanı açısından da değerlendirdiğimizde tüm hastalar içinde 399 hastanın kültür konversiyon zamanı analiz edilebildi. Bu hastaların dağılımına baktığımızda 100 (%25,1) hastada tedavinin 1.ayında, 193 (%48,4) hastada ise tedavinin 2.ayında kültür konversiyonu izlendi. Vaka grubu ve kontrol grubu kültür konversiyon zamanı açısından ayrı ayrı analiz edildi. Vaka grubunda 35 (%26,9) hastada 1.ayda, 62 (%47,7) hastada 2.ayda kültür konversiyonu izlendi. Kontrol grubunda ise 65 (%24,2) hastada 1.ayda, 131 (%48,7) hastada 2.ayda kültür konversiyonu izlendi. Kültür konversiyon zamanı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,943).(Tablo 8).

Tablo 8: Vaka grubu ve Kontrol grubu Kültür Konversiyon Zamanlarına Göre Ki-kare Analizi

DEĞİŞKENLER		**KONTROL GRUBU (n=269)**	**VAKA GRUBU (n=130)**	**TOPLAM (n=399)**	**P DEĞERİ**
KÜLTÜR KONVERSİYONU (n,%)	1.ay	65 (24,2)	35 (26,9)	100 (25,1)	0,943
	2.ay	131 (48,7)	62 (47,7)	193 (48,4)	
	3.ay	44 (16,4)	20 (15,5)	64 (16)	
	3.ay ve sonrası	29 (10,8)	13 (10)	42 (10,5)	

Tedavi sonuçlarına baktığımızda nakil giden 12 hasta analizden çıkarıldıktan sonra geriye kalan 441 hasta analiz edildi. Vaka grubunda 131 (%91) hasta ve kontrol grubunda ise 281 (%94,6) hasta olmak üzere toplam 412 (%93,4) hastanın tedavisi tedavi başarısıyla sonuçlandı. Vaka grubunda 13 (%9) hasta ve kontrol grubunda 16 (%5,4) hasta olmak üzere toplam 29 (%6,6) hastada tedavi istenmeyen tedavi sonucuyla sonuçlandı. Vaka grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında vaka grubunda tedavi başarısı oranı daha düşük, istenmeyen tedavi sonucu oranı daha yüksek bulundu. Ancak bu grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,402) (Tablo 9)

Tablo 9: Vaka grubu ve Kontrol grubu Tedavi Sonuçlarına Göre Ki-kare Analizi

DEĞİŞKENLER		**KONTROL GRUBU (n=297)**	**VAKA GRUBU (n=144)**	**TOPLAM (n=441)**	**P DEĞERİ**
TEDAVİ SONUÇ (n,%)	Tedavi Başarısı	281 (94,6)	131 (91)	412 (93,4)	0,402
	Takip Dışı kalan	5 (1,7)	6 (4,2)	11 (2,5)	
	Ölüm	9 (3)	5 (3,5)	14 (3,2)	
	Tedavi Başarısız	2 (0,7)	2 (1,4)	4 (0,9)	
TEDAVİ SONUÇ	Tedavi Başarısı	281 (94,6)	131 (91)	412 (93,4)	0,156
	İstenmeyen Tedavi sonucu	16 (5,4)	13 (9)	29 (6,6)	

Tedavi bitiminde nüks gelişen 6 (%1,3) hastaya baktığımızda vaka grubundan 3(%2) hasta, kontrol grubundan 3 (%1) hasta olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p=0,405). (Tablo 10).

Tablo 10: Vaka grubu ve Kontrol grubu Nüks Etme Durumuna Göre Ki-kare Analizi

DEĞİŞKENLER	**KONTROL GRUBU (n=302)**	**VAKA GRUBU (n=151)**	**TOPLAM (n=453)**	**P DEĞERİ**
NÜKS (n,%)	3 (1)	3 (2)	6 (1,7)	0,405

Tedavi sonuçlarına göre analiz edilen 441 hastanın tedavi rejim ve sürelerine baktığımızda vaka grubu ve kontrol grubunun tedavi sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,000). Birinci seçenek ilaçlarla 6 aydan kısa süre tedavi alıp istenmeyen tedavi sonucu ile sonuçlanan 18 (%78,3) hastadan; 9 (%100) hastanın vaka grubundan, 9 (%64,3) hastanın kontrol grubundan olduğunu saptadık. Birinci seçenek ilaçlarla 6 ay tedavi alıp tedavisi başarı ile sonuçlanan 242 (%98,8) hastadan; 22 (%91,7) hastanın vaka

grubundan, 220 (%99,5) hastanın kontrol grubundan olduğu saptandı. Birinci seçenek ilaçlarla 6 ay tedavi alan hastalarda vaka grubunda istenmeyen tedavi sonucu oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Birinci seçenek ilaçlarla 6-9 ay tedavi alıp tedavisi başarı ile sonuçlanan 28 (%96,8) hastadan; 9 (%100) hastanın vaka grubundan, 19 (%95) hastanın kontrol grubundan olduğunu saptadık. Birinci seçenek ilaçlarla 9 ay tedavi alıp tedavisi başarıyla sonuçlanan 103 (%97,2) hastadan; 84 (%98,8) hastanın vaka grubundan, 19 (%90,5) hastanın kontrol grubundan olduğunu saptadık. Birinci seçenek ilaçlarla 9 ay tedavi alan hastalarda vaka grubunda tedavi başarı oranı daha yüksek bulundu. İkinci seçenek ilaçlarla tedavi alıp tedavisi başarıyla sonuçlanan 18 (%94,7) hastadan; 6 (%100) hastanın vaka grubundan, 12 (%92,3) hastanın kontrol grubundan olduğunu saptadık (Tablo 11).

Tablo 11: Vaka grubu ve Kontrol grubu Tedavi Rejim ve Sürelerine Göre Tedavi Sonuçları Ki-kare Analizi

GRUP	**TEDAVİ SONUCU**	**1.Seçenek <6 ay (n,%)**	**1.Seçenek 6 ay (n,%)**	**1.Seçenek 6-9 ay (n,%)**	**1.Seçenek 9 ay (n,%)**	**1.Seçenek >9 ay (n,%)**	**2.Seçenek (n,%)**	**P Değeri**
KONTROL GRUBU	Tedavi Başarısı	5 (35,7)	220 (99,5)	19 (95)	19 (90,5)	6 (75)	12 (92,3)	0.000
	İstenmeyen sonuç	9 (64,3)	1 (0,5)	1 (5)	2 (9,5)	2 (25)	1 (7,7)	
	Toplam	14 (100)	221 (100)	20 (100)	21 (100)	8 (100)	13 (100)	
VAKA GRUBU	Tedavi Başarısı	0 (0)	22 (91,7)	9 (100)	84 (98,8)	10 (90)	6 (100)	0.000
	İstenmeyen sonuç	9 (100)	2 (8,3)	0 (0)	1 (1,2)	1 (10)	0 (0)	
	Toplam	9 (100)	24 (100)	9 (100)	85 (100)	11 (100)	6 (100)	
TOPLAM	Tedavi Başarısı	5 (21,7)	242 (98,8)	28 (96,8)	103 (97,2)	16 (84,2)	18 (94,7)	0.000
	İstenmeyen sonuç	18 (78,3)	3 (1,2)	1 (3,4)	3 (2,8)	3 (15,8)	1 (5,3)	
	Toplam	23 (100)	245 (100)	29 (100)	106 (100)	19 (100)	19 (100)	

Tedavi rejimleri ve sürelerine göre toplam hastaların, vaka grubu ve kontrol grubunun tedavi sonuçları değerlendirildi. İstenmeyen tedavi sonucunun nedenine göre hastalar analiz edildi. Birinci seçenek ilaçlarla 6 aydan kısa süre tedavi alan ve ölümle sonuçlanan toplam 9 (%39,1) hasta saptandı. Birinci seçenek ilaçlarla 6 aydan kısa süre tedavi alan takip dışı kalan 9 (%39,1) hastadan; 5 (%38,5) hastanın vaka grubundan, 4

(%23,5) hastanın kontrol grubundan olduğu saptandı. Birinci seçenek ilaçlarla 6 ay tedavi alan ve ölümle sonuçlanan 1 (0,4) hastanın kontrol grubundan olduğu saptandı. Birinci seçenek ilaçlarla 6 ay tedavi alıp takip dışı kalan 1 (%0,4) hastanın vaka grubundan olduğu saptandı. Birinci seçenek ilaçlarla 6-9 ay tedavi alıp ölümle sonuçlanan 1 (%3,4) hastanın kontrol grubundan olduğu saptanmıştır. Birinci seçenek ilaçlarla tedavi 9 ay tedavi alan ve tedavi başarısızlığı ile sonuçlanan 3 (%2,8) hastadan; 1 (%1,2) hastanın vaka grubundan, 2 (%9,5) hastanın kontrol grubundan olduğu saptandı. Birinci seçenek ilaçlarla 9 aydan fazla tedavi alan ve ölümle sonuçlanan 2 (%10,5) hastadan; 1 (%9,1) hastanın vaka grubundan, 1 (%12,5) hastanın kontrol grubundan olduğu saptandı. Birinci seçenek ilaçlarla 9 aydan fazla tedavi alan ve takip dışı kalan 1 (%5,3) hastanın kontrol grubundan olduğu saptandı. İkinci seçenek ilaçlarla tedavi alan ve ölümle sonuçlanan 1 (%5,3) hastanın kontrol grubundan olduğu saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: Vaka grubu ve Kontrol grubu Tedavi Rejim ve Sürelerine Göre Tedavi Sonuçları

GRUP	**TEDAVİ SONUCU**	**1.Seçenek <6 ay (n, %)**	**1.Seçenek 6 ay (n, %)**	**1.Seçenek 6-9 ay (n, %)**	**1.Seçenek 9 ay (n, %)**	**1.Seçenek >9 ay (n, %)**	**2.Seçenek (n, %)**
KONTROL GRUBU	Tedavi Başarısı	5 (35,7)	220 (99,5)	19 (95)	19 (90,5)	6 (75)	12 (92,3)
	Takip Dışı	4 (28,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)
	Ölüm	5 (35,7)	1 (0,5)	1(5)	0 (0)	1 (12,5)	1 (7,7)
	Tedavi Başarısız	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9,5)	0 (0)	0 (0)
	Toplam	14 (100)	221(100)	20 (100)	21 (100)	8 (100)	13 (100)
VAKA GRUBU	Tedavi Başarısı	0 (0)	22 (91,7)	9 (100)	84 (98,8)	10 (90,9)	6 (75)
	Takip Dışı	5 (55,6)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Ölüm	4 (44,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)
	Tedavi Başarısız	0 (0)	1 (4,2)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)
	Toplam	9 (100)	24 (100)	9 (100)	85(100)	11 (100)	8 (100)
TOPLAM	Tedavi Başarısı	5 (21,7)	242 (98,8)	28 (96,6)	103 (97,2)	16 (84,2)	18 (94,7)
	Takip Dışı	9 (39,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)
	Ölüm	9 (39,1)	1 (0,4)	1 (3,4)	0 (0)	2 (10,5)	1(5,3)

	Tedavi Başarısız	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
	Toplam	23 (100)	245 (100)	29 (100)	106 (100)	19 (100)	19 (100)

Kontrol grubu ve vaka grubu ile cinsiyet, yaş grupları, uyruk, mikroskopi, olgu tanımları, kültür konversiyonları, tedavi sonuçları ve nüks gelişimi açısından lojistik regresyon analizi yapıldı. Kadın hastalar vaka grubunda daha yüksek bulunmuştur. (p=0,017, OR: 1.81 (1.118-3.134)). Yabancı ülke doğumlu hastalar vaka grubunda daha yüksek bulunmuştur. (p=0,032, OR: 4.110 (1.132-14.923)). Tedavi sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubu ve vaka grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Vaka grubu ve Kontrol grubu Lojistik Regresyon Analizi ile Karşılaştırılması (Cinsiyet, Uyruk, Yaş Grupları, Olgu Tanımı, Kültür Konversiyonu, Tedavi Sonuçları, Nüks)

		KONTROL GRUBU (n,%)	**VAKA GRUBU (n,%)**	**P DEĞERİ**	**OR (CI %95)**	**Lower**	**Upper**
CİNSİYET	Erkek	238 (78,8)	108(71,5)	0,017	1		
	Kadın	64 (21,2)	43 (28,5)		1.872	1.118	3.134
YAŞ GRUP	18-35	110 (36,4)	55 (36,8)	0,835	1		
	36-50	78 (25,8)	40 (26,5)		1.161	.655	2.058
	51-65	90 (29,8)	45 (29,8)		1.223	.685	2.184
	66-80	14 (4,6)	6 (4)		1.244	.429	3.608
	81 ve üstü	10 (3,3)	5 (3,3)		.522	.104	2.615
UYRUK	TC	297 (98,3)	140(92,7)	0,032	1		
	Yabancı	5 (1,7)	11 (7,3)		4.110	1.132	14.923
MİKROSKOPİ YAYMA	Pozitif	164 (54,3)	79 (52,3)	0,783	1		
	Negatif	138 (45,7)	72 (47,7)		.937	.591	1.486
OLGU TANIMI	Yeni	276 (91,4)	134(88,7)	0,441			
	Önceden Tedavi Görmüş	26 (8,6)	17 (11,3)		1.333	.642	2.769
KÜLTÜR KONVERSİYONU	1.ay	65 (24,2)	35 (26,9)	0,817	1		
	2.ay	131 (48,7)	62 (47,7)		0.857	.497	1.477
	3.ay	44 (16,4)	20 (15,4)		0.765	.372	1.571
	3.ay ve sonrası	29 (10,8)	13 (10)		0.701	.306	1.606
TEDAVİ SONUÇ	Tedavi Başarısı	281 (94,6)	131 (91)	0,390	1		
	İstenmeyen Tedavi sonucu	16 (5,4)	13 (9)		1.586	.554	4.537

NÜKS	Yok	299 (99)	148 (98)	0,150	1		
	Var	3 (1)	3 (2)		0.258	.041	1.631

5.TARTIŞMA

Tüberküloz tedavisinde ilaç direnci tüberküloz kontrolünde hala büyük bir sorundur. İlaç direnci olmayan hastalara göre uzun süren tedavi hastalarda tedavi uyumunu da azaltmaktadır. Balgam ve kültür konversiyonları ilaca duyarlı olan tüberküloz hastalarına göre daha geç olduğu için bulaştırıcılığın daha uzun devam etmesine neden olur. Bu nedenle ilaç direnci olan tüberküloz hastaları ile ilgili literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır.

Antitüberküloz ilaçlardan INH direnç gelişimi açısından ilk sıralardadır. Ülkemizde izole INH direnci oranına baktığımızda 2019 yılında yayınlanan rapora göre yeni tanı alan olgularda %5,9, önceden tedavi gören olgularda %7,4 olarak saptanmıştır (53). 2020 yılında yayınlanan rapora baktığımızda ise izole INH direnci oranının yeni tanı alan olgularda %5,7, önceden tedavi alan olgularda %8,6 olarak görülmüştür (10). DSÖ'nün 2020 Küresel Tüberküloz Raporu'na göre yeni olguların %13,1'inde, önceden tedavi görmüş olguların %17,4'ünde INH direnci saptanmıştır (54). Ülkemizde il bazında izole INH direnci sıklığı ilgili net bilgi bulunmamakla birlikte tüberküloz hastalarının yaklaşık %30'u İstanbul'da bulunmaktadır (10, 53).

Çalışmamızda hastalarımız 2014-2021 yılları arasında İstanbul'da tüberküloz tanısı alan ve tedavi takipleri İstanbul'da tamamlanan vakalardan seçildi. Çalışmamızda 151 vaka grubu, 302 kontrol grubu olmak üzere 453 hasta alındı. Ancak tedavi sırasında başka il VSD'lere nakil olan 12 hasta analiz edilmedi. Hastaların yıllara göre dağılımları benzerdi. Ancak 2018 yılına ait verilere ulaşılamadığı için ve 2021 yılının ilk 8 ayındaki hastalar çalışmaya alınabildiği için çalışmamızda bu iki yıldaki hasta sayıları daha azdı.

Çalışmamızda hasta gruplarımızın cinsiyet dağılımına baktığımızda %76,4'ü erkek hastalardan, %23,6'sı kadın hastalardan oluşmaktaydı. DSÖ'nün 2022 yılında yayınladığı Küresel Tüberküloz Raporu'nda tüberküloz tanısı alan hastaların %56,5'i erkek, %32,5'i kadın ve %11'i çocuk olarak raporlanmıştı (1). Avrupa'da 2002-2014 yılları arasındaki izole INH dirençli vakalarla ilgili yapılan çalışmada hem ilaç duyarlı hastalarda hem de izole INH direnci olan hastalarda erkek hastaların çoğunlukta olduğu gösterilmiş (55). Aynı şekilde Meksika'da 1995-2010 yılları arasında izole INH dirençli vakalarla ilgili çalışmada yine erkek hastalar çoğunlukta saptanmış (56).

Hastalarımızın yaş gruplarına göre dağılımları benzer olarak görüldü. Ancak 18-35 yaş arası ve 51-65 yaş arası olan hastalar daha fazla sayıda saptandı. Çalışmamızda bu dağılımını DSÖ'nün 2022 yılında yayınladığı Küresel Tüberküloz Raporu'nda da tüberküloz hastalarının yaş gruplarına göre dağılımlarına benzer olduğunu gördük (1). Yine Avrupa'da 2002-2014 yılları arasındaki izole INH dirençli vakalarla ilgili yapılan çalışmada da vakaların ağırlıklı olarak 15-44 yaş aralığında olduğu gösterilmiş (55).

Çalışmamızdaki hastalarımızın önceki tedavi öykülerine göre izole INH durumuna baktığımızda izole INH direnci olan olguların %11,3'ü önceden tedavi gören olgulardan oluşurken, ilaç direnci olmayan olguların %8,6'sı önceden tedavi gören olgulardan oluşmaktadır. Bu oranları son yıllardaki DSÖ küresel raporları ve ülkemizdeki yıllık verem savaş raporu ile benzer olduğunu saptadık (1, 57, 10, 53). Özbekistan'da 2017-2018 yıllarındaki izole INH dirençli vakalarla ilgili yapılan bir çalışmada vakalarının %67,4'ü önceden tedavi görmüş olgulardır (58). Avrupa'da 2002-2014 yılları arasındaki izole INH dirençli vakalarla ilgili meta-analizde önceden tedavi gören tüberküloz vakalarında izole INH direnci yeni olgulardan daha yüksek saptanmış (55). 2021 yılında Sudan'da INH direnci sıklığı ile ilgili yapılan bir meta-analizde ve İran'da 2016-2020 arasındaki ilaç dirençli tüberküloz vakaları ile yapılan meta-analizde ise yine aynı şekilde INH direnci önceden tedavi alan olgularda daha yüksek olarak görülmüş (59, 60). Bangladeş'te 2020 yılında yapılan meta-analizde de izole INH direnci oranı önceden tedavi alan olgularda %3,5, yeni olgularda ise %2,9 olarak saptanmış (61). Meksika'da 1995-2010 yılları arasında tüberküloz nedeniyle takip edilen ve izole INH direnci bulunan hastalarla ilgili yapılan çalışmada ilaç direnci olmayan olgularda önceden tedavi görme oranı %9,9 iken izole INH direnci olan olgularda bu oran %12,5 olduğu görülmüş (56).

Çalışmamızdaki hastaların uyruklarına baktığımızda ise yabancı uyruklu olan hastalarda izole İNH direnci oranının dört kat daha yüksek olduğunu saptadık. İzole INH direncinin coğrafi dağılımına özel bir raporlama yapılmamıştır. Ancak DSÖ'nün son yıllardaki tüberküloz raporlarına bakacak olursak ilaç direnci gelişmesinin yüksek olduğu ülkeler başta Hindistan, Rusya, Pakistan, Çin başta olmak üzere Azerbaycan, Kuzey Afrika, Özbekistan, Tacikistan, Bangladeş, Endonezya, Nijerya, Ukrayna, Zimbabwe, Moldova şeklinde sayılabilir (54, 1, 57). Çalışmamızda izole INH direnci görülen yabancı uyruklu hastaların çoğunun bu bölgelerden olduğunu gördük.

Çalışmamızın vaka ve kontrol grubuna göre tedavi yanıtlarına bakacak olursak bu iki grubu karşılaştırdığımızda izole INH direnci olan tüberküloz hastalarının %91'i tedavi başarısı ile sonlanırken, ilaç direnci olmayan hastaların %94,6'sı tedavi başarısıyla sonlanmıştır. Peru'da 2010-2011 yıllarında akciğer tüberküloz tanısı alan 1039 hasta ile yapılan çalışmada ilaç direnci olmayan hastalar ile INH veya RİF açısından tekli direnci olan hastaların tedavi yanıtı karşılaştırılmış. Tedavi başarısı oranı ilaç direnci olmayan grupta %85,4, izole INH direnci olan grupta %74,1 ve izole RİF direnci olan grupta %70,8 olarak saptanmış (62). Zimbabwe'de 2021 yılında yapılan kohort çalışmada 2017-2018 yıllarında tanı alan 2160 hastada INH direncinin sıklığı ve tedavi sonuçlarıyla incelenmiş. Çalışmada izole INH direnci olan hastalarda tedavi başarısı %73,5 iken ilaç direnci olmayan hastalarda tedavi başarısı %86,3 olarak saptanmış. İki grubun tedavi başarısı oranları arasında anlamlı fark bulunmuş (63). Meksika'da 1995-2010 yılları arasındaki ve Avrupa'da 2002-2014 yılları arasındaki izole INH dirençli vakalar ile yapılan çalışmalarda ilaç direnci olmayan hastalarda tedavi başarısı daha yüksek oranda görülmüş (55, 56). Fransa'da 2021 yılında yapılan bir çalışmada 2016-2017 yılları arasında tüberküloz tanısı ile takip edilen izole INH direnci olan 99 hasta ve ilaç direnci olmayan 99 hastanın tedavi tedavi sonuçları karşılaştırılmış. Sonuç olarak izole INH direnci olan hastaların %75,8'i tedavi başarısı; ilaç direnci olmayan hastaların ise %80,8'inde tedavi başarısı görülmüş (64). Literatürde birinci seçenek antitüberküloz ilaçlar ile izole INH dirençli akciğer tüberküloz tedavisi ile ilgili yapılan bir meta-analizde ise izole INH direnci olan hastalarda tedavi başarısı %85 iken ilaç direnci olmayan hastalarda tedavi başarısı oranı %96 olarak görülmüş (65).

Çalışmamızda hastalar vaka ve kontrol grubu olarak tüberküloz tedavi rejimleri, kültür konversiyonu, tedavi süresi ve nüks gelişmesi ile ilgili değişkenler şeklinde tek tek incelendi. Vaka ve kontrol grubunun kültür konversiyon zamanları benzer izlendi. Her iki grup arasında nüks gelişmesi açısından da anlamlı fark bulunmadı. Vaka grubu ve kontrol grubunu kendi içinde tedavi rejimlerine ve süresine göre değerlendirecek olursak tedavi sonrası tedavi başarı oranında anlamlı farklılık izlenmedi. İstenmeyen tedavi sonuçlarına ve oranlarına baktığımızda istenmeyen tedavi sonucu gelişen 29 hasta saptandı. İstenmeyen sonuçlar takip dışı kalma, tedavi başarısızlığı ve ölüm olarak üç farklı başlıkta incelendi. 29 hasta içinde 6 aydan kısa süre tedavi alan 18 hasta olduğu görüldü. Bu hastalardan da 9 hastada tedavi başlandıktan sonra tedavinin ölümle sonuçlandığı bilgisine ulaştık. 6 aylık tedavi alan hastalar nüks gelişimi açısından da daha uzun süreli takip edilmelidir.

Ağustos 2021 yılında yapılan retrospektif kohort çalışmasında Güney Kore'de 2011-2018 yılları arasında izole INH dirençli akciğer tüberküloz tanısı ve tedavisi alan hastaların tedavi yanıtları karşılaştırılmış. Çalışmada incelenen 318 hastanın 234'ünde 6-9 ay rifampisin, etambutol, pirazinamid (REZ) ile tedavi almış (bunların 103'ünde tedavisine kinolon grubu ilaç eklenmiş), 84 tanesi 2 ay REZ ile başlayıp devamında 7-10 ay rifampisin ve etambutol (RE) ile tedavi almış. Bu iki grup hastanın tedavi başarı oranları benzer bulunmuş. Ancak 2 ay REZ daha sonra 7-10 ay RE alan hastalarda balgam ve kültür konversiyonunda gecikme oranı daha az görülmüş (66).

Literatürde birinci seçenek antitüberküloz ilaçlar ile izole INH dirençli akciğer tüberküloz tedavisi ile ilgili yapılan bir meta-analizde 3744 izole INH dirençli hastanın farklı tedavi rejimlerine yanıtları incelenmiş. Tedavi rejimi olarak 2 ay HRZE/4 ay HR, 2 ay HRZES/1 ay HRZE/5 ay HRE ve 6-9 ay REZ tedavileri karşılaştırılmış. 6-9 ay REZ ile tedavi alan hastalarda tedavi başarısı oranı anlamlı olarak daha yüksek görülmüş. Tedavi bitiminde nüks oranlarına bakıldığında ise 6-9 ay REZ ve 2 ay HRZES/1 ay HRZE/5 ay HRE rejimlerinin sonucu benzer iken 2 ay HRZE/4 ay HR ile tedavi alan hastalarda nüks oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuş (65).

İzole INH dirençli hastalarda tedavi olarak 2 ay HRZES/1 ay HRZE/5 ay HRE olarak planlanan tedavide 5 ay HRE kısmında ilaç kullanımının günlük, haftada 2 gün ve haftada 3 gün kullanılması ile ilgili tedavi sonucuna bakıldığında idame döneminde günlük alınan tedavide başarı oranı daha yüksek izlenmiş (67). İzole INH dirençli hastaların tedavisine kinolon eklenmesinin tedavi sonucuna etkisi araştırıldığında ise 6 ay ve daha fazla süre HRZE alan hastalarda tedaviye kinolon eklenmesinde tedavi başarısında anlamlı fark bulunmuş ancak mortalite ve nüks açısından benzer sonuçlar elde edilmiş. Yine aynı meta-analizde 6 aydan uzun HRZE alan hastalar ile 6 ay HRZE alan hastalar arasında tedavi başarısı açısından fark bulunmamış (68).

Literatürde 2001-2005 yılları arasında izole INH direnci olan akciğer tüberkülozlu hastaların tedavi sonuçlarıyla ilgili yapılan bir başka çalışmada 2 ay HRZE/10 ay RE, 2 ay HRZE/7 ay RE ve 2 ay HRZE/4 ay REZ tedavisi alan üç hasta grubu karşılaştırılmış. Hastaların tedavi başarılarında anlamlı farklılık izlenmemiş. Ancak 2 ay HRZE/4 ay REZ tedavisi alan hastalarda tedavi esnasında yeni ilaç direnci gelişmesi, kültür negatifleşmesi daha uzama daha sık izlenmiş (69).

2020 yılında yayınlanan bir retrospektif çalışmada Avustralya'da 2000-2017 yılları arasında izole INH direnci olan hastaların farklı tedavi rejimleri ile tedavi yanıtları karşılaştırılmış. Tedavi süreleri 6-9 ay arası, 9-12 ay arası ve 12 aydan uzun olarak üç gruba ayrılmış. Tedavi rejimi olarak da sadece birinci sıra antitüberküloz ilaçlar kullanan hastalar ile tedavisine kinolon grubu ilaç eklenen hastaların tedavi sonuçları karşılaştırılmış. Toplamda 198 hasta ile yapılan bu çalışmada hastaların tedavi başarısı arasında anlamlı fark izlenmemiş (70). 2007-2017 yılları arasında Kanada'da tanı alan izole INH dirençli hastaların tedavi rejimine kinolon grubu ilaç eklenmesi ile ilgili yapılan çalışmada kinolon eklenen grup ile kinolon eklenmeyen grup arasında tedavi başarısı, nüks ve ilerleyen dönemde ilaç direnci gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamış. Ancak 6 aydan uzun süre PZA alan hastalarda hepatotoksisite için riskinde artış görülmüş (71). İngiltere'de 2009-2013 yılları arasında yapılan başka bir çalışmada ise yine izole INH dirençli hastalarda tedaviye kinolon grubu eklenmesinin tedavi sonucuna etkisi araştırılmış. Tedaviye kinolon eklenen hastalar ve eklenmeyen hastalar arasında tedavi başarısı benzer olarak saptanmış. Ancak günlük ilaç tedavisi ve haftada üç gün ilaç tedavisi karşılaştırıldığında günlük verilen tedavinin başarısı anlamlı olarak daha yüksek görülmüş (72). 2016 yılında yapılan İzole INH dirençli hastaların tedavisine kinolon eklenmesinin tedavi sonucu ve nüks oranına etkisine bakılan başka bir çalışmada tedavisine kinolon eklenen hastalarda tedavi başarısı oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmış. Nüks oranına bakıldığında ise tedavisine kinolon eklenmeyen grupta nüks oranı daha yüksek saptanmış ama anlamlı fark görülmemiş (73).

Ülkemizde 2003 yılından itibaren izole INH direnci saptanan hastalara 2 ay HRZE ve 7 ay HRE şeklinde toplam 9 ay tedavi önerilmektedir (5). DSÖ'nün önerisi ise izole INH direnci saptanan hastalarda tedaviye kinolon eklenmesiyle 6 ay (H)RZE-LFX şeklinde tedavidir (4). Birinci seçenek ilaçlar ile 9 aylık tedavi verilen hastalarda tedavi başarısı yüksektir. Ülkemizde, DSÖ'nün önerdiği gibi kinolonlar izole INH dirençli hastalarda kullanılmamaktadır. ÇİD-TB olan hastaların tedavisinin ana ilaçlarından biri kinolonlardır. Bu nedenle kinolonlara karşı direnç gelişmesini önlemek gereklidir.

Çalışmamızda ikinci seçenek ilaçlarla tedavi alan 19 hastanın dosyalarını incelediğimizde bu hastaların başta hepatotoksisite olmak üzere pek çok ilaç yan etkileri nedeniyle bu tedavi rejimini aldığını saptadık. Birinci seçenek ilaçlarla 9 aydan uzun süre tedavi alan 19 hastanın da tedavi uzatılma nedenini bulmak için hastaların dosyaları ayrıntılı incelendi. Bu hastalarda kemik tüberkülozu, santral sinir sistemi tutulumu, miliyer

tüberküloz ve lenf nodu tüberkülozu olduğunu gördük. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberinde miliyer tüberküloz ve lenf nodu tüberkülozunda tedavi uzatılmaması önerilmemektedir. Ancak lenf nodu tüberkülozu tanısı alan ve tedavisi uzatılan hastalarda semptomlarda uzama olması nedeniyle klinisyen kararıyla tedavinin uzatıldığını saptadık.

Çalışmamızın limitasyonları retrospektif bir vaka-kontrol çalışması olarak kurgulandığı için geçmiş tarihlerdeki hastaların verilerine ulaşılmasında kayıplar yaşanmasıdır. Çalışmanın güçlü yanlarına bakacak olursak bu çalışmaya dahil edilen vakalar Türkiye'deki tüberküloz için dört hastaneden biri olan Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı alan vakalardan seçilmiştir. Hem referans hastane olması hem de Türkiye'deki tüberküloz vakalarının yaklaşık %30'unun İstanbul'da olmasından dolayı tedavi sonuçları ile literatüre katkısı olacak bir çalışmadır.

6.SONUÇ

Çalışmamız izole INH dirençli akciğer tüberkülozu olan hastaların hem de ilaç direnci olmayan akciğer tüberkülozlu hastalarının çoğunun erkek olduğunu, 18-35 ve 51-65 yaş aralığında olduğunu göstermiştir. İzole INH direnci gelişimi açısından yabancı uyruklu olmanın riski faktörü olabileceği düşünüldü. Ülkemizde izole INH dirençli akciğer tüberkülozu olan hastalara uygulanan tedavi rejimi ile tedavi başarısı oranımız yüksektir. Tedaviye kinolon grubu ilaç eklenmemesi kültür konversiyon zamanlarında uzamaya neden olmamıştır. Yine bu hastalarda tedavi sonrası takiplerde nüks oranlarında belirgin artış izlenmemektedir.

Bu çalışmayla elde edilen sonuçlar ile izole INH dirençli akciğer tüberkülozlu olgularda ülkemizde uygulanan tedavinin yeterli olduğu saptandı. Bu sayede ileri dönemde eklenebilecek yeni ilaç dirençlerine karşı ana ilaçlarımızdan olan kinolon grubu ilaçlara direnç gelişiminin önüne geçilebileceğini düşündürmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2022.* Geneva, 2022.

2. *Tüberkülozun tarihçesi, ülkemiz ve dünyadaki durumu.* Erkan, M.Levent. 13; 291-295, Samsun : O.M.Ü. Tıp dergisi, 1996.

3. *Dünyada tüberkülozun tarihçesi.* Barış, Y. İzettin. 3(3): 338-340, Ankara : Toraks Dergisi, 2002.

4. World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module:4 Drug-resistant Tuberculosis Treatment 2022 Update.* Geneva : World Health Organization, 2022.

5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi.* Ankara, 2019.

6. Daniel, Thomas M. *Captain of the death; The story of tuberculosis.* London : BOYE6, 1999.

7. *History of tuberculosis.* Herzog, H. 65:5-15, Basel : Respiration, 1998.

8. Dormandy, Thomas. *White Death: A History of Tuberculosis.* Fleckney, İngiltere : Hambledon Continuum, 1998.

9. *T.C.Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü- Tüberküloz Daire Başkanlığı.* [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 13 Nisan 2023.] https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz-baskanligimiz/tarihte.html.

10. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Türkiye'de Verem Savaş 2020 Raporu.* Ankara, 2021.

11. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı .* Ankara, 2022.

12. Murray, P.R., ve diğerleri. *Manual of Clinical Microbiology.* Washington DC : ASM Press, 1995. s. 400-437.

13. Çavuşoğlu, Cengiz. *Mycobacterium Tuberculosis'de Moleküler Antibiyotik Duyarlılık Test Yöntemleri, 21.yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı.* Samsun : Ofset Basım, 2003. s. 367.

14. Bilgehan, Hakkı. *Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları.* İzmir : Barış Yayınları, 2000.

15. Koneman, Elmer W., ve diğerleri. *In Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* Philadelphia : Lippincott, 1997. s. 893-946.

16. Iseman, Michael D. *Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu.* [çev.] Şeref Özkara. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 2002. s. 63-96.

17. Kılıçarslan, Zeki. 22.Bölüm Tüberküloz. [kitap yaz.] Orhan Arseven. *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları.* İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri, 2015, s. 187-197.

18. Riley, Richard L. Disease Transmission and Contagion Control. *American Review of Respiratory Disease.* 1982, 125 : 16-9.

19. Kumar, Vinay, Abbas, Abul K. ve Aster, Jon C. *Robbins Temel Patoloji.* [çev.] Sıtkı Tuzlalı, Mine Güllüoğlu ve Uğur Çevikbaş. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevi, 2014. s. 459-515.

20. Kaufmann, Stefan H.E., ve diğerleri. Mycobacterium Tuberculosis and Host Response. *Journal of Experimental Medicine.* 2005, 201(11): 1693–1697.

21. *Is Passive Diagnosis Enough? The İmpact of Subclinical Disease on Diagnostic Strategies for Tuberculosis.* Dowdy, David W., Basu, Sanjay ve Andrews, Jason R. ; 187; 543-51, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013.

22. *Cross-sectional Studies of Tuberculosis Prevalance in Cambodia Between 2002-2011.* Mao, Tan Eang, ve diğerleri. 92:573-81 : Bull World Health Organ, 2014.

23. *Tuberculosis, Case-findings and Chemotheraphy. Questions and Answers.* K., Toman. Geneva : World Health Organization, 1979.

24. *Tuberculosis Pleural Effisuons; Advances and Controversies.* Vorster, Morne Johan, ve diğerleri. 7:981-91, Journal of Thoracic Disease, 2015.

25. *Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a Microbiological Laboratory.* El Khechine, A. ve Drancourt, M. 41(10), Medicine et Maladies Infectieuses, 2011, s. 509-517.

26. *Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines:Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children.* Lewinshon, David M., ve diğerleri. 64:e1–e33, Clinical Infectious Diseases, 2017.

27. World Health Organization. *Commercial Serodiagnostic Tests for Diagnosis of Tuberculosis. Policy Statement, 2011,* WHO/HTM/TB, 2011.

28. *The Use of Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay (LF-LAM) for the Diagnoses and Screening of Active Tuberculosis in People Living With HIV: Policy Guidence. WHO, 2015.* World Health Organization. WHO/HTM/TB, 2015.

29. Public Health Agency of Canada. Diagnosis of Latent Tuberculosis İnfection. *Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition.* 2014.

30. World Health Organization. *Guidelines for Treatment of Drug-susceptible Tuberculosis and Patient Care, 2017 update.* 2017. 978-92-4-155000-0.

31. *The Early Bactericidal Activity of Drugs in Patients With Pulmonary Tuberculosis.* Jindani, Amina, ve diğerleri, American Review of Respiratory Disease, 1980. 121: 939-49.

32. *Mechanisms of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis: Update 2015.* Y., Zhang ve W., Yew W. 19:1276-89, The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2015.

33. *The Association Between Sterilizing Activity and Drug Distribution into Tuberculosis Lesions.* Prideaux, Brendan, ve diğerleri. 21:1223-7 : Nature Medicine, 2015.

34. *The Action of Antituberculosis Drugs in Short-course Chemothreaphy.* Mitchison, D.A.,Tubercle, 1985. 66:219-25.

35. *Eliminating The Category II Retreatment Regimen From National Tuberculosis Programme Guidelines: The Georgian Experience.* Furin, Jennifer, ve diğerleri, Bull World Health Organ, 2012. 90:63–6.

36. *Assessment of New Sterilizing Drugs for Treating Pulmonary Tuberculosis by Culture at 2 Months.* Mitchison, Daniel A. 147:1062–3, American Review of Respiratory Disease, 2003.

37. *Handbook for The Use of Digital Technologies to Support Tuberculosis Medication Adherence.* World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 2017.

38. *Adverse Effects of Antituberculosis Drugs.* D.J., Girling. 23:56-74, Drugs, 1982.

39. A., Harries. *Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring : questions and answers.* WHO/HTM/TB/2004.334, 2004. s. 152-158.

40. *Treatment of Tuberculosis.* American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America. 167:603-62, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003.

41. D.E., Snider. Pyridoxine Supplementation During Isoniazid Therapy. *Tubercle.* 1980, 61:191-196.

42. P., Nahid, S.E., Dorman ve N., Alipanah. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinic Infectious Disease.* 2016, 63:853-67.

43. J.J., Saukkonen, D.L., Cohn ve R.M., Jasmer. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2006, 174: 935-952.

44. B.M., Mayosi, M., Ntsekhe ve M., Smieja. Immunotherapy for Tuberculous Pericarditis. *New English Journal of Medicine.* 2014, 371:2534.

45. J.F., Schoeman, J.A., Laubscher ve L.E., Van Zyl. Effect of Corticosteroids on İntracranial Pressure, Computed Tomographic Finding, and Clinical Outcome in Young Children With Tuberculous Meningitis. *Pediatrics.* 1997, 99:226-31.

46. J.A., Critchley, ve diğerleri. Corticosteroids for Prevention of Mortality in People With Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet İnfectious Disease.* 2013, 13:223–37.

47. *Tuberculosis In The Pediatric Population of Houston.* J.R., Starke ve K.T., Taylor-Watts. 84:28-35, Texas : Pediatrics, 1989.

48. R.S., Malone, D.N., Fish ve D.M., Spiegel. The Effect of Hemodialysis on Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide and Ethambutol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1999, 159:1580-4.

49. T.P., Lin, J., Suo ve C.N., Lee. Short-course Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis in Pneumoconiotic Patients. *American Review of Respiratory Disease.* 1987, 136:808-10.

50. *Managing TB at District Level.* World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 1996.

51. World Health Organization. *Operational Handbooks on Tuberculosis Module:4 Drug-resistant Tuberculosis Treatment 2022 update.* Geneva : World Health Organization, 2022.

52. Centers for Disease Control and Prevention. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 11 Mayıs 2016.] http://www.cdc.gov/tb/ education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf.

53. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Türkiye Verem Savaş Raporu 2019.* Ankara, 2020.

54. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020.* Geneva : World Health Organization, 2020.

55. Karo, Basel, ve diğerleri. *Isoniazid (INH) Mono-resistance and Tuberculosis (TB) Treatment Success: Analysis of European Surveillance Data, 2002 to 2014.*: Euro Surveill, 24.03.2019.

56. Báez-Saldaña, Renata , ve diğerleri. *Isoniazid Mono-Resistant Tuberculosis: Impact on Treatment Outcome and Survival of Pulmonary Tuberculosis Patients in Southern Mexico 1995-2010,* Meksika : PubMed, PLos One, 28.12.2016.

57. World Health Organization . *Global Tuberculosis Report 2021.* Geneva : World Health Organization, 2021.

58. *Treatment Outcomes of Isoniazid-Resistant (Rifampicin Susceptible) Tuberculosis Patients in Uzbekistan, 2017–2018.* Sayfutdinov, Zayniddin, ve diğerleri. MDPI, 2021, İnternational Journal of Environmental Research and Public Health. 18, 2965..

59. *Prevalance of Drug-Resistant Tuberculosis in Sudan: A Systematic Rewiew and Meta-Analysis.* Hajissa, Khalid, ve diğerleri. Antibiotics, 2021. 10,932.

60. *Prevalence and Drug Resistance Pattern of Mycobacterium tuberculosis Isolated from Tuberculosis Patients in Basra, Iraq.* A.S. MOHAMMED, KHAIRALLAH , KHUDHAIR, GHOROB S. ve BEKHEET AL-RABEA, DHEYAA : Polish Journal of Microbiology, 2022. Vol. 71, No 2, 205–215.

61. *Prevalence of Antibiotic-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Bangladesh: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Kundu, Shoumik, Marzan, Mahfuza ve Gan, Siew Hua. Bangladeş : Antibiotics, 2020. 9,710.

62. *Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin- Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis inLima, Peru.* Villegas, Leonela, ve diğerleri. Peru, 2016, PLoS ONE, Cilt 11 (4). : e0152933.

63. *Prevalence, Risk Factors and Treatment Outcomes of Isoniazid Resistant TB in Bulawayo City, Zimbabwe: A Cohort Study.* Manyame-Murwira, Barbara, ve diğerleri. Zimbabwe, 09.12.2021, HHS Public Access. 14(8): 893–900.

64. *Isoniazid-monoresistant Tuberculosis in France: Risk Factors, Treatment Outcomes and Adverse Events.* Bachir, Marwa, ve diğerleri: International Journal of Infectious Diseases, 2021. 107, 86-91.

65. *Treatment of Isoniazid-resistant Tuberculosis With First-line Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis.* Gegia, Medea, ve diğerleri. 17; 223-34 : Lancet Infectious Disease, 2017.

66. *Comparison of Different Regimens With or Without Fluoroquinolone in Isoniazid-resistant Tuberculosis: A Multicenter Cohort Study.* Min, Jinsoo, ve diğerleri. Güney Kore : PLos ONE, 2022.

67. *Standardized Treatment of Active Tuberculosis in Patients with Previous Treatment and/or with Mono-resistance to Isoniazid: A Systematic Review and Meta-analysis.* Menzies, Dick, ve diğerleri. PLos ONE, 2009. 6(9): e1000150.

68. *Comparison of Different Treatments for Isoniazid-resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-analysis.* Fregonese, Federica, ve diğerleri. Lancet Respiratory Medicine, 2018. ; 6(4): 265–275..

69. *Treatment of Isoniazid-resistant Pulmonary Tuberculosis.* Hyung Kim, Yee, ve diğerleri. 2008, BMC Infectious Diseases.

70. *Management of Isoniazid-monoresistant Tuberculosis (Hr-TB) in Queensland, Australia: A Retrospective Case Series.* Wilson, Malcolm, ve diğerleri. Elsevier, 2020, Respiratory Medicine.

71. *Incidence, Treatment and Outcomes of Isoniazid Mono-resistant Mycobacterium Tuberculosis Infectons in Alberta, Canada from 2007-2017.* Edwards, Brett D., ve diğerleri. Alberta, Kanada, 2020, PLoS ONE. 15 (3): e0229691.

72. *Fluoroquinolones and Isoniazid-resistant Tuberculosis: Implications for the 2018 WHO Guidance.* Stagg, Helen R., ve diğerleri. Londra, 2019, European Respiratory Journal.

73. *Treatment Outcomes with Fluoroquinolone-Containing Regimens for Isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis.* Lee, Hyun, ve diğerleri. 1, 2016, American Society for Microbiology, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Cilt 60.

74. *Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection.* A Joint Statement of the American Thoracic Society(ATS) and Centers for Disease Control and Prevention(CDC). 161(4 Pt 2):S221-47, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000.

75. World Health Organization. *Latent TB Infection; Updated and Consolidated Guidelines for Programmatic Management.* 2018. WHO/CDS/TB/2018.4.