T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇOK İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ HASTALARININ TEDAVİ SONUÇLARI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Ayşenur İLKYAZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2025

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇOK İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ HASTALARININ TEDAVİ SONUÇLARI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Ayşenur İLKYAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mediha Gönenç ORTAKÖYLÜ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yalnızca mesleki bilgi ve deneyimlerini değil, aynı zamanda hekimliğe dair etik duruşunu, zarafetini ve özverisini de bana örnek olarak sunan; klinik yaklaşımı, bilimsel titizliği ve eğiticiliğiyle bakış açımı şekillendiren; tez sürecimin her aşamasında yol göstericiliğini, desteğini ve sabrını esirgemeyerek bu zorlu süreci benim için hem öğretici hem de ilham verici bir yolculuğa dönüştüren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye,

Asistanlık süreci boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren sayın dekanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, sayın başhekimimiz Prof. Dr. Nurettin Yiyit'e, sayın şeflerimiz; Prof. Dr. Sedat Altın'a, Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, Prof. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na, Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a, Prof. Dr. Halit Çınarka'ya, Prof. Dr. Mustafa Çörtük'e, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Prof. Dr. Seda Tural'a, Prof. Dr. Sinem Nedime Sökücü'ye, Doç. Dr. Şenay Aydın'a, Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Prof. Dr. Zehra Dilek Kanmaz'a, Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, Doç. Dr. Fatma Tokgöz Akyıl'a, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e, Doç.Dr. Demet Turan'a, Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur Chousein'e, Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Doç. Dr. Funda Seçik Arkın'a, Prof. Dr. Füsun Şahin'e, Doç. Dr. Didem Görgün Hattatoğlu'na,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın uzmanlarım Uzm. Dr. Özkan Devran'a, Uzm. Dr. Esra Akkütük Öngel'e, Uzm. Dr. Nazan Köylü İlkaya'ya, Uzm. Dr. Ayşe Yeter'e, Uzm. Dr. Şule Gül'e, Uzm. Dr. Sariha Buyukluoğlu'na, Uzm. Dr. Binnaz Zeynep Yıldırım'a, Uzm. Dr. Nurdan Kalkan'a, Uzm. Dr. Nurdan Şimşek Veske'ye, Uzm. Dr. Ayşegül Erinç'e, Uzm. Dr. Tuğba Mandal Zirek'e, Uzm. Dr. Selma Altun'a, Uzm. Dr. Yasemin Özel'e, Uzm. Dr. Hüseyin Cem Tigin'e, Uzm. Dr. Kaan Kara'ya, Uzm. Dr. Barış Açıkmeşe'ye, Uzm. Dr. Çağla Koç'a, Uzm. Dr. Banu Kahriman'a, Uzm. Dr. Umut İlhan'a, Uzm. Dr. Ebru Özdemir Bek'e, Uzm. Dr. Hüseyin Yunus Doğan'a, Uzm. Dr. Furkan Atasever'e, Uzm. Dr. Cihan Aydın'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşarak hem mesleki hem de kişisel anlamda

gelişimime katkı sağlayan, aynı zamanda mutlu bir çalışma ortamı sunan kliniğimizin kıymetli hekimleri Doç. Dr. Işıl Kibar Akıllı'ya, Uzm. Dr. Belma Akbaba Bağcı'ya, Uzm. Dr. Zehra Büşra Özbolat'a, Uzm. Dr. Gülcan Yeşilmen'e, Uzm. Dr. Evin Demirkol'a, Uzm. Dr. Hülya Abalı'ya,

5. Klinikte birlikte uyum içinde çalıştığım, beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Tuğçe Özen Adıgüzel, Uzm. Dr. Aslı Biçen, Uzm. Dr. Betül Kınık ve çok sevdiğim çalışma arkadaşlarım Dr. Kadriye Nazlı Kara Gül, Furkan Doğan, Kardelen Karaca, Can Yüksel, Mohamed Faiez Ayoubi ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım ve uyum içinde çalıştığımız tüm 5. Klinik hemşire, sekreter, personellerine, sorumlu hemşirelerimiz Sevinç Kırdök ve Elif Söylemez'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, yoğun çalışma temposunu dayanılır kılan destekleri, samimiyetleri ve bitmeyen enerjileriyle her zaman yanımda olduklarını hissettiren değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Nihan Kurt Gürer, Uzm. Dr. Neval Alagöz, Uzm. Dr. Gülnihal Sebiha Darçın, Uzm. Dr. Gizem Nur Akbalık'a ve çok sevgili eşkıdemlerim Dr. Efecan Haskan ve Dr. Çetin Yakışık'a,

Hayatım boyunca en büyük güç kaynağım olan, sevgilerini her daim yanımda hissettiğim, attığım her adımda fedakârlıkları ve emekleriyle bana yol açan canım aileme; bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan annem Keziban İlkyaz'a, her zaman güven veren duruşuyla destek olan babam Osman İlkyaz'a, her koşulda yanımda olan sevgili kardeşlerim Okan İlkyaz, Onur Hakan İlkyaz, Sinem İlkyaz'a ve sadece tez sürecinin yoğunluğunda değil bütün hayatımda da tüm yorgunluğumu hafifleten, varlıklarıyla her günü güzelleştiren, neşeleri ve sevgileriyle bana en büyük mutluluk ve motivasyon kaynağı olan canım yeğenlerim Beren İlkyaz ve Osman Hakan İlkyaz'a

Saygı, sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşenur İLKYAZ /

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR vi
TABLO LİSTESİ viii
ŞEKİL LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Tüberküloz Tarihçesi 2
2.2. Tüberküloz Epidemiyolojisi 3
2.2.1 Dünyada TB Epidemiyolojisi 4
2.2.2 Türkiye'de TB Epidemiyolojisi 5
2.3. Mikobakteri Genel Özellikleri 6
2.4. Tüberkülozda Bulaşma 7
2.5. Patogenez 8
2.5.1. Birinci Evre: Bulaşma ve Başlangıç 8
2.5.2. İkinci Evre: Enfeksiyonun Gelişimi ve Yayılım 8
2.5.3. Üçüncü Evre: İmmün Yanıtın Oluşması 9
2.5.4. Dördüncü Evre: Latent Enfeksiyon veya Primer Hastalık 9
2.5.5. Beşinci Evre: Reaktivasyon ve Sekonder Hastalık 9
2.6. Tanı 10
2.6.1. Anamnez 10
2.6.2. Fizik Muayene 10

2.6.3. Radyolojik Değerlendirme 11
2.6.3.1. Akciğer Grafisi 11
2.6.3.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) 11
2.6.4. Mikrobiyolojik Tanı 11
2.6.4.1. Balgam Direkt Mikroskopisi 11
2.6.4.2. Kültür 12
2.6.5. Moleküler Tanı Yöntemleri 12
2.6.5.1. NAAT (Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri) 12
2.6.5.2. LPA (Line Probe Assay) 12
2.6.6. İmmünolojik Testler 12
2.6.6.1. Tüberkülin Deri Testi (TDT) 12
2.6.6.2. IGRA (İnterferon Gama Salınım Testleri) 13
2.6.7. Ek Tanı Yöntemleri 13
2.6.8. Tanı Yaklaşımı 14
2.7. Klinik 14
2.8. Olgu Tanımları 15
2.8.1. Önceki Tedavi Öyküsüne Göre Olgu Tanımları 15
2.8.2. Tutulum Yerine Göre Olgu Tanımları 16
2.8.3. Bakteriyolojik Duruma Göre Olgu Tanımları 17
2.9. TEDAVİ 17
2.9.1. Tedavi Prensipleri ve Rejimleri 17
2.9.2. Kullanılan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları 18
2.9.3. Dirençli TB ve İkinci Basamak İlaçlar 18
2.9.4. Tedaviye Uyumu ve Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) 19
2.9.5. Yan Etkiler ve İzlem 19
2.10. Tedavi Sonuçları 19

2.11. İlaca Dirençli Tüberküloz 21
2.11.1. Giriş ve Tarihçe 21
2.11.2. Direnç Tanımları 25
2.11.3. Direnç Gelişim Mekanizmaları 26
2.11.4. Tanı Yaklaşımı 29
2.11.5. Tedavi Yaklaşımı 29
2.11.6. Cerrahi Tedavi 32
2.12. END-TB Stratejisi 32
3.GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1. HASTA SEÇİMİ 34
3.1.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri 34
3.1.2.Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri 34
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 35
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 36
4.BULGULAR 37
5.TARTIŞMA 63
6.SINIRLILIKLAR 73
7.SONUÇ 74
8.KAYNAKÇA 75

KISALTMALAR

ADA: Adenozin Deaminaz

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

ALT: Alanin Aminotransferaz

AMK: Amikasin

ARB: Asidorezistan Basil

AST: Aspartat Aminotransferaz

BAL: Bronkoalveoler Lavaj

BCG: Bacillus Calmette–Guérin aşısı

BDQ: Bedakuilin

BFT: Böbrek Fonksiyon Testleri

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CBC: Complete Blood Count (Tam Kan Sayımı)

COVID: Coronavirus Hastalığı

CS: Sikloserin

ÇİD: Çok İlaca Dirençli Tüberküloz

DM: Diabetes Mellitus

DOTS: Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMB: Etambutol

EPTB: Ekstrapulmoner Tüberküloz

ETY: Etiyonamid

HT: Hipertansiyon

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)

IFN: İnterferon

IGRA: İnterferon Gamma Release Assay (İnterferon Gama Salınım Testi)

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

İNH: İzoniazid

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KLF: Klofazimin

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LEVO: Levofloksasin

LNZ: Linezolid

LPA: Line Probe Assay

LTBE: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube

MOKS: Moksifloksasin

MTB: Mycobacterium tuberculosis

NGS: Next Generation Sequencing (Yeni Nesil Dizileme)

OFL: Ofloksasin

Ön-YİD: Ön Yaygın İlaca Dirençli

PAS: Para-aminosalisilik asit

PPD: Purified Protein Derivative (Tüberkülin)

PZA: Pirazinamid

RD: Rifampisin Dirençli

RİF: Rifampisin

SM: Streptomisin

TB: Tüberküloz

TDT: Tüberkülin Deri Testi

VSD: Verem Savaş Dispanseri

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YİD: Yaygın İlaca Dirençli Tüberküloz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. TDT sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 2. Tedavi Sonuçları

Tablo 3. İlaçlara karşı mutasyon gelişen gen bölgeleri

Tablo 4. İlaçlar arasındaki çapraz direnç mekanizmaları

Tablo 5. DSÖ'ye göre ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaç grupları

Tablo 6. Hastaların tedavi sonuçlarına göre dağılımı

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 8. Tanı yılına göre hasta sayısının dağılımı

Tablo 9. Hastaların tedavi başlangıcındaki biyokimyasal değerleri

Tablo 10. Görülen yan etkilerin sıklığı

Tablo 11. İlaçların tedaviden çıkarılma oranları

Tablo 12. Tedavi sonucu ile hastaların demografik verileri, ek hastalıkları ve kullanılan tedaviler arasındaki ilişki

Tablo 13. Hastaların tanı anındaki direnç sonuçları ve tedavi sonucu ile ilişkisi

Tablo 14. Tedavide ilaçların kullanım oranları ve tedavi sonucuyla ilişkisi

Tablo 15. Yan etki görülmesi ile tüm değişkenler arasındaki ilişki

Tablo 16. Ölüm ile tüm değişkenler arasındaki ilişki

Tablo 17. Tedavi sonucu ile değişkenler arasındaki ilişkinin univariate lojistik regresyon analizi

Tablo 18. Tedavi sonucu ile değişkenler arasındaki ilişkinin multivariate lojistik regresyon analizi

Tablo 19. Ölüm ile ilişkili faktörlerin multivariate lojistik regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yıllara göre TB hasta sayısı grafiği

Şekil 2. Tüberkülozda patogenez algoritması

Şekil 3. Akış diyagramı

Şekil 4. Tedavi sonuçlarının grafik olarak dağılımı

Şekil 5. Tanı yılına göre hasta sayısının dağılım grafiği

Şekil 6. Yan etki dağılım grafiği

ÖZET

Giriş-Amaç: İlaca dirençli tüberküloz (DR-TB), küresel tüberküloz kontrolü açısından önemli bir tehdit oluşturmaya devam etmekte ve halk sağlığı açısından ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Bu çalışmanın amacı, hastanemizde tedavi edilen rifampisin dirençli (RD) ve çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) hastalarında tedavi sonuçlarını ve sonuçları etkileyen faktörleri değerlendirmektir.

Yöntem: Retrospektif kesitsel çalışmamızda, 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tedavi ve takip edilen 347 RD/ÇİD-TB hasta incelendi. Hastalar, Dünya Sağlık Örgütü (WHO 2021) ve ulusal tedavi kılavuzlarına uygun olarak, ilaç direnç testi sonuçları, eski tedavi hikayesi ve yan etki yönetimine göre bireyselleştirilmiş rejimlerle tedavi edildi. Hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, mikrobiyolojik takip sonuçları, ilaç direnç testleri, tedavi rejimleri kaydedildi ve tedavi sonucuyla ilişkileri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 347 hastada, ortalama yaş 34($\pm$15.62) olarak saptandı. 297 hasta (%85.6) başarıyla tedavi edildi (84 hastada (%24.2) kür, 213 hasta (%61.4) tedavi tamamlama). Tedavi sonucu olumsuz olan 50 hastanın 25'i (%7,2) tedaviyi terk etti, 22 hasta (%6,3) öldü, 3 hasta ise tedavi başarısızlığı idi. Tedavi sonucu başarılı olan 297 hasta ve olumsuz olan 50 hastanın özellikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yabancı uyruklu olmak (P=0,023), 65 yaş üzeri olmak (P=0,017) ve ilaç yan etkisi görülmesi (P=0,050) tedavi sonucunu etkileyen olumsuz faktörler olarak anlamlı bulundu. 65 yaş üstü olmak olumsuz tedavi sonucu riskini 3,62 kat arttırmaktayken, yabancı uyruklu olmak olumsuz tedavi sonucu riskini 2,53 kat arttırmaktadır. Tedavide amikasin kullanılması (P=0,001) ve kullanılan ilaç sayısının 5'ten fazla olması (P=0,045) tedavi başarısını arttıran faktörler olarak saptandı.

Sonuç: MDR-TB için uygulanan uzun süreli tedavi rejimi %85,6'lık tedavi başarısı ile oldukça etkili bulundu. Etkili tedavi protokolleri, hastaların yakın takibi, yan etkilerin erken tanınması ve kapsamlı hasta yönetimi başarılı sonuçlar elde edilmesini arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çok ilaca dirençli tüberküloz, Tedavi başarısı, Olumsuz tedavi sonucu

ABSTRACT

Introduction: Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) remains a major global health threat and continues to pose a serious challenge to tuberculosis control efforts worldwide. The aim of this study was to evaluate the treatment outcomes and the factors affecting these outcomes in patients with rifampicin-resistant (RR-TB) and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treated at our hospital.

Methods: In this retrospective cross-sectional study, a total of 347 RR/MDR-TB patients treated and followed up between January 1, 2015, and December 31, 2024, at the University of Health Sciences Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital were analyzed. Patients were treated with individualized regimens in accordance with the World Health Organization (WHO 2021) and national TB treatment guidelines, based on drug susceptibility testing results, previous treatment history, and adverse event management. Demographic data, comorbidities, microbiological results, drug resistance profiles, and treatment regimens were recorded, and their relationships with treatment outcomes were analyzed.

Results: The mean age of the 347 patients included in the study was 34 (±15.62) years. A total of 297 patients (85.6%) achieved successful treatment outcomes, including 84 (24.2%) cured and 213 (61.4%) who completed treatment. Among 50 patients (14.4%) with unfavorable outcomes, 25 (7.2%) were lost to follow-up, 22 (6.3%) died, and 3 (0.9%) experienced treatment failure. Comparison of patients with favorable and unfavorable outcomes revealed that foreign nationality ($p=0.023$), age over 65 years ($p=0.017$), and the occurrence of adverse drug reactions ($p=0.050$) were significantly associated with poorer outcomes. Being older than 65 years increased the risk of unfavorable outcomes by 3.62 times, and foreign nationality increased the risk by 2.53 times. Conversely, amikacin use ($p=0.001$) and receiving more than five drugs in the treatment regimen ($p=0.045$) were associated with higher treatment success rates.

Conclusion: The long-term treatment regimen applied for MDR-TB was found to be highly effective, with a treatment success rate of 85.6%. Effective treatment protocols, close patient monitoring, early recognition of adverse effects, and comprehensive patient management are key factors in achieving successful treatment outcomes.

Keywords: Multidrug resistance tuberculosis, Treatment success, Unfavorable treatment outcome

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB), başta Mycobacterium tuberculosis olmak üzere, M.tuberculosis kompleksine ait mikobakteriler tarafından oluşturulan bulaşıcı bir hastalıktır. Kompleks içinde yer alan M. africanum bazı Afrika ülkelerinde, M. bovis ise özellikle pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri yoluyla bulaşarak hastalık etkeni olabilir. Ancak dünya genelinde en yaygın etken M. tuberculosis'tir (1).

Hastalık esas olarak hava yoluyla bulaşır. Akciğer veya larinks tüberkülozu olan bireyler öksürme, hapşırma veya konuşma sırasında çevreye basil içeren damlacık çekirdekleri saçarlar. Bu partiküller saatlerce havada asılı kalabilir ve solunum yoluyla akciğerlere ulaşarak enfeksiyona neden olabilir. TB basilleri sıklıkla akciğerleri tutmakla birlikte; plevra, lenf nodları, meninksler, böbrekler, gastrointestinal sistem ve omurga gibi ekstrapulmoner organları da etkileyebilir (2).

Tüberküloz, genellikle sinsi bir seyir gösterir ve enfeksiyonun ardından uzun yıllar latent kalabilir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda aktif hastalık gelişebilir. TB, birey ve toplum sağlığı açısından önem taşıyan, ancak önlenebilir, tedavi edilebilir ve çoğu zaman tamamen iyileştirilebilir bir hastalıktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TÜBERKÜLOZ TARİHÇESİ

Tüberküloz (TB), insanlık tarihi boyunca varlığını sürdüren, bulaşıcı ve ölümcül bir hastalık olarak kayıtlara geçmiştir. Arkeolojik bulgular, hastalığın izlerinin M.Ö. 4000'li yıllara dayandığını ortaya koymuştur. Özellikle Antik Mısır'da mumyalar üzerinde yapılan incelemelerde omurgada tüberküloza özgü lezyonlar, Pott hastalığına işaret etmektedir (3). Mycobacterium cinsi bakterilerin yaklaşık 150 milyon yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilmekte olup, M. tuberculosis ile M. bovis'in ortak bir atadan evrimleştiği düşünülmektedir (4).

Tüberküloz, tarih boyunca farklı coğrafyalarda farklı isimlerle anılmıştır. Antik Yunan'da "phthisis", Roma'da "tabes", eski İbranice'de ise "schachepheth" olarak tanımlanan hastalık, özellikle 18. yüzyılda yaygın görülmesi nedeniyle "beyaz veba" olarak adlandırılmıştır. 19. yüzyılda bilim dünyasında "tüberküloz" terimi kullanılmaya başlanmışsa da halk arasında uzun süre "tüketici hastalık" adıyla bilinmiştir (3).

Hastalığın bulaşıcı niteliği 1865 yılında Fransız hekim Antoine Villemin tarafından ilk kez deneysel olarak gösterilmiştir. Villemin, TB'li bireylerden aldığı örneklerle tavşanlarda hastalık oluşturmuş ve böylece etkenin bulaşabilirliğini ortaya koymuştur. Ancak hastalığın etkeni olan Mycobacterium tuberculosis basili, 24 Mart 1882'de Alman mikrobiyolog Robert Koch tarafından tanımlanmıştır. Bu buluş, sadece tüberkülozun değil, modern mikrobiyolojinin de temel taşlarından biri olmuştur (3).

1895 yılında Wilhelm Röntgen'in X-ışınlarını keşfetmesiyle tüberküloz tanısında görüntüleme yöntemleri devreye girmiş; 1921 yılında ise Fransız bilim insanları Calmette ve Guérin'in geliştirdiği BCG aşısı, hastalığın önlenmesi açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur. Aşının yaygın uygulanması, özellikle çocuk yaş grubunda tüberküloz morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde azaltmıştır (3).

İlaç tedavisinin başlangıcı ise 1940'lı yıllara uzanır. 1943'te para-aminosalisilik asit (PAS), 1944'te streptomisin ve 1952'de izoniazid keşfedilmiştir. Bunu takiben, etambutol, pirazinamid ve 1960'larda rifampisinin geliştirilmesi ile birlikte etkili çoklu ilaç rejimleri oluşturulmuş ve tedavi süresi 6 aya kadar indirilebilmiştir (5). Önceleri 12-24 ay süren tedavi süreleri, bu ilaç kombinasyonları sayesinde hem kısalmış hem de kür oranlarında belirgin artış sağlanmıştır (6).

20. yüzyılın sonlarına doğru HIV/AIDS pandemisi ve antibiyotik direnci gibi yeni faktörler, TB kontrolünü güçleştirmiştir. Özellikle çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) ve yaygın ilaç dirençli TB (YİD-TB) gibi dirençli suşlar, tedavi başarısını tehdit eden ciddi sorunlara yol açmıştır. Yanlış tedavi uygulamaları, düzensiz ilaç kullanımı ve eksik dozlar, bu dirençli türlerin yayılmasına zemin hazırlamıştır (4).

Tüm bu gelişmeler üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1994 yılında küresel tüberküloz kontrolünü güçlendirmek amacıyla Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi'ni (DOTS) başlatmış; 2006 yılında "Stop TB" ve 2015'te "End TB" stratejileri ile bu mücadelenin kapsamını genişletmiştir (4).

Türkiye'de tüberkülozla mücadeleye yönelik ilk kurumsal adım, 1918'de İzmir'de kurulan Verem Savaş Derneği ile atılmıştır. 1930 tarihli Umumi Hıfzısıhha Kanunu ile TB bildirimi ve hasta izolasyonu yasal zorunluluk haline getirilmiştir. 1950'li yıllarda BCG aşı kampanyaları ve akciğer röntgen taramaları yaygınlaştırılmış, 1997 yılında hastanelerde başlatılan doğrudan gözetimli tedavi uygulaması 2006 yılında ülke geneline yayılmıştır (7).

Tüberküloz, geçmişten günümüze farklı biçimlerde adlandırılmış, değişen koşullara rağmen insan sağlığını tehdit etmeye devam eden ve ancak disiplinli bir mücadeleyle kontrol altına alınabilecek bulaşıcı bir hastalık olmayı sürdürmektedir.

2.2. TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Tüberkülozun (TB) epidemiyolojisi, enfeksiyonun görülme sıklığını, dağılımını, belirleyici faktörlerini ve zamansal eğilimlerini inceleyen bir halk sağlığı alanıdır. Bu kapsamda, tüberküloz insidansı (belirli bir zaman diliminde yeni ortaya

çıkan olgu sayısı) ve prevalansı (belirli bir anda mevcut olguların toplamı) temel epidemiyolojik göstergeler olarak kullanılmaktadır (4).

2.2.1 Dünyada TB Epidemiyolojisi

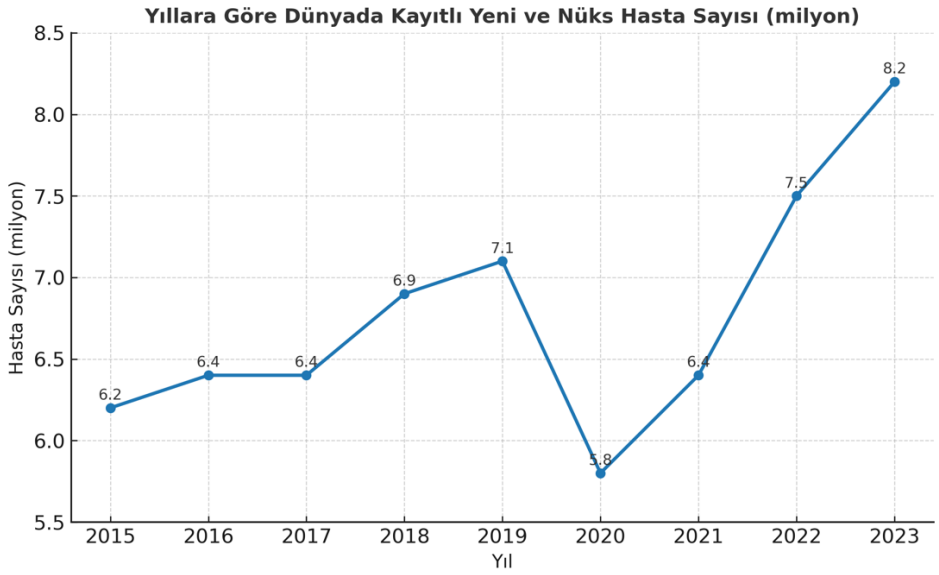
Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu, günümüzde hala küresel bir halk sağlığı sorunu olma niteliğini sürdürmektedir. 2023 yılında dünya genelinde toplam TB vaka sayısı 10,8 milyon (95% güven aralığı: 10,1–11,7 milyon) olarak tahmin edilmiştir. Bu rakam, 2022 yılına göre hafif bir artışı yansıtmakta olup, bu artışın önemli ölçüde küresel nüfus büyümesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (8) (Şekil.1).

2023 yılı TB insidans hızı, 100.000 kişi başına 134 (95% GA: 125–145) olarak belirlenmiştir. Küresel TB vakalarının %87'si yüksek hastalık yüküne sahip 30 ülkede bildirilmiştir. Vakaların %56'sı ise sadece beş ülkede yoğunlaşmıştır: Hindistan (%26), Endonezya (%10), Çin (%6,8), Filipinler (%6,8) ve Pakistan (%6,3) (8).

Aynı yıl TB gelişen bireylerin %55'i erkek, %33'ü kadın, %12'si ise çocuk veya ergenlerden oluşmuştur. HIV-negatif bireylerde TB'ye bağlı ölüm sayısı 1,09 milyon; HIV-pozitif bireylerde ise 161.000 olarak bildirilmiştir. 2023 toplam ölüm sayısı 1,25 milyon ile pandemiden önceki seviyelerin (2019: 1,34 milyon) altına gerilemiştir (8).

İlaca dirençli tüberküloz (ÇİD/RD-TB) halen ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. 2023 yılında MDR/RR-TB tanısı alan ve tedavi edilen birey sayısı 175.923 olup, bu rakam, aynı yıl bu formu geliştirdiği tahmin edilen 400.000 kişinin %44'ünü oluşturmaktadır. ÇİD/RD-TB'de tedavi başarı oranı %68'e ulaşmışken, ilaç duyarlı TB olgularında başarı oranı %88 olarak korunmuştur (8).

Şekil 1. Yıllara göre TB hasta sayısı grafiği



2.2.2 Türkiye'de TB Epidemiyolojisi

Türkiye'de tüberküloz izlem sistemi, 2005 yılına kadar toplu istatistiksel bildirimle yürütülmekteyken, 2006 yılında bireysel hasta kayıt sistemine geçilmiştir. Bu sistemin devreye alınmasıyla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Türkiye'yi Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi'ni (DOTS) uygulayan ülkeler arasında kabul etmiştir (9).

2018 yılı itibarıyla Türkiye'nin tahmini TB insidans hızı yüz binde 16, tahmini mortalite hızı ise yüz binde 0,51 olarak raporlanmıştır. Yeni ve nüks olgular arasında tedavi başarı oranı %86 iken, önceden tedavi görmüş bireylerde bu oran %58 olarak bildirilmiştir (9).

Çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) açısından Türkiye, DSÖ tarafından yüksek hastalık yüküne sahip 30 ülke arasında yer almamaktadır. Ancak, yeni TB olgularında ÇİD/RD TB oranı %3–5,9 arasında; önceden tedavi görmüş olgularda ise %6–11 arasında değişmektedir (9).

Türkiye'de HIV ile ilişkili TB prevalansı düşük olmakla birlikte (2023 verilerine göre %0–4,9), ÇİD/RD-TB takibi ve tedavisi açısından izleme çalışmaları

devam etmektedir. Tüberküloz hastalığının kontrol altına alınması için VSD'ler aracılığıyla kayıtlı hasta verileri üzerinden izlem sürdürülmekte ve yıllık raporlarla sağlık politikalarının yönlendirilmesi sağlanmaktadır (9).

2.3. MİKOBAKTERİ GENEL ÖZELLİKLERİ

Tüberküloz hastalığının etkeni, Mycobacterium tuberculosis'tir. Bu basil; M. bovis, M. africanum, M. microti, M. canettii gibi türlerle birlikte M. tuberculosis kompleksinde yer alır. Söz konusu kompleks, Actinomycetales takımı içerisinde bulunan ve Mycobacteriaceae ailesine ait olan Mycobacterium cinsine dâhildir (4).

M. tuberculosis, 0,2–0,6 mikron çapında ve 1–4 mikron uzunluğunda, çubuk şeklinde, zorunlu aerob, hareketsiz ve spor oluşturmayan bir mikroorganizmadır. Hücre duvarı, diğer bakterilerden farklı olarak yüksek oranda lipid içermektedir. Bu yapı, bakterinin aside dirençli (ARB) boyanmasını sağlayarak tanısal bir özellik kazanmasına neden olur. Ziehl-Neelsen yöntemi ile yapılan boyamada, karbol fuksin mikolik asitlerle kompleks oluşturarak aside ve alkole karşı dirençli hale gelir (3).

Hücre duvarı yapısı dıştan içe doğru üç temel tabakadan oluşur: mikolik asit, arabinogalaktan ve peptidoglikan. Mikolik asit, uzun zincirli dallı yağ asitlerinden oluşur ve hücre duvarının geçirgenliğini azaltarak boya maddeleri ile birçok antibiyotiğin girişine engel olur. Arabinogalaktan tabakası, mikolik asidi peptidoglikanla bağlayan bir polisakkarit köprü işlevi görür. Peptidoglikan ise hücre şeklinin korunmasını ve yapısal bütünlüğün sağlanmasını mümkün kılar. Hücre duvarının sağlam ve lipofilik yapısı, bakterinin çevresel koşullara karşı dayanıklılığını artırır ve patojenitesine katkı sağlar (3).

M. tuberculosis, yavaş üreyen bir basildir ve ikiye bölünme süresi yaklaşık 18–24 saattir. Standart katı kültür ortamlarında koloni oluşumu haftalar sürebilirken, otomatize sıvı kültür sistemlerinde bu süre 10–15 güne kadar indirilebilmektedir. Yavaş çoğalmasının temel nedenlerinden biri, lipidden zengin hücre duvarının metabolik alışverişi sınırlandırmasıdır u(4).

Basilin bulaşma yolu solunumdur. Enfekte bireylerin öksürme, hapşırma veya konuşma sırasında çevreye saçtığı 1–5 mikron çapındaki damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu ile enfeksiyon başlar. Bu partiküller doğrudan alveollere ulaşarak enfeksiyona neden olabilir. Bulaş riski; hastanın ARB pozitifliği, kavitasyon varlığı, tedavi durumu ve temas süresi gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (3).

2.4. TÜBERKÜLOZDA BULAŞMA

Tüberküloz, başta akciğer olmak üzere solunum sistemini tutan aktif olgular aracılığıyla hava yoluyla bulaşan bir enfeksiyon hastalığıdır. Bulaşma, esas olarak Mycobacterium tuberculosis içeren damlacık çekirdeklerinin solunmasıyla gerçekleşir. Bu çekirdekler, enfekte bireyin öksürme, hapşırma, konuşma veya şarkı söyleme gibi aktiviteleri sırasında havaya yayılır ve içerdiği basillerin bir kısmı saatlerce havada asılı kalabilir. Bu nedenle özellikle kapalı ve havalandırması zayıf ortamlarda uzun süreli temas, bulaşma riskini artırmaktadır (8).

Damlacık çekirdekleri genellikle 1–5 mikrometre çapındadır ve içlerinde 1–3 basil taşıyabilirler. Bu partiküller, üst solunum yolları savunma sistemlerini aşarak doğrudan alveollere ulaşabilir. Alveollere ulaşan basiller burada fagositik hücreler tarafından tutulur, ancak yok edilemedikleri durumda latent TB enfeksiyonu (LTBI) gelişir. Bu kişiler klinik olarak hasta değildir, bulaştırıcı da değildir ancak yaşam boyu yaklaşık %10 oranında aktif TB hastalığına ilerleme riski taşırlar. Bu risk, enfeksiyonun alındığı ilk iki yıl içinde daha yüksektir (4).

TB'nin bulaşıcılığı hastanın mikroskobik pozitifliği ve klinik durumuna bağlıdır. En bulaştırıcı olgular; bakteriyoskopide aside dirençli basil (ARB) pozitif**,** kaviteli akciğer tutulumu olanlar ve larinks tüberkülozlu hastalardır. Bunun yanında balgam çıkaran ve tedavi edilmemiş olguların da toplumda bulaşma zincirinin devamında önemli rolü vardır. Modern antitüberküloz tedavi başlanmasının ardından bulaştırıcılığın çoğu vakada 2–3 hafta içinde belirgin biçimde azaldığı gösterilmiştir (10).

Bulaşma riski, sadece kaynak hastaya değil, aynı zamanda temaslı bireyin bağışıklık durumuna, maruz kalma süresine ve ortam koşullarına da bağlıdır. HIV

enfeksiyonu, immünsüpresyon, çocukluk çağı, malnütrisyon gibi durumlar, enfeksiyon gelişme riskini artırır. Ayrıca, sağlık çalışanları, cezaevi ve huzurevi gibi kapalı kurumsal ortamlarda yaşayan bireyler de artmış bulaşma riski altındadır (11).

Tüberkülozun bulaşmasının engellenmesi, erken tanı ve tedavinin yanı sıra ventilasyonun sağlanması, solunum hijyeninin öğretilmesi ve izolasyon önlemlerinin uygulanması ile mümkündür. Ayrıca temaslı taraması ve gerektiğinde koruyucu tedavi verilmesi, enfeksiyon zincirinin kırılması açısından hayati öneme sahiptir.

2.5. PATOGENEZ

Tüberkülozun patogenezinde, hastalık etkeni Mycobacterium tuberculosis'in konağa ulaşmasıyla başlayan ve hastalığın gelişimine kadar uzanan süreç beş ana evrede incelenebilir (12)(13) (Şekil.2).

2.5.1. Birinci Evre: Bulaşma ve Başlangıç

Basil içeren damlacık çekirdekleri, tüberkülozlu hastaların öksürme, hapşırma veya konuşması sırasında havaya saçılır. Bu çekirdekler 1–5 mikron çapındadır ve uzun süre havada asılı kalabilir. Solunum yoluyla alınan damlacık çekirdekleri, terminal bronşiolleri geçerek alveollere ulaşır. Burada alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilirler (14).

2.5.2. İkinci Evre: Enfeksiyonun Gelişimi ve Yayılım

Fagosite edilen basillerin bir kısmı makrofajlar içinde canlılığını korur. Bu hücreler içinde çoğalan basiller, makrofajları parçalayarak çevre dokulara yayılır. Bu sırada kemokinlerin etkisiyle bölgeye monositler ve T lenfositleri gelir. Granülom oluşumunun temeli bu süreçte atılır. Bazı basiller ise lenfatik sistem aracılığıyla bölgesel lenf nodlarına ve oradan hematojen yolla diğer organlara yayılabilir (12,13).

2.5.3. Üçüncü Evre: İmmün Yanıtın Oluşması

İnhalasyon sonrası genellikle 2–8 hafta içinde konak, hücresel bağışıklık yanıtı geliştirir. Dendritik hücreler aracılığıyla sunulan antijenler sonucunda $CD4^+$ T hücreleri aktive olur. Salgılanan IFN-γ sayesinde makrofajlar aktifleşir, granülomlar olgunlaşır ve enfeksiyon sınırlandırılır. Bu süreçte TDT ve IGRA gibi testler pozitif hale gelir (13,14).

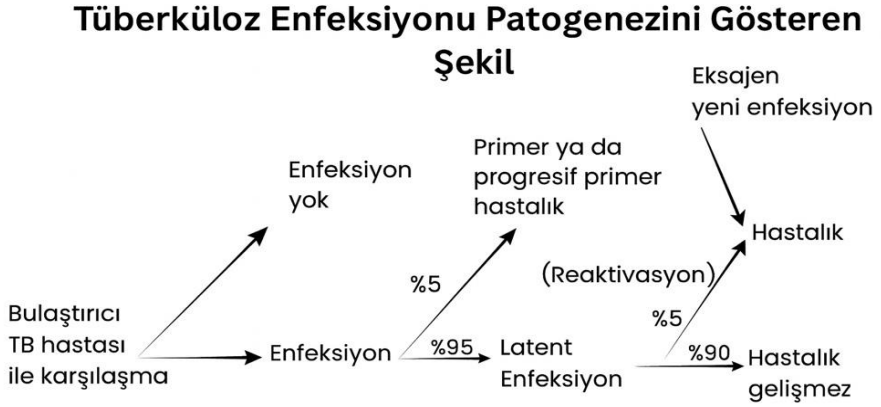
2.5.4. Dördüncü Evre: Latent Enfeksiyon veya Primer Hastalık

Konak bağışıklığı yeterliyse enfeksiyon granülom içinde sınırlanır ve basil dormant hale geçer. Bu duruma latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) denir. Ancak bağışıklık yetersizse, kazeöz nekroz gelişir ve primer tüberküloz tablosu oluşur. Özellikle çocuklarda ve immünsüprese bireylerde primer hastalığa ilerleme riski yüksektir (8)(14).

2.5.5. Beşinci Evre: Reaktivasyon ve Sekonder Hastalık

Latent enfeksiyon, yıllar sonra bağışıklık sisteminin baskılanmasıyla tekrar aktif hale geçebilir. Bu durumda granülomun merkezindeki kazeöz doku eriyerek kavite oluşur. Hücre dışı çoğalma başlar ve basil tekrar hava yollarına yayılarak bulaştırıcılığı artırır. Sekonder tüberküloz, genellikle akciğerlerin üst loblarında lokalize olur ve erişkinlerde en sık görülen formdur (12)(15).

Şekil 2. Tüberkülozda patogenez algoritması



2.6. TANI

Tüberküloz (TB) tanısı; hastalığın bulaşıcı ve toplum sağlığı açısından önemli bir enfeksiyon olması nedeniyle, hızlı ve doğru bir şekilde konulmalıdır. Tanı süreci, klinik bulgular, radyolojik görüntüleme, mikrobiyolojik incelemeler, moleküler testler ve immünolojik yöntemlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Her yöntemin duyarlılığı, özgüllüğü ve tanıdaki yeri farklı olmakla birlikte, özellikle bulaştırıcılığı yüksek olguların hızlıca tespit edilmesi ve tedaviye başlanması halk sağlığı açısından büyük önem taşır (8).

2.6.1. Anamnez

Tüberküloz tanısının ilk adımı, kapsamlı bir anamnez alınmasıdır. Hastalığın tipik semptomları arasında iki haftadan uzun süren inatçı öksürük, balgam çıkarma, hemoptizi, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik ve düşük dereceli ateş yer alır. Ayrıca hastanın sosyoekonomik durumu, yaşadığı çevre, yakın zamanda TB tanısı almış biriyle teması, endemik bölgelerde bulunma öyküsü, geçmişte TB tanısı alıp almadığı ve tedaviye uyum gibi faktörler de sorgulanmalıdır. HIV enfeksiyonu, immünsüpresyon, diyabet, malnütrisyon ve alkol kullanımı gibi bağışıklığı zayıflatan durumlar da TB açısından risk faktörleri arasında yer alır (16).

2.6.2. Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları çoğu zaman spesifik değildir, ancak hastalığın yaygınlığına ve evresine göre bazı ipuçları verebilir. Akciğer oskültasyonunda bazen krepitan raller, ronküs veya lokalize solunum seslerinde azalma saptanabilir. İleri evrelerde apikal retraksiyon, torasik asimetri, parmaklarda çomaklaşma gibi bulgular da görülebilir. Ekstrapulmoner tutulumlarda ise, örneğin servikal ya da supraklaviküler bölgede lenfadenopati, plevral sıvıya bağlı matite ya da batında assit gibi sistemik bulgulara rastlanabilir (16).

2.6.3. Radyolojik Değerlendirme

2.6.3.1. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi, özellikle pulmoner TB şüphesinde ilk başvurulan görüntüleme yöntemidir. Primer TB olgularında sıklıkla orta ve alt zon tutulumu, hiler ve mediastinal lenfadenopati, plevral efüzyon ve Ghon kompleksi (primer odak ile birlikte lenf nodu tutulumunun bir arada olması) görülür. Postprimer ya da reaktivasyon TB'de ise üst zonlarda infiltrasyonlar, kavitasyon, fibrotik bantlar ve traksiyon bronşektaziler dikkat çeker. Yaygın fibrotik değişiklikler, volüm kaybı ve trakeal deviasyon hastalığın kronikleştiğine işaret eder (17).

2.6.3.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, akciğer grafisine göre daha duyarlı bir görüntüleme yöntemidir ve özellikle erken evredeki lezyonları ve ekstrapulmoner yayılımı ortaya koymakta üstündür. Postprimer TB'de segmental konsolidasyonlar, "tree-in-bud" paterni (hava yolu yayılımını gösteren küçük nodül kümeleri), kalın duvarlı kavite oluşumları, lenf nodlarında santral nekroz, miliyer yayılımda çok sayıda simetrik mikronodül gibi bulgular görülebilir. Ek olarak, BT ile plevral kalınlaşma, efüzyon ve perikardial tutulum gibi komplikasyonlar da değerlendirilebilir (18).

2.6.4. Mikrobiyolojik Tanı

2.6.4.1. Balgam Direkt Mikroskopisi

Ziehl-Neelsen yöntemi ile yapılan direkt mikroskobik inceleme, hızlı ve düşük maliyetli bir tanı yöntemidir. Özellikle bulaştırıcılığı yüksek olguların belirlenmesinde önemlidir. Mikroskopide aside dirençli basillerin (ARB) varlığı, aktif TB için tanısaldır. Ancak duyarlılığı sınırlıdır; bu nedenle negatif sonuç, hastalığı dışlamaz. Genellikle sabah saatlerinde alınmış en az iki ya da üç balgam örneği ile değerlendirme yapılması önerilir (8).

2.6.4.2. Kültür

Tüberkülozda altın standart tanı yöntemi kültürdür. Löwenstein-Jensen gibi katı ya da MGIT 960 gibi sıvı ortamlar kullanılır. Kültürün en önemli avantajı hem tanı koydurucu hem de antibiyotik duyarlılık testine olanak sağlamasıdır. Ancak üreme süresinin uzun olması nedeniyle (2-8 hafta) erken tanı için sınırlıdır. Kültür pozitifliği, özellikle balgam yayması negatif olgularda tanı koydurucudur (8).

2.6.5. Moleküler Tanı Yöntemleri

2.6.5.1. NAAT (Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri)

Moleküler testler, tüberkülozun hızlı tanısında büyük avantaj sağlamaktadır. Xpert MTB/RIF ve Xpert Ultra gibi testler, birkaç saat içinde hem M. tuberculosis DNA'sını tespit edebilir hem de rifampisin direncini saptayabilir. Balgamın yanı sıra lenf bezi aspiratı, plevral sıvı gibi diğer örneklerde de uygulanabilir. HIV pozitif olgularda ve çocuklarda duyarlılığı yüksektir (18).

2.6.5.2. LPA (Line Probe Assay)

Line Probe Assay, moleküler düzeyde izoniazid ve rifampisin direncini gösteren başka bir yöntemdir. Direkt klinik örneklerden ya da kültür izolatlarından yapılabilir. ÇİD-TB olgularının erken tanısında büyük öneme sahiptir (18).

2.6.6. İmmünolojik Testler

2.6.6.1. Tüberkülin Deri Testi (TDT)

TDT, latent TB enfeksiyonunun tanısında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. PPD (purified protein derivative) intradermal olarak ön kolun iç yüzeyine uygulanır ve 48-72 saat sonra endurasyon çapı ölçülür. Sonucun değerlendirilmesinde kişinin risk faktörleri göz önüne alınır. Örneğin, HIV pozitif ya da yakın temaslı bireylerde ≥5 mm, bağışıklığı zayıflamış bireylerde ≥10 mm, sağlıklı bireylerde ise

≥15 mm endurasyon pozitif kabul edilir. BCG aşısı nedeniyle yalancı pozitiflik görülebilir (16).

Tablo 1. TDT sonuçlarının değerlendirilmesi

BCG aşısı olanlarda	
0-5 mm	Negatiftir
6-14mm	Negatiftir (BCG veya TDM'ye bağlı olabilmektedir)
≥15 mm	Pozitiftir
BCG aşısı olmayanlarda	
0-5 mm	Negatiftir
6-9 mm	Negatiftir (TDM'ye bağlı olabilmektedir)
≥10 mm	Pozitiftir
Bağışıklığı baskılanmışlarda	≥5 mm pozitfitr

2.6.6.2. İGRA (İnterferon Gama Salınım Testleri)

QuantiFERON-TB Gold ve T-SPOT.TB testleri, TB antijenlerine maruz kalan T hücrelerinden salınan interferon gama düzeyini ölçerek latent enfeksiyonu saptar. BCG aşısından etkilenmemesi nedeniyle avantaj sağlar. Ancak aktif TB ile latent enfeksiyonu ayırt edemez. Tek kan örneği ile uygulanabilmesi, özellikle toplu taramalarda tercih edilmesini sağlar (16).

2.6.7. Ek Tanı Yöntemleri

Pulmoner TB dışında tutulumlarda tanı için çeşitli biyopsi ve sıvı analiz yöntemleri kullanılır. Lenf nodu biyopsisi, plevral sıvı analizi (özellikle ADA ≥40 IU/L olan lenfosit baskın efüzyonlar), gastrik lavaj, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve balgam indüksiyonu gibi yöntemler, özellikle balgam çıkaramayan ya da pediatrik hastalarda tanı açısından önemlidir. Ayrıca plevra, beyin, kemik gibi lokalizasyonlara yönelik biyopsi ve görüntüleme rehberli girişimler de yapılabilir (17).

2.6.8. Tanı Yaklaşımı

Tanı algoritmasında ilk adımda TB şüphesi olan hastadan balgam örnekleri alınarak ARB bakılmalı, eş zamanlı olarak akciğer grafisi çekilmelidir. Sonuçlar doğrultusunda moleküler testler ve kültür yapılmalı, direnç şüphesi varsa LPA gibi ileri moleküler yöntemlere başvurulmalıdır. Latent enfeksiyon şüphesinde TDT ya da IGRA testi kullanılmalı, ekstrapulmoner tutulum durumunda ilgili organa yönelik biyopsi ya da sıvı incelemeleri yapılmalıdır (8).

2.7. KLİNİK

Tüberküloz, sistemik ve organlara özgü bulgularla seyreden, oldukça değişken klinik prezentasyona sahip bir enfeksiyondur. Klinik belirtiler, tutulum yeri, enfeksiyonun akut ya da kronik evrede olması, hastanın bağışıklık durumu ve eşlik eden hastalıklarla ilişkilidir. En sık tutulan organ akciğer olmakla birlikte, hastaların %10–42'sinde ekstrapulmoner tüberküloz (EPTB) da gözlenebilir (1).

Pulmoner tüberkülozda klinik tablo, hastalığın progresyonuna bağlı olarak değişir. Başlangıçta sinsi seyreden hastalık, zamanla semptomatik hale gelir. En sık başvuru semptomu kronik öksürüktür. Bu öksürük genellikle haftalarca süren, zamanla balgamlı hâle gelen ve antibiyotiklere yanıt vermeyen bir karakterdedir. Balgam bazen hemoptizi ile birlikte olabilir. Ateş ise genellikle subfebril düzeydedir ve sıklıkla akşam saatlerinde yükselir, gece terlemesiyle sonlanır. İştahsızlık ve kilo kaybı, hastalığın daha ileri evrelerinde ön plana çıkar. Dispne, genellikle yaygın parankimal tutulumda veya plevral sıvı birikimi gibi komplikasyonlarda ortaya çıkar (16).

Pulmoner TB'ye ait klinik bulgular, çoğu zaman diğer kronik solunum yolu hastalıklarıyla karışabilir. Ancak semptomların süresi, progresyonu, tedaviye yanıtsızlığı ve eşlik eden sistemik belirtiler tanıda yol göstericidir. Klinik bulgular, fizik muayeneden çok daha erken belirginleşebilir. Bu nedenle öykü dikkatli şekilde sorgulanmalı ve yakınmaların süresi ile karakteri detaylı olarak kayıt altına alınmalıdır.

Fizik muayene bulguları, genellikle radyolojik tutulum ile korelasyon gösterir. Ancak hastalığın erken evrelerinde muayene tamamen normal olabilir. İleri olgularda fokal raller, bronşial solunum sesleri, egzersizle artan dispne ve göğüs ağrısı gibi bulgular ortaya çıkabilir. Supraklaviküler çekintiler ya da göğüs duvarında asimetrik hareketler gibi fibrotik sekellerin oluşturduğu fizik bulgular daha çok geç dönemlerde izlenir (17).

Ekstrapulmoner tüberküloz formlarında klinik bulgular, tutulan organa özgüdür. Örneğin plevral tutulumda tek taraflı plevral efüzyon ve buna bağlı dispne ve batıcı göğüs ağrısı görülürken, lenf nodu tüberkülozunda yavaş büyüyen, ağrısız lenfadenopatiler tipiktir. Tüberküloz menenjiti baş ağrısı, ense sertliği ve bilinç değişiklikleriyle prezente olurken; kemik TB'sinde lokalize ağrı ve hareket kısıtlılığı olabilir. Gastrointestinal TB ise karın ağrısı, kilo kaybı ve bağırsak tıkanıklığı bulgularıyla kendini gösterebilir. Renal tüberkülozda steril piyüri ve hematüri gibi üriner semptomlar ön plandadır (19).

Klinik belirti ve bulguların özgüllüğünün düşük olması, tanıda gecikmeye neden olabilir. Bu nedenle özellikle tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde, nonspesifik yakınmaları olan her hastada tüberküloz ayırıcı tanıda düşünülmeli ve risk faktörleri dikkatle sorgulanmalıdır.

2.8. OLGU TANIMLARI

Tüberküloz olgularının epidemiyolojik izlemi, tedavi planlaması ve bildirim süreçleri açısından doğru tanımlanması büyük önem taşır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın önerileri doğrultusunda, tüberküloz olguları üç temel kritere göre sınıflandırılır: önceden tedavi öyküsü, tutulan organ ve bakteriyolojik durum (16)(20).

2.8.1. Önceki Tedavi Öyküsüne Göre Olgu Tanımları

Yeni Olgu: Daha önce hiç tüberküloz tedavisi almamış ya da yalnızca bir aydan daha kısa süreli tedavi almış hastalar bu gruba girer. Bu tanım, hem klinik hem de bakteriyolojik olarak doğrulanmış olgular için geçerlidir.

Önceden Tedavi Görmüş Olgu: Daha önce bir ay ya da daha uzun süre tüberküloz tedavisi almış hastalardır. Bu grup, alt kategorilere ayrılır:

- **Nüks Olgu:** Önceden tedavisi tamamlanmış ve iyileştiği düşünülen hastanın, yeniden balgam veya başka klinik örneklerde basil pozitifliği ile tüberküloz tanısı almasıdır. Nüks, enfeksiyonun endojen reaktivasyonunu ya da yeni bir bulaşı yansıtabilir.
- **Takip Dışı Kalan Olgu:** Daha önce tanı konmuş ve tedavi başlanmış ancak tedaviyi en az iki ay süreyle kesmiş ve daha sonra tekrar pozitif bulunan olgular bu sınıfa girer.
- **Tedavi Başarısızlığı Olgusu:** Yeni tanı konulmuş bir hastada, tedavinin başlamasından en erken beş ay sonra alınan örneklerde ARB veya kültür pozitifliği saptanması halinde tedavinin etkisiz olduğu değerlendirilir.
- **Nakil Gelen Olgu:** Tanısı ve tedavisi başka bir sağlık biriminde başlatılmış, ancak daha sonra mevcut merkeze kayıtlı hale gelen olgulardır. Bu durumda ilk merkezin olgu tanımı esas alınır.
- **Diğer Önceden Tedavi Görmüş Olgular:** Daha önce TB tedavisi aldığı bilinen ancak bu tedavinin süresi, şekli veya sonucu net olarak bilinmeyen hastaları kapsar.

2.8.2. Tutulum Yerine Göre Olgu Tanımları

Akciğer Tüberkülozu (Pulmoner TB): Akciğer parankimi veya trakeobronşiyal sistemin tüberküloz basili ile tutulduğu durumdur. Klinik ve radyolojik bulgularla desteklenmiş, bakteriyolojik olarak doğrulanmış olgular bu gruba girer (16)(21).

Akciğer Dışı Tüberküloz (Ekstrapulmoner TB): Akciğer dışındaki organlarda yerleşim gösteren tüberküloz formlarıdır. Tanı, genellikle doku biyopsisi, plevral sıvı analizi, BOS veya idrar gibi steril vücut sıvılarında ARB pozitifliği ya da histopatolojik uyum ile konur (16,21).

Akciğer + Akciğer Dışı TB: Aynı hastada hem pulmoner hem de ekstrapulmoner tutulum bulunması durumudur. Bildirim açısından DSÖ, bu olguları pulmoner TB olarak sınıflandırır (20).

2.8.3. Bakteriyolojik Duruma Göre Olgu Tanımları

Yayma Pozitif Akciğer Tüberkülozu: En az iki farklı balgam, mide sıvısı veya bronkoalveoler lavaj örneğinde Ziehl-Neelsen boyama ile ARB pozitifliği saptanan olgulardır. Ayrıca tek örnekte ARB pozitifliği olup klinik/radyolojik bulgularla TB düşünülen ve kültürle doğrulanan olgular da bu gruba girer (16,21).

Yayma Negatif Akciğer Tüberkülozu: Üç ayrı balgam örneğinde ARB gösterilemeyen ancak kültür pozitifliği olan hastalardır. Ayrıca üç yayma negatif, klinik ve radyolojik olarak TB lehine bulguları olan, geniş spektrumlu (kinolon içermeyen) antibiyotiklere yanıtsız ve ayırıcı tanısı yapılmış hastalarda hekim kararıyla tanı konulabilir (16,21).

Moleküler Test Pozitif Akciğer Tüberkülozu: ARB negatif olgularda, Xpert MTB/RIF gibi validasyonu yapılmış moleküler testlerin pozitif sonuç vermesi halinde tanı konabilir. Ancak yakın zamanda TB tedavisi görmüş olgularda, ölü basillere ait DNA kalıntılarının da testi pozitifleştirebileceği unutulmamalıdır (16,20).

2.9. TEDAVİ

Tüberküloz tedavisinin temel amacı, Mycobacterium tuberculosis'in eradikasyonu, hastalığın bulaşıcılığının sonlandırılması ve relaps ile direnç gelişiminin önlenmesidir. Bu hedeflere ulaşmak, standartlara uygun farmakolojik tedavi, hasta takibi ve sağlık sistemine entegre destek mekanizmalarının etkili işleyişiyle mümkün olmaktadır (22).

2.9.1. Tedavi Prensipleri ve Rejimleri

Tüberküloz tedavisinde temel yaklaşım, iki evreden oluşan standart tedavi şemasının uygulanmasıdır: başlangıç (yoğun) evre ve idame evresi. Başlangıç

evresinde, basillerin çoğalma hızı yüksek olduğu için bakterisidal etkisi güçlü olan dört ilaç (izoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid) birlikte uygulanır. Bu evre genellikle 2 ay sürer. İdame evresinde ise çoğalan bakteri yükü azalmış olmakla birlikte metabolik olarak persistan kalan basillerin eradikasyonu hedeflenir. Bu evrede rifampisin ve izoniazid genellikle 4 ay süreyle devam ettirilir (1).

Yeni tanı almış hastalarda önerilen standart rejim, 2HRZE/4HR şeklindedir. Ancak direnç varlığı veya ilaç intoleransı gibi durumlarda rejim bireyselleştirilmektedir. Tedavi süresi, hastanın klinik durumu ve mikrobiyolojik yanıtına göre uzatılabilir.

2.9.2. Kullanılan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

- **İzoniazid (INH):** Hücre duvarı bileşenlerinden mikolik asit sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. KatG geni aracılığıyla aktive olur. Piridoksin eksikliği riski nedeniyle bazı hastalarda B6 vitamini takviyesi gerekebilir.
- **Rifampisin (RIF):** RNA polimerazı inhibe ederek RNA sentezini durdurur. Güçlü bakterisidal etkiye sahiptir. Hepatotoksisite, ilaç etkileşimleri ve renk değişiklikleri gibi etkileri bilinmektedir.
- **Pirazinamid (PZA):** Düşük pH'ta aktif olan bu ilaç, dormant basillere karşı etkilidir. Hiperürisemi, artrit ve hepatotoksisiteye neden olabilir.
- **Etambutol (EMB):** Hücre duvarı sentezini inhibe eder. En önemli advers etkisi optik nörittir.
- **Streptomisin (SM):** 30S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini durdurur. Ototoksisite ve nefrotoksisite başlıca risklerdir (23).

2.9.3. Dirençli TB ve İkinci Basamak İlaçlar

İzoniazid ve rifampisine karşı dirençli suşlarla seyreden çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD/RD-TB) olgularında, ikinci basamak ilaçlara başvurulur. Bu ilaçlar arasında florokinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin), aminoglikozitler (amikasin, kapreomisin) ve yeni moleküller (bedaquiline, delamanid) yer alır (24).

Dirençli TB tedavisi daha uzun sürmekte olup, yan etki riski daha yüksektir ve sık izlem gerektirir. Bu nedenle hasta yönetimi, multidisipliner yaklaşımla deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

2.9.4. Tedaviye Uyumu ve Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT)

Tedavi başarısını etkileyen önemli faktörlerden biri hasta uyumudur. DGT, her dozun sağlık personeli gözetiminde verilmesini esas alır ve özellikle bulaştırıcılığı yüksek hastalarda önerilir. DGT'nin uygulanması, tedavi süresince hastanın ilaca erişimini güvence altına alırken, aynı zamanda tedaviye sadakati artırır. Video destekli DGT, erişimi zor bölgelerde etkili bir alternatiftir (22).

2.9.5. Yan Etkiler ve İzlem

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, başta hepatotoksisite olmak üzere çeşitli advers etkiler gösterebilir. Bu nedenle tedavi süresince hastaların karaciğer fonksiyon testleri başta olmak üzere ilgili biyokimyasal parametrelerle izlenmesi gerekir (1).

2.10. TEDAVİ SONUÇLARI

Tüberküloz tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 yılında güncellediği sınıflandırmaya göre yapılmaktadır. Her bir hasta için tedavi sürecinin sonunda klinik, bakteriyolojik ve takip verileri birlikte ele alınarak sonuç ataması yapılır (20) (Tablo.2.).

Kür

Kür, tedavi başlangıcında bakteriyolojik olarak doğrulanmış bir akciğer tüberkülozu olgusunda, ulusal protokole uygun şekilde tedavisini tamamlamış ve tedavi süresince en az iki kez alınan balgam örneğinde (biri tedavi sonuna yakın olmak üzere) kültür veya yayma negatifliği gösterilmiş olmasıdır. Tedavi süreci boyunca tedavi başarısızlığına dair herhangi bir bulgunun bulunmaması gerekir. Klinik ve radyolojik iyileşme de bu tabloyu destekleyici unsurlardır.

Tedaviyi Tamamlama

Bu kategori, tedavi süresini önerilen şekilde tamamlayan ancak bakteriyolojik yanıtın belgelenmesi için yeterli laboratuvar verisi bulunmayan olgular için kullanılmaktadır. Klinik ve radyolojik düzelme gözlenmişse hasta "tedavi tamamlanmış" olarak sınıflandırılır.

Tedavi Başarısı

Tedavi başarısı, kür ve tedavi tamamlama kategorilerinin toplamıdır. Yani bakteriyolojik olarak negatifleştiği belgelenen ve/veya tedavi süresini önerildiği şekilde tamamlamış olgular bu başlık altında değerlendirilir. Tedavi başarısı, ulusal tüberküloz kontrol programlarının performans değerlendirmesinde temel epidemiyolojik göstergelerden biridir.

Tedavi Başarısızlığı

Tedavi süresince kalıcı basil pozitifliği (tedavi başlangıcından en az beş ay sonra alınan balgam örneklerinde yayma veya kültür pozitifliği) tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir. Bunun yanı sıra klinik kötüleşme, yeni ilaç direnci gelişimi veya tedaviye uyumsuzluk nedeniyle rejimde kalıcı değişiklik yapılması gereken olgular da bu kategoriye girer.

Ölüm

Tedavi süresince herhangi bir nedenle (tüberkülozla ilişkili ya da ilişkili olmayan) hastanın kaybedilmesi bu grupta sınıflandırılır. Ölüm nedeni ayırt edilmeksizin, yalnızca tedavi sırasında gerçekleşmiş olması bu tanım için yeterlidir.

Takip dışı kalma

Tedaviye başladıktan sonra ardışık iki ay veya daha uzun süre ilaç kullanımını bırakmış ya da takipten kaybolmuş hastalar bu kategoriye alınır. Bu durum özellikle doğrudan gözetimli tedavi (DGT) uygulanmayan olgularda daha sık görülmektedir.

Sonuç Değerlendirilemeyen/Transfer Edilen

Tedavi süreci başka bir sağlık kurumuna devredilen ve sonuçları bilinmeyen hastalar bu başlık altında sınıflandırılır. Ayrıca herhangi bir nedenle tedavi sonucu kaydedilememiş hastalar da bu kategoriye dahil edilir. Bu olguların izlenememesi, sağlık sistemlerinde tedavi sonuçlarının güvenilirliğini olumsuz etkileyebilmektedir.

Tablo 2. Tedavi Sonuçları

Sonuç	Tanım
Tedavi başarısızlığı	Tedavi rejiminin sonlandırılması veya kalıcı olarak yeni bir rejime/tedavi stratejisine değiştirilmesinin gerektiği hasta.
Kür	Tedavi başlangıcında bakteriyolojik olarak doğrulanmış akciğer tüberkülozu bulunan, ulusal politikaya uygun şekilde tedaviyi tamamlayan, bakteriyolojik yanıt kanıtı bulunan ve tedavi başarısızlığına dair herhangi bir kanıt olmayan hasta.
Tedavi tamamlama	Ulusal politikaya uygun şekilde tedaviyi tamamlayan ancak sonucu "kür" veya "başarısızlık" tanımını karşılamayan hasta.
Ölüm	Tedaviye başlamadan önce veya tedavi süreci sırasında herhangi bir nedenle ölen hasta.
Tedaviyi terk / izlem kaybı	Tedaviye hiç başlamayan veya tedavisi ardışık iki ay ya da daha uzun süre kesintiye uğrayan hasta.
Değerlendirilmeyen	Tedavi sonucu atanmamış olan hasta (örneğin başka bir merkeze transfer edilen ve sonucu bilinmeyenler dâhil).
Tedavi başarısı	Kür ve tedaviyi tamamlayan tüm hastaların toplamı.
Sürdürülen tedavi başarısı	Tedavisi tamamlandıktan sonra, DS-TB ve DR-TB hastalarında sırasıyla 6. ve 12. ayda değerlendirilen; hayatta olan ve TB'siz durumda bulunan birey. *(Sadece operasyonel araştırmalarda opsiyonel tanım olarak önerilmiştir.)*

2.11. İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ

2.11.1. Giriş ve Tarihçe

İlaca dirençli tüberküloz (TB), ilk antitüberküloz ajan olan streptomisinin 1940'lı yıllarda kullanıma girmesinden kısa süre sonra ortaya çıkmıştır. Monoterapi ile tedavi edilen hastalarda başlangıçta hızlı bir klinik iyileşme görülse de, süreç içinde tedavi başarısızlığı ve nüks oranları artmış, izolatlarda streptomisin direnci saptanmıştır. Bu bulgular, monoterapinin direnç gelişimindeki rolünü ortaya

koymuştur. Daha sonraki yıllarda izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid gibi ilaçların kullanıma girmesiyle kombine tedavi standart hale gelmiş ve direnç gelişimi azalmıştır. Ancak Mycobacterium tuberculosis'in doğal direnç özellikleri, spontan mutasyonlar ve hatalı tedavi uygulamaları nedeniyle ilaç direnci günümüzde de küresel TB kontrolünde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (16)(25).

Antimikrobiyal ajanlara direnç M. tuberculosis'in doğal karakteristik özelliğidir. Bu direnç, mikroorganizmanın büyük popülasyonlarında doğal olarak görülen genetik mutasyonlarla ilişkilidir. Spesifik antimikrobiyal ajanlar kullanılmadığında bu direncin klinik anlamı yoktur. Klinik olarak anlamlı ilaç direnci, antimikrobiyal ajanların yanlış kullanımı sonucu ortaya çıkan "insan yapımı" bir durumdur (26). M. tuberculosis'in anti-TB ilaçlara spontan mutasyon oranları klasik kaynaklarda Streptomisin için 10^{-6}, İzoniyazid için 10^{-6}–10^{-7}, Rifampisin için 10^{-8}–10^{-9}, Etambutol için 10^{-7}–10^{-8} ve florokinolonlar için 10^{-8} olarak bildirilmiştir (27,28).

Bir ilaca karşı kazanılmış ilaç direncinin ortaya çıkması, geniş bir basil popülasyonunda tek ilacın kullanılması sonucu gelişir. Tek başına uygulanan anti-TB ilaç duyarlı basilleri öldürürken dirençli basiller çoğalmaya devam eder; bu durum **"**düşüş ve yükseliş fenomeni**"** olarak adlandırılır. Sonuçta dirençli mutant suşlar, duyarlı basillerin yerini alarak baskın hale gelir (29). Direnç gelişiminin bu basamaklı süreci, 1940–1950'li yıllarda antimikrobiyal ajanların keşfi ve yaygın kullanımıyla başlamıştır. Crofton'un çalışmaları, tüberkülozun çoklu ilaç kombinasyonlarıyla tedavisinin geliştirilmesine temel oluşturmuştur (30).

Klinik olarak ilaca direnç gelişiminin en önemli nedenleri arasında uygun olmayan ilaç rejimleri, önerilenden düşük dozda ilaç kullanımı, ilaç kalitesinin yetersizliği ve tedavi uyumsuzluğu yer alır. Uygun olmayan rejimler; başarısız tedaviye devam etmek, rejimi uygun olmayan şekilde değiştirmek, yalnızca tek ilaç eklemek, pnömoni tanısı ile TB hastasına kinolon verilmesi veya aktif TB hastalığı varken profilaktik izoniazid başlanması gibi durumlardır. Düşük dozda ilaç kullanımı veya düşük kaliteli ilaçlar, serumda yetersiz ilaç konsantrasyonuna neden olarak direnç gelişimini kolaylaştırır. Tedavi uyumsuzluğu da benzer şekilde monoterapiye neden olarak dirençli basil popülasyonlarının seçilmesini hızlandırır. Mitchison, düzensiz

ilaç kullanımının dirençli mutantların seçilimiyle sonuçlanabileceğini belirtmiş ve dört olası mekanizma tanımlamıştır (31).

İzoniazid 1950'lerin sonunda TB tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmış, ancak 1970'lerin başında yaklaşık 15 yıl sonra dünya genelinde izoniazid direnci bildirilmiştir. Rifampisinin 1970'lerin ortasında tedaviye dahil edilmesinden yaklaşık 20 yıl sonra, 1990'lı yıllarda çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) olgularında artış rapor edilmiştir (32). Kleeberg, 1970'lerdeki izoniazid mono-direnç dağılımı ile 1990'larda görülen ÇİD-TB prevalansı arasındaki korelasyonu göstermiş ve izoniazid direncinin ÇİD-TB gelişiminin habercisi olduğunu ortaya koymuştur (33).

Yeni anti-TB ilaçlardan biri olan bedakuiline**,** 2012'de FDA onayı alarak tedaviye girmiştir. 2022 Küresel TB Raporu'na göre bedakuiline, 2013 yılında 22 ülkede kullanılırken 2021 itibariyle 124 ülkeye yayılmıştır. Ancak kısa süre içinde direnç bildirimleri de görülmüştür; 2020'de Doğu Avrupa kaynaklı bir çalışmada ÇİD-TB'li 112 hastanın %5,6'sında bedakuiline direnci, bunların bir kısmında klofazimin direnci de saptanmıştır (34). Benzer şekilde Kazakistan'dan bildirilen bir çalışmada 523 hastanın %5,9'unda bedakuiline direnci rapor edilmiştir (35).

2023 yılında küresel olarak tahmini yeni TB olgusu yaklaşık 10,8 milyon olarak bildirilmiştir. Aynı yıl için tahmini çok ilaca ve rifampisine dirençli tüberküloz (ÇİD/RD-TB) olgu sayısı yaklaşık 400.000 (95% güven aralığı: 360.000–440.000) olarak verilmiştir. Yeni TB vakalarından ÇİD/RD-TB oranı 2023 yılında yaklaşık %3,2 (95% GA: 2,5–3,8), daha önce tedavi görmüş vakalardaki ÇİD/RD-TB oranı ise yaklaşık %16 (95% GA: 9–24) olarak raporlanmıştır. Dirençli TB vakalarının dağılımında ilk sırada Hindistan yer almakta olup, dünya genelindeki ÇİD/RD-TB olgularının %27'si bu ülkede görülmektedir; onu Rusya Federasyonu (%7,4), Endonezya (%7,4), Çin (%7,3) ve Filipinler (%7,2) izlemektedir. Türkiye'ye ait 2023 yılı ÇİD/RD-TB tahmini olgu sayısı ve tedavi başarısı oranları henüz ayrıntılı olarak yayınlanmamış olmakla birlikte, global eğilimlere benzer şekilde dirençli olguların oranının düşük ancak tedavi başarısının sınırlı olduğu bildirilmektedir. Dirençli olgularda tedavi başarısı ülkemizde yaklaşık %68 olarak bildirilmektedir (11).

Tüberkülozda ilaç duyarlılık testleri üç ana başlıkta incelenir: kültür bazlı fenotipik testler, moleküler testler (NAAT) ve yeni nesil dizileme (NGS). Fenotipik yöntemler halen referans standart kabul edilmekle birlikte, yavaş sonuç verme ve özel altyapı gerektirme dezavantajlarına sahiptir. İkinci sıra ilaçlar için MGIT sistemi önerilmektedir (36). Moleküler testler arasında Xpert MTB/RIF Ultra ve Hain Line Probe Assay (LPA) en yaygın kullanılan yöntemlerdir. 2012'de bakteriyolojik olarak kanıtlanmış akciğer TB'sinde hızlı moleküler test kullanımı %7 iken, 2021'de bu oran %71'e yükselmiştir. Yeni nesil dizileme (NGS) teknikleri, birden fazla anti-TB ilaca dirençle ilişkili mutasyonların 48 saatten kısa sürede tespitini sağlayarak fenotipik testlere alternatif olma potansiyeline sahiptir. Ancak yüksek maliyet, bioinformatik uzmanlık gereksinimi ve standart referans veri tabanlarının eksikliği gibi sınırlılıklar mevcuttur. Bu konuda DSÖ tarafından standardizasyon çalışmaları sürmektedir (37,38).

Hastanemizde uygulanan direnç testleri ise şu şekildedir;

Fenotipik İlaç Duyarlılık Testi (DST)

MGIT 960 sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Sparks, MD) kullanılarak, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde standart ilaç duyarlılık testi (DST) protokolü uygulandı. Kullanılan kritik konsantrasyonlar; izoniazid için 0,1 µg/mL, rifampisin için 1,0 µg/mL, etambutol için 5,0 µg/mL ve streptomisin için 2,0 µg/mL olarak belirlendi. Ayrıca, MGIT 960 sistemi üzerinde 100,0 µg/mL konsantrasyonda MGIT-PZA kiti kullanılarak pirazinamid için fenotipik duyarlılık testi yapıldı. Moksifloksasin için kullanılan konsantrasyon 2,0 µg/mL, levofloksasin için ise 1,5 µg/mL idi (39).

Genotipik İlaç Duyarlılık Testi

MTB/NTM ayrımı, izole edilen DNA örnekleri üzerinde Real-time PCR yöntemi (Anyplex MTB/NTM Real-time Detection, Seegene) kullanılarak yapıldı (40). MTB pozitif örnekler, çok ilaca direnç (ÇİD) belirlenmesi amacıyla izoniazid için katG geninde dört, inhA promotör bölgesinde üç ve rifampisin direnci için rpoB geninde 18 mutasyon yönünden test edildi. Ayrıca, yaygın ilaç direnci (YİD)

taraması kapsamında florokinolonlar (FQ) için gyrA geninde yedi mutasyon; enjekte edilebilir aminoglikozitler (amikasin, kanamisin, kapreomisin) için rrs geninde ve eis promotör bölgesinde altı mutasyon araştırıldı (20) (Anyplex II MTB/ÇİD/YİD Detection, Seegene).

Ülkemizde ilaca dirençli TB hastalarının tedavi kararı dört göğüs hastalıkları hastanesi (Ankara Atatürk, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyyapaşa, İzmir Suat Seren) tarafından verilmektedir.

2.11.2. Direnç Tanımları

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılında yayımladığı ilaç dirençli tüberküloz tedavi rehberine göre, ilaç direnci aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır(25)(37).

İzoniazid Direnci (H-rezistan TB)

Rifampisine duyarlı olmakla birlikte izoniazide karşı direnç saptanan olgular bu kategoriye girmektedir. Tek başına izoniazid direnci, tedavi rejiminde değişiklik gerektiren önemli bir direnç tipidir.

Rifampisin Direnci (Rifampisin-rezistan TB, RD-TB)

Rifampisine karşı direnç varlığı, izoniazid duyarlılığına bakılmaksızın RR-TB olarak tanımlanmaktadır. Bu kategori hem yalnızca rifampisine dirençli olguları hem de çok ilaca dirençli (ÇİD-TB) olguları kapsamaktadır.

Çok İlaca Dirençli Tüberküloz (ÇİD-TB)

ÇİD-TB, hem izoniazid (H) hem de rifampisine (R) karşı direnç varlığını ifade etmektedir. Bu durum, tedavide en kritik direnç paternlerinden birini oluşturmaktadır.

Ön-Yaygın İlaç Direnci (ön-YİD-TB)

ÇİD-TB tanımına ek olarak herhangi bir florokinolona karşı direnç varlığı ön-YİD-TB olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım, direnç paterninin daha ileri basamaklara doğru ilerlediğini göstermektedir.

Yaygın İlaç Direnci (YİD-TB)

YİD-TB, ÇİD-TB tanımına ek olarak, florokinolona ve ayrıca Grup A ilaçlarından (levofloksasin veya moksifloksasin) en az birine ve Grup B ilaçlarından (bedaquiline veya linezolid) en az birine karşı direnç bulunması şeklinde tanımlanmaktadır.

2.11.3. Direnç Gelişim Mekanizmaları

Tüberküloz ilaçlarına karşı direnç gelişimi, çoğunlukla Mycobacterium tuberculosis'in genomunda meydana gelen spontan mutasyonlar ile ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonlar, ilacın hedeflediği enzim ya da yapıda değişiklik oluşturarak ilacın bağlanmasını engeller. Mutasyonlar ilaç baskısı olmaksızın da gelişebilmekte, ancak tedavi sırasında ilaç varlığında dirençli basillerin seçilimi hızlanmaktadır (22,23). Bu durum literatürde "yükseliş ve düşüş olayı" olarak tanımlanır; duyarlı basiller ölürken mutasyona uğramış dirençli basiller çoğalarak popülasyona hâkim hale gelir. Direnç ortaya çıktıktan sonra geri dönüşümsüzdür (41).

Monoterapi, direnç gelişiminde en önemli faktördür. Tek ilaçla tedavi ya da yetersiz kombinasyon tedavileri, dirençli basillerin seçilimini kolaylaştırır. Bunun dışında tedaviye düzensiz uyum, ilacın kesilmesi veya subterapötik ilaç düzeyleri, intermittan tedavi protokolleri ve ilaç emilim bozuklukları da direnç gelişimine yol açan başlıca nedenlerdir (22,25,41). Mitchison tarafından tanımlanan dört temel mekanizma halen geçerliliğini korumaktadır:

1. İlaçların erken bakterisidal etkinliklerindeki farklılıklar,
2. Sterilizasyon evresinde monoterapiye benzer etki gösteren tedaviler,
3. Çoğalma evresinde subinhibitör ilaç düzeyleri,
4. Yeniden çoğalma sırasında gelişen "ölü devre etkisi" (41).

Dirençli suşlarda tanımlanan başlıca mutasyon bölgeleri, kullanılan ilaca göre değişmektedir. katG mutasyonu izoniyazid direncinde yüksek düzeyden, inhA promotor bölgesi ise düşük düzeyli dirençten sorumludur. rpoB mutasyonları rifampisin direncinin temel mekanizmasıdır ve rifabutine karşı da çoğunlukla direnç

gelişmesine yol açar. pncA mutasyonları pirazinamid direncinde, embB mutasyonları etambutol direncinde, gyrA/B mutasyonları florokinolon direncinde, rrs ve eis mutasyonları ise aminoglikozid direncinde rol oynamaktadır (8,23–25).

Ayrıca çapraz direnç mekanizmaları tüberküloz tedavisinde önemli bir sorundur. Amikasin ve kanamisin arasında tam çapraz direnç bulunurken, bu ilaçlara dirençli izolatların bir kısmı kapreomisine de dirençli olabilir. Florokinolonlarda genellikle tam çapraz direnç vardır; ancak bazı ofloksasin dirençli suşların moksifloksasine duyarlı kaldığı bildirilmiştir. Rifampisin dirençli suşların %80'den fazlası rifabutine de dirençlidir. Düşük düzey izoniyazid direnci varlığında etiyonamid ve protionamid ile de çapraz direnç görülebilir (23–25,41).

Sonuç olarak, tüberküloz ilaçlarına karşı direnç gelişimi esas olarak insan kaynaklı bir sorun olup uygunsuz tedavi protokolleri, tedaviye uyumsuzluk, ilaç teminindeki aksaklıklar ve yetersiz infeksiyon kontrolü dirençli suşların hem bireysel hem toplumsal düzeyde yayılımını kolaylaştırmaktadır (8,22,23,25).

İlaçlara karşı mutasyon gelişen gen bölgeleri Tablo.3'te verilmiştir (8,25).

Tablo 3. İlaçlara karşı mutasyon gelişen gen bölgeleri

İlaç	Dirençle ilişkili gen(ler)	Mekanizma / Etki
İzoniyazid (H)	katG, inhA, ahpC	katG mutasyonu ilacın aktifleşmesini engeller ve yüksek düzey direnç oluşturur. inhA mutasyonu mikolik asit biyosentezini etkileyerek düşük düzey direnç yapar. ahpC mutasyonu aktif metaboliti inaktive eder.
Rifampisin (R)	rpoB	RNA polimeraz β alt ünitesinde değişiklik → transkripsiyon inhibisyonu engellenir, rifabutine de çoğunlukla direnç gelişir.
Etambutol (E)	embB	Arabinogalaktan sentezinde rol alan enzimlerde değişiklik → hücre duvarı sentezi etkilenir.
Pirazinamid (Z)	pncA	PncA enziminde mutasyon → ilacın pirazinoik aside dönüşümü engellenir.
Streptomisin (SM)	rpsL, rrs	rpsL mutasyonu ribozomal protein, rrs mutasyonu ribozomal RNA üzerinden etki ederek direnç oluşturur.
Florokinolonlar	gyrA, gyrB	DNA giraz alt ünitelerinde değişiklik → DNA replikasyonu engellenir.
Amikasin/Kanamisin	rrs, eis	rrs mutasyonu ribozomal RNA üzerinden etki eder, eis mutasyonu asetiltransferaz aracılığıyla ilacı inaktive eder.
Kapreomisin (KAP)	rrs, tlyA	Ribozomal RNA ve metiltransferaz mutasyonları aracılığıyla direnç gelişir.
Linezolid (LNZ)	rrl, rplC	23S rRNA (rrl) veya ribozomal protein L3 (rplC) mutasyonları → protein sentezi inhibisyonu bozulur.
PAS	thyA, folC, ribD, dfrA	Folat ve timidin biyosentezi bozulur.
Sikloserin (CYC)	alr, ddl, cycA	Alanin racemaz ve ligaz mutasyonları → peptidoglikan biyosentezi etkilenir.
Bedaquiline (BDQ)	atpE, Rv0678	ATP sentaz bağlanma bölgesinde değişiklik veya eflux pompası aktivasyonu ile direnç gelişir.
Delamanid (DLM)	ddn, fgd1	Nitroimidazol aktivasyonunda rol alan enzimlerde mutasyon → ilacın etkisi kaybolur.
Pretomanid (PA-824)	ddn, fgd1, fbiA/B/C	Nitroimidazol aktivasyonu engellenir.
Tiyonamid (ETH/PTH)	ethA, ethR, inhA	Mikolik asit biyosentezinde bozulma.

Burada görüldüğü üzere benzer gen bölgelerinde işlev gören ilaçlar arasında çapraz direnç mekanizmaları görülebilmektedir. Aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (8,25).

Tablo 4. İlaçlar arasındaki çapraz direnç mekanizmaları

İlaç Grubu	Çapraz Direnç Özellikleri
Rifamisinler	Rifampisin dirençli suşların %80'den fazlası rifabutine de dirençlidir.
İzoniyazid ve Tiyonamidler	inhA mutasyonu varlığında düşük düzey izoniyazid direnci, etiyonamid ve protionamid ile çapraz direnç oluşturur.
Aminoglikozidler	Amikasin ve kanamisin arasında tam çapraz direnç vardır. Bu ilaçlara dirençli izolatların bir kısmı kapreomisine de dirençlidir.
Streptomisin	Streptomisin direnci genellikle amikasin, kanamisin veya kapreomisinle çapraz direnç oluşturmaz.
Florokinolonlar	Çoğunlukla tam çapraz direnç söz konusudur. Ofloksasin dirençli bazı izolatlar moksifloksasine duyarlı kalabilir.
Bedaquiline ve Clofazimine	Rv0678 mutasyonları her iki ilaca karşı da direnç gelişmesine yol açabilir.
Tiyonamid Grubu	Etionamid ve protionamid arasında %100 çapraz direnç görülür.

2.11.4. Tanı Yaklaşımı

İlaca direnç şüphesi; daha önce TB tedavisi almış, dirençli TB hastasıyla temas öyküsü olan, tedavisini düzensiz sürdüren, tedavinin 3. ayında hâlen yayma pozitif olan veya tedaviye yanıt alınamayan olgularda değerlendirilmelidir. İlk basamakta hızlı moleküler testlerle rifampisin (ve mümkünse izoniazid) direnci araştırılmalı, ardından fenotipik duyarlılık testleri yapılmalıdır (16,26).

2.11.5. Tedavi Yaklaşımı

İlaca dirençli tüberkülozun (TB) tedavisi, bu konuda deneyimli uzman hekimler tarafından planlanmalı ve düzenli olarak izlenmelidir. Ülkemizde 1990'lı yıllardan bu yana dört dirençli TB merkezi aracılığıyla bu hasta grubu başarıyla tedavi edilmektedir.

Tedavi rejimleri, hastanın direnç paternine, klinik durumuna ve ilaç teminine göre farklılık gösterebilmektedir. Sadece izoniazid direnci (H direnci) bulunan olgularda ülkemizde 2 ay HRZE ve ardından 7 ay HRE tedavi rejimi uygulanırken, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 6 ay süreyle REZ ve levofloksasin içeren tamamen oral bir rejimi önermektedir. Parenteral ilaçların bu grup hastalarda kullanılmaması tavsiye edilmektedir (25).

H ve E (izoniazid + etambutol) dirençli olgularda genellikle 2 ay HRZSM + kinolon ve 7 ay HR + kinolon rejimi önerilirken, H ve Z (izoniazid + pirazinamid) dirençli hastalarda 2 ay HRESM + kinolon ve 8 ay HRE + kinolon kombinasyonu kullanılmaktadır.

H, E, Z veya H, Z, E, SM dirençli TB olgularında üç ay süreyle rifampisin, kinolon, bir oral ikinci seçenek ilaç ve parenteral ilaç içeren rejim uygulanmakta, ardından 9–12 ay süreyle rifampisin, kinolon ve ikinci sıra oral ilaçlarla idame tedavisi verilmektedir (25,26).

Yalnızca pirazinamid (Z) direnci mevcut olan olgularda ülkemizde 2 ay HRESM, ardından 7 ay HR tedavisi uygulanmakta, DSÖ ise bu durumda parenteral ajan kullanımını önermemektedir (25).

Rifampisin dirençli (RD-TB) ve çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) tedavisinde ülkemizde iki ana yaklaşım kullanılmaktadır. Kısa rejimde dört ay boyunca amikasin, izoniazid, protionamid, moksifloksasin, etambutol, pirazinamid ve klofazimin uygulanmakta, ardından beş ay boyunca moksifloksasin, etambutol, pirazinamid ve klofaziminle idame tedavisi verilmektedir. Ancak klofazimin temininde yaşanan zorluklar nedeniyle bu rejim pratikte yaygın olarak uygulanamamaktadır. Uzun rejimlerde ise amikasin, moksifloksasin, protionamid, para-aminosalisilik asit (PAS) ve sikloserinle tedaviye başlanmakta, kültür negatifleştikten sonra 18 ay süreyle moksifloksasin, protionamid, PAS ve sikloserinle idame edilmektedir. Amikasin genellikle 2–4 ay süreyle kullanılmaktadır (16,41).

DSÖ 2022 yılında yayımladığı rehberinde, dirençli TB tedavisinde paradigmayı değiştiren yeni yaklaşımları önermiştir. Güncel yaklaşımlar arasında 6

aylık BPaLM, 9 aylık all-oral ve uzun süreli bireyselleştirilmiş tedavi rejimleri yer almaktadır.

6 aylık tedavi

DSÖ 2022 rehberinde çok ilaca dirençli veya rifampisin dirençli TB hastalarında 6 aylık BPaLM rejimi (bedaquiline, pretomanid, linezolid, moksifloksasin) standardize edilmiş kısa, tamamen oral tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (38). TB-PRACTECAL randomize kontrollü çalışmasında BPaLM rejimi ile tedavi edilen hastalarda tedavi başarısı %89 olarak bildirilmiş, önceki uzun rejimlere kıyasla daha iyi tolere edilebilirlik ve düşük tedavi terk oranı saptanmıştır. Bu rejimin avantajları tedavi süresinin kısalığı, toksisite oranlarının düşüklüğü ve hastaların yaşam kalitesindeki artış olarak özetlenmektedir. Ancak DSÖ bu öneriyi "koşullu" ve "kanıt kalitesi düşük" düzeyinde sınıflandırmıştır (25). Nisan 2025'te yayımlanan DSÖ güncellemesinde BDLLfxC rejimi (bedaquiline, delamanid, linezolid, levofloksasin ± klofazimin) yeni bir 6 aylık kısa rejim olarak önerilmiş ve BPaLM rejimine alternatif olarak özellikle ÇİD/RD-TB veya ön-YİD TB olgularında kullanılabilecek bir seçenek olarak değerlendirilmiştir. Bu güncelleme dirençli TB tedavisinde tamamen oral ve kısa süreli tedavi yaklaşımını güçlendirmiştir (38).

9 aylık tedavi

DSÖ rehberinde florokinolon duyarlı ÇİD/RD-TB olgularında 9 aylık tamamen oral tedavi rejimleri önerilmektedir. Bu rejimlerde parenteral ajanlar kullanılmaz ve tedavi genellikle bedaquiline, linezolid, levofloksasin veya moksifloksasin, klofazimin, etambutol ve pirazinamid kombinasyonlarından oluşur (25). Klasik olarak Bangladeş rejimi olarak adlandırılan bu tedavi, 4 ay yoğun faz (BDK + LNZ + MOKS + KLF + E + Z) ve 5 ay idame fazı (MOKS + KLF + E + Z) şeklinde uygulanır. Bu rejimle yapılan çalışmalarda tedavi başarısı %80'in üzerinde bildirilmiştir. Bununla birlikte, linezolid ilişkili hematolojik ve nöropatik yan etkiler açısından yakın klinik takip gereklidir (25,38).

Uzun süreli tedavi

ön-YİD veya YİD-TB olguları gibi ileri direnç paternlerinde uzun süreli bireyselleştirilmiş rejimler önemini korumaktadır. Bu rejimler 15–20 ay veya daha uzun sürebilmekte ve genellikle bedaquiline, linezolid, delamanid, florokinolonlar ve klofazimin kombinasyonlarından oluşturulmaktadır (25,37,38). Tedavi süresi çoğunlukla kültür konversiyonundan sonra 15–17 ay olacak şekilde belirlenir. Bu rejimlerde toksisite yönetimi, laboratuvar izlemi ve ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Tablo 5. DSÖ'ye göre ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaç grupları (25).

Grup	İlaçlar
Grup A (öncelikli)	Levofloksasin veya Moksifloksasin, Bedakuiline, Linezolid
Grup B (ikinci sırada eklenebilir)	Klofazimin, Sikloserin veya Terizidon
Grup C (tamamlayıcı/alternatif)	Etambutol, Delamanid, Pirazinamid, İmipenem-Silastatin, Meropenem, Amikasin veya Streptomisin, Etionamid veya Protionamid, p-Aminosalisilik asit

2.11.6. Cerrahi Tedavi

Lokalize lezyonu olan ve medikal tedavi ile kür şansı düşük olgularda cerrahi tedavi düşünülebilir. Genellikle tedavinin 3–4. ayında, bakteriyel yükün minimal olduğu dönemde uygulanması tercih edilir (16).

2.12. END-TB STRATEJİSİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2015 yılında tüberküloz kontrolünü küresel ölçekte güçlendirmek amacıyla "END TB Stratejisi"ni başlatmıştır. Bu strateji, 2035 yılına kadar tüberküloz insidansında %90, tüberküloza bağlı ölümlerde ise %95 oranında azalma sağlanmasını ve hiçbir tüberküloz hastası veya ailesinin hastalık nedeniyle yıkıcı maliyetlerle karşılaşmamasını hedeflemektedir (8). Yıkıcı maliyet,

TB hastası veya ailesinin gelirinin en az %20'sini hastalık nedeniyle kaybetmesi olarak tanımlanmaktadır (4).

Strateji üç ana bileşenden oluşmaktadır:

1. Bütüncül, hasta merkezli bakım ve önleme: Tanı, tedavi ve koruyucu tedaviyi kapsar.
2. Cesur politikalar ve destek sistemleri: Politik kararlılık, toplum katılımı, sivil toplum kuruluşlarının ve kamu-özel sektör hizmet sağlayıcılarının iş birliğini içerir.
3. Yoğunlaştırılmış araştırma ve yenilikçilik: Yeni araçların, girişimlerin ve stratejilerin geliştirilmesi, uygulanması, etkisinin değerlendirilmesi ve yaygınlaştırılmasına yönelik çalışmaları kapsar (8,26).

DSÖ tarafından belirlenen kilometre taşlarına göre 2025 yılı hedefleri; 2015 yılına kıyasla TB insidansında %50, TB'ye bağlı ölümlerde ise %75 azalma sağlanmasıdır. Ancak 2025 yılı itibarıyla küresel düzeyde insidans düşüşü yaklaşık %8,7 ile hedefin gerisinde kalmıştır (8). 2035 hedefleri ise TB insidansında %90, ölümlerde %95 azalma ve TB'ye bağlı yıkıcı maliyetlerin tamamen ortadan kaldırılmasıdır (8).

Stratejinin dört temel ilkesi şunlardır:

- Hükümet liderliği ve sorumluluğu, izleme ve değerlendirme ile birlikte yürütülmesi,
- Sivil toplum ve topluluklarla güçlü iş birlikleri oluşturulması,
- İnsan haklarının, etik ilkelerin ve eşitliğin korunması ve geliştirilmesi,
- Küresel iş birliği ile ülke düzeyinde strateji ve hedeflerin uyarlanması (26).

Çalışmamızda uzun süreli tedavi rejimi ile tedavi edilen ÇİD/RD-TB ve ön-YİD-TB tanılı hastalarda tedavi başarısını saptamayı ve olumsuz tedavi sonucu ile ilişkili faktörleri incelemeyi amaçladık.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu biriminden 14.11.2024'te 24/598 numaralı etik kurul kararı alınarak çalışmaya başlanmıştır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüberküloz Kliniği servisinde Ocak 2015- Aralık 2024 tarihlerinde yatarak takip edilen ÇİD-TB tanılı hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik kayıtlarına Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşivinden hasta dosyalarına ulaşılarak veya bilgisayar sisteminden ulaşılmıştır.

3.1.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Çok ilaca dirençli tüberküloz tanısı ilaç duyarlılık testi ile kanıtlanmış olan hastalar
- 18 yaş üstü hastalar

3.1.2.Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

-Nakil giden hastalar
-Tedavisi devam eden hastalar
- Takip sonucu bilinmeyen hastalar
-<18 yaş hastalar
-Bakteriyolojik olarak rifampisin direnci kanıtı olmayan hastalar ve fenotipik direnç testinde rifampisin hassas olan hastalar

Çalışmamızda çok ilaca dirençli tüberküloz tanısıyla yatırılarak tedavi başlanan 418 hastanın kayıtları incelendi. Dahil edilme kriterlerine uymayan 71 hasta çalışma dışı bırakıldı ve 347 hastanın verileri analiz edildi.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmıştır. Retrospektif kesitsel bir çalışma olması nedeniyle gönüllü onam formu alınmamıştır. Hastaların demografik özellikleri yaş, cinsiyet, doğum yeri, sigara kullanımı, alkol madde kullanımı, ek hastalıkları, TB'li olgu ile teması, daha önceki tüberküloz öyküsü, başlangıç ilaç duyarlılık testi sonuçları, radyolojik yaygınlığı ve yan etki gelişimi bilgilerine hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sisteminden ulaşılarak standart bir veri toplama formu oluşturuldu.

Hastalardan rutin olarak yatış anında akciğer grafisi, CBC, biyokimya, seroloji testleri kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki anormal laboratuvar sonuçları kaydedilmiştir.

Sigara kullanımı; hiç içmemiş, bırakmış, aktif içici şeklinde, madde kullanımı; var, yok şeklinde sınıflandırıldı. Ek hastalık varlığı kaydedildi.

Hastalığın yeri, hastaların tanı anındaki bakteriyolojik sonuçları ARB teksif, kültür sonuçları şeklinde ve ilaçlara direnç durumları kaydedilmiştir. Tanı tarihi, ilaç direnci tespit tarihi ve dirençli tedavinin başlanma tarihleri, dirençli tedavi protokolü, tedavi bitiş tarihi, ilaç yan etkileri, balgam ve kültür konversiyon tarihleri kayıt altına alındı.

Hastaların radyolojik özellikleri, akciğer grafileri bulguları temel alınarak değerlendirildi. Lezyonların iki veya daha az akciğer zonu ile sınırlı olduğu olgular "sınırlı hastalık", iki veya daha fazla zon tutulumu ya da kavite varlığının eşlik ettiği olgular ise "yaygın hastalık" olarak sınıflandırıldı (1)(42).

Hastaların TB temas varlığı, daha önce TB tanı ve tedavi öyküsü, önceki tedavi sonuçları incelendi. Hastalara başlanan tedavi rejimi, tedavi rejiminde kullanılan ilaç sayıları, ilaç yan etkileri, kesilen ilaç ve tedavi değişiklikleri, tedavi süreleri, yatış süreleri ayrıntılı olarak incelendi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

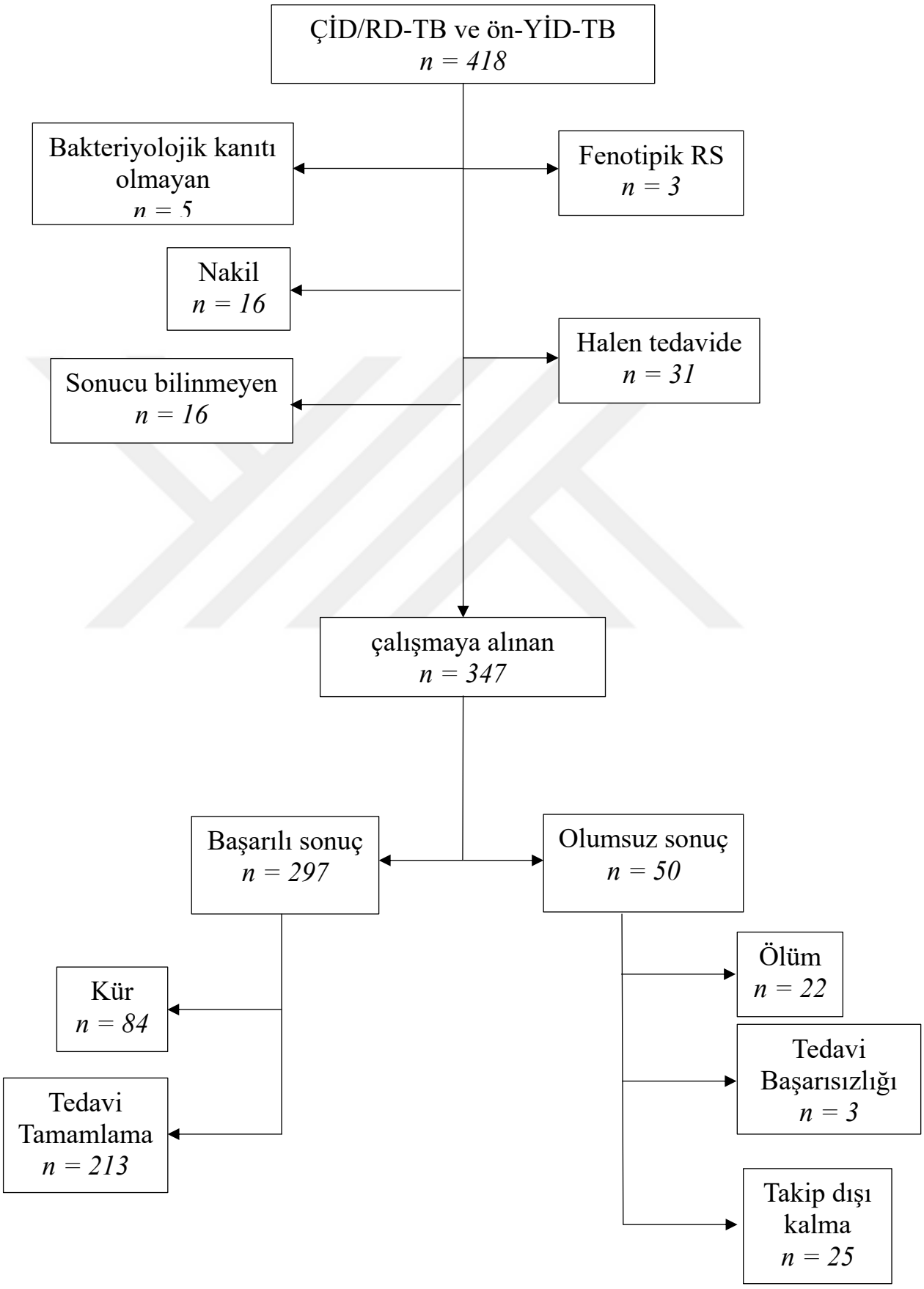
İstatistik analizleri, Stata 18 (StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC) istatistik programı ile yapılmıştır. Verilerimizde tanımlayıcı ve karşılaştırmalı analiz yöntemleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler ise ortalama (standart sapma) değer olarak tanımlanmıştır. Olgular; tedavi başarısına göre (başarılı–olumsuz) gruplandırılmıştır. İki grup arasındaki farklılıklar, kategorik değişkenler için, Ki-kare testi veya uygun durumlarda Fisher's exact testi, sürekli değişkenlerde normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann–Whitney U testi kullanılmıştır.

Tedavi başarısını etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla önce tek değişkenli (univariate) analiz yapılmış, $p<0,05$ düzeyinde anlamlı bulunan değişkenler, çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Anlamlı değişkenler için, Odds Oranı (OR), %95 güven aralığı (95% GA) ve anlamlılık değeri olarak verilmiştir. ÇİD/RD-TB tedavi sonuçları ile değişkenler arasındaki ilişki, çok değişkenli analizde $p < 0,05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamızda ÇİD/RD-TB tanısı ile tedavi başlanan 418 hastanın kayıtları incelendi. Moleküler testle rifampisin direnci saptanan 3 hastada fenotipik olarak rifampisin duyarlılığı olduğu görüldü. Ayrıca 5 hastada bakteriyolojik rifampisin direnci kanıtı elde edilemedi (ÇİD-TB temaslısı olup akciğer dışı organ tüberkülozu olan hastalar), kalan 410 hastanın takip ve tedavi sonuçları hastanemiz sistemizden, bağlı bulunduğu verem savaş dispanserlerinden ve İl Sağlık Müdürlüğü Tüberküloz Birimi HSYS sistemi üzerinden ve telefon görüşmeleri ile araştırıldı. 16 hastanın kayıtlarına ulaşılamadığı için, 16 hasta da farklı merkezlere nakil edildiği için çalışma dışı bırakılmıştır. Bunun yanı sıra 31 hastanın tedavisi halen devam ettiğinden çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplam 71 hasta çalışma dışı bırakılmıştır (Şekil.3).

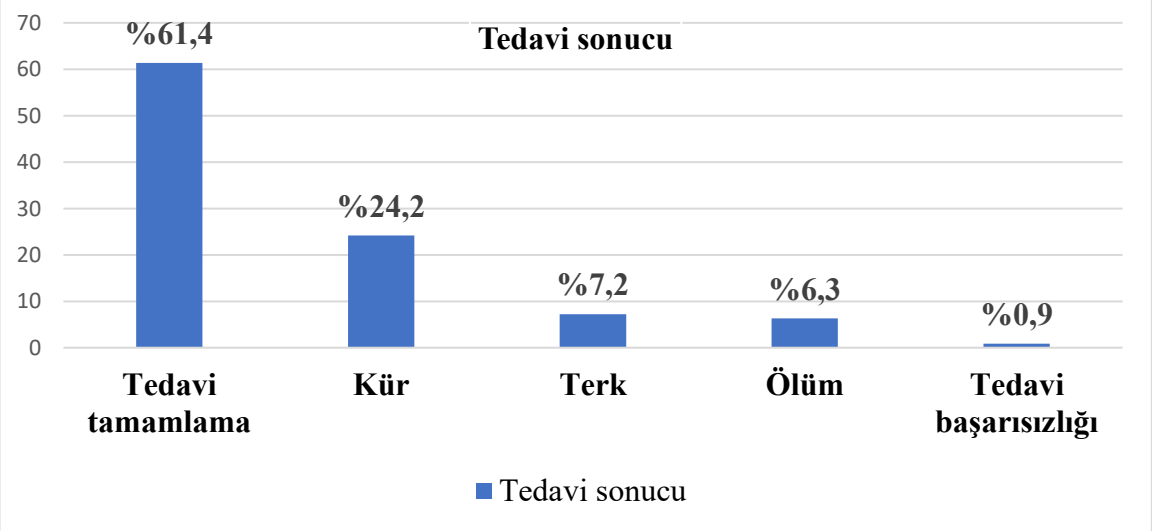
Şekil 3. Akış diyagramı



347 hasta çalışmaya dahil edildi. 297 hastada (%85,6) tedavi sonucu başarılı bulunmuş, 50'sinde (%14,4) ise olumsuz sonuç saptanmıştır. Başarılı sonuçlanan hastaların 213'ü (%71,7) tedavi tamamlama, 84'ü (%28,3) kür olarak kaydedilmiştir. Olumsuz sonuçlanan grupta ise 22 hasta (%44,0) tedavi sırasında yaşamını kaybetmiş, 25 hasta (%50,0) tedaviyi terk etmiş, 3 hastada (%6,0) ise tedavi başarısızlığı gelişmiştir (Tablo.6).

Tablo 6. Hastaların tedavi sonuçlarına göre dağılımı

Tedavi sonucu		*n*	%	Toplam (%)
Başarılı ***n = 297***	Kür	84	24,2	85,6
	Tedavi tamamlama	213	61,4	
Olumsuz ***n = 50***	Ölüm	22	6,3	14,4
	Tedavi başarısızlığı	3	0,9	
	Terk	25	7,2	
Toplam		347	100	



Şekil 4. Hastaların tedavi sonuçlarının grafik olarak dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen 347 hastanın 230'u (%66,3) erkek, 117'si (%33,7) kadındır. Ortalama yaş 37 ± 15,6 (18–92) olup, hastaların 184'ü (%53,0) 18–35 yaş grubunda, 137'si (%39,5) 36–65 yaş grubunda ve 26'sı (%7,5) 65 yaş üzerindedir.

Hastaların 290'ı (%83,6) Türk vatandaşı, 57'si (%16,4) yabancı ülke doğumludur. Sigara kullanımı açısından; 99'u (%28,6) hiç kullanmamış, 53'ü (%15,3) bırakmış, 135'i (%38,9) halen sigara içmekte olup, 60'ının (%17,2) sigara öyküsü bilinmemektedir.

Madde bağımlılığı durumu değerlendirildiğinde, 12'sinde (%3,5) bağımlılık mevcut, 274'ünde (%79,0) bağımlılık yok, 61'inde (%17,5) ise bağımlılık durumu bilinmemektedir.

Hastaların 108'inde (%31,2) ek hastalık mevcutken, 225'inde (%64,8) bulunmamaktadır; 14'ünde (%4,0) ise komorbidite bilgisi mevcut değildir. 42 hastada (%12,1) diyabetes mellitus (DM), 19 hastada (%5,4) hipertansiyon (HT), 17 hastada (%4,8) KOAH, 10 hastada (%2,8) iskemik kalp hastalığı (İKH), 9 hastada (%2,5) astım varlığı görülmüştür. HIV pozitiflik oranı 11 hastada (%3,2) iken, 315'i (%90,8) negatiftir, 21'inde (%6,0) HIV durumu bilinmemektedir. Hepatit varlığı 18 hastada (%5,2), yokluğu 308 hastada (%88,7) olup, 21'inde (%6,1) bilgi mevcut değildir (Tablo 2).

Direnç paterni açısından değerlendirildiğinde; rifampisin dirençli (RD) 32 hasta (%9,2), çok ilaca dirençli (ÇİD) 295 hasta (%85,0) ve ön yaygın dirençli (ön-YİD) 20 hasta (%5,8) bulunmuştur. Daha önce tüberküloz geçirme öyküsü 103 hastada (%29,7) mevcut iken, 244 hastada (%70,3) daha önce TB geçirme öyküsü yoktu. Hastaların 70'inde (%20,2) temas öyküsü mevcuttu.

Hastaların 329'unda (%94,8) tutulum akciğerlerle sınırlı iken, 18'inde (%5,2) hem akciğer hem de akciğer dışı organ tutulumu mevcuttur. Balgam yayma (ARB) testi 230 hastada (%66,2) pozitifti. Kültür pozitifliği 313 hastada balgam örneklerinde (%90,2), 15 hastada (%4,1) bronkoalveoler lavajda (BAL) ve 29 hastada (%5,7) doku örneklerinde pozitif olarak bulunmuştur. Radyolojik tutulum açısından olguların

129'unda (%37,1) sınırlı, 218'inde (%62,9) yaygın tutulum izlenmiştir. Hastaların demografik özellikleri tabloda görülmektedir (Tablo.7).

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

Demografik veriler *n = 347*	*n*	*%*
Cinsiyet		
Erkek	230	66,3
Kadın	117	33,7
Yaş, ortalama	37.0	
18-35	184	53,0
36-65	137	39,5
>65	26	7,5
Uyruk		
Türk	290	83,6
Yabancı	57	16,4
Sigara		
Nonsmoker	99	28,6
Exsmoker	53	15,3
Aktif smoker	135	38,9
Bilinmiyor	60	17,2
Bağımlılık		
Var	12	3,5
Yok	274	79,0
Bilinmiyor	61	17,5
Komorbidite		
Var	108	31,2
Yok	225	64,8
Bilinmiyor	14	4,0
HIV		
Var	11	3,2
Yok	315	90,8
Bilinmiyor	21	6,0
Hepatit		
Var	18	5,2
Yok	308	88,7
Bilinmiyor	21	6,1
Diyabet		
Var	42	12,1
Yok	291	83,9
Bilinmiyor	14	4,0
Direnç paterni		
RD	32	9,2
ÇİD	295	85,0
Ön-YİD	20	5,8
Daha önce TB geçmişi		

Var	103	29,7
Yok	244	70,3
Temaslı		
Var	70	20,2
Yok	277	79,8
Hastalığın yeri		
Akciğer	329	94,8
Akciğer + Akciğer dışı	18	5,2
Balgam yayma (ARB)		
Pozitif	230	66,2
Negatif	117	33,7
Kültür pozitifliği		
Balgam	313	90,2
Lavaj	15	4,1
Doku	29	5,7
Radyolojik tutulum		
Sınırlı	129	37,1
Yaygın	218	62,9

Çalışmaya alınan 418 hastanın tanı yıllarına göre dağılımı incelendiğinde, en yüksek olgu sayısının 2015 yılında olduğu görülmektedir (n=69, %16,5). Bu yılı 2016 (n=62, %14,8) ve 2018 (n=54, %12,9) yılları takip etmektedir. 2017 yılı ise toplam olguların %10,8'ini oluşturarak görece daha düşük bir düzeyde seyretmiştir.

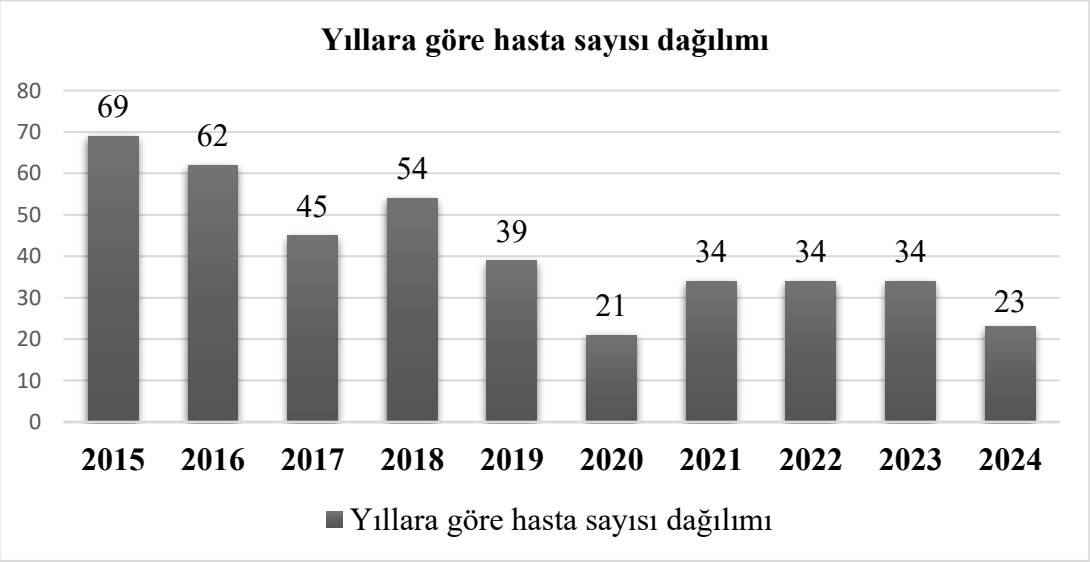
2019 yılından itibaren olgu sayılarında belirgin bir azalma eğilimi dikkat çekmektedir (n=39, %9,3). Bu düşüş, 2020 yılında COVID-19 pandemisinin etkisiyle daha da belirgin hâle gelmiş ve vaka sayısı %5,0'a (n=21) kadar gerilemiştir. Pandemi döneminde tüberküloz tanı, başvuru ve bildirim süreçlerindeki aksaklıklar bu keskin düşüşün başlıca nedeni olarak değerlendirilebilir.

2021, 2022 ve 2023 yıllarında olgu sayıları benzer düzeyde seyretmiş (her biri n=34, %8,1), ancak pandemi öncesi yıllara kıyasla daha düşük kalmıştır. 2024 yılında ise vaka sayısı daha da azalarak %6,2'ye (n=23) gerilemiştir.

Genel olarak bu bulgular, ÇİD-TB olgularının yıllar içinde belirgin bir azalma eğilimine girdiğini; özellikle pandemi dönemindeki keskin düşüşün ardından yılların düşük ve durağan bir seyir izlediğini göstermektedir (Tablo.8).

Tablo 8. Tanı yılına göre hasta sayısının dağılımı

Yıllara göre ÇİD-TB hasta dağılımı	*n =418*	%
2015	69	16,5
2016	62	14,8
2017	45	10,8
2018	54	12,9
2019	39	9,3
2020	21	5,0
2021	34	8,1
2022	34	8,1
2023	34	8,1
2024	23	6,2
Toplam	418	100



Şekil 5. Tanı yılına göre hasta sayısının dağılım grafiği

Çalışmaya alınan hastaların tedavi başlangıcındaki biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde, ortalama albümin düzeyi 38.51 g/L (16.70–51.20 g/L) olarak saptanmıştır. Toplam protein düzeyi ortalama 73.51 g/L olup, (51.40-91.30 g/L), AST (aspartat aminotransferaz) düzeyi ortalama 26.57 U/L (7.0-428.0 U/L) olarak bulunmuş, ALT (alanin aminotransferaz) değerleri ise ortalama 23.14 U/L (1.0–469.0 U/L) olarak saptanmıştır.

Üre düzeylerinin ortalaması 25.70 mg/dL (9.0-93.0 mg/dL) olup, kreatinin düzeyi ortalama 0.90 mg/dL (0.27–6.80 mg/dL) arasında değişmiştir. Hemoglobin düzeyi ortalama 12.44 g/dL (6.40-17.20 g/dL) olarak saptanmıştır (Tablo.9).

Tablo 9. Hastaların tedavi başlangıcındaki biyokimyasal değerleri

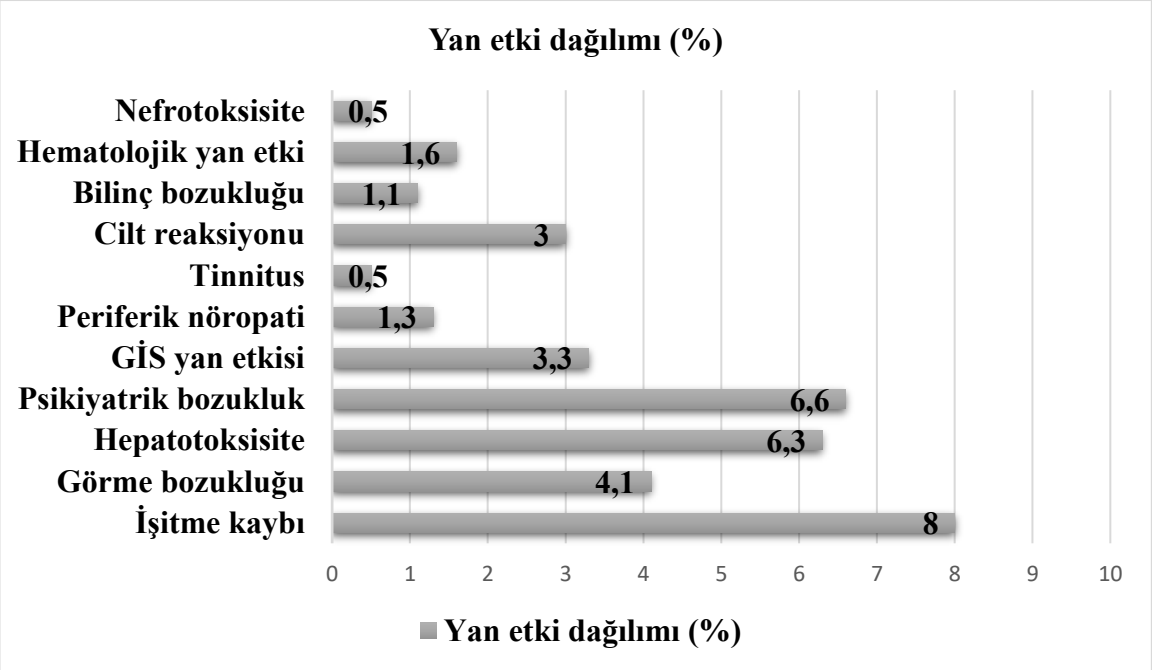
Tedavi başlangıcındaki biyokimya değerleri *(n=347)*	Ortalama (min-max)
Albumin	38,51 ± 6,13 (16,70 – 51,20)
Protein	73,51 ± 6,62 (51,40 – 91,30)
AST	26,57 ± 29,38 (7,0 – 428,0)
ALT	23,14 ± 34,14 (1,0 – 469,0)
Üre	25,70 ± 10,54 (9,0 – 93,0)
Kreatinin	0,90 ± 3,58 (0.27 – 6,80)
Hemoglobin	12,44 ± 2,0 (6,40 – 17,20)

Tablo 10'da ÇİD/RR-TB hastalarında tedavi süresince gelişen yan etkilerin dağılımı sunulmuştur. En sık gözlenen yan etki işitme kaybı olup, 29 hastada (%8,0) bildirilmiştir. Bunu sırasıyla psikiyatrik bozukluklar 24 hastada (%6,6) ve hepatotoksisite 23 hastada (%6,3) izlemiştir.

Görme bozukluğu 15 hastada (%4,1), gastrointestinal (GİS) yan etkiler 12 hastada (%3,3) ve cilt reaksiyonları 11 hastada (%3,0) oranında kaydedilmiştir. Hematolojik yan etkiler 5 hastada (%1,6), periferik nöropati 5 hastada (%1,3) ve bilinç bozukluğu 4 hastada (%1,1) görülmüştür. Daha nadir yan etkiler arasında 2 hastada (%0,5) tinnitus ve 2 hastada (%0,5) nefrotoksisite rapor edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Görülen yan etkilerin sıklığı

Yan etki sıklığı	n	%
İşitme kaybı	29	8,0
Görme bozukluğu	15	4,1
Hepatotoksisite	23	6,3
Psikiyatrik bozukluk	24	6,6
GİS yan etkisi	12	3,3
Periferik nöropati	5	1,3
Tinnitus	2	0,5
Cilt reaksiyonu	11	3,0
Bilinç bozukluğu	4	1,1
Hematolojik yan etki	5	1,6
Nefrotoksisite	2	0,5



Şekil 6. Yan etki dağılım grafiği

Çalışmamızda kullanılan ilaçların tedaviden kesilme oranları incelendiğinde; moksifloksasin 347 hastada kullanılmış olup 13 hastada (%3,7) tedaviden çıkarılmıştır. Amikasin 326 hastada uygulanmış, 38 hastada (%11,7) kesilmiştir. Etambutol 118 hastada kullanılmış ve 28 hastada (%23,7) kesilmiştir. Pirazinamid 317 hastada kullanılmış, 22 hastada (%6,9) tedaviden çıkarılmıştır. Sikloserin 297 hastada

kullanılmış, 48 hastada (%16,2) kesilmiştir. PAS tedavisi 244 hastada uygulanmış, 16 hastada (%6,6) kesilmiştir. Protionamid 246 hastada kullanılmış olup 33 hastada (%13,4) kesilmiştir. Linezolid 86 hastada uygulanmış, 11 hastada (%12,8) tedaviden çıkarılmıştır. Klofazimin 66 hastada yer almış, 12 hastada (%18,2) kesilmiştir. Bedakuilin ise 6 hastada kullanılmış, 1 hastada (%16,7) tedaviden çıkarılmıştır.

Tedaviden çıkarılma nedenlerinin büyük oranda ilaca bağlı advers etkiler ve tolere edilememe ile ilişkili olduğu görüldü. Bu durum, çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde ilaç yan etkilerinin yakın izlenmesinin ve uygun yönetimin tedavi başarısında kritik öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo.11).

Tablo 11. İlaçların tedaviden çıkarılma oranları

	Tedavide kullanılma miktarları	Tedaviden kesilme miktarları	%
Moksifloksasin	347	13	3,7
Amikasin	326	38	11,7
Etambutol	118	28	23,7
Pirazinamid	317	22	6,9
Sikloserin	297	48	16,2
PAS	244	16	6,6
Promid	246	33	13,4
Linezolid	86	11	12,8
Klofazimin	66	12	18,2
Bedakulin	6	1	16,7

Tablo 12'de tedavi sonucunu etkileyebilecek demografik, klinik ve tedaviyle ilişkili değişkenler değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, **yaş**, **uyruk**, **kullanılan ilaç sayısı** ve **yan etki görülmesi** değişkenleri ile tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Cinsiyet, sigara kullanımı, komorbidite, HIV, hepatit, diyabet, olgu tanımı, tüberküloz öyküsü, temaslı olma durumu, hastalığın yeri, radyolojik tutulum ve balgam yayma durumu gibi diğer değişkenler ile tedavi sonucu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (tüm $p>0,05$).

Yaş değişkeni açısından bakıldığında, 18–35 yaş grubundaki hastaların %86.4'ünde, 36–65 yaş grubundakilerin %88.3'ünde tedavi olumlu sonuçlanırken, 65 yaş üzerindekilerde bu oran %65.4 olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur (p=0.017). Bu bulgu ileri yaşın tedavi başarısını olumsuz etkilediği saptanmıştır.

Uyruk değişkeni açısından bakıldığında, Türk hastalarda tedavi başarı oranı %85,5 iken, yabancı uyruklu hastalarda bu oran %73,0 olarak saptanmıştır (p=0,023). Bu fark, yabancı uyruklu hastalarda tedaviye erişim ve tedavi sürecinin devamlılığında yaşanan güçlüklerin tedavi başarısını olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Tedavide kullanılan ilaç sayısına göre, beşten fazla ilaç kullanılan hastalarda tedavi başarısı %87,5 olup, beş ilaç kullanılan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0,045). Bu durum, tedavi rejiminde etkin ilaç sayısının artmasının tedavi başarısını olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

Yan etkiler değerlendirildiğinde, yan etki gelişen hastalarda tedavi başarısı %35,0 iken, yan etki gelişmeyenlerde %65,0 olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,050). Bu sonuç, tedavi sürecinde gelişen advers etkilerin hastaların tedaviye uyumunu azaltarak tedavi başarısını olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.

Bağımlılık öyküsü olan hastalarda tedavi başarısı %78.6 iken olmayanlarda %92.9 bulunmuş, fark anlamlılığa yaklaşmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.215). Bununla birlikte, bağımlılık öyküsü olanlarda tedavi başarısının görece düşük seyretmesi klinik açıdan dikkate değer görülmüştür.

Balgam yayma durumu açısından pozitif olanlarda tedavi başarısı %83.9, negatif olanlarda %88.9 olarak izlenmiş, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.277). Benzer şekilde radyolojik tutulum sınırlı olanlarda başarı %84.9, yaygın tutulumda %86.8 olarak saptanmış ve bu değişkenin de tedavi sonucuna etkisi olmadığı görülmüştür (p=0.731).

Sonuç olarak, çalışmamızda olumsuz tedavi sonucunu anlamlı şekilde etkileyen faktörler; ileri yaş, yabancı uyruklu olma, tedavi rejiminin 5 ilaçtan oluşması ve tedavi sürecinde yan etki gelişimi olduğu belirlenmiştir. Diğer demografik ve klinik değişkenler ile tedavi sonucu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi sonucu ile hastaların demografik verileri, ek hastalıkları ve kullanılan tedaviler arasındaki ilişki

Değişken	Başarılı sonuç n = 297 (%)	Olumsuz sonuç n = 50 (%)	Total n = 347 (%)	p
Cinsiyet				
Kadın	102 (%34,3)	15 (%30,0)	117 (%33,7)	0,629
Erkek	195 (%65,6)	35 (%70,0)	230 (%66,3)	
Yaş				
18-35	159 (%53,5)	25 (%50,0)	184 (%53,0)	**0,017**
36-65	121 /%40,7)	16 (%32,0)	137 (%39,5)	
>65	17 /%5,8)	9(%18,0)	26 (%7,5)	
Uyruk				
Türk	254 (85,5)	36 (%72,0)	290 (%83,6)	**0,023**
Yabancı	43 (14,4)	14 (%28,0)	57 (%16,4)	
Sigara				
Nonsmoker	89 (%30,0)	10 (%20,0)	99 (%28,6)	0,248
Exsmoker	46 (%15,5)	7 (%14,0)	53 (%15,3)	
Aktif smoker	115 (%38,7)	20 (%40,0)	135 (%38,9)	
Bilinmiyor	47 (%15,8)	13 (%26,0)	60 (%17,2)	
Bağımlılık				
Var	11 (%3,7)	1 (%2,0)	12 (%3,5)	0,215
Yok	238 (%80,1)	36 (%72,0)	274 (% 79,0)	
Bilinmiyor	48 (%16,2)	13 (%26,0)	61 (%17,5)	
Komorbidite				
Var	89 (%30,0)	19 (%38,0)	108 (%31,2)	0,341
Yok	197 (%66,3)	28 (%56,0)	225 (%64,8)	
Bilinmiyor	11 (%3,7)	3 (%6,0)	14 (%4,0)	
HIV				
Var	9 (%3,0)	2 (%4,0)	11 (%3,2)	0,762
Yok	271 (%91,2)	44 (%88,0)	315 (%90,8) 21	
Bilinmiyor	17 (%5,8)	4 (%8,0)	(%6,0)	
Hepatit				
Var	15 (%5,0)	3 (%6,0)	18 (%5,2)	0,782
Yok	265 (%89,2)	43 (%86,0)	308 (%88,7)	
Bilinmiyor	17 (%5,8)	4 (%8,0)	21 (%6,1)	
Diyabet				
Var	35 (%11,8)	7 (%14,0)	42 (%12,1)	0,658
Yok	251 (%84,5)	40 (%80,0)	291 (%83,9)	
Bilinmiyor	11 (%3,7)	3 (%6,0)	14 (%4,0)	
Olgu tanımı				
RD	26 (%8,7)	6 (%12,0)	32 (%9,2)	0,667
ÇİD	253 (%85,5)	42 (%84,0)	295 (%85,0)	
Ön-YİD	18 (%5,8)	2 (%4,0)	20 (%5,8)	
Daha önce TB geçmişi	87 (%29,3)	16 (%32,0)	103 (%29,7)	0,739
Var	210 (%70,6)	34 (%68,0)	244 (%70,3)	

Yok				
Temaslı				
Var	61 (%20,5)	9 (%18,0)	70 (%20,2)	0,849
Yok	236 (%79,4)	41 (%82,0)	277 (%79,8)	
Hastalığın yeri				
Akciğer	280 (%94,3)	49 (%98,0)	329 (%94,8)	0,451
Akciğer + Akciğer dışı	17 (%5,7)	1 (%2,0)	18 (%5,2)	
Balgam yayma (ARB)				
Pozitif	193 (%64,9)	37 (%74,0)	230 (%66,2)	0,277
Negatif	104 (%35,1)	13 (%26,0)	117 (%33,8)	
Radyolojik tutulum				
Yaygın	112 (%37,7)	17 (%34,0)	129 (%37,2)	0,731
Sınırlı	185 (%62,3)	33 (%66,0)	218 (%62,8)	
Kullanılan ilaç sayısı				
5 ilaç	37 (%12,5)	12 (%24,0)	49 (%14,1)	**0,045**
5'ten fazla ilaç	260 (%87,5)	38 (%76,0)	298 (%85,2)	
Yan etki varlığı				
Var	104 (%35,0)	10 (%20,0)	114 (%32,8)	**0,050**
Yok	193 (%65,0)	40 (%80,0)	233 (%67,2)	

Tablo 13'te gösterildiği üzere, çalışmaya dahil edilen 347 hastanın birinci sıra antitüberküloz ilaçlara ve ikinci sıra ilaçlardan kinolon ve aminoglikozite karşı direnç durumları değerlendirilmiştir. İzoniazid direnci 313 hastada (%90,2) saptanırken, yalnızca 34 hastada (%9,8) izoniazide duyarlılık bulunmuştur. Etambutol direnci 136 hastada (%39,2), pirazinamid direnci 24 hastada (%7,0), streptomisin direnci 245 hastada (%70,6), kinolon direnci 20 hastada (%5,8) ve aminoglikozit direnci 14 hastada (%4,0) tespit edilmiştir (Tablo.13).

Tedavi sonucu ile ilaç direnç durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, ilaç dirençleri ile tedavi sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13. Hastaların tanı anındaki direnç sonuçları ve tedavi sonucu ile ilişkisi

İlaç direnç durumu ve tedavi başarısı ile ilişkisi	*n = 347*	Olumlu (Favorable) *n=297* (%)	Olumsuz (Unfavorable) *n=50* (%)	P
İzoniazid				
Duyarlı	34 (%9,8)	28 (%9,4)	6 (%12,0)	0,606
Dirençli	313 (%90,2)	269 (%90,6)	44 (%88,0)	
Etambutol				
Duyarlı	211 (%60,8)	178 (%59,9)	33 (%66,0)	0,439
Dirençli	136 (%39,2)	119 (%40,1)	17 (%34,0)	
Pirazinamid				
Duyarlı	323 (%93,0)	278 (%93,6)	45 (%90,0)	0,365
Dirençli	24 (%7,0)	19 (%6,4)	5 (%10,0)	
Streptomisin				
Duyarlı	102 (%29,4)	89 (%29,9)	13 (%26,0)	0,619
Dirençli	245 (%70,6)	208 (%70,1)	37 (%74,0)	
Kinolon				
Duyarlı	327 (%94,2)	279 (%93,9)	48 (%96,0)	0,702
Dirençli	20 (%5,8)	18 (%6,1)	2 (%4,0)	
Aminoglikozit				
Duyarlı	333 (%96,0)	284 (%95,6)	49 (%98,0)	0,702
Dirençli	14 (%4,0)	13 (%4,4)	1 (%2,0)	

Tablo.14'te tedavi sürecinde kullanılan antitüberküloz ilaçların dağılımı ve tedavi başarısı ile ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 347 hastanın 34'üne (%9,8) izoniazid kullanılmış olup izoniazid kullanımı ile tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,302). Etambutol 229 hastada (%66,0) tedavi rejiminde kullanılmış, 118 hastada (%34,0) kullanılmamıştır. Etambutol alan hastalarda tedavi başarısı daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (p=0,055). Pirazinamid 317 hastada (%91,3) tedaviye dahil edilmiş, 30 hastada (%8,7) yer almamıştır; bu ilacın kullanımı ile tedavi başarısı arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,411). Streptomisin sadece 4 hastada (%1,1) kullanılmış olup tedavi sonucu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,465).

Amikasin 326 hastada (%93,9) tedaviye dahil edilmiş, 21 hastada (%6,1) kullanılmamıştır. Amikasin kullanımı tedavi başarısı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş (p=0,001) olup, amikasin kullanılan hastalarda tedavi başarısı oranı anlamlı

derecede yüksektir. Sikloserin 297 hastada (%85,5) tedavi rejiminde yer almış, 50 hastada (%14,5) kullanılmamıştır. Sikloserin kullanımının tedavi başarısı ile anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır (p=0,049).

Kinolon grubu ilaçlar tüm hastalarda (%100, n=347) tedavi rejiminde yer almıştır. Bu grup içinde moksifloksasin 334 hastada (%96,2) uygulanmış, ofloksasin 5 hastada (%1,4) ve levofloksasin 8 hastada (%2,3) kullanılmıştır. Alt grup analizlerinde bu ilaçların tedavi başarısı ile anlamlı ilişkisi gösterilmemiştir (p>0,05). Kapreomisin 7 hastada (%2,0) yer almış, tionamid 246 hastada (%70,9) ve PAS 244 hastada (%70,3) tedaviye dahil edilmiştir. Bu ilaçlarla tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Linezolid 86 hastada (%24,8), klofazimin 66 hastada (%19,0) kullanılmış olup, her iki ilacın kullanımı ile tedavi başarısı arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,289 ve p=0,561). Bedakuilin 6 hastada (%1,7), delamanid 3 hastada (%0,9) kullanıldığı için değerlendirilmemiştir (Tablo.14).

Tablo 14. Tedavide ilaçların kullanım oranları ve tedavi sonucuyla ilişkisi

Tedavide kullanılan ilaçların tedavi başarısı ile ilişkisi	*n = 347*	Başarılı (Favorable) *n = 297*	Olumsuz (Unfavorable) *n = 50*	p
İzoniazid				
Var	34 (%9,8)	27 (%9,1)	7 (%14,0)	0,302
Yok	313 (%90,2)	270 (%90,9)	43 (%86,0)	
Etambutol				
Var	229 (%66,0)	190 (%64,0)	39 (%78,0)	0,055
Yok	118 (%34,0)	107 (%36,0)	11 (%22,0)	
Pirazinamid				
Var	317 (%91,3)	273 (%91,9)	44 (%88,0)	0,411
Yok	30 (%8,7)	24 (%8,1)	6 (%12,0)	
Streptomisin				
Var	4 (%1,1)	3 (%1,0)	1 (%2,0)	0,465
Yok	343 (%98,9)	294 (%99,0)	49 (%98,0)	
Amikasin				
Var	326 (%93,9)	285 (%95,9)	41 (%82,0)	**0,001**
Yok	21 (%6.1)	12 (%4,1)	9 (%18,0)	
Kinolon				
Var	347 (%100)	297 (%100)	50 (%100)	
Yok	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Moksifloksasin				
Var	334 (%96,2)	287 (%96,6)	47 (%94,0)	0,411
Yok	13 (%3,8)	10 (%3,4)	3 (%6,0)	
Ofloksasin				
Var	5 (%1,4)	3 (%1,0)	2 (%4,0)	0,153
Yok	342 (%98,6)	294 (%99,0)	48 (%96,0)	
Levofloksasin				
Var	8 (%2,3)	7 (%2,3)	1 (%2,0)	1,000
Yok	339 (%97,7)	290 (%97,7)	49 (%98,0)	
Kapreomisin				
Var	7 (%2,0)	6 (%2,0)	1 (%2,0)	1,000
Yok	340 (%98,0)	291 (%98,0)	49 (%98,0)	
Tionamid				
Var	246 (%70,9)	212 (%71,4)	34 (%68,0)	0,655
Yok	101 (%29,1)	85(%28,6)	16 (%32,0)	
PAS				
Var	244 (%70,3)	209 (%70,3)	35 (%70,0)	1,000
Yok	103 (%29,7)	88 (%29,7)	15 (%30,0)	
Linezolid				
Var	86 (%24,8)	77 (%25,9)	9 (%18,0)	0,289
Yok	261 (%75,2)	220 (%74,1)	41 (%82,0)	
Klofazimin				
Var	66 (%19,0)	55 (%18,5)	11 (%22,0)	0,561
Yok	281 (%81,0)	242 (%81,5)	39 (%78,0)	

Sikloserin				
Var	297 (%85,5)	259 (%87,2)	38 (%76,0)	**0,049**
Yok	50 (%14,5)	38 (%12,8)	12 (%24,0)	
Bedakulin				
Var	6 (%1,7)	5 (%1,7)	1 (%2,0)	1,000
Yok	341 (%98,3)	292 (%98,3)	49 (%98,0)	
Delamanid				
Var	3 (%0,9)	3 (%1,0)	0 (%0)	1,000
Yok	344 (%99,1)	294 (%99,0)	50 (%100)	

Tablo.15'te hastalarda ilaç yan etkisi görülmesi ile demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre **komorbidite varlığı (p=0.006)** ve **diyabet öyküsü (p=0.028)** değişkenleri ile yan etki gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Diğer değişkenler açısından anlamlı fark bulunmamıştır (tüm p>0.05).

Komorbiditesi bulunan hastalarda yan etki gelişme oranı %38.5 iken, komorbiditesi olmayanlarda bu oran %27.5 olarak belirlenmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.006). Ek hastalığı bulunan bireylerde tedavi sırasında ilaç metabolizmasının etkilenmesi ve organ rezervlerinin azalması nedeniyle advers etkilerin daha sık görülebileceğini düşündürmektedir.

Diyabeti olan hastalarda yan etki gelişme oranı %13.2 iken, diyabeti olmayanlarda %11.6 olarak saptanmış ve fark anlamlı bulunmuştur (p=0.028).

Cinsiyet, yaş grupları, uyruk, sigara kullanımı, bağımlılık öyküsü, HIV veya hepatit varlığı, olgu tanımı, hastalık yeri, radyolojik tutulum derecesi, balgam yayma durumu gibi diğer değişkenler ile yan etki gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (tüm p>0.05) (Tablo 15).

Tablo 15. Yan etki görülmesi ile tüm değişkenler arasındaki ilişki

Değişken	Yan etki yok *n = 233* (%)	Yan etki var *n = 114* (%)	Total *n = 347* (%)	p
Cinsiyet				
Erkek	167 (%67,3)	72 (%62,6)	239 (%65,8)	0,406
Kadın	81 (%32,7)	43 (%37,4)	124 (%34,2)	
Yaş				
18-35	125 (%53,6)	59 (%51,7)	184 (%53,0)	0,555
36-65	93 (%39,9)	44 (%38,6)	137 (%39,5)	
>65	15 (%6,5)	11 (%9,7)	26 (%7,5)	
Uyruk				0,166
Türk	190 (%81,5)	100 (%87,7)	290 (%83,5)	
Yabancı	43 (%18,5)	14 (%12,3)	57 (%16,5)	
Sigara				
Nonsmoker	63 (%27,0)	36 (%31,6)	99 (%28,5)	0,813
Exsmoker	36 (%15,5)	17 (%14,9)	53 (%15,3)	
Aktif smoker	94 (%40,3)	41 (%36,0)	135 (%38,9)	
Bilinmiyor	40 (%17,2)	20 (%17,5)	60 (%17,3)	
Bağımlılık				
Var	7 (%3,0)	5 (%4,4)	12 (%3,4)	0,778
Yok	184 (%78,9)	90 (%79,0)	274 (% 79,0)	
Bilinmiyor	42 (%18,1)	19 (%16,6)	61 (%17,6)	
Komorbidite				
Var	64 (%27,5)	44 (%38,5)	108 (%31,1)	**0,006**
Yok	155 (%66,5)	70 (%61,5)	225 (%64,8)	
Bilinmiyor	14 (%6,0)	0 (%0,0)	14 (%4,1)	
HIV				
Var	4 (%1,7)	7 (%6,1)	11 (%3,1)	0,086
Yok	215 (%92,3)	100 (%87,8)	315 (%90,8)	
Bilinmiyor	14 (%6,0)	7 (%6,1)	21 (%6,1)	
Hepatit				
Var	12 (%5,1)	6 (%5,2)	18 (%5,2)	0,994
Yok	207 (%88,5)	101 (%88,6)	308 (%88,5)	
Bilinmiyor	15 (%6,4)	7 (%6,2)	22 (%6,3)	
Diyabet				
Var	27 (%11,6)	15 (%13,2)	42 (%12,1)	**0,028**
Yok	192 (%82,4)	99 (%86,8)	291 (%83,9)	
Bilinmiyor	14 (%6,0)	0 (%0,0)	14 (%4,0)	
Olgu tanımı				
RD	24 (%10,3)	8 (%7,0)	32 (%9,2)	0,600
ÇİD	194 (%83,3)	99 (%86,8)	293 (%84,5)	
Ön-YİD	15 (%6,4)	7 (%6,2)	22 (%6,3)	
Daha önce TB geçmişi				
Var	69 (%29,6)	34 (%29,8)	103 (%29,7)	1,000
Yok	164 (%70,4)	80 (%70,2)	244 (%70,3)	
Temaslı				1,000

Var	47 (%20,1)	23 (%20,2)	70 (%20,1)	
Yok	186 (%79,9)	91 (%79,8)	277 (%79.9)	
Hastalığın yeri				
Akciğer	221 (%94,8)	108 (%94,7)	329 (%94,8)	1,000
Akciğer + Akciğer dışı	12 (%5,2)	6 (%5,3)	18 (%5,2)	
Balgam yayma (ARB)				
Pozitif	160 (%68,7)	70 (%61,4)	230 (%66,2)	0,221
Negatif	73 (%31,3)	44 (%38,6)	117 (%33,8)	
Radyolojik tutulum				
Yaygın	80 (%34,3)	49 (%43,0)	129 (%37,1)	0,148
Sınırlı	153 (%65,7)	65 (%57,0)	218 (%62,9)	
Kullanılan ilaç sayısı				
5 ilaç	37 (%15,9)	12 (%10,5)	49 (%14,1)	0,193
5'ten fazla ilaç	196 (%84,1)	102 (%89,5)	298 (%85,9)	
Tedavi sonucu				
Olumlu	193 (%82,8)	104 (%91,2)	297 (%83,6)	**0,050**
Olumsuz	40 (%17.2)	10 (%8,8)	50 (%16,4)	

Çalışmamızda ÇİD/RD-TB tedavisi sırasında ölen 22 hastanın demografik ve klinik özellikleriyle ölüm arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, **ileri yaş (p<0.001)** ve **komorbidite varlığı (p<0.001)** ölümle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Diğer tüm değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm p>0.05).

Yaş açısından incelendiğinde, ölen 22 hastanın 4'ü (%18,2) 18–35 yaş grubunda, 9'u (%40,9) 36-65 yaş grubunda, kalan 9'u (%40,9) >65 yaş üzerindedir. Ölüm görülen ve görülmeyen hastaların yaşları karşılaştırıldığında, yaşla mortalite oranlarının arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.001).

Komorbidite varlığı açısından değerlendirildiğinde, ölen 22 hastanın 14'ünde (%63,6) komorbidite vardı. 6 hastada hipertansiyon, 5 hastada diyabet, 5 hastada KOAH, 3 hastada KBY, 2 hastada İKH mevcuttu. Altta yatan kronik hastalıkların tüberküloz tedavisini olumsuz etkileyerek mortalite riskini artırdığını düşündürmektedir.

Diyabet öyküsü bulunan hastalarda ölüm oranı %22.7 iken, diyabeti olmayanlarda %11.4 olarak saptanmış, fark istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaşmakla birlikte anlamlı düzeye ulaşmamıştır (p=0.113).

Cinsiyet, uyruk, sigara kullanımı, madde bağımlılığı, HIV, hepatit, ilaç direnç paterni, önceki tüberküloz öyküsü, temaslı olma, hastalığın tutulum yeri, radyolojik yaygınlık ve balgam yayma durumu ile ölüm oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (tüm p>0.05).

Sonuç olarak, çalışmamızda tüberküloz tedavi sürecinde **ileri yaş** ve **komorbidite varlığı** mortaliteyle anlamlı ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle yaşlı ve ek hastalığı olan bireylerde tedavi sürecinde daha yakın klinik takip ve destekleyici bakımın önemini vurgulamaktadır (Tablo 16).

Tablo 16. Ölüm ile tüm değişkenler arasındaki ilişki

Değişken	Ölüm var *n = 22* (%)	Ölüm yok *n = 325* (%)	Total *n = 347* (%)	p
Cinsiyet				
Erkek	15 (%68,2)	215 (%66,1)	230 (%66,3)	1,000
Kadın	7 (%31,8)	110 (%33,9)	117 (%33,7)	
Yaş				
18-35	4 (%18,2)	180 (%55,4)	184 (%53,1)	
36-65	9 (%40,9)	128 (%39,4)	137 (%39,1)	**<0,001**
>65	9 (%40,9)	17 (%5,2)	26 (%7,8)	
Uyruk				
Türk	19 (%86,4)	271 (%83,4)	290 (%83,6)	
Yabancı	3 (%13,6)	54 (%16,7)	57 (%16,4)	0,946
Sigara				
Nonsmoker	3 (%13,6)	96 (%29,5)	99 (%28,5)	0,455
Exsmoker	4 (%18,2)	49 (%15,0)	53 (%15,3)	
Aktif smoker	10 (%45,5)	125 (%38,5)	135 (%38,9)	
Bilinmiyor	5 (%22,7)	55 (%17,0)	60 (%17,3)	
Bağımlılık				
Var	0 (%0,0)	12 (%3,7)	12 (%3,4)	0,556
Yok	17 (%77,3)	257 (%79,0)	274 (%79,0)	
Bilinmiyor	5 (%22,7)	56 (%17,3)	61 (%17,6)	
Komorbidite				
Var	14 (%63,6)	94 (%28,9)	108 (%31,1)	**<0,001**
Yok	6 (%27,3)	219 (%67,4)	225 (%64,9)	
Bilinmiyor	2 (%9,1)	12 (%3,7)	14 (%4,0)	
HIV				
Var	1 (%4,5)	10 (%3,0)	11 (%3,2)	0,275
Yok	18 (%81,9)	297 (%91,4)	315 (%90,8)	
Bilinmiyor	3 (%13,6)	18 (%5,6)	21 (%6,0)	
Hepatit				
Var	0 (%0,0)	18 (%5,5)	18 (%5,2)	0,177
Yok	19 (%86,4)	289 (%89,0)	308 (%88,8)	
Bilinmiyor	3 (%13,6)	18 (%5,5)	21 (%6,0)	
Diyabet				
Var	5 (%22,7)	37 (%11,4)	42 (%12,1)	0,113
Yok	15 (%68,2)	276 (%84,9)	291 (%83,9)	
Bilinmiyor	2 (%9,1)	12 (%3,7)	14 (%4,0)	
Olgu tanımı				
RD	2 (%9,1)	30 (%9,2)	32 (%9,2)	0,937
MDR	19 (%86,4)	274 (%84,3)	293 (%84,5)	
PRE-XDR	1 (%4,5)	21 (%6,5)	22 (%6,3)	
Daha önce TB geçmişi	10 (%45,5)	93 (%28,6)	103 (%29,7)	0,152
Var	12 (%54,5)	232 (%71,4)	244 (%70,3)	
Yok				

Temaslı				
Var	5 (%22,7)	65 (%20,0)	70 (%20,2)	0,784
Yok	17 (%77,3)	260 (%80,0)	277 (%79,8)	
Hastalığın yeri				
Akciğer	21 (%95,4)	308 (%94,7)	329 (%94,8)	1,000
Akciğer + Akciğer dışı	1 (%4,6)	17 (%5,3)	18 (%5,2)	
Balgam yayma (ARB)	15 (%68,2)	215 (%66,1)	230 (%66,2)	1,000
Pozitif	7 (%31,8)	110 (%33,9)	117 (%33,8)	
Negatif				
Radyolojik tutulum	8 (%36,4)	121 (%37,2)	129 (%37,2)	0,817
Yaygın	14 (%63,6)	204 (%62,8)	218 (%62,8)	
Sınırlı				

Çalışmamız sonucu elde edilen ve Ki-kare analizine göre tedavi başarısı ile anlamlı ilişki gösteren değişkenler yaş (p=0,017), uyruk (p=0,023), tedavide amikasin kullanımı (p=0,001), kullanılan ilaç sayısı (p=0,045) ve yan etki gelişimiydi (p=0,050). Ancak bu değişkenler tek değişkenli (univariate) lojistik regresyon analizine dahil edildiğinde, yan etki görülmesi anlamlı bulunmamıştır.

Anlamlı faktörler tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; ileri **yaş, uyruk, kullanılan ilaç sayısı ve tedavide amikasin kullanımı** değişkenlerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görüldü.

Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, 65 yaş üzeri hastalarda olumsuz tedavi sonucu riski 3,5 kat daha yüksek bulunmuştur (OR=3,529; %95 CI: 1,413–8,810; p=0,007). Bu bulgu, özellikle ileri yaş grubunda tedavi başarısızlığı riskinin belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Uyruk açısından bakıldığında, yabancı ülke doğumlu hastalarda olumsuz tedavi sonucu riski Türk vatandaşlarına göre yaklaşık 2,3 kat daha yüksek saptanmıştır (OR=2,297; %95 CI: 1,144–4,611; p=0,019). Tedavide amikasin kullanılan hastalarda tedavi başarısı anlamlı derecede yüksek bulunmuş, amikasin kullanılmayanlarda başarısızlık riski en güçlü belirleyici faktörlerden biri olarak öne çıkmıştır (OR=0,191; %95 CI: 0,076–0,483; p=0,001). Bununla birlikte, tedavide ilaç sayısı beşin üzerinde olan hastalarda olumsuz tedavi sonucu riski anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (OR=0,450; %95 CI: 0,216–0,939; p=0,033). Bu sonuç, daha fazla sayıda etkili ilacın yer aldığı tedavi rejimlerinin başarı oranını

artırdığını ve uygun çoklu ilaç kombinasyonlarının ÇİD/RR-TB tedavisinde olumlu katkı sağladığını göstermektedir.

Buna karşılık, cinsiyet, komorbidite varlığı, önceki TB öyküsü, temaslılık öyküsü, radyolojik tutulum yaygınlığı gibi faktörler ile tedavi başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (tüm p>0,05) (Tablo.17).

Tablo 17. Tedavi sonucu ile değişkenler arasındaki ilişkinin univariate lojistik regresyon analizi

Değişken	p	OR	95% Cl
Cinsiyet Kadın Erkek	0.781	1.095	0.576–2.078
Yaş 18-35 36-65 >65	0.866 **0.007**	0.944, 3.529	0.485-1.836 1.413-8.810
Uyruk Türk Yabancı	**0.019**	2.297	1.144-4.611
Komorbidite Var Yok	0.209	1.502	0.796-2.831
TB geçmişi Var Yok	0.480	1.257	0.665-2.377
Temaslı Var Yok	0.679	0.849	0.391-1.842
Radyolojik tutulum Yaygın Sınırlı	0.556	1.215	0.635-2.323
Tedavide amikasin Var Yok	**0.001**	0.191	0.076-0.483
Yan etki Var Yok	0.081	0.531	0.261-1.081
Kullanılan ilaç sayısı 5 5'ten fazla	**0.033**	0.450	0.216-0.939

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde tedavi sonucu ile anlamlı ilişki gösteren dört değişken belirlenmişti: yaş (p=0,007), uyruk (p=0,019), tedavide amikasin kullanımı (p=0,001) ve kullanılan ilaç sayısı (p=0,033). Bu değişkenler çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizine dahil edildiğinde ise üçü anlamlılığını korumuştur.**Yaş ve yabancı ülke doğumlu olmak** olumsuz tedavi sonucu ile, **amikasin kullanımı** ise tedavi başarısı ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

- **Yaş**: 65 yaş üstü grupta olumsuz tedavi sonucu riski, <65 yaş grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (OR=3,62; %95 CI: 1,28–10,18; p=0,015). >65 yaşın olumsuz tedavi sonucu riskini 3,6 kat arttırdığı bulunmuştur.
- **Uyruk**: Yabancı ülke doğumlu hastalarda olumsuz tedavi sonucu riski, Türk uyruklu hastalara göre yaklaşık 2,5 kat daha yüksekti (OR=2,53; %95 CI: 1,16–5,50; p=0,019). Yabancı ülke doğumlu hastalarda tedavi başarısının daha düşük olduğu saptanmıştır.
- **Amikasin kullanımı**: Tedavisinde amikasin kullanılan hastalarda tedavi başarısı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti. Amikasin kullananlarda olumsuz tedavi sonucu riski yaklaşık %79 oranında azalmıştır (OR=0,21; %95 CI: 0,07–0,61; p=0,004).

Diğer değişkenler olan cinsiyet, sigara kullanımı, komorbidite varlığı, HIV, diyabet, önceki TB öyküsü, temaslılık, radyolojik tutulum ve yan etki gelişimi ile tedavi başarısı arasında multivariate analizde anlamlı ilişki saptanmamıştır (tüm p>0,05) (Tablo.18).

Tablo 18. Tedavi sonucu ile değişkenler arasındaki ilişkinin multivariate lojistik regresyon analizi

Tedavi sonucu			
	p	OR	95% Cl
Cinsiyet			
Yaş	**0.015**	3.62	1.28-10.18
Uyruk	**0.019**	2.53	1.16-5.50
Sigara			
Komorbidite			
HIV			
Diyabet			
Daha önce TB geçmişi			
Temaslı			
Radyoloji			
Tedavide amikasin kullanımı	**0.004**	0.21	0.07-0.61
Yan etki			
Kullanılan ilaç sayısı			

Ölümle ilişkili bağımsız faktörler çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizinde değerlendirildiğinde, **ileri yaş, komorbidite varlığı ve amikasin kullanımı** anlamlı bulundu.

- **Yaş**: İleri yaş, mortalite açısından en güçlü bağımsız risk faktörü olarak saptandı. 65 yaş üzeri olgularda ölüm riski, genç gruplara göre yaklaşık 9 kat daha yüksekti (OR=9,10; %95 CI: 3,13–26,43; p<0,001).
- **Komorbidite**: Eşlik eden hastalığı bulunan olgularda ölüm riski anlamlı olarak artmıştı. Komorbiditesi olanlarda mortalite riski 4,4 kat daha fazlaydı (OR=4,39; %95 CI: 1,57–12,27; p=0,005).
- **Amikasin kullanımı**: Tedavisinde amikasin yer alan hastalarda ölüm riski belirgin şekilde azalmıştı. Amikasin kullananlarda mortalite riski %90 oranında daha düşüktü (OR=0,09; %95 CI: 0,02–0,38; p=0,001). Bu sonuç, amikasinin tedavide olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Diğer değişkenler olan cinsiyet, uyruk, sigara, HIV, diyabet, önceki TB öyküsü, temaslılık, radyolojik tutulum ve yan etki gelişimi ile mortalite arasında çok değişkenli analizde anlamlı ilişki bulunmadı (tüm p>0,05) (Tablo.19).

Tablo 19. Ölüm ile ilişkili faktörlerin multivariate lojistik regresyon analizi

Ölüm			
	p	OR	95% Cl
Cinsiyet			
Yaş	**0.001**	9.10	3.13-26.43
Uyruk			
Sigara			
Komorbidite	**0.005**	4.39	1.57-12.27
HIV			
Diyabet			
Daha önce TB geçmişi			
Temaslı			
Radyoloji			
Tedavide amikasin kullanımı	**0.001**	0.09	0.02-0.38
Yan etki			

Çalışmamızdaki 347 hastanın ortalama yatış süresi 45±33 gündür. Hastaların tedavi tamamlandıktan sonra ortalama takip süresi 24,8±25 ay olup 161 hastanın tedavi sonrası en az 1 yıl takibi mevcuttur. Takip edilen hastalarda nüks görülmemiştir.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 2015-2024 yılları arasında hastanemizde yatarak tedavi edilen çok ilaca dirençli tüberküloz tanılı 347 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada, hastalarının tedavi süreçleri, uygulanan rejimlerin etkinliği, yan etkilerin yönetimi ve tedavi sonuçlarına etki eden faktörler kapsamlı olarak değerlendirildi. İncelenen 347 hastanın 297'sinde (%85,6) tedavi sonucu başarılı bulunmuş, 50'sinde (%14,4) ise olumsuz sonuç saptanmıştır. Başarılı sonuçlanan olguların 213'ü (%71,7) tedavi tamamlama, 84'ü (%28,3) kür olarak kaydedilmiştir. Olumsuz sonuçlanan grupta ise 22 hasta (%44,0) tedavi sırasında yaşamını kaybetmiş, 25 hasta (%50.0) tedaviyi terk etmiş, 3 hastada (%6,0) ise tedavi başarısızlığı gelişmiştir.

DSÖ 2024 raporuna göre, dünya genelinde tahmini 400.000 (95% UI: 360.000–440.000) kişi çok ilaca dirençli veya rifampisin dirençli tüberküloz (ÇİD/RD-TB) hastası olarak bildirilmiştir. Bu olguların yalnızca 175.923'ü (%44) tedavi altına alınabilmiştir. Tedaviye erişim oranındaki bu sınırlılık, dirençli tüberkülozun küresel kontrolündeki en önemli engellerden biri olarak değerlendirilmektedir. ÇİD/RD-TB olgularında tedavi başarı oranı %68 olarak rapor edilmiştir. Bu oran, önceki yıllara kıyasla kısmi bir iyileşmeyi yansıtmakla birlikte, dirençli tüberkülozun halen küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (8). Çalışmamızda elde edilen %85,6'lık tedavi başarı oranı, DSÖ'nün 2023 raporunda bildirilen küresel ÇİD/RD-TB tedavi başarı oranı olan %68'in oldukça üzerindedir (8). ÇİD/RD-TB tedavi sonuçlarını bildiren çalışmalarda tedavi başarısı %61-84 arasında bildirilmektedir (43–46).Ülkemizde yapılan diğer iki merkezde yapılan çalışmalarda başarı oranları çalışmamızdakine benzer şekilde %82,3 - 84,7 olarak bildirilmiştir (47,48). Diğer ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında ülkemizdeki başarı oranı diğer ülkelerden bildirilen sonuçlara göre oldukça yüksektir. Ülkemizde ilaç dirençli tüberküloz yönetiminde uygulanan bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin, düzenli ilaç temininin ve hastaların tedavi sürecinde yakından izlenmesinin küresel ortalamaya kıyasla daha etkin bir sistem oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca, tedaviye erişim oranının dünya genelinde yalnızca %44

olmasına karşın ülkemizde tanı konulmuş tüm dirençli vakaların tedaviye ulaşabilmesi, başarı oranlarını olumlu yönde etkilemiştir.

Çalışmamızda olumsuz tedavi sonucu ile ilişkili faktörler incelendiğinde; ileri yaş (p:0,017), yabancı ülke doğumlu olmak (p:0,023), kullanılan ilaç sayısı (p:0,045) ve yan etki varlığı (p:0,050) olumsuz tedavi sonucu ile istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu. Erkek cinsiyette, ek hastalık varlığı olanlarda, HİV enfeksiyonu olanlarda ve daha önce TB tedavi görmüş olan hastalarda daha yüksek oranda olumsuz tedavi sonucu gözlenmiş olmakla beraber bu sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı.

2018 yılında yayınlanan bir meta-analizde, 25 ülkeden 50 çalışmaya dahil edilen 12.030 hastanın 7346'sında (%61) tedavi başarısı, 1017'sinde (%8) tedavi başarısızlığı veya nüks, 1729'unda (%14) ölüm saptanmıştır. YİD-TB hastalarında en yüksek tedavi başarısızlığı veya nüks oranı (%14), HIV-pozitif ve antiretroviral tedavi almayan hastalarda ise en yüksek mortalite oranı (%29) bulunmuştur (46).

Çalışmamız yakın tarihte diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldı. Çalışmamızda elde edilen tedavi başarı oranı %85,6 olup, ÇİD/RD-TB yükü yüksek olan 2024 yılında Etiyopya'da 10 yıllık retrospektif çalışmalarında tedavi başarısını %82,3 bulmuşlar. HİV enfeksiyonu varlığı, daha önce TB tedavi öyküsünün olması ve düşük VKİ olmasını olumsuz tedavi sonucu ile anlamlı ilişkili bulmuşlardır (49). 2021 yılında Almanya'da 2002-2020 yılları arasında ÇİD/RD-TB hastalarının sonuçlarını değerlendiren çalışmada tedavi başarısı %82,8 olarak bildirilmiştir. Olumsuz tedavi sonuçları ileri yaş ve HİV enfeksiyon varlığı ile ilişkili bulunmuştur. DSÖ 2022 rehberinde ÇİD/RD-TB hastalarının tedavi tamamlandıktan 12 ay sonra relaps açısından değerlendirilmesini önerilmiştir. Ülkemizdekine benzer şekilde uzun süreli kişiselleştirilmiş tedavi rejimleri kullanılan bu çalışmada hastalar tedaviyi tamamladıktan sonra %74,8 hastanın takibine devam edilmiş, 2 hastada tedavi yetmezliği saptandığını bildirmişlerdir (50). Bizim çalışmamızda ise 347 hastanın 161'inin (%46,3) 1 yıldan fazla süre takibi mevcuttu ve bu hastalarda relaps saptanmamıştır.

Ülkemizde dirençli tüberküloz tedavi edilen diğer merkezlerde çalışmamızla benzer oranda tedavi başarısı bildirilmiştir. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2013-2023 yılları arasında 413 çok ilaca dirençli tüberküloz hastası analiz edilmiş olup tedavi başarısı %84,7 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışma olarak Ankara Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2020 yılları arasında 305 çok ilaca dirençli tüberküloz hastaları analiz edilmiş olup tedavi başarısı %83,9 olarak bulunmuştur (47,48).

Tedavi başarısını etkileyen faktörleri inceleyen diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında; 2021 yılında Etiyopya'da 363 ÇİD/RD-TB hastasının incelendiği çalışmada; kadın cinsiyet ve işi olup geliri olan hastalarda tedavi başarısı daha yüksek bulunmuş, HİV pozitif hastalarda ise başarılı tedavi sonucu elde etme oranı %50 daha düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada tedavi başarısı ile yaş arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine cinsiyetin, HİV pozitifliğinin tedavi başarısı üzerine etkisi saptanmadı. Bu farklı sonuçlar; çalışmadaki hastaların yaş ortalamasının genç olmasına ve bizim çalışmamızdaki HİV pozitif hasta sayısının düşük olmasına bağlandı. Çalışmamızda hastaların sosyoekonomik durumlarının tedavi sonucuna etkisi bu yöndeki verilerin eksik olması nedeniyle incelenemedi. Bununla beraber, ülkemizde hastalara tıbbi bakımın ve ilaçların ücretsiz olarak sağlanması ve gereğinde hastalara maddi destek verilebilmesinin tedavi sonucunu olumlu yönde etkilediğini düşündürmektedir (43).

Çalışmalarda ileri yaşta fizyolojik direncin azalması, komorbid hastalıkların sıklığı, ilaç toleransının düşüklüğü ve tedaviye uyum güçlüğü gibi nedenlerle tedavi başarısının olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Çalışmamızda 65 yaş üzeri olmanın olumsuz tedavi sonuçlarıyla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ($p=0,017$) ve olumsuz tedavi sonucu riskini 3,6 kat arttırdığı saptanmıştır. Benzer şekilde, Babalık ve ark. (47) çalışmalarında da ileri yaşın olumsuz tedavi sonuçlarıyla anlamlı ilişkili olduğu ($p<0,05$) bildirilmiştir. Bogale ve ark. (45) ile Aragaw ve ark. (44) tarafından yapılan çalışmalarda da 45 yaş üzerindeki hastalarda tedavi başarısızlığı ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Netsanet ve ark. (43) ise yaşlı hastalarda tedavi başarısızlığının, sıklıkla tedaviye geç başvuru ve eşlik eden kronik hastalıklarla ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Gondar bölgesinde yapılan yakın zamanda

yayınlanmış 10 yıllık 389 hastayı kapsayan çalışmalarında çalışmamıza benzer olarak ileri yaşın olumsuz tedavi sonucu riskini 3,3 kat arttırdığını bildirmişlerdir (51).

Yabancı ülke doğumlu olmak çalışmamızda olumsuz tedavi sonucu ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (p=0,023). Babalık ve ark. (47) da mülteci ve göçmen hastalarda tedavi süresinin uzadığı, tedavi terk oranlarının ise türk vatandaşlarına göre belirgin olarak yüksek olduğunu belirtmiştir. Bu durumun; son 10 yılda ülkemizin bulunduğu coğrafyada yaşanan olumsuzluklar nedeniyle göçlerin artmış olması ve bunun sonucunda ortaya çıkan sosyoekonomik yetersizlikler, dil engeli, düzensiz tedavi geçmişi, göçmen hastalarda sağlık hizmetine erişimdeki kısıtlılıklar ve tedavi sürekliliğini sağlamadaki güçlüklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Almanya'da Maier ve ark. tarafından yapılan 163 hastayı kapsayan çalışmada, ÇİD/RD-TB hastalarının büyük çoğunluğunun (%91,4) Almanya'ya göç ettiği ve bunların %71,2'sinin son 1 yıl içinde göç etmiş hastalardan oluştuğu bildirilmiştir. Çalışmalarında göçmen hastalarda hastalık yükünün yerli nüfusa göre daha fazla olduğunu ve direnç paternlerinin daha ağır seyrettiğini özellikle bu grupta ön-YİD ve YİD direnç formlarının daha vurgulamışlardır. Çalışmalarında göçmen kökenli olmanın tedavi başarısızlığı açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu, bunun sosyoekonomik uyumsuzluk, sağlık hizmetine erişim güçlüğü ve önceki tedavi öyküsüyle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (50).

Ülkemizde halen uzun süreli bireyselleştirilmiş ÇİD/RD-TB tedavi rejimi uygulanmaktadır. Ulusal Tüberküloz Rehberimizin ve DSÖ rehberlerinin önerileri doğrultusunda ÇİD/RD-TB hastalarının tedavi rejiminde en az 5 ilaç, çoğu vakada 6-7 ilaç ile tedaviye başlanmaktadır. Hastaların tedavi rejimleri; ülkemizde ulaşılabilen, hastanın öyküsü ve direnç testine göre etkili olduğu düşünülen, rehberde belirtilen ilaçların öncelik sırası göz önüne alınarak oluşturulmuştur. İlaç sayısı beşin üzerine çıktığında tedavi başarısının anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür (p<0,05). Beşten fazla ilaçla tedavi edilen hastalarda tedavi başarısının artması, direnç profiline uygun bireyselleştirilmiş rejimlerin etkinliğini desteklemektedir. Bu bulgu, 2021 yılında Addis Ababa'da yapılan çalışmada da benzer şekilde gözlenmiş; standart beş ilaçlı uzun rejime ek yapılan kombinasyonların tedavi başarısını artırdığı rapor edilmiştir

(43). Ancak ilaç sayısındaki artışın advers olay riskini artırabileceği göz önüne alınmalı; başarıyı koruyacak optimum ilaç kombinasyonunun, hasta tolerabilitesiyle dengelenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Son yıllarda ÇİD/RD-TB tedavisinde tüm dünyada kullanılmakta olan bedakuilin ve delamanid, ülkemizde yalnızca sınırlı sayıda hastaya temin edilebilmektedir. Çalışmamızda bedakuilin altı hastada, delamanid ise üç hastada kullanılmıştır.

Çalışmamızda hastaların %66,3'ü erkek, %33,7'si kadınlardan oluşmaktaydı. Benzer şekilde, Babalık ve ark. (47), Saymaz Guvanjov (48) ve Bogale ve ark. (45) çalışmalarında da hastaların büyük çoğunluğunun erkeklerden oluştuğu bildirilmiştir. Tüberkülozun erkeklerde daha sık görülmesi, iki cinsiyet arasındaki biyolojik farklılıkların yanı sıra erkeklerin daha fazla sosyal hayata katılması sonucunda enfeksiyonlara daha sık maruz kalmaları, sağlık kuruluşlarına başvurularının gecikmesi ve tedaviye uyum sorunlarıyla açıklanmaktadır. Çalışmamızda erkek cinsiyetin olumsuz tedavi sonucuyla ilişkisi saptanmamakla birlikte erkek cinsiyetin olumsuz tedavi sonuçlarıyla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (43,47). Erkek cinsiyetin olumsuz sonuçla ilişkilendirilmesi genellikle tedaviye uyum sorunları, sigara veya alkol kullanımı gibi ek risk faktörleriyle açıklanmaktadır.

Hastalarımız direnç paternine göre sınıflandırıldığında rifampisin dirençli (RD) 32 hasta (%9,2), çok ilaca dirençli (ÇİD) 295 hasta (%85,0) ve ön-yaygın ilaç direnci (ön-YİD) tanılı 20 hasta (5,8) vardı. İlaç direnci paternleri ile olumsuz tedavi sonucu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Babalık ve ark. tarafından yapılan çalışmada kinolon direncinin olumsuz tedavi sonuçlarıyla anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir (OR: 3,695; p=0,030) (47). Ancak bizim çalışmamızda kinolon direnci olan hastalarda olumsuz tedavi sonucu daha fazla görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,581). Bunun nedeninin hasta grubumuzda kinolon dirençli hasta sayısının düşük olması, kinolon direnci saptanan hastalarda tedavi rejimlerinin bedakuilin, linezolid ve klofazimin gibi yüksek etkinliğe sahip ilaçlarla desteklenmiş olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

DSÖ 2022 rehberinde parenteral ilaç kullanımı tedavide kullanılacak yeterli oral ilaç yoksa önerilmektedir. Uzun tedavi rejiminde kullanılacaksa amikasin

kullanım süresi 6-7 ay olarak önerilmektedir (38). Ülkemizde A ve B grubunda bulunan bedakuilin ve klofaziminin bulunmadığı için tedavi rejimine eklenememesi nedeniyle hastalarımızın 326'sının (%93,9) tedavi rejiminde amikasın kullanılmıştır. Amikasin kullanımının tedavi başarısı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür (p=0,001). Tedavide amikasin kullanımının tedavi başarısını %79 oranında arttırdığı saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde Babalık ve ark. (47) ve Bogale ve ark. (45) tarafından yapılan çalışmalarda amikasin kullanımının tedavi başarısını anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir. Buna karşın, parenteral ilaçların uzun süreli kullanımının yan etki sıklığını artırdığı ve tedavi uyumunu olumsuz etkilediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (44).

Bizim çalışmamızda sikloserin, MDR-TB tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan biri olup hastaların %85,5'inde tedavi rejiminde yer almıştır. Sikloserin kullanan hastalarda tedavi başarısı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p = 0,049). Sikloserinin özellikle ikinci basamak ilaç kombinasyonlarında tedavi başarısını destekleyen etkili bir ajan olduğunu göstermektedir. Literatürdeki veriler de bu sonucu desteklemektedir. Menzies ve ark. tarafından yürütülen bireysel hasta verisi meta-analizinde, sikloserin veya terizidon kullanımının tedavi başarısı ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, sikloserinin iyi tolere edilmesi ve tedaviye uyumun yüksekliği nedeniyle ÇİD/RD-TB tedavi protokollerinde güçlü bir tamamlayıcı ilaç olarak yer alması önerilmiştir (46). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, hem bizim çalışmamızda hem de meta-analiz sonuçlarında sikloserinin tedavi başarısını artırıcı bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

ÇİD/RD-TB tedavisinde tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri ilaç yan etkileridir. Fazla sayıda ve toksik ilaç kullanımı nedeniyle ortaya çıkan yan etkiler tedavi başarısını olumsuz olarak etkilemektedir. Çalışmamızda, yan etki gelişmesiyle tedavi sonucu arasındaki ilişki incelendiğinde ilaç yan etkisi varlığı olumsuz tedavi sonucu ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0.050). Literatürlerde ise yan etkilerin tedavi başarısı üzerindeki etkisine ilişkin bulgular değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde yapılan iki farklı merkezin çalışmalarında da yan etkilerin olumsuz tedavi sonuçlarıyla anlamlı ilişkili olduğu ve yan etki gelişen

hastalarda tedavi başarısının azaldığını bildirmiştir (47,48). Buna karşılık, Bogale ve ark. (45) ile Aragaw ve ark. (44) çalışmalarında yan etkilerin tedavi sonucu üzerinde anlamlı etkisi bulunmamış, ancak yan etki gelişen hastalarda tedavi süresinin uzadığı ve uyumun azaldığı belirtilmiştir. DSÖ'nün 2022 dirençli tüberküloz tedavi kılavuzunda (25) ilaç toksisitelerinin erken tanınması ve yönetiminin tedavi başarısında kritik rol oynadığı vurgulanmıştır.

DSÖ rehberlerine göre HIV ko-enfeksiyonu, ÇİD/RD-TB tedavisinde olumsuz prognostik faktörlerden biridir. HIV pozitif bireylerde tedavi başarısı anlamlı düzeyde düşük, mortalite ise daha yüksektir. 2019 yılında yapılan 3368 ÇİD/RD-TB + HİV hastasının değerlendirildiği meta-analizde ortalama tedavi başarısı %34,9, ölüm oranı ise %18,1 olarak bildirilmiştir (46). Çalışmamızda HİV pozitifliği 11 hastada (%3,2) görülmüş olup, HIV pozitif hastaların başarılı tedavi sonucu oranı HIV negatif olgulara kıyasla daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,762). Bunun nedeni olarak çalışmamızda HİV pozitif hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızda sigara içiciliği ile tedavi sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aktif sigara içenlerde başarılı tedavi sonucu oranı sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış olgulara göre daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,248). Bu durum, hastaların sigara kullanım öyküsünü doğru bildirmemesi veya sigaranın bırakıldığı süre gibi klinik açıdan önemli değişkenlerin kayıtlarda net olarak yer almamasından kaynaklanmış olduğu düşünüldü. Yapılan çalışmalarda sigara kullanımının olumsuz tedavi sonucu için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (43,45,47). Bu durum, sigaranın akciğer dokusunda immün yanıtı zayıflatması, mukosilier klirensi bozarak basil temizlenmesini güçleştirmesi ve tedaviye uyumu olumsuz etkilemesiyle açıklanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda daha önce TB tedavisi almış olmanın ÇİD/RD-TB olgularında olumsuz tedavi sonuçlarıyla anlamlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir(babalık). Netsanet ve ark. çalışmasında daha önce tedavi öyküsü olan hastalarda olumsuz tedavi sonuçlarının 1,8 kat daha yüksek olduğunu bildirilmiştir

(43). Çalışmamızda daha önce tüberküloz tedavisi alma öyküsü ile tedavi sonucu arasındaki ilişki, önceden tedavi almış olguların başarılı tedavi sonucu oranı daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,739). Bunun nedeni, olguların eski tedavilerinde ikinci sıra ilaçların kullanılmamış olması olduğu düşünüldü bu da Ulusal Tüberküloz Tedavi Rehberimizin olması ve vakaların rehbere uygun olarak yönetilmesinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda 114 hastada (%32,8) ilaç yan etkisi gözlendi. En sık gözlenen yan etkinin işitme kaybı (%8,4) olduğu, bunu psikiyatrik bozukluklar (%6,9) ve hepatotoksisite (%6,6) görülmesinin izlediği saptanmıştır. Tedavi sürecinde yan etki gelişimi ile demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişki incelendiğinde, komorbidite varlığı (p=0,006) ve diyabet öyküsü (p=0,028) ile yan etki gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkili bulundu. Yapılan çalışmalarda ÇİD/RD-TB olgularında yan etki görülme sıklığının arttığı görülmüştür. Diyabet, kronik böbrek hastalığı ve hepatit gibi ek hastalıkların tedaviye bağlı yan etki gelişimini anlamlı düzeyde artırdığı bildirilmiştir. Komorbiditesi olan hastalarda yan etki sıklığının artması, ek hastalıkların ilaç toleransını ve metabolizmasını olumsuz etkilemesinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda 22 hasta hayatını kaybetmiş olup ölüm oranı %6,3 olarak saptandı, ölüm ile demografik-klinik veriler arasında yapılan çok değişkenli analizde anlamlı ilişki gösteren faktörler ileri yaş (p<0,001) ve komorbid hastalık varlığı (p<0,001) olarak belirlendi. Ölüm riski; ileri yaş grubundaki hastalarda 9,1 kat, komorbid hastalık varlığı olan hastalarda 4,4 kat artmış olarak bulundu. Almanya'da Maier ve ark. tarafından yapılan çalışmada ölüm ile ileri yaş, HİV pozitifliği ve kronik böbrek yetmezliği varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (50). Yapılan diğer çalışmalarda da ileri yaş ve komorbidite varlığının, diyabet varlığının mortaliteyle anlamlı ilişki gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda ölüm oranı literatürde bildirilen ortalama değerlerin (yaklaşık %10–15) altında bulunmuştur. Bunun, merkezimizde gözetimli tedavi stratejisinin etkin uygulanması, ilaçlara düzenli erişimin sağlanması ve advers etkilerin erken yönetilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak ileri yaş ve komorbid hastalık varlığı ÇİD/RD-TB tedavisinde prognozu olumsuz etkileyen temel faktörler olmaya devam etmektedir. Bu

nedenle yaşlı ve ek hastalığı bulunan olguların tedavi sürecinde yakın izlem altında tutulması, destekleyici tedavilerin erken planlanması ve advers olay yönetiminin bireyselleştirilmesi mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir. Türkiye'de yapılan üç merkezde de ölüm oranının düşük olması standart hasta tedavi, takip ve bakımının iyi olmasından kaynaklanmaktadır.

İlaca dirençli tüberküloz tedavisinde 2024–2025 dönemine gelindiğinde küresel yaklaşım belirgin biçimde tamamen oral ve kısa süreli rejimlere kaymıştır. DSÖ'nün konsolide tedavi kılavuzunda (2022) rifampisin dirençli/çok ilaca dirençli olgularda 6 aylık BPaLM (bedaquiline, pretomanid, linezolid, moksifloksasin) ile, florokinolon direncinin dışlandığı hastalarda 9 aylık tamamen oral kısa rejimlerin kullanımı önerilmekte; daha karmaşık direnç paternlerinde ise bireyselleştirilmiş uzun rejimler seçeneği korunmaktadır (25).

2024 Küresel Tüberküloz Raporu, bu kısa ve all-oral rejimlerin giderek daha fazla ülke tarafından benimsendiğini ve tedaviye erişen hasta sayısında artış olduğunu göstermektedir (8). Direnç sınıflandırmaları da bu dönüşümle uyumlu biçimde güncellenmiş; ön-YİD-TB, ÇİD/RD-TB'ye ek olarak herhangi bir florokinolona direnç; YİD-TB ise ÇİD/RD-TB'ye ek olarak florokinolon ve Grup A ilaçlardan (bedaquiline veya linezolid) en az birine direnç varlığı ile tanımlanmıştır (37). DSÖ raporları, program düzeyinde enjektabl ajanlardan kaçınma eğilimini güçlendirirken, kısa ve all-oral rejimlerin ölçeklenmesi için ilaç erişimi, farmakovijilans ve hızlı genotipik direnç testlerinin (özellikle florokinolon ve Grup A direnç belirteçleri) yaygınlaştırılmasının kritik olduğunu vurgulamaktadır (8,25,38).

Çalışmamızın yürütüldüğü dönemde ülkemizde bedakuiline, delamanid ve pretomanide erişim son derece sınırlı olduğundan uygulanan rejimler ağırlıkla uzun süreli, çoğu kez enjektabl içeren ve PAS/etiyonamid gibi ilaçları barındıran düzenlerden oluşmuştur. Güncel DSÖ önerileri ile birlikte all-oral kısa rejimlerin yaygınlaşması, benzer hasta profillerinde tedavi süresinin kısalması, toksisite ve tedaviyi terk oranlarının azalması gibi program hedeflerine katkı sağlayacaktır (8,25). Öte yandan, Grup A ilaçların küresel ölçekte daha geniş kullanımıyla bedakuiline ve linezolid direncine ilişkin bildirimler artmakta; bu durum, akılcı ilaç kullanımı, yan

etki ve direnç izlemi ile hızlı moleküler testlere erişimin önemini daha da artırmaktadır (38). Çalışmamız, enjektabl ağırlıklı/uzun rejim dönemine ait gerçek yaşam verisi sunarak, güncel küresel standartlara (6 aylık BPaLM, uygun olgularda 9 aylık all-oral rejimler) geçişin beklenen etkilerini ülkemiz koşullarında tartışmak için klinik bir referans noktası oluşturmaktadır (8,25,37,38).

6.SINIRLILIKLAR

Bu çalışmanın temel kısıtlılığı, retrospektif tasarıma bağlı olarak bazı verilerin hastane kayıt sistemine veya hasta dosyalarına eksik kaydedilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum, veri bütünlüğünü sınırlamış ve bazı değişkenlerin değerlendirilmesini güçleştirmiştir. Ayrıca sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi ve sosyal destek gibi kayıtlarda yer almayan değişkenler nedeniyle tedavi başarısını etkileyebilecek bazı faktörler analizlere dahil edilememiştir. Örneğin sigara içme öyküsü, bağımlılık varlığı, VKİ ait verilerin bilinmemesi, bu değişkenlerin tedavi sonuçlarıyla olan ilişkisine dair analizleri etkilemiş olabilir.

Tedavi süresince yan etkiler kayıt altına alınmış olmakla birlikte, bu etkilerin şiddet dereceleri sistematik olarak belgelenmemiştir. Bu nedenle, tedavi değişikliği gerektirmeyen hafif yan etkiler (örneğin geçici gastrointestinal semptomlar) kayıt dışı kalmış olabilir. Bu durum, özellikle advers olay sıklığının olduğundan düşük görünmesine yol açmış olabilir.

Bununla birlikte, çalışmamız uzun yıllara ait hasta verilerini kapsamlı biçimde değerlendirmesi açısından önemli bir merkez deneyimini yansıtmaktadır. Ayrıca hastaların tedavi tamamlandıktan 1 yıl sonraki takiplerinin yapılmış olması, ölüm ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi çalışmamıza değer kazandırmaktadır. Bu nedenlerle sonuçlar, benzer hasta profiline sahip merkezlerle karşılaştırmada yol göstericidir.

7.SONUÇ

Çalışmamızda, ÇİD/RD-TB hastalarının tedavi başarısı %85,6 bulunmuştur. Hastaların %14,4'ünde olumsuz tedavi sonucu yaşandığını ve ileri yaşın, yabancı ülke doğumlu olmanın ve yan etki varlığının bu durumla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Yaşlı hastaların ve yabancı ülke doğumlu olan hastaların tedavi ve takibine önem verilmeli, yan etkilerin tespiti ve yönetimi dikkatle yapılmalıdır.

8.KAYNAKÇA

1. Global Tuberculosis Report 2023. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2023. 1 s.

2. The WHO 2014 Global tuberculosis report—further to go - The Lancet Global Health [İnternet]. [a.yer 16 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(14)70361-4/fulltext

3. Hastanesi G. Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi. 2002;

4. Untitled-1 [İnternet]. [a.yer 16 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/208825/0/tuberkuloz-tani-ve-tedavi-rehberi-2019pdf.pdf

5. East African/British Medical Research Councils. CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF FOUR SHORT-COURSE (6-MONTH) REGIMENS OF CHEMOTHERAPY FOR TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS: Third Report. The Lancet. 03 Ağustos 1974;304(7875):237-40.

6. 428-445.pdf [İnternet]. [a.yer 17 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/5163/428-445.pdf

7. Türkiye'de 1923-1950 Yılları Arasında Verem (Tuberculosis in Turkey Between the Years 1923 and 1950) - Sevilay ÖZER- | Journal of Turkish Studies [İnternet]. [a.yer 16 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://turkishstudies.net/turkishstudies?mod=tammetin&makaleadi=&makaleurl=682dc3c7-2f23-4648-9e82-a65ba0486d1e.pdf&key=43770

8. Global Tuberculosis Report 2024 [İnternet]. [a.yer 16 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024

9. Scribd [Internet]. [a.yer 17 Kasım 2025]. Turkiyede Verem Savasi 2021 Raporu | PDF. Erişim adresi: https://www.scribd.com/document/925745929/Turkiyede-Verem-Savasi-2021-Raporu

10. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know.

11. World Health Organization. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control: 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019. 1 s.

12. Barry CE, Boshoff H, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, vd. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the goals of prophylaxis. Nat Rev Microbiol. Aralık 2009;7(12):845-55.

13. Flynn JL, Chan J. Immunology of Tuberculosis. Annu Rev Immunol. 01 Nisan 2001;19(Volume 19, 2001):93-129.

14. Kaufmann SHE. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? Nat Rev Immunol. Ekim 2001;1(1):20-30.

15. Young BR, Yang B, Wu P, Adam DC, Wong JY, Ho F, vd. Residential Clustering of Coronavirus Disease 2019 Cases and Efficiency of Building-Wide Compulsory Testing Notices as a Transmission Control Measure in Hong Kong. J Infect Dis. 16 Ağustos 2023;228(4):426-30.

16. collections.nlm.nih.gov/ocr/nlm:nlmuid-9802976X238-leaf [İnternet]. [a.yer 17 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://collections.nlm.nih.gov/ocr/nlm:nlmuid-9802976X238-leaf

17. elkitabı.pdf [İnternet]. [a.yer 17 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.mehmetkaradag.com/wp-content/uploads/2011/03/elkitab%C4%B1.pdf

18. Lee JY, Lee KS, Jung KJ, Han J, Kwon OJ, Kim J, vd. Pulmonary Tuberculosis: CT and Pathologic Correlation. J Comput Assist Tomogr. Ekim 2000;24(5):691.

19. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res. Ekim 2004;120(4):316-53.

20. Global Tuberculosis Report 2021. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2021. 1 s.

21. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2011.

22. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes [Internet]. [a.yer 17 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.who.int/news/item/07-05-2010-treatment-of-tuberculosis-guidelines-for-national-programme

23. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, vd. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 01 Ekim 2016;63(7):e147-95.

24. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) [İnternet]. [a.yer 17 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/d20a056d-9af8-4b39-8f35-9021b2b388a0/content

25. content [İnternet]. [a.yer 17 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/1a129d9e-40ae-43bf-8834-5d74e26aaa88/content

26. Deun A, Fujiwara P, Monedero I, Chiang CY, Rieder H, Harries A, vd. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. 2013.

27. David HL. Probability Distribution of Drug-Resistant Mutants in Unselected Populations of Mycobacterium tuberculosis. Appl Microbiol. Kasım 1970;20(5):810-4.

28. Alangaden GJ, Manavathu EK, Vakulenko SB, Zvonok NM, Lerner SA. Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of Mycobacterium tuberculosis selected in the laboratory and isolated from patients. Antimicrob Agents Chemother. Ağustos 1995;39(8):1700-3.

29. Toman K, Frieden T. Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring ; questions and answers. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004. 332 s.

30. The Prevention of Tuberculosis. Br Med J. 13 Nisan 1901;1(2102):906.

31. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis [Counterpoint]. Int J Tuberc Lung Dis. 01 Ocak 1998;2(1):10-5.

32. Moss AR, Alland D, Telzak E, Hewlett Jr. D, Sharp V, Chiliade P, vd. A city-wide outbreak of a multiple-drug-resistant strain of Mycobacterium tuberculosis in New York. Int J Tuberc Lung Dis. 01 Nisan 1997;1(2):115-21.

33. Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug-Resistant Tuberculosis: Review of the Worldwide Situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. Clin Infect Dis. 1997;24:S121-30.

34. Bedaquiline-Resistant Tuberculosis: Dark Clouds on the Horizon [Internet]. [a.yer 17 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.201909-1819LE?role=tab

35. Nair P, Hasan T, Zaw KK, Allamuratova S, Ismailov A, Mendonca P, vd. Acquired bedaquiline resistance in Karakalpakstan, Uzbekistan. Int J Tuberc Lung Dis. Temmuz 2022;26(7):658-63.

36. WHO Operational Handbook on Tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid Diagnostics for Tuberculosis Detention, 2021 Update. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2021. 1 s.

37. Meeting Report of the WHO Expert Consultation on the Definition of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, 27-29 October 2020. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2021. 1 s.

38. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, 2022 Update. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2022. 1 s.

39. WHO announces updated critical concentrations for susceptibility testing to rifampicin [Internet]. [a.yer 17 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.who.int/news/item/05-02-2021-who-announces-updated-critical-concentrations-for-susceptibility-testing-to-rifampicin

40. Igarashi Y, Chikamatsu K, Aono A, Yi L, Yamada H, Takaki A, vd. Laboratory evaluation of the Anyplex™ II MTB/MDR and MTB/XDR tests based on multiplex real-time PCR and melting-temperature analysis to identify *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. Diagn Microbiol Infect Dis. 01 Aralık 2017;89(4):276-81.

41. Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding [State of the art series. Drug-resistant tuberculosis. Edited by C-Y. Chiang. Number 4 in the series]. Int J Tuberc Lung Dis. 01 Nisan 2010;14(4):382-90.

42. Piubello A. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante: 2018. Paris: Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires; 2018.

43. Alemu A, Bitew ZW, Worku T. Poor treatment outcome and its predictors among drug-resistant tuberculosis patients in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. Eylül 2020;98:420-39.

44. Aragaw N, Teferi M, Ali O, Tesema E, Ayele S, Jarso H, vd. Treatment Outcomes and Predictors of Outcome in Multidrug Resistance Tuberculosis (MDR-TB) Cohort of Patients in Addis Ababa, Ethiopia. Am J Health Res. Eylül 2021;9(5):204-12.

45. Bogale L, Tsegaye T, Abdulkadir M, Akalu TY. Unfavorable Treatment Outcome and Its Predictors Among Patients with Multidrug-Resistance Tuberculosis in Southern Ethiopia in 2014 to 2019: A Multi-Center Retrospective Follow-Up Study. Infect Drug Resist. 08 Nisan 2021;14:1343-55.

46. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JWC, Anderson LF, Baghaei P, vd. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Lond Engl. 08 Eylül 2018;392(10150):821-34.

47. Babalik A, Balikçi A, Turkar A, Teke NH, Demir FK, Yavuz S, vd. Affecting Factors Unfavorable Treatment Outcomes of Rifampicin-resistant/Multidrug-resistant Tuberculosis Patients Treated with Long-term Regimen. Int J Mycobacteriology. Eylül 2024;13(3):265.

48. Ulusal Tez Merkezi | Anasayfa [İnternet]. [a.yer 17 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp

49. Bonsa Z, Tadesse M, Bekele E, Abeba G, Solomon E, Husen M, vd. Treatment outcomes and associated factors among patients with multidrug-

resistant tuberculosis in Southwestern Oromia, Ethiopia: ten-year retrospective analysis. BMC Infect Dis. 14 Kasım 2024;24:1305.

50. Maier C, Chesov D, Schaub D, Kalsdorf B, Andres S, Friesen I, vd. Long-term treatment outcomes in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Clin Microbiol Infect. Haziran 2023;29(6):751-7.

51. Belachew T, Yaheya S, Tilahun N, Gebrie E, Seid R, Nega T, vd. Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcome and Associated Factors at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital: A Ten-Year Retrospective Study. Infect Drug Resist. 03 Haziran 2022;15:2891-9.