

16. Tüberküloz Hastalarında Beslenme

Doç. Dr. Ayşe BAHADIR

SBÜ, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Tüberküloz hastalığı toplumsal kökenli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan, sosyal yaşam ile yakından ilişkili bir hastalıktır. Tüberküloz hastalığında artmış enerji harcaması, besin malabsorpsiyonu, makro ve mikrobesein malnütrisyonu, lipolitik ve proteolitik aktivite ile inflamatuvar sitokinlerin artması hastaların beslenme durumunu değiştirmektedir. Tüberküloz hastalarının yarısından fazlasında malnütrisyon olduğu bildirilmektedir. Protein enerji malnütrisyonu ve mikrobesein eksikliği immünsüpresyona neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak malnütrisyon tüberküloz için risk faktörü oluştururken, tüberküloz hastalığı seyrinde malnütrisyon gelişmesi de iki yönlü neden-sonuç ilişkisini desteklemektedir. Malnütrisyonun önlenilebilir bir faktör olduğu göz önünde bulundurulmalı ve beslenme desteği tüberküloz tedavi planı içinde yer almalıdır.

GİRİŞ

Tüberküloz hastalığı toplumsal kökenli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan, sosyal yaşam ile yakından ilişkili bir hastalıktır. Yapılan birçok çalışmada tüberküloz hastalığının gelişimini olumsuz olarak etkileyen nedenler arasında yetersiz beslenmenin önemi vurgulanmaktadır. (1). Tarihsel olarak tüberküloz tükenme terimi ile eşanlamli olarak kullanılmıştır ve halen 21. yüzyılda dünyada zayıflığa neden olan en sık hastalıklardan biri olarak görülmeye devam etmektedir (2). Ülkemizde de halk arasında zayıflık anlamında ince hastalık olarak adlandırılması beslenmenin önemini göstermektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü bildirisinde tüberkülozun temel sağlık hizmetlerine ulaşamamak, kötü beslenme ve kötü yaşam koşullarının bir sonucu olarak ortaya çıktığını ve yoksulluğun da tüberkülozun yayılmasını besleyen bir durum olduğunu vurgulamıştır (4). İşsizliğin, eğitim düzey düşüklüğünün, açlığın yol açtığı düşük vücut kitle indeksinin, yoksulluğun bir yansıması olan ev halkının mal varlığının azlığının ve düşük sosyoekonomik ortamın bir sonucu olarak kalabalık aile yaşamının tüberküloz gelişimini arttıran temel faktörler

olduğu bilinmektedir (5,6). Tüberkülozda beslenme yetersizliği hem tüberküloza yatkınlığa neden olmakta hem de hastalığın seyrinde ortaya çıkan komorbid durum olarak görülmektedir. Bu bölümde tüberküloz hastalığında malnütrisyon prevalansı, kilo kaybı nedenleri ve beslenme desteğinin tüberküloz hastalığının prognozuna olan etkisi anlatılacaktır.

TÜBERKÜLOZDA MALNÜTRİSYON PREVALANSI VE MALNÜTRİSYONU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tüberküloz halen dünyada en yaygın bulaşıcı hastalıklar arasında yer almaktadır. WHO sitesinde 10 milyon insanın (5.6 milyon erkek, 3.2 milyon kadın, 1.2 milyon çocuk) tüberküloz ile hastalandığı, 208.000'ni HIV (+) hastaların oluşturduğu yaklaşık 1.4 milyon insanın bu hastalıktan öldüğü bildirilmektedir. Bulaş riskini arttıran kalabalık evlerde ve ortamlarda yaşama ve çalışma, besine ulaşmada zorluk gibi sosyoekonomik faktörlerin yanında immün sistemi olumsuz yönde etkileyen malnütrisyonun tüberküloz gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Düşük gelir düzeyi olan ülkelerde tüberküloz insidansı yüksek gelir düzeyi olan ülkelere göre 20 kat fazla görülmektedir (7).

Tüberküloz hastalığında iki haftadan uzun süren öksürük ve ateş en sık semptom olarak görülürken, yapılan birçok çalışmada kilo kaybı %7-70 oranında bildirilmektedir (8).

Sağlıklı beslenme organizmanın akut ve kronik hastalıklara karşı mücadelesinde önemli rol oynar ve intrauterin dönem ile başlar. Alınan makro ve mikrobesinler vücudun hücrel ve humoral immun yanıtını artırarak, infeksiyonun ve inflamasyonun kontrolünde immunmodulator etki gösterirler (9). Vücut kitle indeksi (VKİ) kas ve yağ dokusundaki kayıpları göstermekte yetersiz olmakla beraber düşük VKİ beslenme yetersizliğinin bir belirtici olarak kabul edilir. Yeni tanı alan tüberküloz hastalarının yarısından fazlasında tanı anında VKİ'nin 18.5 kg/m^2 altında olduğu bildirilmektedir. Vücut kitle indeksi ile tüberküloz ilişkisini inceleyen çalışmalarda VKİ $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerin normal VKİ olanlara göre tüberküloz gelişme riskinin 12.4 kat fazla olduğu saptanmıştır (10).

Tüberküloz hastalarında VKİ'nin toplum ortalamasından %13 oranında az olduğu, VKİ 18.5 ile 30 kg/m^2 arasında olan bireylerde ise VKİ'nde her bir ünite artışın tüberküloz insidansında %13'lük azalma sağladığı bildirilmektedir (11,12).

Hollanda'dan yapılan bir çalışmada, düşük VKİ tüberküloz için risk faktörü olarak bildirilirken, anti-TB tedavinin ilk dört haftasında iki kilogram üzerinde kilo kaybının tüberküloz tedavisinin bırakılmasına neden olan hepatotoksisite gelişmesi açısından risk faktörü olduğu saptanmış ve tedavi izleminde hastaların kilo alımının değerlendirilmesi önerilmiştir. Yine bu çalışmada Hepatit C, ileri yaş ve MDR olma durumunun kilo kaybı içinde risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (13).

Nepal'de yapılan bir çalışmada ise yeni tanı alan 133 tüberküloz hastasının beslenme durumları incelendiğinde, hastaların beşte birinin günlük alması gereken besini almadığı, üçte birinin zayıf olduğu, akciğer tüberkülozu olanların ortalama VKİ: 19.8 kg/m^2 , akciğer dışı tüberkülozu olanların ise VKİ: 22.5 kg/m^2 olduğu saptanmıştır (14). Tüberküloz hastalarının nütrisyonel durumunun incelendiği bir başka çalışmada ise kadınlarda, şehirde yaşayanlarda, alkol kullananlarda, paraziter enfeksiyonu, ekstrapulmoner tüberkülozu, DM ve anemisi olanlarda malnütrisyon oranı daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada hane halkı dörtten fazla olan kalabalık ailelerde yaşayan tüberküloz hastalarında malnütrisyon oranı 15 kat, dinsel nedenle hayvansal ürün kullanmayanlarda ise 3.5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (12).

Malnütrisyonun VKİ'nin $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlandığı, tüberküloz hastalarında yapılan çalışmalarda malnütrisyon prevalansı uygulanan yöntem ve coğrafi dağılıma göre %20 ile 71.6 arasında değişmektedir (15).

MALNÜTRİSYONUN TÜBERKÜLOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Tüberküloz, malnütrisyon ve immunité arasındaki ilişkinin varlığı ilk defa 2004 yılında Cegielski ve ark.ları tarafından yapılan çalışma ile ortaya konulmuştur. Malnütrisyonun doğal ve adaptif immün yanıtı etkileyerek infeksiyonlara duyarlılığı artırdığı ve vücuda giren patojenlerin eliminasyonunda rol oynayan fagositoz ve kompleman kaskadların etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir (16). Enfeksiyonlarda malnütrisyonun direkt olarak T hücreleri etkilediği, lökopeniye ve CD4/CD8 oranında azalmaya yol açtığı ve IL-2 ve IFN-gama gibi sitokinleri azalttığı saptanmıştır (9). Ayrıca, malnütrisyonu olanlarda latent tüberküloz tanısında kullanılan PPD veya IFN gama salınımına bağlı IGRA testlerinin yanlış negatifliğe yol açtığı ve BCG aşısına olan yanıtın ise azaldığı bilinmektedir (17,18). İmmünsüpresyona neden olan malnütrisyon hem reaktivasyon hem de özellikle beş yaş altında olan çocuklarda latent tüberkülozun primer progresif tüberküloza gelişimi için risk faktör olarak bildirilmektedir (18).

Vücut kitle indeksi ile tüberküloza yatkınlık arasında ilişkinin nedeni bilinmemekle beraber düşük VKİ olan hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin azalmasına bağlı enfeksiyonlara yatkınlık olduğu düşünülmektedir (9,19). Gherlin ve leptin iştah kontrolünde rol oynayan sitokinler olup tüberküloz hastalarında malnütrisyon ile ilişkisini değerlendiren birçok çalışmada plazma düzeyleri incelenmiş, sonuçlar çelişkili saptanmıştır. Malnütrisyonu olan tüberküloz hastalarında ghrelin düzeyinin malnütrisyon skoru ile korele olarak azaldığı ve leptin düzeyinin değişmediği bildirilirken, ülkemizden tüberküloz hastalarında yapılan bir çalışmada ise açlık leptin ve oreksin-A düzeylerinin kilo kaybı olan malnütre hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ghrelin düzeyinin ise arttığı saptanmıştır (20,21). Tüberküloz ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ise 65 yaş ve üzerinde obezlerde adipoz dokunun endokrin bir organ gibi çalıştığı metabolik, nöroendokrin ve immunmodulator etkisi olduğu ve bu nedenle obez hastalarda tüberküloz riskinin düşük olduğu bildirilmiştir (19). Farelerde yapılan bir çalışmada ise leptin eksikliğinin mikrobakterilere karşı duyarlılığı arttırdığı saptanmış olmakla beraber, hastalık ile immün sinyaller arasında

ilişkiyi açıklayacak daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmektedir (22).

Malnütrisyonu olan hastalarda tüberküloz gelişme riski artarken, anti-TB tedavi sırasında VKİ ideal ağırlığının %10'unun altında olan, ilk iki aylık tedavi sonunda %5'ten daha az kilo alan hastalarda relaps riskinin yaklaşık iki kat arttığı saptanmış ve tedaviye uyum açısından kilo takibi ve besin desteği önerilmiştir (10). Malnütrisyonlu kişilerde tüberküloz gelişme riski 6-10 kat fazla iken, relaps ve mortalite riski de artmaktadır (12).

TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONUN MALNÜTRİSYON ÜZERİNE ETKİSİ

Tüberküloz hastalarında inflamasyona bağlı bazal metabolizma hızının %14 arttığı, IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerde artışın kilo kaybına neden olduğu bildirilmektedir. Protein katabolizmasında artışın ve protein sentezinde bozukluğun kilo almına engel olduğu saptanmış ve anabolik blok olarak adlandırılmıştır (17). İstirahat metabolizma hızının artışı yağ ve protein depolarının azalması, negatif enerji dengesine ve kilo kaybına neden olmaktadır.

Tüberküloz tedavisi sırasında ilaçların yan etkisine bağlı oluşan bulantı, kusma en sık görülen semptomlar olup hastaların besin alımını da olumsuz etkilemektedir (23). Genel tedavi yaklaşımında ilaçların besinlerle alımı bulantı hissini azaltmasına yardımcı olurken anti-TB ilaçların aç karnına alınması besinlerin ilaç absorpsiyonunu azaltması yan etki açısından olumsuz etki yapmaktadır (18). Yan etkiler multifaktöryel olmakla beraber hastanın beslenme durumu ve tedavi öncesi %15'den fazla kilo kaybı olması ilaç yan etkisi açısından risk faktörü olarak bildirilmektedir (24).

İlaçlara bağlı yan etkiler özellikle HIV enfeksiyonu ile birlikte tüberkülozu olan hastalarda besin alımını bozmakla birlikte tedaviye uyumunu da etkilemektedir (25). Standart ant-TB tedavisinde önerilen dozlar hastanın kilosuna bağlı olmakla beraber ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiğinin farklı olması ile gelişen yan etkiler sonucu tedavi uyumsuzluğu veya tedaviye direnç de görülmektedir.

İlaç düzeylerinin takibi DM, HIV gibi ek hastalıkları ve ilaç etkileşimleri olan hastaların yanı sıra malabsorpsiyonu olan hastalarda da önerilmektedir (26). Malnütrisyonu olan hastalarda İzoniazidin (INH) yavaş metabolize olması hepatotoksisite riskini artırırken, Rifampisin plazma düzeyi ve proteinlere bağlanma oranının ve etkisinin azaldığı bildirilmiştir (15).

Tüberküloz DM ve HIV gibi birçok komorbid hastalıkla birlikte bulunmakla beraber HIV ile birlikteliğinde, malnütrisyon riskinin arttığı, tüberkülozun HIV enfeksiyonu ile birlikteliğinde tek başına tüberküloz veya HIV enfeksiyonundan daha fazla malnütrisyonu neden olduğu bilinmektedir. HIV pozitif tüberküloz hastalarında malnütrisyon riskinin beş kat arttığı, HIV enfeksiyonu ile birlikte tüberküloz hastalarında protein katabolizmasında artış tüberkülozu olmayan HIV hastalarından daha fazla olduğu bildirilmektedir (2,12).

Tüberküloz, HIV enfeksiyonu ve malnütrisyon arasında üçlü bir ilişki bildirilmekle beraber beslenme durumunun düzeltilmesinin tüberküloz hastalığının gelişme riskini azaltıp azaltmadığı veya tüberküloz tedavisine yanıtı düzeltip düzeltmediği konusu hakkında bilgiler ise yeterli değildir (27). Bununla birlikte HIV enfeksiyonu olan hastalarda antiretroviral tedavinin mikrobesein alımını arttırdığı ve beslenme üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir (18).

Diyabet hastalarında ise tüberküloz gelişme riski 2.4-8.3 kat fazla olduğu, tüberküloz hastalığının ve kullanılan anti-TB ilaçların kan şekeri regülasyonunu bozduğu bilinmektedir. Obez diyabetik hastalarda VKİ'nin tüberküloz enfeksiyonu tanısını geciktirebileceği belirtilirken obez DM hastalarda başta D vitamini olmak üzere malnütrisyonu neden olan mikrobesein eksikliği olduğu bildirilmektedir (28).

Sonuç olarak tüberküloz hastalarında artmış enerji harcaması, makro ve mikrobesein malnütrisyonu, lipolitik ve proteolitik aktivite ile inflamatuvar sitokinlerin artması tüberkülozda beslenme durumunu değiştirmektedir (27).

BESLENME YETERSİZLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların beslenme durumunun değerlendirmesinde fizik muayene, iştah durumu, günlük besin tüketimi, hastanın kilosu, son üç-altı ay içinde kilo kaybı, VKİ, rutin biyokimyasal laboratuvar bulguları yanında hastanın sosyo-ekonomik durumu da dikkate alınmalıdır. Nütrisyonel tarama ve değerlendirmede "Malnutrition-Universal Screening Tool (MUST)", NRS-2002 (nutritional risk screening) gibi testler Avrupa ve Amerika enteral ve parenteral beslenme derneklerinin (ESPEN ve ASPEN) rehberlerinde önerilmektedir. Tüberküloz hastalarının beslenme durumunun MUST ile değerlendirildiği çalışmada MUST skoru > 4 üzerinde olan hastaların yaşam süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (29). VKİ < 18.5 kg/m² saptanan hastalarda nütrisyonel destek planlanmalıdır.

Nütrisyonel girişim hedefleri:

- Hastaların nütrisyon durumunu iyileştirme,
- Nütrisyon yetersizliğinden kaynaklanan fonksiyon bozukluğunu azaltma (kas güçsüzlüğü, yatağa bağımlı durum, çalışma kapasitesinde bozulma),
- Tedaviye toleransını düzeltme,
- Hastalığa bağlı gastrointestinal semptomları (bulantı, diyare, şişkinlik) hafifletme,
- Yaşam kalitesini iyileştirmeyi içermelidir (30).

BESLENME PLANI

Hastaların beslenme durumu genel olarak değerlendirilerek nütrisyonel destek tedavisi planlanmalıdır. Tüberküloz hastalarında beslenme çalışmaları genelde makrobesin (karbonhidratlar, protein, yağlar) ve mikrobeseinler (vitamin ve eser elementler) olarak iki kategoride ele alınmış (18). Aktif tüberküloz hastalarında, 8283 hastayı içeren 35 çalışmanın dahil edildiği Cochran veri tabanında tüberküloz hastalarında besin desteği değerlendirilmiştir. Ortalama 2500 kalori ve kalorinin %55'i karbonhidrat, %30'u yağ, %15'i proteinden oluşan makrobesin, günlük alması gereken miktarlarda mikrobesein desteği sağlayacak şekilde en az dört hafta önerilmiştir (31). WHO'nün tüberküloz hastalarının tedavisinde nütrisyonel destek ve değerlendirme önerileri Tablo 1'de görülmektedir (17).

Tüberküloz tedavisinde vitaminlerin ve minerallerin potansiyel etkileri Tablo 2,3'te gösterilmektedir (26).

Tüberküloz tedavisine makro ve mikro besinlerin eklenmesinin kilo veya VKİ'de artışın yanı sıra balgam kültür negatifleşmesine yaşam kalitesine ve fiziksel

aktiviteye katkısı olduğu, beslenme desteğinin anti-tüberküloz ilaçların biyo-yararlanımını artırdığını gösteren çalışmalar bulunmakla beraber tüberküloz hastalığının seyrini değiştirecek veya tedaviye yanıtı etkileyecek herhangi bir spesifik ürün bulunmamaktadır (26).

BESLENME DESTEĞİNİN TÜBERKÜLOZ TEDAVİ SONUÇLARINA OLAN ETKİSİ

Cochran veri tabanında yapılan çalışmalarda beslenme desteği alan aktif tüberküloz hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm ve 6. ve 12. ayda balgam kültür negatifleşmesi ve tedavi tamamlama ve kür sonuçları değerlendirilmiştir (31).

Paton ve arkadaşlarının yeni tanı alan malnütrisyonlu tüberküloz hastalarında yaptığı bir çalışmada hastaları anti-Tb tedavinin ilk iki haftası içinde sadece beslenme danışmanlığı alan (Kontrol grup) ve beslenme desteği alan (denek grup) olarak iki gruba ayırmış, tedavinin altıncı haftasında kilo takibi dual X enerjisi ile (DEXA), fiziksel güç hand grip ile değerlendirilmiştir. Denek grubunun kontrol grubuna göre toplamda 2.5 kg ve fiziksel güçte 2.7 kg aldığı saptanmış, kiloda ise yağ kütlelerinde artış daha fazla bulunmuş, ilk altı hafta içinde kazanılan fiziksel gücün kişinin iş hayatına geri dönmesi, iş gücü kaybının önlenmesi açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (32).

Vitamin D diğer infeksiyonlarda olduğu gibi tüberküloz hastalığında da üzerinde en çok çalışan vitaminlerden biridir. Doğal immünyetede önemli rol oynayan antimikrobiyal aktiviteye sahip olan katelisin D vitamini düzeyinden etkilenmekte olup Korucu ve ark. larının yaptığı çalışmada tüberküloz hastalarında ka-

Tablo 1. WHO'nün tüberküloz hastalarının tedavisinde nütrisyonel destek önerileri.

	Öneri	Yorum
Başlangıçta	Kilo ve boy ölçülmeli VKİ < 18.5 kg/m ² ise diyeti değerlendir	VKI hesapla Mortalite ve relaps riskine dikkat
Nütrisyonel Destek (Tüm hastalar için)	Tedaviye uyum sağlanmalı	Makrobesinler: %15-30 protein, %25-35 yağ, %45-55 karbonhidrat içermeli
VKI < 16 kg/m ² (ciddi)	Malnütrisyonun diğer nedenlerini araştır	HIV, DM
VKI: 16-16.9 kg/m ² (orta)	VKI normale dönene kadar destek	Tedavi sırasında kilo kaybı varsa erken müdahale
MDR tüberküloz	VKI < 16.9 kg/m ² ise besin içeriği zengin destek ürünler	Tedavi süresinin uzunluğu malnütrisyon riskini artırmakta
Tedavinin 2. ayında	Kilo alımını değerlendir	VKI normal değilse tedaviye uyum ve komorbid hastalıkları araştır

Tablo 2. Tüberküloz enfeksiyonunda vitaminlerin potansiyel etkileri.

Vitaminler	Potansiyel etki
A vitamini	İnsan makrofajlarında basil virulansının artışı inhibe eder, lenfosit profilersasyonu ve epitel doku fonksiyonun sağlanmasında, T ve B lenfositlerin normal fonksiyonlarında, makrofaj aktivasyonunda ve antikor cevabın oluşmasında önemli rol oynar.
D vitamini	Makrofaj fonksiyonlarında, konağın tüberküloza direncinde önemli rol oynar, vitamin D reseptörlerinde genetik varyasyonlar tüberküloz riskinde ana belirleyici olarak bildirilmektedir.
C vitamini	Myc. tbc karşı bakterisidal aktivitesi ve birçok biyolojik süreçte pleiotropik etkisi olduğu bildirilmiştir.
E vitamini	Sağlıklı kontrollere göre tüberküloz hastalarında antioksidan olan Vitamin A, C, E konsantrasyonları daha düşük saptanmıştır.

Tablo 3. Tüberküloz enfeksiyonunda minerallerin potansiyel etkileri.

Mineraller	Potansiyel etki
Demir	Myc tbc dahil birçok bakterinin yaşamını sürdürmesi için gerekli, Fe eksikliği anemisinde tüberküloz gibi enfeksiyonlara duyarlılık artar
Bakır	Doğal immün sistemin aktivasyonu ve bakteri ile enfekte makrofajın fagozomunda etkili
Çinko	Çinko eksikliği olan hayvanlarda fagozitozun, T hücre sayısının ve tüberkülin reaktivitesinin azaldığı saptanmıştır, çinko inflamasyon sırasında serbest radikallerin membran hasarını önler, ayrıca A vitamini metabolizmasında rol oynar.
Selenyum	İmmün yanıtı sağlar, hücrel ve humoral bağışıklıkta önemli rol oynar, ayrıca HIV (+) hastaların myc tbc gelişiminde önemli rolü olduğu bildirilmiştir
Kobalt	Vitamin B12 sentezinde gerekli, bakır ve kobalt myc tbc enfeksiyon kontrolünde önemli rol oynar
Kolesterol	Tbc hastalarında hipokolesterolemi saptanmıştır, milier tüberküloz hastalarında mortalite ile ilişkili bulunmuştur
Manganez	Kalprotektin ile manganez katyonlarının şelasyonu superoksidlere karşı bakteri savunmasını inhibe eder

telisidin düzeyi kontrol grubundan düşük saptanmıştır (33). Vitamin D düzeyinde azalmanın tüberküloz hastalığının bir sonucu olmaktan ziyade tüberküloza yatkınlığı arttırdığını destekleyen iki önemli meta analiz bulunmaktadır. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada, D vitaminiye bağlı gen polimorfizmi nedeniyle D vitamini düzeyi düşük olan çocuklarda tüberküloza yatkınlık ve ölüm daha yüksek oranda saptanmıştır. Hastalığın aktif döneminde doku hasarını azaltmada D vitamini eklemenin yararı olacağı bildirilmekle beraber yapılan çalışmalarda sonuçların farklı olması nedeni ile tedavide uygulanacak etkin doz ve süresi hakkında bilgiler yeterli değildir (19).

Yapılan çalışmalarda tüberküloz hastalarında mineral ve vitamin düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olmasına rağmen tedaviye vitamin ve minerallerin eklenmesinin balgam konversiyonunu sağlamada veya tedaviye yanıtı artırmada etkili olduğunu gösteren bulguların yeterli olmadığı bildirilmektedir (26).

Altı aylık tüberküloz tedavisi tamamlandığında kiloda %10, yağ oranında %44'lük artış saptanırken protein

kütlesinin yağ kütlesine olan oranı olarak adlandırılan enerji kontentinin giderek azaldığı ve bu azalmanın hastalığın radyolojik derecesi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Kuvvetli anabolik yanıtı rağmen altı aylık tüberküloz tedavisinde mikrobiyolojik kür sağlanırken protein kütlesinde değişiklik olmadığı bildirilmektedir. Sonuçlar tüberkülozda protein enerji malnütrisyonunu desteklemektedir. Anti-tüberküloz tedavisini tamamlayan hastaların 12. ayın sonunda hala normal kilosuna dönmemesinde sosyo-ekonomik faktörlerin de etkisi olduğu bildirilmektedir (1).

Cohran veri tabanında yapılan meta-analizde aktif tüberküloz hastalarında en az dört hafta oral beslenme desteği alan gruplar ile plasebo ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalar incelenerek, beslenmenin tedaviye ve mortaliteye etkisi değerlendirilmiştir. Meta-analizde birçok çalışmanın beslenme desteğinin tüberküloz tedavisini tamamlama, kür ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmek için yeterli olmadığı ve kanıt düzeylerinin düşük olduğu bildirilmektedir. Destek ürünlerin aktif tüberküloz tedavisi sırasında kilo alımını sağladığı bildirilmekle

beraber tüm çalışmalarda aynı etki gösterilememiş, ayrıca iki küçük ölçekli çalışmada yaşam kalitesi üzerine olumlu etki gözlenmekle birlikte kanıt düzeyleri düşük olarak bildirilmiş.

Mikrobesin desteğinin değerlendirildiği çalışmalarda HIV (-) veya antiretroviral tedavi almayan HIV (+) tüberküloz hastalarında etki çok az veya etkisiz olarak saptanmış (kanıt düzeyi düşük). Mikrobesin desteğinin kür sağlamaya katkısını gösteren çalışma saptanamazken, tedaviyi tamamlamada etkisini inceleyen bir çalışma ile, ilk sekiz haftada balgam negatifleşmesine etkisini inceleyen iki çalışmada sonuçlar yetersiz saptanmıştır. Kilo alımı üzerine etkisinin hafif olduğu bildirilirken yaşam kalitesi üzerine etkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Tüberküloz tedavisi sırasında destek durumuna bakılmaksızın A vitamin düzeyinin arttığı bildirilirken, destek ürünlerin verilmesi ile çinko, selenyum, D ve E vitamini düzeylerinin arttığı saptanmıştır. D vitamininin farklı dozlarda etkisinin incelendiği birçok çalışmaya rağmen balgam konversiyonuna etkisi gösterilememiş (31). Diyabeti olan tüberküloz hastalarında INH bağlı periferik nöropati gelişmesi durumunda piridoksinin tedaviye eklenmesi önerilmektedir (34).

Makrobesin desteğini incelendiği iki çalışmada hastanın istediği kadar besin alması, yemesi olarak adlandırılan serbest yeme düzeni veya yüksek enerji desteği sağlayan ürünlerin verilmesi ile günlük kalori alımı değerlendirilmiş, yüksek enerji desteği sağlayan ürünlerin serbest yeme düzenine göre daha fazla günlük kalori alımı sağladığı saptanmış. Yazarlar serbest yemek düzeni veya yüksek enerjili beslenmenin kilo alımına katkısı olabileceğini, fakat tedavi sonuçlarına katkısı olup olmadığı konusunda çalışmaların yeterli olmadığını bildirmişler (31).

Tüberküloz hastalarında hipokolesterolemi saptanması ve lenfositlerin sitotoksik etkilerinde kolesterolün rolünün olması nedeni ile tüberküloz hastalarında kolesterolden zengin beslenmenin etkisi iki küçük ölçekli çalışmada değerlendirilmiş. Total kalorinin %30'unun yağdan oluştuğu günlük 250-800 mg kolesterol verilen sekiz haftalık diyetle hastalarda LDL ve LDL/HDL oranında artış görülmeden ilk dört haftada balgam negatifleşmesinin daha hızlı olduğu saptanmış olmakla beraber uzun dönem sonuçları incelenmemiş (18).

Cochran veri tabanında meta-analizde aktif tüberküloz hastalarında beslenme desteğini inceleyen çalışmaların tüberküloz tedavisinin ilk sekiz hafta-

sında balgam negatifleşmesi, tedaviyi tamamlama, kür ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmek için yeterli olmadığı ve kanıt düzeylerinin düşük olduğu saptanırken, tedavinin başlangıcında vitamin düzeyleri düşük olmakla beraber rutin günlük önerilen dozların üzerinde vitamin desteği verilmesi için de yeterli kanıt olmadığı bildirilmektedir (31). Tüberküloz hastalarında beslenme konusunda aşağıda yanıt bekleyen sorular için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

1. Tüberküloz tedavisinde optimal diyetin bileşenleri ne olmalı?
2. Makro ve mikrobesin desteği anti-TB tedavinin bir parçası olmalı mı?
3. Antitüberküloz tedavide besin ve parasal destek sağlanmalı mı?
4. Latent tüberkülozun aktif tüberküloza geçişini engelleyecek besin desteği var mı?
5. Tüberkülozun progresyonuna etki edecek beslenme desteği nasıl ve ne sıklıkta olmalı?
6. Tüberkülozlu hasta ile yakın temaslılar besin desteği açısından değerlendirilmeli mi?

SONUÇ

Tüberküloz hastalığı toplumsal kökenli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan, sosyal yaşam ile yakından ilişkili bir hastalıktır. Tüberküloz hastalığında artmış enerji harcaması, besin malabsorpsiyonu, makro ve mikrobesin malnütrisyonu, lipolitik ve proteolitik aktivite ile inflamatuvar sitokinlerin artması hastaların beslenme durumunu değiştirmektedir. Tüberküloz hastalarının yarısından fazlasında malnütrisyon olduğu bildirilmektedir. Protein enerji malnütrisyonu ve mikrobesin eksikliği immünsüpresyona neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak malnütrisyon tüberküloz için risk faktörü oluştururken, tüberküloz hastalığı seyrinde malnütrisyon gelişmesi de iki yönlü neden-sonuç ilişkisini desteklemektedir. Tüberküloz tedavisi planlanırken immün sistemini etkileyen DM ve HIV gibi komorbidit hastalıkları, kilosu ve beslenme durumları değerlendirilmelidir. Tedavi ve takipte hastaların kilo alımı tedaviye uyum açısından önem arz etmektedir. Hastaların sosyo-ekonomik, kültürel durumlarına uygun beslenme planı uygulanmalı ve makro ve mikrobesin desteği sağlanmalıdır. Günümüzde tüberküloz hastalığının seyrini değiştirecek veya tedaviye yanıtı etkileyecek herhangi bir spesifik beslenme ürünü bulunmamaktadır. Bu konuda geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bu-

lunmaktadır. Malnütrisyonun önlenilebilir bir faktör olduğu göz önünde bulundurulmalı ve beslenme desteği tüberküloz tedavi planı içinde yer almalıdır.

KAYNAKLAR

- Bates M, Marais BJ, Zumla A. Tuberculosis comorbidity with communicable and noncommunicable diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;
- Schwenk A, Hodgson L, Wright A, Ward LC, Rayner CFJ, Grubnic S, et al. Nutrient partitioning during treatment of tuberculosis: Gain in body fat mass but not in protein mass. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(6):1006-12.
- İzzetin Barış. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz, Konuralp Tıp Dergisi. Çağrılı derleme 2010 ;3(2) 1-4 www.konuralptipdergisi.duzce.edu.tr
- Yıldırım Y, Balbay Ö. Tüberküloz ve yoksullukla İlişkisi. 2003; 32-4.
- Harling G, Ehrlich R, Myer L. The social epidemiology of tuberculosis in South Africa: A multilevel analysis. *Soc Sci Med*. 2008;
- Olson NA, Davidow AL, Winston CA, Chen MP, Gazmararian JA, Katz DJ. A national study of socioeconomic status and tuberculosis rates by country of birth, United States, 1996-2005. *BMC Public Health [Internet]*. 2012;12(1):1. Available from: *BMC Public Health*
- World Health Organization. Addressing the social determinants of TB. *Who*. 2015;
- Miller LG, Asch SM, Yu EI, Knowles L, Gelberg L, Davidson P. A population-based survey of tuberculosis symptoms: How atypical are atypical presentations? *Clin Infect Dis*. 2000;
- Chandrasekaran P, Saravanan N, Bethunaickan R, Tripathy S. Malnutrition: Modulator of immune responses in tuberculosis. *Frontiers in Immunology*. 2017.
- Koethe JR, Von Reyn CF. Protein-calorie malnutrition, macronutrient supplements, and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Jul 1;20(7):857-63.
- Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol*. 2010;
- Feleke BE, Feleke TE, Biadglegne F. Nutritional status of tuberculosis patients, a comparative cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):1-9.
- Warmelink I, Ten Hacken NH, Van Der Werf TS, Van Altena R. Weight loss during tuberculosis treatment is an important risk factor for drug-induced hepatotoxicity. *Br J Nutr*. 2011;
- Gurung LM, Bhatt LD, Karmacharya I, Yadav DK. Dietary Practice and Nutritional Status of Tuberculosis Patients in Pokhara: A Cross Sectional Study. *Front Nutr*. 2018; 5: 3-8.
- Hood MLH. A narrative review of recent progress in understanding the relationship between tuberculosis and protein energy malnutrition. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013.
- Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: Evidence from studies in humans and experimental animals. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004.
- Koethe JR, Von Reyn CF. Protein-calorie malnutrition, macronutrient supplements, and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(7):857-63.
- Semba RD, Darnton-Hill I, De Pee S. Addressing tuberculosis in the context of malnutrition and HIV coinfection. *Food Nutr Bull*. 2010;31(4).
- Chandrasekaran P, Saravanan N, Bethunaickan R, Tripathy S. Malnutrition: Modulator of immune responses in tuberculosis. Vol. 8, *Frontiers in Immunology*. *Frontiers Media S. A.* ; 2017.
- Kim JH, Lee CT, Yoon H Il, Song J, Shin WG, Lee JH. Relation of ghrelin, leptin and inflammatory markers to nutritional status in active pulmonary tuberculosis. *Clin Nutr*. 2010;
- Yurt S, Erman H, Korkmaz GG, Kosar AF, Uysal P, Gelisgen R, et al. The role of feed regulating peptides on weight loss in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Biochem*. 2013;
- Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al. Lower risk of tuberculosis in obesity. *Arch Intern Med* 2007.
- Zaleskis R. Postgraduate Course ERS Copenhagen 2005 - The side-effects of TB therapy. *Breathe*. 2005;
- Resende LSO, Santos-Neto ET dos. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *J Bras Pneumol*. 2015;
- Nezenega ZS, Perimal-lewis L, Maeder AJ. Factors influencing patient adherence to tuberculosis treatment in ethiopia: A literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020.
- Choi R, Jeong BH, Koh WJ, Lee SY. Recommendations for optimizing tuberculosis treatment: Therapeutic drug monitoring, pharmacogenetics, and nutritional status considerations. *Ann Lab Med*. 2017;37(2):97-107.
- Van Lettow M, Fawzi WW, Semba RD. Triple trouble: The role of malnutrition in tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection. *Nutrition Reviews*. 2003.
- Via M. The Malnutrition of Obesity: Micronutrient Deficiencies That Promote Diabetes. *ISRN Endocrinol*. 2012;
- Miyata S, Tanaka M, Ihaku D. The prognostic significance of nutritional status using malnutrition universal screening tool in patients with pulmonary tuberculosis. *Nutr J*. 2013;
- Ockenga J, Grimble R, Jonkers-Schuitema C, Macallan D, Melchior JC, Sauerwein HP, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Wasting in HIV and other chronic infectious diseases. *Clin Nutr*. 2006;
- Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *John Wiley and Sons Ltd*; 2016.
- Paton NI, Chua YK, Earnest A, Chee CBE. Randomized controlled trial of nutritional supplementation in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 460-5.
- Korucu E, Ozyigit LP, Ortakoylu MG, Bahadır A, Akalin ES, Kara A, et al. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2015;32(3).
- Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *The Lancet Infectious Diseases*. 2009.