

14. Diyabet ve Tüberküloz

Uzm. Dr. Esmâ Seda AKALIN KARACA

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Tüberküloz (TB) ve diyabet arasındaki sinerjistik ilişki aslında yüzyıllardır incelenmektedir. Tüberkülozun yaygın olarak bulunduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde hızla artan diyabet prevalansı, küresel çaptaki tüberkülozla mücadele çabalarını da olumsuz etkilemektedir. Bilinen diğer yaygın risk faktörlerinin yanı sıra, diyabetin mevcut tüberküloz vakalarının yaklaşık %10-15'inin nedeni olduğu tahmin edilmekte ve bunun yanı sıra, aktif ve latent tüberküloz reaktivasyonu için bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Aynı zamanda, eş zamanlı diyabet varlığı, yaygın ekstrapulmoner tutulum, kötü prognoz, tedavi sonrası yüksek nüks oranları ve artmış mortalite ile de ilişkilidir. Buna ek olarak Tüberküloz da diyabetli hastalarda glikoz intoleransına neden olabilmekte ve glikoz regülasyonunu kötüleştirebilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, bu iki küresel sağlık problemi birlikte değerlendirilmeli ve ortak kontrol ve tedavi stratejilerini amaçlayan kuvvetli işbirliği sergilenmelidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* adı verilen bir mikroorganizmanın neden olduğu solunum yolu kaynaklı bulaşıcı bir hastalıktır. Mikroorganizmalar, organizmaya girişinden sonra, akciğerlerden vücudun diğer bölgelerine kan akımı, lenfatik sistem ve hava yolları yoluyla veya diğer organlara doğrudan uzanarak yayılır. Özellikle son yirmi yıl içerisinde tüberküloz vakalarının azaltılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, hastalık dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Öte yandan, yaşlanan nüfusla birlikte artan bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların yükündeki artışlar, tüberküloz için farklı risk faktörleri ve risk grupları ortaya çıkarmaktadır. Tüberkülozun yaygın olarak bulunduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde hızla artan diyabet prevalansı, küresel çaptaki tüberkülozla mücadele çabalarını da olumsuz etkilemektedir.

Bilinen diğer yaygın risk faktörlerinin yanı sıra, diyabetin mevcut tüberküloz vakalarının yaklaşık %10-15'inin nedeni olduğu tahmin edilmekte ve bunun yanı sıra, aktif ve latent tüberküloz reaktivasyonu için bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Aynı zamanda, eş zamanlı diyabet varlığı, yaygın ekstrapulmoner tutulum, kötü prognoz, tedavi sonrası yüksek nüks oranları ve artmış mortalite ile de ilişkilidir (1-3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 21 Ekim 2020 küresel tüberküloz raporuna göre tüm önleyici stratejilere rağmen yarısından fazlası gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, 10.4 milyon yeni TB vakasının 1.4 milyon tüberküloz nedenli ölümün meydana geldiğini ortaya koymuştur. Öte yandan, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2040 yılına kadar %60 oranında bir artış ile, dünya çapında yaklaşık 642 milyona ulaşabilecek bir diyabet hastalığı yükü tahmininde

bulunmaktadır. Yüksek kalorili diyet tüketimi ve fiziksel aktivite eksikliğinin doğrudan bir sonucu olan obezite prevalansındaki (vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m²) artışın bir sonucu olan diyabetin, gelişmekte olan ülkelerdeki tüberküloz vakalarının ortaya çıkışında başlıca faktör olacağı öngörülmektedir.

Tip 2 diyabet dünya çapında daha yaygın olmasına rağmen, tip 1 diyabette tüberküloz riski, nispeten daha zayıf kontrol, düşük vücut ağırlığı ve etkilenen kişilerin genç yaşı nedeniyle üç ila beş kat daha yüksektir (4-7).

Diyabet konakçı savunmasını bozarak, tüberkülozda aktif hastalığa ilerleme riskini yaklaşık üç kat artıran yaygın bir komorbidite nedenidir. Diyabetli kişilerin tüberküloza yakalanma riski, ülkelerin sosyoekonomik durumundan etkilense de (örneğin; tüberküloz hastalarında Danimarka'da %5.3, Hindistan'da %44 olarak saptanan diyabet prevalansı) çalışmaların yapıldığı bölge ne olursa olsun bu riskte belirgin bir artış söz konusudur (8). IDF, küresel diyabet prevalansının 2035'te yaklaşık %10 olacağını öngörmektedir (5). DSÖ'nün küresel tüberküloz hedefleri arasında bulunan, 2035 yılına kadar tüberküloz insidansında öngörülen %90 oranında azalmaya erişebilmek için, diyabet gibi değişkenlerin bu süreç üzerindeki etkilerinin anlaşılabilmesi önemlidir. Diyabet ve tüberküloz arasındaki çift yönlü ilişki nedeniyle, tüberküloz insidansının azaltılması, aktif hastalığa geçişin önlenmesi ve mevcut tüberküloz tedavisine yanıtların optimize edilmesi için diyabet ele alınması gereken önemli bir faktördür. Öte yandan, bir enfeksiyon hastalığı olarak tüberküloz, glisemik kontrolü güçleştirerek diyabetin klinik yönetimini komplike hale getirebilmektedir (6,9,10).

İMMÜN PATOGENEZ

Diyabet hastalarında tüberküloz oluşum patogenezi ile ilişkili olarak öne sürülen çeşitli biyolojik mekanizmalar bulunmaktadır. Hem prediyabetik hem de diyabetik tüberküloz hastalarında yapılan çalışmalar, etyopatogeneizde IFN- γ ve farklı IL yanıtlarının dengesindeki bozulmanın ve bakteriye karşı bozulan immün yanıtın önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Artmış insülin düzeylerinin, T-helper 1 (Th1/Th2 ve interferon-gama (IFN- γ)/interlökin-4 (IL-4) oranlarında azalma ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Öte yandan, IFN- γ düzeyleri ve HbA1c oranı arasında da negatif bir korelasyon saptanmıştır. Deneysel olarak *M. tuberculosis* ile enfekte edilen diyabetik farelerde gözlenen bakteri yükü, normoglisemik farelere göre daha yüksek miktarda gözlenirken, T-lenfosit

üretimi ve IL-12, IFN- γ düzeyleri daha düşük olarak saptanmıştır (11,12).

T-lenfosit sayısındaki ve işlevlerindeki gerilemeye eşlik eden düşük nötrofil sayısı nedeniyle hücrel immün yanıt aktivitesinde azalma söz konusudur. Makrofaj disfonksiyonu ve reaktif oksijen türlerinin azalmış üretiminin, fagositik ve kemotaktik işlevlerde de bozulmaya neden olduğu, diyabetik bireylere ait monositlerin incelendiği hücre kültürü çalışmaları ile gösterilmiştir. Makrofaj fagositozundaki bozulmanın bir sonucu olarak, antijen sunan hücrelerin akciğeri drene eden lenf nodlarına geçişindeki aksamlar da gecikmiş doğal immün yanıtın ortaya çıkışı ile ilişkilidir (13,14). *M. tuberculosis*'e karşı hücrel immün yanıtın ana bileşenlerinin makrofaj-ilişkili fagositik aktivite ve adaptif immün yanıtlar olduğu hesaba katıldığında, tüm bu süreçler, diyabet hastalarında *M. tuberculosis* enfeksiyonu ve kalıcı hastalık tablosunun ortaya çıkışı için yüksek risk potansiyeli yaratmaktadır. Hücrel immün yanıtta ortaya çıkan değişikliklerin patofizyolojisinde rol oynayan hiperglisemi, genetik faktörler ya da her ikisinden birden kaynaklanan tüm bu mekanizmalar, ortak bir pattern ile diyabet hastalarında tüberküloz yatkınlığını artırıcı rol oynamaktadır. Hiperglisemi nedeniyle etkilenen mikrovaskülatür nedeniyle bozulan akciğer perfüzyonu da bu immün süreçleri olumsuz yönde etkilemektedir (15).

İn-vivo tüberkülin deri testi (TST) ve ex-vivo IFN- γ salınım testleri (IGRA'lar, örneğin; QuantiFERON-TB Gold ve T.Spot-TB testleri), yüksek risk grubundaki bireylerde latent tüberkülozun aktif hastalığa ilerleyişinin veya bizzat tüberküloz enfeksiyonunun tanısında kullanılmaktadır. Bu testlerin ana prensibi, mikobakteri türlerine karşı oluşmuş olan immüno- lojik hafızanın tespitine dayanmaktadır. Dolayısıyla, performansları immün süreçler ile doğrudan ilişkilidir. Diyabetin neden olduğu immün yanıtlardaki aksamlar bu testlerin tanıdaki duyarlılık ve özgüllüğünü de etkileyebilmektedir (16,17).

DİYABET TARAMA TESTLERİ VE GLİSEMİK KONTROL

Tüberküloz hastalarında diyabetin proaktif bir şekilde düzenli olarak taranması ile ilgili resmi bir tavsiyeler ve rehberler bulunmamasına rağmen, DSÖ Tüberküloz ve Diyabetin Bakımı ve Kontrolü için İşbirliği Çerçevesi, bir maddelik ihtiyati bir öneride bulunmuştur (18). Diyabetik bireylerde, özellikle de kontrolsüz diyabet varlığında tüberküloz taramasının, tüberküloz hastalarında da diyabet taramasının

rutin olarak yapılması önerilmektedir. Hem diyabet hem de tüberküloz asemptomatik olarak bulunabileceğinden, bu hastalıkların taranması klasik semptomların ortaya çıkışına değil, risk faktörlerinin varlığına dayanmalıdır (19).

Tüberküloz hastaları için, yerel epidemiyolojik ve irksal faktörlerin yanı sıra, 40 ve üzeri yaş, obezite veya fazla kilo varlığı, ailede diyabet hikayesi, aralıklı hiperglisemi ve gestasyonel diyabet tanısı gibi majör risk faktörleri varlığında vakit geçirmeden diyabet taraması önerilmektedir. Tüberküloz tedavisi gören bireylerde diyabet taramasının ilk aşaması açlık kan şekeri ve/veya Hemoglobin A1c düzeyinin ölçümü ile yapılmalıdır (1).

American Diabetes Association (ADA) ve DSÖ, eşik ve sınır değerler için önerdikleri düzeylerin farklılığına rağmen, diyabet tanısı için üç temel testi belirlemiştir (20,21):

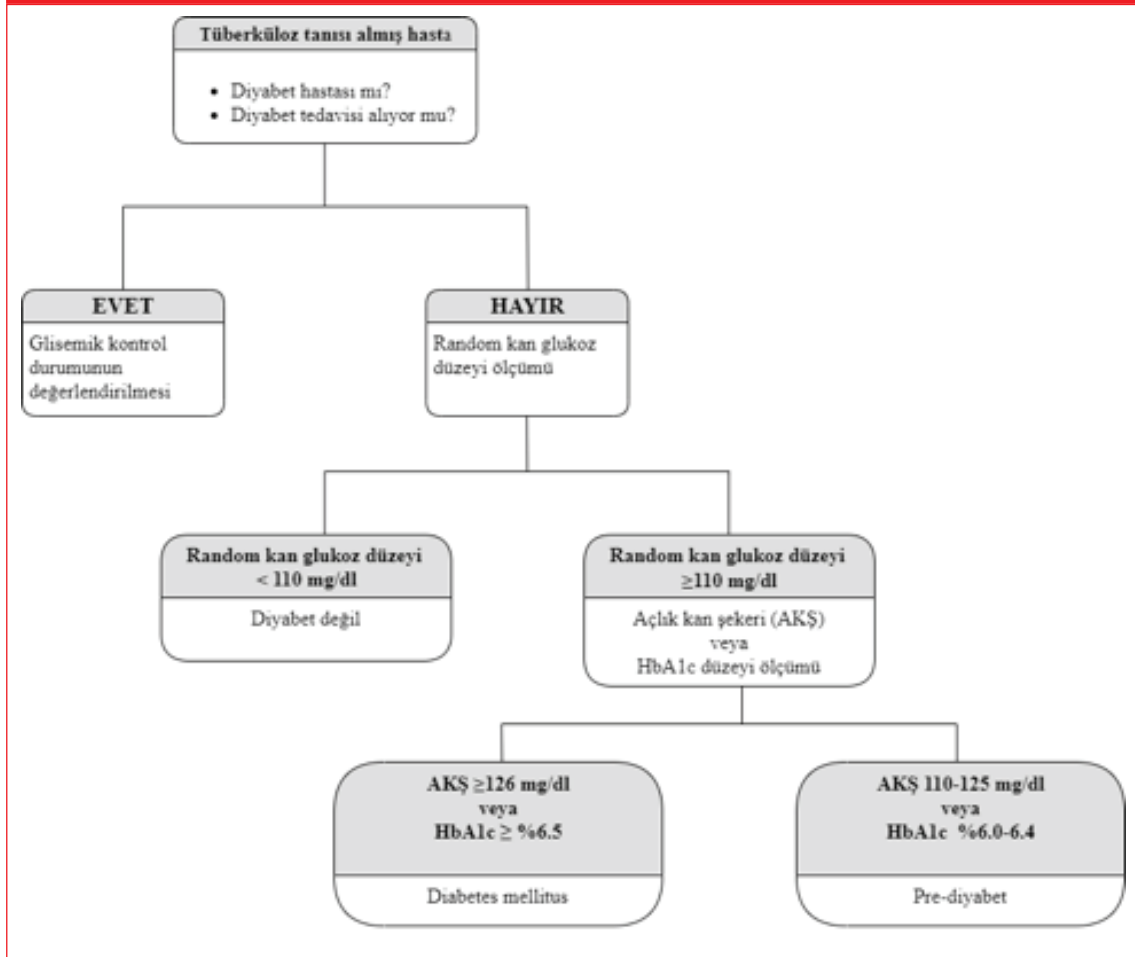
1. Oral glukoz tolerans testi (OGTT),
2. Açlık kan şekeri (AKŞ),
3. Glikozile hemoglobin (HbA1c).

Tanı, taranan kişinin semptomatik (örneğin; poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı) veya asemptomatik olup olmadığına bağlı olarak şu eşik ve sınır değerler kullanılarak koyulur:

• Semptomların varlığında, tek bir açlık plazma glukozu ölçüm değerinin ≥ 126 mg/dL, postprandiyal plazma glukozu değerinin ≥ 200 mg/dL veya HbA1c düzeyinin $\geq \%6.5$ olması tanı için yeterli olacaktır. Diyabet semptomlarının çok belirgin olduğu kişilerde ≥ 200 mg/dL düzeyinde bir random kan şekeri değeri de tanı koydurucudur (Şekil 1).

• Asemptomatik bireylerde ise, iki ayrı zamanda yapılan ölçümlerde açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL, postprandiyal plazma glukozu ≥ 200 mg/dL veya HbA1c $\geq \%6.5$ değerlerinin elde edilmesi tanı koy-

Şekil 1. ÇİD-TB tedavi rejimi seçimi (Kaynak 4'ten uyarlanmıştır).



durucudur. OGTT, diyabet tanısında altın standart olsa da, zaman alıcı bir test olduğundan diğer testlere oranla daha nadir talep edilebilmektedir. Ancak, AKŞ değerinin 110-125 mg/dL arasında saptandığı bireylerde, 75 g anhidroz glukoz çözeltisi ile yapılan OGTT sonucunda saptanan ≥ 200 mg/dL glukoz düzeyi, hem ADA, hem de DSÖ kriterlerine göre tanı için yeterlidir. DSÖ, HbA1c düzeyi ölçümünü diyabet için bir tanı kriteri olarak kabul etmemektedir.

Glisemik durumun takibinde, venöz plazma glukoz düzeyinin ölçümü standart yöntem olmalıdır. Bunun yanı sıra, tüberküloz hastaları iki-üç ayda bir kez HbA1c oranı açısından da test edilmelidir. Diyabetik hastalarda glukoz kontrolü için kabul edilen hedef HbA1c değeri $< 7\%$ 'dir. Ancak tüberküloz tedavisi sırasında, özellikle enfeksiyonun strese bağlı hiperglisemiye yol açabildiği ilk iki ayda ve şiddetli veya uzun süredir devam eden diyabetin varlığında bu hedefi başarmak zor olabilir. Bu nedenle, mevcut kılavuzlar, komorbid bireylerde diyabet kontrolü için önerilen değerleri HbA1c $< 8\%$ veya AKŞ < 180 mg/dL şeklinde belirlemiştir. Bu eşik ve sınır değerlerin her biri, diyabette ortaya çıkan mikrovasküler hasar riskine neden olan ve makrovasküler komplikasyonları başlatan düzeyleri saptayan detaylı kohort çalışmaları ile oluşturulmuştur.

İzleme sıklığı, diyabetin şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Başlangıç HbA1c düzeyinin $< 8\%$ olduğu hafif vakalarda glukoz veya HbA1c ölçümü üç ay sonra tekrar edilebilir. HbA1c düzeyinin $> 10\%$ olduğu daha ağır vakalarda AKŞ ölçümleri istenen kontrol düzeyleri elde edilene kadar her bir iki haftada bir yapılmalıdır. Hastaların kliniğe aç karnına gelmediği durumlarda ise, postprandiyal glukoz ölçümü < 200 mg/dL hedef değeri gözetilerek yapılabilir. Optimum glukoz kontrolü hem tüberkülozun kendisinin hem de antitüberküloz ilaçların engelleyici özellikleri nedeniyle (örneğin; rifampisin çoğu oral antidiyabetik ilacın metabolizmasını artırır) güçleşebilmektedir (22).

Diyabet taraması için önerilen zaman, tüberküloz tanısı konulduğu anda yapılması şeklindedir. Bu taramalar neticesinde pre-diyabet veya diyabet ile uyumlu glukoz seviyelerine sahip hastalar, tüberküloz tedavisinin sonunda yeniden test edilmelidir. Özellikle glukoz düzeylerinin sınır değerlere yakın saptandığı hastalarda tüberküloz tedavisi sırasında hiperglisemide düzelmeye gözlenebilirse de, bu hastalarda gelecek dönemde diyabet ortaya çıkma riski halen yüksek olabilir. Bu nedenle, bu hastalara bu olasılık hakkında

bilgi verilerek, hastaların diyet değişiklikleri, fiziksel aktivite, sigara ve alkol tüketimini azaltma veya tamamen bırakma gibi sağlıklı yaşam tarzı tavsiyelerine uymaları teşvik edilmelidir (1).

DIYABET VE ANTİTÜBERKÜLOZ TEDAVİ

Kontrolsüz diyabet varlığında, özellikle yüksek risk bölgelerinde (100.000 kişide > 100 vaka) yaşayanlar açısından tüberküloz yönünden fırsatçı tarama tavsiye edilmektedir. Bunların yanı sıra, her zamanki rutin insülin dozlarını artırma ihtiyacı duyan, HbA1c düzeyi 7.0% 'nin üzerinde olan, 10% oranında kilo kaybı ve persistan öksürük gibi semptomları bulunan diyabet hastalarının, göğüs röntgeni ve tüberkülin deri testini de içeren bir tüberküloz taramasına tabii tutulmaları önerilmektedir (23).

Kronik hiperglisemi varlığında *M. tuberculosis*'e karşı gelişen yetersiz immün yanıt, tüberküloz hastalarında uygulanan anti-mikobakteriyel tedavinin etkinliğini azaltıcı rol oynamaktadır. Diyabet, plazma konsantrasyonlarını azaltarak rifampisin başta olmak üzere, anti-tüberküloz ilaçların farmakokinetiğini etkileyebilir. Ayrıca, diyabetik bireylerde anti-mikobakteriyel ajanların biyoyararlanımı da etkilenerek, suboptimal plazma düzeyleri ile karşılaşılabilir. Tüm bu mekanizmaların ortaklığı ile, hem tedavi başarısızlığı, hem de ilaç direnci ortaya çıkabilir. Ancak bu durumun mevcut tüberküloz tedavi etkinliğini etkileyip etkilemediği konusunda çelişkili raporlar bulunması nedeniyle, tüberküloz tedavi rejimi diyabetik ve non-diyabetik hastalar için aynı şekilde düzenlenmektedir (24-26). Glisemik profilin yanı sıra, trigliseritler, HDL-kolesterol, lipoproteinler ve metabolik hormon seviyelerindeki düzensizlikler, bu hastalarda bakterinin hayatta kalması ve yayılmasını destekleyici bir ortam yaratarak konak savunmasını bozucu etki gösterir (27).

Diyabetin tüberküloz tedavi etkinliği üzerinde bir takım olumsuz etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Bu hasta grubunda, nondiyabetiklere kıyasla, yayma ve kültür pozitifliğinin tedaviyi takiben iki-üç ay daha fazla süre devam ettiği, yüksek oranda hepatit ve ilaç kaynaklı renal yetmezliğe, gastrointestinal yan etkilere ve özellikle sigara içenlerde ani kardiyovasküler ölüme neden olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm bu etkilerin ortaya çıkış nedeni tam olarak anlaşılamamışsa da, diyabetin kendisinden kaynaklanan immünsüpresif etkiler, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaçların yan etkileri, ilaç biyoyararlanımında azalma gibi nedenlerin bir ya da birkaçından kaynaklanmaktadır.

Diyabetik hastalarda, önceden oluşmuş tutulum odaklarının reaktivasyonu nedeniyle akciğerin daha alt kısımlarındaki loblar etkilenebilmektedir. Bu hasta grubunda kavitasyon oranlarını ve akciğer grafisi bulgularını tanımlayan çalışmalar birbiriyile çelişkili olsa da, izole alt akciğer alanı lezyonları, yaygın pulmoner konsolidasyon alanlarının yanı sıra, zaman zaman HIV (+) bireylerde gözlenen radyografik akciğer bulgularını taklit eden bir tablo ortaya çıkabilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da, diyabetin mevcut pulmoner tüberkülozun bulguları üzerinde bir etkisi bulunmadığı, ancak yaşlı hastalarda ve kadınlarda alt lob tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,28). Diyabetiklerde non-diyabetik bireylere kıyasla daha yüksek oranda hemoptizi, ateş ve atipik belirtiler, hızlı progresyon, yaygın sistemik bulgular ve yüksek dereceli yayma ve kültür pozitifliği de yaygın olarak gösterilmiştir (29).

Tüberküloz tedavisinin tamamlanmasını takiben nüks ve tekrarlayan tüberküloz enfeksiyonu riski de diyabetiklerde daha yüksektir. Ancak bu durumun orijinal *M. tuberculosis* kaynaklı hastalığın reaktivasyonundan mı yoksa başka bir *M. tuberculosis* suşu ie reenfeksiyondan mı kaynaklandığı bilinmemektedir.

TÜBERKÜLOZ VE ANTİHIPERGLİSEMİK TEDAVİ

Tüberküloz, pankreatite veya pankreas endokrin hipofonksiyonuna neden olarak, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) veya diyabete yol açabilmekte veya mevcut hastalığın kontrolünü zorlaştırabilmektedir. Tüberkülozlu hastalarda tarama yoluyla tanı konulan diyabet, şiddet, komplikasyonlar ve kardiyovasküler risk profili açısından genel popülasyonda bulunan versiyonundan farklılık gösterebilir. Ancak, bu hasta grubunda tüberküloz tedavisi tamamlandıktan sonraki antidiyabetik tedavi ihtiyaçlarını değerlendiren ve tanımlayan geniş ölçekli çalışmalar bulunmamaktadır.

Tüberküloz hastalarında diyabet tedavisi ile ilgili deneyimlerden üretilmiş veriler, üç tür ilaçla sınırlıdır: metformin, sulfanilüreler ve insülin. Bunların yanı sıra, inkretin bazlı tedaviler (glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistleri ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri) ve sodyum glikoz transporter-2 inhibitörleri gibi daha yeni ilaçlar genellikle her ülkede mevcut değildir ve henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır (30-32).

ADA'ya göre, metformin T2D hastalarında hiperglisemi için tercih edilen başlangıç tedavisidir ve güncel araştırmalar metformin tedavisinin T2D hastalarında tüberküloz gelişimini önleyici etkisi olduğunu

göstermiştir. Ancak bu koruyucu rolüne rağmen, metforminin ve tüberküloz tedavisinin etkinliğine katkısı hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır. Ancak metforminin dolaşımdaki matriks metaloproteinazların (MPP-1, MMP-2 ve MMP-8) konsantrasyonunu azaltarak etki ettiğini ve metformin ve antibiyotiklerle kombine tedavi edilen tüberküloz ve T2D hastalarında bakteri yükünde azalma gözlendiğini ileri süren çalışmalar bulunmamaktadır (33).

Yüksek deneyim düzeyi, düşük hipoglisemi riski, etkinlik, maliyet, kardiyovasküler hastalık üzerinde düzeltici etkiler, rifampisin ile klinik olarak etkileşiminin bulunmaması ve tüberküloz üzerinde gösterilmiş potansiyel bir faydasının olması gibi avantajları bulunmaktadır. Ancak gastrointestinal yan etkiler ve nadiren ortaya çıksa da, fark edilmediğinde ve tedavi edilmediğinde ölümcül olabilen laktik asidoz gelişimi gibi dezavantajları vardır.

Diabetik hastalarda tüberküloz tedavisi uygularken rifampisinin, sulfanilüre grubu oral antidiyabetikleri inaktive eden karaciğer enzimlerini etkilemesi nedeni ile hipoglisemi ataklarına yol açabileceği unutulmamalıdır. Ciddi hipoglisemi riski ve bireysel varyasyonlara bağlı olarak %30-80 oranında değişen düzeylerde rifampisin etkinliğinin azalmasına neden olurlar. O nedenle bu hasta grubu, hipoglisemi riski ve semptomları ve acil müdahale koşulları (şekerli su veya glukoz içeren besinler) hakkında bilgilendirilmelidir (34,35).

İnsülin, aktif tüberküloz enfeksiyonunun olduğu bir çok tip 2 diyabet hastasında ilk tercih edilen ajandır. Bunun gerekçesi, şiddetli enfeksiyon, vücut dokusu kaybı, anabolik aktivite artışı ihtiyacı, pankreas hipofonksiyonu, oral antidiyabetik ajanlar ile bazı antitüberküloz ilaçlar arasındaki farmakolojik etkileşim gibi nedenlere dayanmaktadır. Bu nedenle, oral antidiyabetik ajanlar ile tedavi edilen hastaların, tüberküloz tanısını takiben glisemik kontrol için insülin tedavisine geçişi planlanabilir. İnsülin ihtiyacı, enfeksiyonun kontrol altına alınması, iştah artışı ve gıda alımı gibi durumlardan etkileneceğinden, insülin dozlarında düzenli ayarlamalar yapılması ve kullanılacak insülin tipinin, güvenlik, verimlilik, maliyet ve hasta özelliklerine dayalı olarak belirlenmesi önerilmektedir (33,36).

Tüm bunların yanı sıra, piridoksin (vitamin B6)'de nöropati riskinin daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, diyabet hastalarına INH tedavisi ile birlikte verilmelidir (37).

SONUÇ

Diyabet ve tüberküloz açısından, konsolide edilmiş çift yönlü bir tarama ve entegre yönetim, her iki hastalık için de erken tanı ve tedavi sonuçlarının iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Özellikle hızlı bir epidemiyolojik ve demografik geçiş sürecinden geçen gelişmekte olan ekonomilerde diyabet prevalansında öngörülen artış nedeniyle, bireyler, sağlık sistemleri ve toplum üzerinde oluşturabileceği potansiyel etkilerin göz önünde bulundurulması ve engellenmesi amacıyla, bu risk gruplarında düzenli olarak tüberküloz taranması göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Lin Y, Harries A D, Kumar A M V, Critchley J A, van Crevel R, Owiti P, Dlodlo R A, Dejgaard A. Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2019.
- Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, van de Vijver S, Panduru NM, Hill PC, Ruslami R, Moore D, Aarnoutse R, Critchley JA, van Crevel R. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep;2(9):740-53. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70110-X.
- Agarwal AK, Agarwal N, Mahore R. A comparative study of clinical variables in tuberculosis patients with coexisting diabetes. *J Diabetol [serial online]* 2018;9:81-7. Available from: <https://www.journalofdiabetology.org/text.asp?2018/9/3/81/239566>
- Restrepo BI. Diabetes and Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016 Dec;4(6):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016. PMID: 28084206; PMCID: PMC5240796.
- International Diabetes Federation. International Diabetes Federation Atals 2015. <http://www.diabetesatlas.org/> (accessed February 15, 2021)
- The World Health Organization. Proposed global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/ (accessed February 15, 2021)
- Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008 Jul 15;5(7):e152. doi: 10.1371/journal.pmed.0050152.
- Cordeiro da Costa J, Oliveira O, Baía L, Gaio R, Correia-Neves M, Duarte R. Prevalence and factors associated with diabetes mellitus among tuberculosis patients: A nationwide cohort. *Eur Respir J* 2016; 48: 264-8. doi: 10.1183/13993003.00254-2016.
- Odone A, Houben RM, White RG, Lönnroth K. The effect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 754-64. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70164-0.
- Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, Ottmani SE, Goonesekera SD, Murray MB. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med* 2011; 9: 81. doi: 10.1186/1741-7015-9-81.
- Viardot A, Grey ST, Mackay F, Chisholm D. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype. *Endocrinology*. 2007; 148: 346-53. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0686>
- Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, van der Ven-Jongekrijg J, Ottenhoff TH, van der Meer JW, et al. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 97-103. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0395-0>
- Tsukaguchi K, Okamura H, Ikuno M, Kobayashi A, Fukuoka A, Takenaka H, et al. [The relation between diabetes mellitus and IFN-gamma, IL-12 and IL-10 productions by CD4+ alpha beta T cells and monocytes in patients with pulmonary tuberculosis]. *Kekkaku*. 1997; 72(11):617-22. PMID: 9423299.
- Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*. 1997; 14(1):29-34.
- Jorgensen ME, Faurholt-Jepsen D. Is there an effect of glucose lowering treatment on incidence and prognosis of tuberculosis? A systematic review. *Curr Diab Rep*. 2014; 14:505
- Syed Ahamed Kabeer B, Raman B, Thomas A, Perumal V, Raja A. Role of QuantiFERON-TB gold, interferon gamma inducible protein-10 and tuberculin skin test in active tuberculosis diagnosis. *PLoS One*. 2010 Feb 4;5(2):e9051. Doi: 10.1371/journal.pone.0009051.
- Jung JY, Lim JE, Lee HJ, Kim YM, Cho SN, Kim SK, Chang J, Kang YA. Questionable role of interferon- γ assays for smear-negative pulmonary TB in immunocompromised patients. *J Infect* 2012; 64: 188-96. doi: 10.1016/j.jinf.2011.09.008.
- World Health Organization, The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes. WHO/HTM/TB/2011.15. Geneva, World Health Organization, 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44698/1/9789241502252_eng.pdf
- Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 21;12(11):e0187967. doi: 10.1371/journal.pone.0187967.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. 2006. ISBN: 978 92 4 159493 6
- Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AJ, van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Health* 2010; 15: 1289-99. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02625.x.
- World Health Organization. Pan American Health Organization. The Dual Threat of Diabetes and Tuberculosis in the

- Americas. Available at: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/dual-threat-diabetes-tb-americas.pdf>. Accessed February 15, 2021)
24. WHO. *Treatment of tuberculosis: guidelines-fourth edition*. Geneva: World Health Organization; 2010
 25. Jørgensen ME, Faurholt-Jepsen D. Is there an effect of glucose lowering treatment on incidence and prognosis of tuberculosis? A systematic review. *Curr Diab Rep*. 2014 Jul;14(7):505. doi: 10.1007/s11892-014-0505-1
 26. Requena-Mendez A, Davies G, Ardrey A, Jave O, Lopez-Romero SL, Ward SA, Moore DA. Pharmacokinetics of rifampin in Peruvian tuberculosis patients with and without comorbid diabetes or HIV. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2357-63.
 27. Segura-Cerda CA, López-Romero W, Flores-Valdez MA. Changes in Host Response to Mycobacterium tuberculosis Infection Associated With Type 2 Diabetes: Beyond Hyperglycemia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Oct 4;9:342. doi: 10.3389/fcimb.2019.00342. PMID: 31637222; PMCID: PMC6787561.
 28. Bacakoğlu F, Başoğlu OK, Cok G, Sayiner A, Ateş M. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respiration*. 2001;68(6):595-600. doi: 10.1159/000050578.
 29. Faurholt-Jepsen D, Range N, PrayGod G, Jet al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: A prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. *Trop Med Int Health* 2013; 18: 822-9.
 30. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):428-33. doi: 10.2337/dc09-1499. PMID: 20103558; PMCID: PMC2809297.
 31. Niazi AK, Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. *J Diabetes Metab Disord*. 2012 Dec 20;11(1):28. doi: 10.1186/2251-6581-11-28. PMID: 23497638; PMCID: PMC3598170.
 32. Pal R, Ansari MA, Hameed S, Fatima Z. Diabetes Mellitus as Hub for Tuberculosis Infection: A Snapshot. *Int J Chronic Dis*. 2016;2016:5981574. doi: 10.1155/2016/5981574. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27819024; PMCID: PMC5080504.
 33. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S90-S102. doi: 10.2337/dc19-S009.
 34. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, Baron A, Fineman M. The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies. *Diabetes Care*. 2016 Feb;39(2):198-205. doi: 10.2337/dc15-0488.
 35. Hameed M, Khan K, Salman S, Mehmood N. Dose Comparison And Side Effect Profile Of Metformin Extended Release Versus Metformin Immediate Release. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017 Apr-Jun;29(2):225-229.
 36. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S73-S84. doi: 10.2337/dc21-S006.
 37. Matsumoto M, Sakurai T, Tada K, Ikeda A, Ideguchi S. Changes in plasma pyridoxal levels during standard treatment tuberculosis. *European Respiratory Journal* 2014 44: P2592.