

Latent Tüberküloz Profilaksisinde Hepatotoksisitenin Başlangıç Risk Faktörleri: Retrospektif Kohort Çalışması

Baseline Risk Factors for Hepatotoxicity During Latent Tuberculosis Prophylaxis: A Retrospective Cohort Study

Mert Üge¹ , Şahin Can Özaltun² 

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Manisa, Türkiye; ²Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, LTBI profilaksisi alan hastalarda hepatotoksisite insidansını belirlemek ve başlangıç biyokimyasal belirteçlerinin hepatotoksisite gelişimini öngörmedeki bağımsız rollerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Bu retrospektif kohort çalışması, 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Türkiye'nin Karabük İl Sağlık Müdürlüğü Tüberküloz Kontrol Birimi'nde LTBI profilaksisi alan 613 yetişkini kapsamaktadır. Çalışmada demografik özellikler, klinik endikasyonlar ve başlangıç laboratuvar değerleri [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamyl transferaz (GGT), total bilirubin, glikoz ve lipid profili] değerlendirildi. Tedavinin ilk ayında hepatotoksisitenin bağımsız belirleyicilerini tanımlamak için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı.

Bulgular: Tedavinin ilk ayında 39 (%6.3) hastada hepatotoksisite geliştiği görüldü. Tek değişkenli analizde, uyruk ile istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.03$), yaş grubu ile ise sınırda anlamlı ($p=0.06$) ilişki saptanırken, cinsiyet ile anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı. Hepatotoksisite gelişenlerde başlangıç ALT, AST, ALP, GGT ve bilirubin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (tümü $p<0.05$). Çok değişkenli analizde başlangıç ALT (OR: 1.04), ALP (OR: 1.01), 41 yaş ve üzerinde olma (OR: 2.16) ve total bilirubin (OR: 5.00) bağımsız belirleyiciler olarak saptandı. Modelin veriye uyumu iyi bulundu (Hosmer-Lemeshow $p=0.415$). Modelin ayırt edici gücü için AUC 0.780 (%95 GA: 0.707–0.853) olarak saptandı.

Sonuç: Başlangıç ALT, ALP ve total bilirubin düzeyleri ile 41 yaş ve üzerinde olma, LTBI profilaksisi sırasında erken hepatotoksisitenin bağımsız belirleyicileridir. Bu bulgular, söz konusu parametrelerin tedavi öncesi hepatotoksisite riskinin değerlendirilmesine ve bireyselleştirilmiş izlem stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Latent tüberküloz enfeksiyonu, izoniyazid, rifampisin, hepatotoksisite, profilaksi

ABSTRACT

Objective: This study aimed to determine the incidence of hepatotoxicity in patients receiving latent tuberculosis infection (LTBI) prophylaxis and to evaluate the independent roles of baseline biochemical markers in predicting hepatotoxicity.

Methods: This retrospective cohort study included 613 adults who received prophylactic treatment for LTBI at the Tuberculosis Control Unit of the Karabük Provincial Health Directorate, Türkiye, between January 1, 2018, and December 31, 2024. Demographic characteristics, clinical indications, and baseline laboratory parameters, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), total bilirubin, glucose, and lipid profile, were evaluated. Univariate and multivariable logistic regression analyses were performed to identify independent predictors of hepatotoxicity occurring within the first month of treatment.

Results: Hepatotoxicity developed in 39 patients (6.3%) during the first month of treatment. In the univariate analysis, hepatotoxicity was significantly associated with nationality ($p=0.03$), whereas age group showed a borderline association ($p=0.06$); no significant association was observed with sex. Baseline ALT, AST, ALP, GGT, and bilirubin levels were significantly higher among patients who developed hepatotoxicity (all $p<0.05$). In the multivariable analysis, baseline ALT (OR 1.04), ALP (OR 1.01), age ≥ 41 years (OR 2.16), and total bilirubin (OR 5.00) were identified as independent predictors of hepatotoxicity. The model demonstrated a good fit to the data (Hosmer-Lemeshow $p=0.415$). The area under the curve (AUC) was 0.780 (95% CI 0.707–0.853).

Conclusion: Baseline ALT, ALP, and total bilirubin levels, together with age ≥ 41 years, were independent predictors of early hepatotoxicity during LTBI prophylaxis. These findings suggest that these parameters may contribute to pretreatment assessment of hepatotoxicity risk and the development of individualized monitoring strategies.

Keywords: Latent tuberculosis infection, isoniazid, rifampin, hepatotoxicity, prophylaxis

GİRİŞ

Tüberküloz, etkin tedavi seçeneklerinin varlığına rağmen hem aktif hem de latent formlarıyla küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hastalığın yaygın etkisini dikkate alarak 1993 yılında tüberkülozu küresel bir halk sağlığı acil durumu ilan etmiş ve koordineli kontrol çabalarının gerekliliğini vurgulamıştır. Eliminasyon sürecini hızlandırmak amacıyla DSÖ, 2014 yılında Tüberkülozu Bitirme Stratejisi'ni (End TB Strategy) başlatmış ve 2035 yılına kadar tüberküloza bağlı ölümleri %95, yeni olgu insidansını ise %90 oranında azaltmayı hedeflemiştir (1,2). Küresel nüfusun yaklaşık dörtte birinin, *Mycobacterium tuberculosis* ile latent olarak infekte olduğu tahmin edilmektedir. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) açısından yüksek riskli gruplar arasında aktif tüberküloz hastalarıyla yakın teması olan kişiler, immünsüprese hastalar, sağlık çalışanları ve tüberkülozun endemik olduğu bölgelerden gelen göçmenler yer almaktadır (3).

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı gelişen karaciğer hasarı, tedavi sürecini olumsuz etkileyebilmektedir. Hepatotoksisite, özellikle LTBI tedavisinde yaygın olarak kullanılan izoniyazid ve rifampisin rejimlerinde, tedaviye uyumu azaltabilen ve ilaç direnci riskine yol açan kritik bir bariyerdir. Farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen çalışmalarda, ilaç kaynaklı karaciğer hasarı insidansının %5 ile %28 arasında değiştiği bildirilmiştir (4); ancak Çin'de yürütülen bir kohort çalışmasında bu oran %2.55 olarak raporlanmıştır (5).

İzoniyazid, LTBI tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan biridir. Ancak hepatotoksisite özellikle önceden karaciğer hastalığı bulunan, HIV enfeksiyonu olan, ileri yaşta, alkol kullanan veya gebe hastalarda iyi bilinen bir komplikasyondur. Güncel kılavuzlar, yüksek riskli bireylerde tedavi öncesinde karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesini önermektedir; ancak hangi biyokimyasal parametre kombinasyonlarının hepatotoksiseyi en iyi öngördüğüne ilişkin net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Hafif enzim yüksekliği ile klinik olarak anlamlı hepatotoksisite arasındaki ayrımın erken dönemde yapılabilmesi, profilaksinin güvenli biçimde yürütülmesi açısından kritik öneme sahiptir (6).

Tüberküloz profilaksisinin koruyucu etkinliği, uygulanan rejime ve hedef popülasyona bağlı olarak %60 ile %98 arasında değişmektedir. Daha yüksek koruyuculuk oranları, özellikle yüksek riskli gruplarda ve tedaviyi tamamlayan hastalarda bildirilmektedir (7,8). Bununla birlikte, birinci basamak seçenek olarak önerilen izoniyazidin hepatotoksik potansiyeli, her hasta için dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesi yapılmasını gerektirmektedir. Bu doğrultuda, Türkiye Ulusal Tüberküloz Rehberi, 6 aylık izoniyazid rejimini birinci basamak tedavi olarak önermekte, daha kısa süreli rifampisin temelli rejimlerin ise alternatif seçenekler arasında değerlendirmektedir (9).

Bu çalışmanın temel amacı, LTBI profilaksisi alan hastalarda hepatotoksisite insidansını belirlemek ve başlangıç biyokimyasal belirteçlerinin [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT) ve total bilirubin] hepatotoksisite gelişimini öngörmedeki bağımsız rollerini değerlendirmektir. Ayrıca çalışmada, rutin klinik uygulamada kolaylıkla ölçülebilen bu parametre düzeylerinin, olası bir risk modeline katkısı araştırıldı. Elde edilen bulguların, LTBI tedavisi öncesinde hepatotoksisite riskinin daha doğru öngörülmesine ve bireyselleştirilmiş izlem stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif kohort çalışması olarak tasarlandı ve 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Türkiye'de Karabük İl Sağlık Müdürlüğü Tüberküloz Kontrol Birimi'nde LTBI için profilaktik tedavi başlanan

18 yaş ve üzerindeki tüm hastaları kapsadı. Dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 613 birey çalışma kohortuna alındı. Çalışma protokolü Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16 Nisan 2025 tarih ve 2025/2022 sayılı karar ile onaylandı.

Hepatotoksisite Tanımı

Hepatotoksisite, Türkiye Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi kriterlerine göre tanımlandı. Buna göre, serum transaminaz düzeylerinin semptom varlığına bakılmaksızın normal üst sınırı (ALT ve AST için ≤ 40 U/Lt) beş katını aşması; klinik hepatit bulgularının eşlik ettiği durumlarda normal üst sınırı üç katını aşması; ya da alternatif bir etiyoloji saptanmaksızın total bilirubin düzeyinin 1.5 mg/dl'nin üzerine çıkması hepatotoksisite kriteri olarak kabul edildi (9).

Hastalar, belirlenen çalışma döneminde LTBI için profilaktik tedaviye başlamış olmaları, en az bir takip karaciğer fonksiyon testi (ALT, AST veya bilirubin gibi) sonucunun mevcut olması ve kurumsal elektronik veri tabanından eksiksiz demografik ve klinik bilgilerinin elde edilebilir olması durumunda çalışmaya dahil edildi. Eksik veri içeren kayıtlar dışlandı ve analizler yalnızca tam veri içeren kayıtlar üzerinden gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi için R v. 4.5.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Avusturya) yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram, Q-Q grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) ile; kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu.

Gruplar arası karşılaştırmalarda, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için ise χ^2 veya Fisher kesin testi kullanıldı. Hepatotoksisite gelişimini öngören bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı.

Lojistik Regresyon Modeli ve Validasyon

Çok değişkenli lojistik regresyon modeline, tek değişkenli analizlerde $p < 0.20$ anlamlılık düzeyine sahip değişkenler dahil edildi. Başlangıç ALT ve AST değerleri arasında çoklu doğrusal bağlantı saptandı (VIF_ALT=5.25; VIF_AST=4.81). Karaciğer hasarını daha spesifik olarak yansıtmaları nedeniyle ALT değişkeni modele dahil edildi, AST ise model dışında bırakıldı.

Nihai model optimizasyonu, geriye doğru eleme (backward elimination) yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Yaş grubu ve uyruk değişkenleri, literatürdeki klinik önemleri göz önünde bulundurularak istatistiksel anlamlılıktan bağımsız olarak modele düzeltme değişkenleri (adjustment variables) olarak dahil edildi.

Kurulan modelin veriyeye uyumu (goodness-of-fit) Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi. Modelin ayırt edici gücü, alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi ve eğri altındaki alanın (AUC) hesaplanması ile belirlendi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Birincil sonuç değişkeni hepatotoksisite gelişimi (var/yok) olarak belirlendi. İstatistiksel testler, bağımsız değişkenlerin türü ve dağılımına göre seçildi. Sürekli değişkenlerin (örneğin yaş ve biyokimyasal belirteçler) gruplar arası karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren veriler için bağımsız örneklem t -testi; normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin (örneğin cinsiyet ve alkol kullanımı) analizinde ise uygun durumlarda χ^2 testi veya Fisher kesin testi uygulandı.

Trigliserid değişkeni, örneklemin %50'den fazlasında eksik veri içermesi ve modelin istatistiksel gücünü azaltma potansiyeli nedeniyle çok değişkenli

modele dahil edilmedi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan uyruk, ALT, AST, ALP ve total bilirubin değişkenleri modele dahil edildi; ayrıca $p < 0.20$ düzeyinde ilişki gösteren yaş ve GGT değişkenleri de modele eklendi.

BULGULAR

Kohortun ortanca yaşı 38.4 yıl (IQR: 24.1–50.7) olarak saptandı. Katılımcıların 360'ı (%58.7) erkek ve 505'i (%82.4) Türkiye Cumhuriyeti vatandaşıydı. Profilaksi başlama endikasyonları incelendiğinde en sık nedenin immünoşüpresyon (362, %59.1) olduğu görüldü; bunu aktif tüberküloz hastası ile yakın temas (247, %40.3) izliyordu. Tedavinin ilk ayında 39 (%6.3) hastada hepatotoksisite geliştiği görüldü (Tablo 1).

Tedavi sonuçları açısından, 418 (%68.2) hastanın profilaksi rejimini başarıyla tamamladığı ve 126 (%20.6) hastanın tedaviyi erken bıraktığı saptandı; 63 (%10.3) hastanın ise tedavi sonucu belli değildi (Tablo 1).

Tek değişkenli analizde, hepatotoksisite gelişimi açısından anlamlı bulunan demografik değişken uyruk olarak saptandı. Türk vatandaşlarının 37'sinde (%7.5), yabancı uyrukluların 2'sinde (%1.9) hepatotoksisite gelişmiş olup Türk vatandaşlarında hepatotoksisite oranı yabancı uyruklulara kıyasla

istatistiksel olarak daha yüksekti ["odds ratio" (OR): 4.24; %95 güven aralığı (GA): 1.00–17.87; $p=0.03$]. Yaş grupları incelendiğinde, 41 yaş ve üzeri hastaların 25'inde (%8.3), 40 yaş ve altındaki hastaların 14'ünde (%4.7) hepatotoksisite geliştiği görüldü; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (OR: 1.85; %95 GA: 0.94–3.64; $p=0.06$). Cinsiyet ile hepatotoksisite gelişimi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.28$) (Tablo 2).

Başlangıç biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde, daha sonra hepatotoksisite gelişen hastalarda ALT, AST, ALP, GGT ve total bilirubin düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$). Buna karşılık, glukoz, lipid profili bileşenleri ve albümin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Yapılan çoklu doğrusal bağlantı analizinde varyans şişirme faktörü (VIF) değerleri ALT için 5.25, AST için 4.81 ve GGT için 1.34 idi. Tüm VIF değerlerinin kritik eşik olan 10'un altında olması, değişkenler arasında ciddi düzeyde çoklu doğrusal bağlantı bulunmadığını gösterdi. Bununla birlikte, ALT ve AST değişkenleri arasında görece yüksek düzeyde çoklu doğrusal bağlantı ve biyolojik benzerlik dikkate alınarak, karaciğer hasarını daha spesifik yansıtmaması nedeniyle ALT modele dahil edildi, AST ise model stabilitesini korumak amacıyla analiz dışı bırakıldı; ALP ve GGT gibi kolestatik süreçleri yansıtan diğer karaciğer enzimleri ise aday değişkenler olarak çok değişkenli modele dahil edildi.

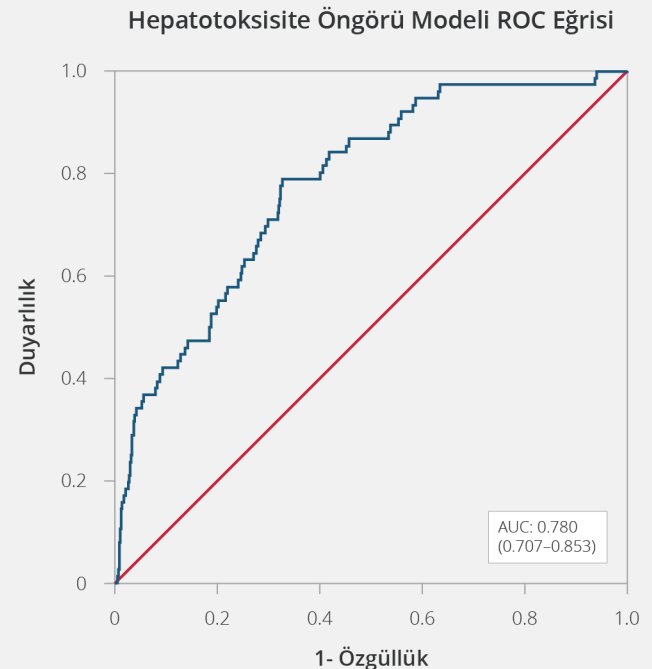
Geriye doğru eleme (backward elimination) yöntemiyle oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde dört değişken nihai modelde yer aldı. Başlangıç ALT (OR: 1.04), ALP (OR: 1.01), 41 yaş ve üzerinde olmak (OR: 2.16) ve total bilirubin düzeyi (OR: 5.00), hepatotoksisite gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili bağımsız belirleyiciler olarak saptandı (Tablo 3). Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan GGT değişkeni ise çok değişkenli analizde geriye doğru eleme sonrasında istatistiksel anlamlılığını kaybetti.

Özellikle total bilirubin, yaklaşık beş katlık OR değeriyle en güçlü bağımsız belirleyici olarak saptandı. Bu bulgular, başlangıç karaciğer fonksiyon parametrelerinin birlikte değerlendirilmesinin, LTBI profilaksisi

Tablo 1. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBI) Profilaksisi Kohortunun Demografik ve Klinik Özellikleri (2018–2024)

Özellikler (n=613)	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	360 (58.7)
Kadın	253 (41.3)
Uyruk	
Türk vatandaşı	505 (82.4)
Yabancı uyruklu	108 (17.6)
Profilaksiye Başlama Endikasyonu	
İmmünoşüpresyon	362 (59.1)
Tüberküloz hastası ile temas	247 (40.3)
TDT pozitif	3 (0.5)
TDT dönüşümü	1 (0.2)
Tedavi Sonucu	
Tamamlanan tedavi	418 (68.2)
Kesilen tedavi	126 (20.6)
Bilinmiyor	63 (10.3)
Ölüm	3 (0.5)
Daha sonra tüberküloz teşhisi alanlar	3 (0.5)
Hepatotoksisite (1 ay içinde)	
Evet	39 (6.3)
Hayır	574 (93.7)
Profilaksi Rejimi	
İzoniyazid	602 (98.2)
Rifampisin	11 (1.8)

TDT: Tüberkülin deri testi.



Şekil 1. Erken Hepatotoksisiteyi Öngören Modelin ROC Eğrisi Analizi

Tablo 2. Profilaktik Tedavinin İlk Ayında Hepatotoksisite ile İlişkili Başlangıç Değişkenlerinin Tek Değişkenli Analizi

Özellikler	Hepatotoksisite (+)	Hepatotoksisite (-)	OR	%95 GA	p
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	26 (7.4)	326 (92.6)	1.45	0.73–2.88	0.28
Kadın	13 (5.2)	237 (94.8)	1.00 (Ref.)		
Yaş Grubu, n (%)					
40 yaş ve altı	14 (4.7)	287 (95.3)	1.00 (Ref.)	0.94–3.64	0.06
41 yaş ve üstü	25 (8.3)	276 (91.8)	1.85		
Uyruk, n (%)					
Türk vatandaşı	37 (7.5)	458 (92.5)	4.24	1.00–17.87	0.03
Yabancı uyruklu	2 (1.9)	105 (98.1)	1.00 (Ref.)		
Biyokimyasal Parametreler, medyan (%25–75)					
Glukoz (mg/dl)	91 (83–104)	96 (86–111)	0.99	0.99–1.00	0.96
ALT (U/lt)	20.1 (2.5–38)	14 (10–20)	1.05	1.03–1.07	< 0.001
AST (U/lt)	23 (16–32)	18 (15–22)	1.04	1.02–1.07	< 0.001
Albumin (g/lt)	45.5 (42.3–48)	45 (43–48)	0.87	0.42–1.80	0.71
ALP (U/lt)	101 (76.3–118)	80 (67–97)	1.01	1.00–1.02	0.002
GGT (U/lt)	22 (12.5–39)	18 (12–27)	1.01	1.01–1.02	< 0.001
Total bilirubin (mg/dl)	0.49 (0.36–0.65)	0.38 (0.27–0.57)	4.39	1.55–12.40	0.03
Kolesterol (mg/dl)	173 (147–189)	176 (152–204)	0.99	0.98–1.01	0.62
Trigliserid (mg/dl)	110 (78–160)	133 (95.8–191)	0.99	0.99–1.00	0.14
LDL (mg/dl)	95 (82–116)	97 (81.8–123)	0.99	0.98–1.01	0.77

ALT: Alanin aminotransferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **GGT:** Gama-glutamil transferaz, **GA:** Güven aralığı, **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **OR:** "Odds ratio."

Ref.: Referans kategori. Kategorik değişkenlere ait OR değerleri sırasıyla kadın cinsiyet, 40 yaş altı ve yabancı uyruklu kategorileri referans alınarak hesaplanmıştır. Analizde incelenen sonuç hepatotoksisite gelişimidir. Sürekli biyokimyasal değişkenlere ait OR değerleri, ölçüm değerindeki bir birimlik artış için verilmiştir.

Biyokimyasal parametreler için referans aralıkları üretici firma önerileri ve klinik laboratuvarlarda kabul edilen erişkin referans aralıklarına göre belirlenmiştir: glukoz ≤ 100 mg/dl; ALT ≤ 40 U/lt; AST ≤ 40 U/lt; albümin ≤ 50 g/lt; ALP ≤ 120 U/lt; GGT ≤ 55 U/lt (erkek) / ≤ 38 U/lt (kadın); total bilirubin $\leq 1,2$ mg/dl; total kolesterol ≤ 200 mg/dl; trigliserid ≤ 150 mg/dl; LDL kolesterol ≤ 130 mg/dl

Tablo 3. İlk Ay Hepatotoksisitesi İçin Öngörücülerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (2018–2024)

Değişken	OR	% 95 GA	p
ALT (1 U/lt artış)	1.04	1.020–1.070	< 0.001
ALP (1 U/lt artış)	1.01	1.000–1.015	0.006
41 yaş ve üzeri	2.16	1.040–4.498	0.039
Total bilirubin (1 mg/dl artış)	5.00	1.611–15.544	0.005

ALT: Alanin aminotransferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz; **GA:** Güven aralığı, **OR:** "odds ratio".

Not: ALT ve ALP için OR değerleri her 1 U/lt artış, total bilirubin için her 1 mg/dl artış başına hesaplanmıştır. Yaş değişkeni için 40 yaş ve altı referans kategoridir.

öncesinde yüksek riskli hastaların belirlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinin uyum iyiliği ve kalibrasyonu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiş olup modelin verilerle uyumlu olduğu gösterildi [$\chi^2=9.244$; serbestlik derecesi (sd)=9; $p=0.415$].

Modelin ayırt edici gücü ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi ve AUC 0.780 (%95 GA: 0.707–0.853) olarak saptandı. Aşırı uyum riskini değerlendirmek amacıyla 1000 yinlemeli "bootstrap" iç doğrulama (internal validation) analizi yapıldı ve modelin stabilitesi doğrulandı. Youden indeksi kullanılarak belirlenen optimal kesme noktasında modelin duyarlılığı %81.6, özgüllüğü ise %62.5 olarak hesaplandı.

İRDELEME

Çalışmamızda, 41 yaş ve üzerinde olma, çok değişkenli analizde hepatotoksisite gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunan bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Bu bulgu, yaşı hepatotoksisite açısından önemli bir risk

faktörü olduğunu gösteren literatürle uyumludur. Dünya Sağlık Örgütü kılavuzlarına göre 35 yaş üzerindeki bireyler hepatotoksisite açısından yüksek riskli grup olarak kabul edilmekte ve olanaklar elverdiği takdirde bu hastalarda tedavi öncesinde başlangıç karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilmektedir. Bu sonuçlar, LTBI profilaksisi uygulanacak hastalarda tedavi öncesi risk değerlendirmesinde yaş faktörünün dikkate alınmasının ve izlem stratejilerinin bu doğrultuda bireyselleştirilmesinin önemini desteklemektedir (10). Tek değişkenli analizde, Türk vatandaşlarında hepatotoksisite riski yabancı uyruklu hastalara kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0.03$); ancak bu ilişki çok değişkenli modelde anlamlılığını yitirmiştir. Bu durum, uyruk değişkenine atfedilen etkinin büyük ölçüde başlangıç biyokimyasal parametrelerindeki farklılıklarla açıklanabileceğini düşündürmektedir. Cinsiyet ile hepatotoksisite gelişimi arasında ise hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Laboratuvar parametrelerinin tek değişkenli analizlerinde, hepatotoksisite gelişen hastalarda ALT, AST ve total bilirubin düzeylerine ek olarak ALP ve GGT başlangıç düzeylerinin de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Ancak nihai lojistik regresyon modelinde ALT, ALP ve total bilirubin başlangıç düzeyleri ile 41 yaş ve üzerinde olma, bağımsız belirleyiciler olarak kalmıştır. ROC eğrisi analizinde AUC değeri 0.780 olarak hesaplandı ve modelin erken hepatotoksisite riski taşıyan hastaları ayırt edici güce sahip olduğunu gösterdi. Bu bulgu, klinik pratikte rutin olarak ölçülen üç biyokimyasal belirteç olan ALT, ALP ve total bilirubinin yaş ile birlikte erken risk sınıflandırmasında kullanılabilirliğini desteklemektedir. AUC değerinin orta-yüksek düzeyde olması, bu parametrelerin özellikle ileri tanısısal yöntemlerin sınırlı olduğu LTBI profilaksisi ortamlarında, basitleştirilmiş risk skorlama sistemleri veya tarama algoritmalarına entegre edilebileceğini düşündürmektedir.

Türkiye Ulusal Rehberi, ALT, AST ve total bilirubin düzeylerindeki yükselmeleri tedavinin kesilme kriterleri arasında açıkça tanımlamakla birlikte, ALP ve GGT gibi kolestatik süreçleri yansıtan diğer karaciğer enzimleri için net eşik değerler belirtmemektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda hem ALP'nin hem de total bilirubin düzeyinin bağımsız belirleyiciler olarak ortaya çıkması, bu parametrelerin yalnızca tedavi kesme kriterleri açısından değil, aynı zamanda tedavi öncesi risk değerlendirmesinde de önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle total bilirubinin güçlü bir bağımsız belirleyici olarak saptanması, subklinik karaciğer fonksiyon bozukluğunu yansıtarak hepatotoksisite gelişimine yatkınlığı erken dönemde ortaya koyabileceğini desteklemektedir. Ulusal rehber ayrıca ileri yaştaki bireyler ile mevcut ya da geçirilmiş karaciğer hastalığı olan hastaların hepatotoksisite açısından daha yüksek risk taşıdığını vurgulamakta ve bu gruplarda profilaksi süresince aylık karaciğer fonksiyon takibi önermektedir (9). Bu bulgular, diğer karaciğer enzimleri normal olsa dahi başlangıç ALP ve total bilirubin düzeyleri yüksek olan hastalarda daha ayrıntılı bir değerlendirme yapılması ve gerektiğinde erken dönemde gastroenteroloji konsültasyonu düşünülmesini desteklemektedir.

Güncel DSÖ önerileri, izoniyaad veya rifampisin temelli rejimlere başlanmadan önce rutin başlangıç karaciğer fonksiyon testlerini zorunlu kılmamaktadır. Ancak kronik karaciğer hastalığı, alkol kullanımı, HIV enfeksiyonu veya ileri yaş gibi risk faktörlerinin varlığında bu testlerin yapılması önerilmektedir. Daha kısa süreli ve daha düşük hepatotoksisite riski taşıyan rifampisin temelli rejimlerde ise klinik belirti ve semptomların yakından izlenmesi yeterli görülebilmektedir (10). Bulgularımız bu yaklaşımı desteklemekte ve yüksek riskli hastalarda bireyselleştirilmiş izlem stratejilerinin önemini vurgulamaktadır. Hepatotoksisite açısından yüksek riskli hastalarda—örneğin ileri yaştaki bireyler veya başlangıç ALP düzeyi yüksek hastalar—daha düşük hepatotoksik potansiyele sahip olduğu kabul edilen rifampisin temelli alternatif rejimlerin öncelikli olarak değerlendirilmesi düşünülebilir. Ulusal rehber 6 aylık izoniyaad rejimini

birinci basamak tedavi olarak önermekle birlikte (9), güncel literatür seçilmiş hastalarda rifampisin daha düşük hepatotoksisite oranları ve daha yüksek tedavi tamamlama oranları nedeniyle tercih edilebileceğini göstermektedir (11).

Ulusal rehber göre tedavinin kesilme kriterleri şu şekilde tanımlandı: transaminaz düzeylerinin semptom varlığına bakılmaksızın normal üst sınırın beş katını aşması (ALT ve AST için ≤ 40 U/Lt); hepatit semptomları varlığında normal üst sınırın üç katını aşması; ya da başka bir neden olmaksızın bilirubin düzeyinin 1.5 mg/dl'nin üzerine çıkması (9). Çalışmamızda başlangıç ALP düzeyinin hepatotoksisite gelişimiyle bağımsız olarak ilişkili bulunması, ALP düzeylerinin profilaksi öncesinde ve tedavi sürecindeki izlemde dikkate alınmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Modelimizde belirlenen biyobelirteçlerin basit ve yaygın olarak erişilebilir olması göz önüne alındığında, bu risk sınıflandırma yaklaşımı özellikle kaynakların sınırlı olduğu ortamlardaki LTBI profilaksi programlarında hepatotoksisite izlemi için maliyet etkin ve ölçeklenebilir bir katkı sağlayabilir. Son dönem meta-analizler ve kohort çalışmaları da anti-tüberküloz tedavi sürecinde başlangıç karaciğer fonksiyon parametrelerinin hepatotoksisite riskini öngörmedeki değerini vurgulamaktadır (12–14). Bununla birlikte, güncel literatürde de belirtildiği üzere, heterojen klinik ve laboratuvar verilerinin öngörülse modellere entegre edilmesi, modern klinik karar destek sistemlerinin temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Bu bağlamda, çalışmamız rutin olarak elde edilebilen biyokimyasal belirteçlerin bir araya getirilmesiyle klinik açıdan uygulanabilir bir risk modeli geliştirilmesine yönelik potansiyel bir yaklaşım sunmaktadır. Nitekim ulusal literatürde de yapay zekâ ve veri temelli yaklaşımların enfeksiyon hastalıklarında karar süreçlerini desteklemedeki rolü giderek daha fazla vurgulanmakta olup bulgularımız bu çerçeveye ile uyumludur (15).

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızda rifampisin temelli profilaksi alan hasta sayısının sınırlı olması ($n=11$) ve bu grupta hepatotoksisite olgusu gözlenmemesi nedeniyle, profilaksi rejimine göre alt grup analizleri yapılamadı. Bu durum, farklı tedavi rejimlerinin hepatotoksisite profillerinin karşılaştırılmasını kısıtlamaktadır. İlaç hepatotoksisitesi üzerine etkili olan bazı değişkenler (alkol kullanımı, kronik karaciğer hastalığı, hepatit B virusu (HBV)/hepatit C virusu (HCV) durumu, HIV ve vücut kütle indeksi) literatürde tanımlı olmasına karşın veri setinde bulunmadığı için çok değişkenli analize dahil edilmedi. Bu durum karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilmesini güçleştirdiği için sonuçlara ihtiyatlı yaklaşılması gerekmektedir. İlaç yan etkileri hasta dosyalarında sistematik ve standart biçimde belgelenmedi. Ulusal rehberin 2019 yılında yayımlanan ikinci baskısından önce ve sonra hepatotoksisite yönetim protokollerindeki farklılıklar analiz sürecinde zorluk yarattı. Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametrelerin farklı laboratuvarlardan elde edilmiş olması nedeniyle, referans aralıkları ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar sonuçlarda değişkenliğe yol açmış olabilir. Son olarak, rifampisin temelli rejimle tedavi edilen hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle rifampisine bağlı hepatotoksisite riskinin ayrı olarak analiz edilmesi mümkün olmamış ve bu durum farklı profilaksi protokollerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesini kısıtlamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda 41 yaş ve üzerinde olma ile başlangıç ALT, ALP ve total bilirubin düzeylerinin LTBI profilaksisi sırasında hepatotoksisite gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptandı. Bu değişkenlerin profilaksi öncesinde hepatotoksisite açısından risk değerlendirmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Bulguların farklı popülasyonlarda doğrulanması için daha geniş örneklemli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta Onamı

Çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle yazılı onam alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16 Nisan 2025 tarihinde ve 2025/2022 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – M.Ü.; Tasarım – Ş.Ö.; Denetleme – M.Ü.; Kaynak ve Fon Sağlama – M.Ü., Ş.Ö.; Malzemeler/Hastalar – Ş.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme – M.Ü., Ş.Ö.; Analiz ve/veya Yorum – M.Ü.; Makale Yazımı – M.Ü.; Eleştirel İnceleme – Ş.Ö.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

Yapay Zekâ Beyanı

Makalenin yazım, dilbilgisi ve noktalama açısından düzenlenmesinde yapay zekâ araçlarından yararlanılmıştır.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Tuberculosis notification update, December 1993 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1994. [cited May 5, 2025]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/61277>
- World Health Organization. The end TB strategy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014. [cited May 5, 2025]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19>
- World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Report No.: WHO/CDS/TB/2018.4. [cited May 5, 2025]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>
- Wang N, Chen X, Hao Z, Guo J, Wang X, Zhu X, et al. Incidence and temporal trend of antituberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Med*. 2022;2022:8266878. [CrossRef]
- Shang P, Xia Y, Liu F, Wang X, Yuan Y, Hu D, et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China. *PLoS One*. 2011;6(7):e21836. [CrossRef]
- Médecins Sans Frontières. Follow-up for patients treated for latent tuberculosis infection [Internet]. In: MSF Tuberculosis Guidelines. 2020. [cited April 29, 2025]. Available from: <https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/TUB/english/16-8-follow-up-for-patients-treated-for-latent-tuberculosis-infection-99518586.html>
- Xin H, Cao X, Zhang H, Feng B, Du Y, Zhang B, et al. Protective efficacy of 6-week regimen for latent tuberculosis infection treatment in rural China: 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2102359. [CrossRef]
- Møhlave M, Wejse C. Historical review of studies on the effect of treating latent tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2020;92S:S31–6. [CrossRef]
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2. baskı. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2019. Yayın No.: 1129.
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention – tuberculosis preventive treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. [cited May 5, 2025]. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/3382c734-d40f-44f2-b2b9-0d4c79f-cbc97/content>
- Ronald LA, FitzGerald JM, Bartlett-Esquilant G, Schwartzman K, Benedetti A, Boivin JF, et al. Treatment with isoniazid or rifampin for latent tuberculosis infection: population-based study of hepatotoxicity, completion and costs. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1902048. [CrossRef]
- Oscanoa TJ, Vidal X, Luque J, Julca DI, Romero-Ortuno R. Hepatotoxicity induced by isoniazid in patients with latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16(1):448–57. [CrossRef]
- Petros Z, Tamirat A, Assefa W. Antitubercular drug induced liver injury among tuberculosis patients in central Ethiopia. *Sci Rep*. 2025;15(1):31309. [CrossRef]
- Zhang S, Dong N, Wang L, Lu Y, Chen X. Clinical features of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and risk factors for severe cases: a retrospective study in china. *Infect Drug Resist*. 2025;18:2065–78. [CrossRef]
- Er AG, Gülten E, Temoçin F, Aktuğ-Demir N. [Artificial intelligence in infectious diseases and clinical microbiology: Current and future directions]. *Klinik Derg*. 2026;39(1):1–10. Turkish. [CrossRef]