

Yaşlılarda Tüberküloz

Mediha Gönenç Ortaköylü

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

ÖZET

Tüberküloz (TB) yaşlılarda önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. Belirtiler genellikle nonspesifiktir ve yaşa bağlı değişikliklere atfedilebilir. Bu da tanı gecikmesine ve hastalığın ilerlemesine yol açar. Klinisyenlerin yaşlı hastalarda nonspesifik ve belli belirsiz semptomlar olduğunda, göğüs grafisine iyileşmeyen pulmoner infiltrasyonlar ve açıklanamayan laboratuvar anormallikleri görüldüğünde TB'dan kuvvetle şüphelenmesi gerekir. Yaşlı TB hastalarında tedaviye uyumun, ilaç yan etkileri ve ilaç etkileşimlerinin takibi özel bir dikkat gerektirmektedir.

Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de tüberküloz (TB) prevalansının azalması ile popülasyonun yaşlanması paralel seyretmektedir (1). Ülkemizde Türkiye istatistik kurumu verilerine göre 2005 yılında 65 yaşın üzerindeki nüfusun tüm nüfusa oranı %5.6 iken, bu oran 2016 yılında %8.3 olarak bulunmuştur (2). TB'da ise yeni olgu hızı 2005'te yüz binde 26.0 iken, 2012'de 17.9'e düşmüştür (3).

Bununla beraber yaşlanan nüfusun TB epidemiyolojisi üzerine etkisi karmaşıktır. Yaşlı nüfus popülasyonunun büyümesi hastalık insidans oranındaki azalma ile birlikte olursa yaşlılardaki insidans oranındaki düşme diğer yaş gruplarına göre daha yavaş olur (4).

Türkiye'de Verem Savaşı 2014 yılı raporunda, en yüksek yeni TB olgu hızı (35.1/100.000) 65 yaş üstü popülasyonda saptanmıştır. Keza 2005-2012 yılları arasında olgu hızındaki yıllık azalma en az bu yaş grubundadır (2).

Yaşlı popülasyondaki artış ve uzamış yaşam beklentisi, diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY), malignite gibi komorbiditeler ve hücrel immüniteyi baskı-

layan ilaçların kullanımı gibi TB riskini arttıran predispozan faktörleri de birlikte getirir. Bu da gelecekte de yaşlılar arasında pulmoner TB'nin insidansını artacağını düşündürmektedir (4,5).

Yaşla ilişkili faktörler TB reaktivasyon riskini arttırdığı gibi aynı zamanda TB enfeksiyonu-na duyarlılığı da artırır, yaşlı hastaların kaldığı bakımevlerinde salgınlar bildirilmiştir(6).

Enfeksiyon Modeli

Yaşlı popülasyonda TB endojen ya da eksojen kaynaklı olabilir. Yaşlılarda TB olgularının %90'ının akciğer ya da vücuttaki herhangi bir yerdeki dormant basillerin reaktivasyonu sonucu endojen ortaya çıktığı düşünülmektedir (7). Yaşlılarda Aktif vaka bulma oranlarının düşük olması ve direnç oranlarının düşük saptanması (anti TB ilaçların tedaviye girişinden önce TB prevalansının yüksek olduğu dönemde enfekte olduğunu düşündürür) bu hasta grubunda reaktivasyon TB'nin yüksek oranda olduğu varsayımını desteklemektedir (8).

Predispoze Faktörler

TB, enfeksiyon kontrolünde hücrel immünitenin önemli bir rol oynadığı hastalıkların prototipidir.Yaşla ilişkili olarak hücrel immünitedeki azalma ile yaşlılarda latent TB enfeksiyonu (LTBI) reaktivasyon riskinin arttığı bilinir. Bununla beraber yaşlılarda mikobakterium tuberkülozis ile stimülasyona cevap olarak sitokin üretiminin iyi korunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9). Komorbid hastalıkların varlığı (DM, KBY, gastrektomi, malignite, malnütrisyon), immüsupresif tedavi kullanımı ve huzurevi, bakımevi gibi toplu yaşanan yerlerde bulunma gibi sosyal faktörler ve kötü yaşam koşulları yaşlılarda TB hastalığı gelişme riskini artırır (10,11).

TANI

Yaşlı hastalarda TB tanısında karşılaşılan bazı güçlükler yaşlıların diğer hastalıklarında da mevcuttur. Belki de en büyük problem yaşlıların hafıza kaybı, sağırılık, mental konfüzyon, konuşma bozukluğu gibi nedenlerle doğru anamnez verememesi, semptomlarını tam olarak ifade edememesidir.Diğer kronik hastalıkların varlığı klinik tabloyu karıştırabilir.Özellikle malign hastalıklar ile birlikte olduğunda TB semptomları maskeleyebilir. İleri yaşın tanı gecikmesi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (12).

Yaşlılarda Klinik Özellikler ve Atipik Prezantasyon

Yaşlılarda TB'nin klinik prezantasyonu değişikdir ve TB'nin farklı tipleri görülebilir.

Primer enfeksiyon: Sıklıkla çocukluk ve adölesan çağında görülmesine rağmen primer enfeksiyon ileri yaşta da görülebilir. Bu tür bazı salgınlar huzurevinde yaşayan hastalarda bildirilmiştir (11). TB'nin bu formunda yaşlı hastalarda da genç hastalarda görülene benzer şekilde orta ve alt akciğer alanlarında infiltrasyonlar ve progressif primer enfeksiyon bildirilmiştir (13).

TB Plörezi: Subplevral kazeöz odağın plevral boşluğa rüptürü ile meydana gelir, genellikle maruziyeti takiben ilk birkaç ayda ortaya çıkar, yaşlılarda daha siktir ve gençlere göre daha sinsi başlar. Plevra biyopsisi en doğru tanı metodudur.

Reaktivasyon veya postprimer pulmoner TB: Yaşlılarda erişkinlerde olduğu gibi pulmoner TB'nin en yaygın formudur. Atipik klinik prezentasyon, nonspesifik semptomlar, ek medikal problemler nedeni ile yaşlılarda TB tanısı koymada gecikmeler yaşanmakta bu da mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Bu nedenle TB'den şüphelenmek çok önemlidir. Bazı olgularda TB tanısı otopsi ile konabilmektedir (14). Yaşlı hastaların pek çoğu ilerlemiş hastalık ve diğer medikal problemlerle presente olur. Uygun tedavi başlansa bile eşlik eden problemler nedeni ile tedavi süresince mortalite yüksektir. Yapılan çalışmalarda genç ve yaşlı akciğer TB'li hastaların klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları ile tedaviye bağlı toksisiteyi karşılaştırılmıştır. Yaşlı hastalarda TB'ye özgü öksürük, balgam, hemoptizi, ateş ve gece terlemesi gibi semptomlar nadir görülürken; mental durum değişikliği, iştahsızlık ve dispne gibi TB'ye özgü olmayan semptomların daha sık görüldüğü saptanmıştır (15).

Bununla beraber Katz ve ark. yaşlı ve gençler arasında ateş, iştahsızlık, öksürük ve kilo kaybı gibi semptomların görülmesinde anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Yaşlılarda hemoptizi ve kaviter hastalık anlamlı olarak daha az görülmüş, nefes darlığı ve sağ alt lobda infiltrasyon görülme sıklığı yaşlılarda daha sık bulunmuştur. Yaşlılarda tedavi gecikmesi olmakla beraber mortalitede yaşla ilişkili farklılık bulunmamıştır (16).

Diğer bir çalışmada yaşlı TB'li hastalarda orta ve alt lob tutulumunun daha sık olduğu, yaşlılarda lezyonların sıklıkla pnömoni veya akciğer kanseri olarak yanlış teşhis edildiği bildirilmiştir (15).

Yaşlı ve genç TB hastalarının toraks bilgisayarlı tomografilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada mikronodüllerin ve nodüllerin yaşlılarda daha az görüldüğü kaviterlerin genç hastalarla karşılaştırılabilir olduğu, konsolidasyon bulgularına yaşlılarda daha fazla rastlandığı bildirilmiştir (17). Chan ve ark TB'li hastalarda yaşın etkisini inceledikleri çalışmalarında yaşlı hastalarda vücut ağırlığının daha düşük olduğunu hemoptizinin daha az gözleendiğini ve daha fazla nonspesifik şikayetlerinin olduğunu saptamışlardır. Ek hastalıklar ve eski TB öyküsü yaşlılarda çok daha sık bulunmuştur. Radyolojik bulgular karşılaştırıldığında yaşlılarda TB'ye özgü üst zon tutulumu ve kaviter hastalık daha az görülmüş, buna karşılık yaşlı hastalarda her iki akciğerin tutulduğu yaygın hastalığa eğilim daha fazla bulunmuştur. Yaşlılarda mortalite gençlere göre daha yüksek saptanmıştır (18). Prospektif yürütülen bir çalışmada Yaşlı pulmoner TB'li hastalarda anemi, hipoalbuminemi, hiponatremi, hipokalemi ve bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri gençlere göre daha sık saptanmıştır ve bunun klinik olarak sessiz ekstrapulmoner tutulum anlamına gelebileceği söylenmiştir (19).

Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, genç ile yaşlı akciğer TB'li olgularda başvuru semptomlarının (öksürük, balgam, hemoptizi, gece terlemesi)ve benzer olduğu saptanmış-

tır. Balgam yayma ve kültürlerinin pozitiflik oranları da benzer bulunmuştur. Ek hastalıklar (DM, malignite) yaşlı grupta daha fazla görülmüş; yaşlı hastalarda tedavi başarısı düşük, tedavi terk ve ölüm oranları yüksek bulunmuştur (20).

Yaşlı hastalarda miliyer TB, gastrointestinal sistem (GİS) TB'si, kemik ve eklem TB'si, genito-üriner TB gibi ekstrapulmoner TB (EPTB)'nin farklı formları görülebilir. Almanyada yaşlı ve genç TB hastalar arasında demografik klinik ve bakteriyolojik karakteristikleri karşılaştıran geniş bir çalışmada EPTB oranları her iki yaş grubunda benzer olmakla beraber, formları farklı bulunmuştur. Yaşlılarda özellikle erkeklerde genito-üriner TB sık, ekstra torasik lenfnodu TB'ü daha az sıklıkta saptanmıştır. Bu yaş grubunda mevcut komorbiditeler nedeni ile EPTB teşhisi genellikle zordur. Özellikle genitoüriner TB nin yüksek oranda saptandığı ve klinik tablonun prostat hipertrofisi, kalıcı mesane sondası gibi faktörler nedeni ile etkilendiği vurgulanmıştır (8).

Tansal Güçlükler

Atipik klinik prezentasyon, nonspesifik semptomlar, ek medikal problemler nedeniyle yaşlı hastalarda TB tanısı çok fazla düşünülmemekte ve tanı gecikmeleri yaşanabilmektedir (8,21). Yaşlı bir hastada belli belirsiz plöro-parankimal semptomlar varsa, açıklanamayan ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, davranışlarda veya mental durumda değişiklik ya da organ disfonksiyonu saptanırsa TB ayırıcı tanıda yer almalıdır. Hastada şüpheli pulmoner infiltrasyonlar varsa ve balgam çıkaramıyorsa indüklenmiş balgam veya açlık mide suyu aspirasyonu test edilmelidir. Rezölasyonu gecikmiş pnömonik infiltrasyonu olan yaşlı hastalarda aktif olarak TB aranmalıdır. Şüpheli infiltrasyonu olan yaşlılarda balgam negatifse bronkoskopi yapılmalıdır. TB tanısı koymada yaşlılarda %37, gençlerde %24 oranında bronkoskopinin kullanıldığı bildirilmiştir (17).

Göğüs grafisinde miliyer paterni olan ve balgam yayması TB yönünden negatifse bronkoskopi ile transbronşial biyopsi faydalı olabilir, miliyer infiltrasyonu olmayan yaşlı bir hastada ciddi TB şüphesi varsa kemik iliği ve/veya karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Tüberkülin cilt testi (TCT) birkaç noktaya dikkat edilirse yaşlılarda güvenilir ve değerlidir. Tüberkülin duyarlılığının yaşla azaldığı bilinir. İleri yaş, malnütriyon, yaygın hastalık; aktif hastalığa rağmen non reaktif TCT ne neden olabilir. Bunun yaygın hastalıktan mı yoksa tek başına ileri yaştan mı olduğunu ayırmak güçtür. TCT'nin tekrarlanması ile görülen Booster etki tüm yaşlarda görülmekle beraber yaşlılarda daha sıktır. Yaşlılarda immün cevabın kaybı nedeni ile tüberkülin reaksiyonunun negatif bulunduğu tekrarlanan testlerle cevabın yeniden ortaya çıktığına dair veriler mevcuttur. TCT'nin latent TB tanısında önemli olduğu, tek başına aktif hastalığı göstermediği unutulmamalıdır (21).

TCT testi negatif bulunan yaşlılarda iki basamaklı TCT testi önerilir. Böylece tüberkülin antijenine karşı zayıflamış olan hücreli immünitenin tekrar uyarılarak tüberkülin pozitif kişiler saptanabilir. Yaşlılarda bu booster reaksiyonun konversiyon olarak yorumlanmamasına dikkat edilmelidir. İnterferon gamma salınımlı testlerin yaşlılarda

lenfosit sayısı korunmuşsa TCT ye göre TB enfeksiyonunu tanısında daha faydalı bir metod olduğu gösterilmiştir (22).

Tedavi Güçlükleri

Yaşlı hastalarda TB'nin tanısında olduğu gibi tedavi sırasında da zorluklar yaşanmaktadır. Tedaviye uyumun kötü olması başlıca problemdir. İlaç yan etkileri ve birlikte olan hastalıkların varlığı tedavi uyumunu güçleştirmektedir. Yaş ne olursa olsun TB tedavisindeki başarısızlığın ana nedeni hastanın tedaviye uyumunun kötü olmasıdır. Yaşlı özellikle de çok yaşlı hastaların ilaçlarını düzenli, zamanında doğru dozda aldığına, hele de başka ilaçlarda kullanıyorsa güvenilemez. Hafıza zayıflığı, görmede azalma, mental konfüzyon bunu etkileyen faktörlerdir. Yaşlı hastalar sıklıkla tedavilerine ilgisizdir ve altı aylık tedaviyi tamamlamak için gereken kararlılığı gösteremezler. Bu hastaların tedavisi mutlaka direkt gözetimli altında yürütülmelidir. Yayma pozitif akciğer TB'li hastalarda DGT altında tedaviyi tamamlama ve kür oranları yaşlılarda %74, gençlerde %83 olarak bildirilmiştir. Tedaviyi terk oranları yaşlılarda daha yüksek bulunmuştur (23). Diğer bir çalışmada tedavi başarı oranı yaşlılarda %67, gençlerde %85 bulunmuş ve yaşla başarısızlık oranının arttığı bildirilmiştir (8).

Hussein ve arkadaşları TB'de yaşlı ve genç hastalar arasında ölüm oranları karşılaştırmışlar yaşlılarda mortalite %5.6, gençlerde %0.03 oranında bulunmuştur (24). Yaşlı TB hastalarında mortalitenin belirleyicilerini inceleyen geniş bir çalışmada yaşlı olmanın en önemli faktör olduğu yaş ilerledikçe mortalitenin arttığı saptanmıştır. Tedavi sırasında ölüm; (65-74) yaşta %16.2, (75-84) yaşta %24.3, 85 yaş üzerinde %35.9 oranında bulunmuştur. Diğer faktörler komorbidite varlığı, özellikle malignite ve dializ gerektiren böbrek yetmezliği, radyolojide kavite veya plevral efüzyon varlığı, düşük eğitim seviyesi olarak belirlenmiştir. Sosyoekonomik durumun ve düşük eğitim seviyesinin yaşlı TB hastaları arasında önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Tedavi henüz başlanmadan önceki ölüm oranı ile yayma negatifliği arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiş, yaşlı hastalarda tanı gecikmesinin mortalite üzerine etkisi vurgulanmıştır (25).

Tayvan'da yapılan bir çalışmada, yaşlı hastalarda mortalite oranı %32.7 olarak bildirilmiş, eğitim düzeyi yüksek olanlarda, göğüs grafisinde kavite olanlarda ve direkt gözetimli tedavi yapılanlarda mortalite daha düşük bulunmuştur (26).

Yaşlı hastalar ilaç yan etkilerinin semptomlarını tam olarak tanımlayamazlar, önemini algılayamazlar bu nedenle ilaç yan etkileri açısından dikkatle takip edilmelidir. İlaç dozları dikkatli bir şekilde moniterize edilmeli karaciğer veya böbrek yetmezliği varsa özel bir dikkat göstermelidir. Retrospektif incelemelerde yaşlı hastaların gençlerle karşılaştırıldığında anti TB ilaçlara hemen hemen üç kat daha fazla reaksiyon gösterdiği bildirilmiştir.

Yaşlanma ile hepatik volüm ve kan akıma yaşla azalır bu nedenle bazı ilaçların hepatik metabolizma oranı düşer ve kandaki seviyeleri yükselir (27). Yaşlılarda malnütrisyon ve

kronik hastalıklar nedeni ile serum albumin seviyeleri daha düşüktür. Bu nedenle albumine bağlanan asidik ilaçların serbest ilaç konsantrasyonları yükselebilir, serbest ilaç seviyeleri ve toksisite arasında ilişki bilinmiyor, ama bu yaşlılarda yan etki artışında rol oynayabilir (28). Çeşitli çalışmalarda ileri yaşın INH'ya bağlı hepatotoksosite için önemli bir belirleyici olduğunu gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda serum transaminazlarının aylık takibi önerilir (29). Yaşlı TB tedavisi alan hastalara INH ile ilişkili periferik nöropatinin önlenmesi için piridoksin 10 mg/gün verilmesi önerilmektedir (30). EMB optik nörite neden olarak görme keskinliğinin azalmasına, santral skotomlara ve kırmızı-yeşil görmede bozulmaya neden olur. Bu tür görme bozuklukları yaşlılarda sık olduğu için EMB ile tedaviye başlamadan önce görme keskinliği ve renk ayırım testleri de dahil olmak üzere ayrıntılı bir göz muayenesi yapılmalıdır. SM ye karşı nefrotoksosite ve ototoksosite mevcut renal bozukluğu olan hastalarda daha sıktır ve genellikle irreversibldir. Yaşlı hastalarda renal toksisite ve ototoksosite riski artmıştır. Yaşlanmayla böbrek fonksiyonlarında azalma, işitme kaybı, vestibuler bozukluklar ortaya çıktığı için bu hastalarda toksisiteye bağlı bozulma daha ciddi olur. Yaşlı ve genç TB'li hastalarda ilaç yan etkilerini karşılaştıran çalışmalarda ilaç yan etkisi yaşlılarda (%41.1), gençlere (%17.7) oranla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır, diğer bir çalışmada ise yan etki oranları ciddi GİS yakınmaları dışında benzer bulunmuştur (17,24).

İlaç etkileşimleri başka hastalıkları nedeni ile de ilaç kullanan yaşlılarda mutlaka göz önüne alınmalıdır. INH fenitoinlerin antikonvülzan etkilerini azaltır, rifampisin digoxin, tolbutamid, warfarin, kortikosteroid, oral antidiyabetiklerle etkileşime girer, pek çok olguda ilaç etkileşimlerinin istenmeyen etkilerini aşmak için doz ayarlamak gerekir (30).

SONUÇ

TB yaşlılarda ciddi bir hastalıktır ve ileri yaşlarda görülen diğer hastalıkların aksine uygun tedavi ile iyileşebilir bir hastalıktır. Bu nedenle yaşlılarda tanı ve tedavideki özel sorunlara karşı uyanık olmak son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Mori T, Leung CC. Tuberculosis in the global aging population. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24(3):751-68.
2. <http://tuik.gov.tr>. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) 2016.
3. Türkiye'de Verem Savaşı 2014 Raporu. Şencan İ. editör. T.C. Verem Savaş Daire Başkanlığı, Ankara 2015.
4. Powell K, Farer LS. The rising age of the tuberculosis patients. The sign of success or failure. *J Infect Dis* 1980;142(6):946-8.
5. Dutt AK, Stead WW. Tuberculosis in the elderly. *Med Clin North Am* 1993;77(6):1353-68.
6. Stead WW. Tuberculosis among elderly persons: an outbreak in a nursing home. *Ann Intern Med* 1981;94(5):606-10.

7. Stead WW. The pathogenesis of pulmonary tuberculosis among older persons. *Am Rev Resp Dis* 1965; 91: 811-22.
8. Hauer B, Brodhun B, Altmann D, Fiebig L, Loddenkemper R, Haas W. Tuberculosis in the elderly in Germany. *Eur Respir J* 2011;38(2):467-70.
9. Bodnar Z, Steger MM, Saurwein-Teissel M, Maczek C, Grubeck-Loebenstien B. Cytokine production in response to stimulation with tetanus toxoid, *Mycobacterium tuberculosis* and influenza antigens in peripheral blood mononuclear cells and T cell lines from healthy elderlies. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112(4):323-30.
10. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45(4):428-35.
11. Stead WW, Lofgren JP, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. *N Engl J Med* 1985;312(23):1483-7.
12. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health* 2008;8:15.
13. Khan MA, Kovnat DM, Bachus B, Whitcomb ME, Brody JS, Snider GL. Clinical and roentgenographic spectrum of pulmonary tuberculosis in the adult. *Am J Med* 1977; 62 (1): 31-8.
14. Babrowitz ID. Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am J Med* 1982;72(4):650-8.
15. Lee JH, Han DH, Song JW, Chung HS. Diagnostic and therapeutic problems of pulmonary tuberculosis in elderly patients. *J Korean Med Sci* 2005;20(5):784-9.
16. Katz PR, Reichman W, Dube D, Feather J. Clinical features of pulmonary tuberculosis in young and old veterans. *J Am Geriatr Soc* 1987;35(6):512-5.
17. Kwon YS, Chi SY, Oh JJ, Kim KS, Kim YI, Lim SC, Kim YC. Clinical characteristics and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly: a case control study. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13:121.
18. Chan CH, Woo J, Or KK, Chan RC, Cheung W. The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995;76(4):290-4.
19. Morris CDW. The radiography, haematology and biochemistry of pulmonary tuberculosis in the aged. *Q J Med* 1989;71(266):529-36.
20. Kolsuz M, Küçükkebaççı C, Ersoy M. Genç ve yaşlı grupta yeni tüberküloz olgularının karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2005;6:62-7.
21. Van den Brande P, Demedts M. Four-stage tuberculin testing in elderly subjects induces age-dependent progressive boosting. *Chest* 1992;101(2):447-50.
22. Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Miyashita N, Okimoto N, et al. Clinical utility of the QuantiFERON TB-2G test for elderly patients with active tuberculosis. *Chest* 2008;133(5):1196-202.
23. Gaur SN, Dhingra VK, Rajpal S, Aggarwal JK, Meghna. Tuberculosis in the elderly and their treatment outcome under dots. *Indian J Tuberc* 2004; 51:83-7.
24. Hussein MT, Yousef LM, Abusedera MA. Pattern of pulmonary tuberculosis in elderly patients in Sohag Governorate: Hospital based study. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 04/2013; 62(2):269-74.
25. Lin YU, Yen YF. Determinants of mortality before start of and during tuberculosis treatment among elderly patients: a population-based retrospective cohort study. *Age Ageing* 2015;44(3):490-6.

26. Yen YF, Feng JY, Pan SW, Chuang PH, Su VY, Su WJ. Determinants of mortality in elderly patients with tuberculosis: a population-based follow-up study. *Epidemiol Infect.* 2017 May;145(7):1374-1381
27. Wynne HA, Cope LH, Mutch E et al. The effect of age on liver volume and apparent liver blood flow in healthy men. *Hepatology* 1989; 9: 297–301.
28. Walubo A, Chan K, Woo J et al. The disposition of antituberculous drugs in plasma of elderly patients. II. Isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1991; 13: 551–6.
29. Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs : A case-control study. *Thorax* 1996;51(2):132-6.
30. Köksal D. Antitüberküloz ilaçlar. Bilgiç A, Karadağ B, editörler. *Tüberküloz. 1. Baskı, İstanbul: Toraks Kitapları; 2010. p.425-54.*