T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

2008-2013 YILLARI ARASINDA ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALI'NDA İZLENEN TÜBERKÜLOZ VAKALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim KAMER

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayper SOMER)

İSTANBUL-2016

Dedem İbrahim Şakiroğlu'na ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimimi en iyi şekilde tamamlayabilmem için destek ve yardımlarını gördüğüm enstitü müdürümüz Sayın Prof. Dr. Rüveyde BUNDAK, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eski Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Feyza DARENDELİLER, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL ile tüm çalışan ve emekli olmuş değerli öğretim üyelerine,

Tıpta Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile beni yönlendiren, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, entellektüel ufku ve üretkenliği ile benim için rehber olmuş olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi, saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Ayper SOMER'e,

Tezimi baştan aşağı dikkat ve özenle okuyarak katkılarını esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Manolya Kara Acar'a, istatistiksel analizlerden tutun da tüm içerik üzerinde emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili Uzm. Dr. Murat Sütçü'ye

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm Tıpta Uzmanlık Öğrencisi arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Aynı ortamda çalışmaktan keyif aldığım tüm Çocuk Sağlığı Enstitüsü ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tıpta Uzmanlık öğrenciliğim ve eğitimim süresince, her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda olan sevgili annem, anneannem, abim, dostlarım Erdem Erden, Hüseyin Kahya, Ali Terzi ve tüm hayatım boyunca örnek aldığım ve bugünlerime gelmemde en çok emeği olan dedem İbrahim Şakiroğlu'na

Tıpta uzmanlık öğrenciliğim ve eğitimim süresince olduğu gibi tezimin hazırlanması sırasında da hep yanımda olan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim biricik eşim Nihan Bilge Kamer'e

Sonsuz teşekkürlerimle

Dr. İbrahim Kamer 2016, İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**
GRAFİKLER LİSTESİ ..... **viii**
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... **ix**
ÖZET **1**
ABSTRACT **2**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **3**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. Tüberküloz ve Tarihçesi 5
2.2. Epidemiyoloji 7
2.2.1. Dünyada Tüberküloz 7
2.2.2. Türkiye'de Tüberküloz 11
2.2.3. Çocuklarda Tüberküloz 16
2.2.4. Terminoloji; karşılaşma, enfeksiyon, hastalık 17
2.2.5. Bulaşma 18
2.3. Mikrobiyoloji 19
2.4. İmmünoloji 21
2.4.1. Doğal olan immün yanıt 21
2.4.1.1. Polimorfonükleer lökositler 21
2.4.1.2. Makrofajlar 22
2.4.1.3. Dendritik hücreler 23
2.4.1.4. Mast hücreleri 23
2.4.1.5. Doğal öldürücü (NK) hücreler 23
2.4.1.6. Defensinler 24
2.4.1.7. Epitel hücreleri 24
2.4.2. Tüberkülozda sitokin yanıtı 24
2.4.3. Kemokinler 25

2.4.4. Tüberküloza karşı kazanılmış immün yanıt 25
2.4.4.1. Humoral immün yanıt 25
2.4.4.2. Hücresel immün yanıt 25
2.5. Patogenez 26
2.5.1. Giriş kapısı 26
2.5.2. İnkübasyon dönemi 27
2.5.3. Tüberkülozun çocuklardaki seyri 27
2.6. Çocuklarda Tüberkülozun Klinik Formları 29
2.6.1. Toraks içi tüberküloz 29
2.6.1.1. Asemptomatik tüberküloz enfeksiyonu 29
2.6.1.2. Toraks içi primer kompleks ve komplikasyonları 29
2.6.1.3. Plevral Efüzyon 32
2.6.1.4. İlerleyici akciğer tüberkülozu 32
2.6.1.5. Kronik Akciğer Tüberkülozu 33
2.6.1.6. Kardiyak hastalık 33
2.6.1.7. Lenfohematojen hastalık (Miliyer TB) 34
2.6.2. Toraks dışı tüberküloz 35
2.6.2.1. Merkezi sinir sistemi (MSS) tüberkülozu 35
2.6.2.2. Yüzeysel lenf nodu tüberkülozu 36
2.6.2.3. İskelet sistemi tüberkülozu 37
2.6.2.4. Cilt Tüberkülozu 37
2.6.2.5. Abdominal tüberküloz 38
2.6.2.6. Renal Tüberküloz 38
2.6.3. Tüberküloz ve HIV 38
2.7. Tanı 40
2.7.1. Tüberkülin Deri Testi 41
2.7.2. Görüntüleme 44
2.7.3. Mikroskopi ve kültür 44
2.7.4. Nükleik asit amplifikasyon testleri 45
2.7.5. T-hücre Bazlı İnterferon Gama Salınım Testleri 45

2.7.5.1. Genel özellikleri ... 45
2.8. Tedavi ... 47
2.8.1. Antitüberküloz ilaçlar ... 48
2.8.1.1. İzoniazid (INH) ... 48
2.8.1.2. Rifampisin ... 48
2.8.1.3. Pirazinamid ... 49
2.8.1.4. Etambutol ... 49
2.8.1.5. Streptomisin ... 50
2.8.1.6. Etionamid ... 50
2.8.1.7. Diğer ilaçlar ... 51
2.8.2. Temas durumunda tedavi ... 51
2.8.3. Latent TB enfeksiyonu (LT) tedavisi ... 52
2.8.4. Akciğer tüberkülozu tedavisi ... 52
2.8.5. Akciğer dışı TB tedavisi ... 53
2.8.6. HIV enfeksiyonu olan çocuklarda TB tedavisi ... 53
2.8.7. İlaca dirençli tüberkülozda tedavi ... 53
2.8.8. Tedavide kortikosteroidlerin yeri ... 54
2.8.9. Destekleyici tedavi ve takip ... 55
2.8.10. Tüberkülozun kontrolü ve önlenmesi ... 55
2.8.11. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşılaması ... 55
2.8.12. Yeni aşı çalışmaları ... 56
3. GEREÇ VE YÖNTEM ... 58
3.1. Hasta grupları ... 58
3.2. Olgu tanımları ... 58
3.3. Radyolojik değerlendirme ... 59
3.4. Mikrobiyolojik değerlendirme ... 59
3.5. Tedavi ve klinik izlem ... 59
3.6. İstatiksel analiz ... 59
4. BULGULAR ... 60
4.1. Latent Tüberküloz Olguları ... 61

4.1.1. Latent tüberküloz olgularının değerlendirilmesi 64
4.2. Tüberküloz hastalığı olguları 66
4.2.1. Radyolojik bulgular 70
4.2.2. Mikrobiyolojik değerlendirme 71
4.2.3. Hastaların tutulum yerleri 72
4.2.4. Hastaların tedavileri 73
5. TARTIŞMA 76
5.1. LT olguları 76
5.2. TB hastalığı olan olgular 78
5.3. Sonuçlar ve Öneriler 83
6. KAYNAKLAR 85
7. EKLER 96
HASTA DEĞERLENDİRME FORMU 96
8. ÖZGEÇMİŞ 100

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Ülkemizde 2011 verilerine göre insidans, prevelans ve mortalite oranları.[37] 12

Tablo 2.2. DSÖ bölgelerinde TB vakası bulma ve tedavi hızları.[37] 14

Tablo 2.3. 2005-2011 yılları arasında toplam TB olgu sayısı ve hızları.[37] 14

Tablo 2.4. 2013 yılında meydana gelen yaş ve cinsiyet bazlı yeni ve tekrar eden vaka oranları.[32] 17

Tablo 2.5. Primer enfeksiyon sonrası yaşlara göre ortalama hastalık gelişme riskileri ve klinik tablolar.[51] 28

Tablo 2.6. 2013 yılında kadınlarda meydana gelen TB vakaların HIV etkileşim durumları.[32] 40

Tablo 2.7. Tüberkülin deri testi sonuçlarının Amerikan Pediatri Derneği ve T.C. Sağlık Bakanlığına göre yorumlanması.[58-60] 42

Tablo 2.8. Yalancı negatif TDT sonucuna yol açan nedenler.[49] 43

Tablo 2.9. ELISpot (TSPOT. TB) ve ELISA (QuantiFERON-TB Gold In-tube) arasındaki benzerlik ve farklılıklar.[69] 47

Tablo 2.10. TB tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ve uygulanış yöntemleri.[32] 51

Tablo 4.1. LT olgularının değerlendirilmesi. 65

Tablo 4.2. Latent Tüberküloz olgularında TDT-IGRA testi sonuçlarının karşılaştırılması:.... 65

Tablo 4.3. Latent tüberküloz olgularının tedavisi. 66

Tablo 4.4. Tüberküloz hastalarının bulguları 69

Tablo 4.5. Tüberküloz hastalarında TDT-IGRA testi sonuçlarının karşılaştırılması 69

Tablo 4.6. TB olgularının laboratuvar verileri 70

Tablo 4.7. Akciğer tutulumu olan tüberküloz olgularının radyolojik bulguları 71

Tablo 4.8. Tüberküloz hastalarının mikrobiyolojik verileri 71

Tablo 4.9. Tüberküloz hastalığı olan olguların organ tutulumu 73

Tablo 4.10. Tüberküloz hastalığı olgularında kullanılan ilaçlar 74

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Patogeneze dayalı tüberküloz epidemiyolojisi modeli.[29] 7

Şekil 2.2. Ülkelere göre tahmini TB insidans oranları, 2013.[32] 9

Şekil 2.3. 1990 – 2013 yılları arasında Dünya genelinde tahmini TB insidansı, HIV enfeksiyon prevelansı ve mortalite oranı.[32] 9

Şekil 2.4. 1990-2013 yılları arasındaki tahmini TB ve HIV enfeksiyonu insidansı.[32] 10

Şekil 2.5. 1990 – 2013 yılları arasındaki TB kaynaklı mortalite oranları.[32] 10

Şekil 2.6. 2013'te TB insidansı en yüksek 10 ülkedeki oranlar.[32] 11

Şekil 2.7. 2002-2011 yılları arasında TB insidansı hızları (DSÖ'ye göre).[37] 13

Şekil 2.8. 2002-2011 yılları arasında TB prevelansı hızları (DSÖ'ye göre).[37] 13

Şekil 2.9. 2013 raporuna göre toplam TB olgularının yaş gruplarına göre olgu hızları.[37] 15

Şekil 2.10. 2013 raporuna göre toplam TB olgularının yaş ve insiyet gruplarına göre olgu hızları.[37] 15

Şekil 2.11. 2013 yılında gelen dataların yaşa göre ayrım durumu.[32] 16

Şekil 2.12. Çocukluk çağı TB'nin seyri.[51] 29

Şekil 2.13. 8 aylık primer akciğer tüberkülozu tanılı bir bebeğin posteroanterior akciğer grafisi.[53] 30

Şekil 2.14. Aynı hastanın bilgisayarlı tomografisinde primer kompleks (parankimde infiltrasyon ve lenfadenomegali).[53] 31

Şekil 2.15. Dünyada HIV durumu bilen hastaların ülkelere göre yüzdeleri.[32] 39

Şekil 2.16. TB Aşısı için gelişim süreci.[32] 57

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.1. Olguların cinsiyet dağılımı 60

Grafik 4.2. Olguların yaş dağılımı 60

Grafik 4.3. Olguların klinik dağılımları 61

Grafik 4.4. Latent TB olgularının yaş dağılımı 61

Grafik 4.5. Latent tüberküloz olgularında cinsiyet dağılımı 62

Grafik 4.6. Latent Tüberküloz Olgularında başvuru yakınmalarının dağılımı 62

Grafik 4.7. Latent Tüberküloz olgularında aile taraması dağılımı 63

Grafik 4.8. Latent Tüberküloz olgularında TDT yapılma nedeni 63

Grafik 4.9. LT'de TDT yapılma nedenleri 64

Grafik 4.10. Tüberküloz hastalarının yaş dağılımı. 67

Grafik 4.11. Tüberküloz hastalarında cinsiyet dağılımı 67

Grafik 4.12. Tüberküloz hastalarında baş yakınma nedenleri 68

Grafik 4.13. Tüberküloz hastalarında PPD yapılma nedeni. 68

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AIDS : Edinilmiş immün yetersizlik sendromu
- ARB : Aside dirençli basil
- BAL : Bronkoalveolar lavaj
- BCG : Bacille Calmette-Guérin
- BM : Birleşmiş Milletler
- BOS : Beyin-omurilik sıvısı
- CR3 : Kompleman reseptörü 3
- DGT : Doğrudan gözetimli tedavi
- DGTS : Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi
- DSA : Dünya Sağlık asamblesi
- DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
- HCL : Hidroklorik asit
- HIV : İnsan bağışıklık yetersizliği virüsü
- IFN-γ : İnterferon gama
- IgE : İmmünglobulin E
- INH : İsoniazid
- LAM : Lipoarabinomannan
- LJ : Lowenstein-Jensen
- LPS : Lipopolisakkarit
- MDG : Binyıl kalkınma hedefleri
- MGIT : Mikobakteriyel çoğalma indikatör tüp sistemi
- NK : Doğal öldürücü hücreler
- PAF : Trombosit aktive edici faktör

- PPD : Pürifiye protein derivesi
- TACO : Triptofan aspartat kaplı protein
- TB : Tüberküloz
- LT : Latent tüberküloz
- TDM : Tüberküloz dışı mikobakteriler
- TDT : Tüberkülin deri testi
- TGF-β : Transforme edici büyüme faktörü-Beta
- TLR : Toll benzeri reseptörler
- TNF-α :Tümör nekrotize edici faktör alfa
- BT : Bilgisayarlı tomografi
- MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
- PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- IGRA : T hücre bazlı interferon-γ salınım testleri

ÖZET

Kamer İ. " **2008-2013 yılları arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda izlenen Tüberküloz vakalarının retrospektif değerlendirilmesi**" İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2016.

Amaç: Bu çalışmanın amacı 2008-2013 yılları arasında merkezimizdeki pediatrik tüberküloz ve latent tüberküloz olgularının; klinik, radyolojik, mikrobiyolojik, laboratuvar sonuçlarını içeren demografik özelliklerini ve tedavi karakteristiklerini değerlendirmek olarak belirlenmiştir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya alınan 236 çocuğun yaş ortalaması 94,39±58,73 ay olan olguların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tüberküloz hastalığı veya latent tüberküloz tanısı TDT, IGRA, PA akciğer grafisi, toraks BT, ARB ve kültür duyarlılık testleri kullanılarak konuldu.

Bulgular: Yetmiş altı (33 kız/43 erkek) TB olgusunun 34'ü (%44,7) akciğer TB'u, 26'sı (%33,8) akciğer dışı TB ve 16'sı (%21,5) hem akciğer hemde akciğer dışı TB tanısı aldı. Akciğer grafisi ve toraks BT görüntülemelerinde en sık görülen imajlar sırasıyla %30 ve %64 olarak lenfadenopatiydi. En yaygın akciğer dışı tutulum 12 (%15,8) olgu ile lenf nodu TB'ydu. Temas öyküsü vakalarının 24'ünde (%31,6) tespit edildi. Mikrobiyolojik örnek alınabilen %54 olgunun %21'inde ARB ve %34'ünde kültür pozitifliği saptandı. İlaç dirençi ise olguların 6'sında (%7,9) mevcuttu. Takibi tamamlanan TB olgularının tedavisi başarı ile tamamlandı ancak izleminde %11,8'inde sekel gelişti.

Yüz altmış (63 kız/ 97 erkek) latent TB tanısı alan olgunun %20'sinde aile taraması pozitif saptandı. TDT pozitifliği %91,9 saptanırken IGRA testi %19,4 idi. Belirsiz IGRA sonuçları %0,6 saptandı.

Sonuç: TB olgularından temas öyküsü sıklığı LT olgularından daha fazlaydı. Ev teması ve yapılan taramalar TB'un kontrolu için çok önemlidir. Mikrobiyolojik tanı oranı dünya ile benzer şekilde düşük saptandı ve ilaç direnci açısından çocukluk TB'u hakkında sınırlı veri elde edilebildi. Bu konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, çocuk, Latent Tüberküloz, IGRA

ABSTRACT

Retrospective Study of Tuberculosis Patients Followed by Pediatric Infectious Diseases Department from 2008 to 2013

Aim: The aim of this study is to analyze the demographical attributes such as clinical findings; radiology, microbiology, and laboratory test results along with treatment characteristics of pediatric tuberculosis patients followed by our clinic from 2008 to 2013.

Material and Methods: Clinical features and laboratory test results of 236 children included in our study with mean age of 94.39±58.73 months were analyzed retrospectively. Tuberculosis or latent tuberculosis diagnosis was made via Mantoux tuberculin skin test, interferon-gamma release assay (IGRA), posterior-anterior chest X-ray, thorax CT, sputum cultures for acid-fast bacilli and culture sensitivity tests.

Indications: 34 (44,7%) pulmonary TB, 26 (33,8%) extra pulmonary TB and 16 (21,5%) both pulmonary and extra pulmonary TB diagnosis were made of 76 (33 female / 43 male) TB cases. Chest X-ray and thorax BT analyses showed 30% and 64% lymphadenopathies respectively. Most prevalent extra pulmonary involvement was lymph node TB with 12 cases (15,8%). History of contact with a TB patient was detected in 24 (31,6%) cases. 21% acid-fast bacilli and 34% culture sensitivity was detected in patients whom microbiological specimens were collected (54% of total cases). Drug resistance was detected in 6 (7,9%) of cases. Treatment of TB patients with completed follow-up was successful, however, 11,8% developed sequellae.

Positive family screening results were obtained in 20% of 160 (63 female / 97 male) patient diagnosed as latent TB. 91,9% were positive on Mantoux tuberculin skin test and 19,4% on IGRA test. Indeterminate IGRA results were obtained in 0,6%.

Conclusion: History of contact with a TB patient was more prevalent in active TB patients compared to latent TB patients. History of contact with a TB patient and medical screenings are with utmost importance in TB control. Microbiological diagnosis rate was found to be low which was similar with global rates and the drug resistance data of childhood TB was limited. Further research should be conducted in patients.

Key words: Tuberculosis, Child, Latent tuberculosis, IGRA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB), yüksek mortalite ve morbidite oranı ile dünya genelinde önemli bir halk sağlığı problemidir. Gelişen ülkeler ile gelişmiş ülkeler arasında hastalığın insidansı açısından oldukça önemli farklar bulunmaktadır.[1-3]

Ülkemizde pediatrik tüberküloz hastalarının oranı tüm tüberküloz olguları içinde %9'dur. Sağlık Bakanlığı'nın 2005 verilerine göre, 15 yaş altı çocuklarda TB nedeni ile ölüm 8. sırada yer almaktadır. [1, 4]

Literatürde Türkiye'de 2005-1994 yılları arasında 16 merkezin katılımıyla gerçekleştirilmiş toplamda 539 olgunun değerlendirildiği ve tıbbi kayıtların incelendiği tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; 539 olgunun (274 erkek/ 265 dişi) yaşları 10 gün ile 17 yaş arasında değişmektedir.[5] Bu çalışmada Tüberkülin deri testi (TDT), hastaların %55,3'ünde pozitif olarak değerlendirilmiştir ve 133 olguda aside dirençli basil (ARB) smear testi, 45 olguda *Mycobacterium tuberculosis* polimeraz zincir reaksiyonu pozitif olarak değerlendirilmiştir. Yetmişbeş olguda (%13,9), *M.tuberculosis* kültüründe üreme gösterilmiştir. Olguların %28'inde izlem mevcut değildir ve 5 olgu tedaviye devam etmemiştir. Pulmoner TB'li olgu sayısı 285, meningeal TB'li olgu sayısı ise 85'tir. Olguların %29'unda tedaviye sadık kalma oranı oldukça zayıftır ve hastaların izlemine bu sebeplerle devam edilememiştir.[5]

Ülkemizde tanı ve tedavi protokolleri genellikle erişkin hastalar için oluşturulmuş verilerden yapılmaktadır. Oysa pediatrik TB olgularının tanısı erişkin tipten çok daha zordur. Pek çok farklı merkez, tanıya yaklaşım için farklı metodlar rapor etmiş olsa da genel olarak kullanılan yöntemler şu aşamaları içermektedir; aile öyküsü, TDT, ARB'nin gözlenmesi, hücre kültüründeki üreme, histopatolojik bulgular, klinik semptomlar ve radyolojik bulguların incelenmesi. [5]

5 yaş altı çocuklarda TB oranının daha yüksek olması beklenmesine rağmen, preadolesan dönemde de oldukça yüksek bir oran mevcuttur ve her iki periyotta belirgin bir fark yoktur.[6]

Pediatrik tüberküloz için son 20 yılda sadece birkaç çalışma rapor edilmiştir. Fazla sayıda hasta popülasyonun incelenmesi çocukluk çağı tüberkülozlarını anlamakta oldukça önemli bilgiler sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı 2008-2013 yılları arasında merkezimizdeki pediatrik tüberküloz olgularının; klinik, radyolojik, mikrobiyolojik açıdan ve tedavi karakteristikleri konusunda değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tüberküloz ve Tarihçesi

Nikiforuk tarafından yazılan "Mahşerin Dört Atlısı. Salgın ve Bulaşıcı Hastalıkların Tarihi" adlı kitapta, zengin, fakir, köylü, kentli ayırımı yapmadan toplumun her kesimini kapsayan bir hastalık olarak betimlenen Tüberküloz (TB) ile insanlık arasındaki savaş, tarih öncesi çağlara dayanmaktadır. [7]

İnsanlık tarihi boyunca insanoğlunun en önemli sağlık sorunlarından olan TB, günümüzde de tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.[8] Mikobakterilerin kökeninin 150 milyon yıl öncesine dayandığı varsayılmaktadır.[9] Çağdaş teknikler ve moleküler genetik alanındaki gelişmeler sonucu *Mycobacterium tuberculosis*'in birçok gen dizisi belirlenmiş ve mikobakterilerin kökenine ilişkin daha net tahminler yapılabilmesine yol açılmıştır. *M.tuberculosis*'in eski bir atasının 3 milyon yıl önce Doğu Afrika'da var olduğu ve o dönemdeki insanları etkilemiş olabileceği, Gutierrez ve ark.'ları tarafından belirtilmiştir.[10] Günümüzde etkisini göstermeye devam eden *M.tuberculosis* türlerinin ise 15.000 – 20.000 yıl öncesine dayanan ortak bir atadan geldiği tahmin edilmektedir.[11] Mısır'da TB'nin 5.000 yıl öncesine dayanan varlığı arkeolojik kazılardan anlaşılmakta olup tüberküloza özgü bir iskelet deformitesi olan Pott's deformitesi Mısır mumyalarında açıkça görülmekte ve eski Mısır resimlerinde betimlenmektedir.[12,13] Ayrıca mumya dokularından *M. tuberculosis* DNA'sı elde edilmiştir.[14-15]

Babil hükümdarı Hammurabi dönemine ait (MÖ 1948-1905) bir taş sütun üzerine yazılı olan metinde, TB olduğu düşünülen kronik bir akciğer hastalığı anlatılmıştır. Bu yazıt dünyada TB ile ilgili bilinen en eski yazılı metindir ve günümüzde Paris'teki Louvre müzesinde bulunmaktadır.[16] Hindistan'da 3300 ve Çin'de ise 2300 yıl öncesine ait yazılı metinlerde yine TB'nin tanımlandığı görülebilmektedir.[17] Eserlerinde TB'den 'phthisis' adı ile bahseden Hipokrat, (MÖ 460-370) TB'yi o dönemde görülen en yaygın ve ölümcül hastalık olarak betimlemiştir.[18]

TB geçmişten günümüze "tüketim hastalığı" (consumption), "beyaz ölüm" (white death), "beyaz veba" (white plaque), "ölümün kaptanı" (captain of the death), "ftizi" (Phthisis) ve dilimizde kullandığımız "ince hastalık" gibi birçok isimle adlandırılmıştır.[19]

1819 tarihli 'D'Auscultation Mediate' adlı kitabında TB'nin patolojisi ve klinik belirtileriyle ile ilgili detaylı bilgilere yer veren Rene´ Théophile Hyacinthe Laennec, TB

nedeniyle ölen kişilerin otopsilerini de yapmıştır ve bu çalışmalar TB ile ilgili ilk detaylı bilimsel araştırmalardır.[20,8]

Benjamin Marten tarafından TB'nin enfeksiyon kaynaklı olabileceği 1790 yılında ilk kez öne sürülmüştür ve sonrasında Jean-Antoine Villemin tarafından bu görüş net bir şekilde gösterilmiştir. 1865 yılında yapılan deneyde bir otopsi neticesinde elde edilen pürülan sıvı bir tavşana enjekte edilmiş ve 3 ay sonra tavşana yapılan otopside TB bulgularına rastlanmıştır.[17,21]

TB basilinin (*M.tuberculosis*) Hermann Heinrich Robert Koch tarafından 1882 tarihinde bulunması hastalığın tarihinin değişmesinde büyük rol oynamıştır. 1890 yılında Koch tarafından TB basilinden ısı ile elde ettiği kültür filtratına "tüberkülin" adı verilmiş ve bunun tanısal amaçlı kullanılmasının uygun olabileceği öne sürülmüştür.[17]

Clemens Freiherr von Pirquet, 1907 yılında seyrelttiği tüberkülini bir lanset ile intradermal olarak uygulamış ve 2 yılın sonunda yayınladığı çalışmasında çocuklarda 5 mm üzerindeki cilt reaksiyonunun, ilk kez kendisinin tanımladığı latent TB enfeksiyonunu gösterdiğini öne sürmüştür.[22] Tüberkülinin ilk defa kanüllü bir iğne ve şırınga kullanılarak intradermal uygulanmasını gösteren Charles Mantoux'un ardından Florence Seibert günümüzde kullanılmaya devam etmekte olan Pürifiye Protein Derivesi'ni (PPD) geliştirmiştir.[17]

TB'nin tarihçesine farklı bir açıdan bakmak gerekirse hastalığın sosyal yönünü ve sanayi ekolojisinin önemini ilk kez bir çevre bilimci olan René Dubos ortaya çıkarmış[23] ve "A History of Tuberculosis, The White Death" adlı kitabında tüberkülozun ortaya çıkmasında sadece basilin sorumlu olmadığını; yetersiz barınma koşulları, göç ve hava kirliliğinin de katkısı olduğunu vurgulayarak, sanayi devrimi sırasında Manchester şehrinde bulunan fabrikalarda çalışan İrlandalı göçmenlerin çoğunun genç yaşta ölmesi üzerine durumu -verem epidemisini-, kapitalist toplumun insafsız emek sömürüsü nedeniyle ödemek zorunda olduğu kefaret olarak tanımlamıştır.[24]

TB'nin tedavisine yönelik olarak 1921 yılında Paris'te uygulanmaya başlanan ve kısa süre sonunda da tüm Avrupa'da kullanıma giren Bacillus Calmette-Guèrin (BCG) aşısının çalışmaları ilk olarak 1900'lü yılların başında Albert Calmette ve Camille Guérin tarafından yapılmıştır. Çalışma, Fransa'daki Pasteur Enstitüsü'nde yapılmış ve *Mycobacterium bovis* kültüründen 231 seri pasaj sonucu zayıflatılmış bir suş elde edilmesi sureti ile başarıya ulaşmıştır.[25]

Hastalığın tedavisine yönelik ilk önemli çalışmalardan birinde ise, 1944 yılında Albert Schatz, Elizabeth Bugie ve Selman Waksman, TB'ye karşı bakterisidal etkili ilk ajan olan streptomisini geliştirmişlerdir.[17,26] Bunun ardından p-amino salisilik asit (1949), isoniazid (1952), pirazinamid (1954), sikloserin (1955), etambutol (1962) ve rifampin (rifampisin; 1963) gibi anti tüberküloz ajanlar da kullanıma girmişlerdir.

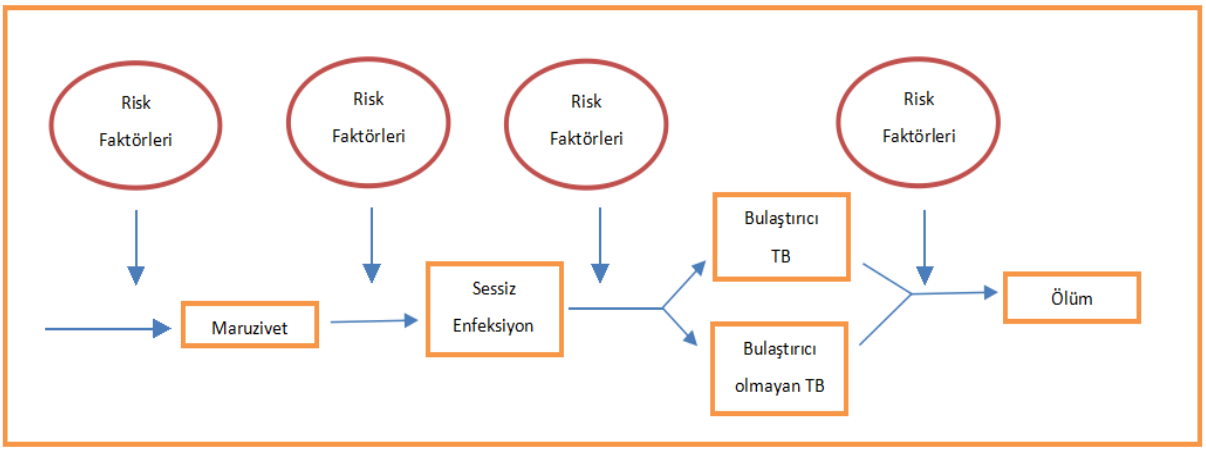
Verem tedavisinin sanatoryumlarda yapılmasına ilişkin olarak 1959 yılında Dünya Sağlık Teşkilatı, BMC ve Hintli araştırmacıların iş birliği ile 193 TB hastasında bir yıl süre ile uygun tedavinin yapılmasının ardından, yatan ve ayakta tedavi gören hastalar karşılaştırıldığında iyileşme oranında fark olmadığı, tedavi bittikten 5 yıl sonra yapılan kontrollerde evde tedavi gören hastaların %89'u, sanatoryumda tedavi gören hastaların %87'sinin iyileştiği, ev tedavisi görenlerle temaslı olan kişilerde %9, sanatoryum tedavisi görenlerle temaslı kişilerde %14 verem geliştiği görülmesi üzerine sanatoryumların tedavide çok büyük bir etkiye sahip olmadıkları sonucuna ulaşılmıştır.[27]

Geçmişten günümüze yapılan tüm bu araştırma ve çalışmalar sonucu gelinen nokta, elde edilen ve edilmekte olan gelişmelere rağmen günümüzden çok eskilere dayanan TB ile mücadelenin halen devam etmekte olduğu ve daha efektif tanı ve tedavi yöntemlerinin keşfi için çalışmaların sürdürülmesi gerektiğidir.

2.2. Epidemiyoloji

2.2.1. Dünyada Tüberküloz

Tüberküloz epidemiyolojisi, tüberküloz enfeksiyon ve hastalığının zaman içindeki gelişimini inceler ve hastalığın kontrol altına alınabilmesi için temel bilgiyi sağlar.[28]



Şekil 2.1. Patogeneze dayalı tüberküloz epidemiyolojisi modeli.[29]

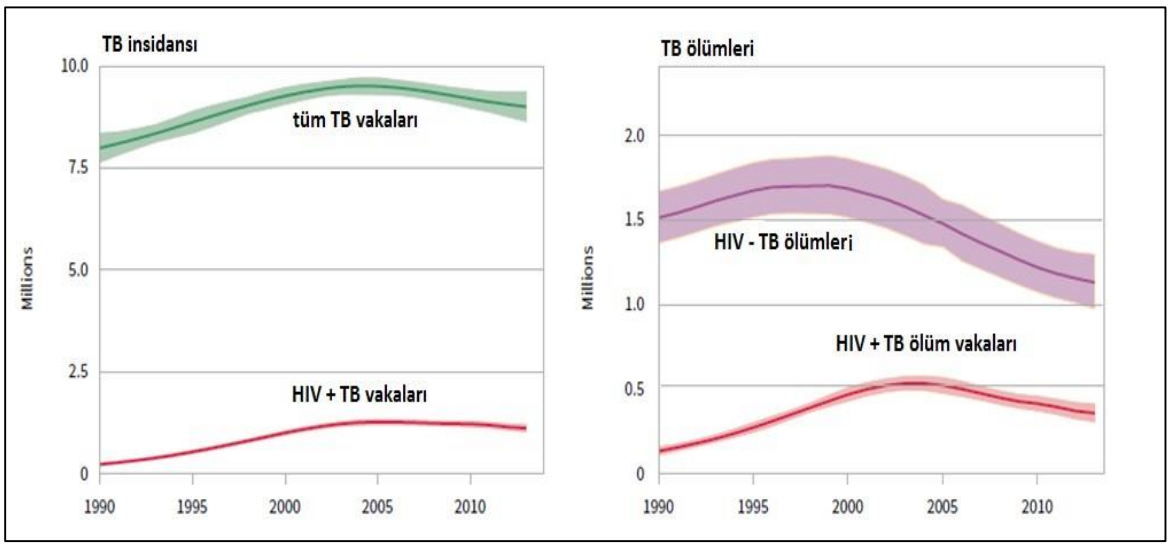
Tüberküloz, 2013 yılında 9 milyon TB hastası, ve 1.5 milyona varan ölüm sayısı ile dünyada HIV/AIDS'ten sonra en sık ölüme yol açan enfeksiyon hastalığıdır.[30] Son yüzyılda yaklaşık yüzmilyon insanın ölümüne neden olduğu tahmin edilen TB[31] insidansı dünya çapında azalma göstermekte, doğru tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanması ile 2000 – 2013 yılları arasında 37 milyon hayatın kurtarıldığı tahmin edilmektedir.[32] Özellikle savaşlar, göçler ve sosyoekonomik sorunlar nedeniyle TB kontrol programlarının ihmal edilmesi ve beraberinde "Human Immunodeficiency Virus" (HIV)/Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)'in yaygınlaşması TB sıklığını arttırmıştır.[28] 2013 yılında TB kaynaklı 1,5 milyon ölümün 360.000'inin HIV ile enfekte olduğu bilinmektedir.[32]

TB'nin küresel kontrolü adına ilk çalışmalar 1990'lı yıllarda başlamış ve 44. Dünya Sağlık Asamblesi (DSA) tarafından 2000 yılına kadar gerçekleştirilmesi planlanan hedefler açıklanmıştır. Yeni bulaştırıcı vakaların en az %70'inin saptanması ve saptanan bu vakaların en az %85'inin tedavi edilmesi hedeflenmiştir.[33] 1993 yılında TB'nin dünya çapında acil bir durum olduğu belirtilerek Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bütün ülkelerde "Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi" (DGTS) uygulamaları önerilmiştir.[28]

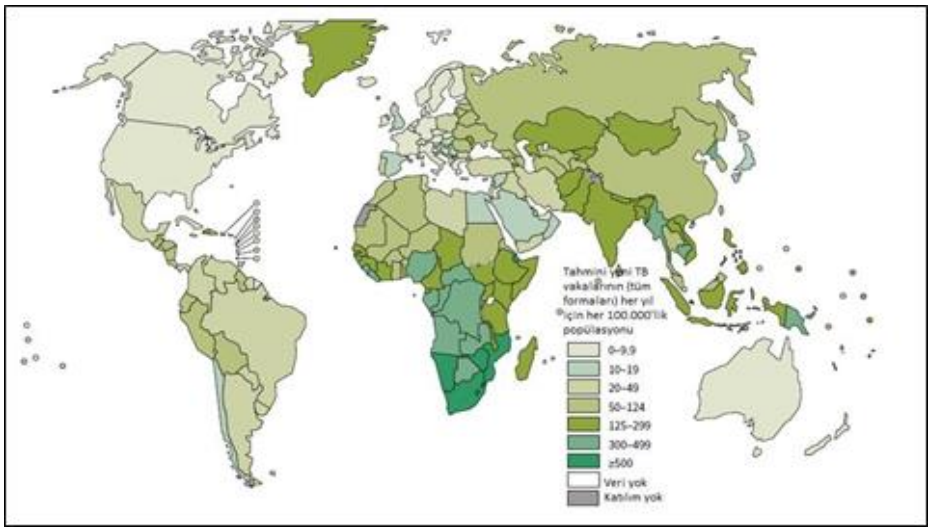
2000 yılında Birleşmiş Milletlere üye 192 ülke ile birlikte yürütülen Mileniyum Submit (Binyıl Zirvesinde) Binyıl Kalkınma Amaçları'nın (Millennium Development Goals, MDG) TB ile ilgili kısmında 2015 yılına kadar ulaşılması hedeflenen 8 amaç ortaya konmuştur. Tüberkülozu Durdurma Ortaklığı (The Stop TB Partnership) adlı uluslararası kurumda 2000 yılında TB prevalansı ve ölüm hızının 2015 yılında 1990 yılına göre yarı yarıya azaltılması ve 2050'de TB'nin elimine edilmesi şeklindeki hedefleri açıklanmış ve bu hedefler DSÖ tarafından da Küresel TB'yi Durdurma Planı (Global Plan to Stop TB) çerçevesinde benimsenmiştir.[33] DSÖ her yıl TB'nin sıklığı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin küresel, bölgesel ve ülkeler düzeyinde tahminler ve küresel hedeflerin ne derece başarıldığına ilişkin analizler içeren Global Tüberküloz Raporu adlı bülteni yayınlamaktadır.[32]

2014 raporu için 202 ülke bilgilerini DSÖ'ye yollamıştır. DSÖ'nün 2014 tarihinde yayınlanan 18. tüberküloz raporuna göre 2013 yılında yaklaşık 9 milyon yeni vaka olduğu ve bunların da 1,1 milyonunun (%13) HIV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Raporda 2013 yılında TB görülen vakaların %56'sının Güney Doğu Asya, Batı Pasifik ve Afrika ülkelerinde görüldüğü belirtilmiştir. Hindistan ve Çin %24 ve %11 ile toplam vakalar arasında en fazla yüzeye sahip olan ülkeler olmuşlardır.[32]

Yeni vakaların ve ölenlerin %60'ı erkektir. 2013 yılında üçte biri HIV ile enfekte olmak üzere toplam 510.000 kadın ölümü ve HIV negatif olan 80.000 çocuk ölümü gerçekleşmiştir. 2000-2013 yılları arasında TB insidansı yıllık ortalama %1,5 düşürülerek, 2015 yılında başarılması amaçlanan hedef gerçekleştirilmiştir. 1990 ve 2013 yılları arasında TB ilişkili mortalite oranları %41 azalmıştır. 2015'te tutturulması planlanan %50 hedefi için çalışmaların hızlandırılmasının gerekliliği vurgulanmıştır. 2103 yılında DSÖ'ye bildirilen TB vakası sayısı 6,1 milyondur. Bu vakaların 5,7 milyonu yeni tanı koyulmuş hastalardan ve 0,4 milyonu hali hazırda tedavi gören hastalardan oluşmaktadır. Bu durumda, tahmini 9 milyon vakanın %64'ünün yeni vaka olarak bildirildiği ve yaklaşık 3 milyon vakaya teşhis koyulamadığı ya da DSÖ'ye bildirilmediği sonucu ortaya çıkmaktadır.[32]



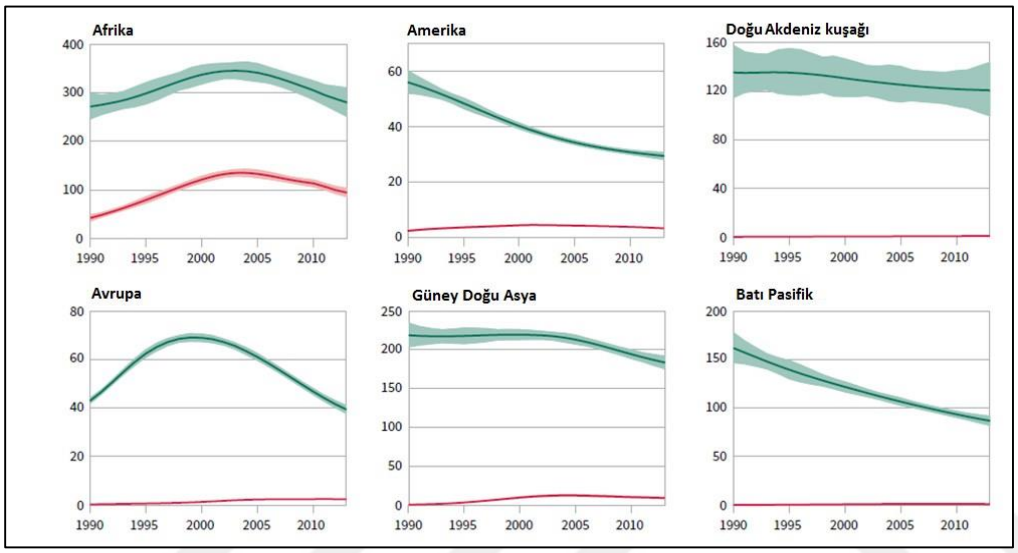
Şekil 2.2. Ülkelere göre tahmini TB insidans oranları, 2013.[32]



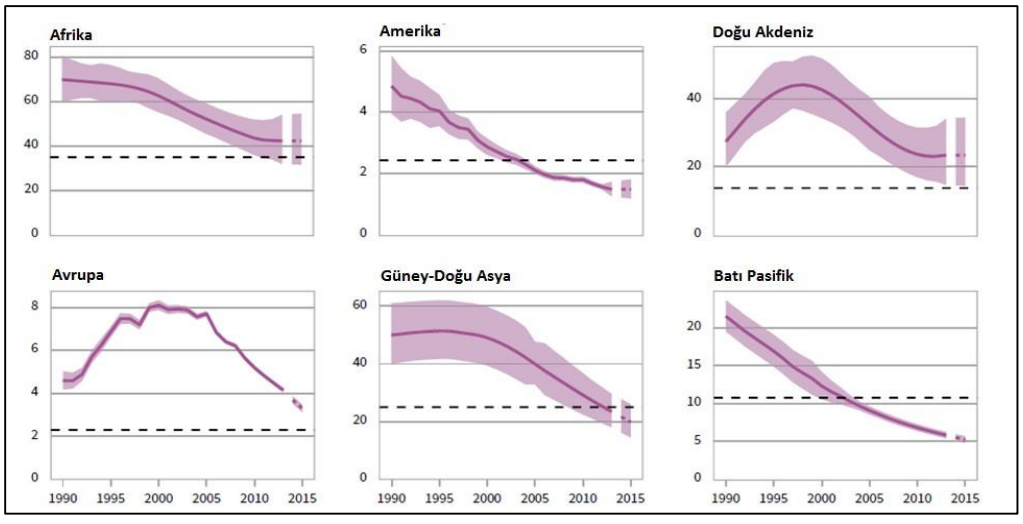
Şekil 2.3. 1990 – 2013 yılları arasında Dünya genelinde tahmini TB insidansı, HIV enfeksiyon prevelansı ve mortalite oranı.[32]

DSÖ'nün 2014 yılı raporuna göre HIV TB birlikteliği olan vaka sayısı en fazla Afrika ülkelerinde görülmektedir. Tahmin edilen rakamlara göre Afrika'da TB vakalarının %34'ünde eşlik eden HIV enfeksiyonu görülmektedir.

DSÖ'nün 2014 yılı raporlarına göre yüksek gelirli ülkelerde vaka/nüfus oranı azalmaktadır. Rapora göre Japonya, Avustralya, Yeni Zellanda'da nüfusa oranla TB yılda 10/100.000 oranının altındadır. Amerika kıtasındaki ülkelerde bu oran yaklaşık 50/100.000 civarındadır.[32]



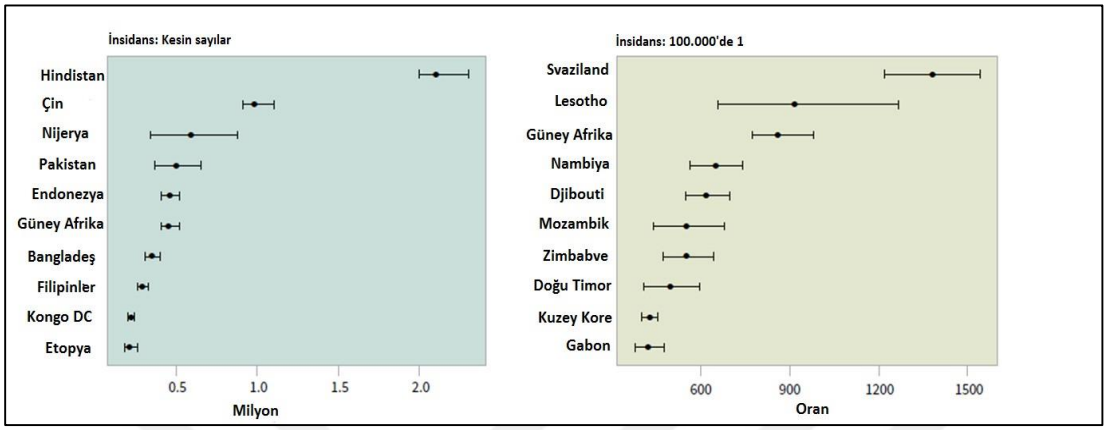
Şekil 2.4. 1990-2013 yılları arasındaki tahmini TB ve HIV enfeksiyonu insidansı.[32]



Şekil 2.5. 1990 – 2013 yılları arasındaki TB kaynaklı mortalite oranları.[32]

Grafiklerden okunan veriler yorumlandığında Doğu Akdeniz bölgesi, Amerika bölgeleri, Batı Pasifik bölgesi ve Güneydoğu Asya bölgesinde 1990'lı yıllardan itibaren mortalite oranları

azalmaya başlamıştır. Afrika ve Avrupa bölgelerinde ise mortalite oranı 1990'lı yıllarda artmaya başlamıştır. Bu durum Avrupa için 2000'li yılların başında, Afrika için 2000'li yılların ortalarında tersine dönmüş olsa da mortalite oranları Avrupa'da ancak 1990 yıllara yaklaşmış Afrika'da ise bu rakamdan oldukça uzakta kalınmıştır.



Şekil 2.6. 2013'te TB insidansı en yüksek 10 ülkedeki oranlar.[32]

2.2.2. Türkiye'de Tüberküloz

Ülkemizde verem ile savaş, babası ve dedesini verem hastalığından kaybeden Sultan II. Abdülhamit döneminde 1895 yılında başlatılmıştır. Almanya ve Avusturya'da veremli hastaların ormanların içinde kurulan tesislerde tedavi edildiğinin öğrenilmesi, benzer bir tesisin kurulması girişimine neden olmuştur. Bunun üzerine İbrahim Paşa tesisin yerini belirlemek üzere yaptığı çalışmalarda, ülkemizdeki ilk sanatoryumun 40 yataklı olarak Kütahya'da kurulmasını kararlaştırmış fakat politik belirsizliklerden dolayı proje tamamlanamamıştır.[28] Gelişmeler sonrasında kurulan gönüllü Verem Savaş dernekleri ve Heybeliada'da 1924 yılında açılan sanatoryum, ülkemizde verem savaş ile ilgili atılan ilk somut adımlardır. Verem savaşa devlet desteği 1945 yılında başlamış, 1953 yılında, ise "United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) ile birlikte BCG aşıları uygulanmaya başlanmıştır.[34]

Devlet desteğinden evvel gönüllü olarak hizmet veren verem savaş dernekleri ve dispanserlerinden bazıları; Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti, Eyüp Veremle Mücadele Cemiyeti, Dr. Behçet Uz tarafından açılan İzmir Veremle Mücadele Cemiyeti, Balıkesir Veremle Mücadele Cemiyetidir. Cumhuriyet döneminde yapılan Heybeliada Sanatoryumu da Türkiye'de kurulan ilk verem ile savaş sanatoryumudur.[28]

Türkiye 2. Dünya savaşına katılmasa da ordunun 5-6 yıl gibi bir süre boyunca hazır bekletilmesi, bu sürede meydana gelen yaygın sonrasında 1 yıl süre ile hava değişimi izni için

salgından etkilenen askerlerin köylerine gönderilmeleri sonucu verem yayılımı artış göstermiştir.[28]

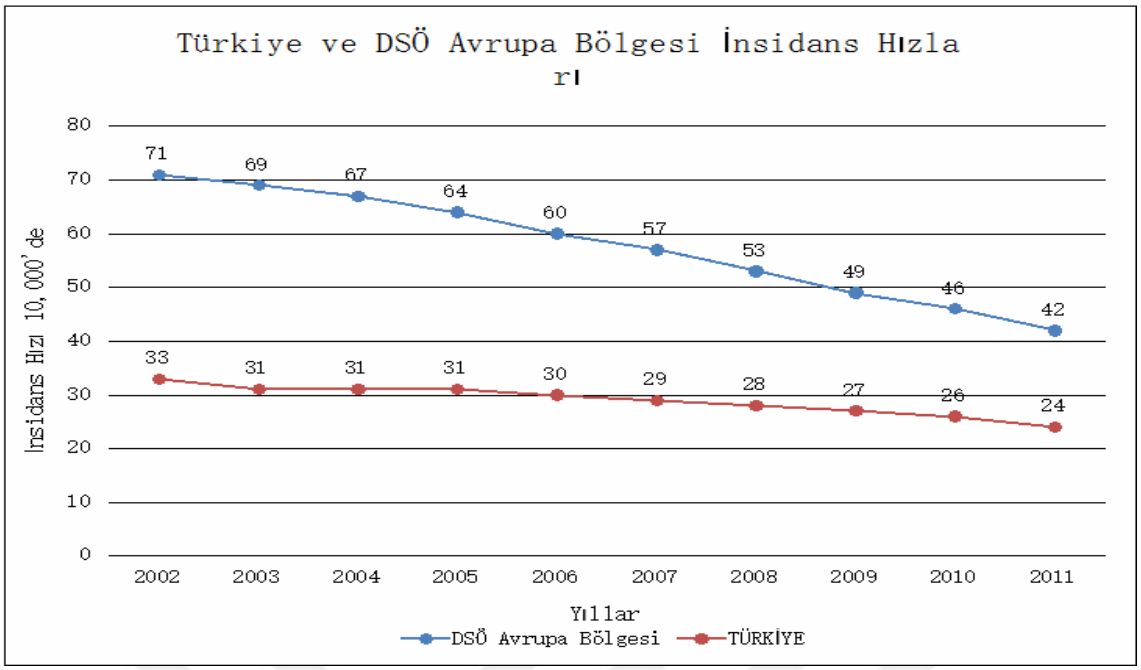
1924 yılında verem Türkiye'de ihbarı zorunlu bir hastalık haline gelmiştir. 1945 yılında ülkemizde verem kaynaklı mortalite oranı 100.000'de 262 olarak bildirilmiş, bu rakam 1950 yılında 100.000'de 204 civarında seyretmiştir.[28]

1950-1970 arasında hastalığın kontrolüne yönelik çalışmaların olumlu sonuç vermesi ile birlikte TB prevelansı, 25/1000 oranından 1/1000'lere kadar gerilemiştir.[35] 1982'de yapılan çalışmada hasta prevelansı 3,6/1000 ve toplam hasta sayısının 180 bin civarında olduğu anlaşılmıştır.[36]

DSÖ Avrupa bölgesinde yer alan ülkemizde 2011 verilerine göre insidans, prevelans ve mortalite oranları Tablo 2.1'de verilmektedir.[37]

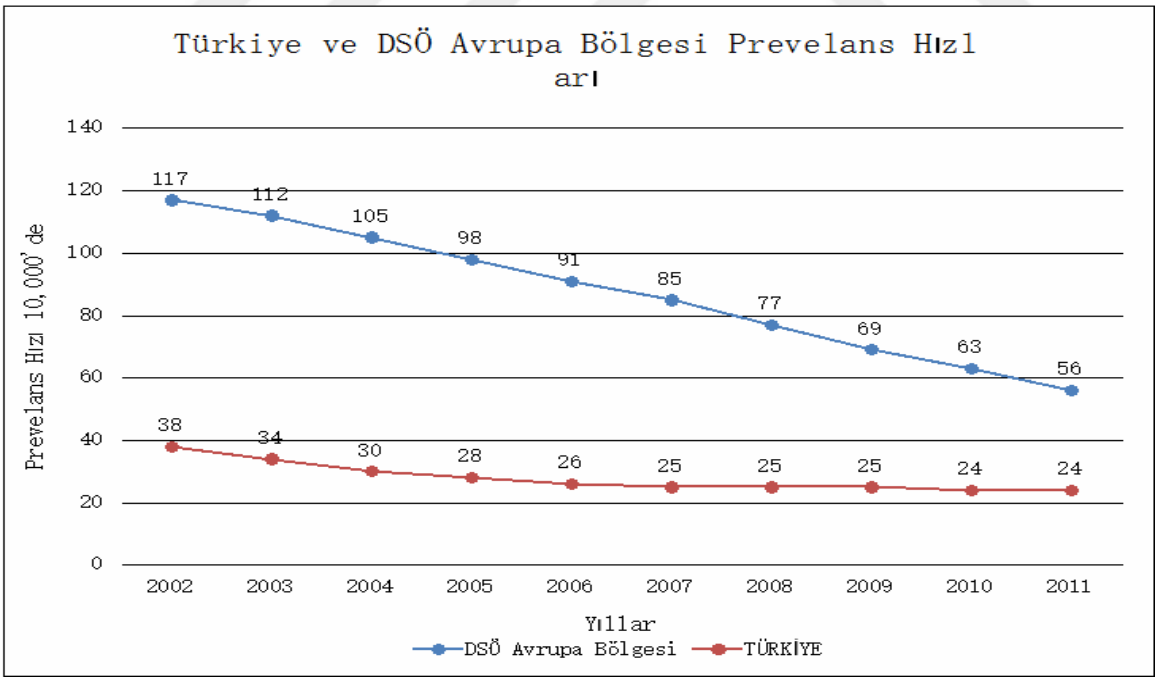
Tablo 2.1. Ülkemizde 2011 verilerine göre insidans, prevelans ve mortalite oranları.[37]

BÖLGE	İNSİDANS (100.000'de)	Prevelans (100.000'de)	Mortalite (100.000'de)
Afrika Bölgesi	262	293	26
Güney Doğu Asya Bölgesi	189	271	26
Doğu Akdeniz Bölgesi	109	170	16
Batı Pasifik Bölgesi	92	138	6,9
Avrupa Bölgesi	42	56	5
TÜRKİYE	24	24	0,72
Amerika Bölgesi	28	35	2,2
DÜNYA GENELİ	125	170	14



Şekil 2.7. 2002-2011 yılları arasında TB insidansı hızları (DSÖ'ye göre).[37]

Türkiye'de 2002 yılındaki TB insidansı 33/100.000 iken 2011 yılında 24/100.000 olarak saptanmıştır (Şekil 2.7).



Şekil 2.8. 2002-2011 yılları arasında TB prevelansı hızları (DSÖ'ye göre).[37]

Türkiye'de 2002 yılındaki TB prevelansı 38/100.000 iken bu oran 2011 yılında 24/100.000 olarak saptanmıştır (Şekil 2.8).

Tablo 2.2. DSÖ bölgelerinde TB vakası bulma ve tedavi hızları.[37]

BÖLGE	Vaka Bulma Hızı 2011 (%)	Yeni Yayma Olgularda Tedavi Başarısı 2010(%)	Önceden tedavi görmüş olgularda tedavi başarısı 2010 (%)
Afrika Bölgesi	61	82	54
Amerika Bölgesi	84	75	49
Avrupa Bölgesi	76	67	51
TÜRKİYE	85	91	69
Batı Pasifik Bölgesi	81	93	86
Doğu Akdeniz Bölgesi	62	88	75
Güney Doğu Asya Bölgesi	62	88	75
DÜNYA GENELİ	67	87	69

Türkiye'de verem savaş faaliyetleri 2013 raporuna göre DSÖ bölgelerinde vaka bulma ve tedavi hızlarına ait veriler Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

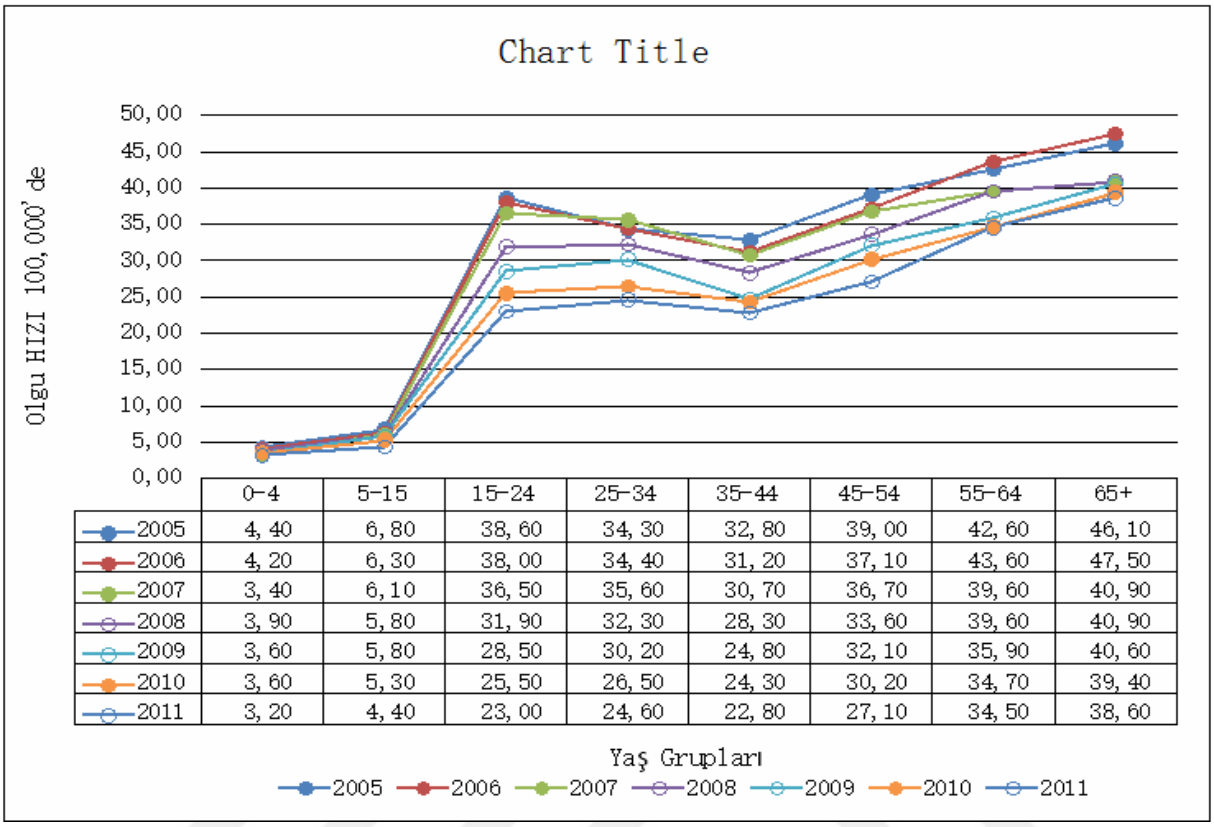
Türkiye'de 2011 yılındaki 15.679 TB olgusunun HIV testi yapılanların oranı %46 ve bunların 29'unda, %0,18'inin HIV ile enfekte olduğu tespit edilmiştir.

Türkiye'de verem savaş faaliyetleri 2013 raporuna göre toplam olgu sayıları ve olgu hızlarının yıllara göre değişimi Tablo 2.3'de verilmektedir.

Tablo 2.3. 2005-2011 yılları arasında toplam TB olgu sayısı ve hızları.[37]

YILLAR	NÜFUS	TOPLAM OLGU SAYISI	TOPLAM OLGU HIZI (100.000'de)	OLGU HIZINDAKİ DEĞİŞİM (%)
2005	72.065.000	20.535	28,5	
2006	72.974.000	20.526	28,1	-1,3
2007	70.586.256	19.694	17,9	-0,8
2008	71.517.100	18.450	25,8	-7,5
2009	72.561.312	17.402	24,0	-7,0
2010	73.722.988	16.551	22,5	-6,4
2011	74.724.269	15.679	21,0	-6,5

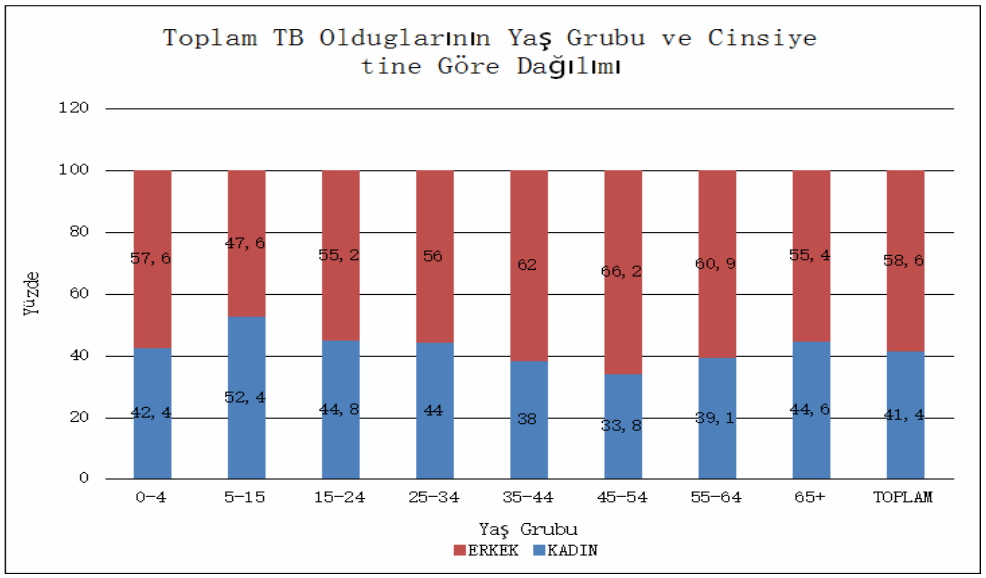
Türkiye'de verem savaş faaliyetleri 2013 raporuna göre toplam TB olgularının yaş gruplarına göre olgu hızları Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



	0-4	5-15	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
2005	4, 40	6, 80	38, 60	34, 30	32, 80	39, 00	42, 60	46, 10
2006	4, 20	6, 30	38, 00	34, 40	31, 20	37, 10	43, 60	47, 50
2007	3, 40	6, 10	36, 50	35, 60	30, 70	36, 70	39, 60	40, 90
2008	3, 90	5, 80	31, 90	32, 30	28, 30	33, 60	39, 60	40, 90
2009	3, 60	5, 80	28, 50	30, 20	24, 80	32, 10	35, 90	40, 60
2010	3, 60	5, 30	25, 50	26, 50	24, 30	30, 20	34, 70	39, 40
2011	3, 20	4, 40	23, 00	24, 60	22, 80	27, 10	34, 50	38, 60

Şekil 2.9. 2013 raporuna göre toplam TB olgularının yaş gruplarına göre olgu hızları.[37]

Türkiye'de verem savaş faaliyetleri 2013 raporuna göre toplam TB olgularının yaş gruplarına ve cinsiyete göre olgu hızları Şekil 2.10'da gösterilmiştir.

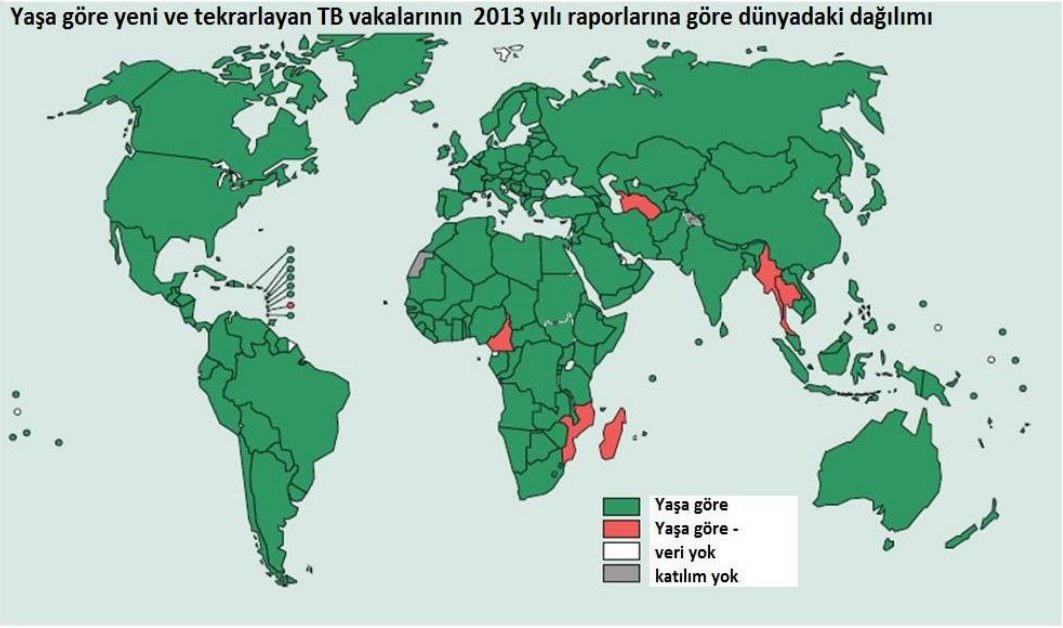


Şekil 2.10. 2013 raporuna göre toplam TB olgularının yaş ve insiyet gruplarına göre olgu hızları.[37]

2.2.3. Çocuklarda Tüberküloz

Geçmişte halk sağlığı öncelikleri arasında yer almayan çocukluk çağı tüberkülozu, çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu konuya ilişkin literatür verileri oldukça azdır. Tanı koyulmasının güç olması, halk sağlığı öncelikleri arasında olmaması ve benzer hastalık oranlarının yüksek olması nedenleri ile çocukluk çağı tüberküloz prevelansının hesaplanması oldukça güçtür.[38]

DSÖ raporuna göre 1989 yılında tüberküloz tanısı alan 1,3 milyon çocuk olduğu belirtilirken 450.000 çocuğun bu hastalıkla ilişkili olarak öldüğü bildirilmiştir. 2000 yılında tahmini 8,3 milyon yeni TB vakasının %10,7'sini çocukların oluşturduğu ve bunların %75'sinin TB yükü en çok olan 22 ülkede meydana geldiği bildirilmiştir.[39] DSÖ 2014 yılı raporuna göre 2013 yılında bildirilen yeni TB vakalarının %6'sını çocuklar oluşturmaktadır ve meydana gelen tahmini 550.000 HIV ile enfekte olmayan çocuk TB vakası olmuş ve bunların 80.000'i ölümle sonuçlanmıştır. Meydana gelen ölüm sayısı 111 ülkeden toplanan veriler ile kıyaslandığında HIV ile enfekte olmayan vakalar ölümlerin %7'sini oluşturmaktadır.[32]



Şekil 2.11. 2013 yılında gelen dataların yaşa göre ayrım durumu.[32]

Tablo 2.4. 2013 yılında meydana gelen yaş ve cinsiyet bazlı yeni ve tekrar eden vaka oranları.[32]

ÜLKE	0-14 Yaş Vakalar	>15Yaş Vakalar	Yaşı Bildirilmeyen Vakalar	<15 Yaş Vaka Oranı	E/K
Afganistan	3.454	18.843	8.210	15	0,7
Bangladeş	5.051	176.586	0	2,8	1,5
Brezilya	2.647	73.349	24	3,5	2,0
Kamboçya	64	14.019	0	3,5	2,0
Çin	4.830	842.346	0	0,6	2,2
Kongo	3.086	68.134	306	4,3	1,3
Etiyopya	21.317	98.644	11.716	18	1,2
Hindistan	64.726	1.179.179	Bilinmiyor	5,2	Bilinmiyor
Endonezya	26.054	299.528	Bilinmiyor	5,9	1,4
Kenya	4.383	69.952	Bilinmiyor	5,9	1,4
Mozambik	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Nijerya	5.776	94.625	0	5,8	1,5
Pakistan	28.113	25.494	Bilinmiyor	9,9	1,0
Filipinler	2.065	95.156	Bilinmiyor	2,1	2,3
Rusya Federasyonu	3.298	87.129	0	3,6	2,2
Güney Afrika	36.671	275.759	0	12	1,2
Tayland	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Uganda	649	24.759	Bilinmiyor	2,6	1,9
Tanzanya	6.658	56.294	Bilinmiyor	11	1,4
Vietnam	143	50.464	Bilinmiyor	0,3	2,9
Zimbabve	2.567	30.332	Bilinmiyor	7,8	1,3

2.2.4. Terminoloji; karşılaşma, enfeksiyon, hastalık

Çocukluk çağı tüberkülozu ve etiyolojisinde tüberküloz basili ile karşılaşma en sık ev ortamında gerçekleşmekle birlikte okul vb. gibi diğer ortamlarda da karşılaşma söz konusu

olabilir. Burada kullanılan karşılaşma terimi çocuğun bulaşıcı akciğer TB'si olan bir yetişkin veya adolesan ile belirgin temas halinde olması anlamındadır. Hastalığın bu ilk aşamasında ayırt edici bulgular meydana çıkmamış, tüberkülin deri testi (TDT) negatif, göğüs radyografisi normaldir. Enfeksiyon, *M. tuberculosis* basilini içeren damlacıkların solunması ve basillerin akciğer ve ilişkili lenf nodlarına hücre içi yerleşmesiyle meydana gelir. Reaktif TDT latent tüberküloz enfeksiyonunun en belirgin işaretidir. Bunun haricinde bu aşamada herhangi bir klinik bulgu ortaya çıkmamıştır. Radyografi incelendiğinde normal görünebilir ve aynı zamanda akciğer parankimi veya lenf nodlarında granüloma ait görünüm veya kalsifikasyonlar olabilir.[28]

M.tuberculosis'e bağlı bulgu, belirti ve radyolojik değişimlerin belirginleştiği dönem hastalık olarak adlandırılır. Bağışıklık sistemi sağlam olan ve tedavi edilmemiş TB enfeksiyonu bulanan bireylerde ömürleri süresince %5-10 olan hastalık gelişme riski, eşlik eden HIV enfeksiyonu varlığında yıllık olarak %5-10'dur.[28]

2.2.5. Bulaşma

Geçmişten bugüne medikal literatür incelendiğinde tüberkülozun bulaşma yollarına dair değişik görüşlerin olduğu anlaşılmaktadır. Bu görüşlerden ilkinin sahibi olan Aristo, tüberkülozun bulaşmasını "Tüberkülozlu bir hastanın soluğu havayı kirletir, bir başka kişi hastalığı bu havadaki hastalık yapan şeyden alır" görüşüyle dile getirmiştir.[28]

İnsandan insana *M.tuberculosis* genellikle, TB'li bireyin hapşırması, öksürmesi ya da gülmesiyle havaya saçılan enfekte mukus damlacıklarının solunması sonucu taşınır. Bulunulan ortamdaki hava sirkülasyonunun azalması ve temiz hava girişinin azalması ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Enfekte olan basil damlacıklarından yalnızca çapı 10 μm'nin altındakiler alveollere ulaşabilir.

M.tuberculosis genellikle bahsedilen yollarla bulaşsa da, nadiren de olsa idrar, pürülan sinüs salgısı gibi enfekte vücut sıvıları ya da şırınga, mide lavaj tüpleri ve bronkoskop gibi enfekte nesneler ile direkt temas sonucu bulaşabilir. Köpekler de insan tipi tüberküloz basiline duyarlı olduklarından çocuklar için enfeksiyon kaynağı olabilirler.[40]

Genellikle çocuklar enfeksiyonu yaşama ortamını paylaştıkları erişkin veya adolesanlardan alırlar. Her ne kadar aile dışı enfeksiyon sık olmasa da, bebek bakıcıları, öğretmenler, hemşireler ve okul servisi şoförlerinden bulaşan vakalar da bildirilmiştir.

Bulaşma oranlarına bakıldığında sütçocukları ve oyun çocukları en büyük risk altındaki gruptur. Daha büyük çocuklarda risk nispeten azalmakta 6- 12 yaş arasındaki çocuklar enfeksiyondan çoğunlukla korunabilmektedir. Enfeksiyonun bulaştırılması noktasında ise yetersiz tedavi veya dirence bağlı nüks gelişen akciğer tüberkülozuna sahip yetişkinler oldukça etkin iken, düzenli kemoterapi alan erişkinlerde bulaştırma durumu muhtemelen daha az olacaktır. TB'de çocuk kaynaklı bulaşma riski düşüktür. Bunun nedenleri çocukluk çağı TB'sinde bronş salgılarında basil miktarının az oluşu, öksürüğün çok sık olmayışı ve öksürük kuvvetinin nispeten zayıf olmasıdır. Yapılan incelemelerde TB hastası olmasından şüphelenilen çocuklardan alınan bronkoalveolar lavaj ve mide açlık suyu örneklerinden yapılan yaymalarda aside dirençli basil (ARB) nadiren gösterilebilir ve bunların ancak %40'ında kültürde *M.tuberculosis* üretilebilir. Konjenital tüberküloz ya da doğum sonrası edinilmiş ileri evre akciğer tüberkülozu olan küçük sütçocuklarında yaymanın ARB pozitif olma olasılığı diğer çocuklara göre daha fazladır.

Tüm bu verilere rağmen çocuklar TB'nin yayılmasında, hastalığı yakın çevrelerine bulaştırmalarından ziyade tam olarak iyileşmemiş ya da uyuyan bir enfeksiyonun, çevresel, sosyal ve duygusal faktörlerin negatif etki yarattığı dönemlerde reaktive olarak akciğer TB'sinin gelişmesi olasılığı nedeniyle bir havuz rolü oynarlar ve uzun vadede hastalığın yayılmasında önemli rol oynarlar. Etkin tedavi alan erişkin hastaların bulaştırma oranlarının oldukça düşük olduğu gösterilmiş olsa da, bu hastaların yakınlarındaki çocukların enfeksiyon riskleri tam olarak bilinmediğinden, tedavi başladıktan en az birkaç hafta (2-3 hafta) süre ile çocukları hastalardan uzak tutmak uygun bir yaklaşım olacaktır.[40]

2.3. Mikrobiyoloji

Mycobacterium cinsi, *Actinomycetales* takımının *Mycobacteriaceae* ailesinde yer alan tek cinstir. *Nocardia* ve *Corynebacterium* cinsleri ile hücre duvarı antijenleriden dolayı yakın ilişkilidir.[40,41]

Enleri 0,2-0,6 μm, boyları 1-10 μm arasında değişmekte olan mikobakteriler aerob, hareketsiz, spor oluşturmayan pleomorfik bakterilerdir. Hafif kıvrık veya çomak bazen de filametöz formda ya da kokobasil şeklinde olabilirler.[40,42]

Bu tip bakterilerin en belirgin ayırt edici özelliği, yavaş üremeleri ve asit direnci göstermeleridir. Uygun koşullarda gözle görünür koloni oluşturabilmeleri, türden türe değişmekle beraber 2 gün ile 8 hafta arasında değişmektedir. Bu türlerin jenerasyon zamanları da 2-20 saat aralığındadır.[42] Asit direnci gösterebilmelerinin nedeni hücre duvarlarının özel

yapısından kaynaklanmaktadır. Hücreler fuksin ile boyandıklarında kırmızı, kristal violet ile boyandıklarında ise mor renkte görünürler. Auramin-rodamin boyasıyla boyandığında ise ultraviyole ışık altında yeşil sarı floresans verirler.[40]

Gram-pozitif hücre duvar yapısına sahip olarak kabul edilen mikobakteriler, hücre duvarlarının yüksek oranda lipit ve mikolik asit içermesi nedeniyle diğer bakterilerden farklıdır ve gram boya ile iyi boyanmazlar. Mikobakterilerin hücre duvarları mAGP kompleksi ve serbest lipitlerden oluşan 2 kısımdan meydana gelir. Mycolyl-arabinogalactan- peptidoglycan (mAGP) kompleksi yapısında; sitoplazmik membran üzerinde yer alan peptidoglikan, ona kovalent bağlarla bağlanmış arabinogalaktan ve arabinogalaktana ester bağlar ile bağlanmış olan mikolik asit bulunmaktadır ve bu yapı hücre duvarı çözücülerine dirençlidir.[43,44]

Serbest lipitlerden oluşan ikinci kısımda bulunan lipitler, fenolik glikolipitler, lipoarabinomannan (LAM) ve sülfolipitlerdir. LAM yapısal ve işlevsel olarak gram-negatif bakterilerdeki lipopolisakkaritin bir benzeridir ve plazma membranından yüzeye doğru uzanır. Bunun üzerinde elektron geçirgen mikobakteri kapsülü bulunur. En dış kısımda ise çok miktarda polisakkarit ve protein ile az miktarda lipit vardır.[43,44,45]

M.tuberculosis kompleks, *M.tuberculosis, Mycobacterium canettii, Mycobacterium africanum, M.bovis, Mycobacterium microti, Mycobacterium pinnipedii* ve *Mycobacterium caprae* türlerinden oluşur. İnsanlarda tüberkülozun en önemli etkeni şüphesiz *M.tuberculosis* olsa da türler arasında nükleotid düzeyinde %99,6 benzerlik bulunmaktadır. Konaklarının farklı olmasına karşın genetik yapılarının bu kadar büyük benzerlik göstermeleri, türlerin 20 ile 35 bin yıl önceki ortak bir atadan evrimleştiklerini düşündürmektedir.[46]

İnsanlar için ana enfeksiyon kaynağı olan *M.tuberculosis*, diğer mikobakteriler gibi aerobiktir, hareketsizdir ve spor oluşturur. *M.tuberculosis*'in H37RV ve XDR suşları ile *M.bovis*'in BCG suşunun tüm genom dizileri belirlenmiştir. *M.tuberculosis* genomu; lipogenez ve lipoliz enzimlerini kodlayan çok sayıda gen içerdiğinden diğer bakterilerden farklıdır.[47]

Üreme zamanı 15 ile 20 saat arasında olan *M.tuberculosis*'in gözle görünür bir koloni oluşturması ise 3-8 hafta sürer. Kültür için üç tip besiyeri kullanılmaktadır. Bunlar agar bazlı katı (Middlebrook 7H11), yumurta bazlı katı (Lowenstein Jensen) ve et suyu bazlı sıvı (Middlebrook 7H12) besiyerleridir. Katı besiyerlerinde koloni morfolojisi ve üreme miktarının değerlendirilebilmesi ve farklı kültürlerin saptanabilmesi daha kolaydır. Katı besiyerlerinde mikrobakterilerin saptanması 3-8 hafta arasında bir zaman alırken sıvı besiyerlerinde bu süre

1-8 hafta arasında değişmektedir. Bazı nadir mikobakteri türleri yalnızca katı besiyerlerinde üreyebilirler.

Mikobakterilerin üremesi sırasında açığa çıkan CO_2'nin veya tüketilen O_2'nin radyometrik, fluorometrik veya kolorimetrik yöntemlerle ölçülmesi esasına dayanan bazı ticari besiyerleri mikobakteri kültürlerini oldukça kolaylaştırmıştır. Yine otomatik bir radyometrik yöntem olan BACTEC'de (Becton Dickinson, Towson, MD) karbon 14 işaretli palmitik asit içeren besiyeri kullanılır ve mikobakteriler palmitik asidi metabolize ettikçe açığa çıkan CO_2-14 radyoaktivitesi ölçülür. Yaygın olarak kullanılan metotlardan biri de BACTEC mikobakteriyel çoğalma indikatör tüp sistemidir. 7 ile 10 gün içinde sonuç alınabilen bu sistemde, besiyerine antibiyotiklerin eklenmesi ile ilaç duyarlılıkları da eş zamanlı olarak değerlendirilebilmektedir.[41,44]

2.4. İmmünoloji

Hayvan türlerinin çoğunda TB'ye karşı bağışıklık görülmekle birlikte insanlar, tavşanlar ve kobay hayvanları tüberkülozdan etkilenmektedir. Hastalıkla karşılaşılmasının ardından etkilenen konağın bağışıklık sistemi işlemeye başlar ve bu durum enfeksiyonun seyrinde en belirleyici unsur olarak rol oynar. *M.tuberculosis* ile enfekte olmuş bir insan %90 olasılıkla yaşamı boyunca hastalık belirtileri göstermez. Ancak HIV gibi bağışıklık sistemi üzerinde negatif etki oluşturan hastalıkların eşlik etmesi halinde hastalanma oranı belirgin şekilde artacaktır. *M.tuberculosis* ile enfekte kişilerde hastalığın ne zaman gelişeceğini, hastalığın ne kadar ciddi olacağını, yerini ve sonucunu bakteri ve bağışıklık sistemi arasındaki bu savaş belirler.[48]

2.4.1. Doğal olan immün yanıt

Doğal immün yanıt, mikroorganizma türü ayırt etmeden vücudun verdiği tepkidir. Alveolar makrofajlar, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri gibi çeşitli hücreler ile kompleman, akut faz proteinleri, tümör nekrotize edici faktör-alfa (TNF-α) gibi proinflamatuvar sitokinler, D vitamini, toll benzeri reseptörler gibi moleküller bu tip bağışıklıkta görev alırlar.[34]

2.4.1.1. Polimorfonükleer lökositler

M.tuberculosis karşısında ana hedef olarak makrofajlar düşünülse de yakın zamandaki araştırmalar diğer hücre topluluklarının da mikobakteriler tarafından etkilenebileceği ve bakteri gelişiminde önemli olabileceklerini göstermiştir. Karakteristik olarak herhangi bir zararlı ajan

vücuda girdiğinde ve/veya inflamatuvar bir sinyal başlatıldığında, bölgeye giden ilk hücrelerden olan nötrofiller de bu hücreler arasında bulunmaktadır.

Nötrofillerin TB'deki rolünün enfeksiyonun başlangıç noktasında ve mikobakterilerin çoğalmasının kontrol edilmesi aşamasında olduğu düşünülmektedir. Fareler üzerinde yapılan araştırmalarda, hastalığın başlangıç aşamasında nötrofil oranı azaltılarak ve yine başlangıç aşamasında nötrofil oranını artırıcı ilaçlar kullanılarak tekrar edilen deneylerde nötrofil sayısı ile çoğalma hızı arasında ters orantı olduğu anlaşılmıştır.

Nötrofillerin kemokinleri üreterek, granülom oluşumunu uyararak ve kendi mikrobisidal moleküllerini enfekte makrofajlara aktararak enfeksiyonun kontrolünde rol oynadığı düşünülmektedir. Diğer taraftan yeni araştırmalar, nötrofillerin hastalıktan korumadıkları patoloji gelişiminde rol oynadıklarını göstermektedir.[34,48]

2.4.1.2. Makrofajlar

M.tuberculosis enfeksiyonundaki en önemli hücreler olan makrofajlar periferik kan monositlerinden kaynaklanırlar. Alveollere ulaşan *M.tuberculosis*, makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu aşamada mikobakteri, makrofajların lizozomal enzimlerini, kendi hücre duvarındaki bileşikler tarafından inhibe eder ve makrofajlar tarafından parçalanmasını engellemiş olur. Bu sürecin sonunda yok edilemeyen bakteri makrofaj içerisinde çoğalmaya başlar.[28]

Makrofajlar, içine aldıkları basili öldüremezler ise enfekte olmuş organizma bu makrofajları apopitoz ile yok etmeye çalışır. Yardımcı T hüclerinin Mikobakteri antijenlerinin sitotoksik T lenfositlerine sunulması sonucu sitotoksik T lenfositlerinden perforin ve granzim salgılanır. Makrofajda, perforin enzimi salınımı sonrası oluşan boşluklardan içeri granülizin girer ve "caspas" sistemini aktif hale getirir. Bu işlemin sonucunda hücre apopitoza uğrar.

Makrofajlar, basilde fagolizozom füzyonunu engellemek suretiyle parçalanmanın önüne geçer. Bunun yanı sıra aktif oksijen ve nitrojen ara ürünlerini pasifize eden mikobakteri fagozomdan salgıladığı hemolizin ile sitoplazmaya kaçarak korunmaya çalışır.

Fagolizozomun oluşmasının önlenmesinde TB hücre duvarında bulunan sülfatidler önemli rol oynar. Basil içeren makrofajlardaki yüksek amonyak seviyesi ortam pH'sını artırdığından fagolizozom oluşumu ve lizozomal enzimlerinin etkinleşmesi için gereken asit ortam inhibe edilmiş olur. Bunun haricinde fagolizozom oluşumunu baskılayan bir diğer protein de "Tryptophan Aspartate Coat Protein" (TACO)'dır.[34,48] Öte yandan, basilin makrofaj lizozomal enzimleri inhibe edecek kadar virulan olmadığı durumda, makrofajlar tarafından

fagosite edilen mikobakteriyel antijenler işlenir ve T lenfositlerine sunulur. Makrofajlar tarafından interlökin salgılanarak T lenfositlerin inflamasyon sahasına toplanmaları ve burada çoğalmaları sağlanır. Yardımcı T lenfositler tarafından salınan interferon–gama sitokini makrofajlarda fagozom yeteneğinin olgunlaşmasına ve reaktif oksijen ve nitrojen ara ürünlerinin oluşumuna sebep olur. Ancak genellikle interferon-gama tarafından aktive edilen makrofajlar *M.tuberculosis* basilini tam olarak yok edemez. Bu nedenle basil metabolik aktivitesini yavaşlatarak sessiz halde yaşamını sürdürmeyi tercih eder.[28, 49]

2.4.1.3. Dendritik hücreler

M.tuberculosis enfeksiyonuna karşı bağışık yanıtta görev alan hücrelerden biri de dendritik hücrelerdir. Solunum yoluyla alınan basiller alveollerde fagosite edilir ve fagozom içerisinde çoğalmaya başlar. Bu sırada dendritik hücreler kandan ve akciğer dokusundan olay yerine toplanarak antijen sunumu yapmak sureti ile T lenfositlerini uyarır ve koruyucu bağışık yanıtta rol oynarlar.[28,49]

2.4.1.4. Mast hücreleri

Konağın mikobakterilere karşı savunmasının temelinde önemli rol oynayan mast hücreleri, basilin giriş yeri olan akciğerlerde bulunurlar. Mast hücreleri; İmmunglobulin E (IgE) reseptörleri aracılığı ile mikobakteri antijenleri ile uyarılır ve metabolizmalarında bulunan histamin, triptaz, kimaz ile yeni sentezlenen lökotrien C4, Platelet Aktive edici Faktör (PAF), TNF-α, Transforme edici Büyüme Hormonu- beta (TGF-β), İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-5 (IL-5), İnterlökin-8 (IL-8) salgılarlar.[34,48]

2.4.1.5. Doğal öldürücü (NK) hücreler

İnterferon-gama üreten ilk hücre toplulukları arasında yer alan NK hücrelerinin asıl görevleri, düşman hücrelere karşı sitotoksik aktivite göstermektir. Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF) sentezleyen NK hücrelerinin işlevsel hale gelebilmesi için için IFN-α ve β, IL-12, IL- 15 ve TNF-α gibi sitokinler gereklidir. Bu işlemler sonucu makrofajlar aktive edilerek bakteriyel enfeksiyonların kontrol edilmesi sağlanır. Bakteriler NK hücreleri tarafından perforin yolu ile direkt olarak öldürülebilir. Hedeflerini apopitoz yoluyla yok eden NK hücreleri, bu işlemi preforin ve granzim içeren granüllerin hedef hücreye ekzositozu ile gerçekleştirir. Bu hücreler sitotoksik etkilerini interferon-gama ve enfekte makrofajlardan salınan IL-12 ile belirgin ölçüde arttırlar.[34,48]

2.4.1.6. Defensinler

Hayvanların miyeloid ve epitel hücrelerinde bulunan defensinler 30 ile 50 aminoasitten oluşan küçük endojen antimikrobiyal peptitlerdir. Hücreler bağışıklık sisteminde antibakteriyel, antifungal ve antiviral etki gösterirler ve *in vitro* olarak *M.tuberculosis* için yüksek öldürücü aktiviteye sahiptirler. İntraselüler hedef olarak genomik DNA'ya bağlanan defensinler mikobakteri hücre duvarında defektlere yol açarlar. İnsan nötrofilleri arasında bulunan 4 farklı çeşit nötrofilin defensin peptitinden 3'ü TB basiline karşı duyarlıdır. Defensinler ayrıca yardımcı T hücrelerinin ve dendritik hücrelerin olay yerine çekilerek bağışıklık başlatması aşamasında sinyal molekülü olarak da görev yapar.[34,48]

2.4.1.7. Epitel hücreleri

Epitel hücreleri de makrofajlar gibi TB basiline karşı bağışıklıkta başlangıç aşamasında rol oynayan hücrelerdendir. Basil ile etkileşen epitel hücrelerinin basili barındırıp üremesine fırsat verdiği, bunun yanında IL-8 ve nitrik asit yapımını uyararak proinflamatuvar ortam oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir.[34,48]

2.4.2. Tüberkülozda sitokin yanıtı

Basilin fagositler tarafından tanınması ve hücre aktivasyonunun gerçekleşmesi sonrasında salınan sitokin, fagositin daha ileri aktive olmasını sağlar ve sonuç olarak sitokin salınımı da arttırılmış olur. Bu salınım inflamatuvar yanıtı ve mikobakteri enfeksiyonunun neticesini belirler. Basil içeren makrofajlar tarafından sentezlenen sitokinler, IL-1 ateş yanıtını başlatır, granülom oluşumu, nitrik oksit üretimi, doku hasarı, kilo kaybı ve anemiden ise TNF-α sorumludur.

Basile karşı yapılan savunmada önemli rol oynayan moleküllerden biri olan IL-12 fagositik hücrelerce oluşturulur ve *M.tuberculosis*'in fagositozu için gereklidir. IL-12, NK hücreleri ve lenfositlerini interferon-gama yapımı için uyarır. Mikobakterilere karşı doğal ve sonradan kazanılmış konak direncini ayarlayan düzenleyici bir stokin olan IL-12 koruyucu etkisini interferon-gama indüksiyonu yoluyla sağlar.

IL-12 haricinde IL-15 ve IL-18 de interferon-gama aksındaki önemli sitokinlerdir. Mikobakteri enfeksiyonlarına karşı koruyucu olan IL-18 proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını ve interferon-gama yapımını uyarır. IL-15 ise NK ve T lenfositlerini interferon-gama yapımı için uyarır.

Makrofajları aktive eden interferon-gama diğer hücreleri de uyararak spesifik immün yanıtın tetiklenmesini sağlar. Bu esnada uyarılan hücrelerden olan T hücreleri de sitokinleri salgılayarak immün yanıta katkı sağlar. Bu sitokinlerden IL-2 antijen spesifik T hücre klonlarının oluşmasından sorumludur.

M.tuberculosis ile başlatılan ve anti-inflamatuvar mekanizmalarla dengelenmeye çalışılan proinflamatuar yanıt sürecinde IL-4, IL-10 ve TGF-β rol alır. Ayrıca sinyal iletimini bloke eden, "solubl" sitokin reseptörleri (solubl TNF-α reseptör I ve II), hücresel reseptörlere sitokinlerin bağlanmasını önleyerek bu işlemin gerçekleşmesini sağlar.[34,48]

2.4.3. Kemokinler

Konak savunmasında rol oynayan küçük proteinlerdir. Genelde hücre içinde hazırda bulunmayan kemokinler, makrofaj, monosit ve endotel hücrelerin, lipopolisakkarit (LPS), IL-1, TNF, mitojenler gibi etkenlerle uyarılması sonucunda salgılanarak lökosit aktivasyonu ve lökositlerin enfeksiyon bölgesine taşınmasında rol oynar, ayrıca diğer antimikrobiyal fonksiyonları ve damarlanmayı arttırır.[34]

2.4.4. Tüberküloza karşı kazanılmış immün yanıt

Kazanılmış bağışıklıkta doğal bağışıklığın aksine spesifik bir antijene karşı oluşan yanıt söz konusudur. Hücresel ve humaral olmak üzere birbirleri ile ilişkili iki tipi vardır. Diğer intraselüler enfeksiyonlarda olduğu gibi tüberkülozda da hücresel tip bağışık yanıt ön plandadır.[48]

2.4.4.1. Humoral immün yanıt

Tüberküloz basillerinin hücre içi yerleşimlerinden dolayı antikorlarla sık karşılaştığı ve bu nedenle humoral bağışık yanıtın koruyucu olmadığı düşünülse de enfeksiyonun başlangıç aşamalarında antikorlar tek başlarına veya uygun sitokinlerle beraber basillerin mukozal yüzeylerden girişini engelleyebilirler. Bununla birlikte toksinlerin nötralizasyonu, opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımının uyarılması, antikor ilişkili sitotoksisite ve antijen sunumunun arttırılması gibi mekanizmalarla bağışık yanıtta rol alırlar.[34,48]

2.4.4.2. Hücresel immün yanıt

Basilleri içlerine alan makrofaj hücreleri ve dendritik hücreler IL-12 salgılar ve Th1 hücrelerini aktive eder, çoğalmasını sağlarlar. Bu hücrelerden salgılanan interferon-gama da makrofajların ve hücresel bağışıklığın aktif hale gelmesini sağlar. Aktif hale gelen makrofajlar

Major Histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf 2 ekspresyonundaki artış ile daha etkin şekilde antijen sunumu yaparlar. Ayrıca oksijen ve nitrojen ara ürünlerinin yapımı ile makrofaj lizozomlarındaki enzim üretimi arttırılarak hücre içi öldürme mekanizmaları etkinleştirilir.

Bu esnada salgılanan kemokin ve sitokinler sebebiyle bir çok hücre enfeksiyon bölgesine gelir. Aynı zamanda sitoplazmaya kaçmış olan mikobakteriler MHC sınıf 1 molekülleri ile CD8 T lenfositlere, makrofajlar içinde parçalanan mikobakteri antijenleri ise MHC sınıf 2 molekülleri ile CD4 T lenfositlerine sunulur. Antijen sunumun ardından özel ortak sinyaller ile T hücre uyarısı oluşturulur. Bu sinyaller b-7.1 (CD80) ve B-7.2 (CD86)'dir. T hücre yüzeyindeki CD28 ile CTLA-4'e bağlananan bu moleküller, makrofaj ve dendritik hücrelerde eksprese edilirler. Aktifleşen CD4 T lenfositleri de basillerin öldürülmesini sağlayan ve aynı zamanda makrofajları aktive eden basta IFN– gama olmak üzere çeşitli sitokinler salgılarlar. Sitokin yapımına yardımcı olan CD8 T lenfositleri aynı zamanda perforin ve granzim içeren granüllerin ekzositozu ile basil içeren hücrelere lizis işlemini uygulayarak enfeksiyonun kontrolünde rol oynarlar. Bu lenfositlerin granüllerinde bulunan granülizin de basillerin imhasını sağlayan bir moleküldür.

Gama/delta hücreleri olarak da bilinen CD4 (-) ve CD8 (-) T hücreleri de TB'ye karşı bağışıklık sisteminde rol oynarlar. Geçmişte bu hücrelerin bağışık yanıttaki rolünün sınırlı olduğu düşünülmüş olsa da günümüzde bu hücrelerin bağışık yanıtın düzenlenmesinde görev aldıkları belirlenmiştir. IFN-gama salgılayarak makrofajları uyaran bu hücreler MHC'den bağımsız olarak litik aktivite gösterirler ve ciddi hastalıklar sırasında CD4 (+) ve CD 8(+) hücrelerinin litik aktivitesi azaldıkça, litik aktivitelerini arttırarak enfeksiyonla karşılaşmış hücrelerin lizisini sağlarlar. Fareler üzerinde yapılan deneylerde Gama/delta hücrelerinin sayısı azaltıldığında TB'ye bağlı akciğer inflamatuvar hasarın arttığı görülmüştür. Bunların dışında Gama/delta hücreleri IL-17 aracılığıyla enfeksiyon bölgesine hücrelerin gelmesini sağlamaktadır. Sitokin salınımı ve sitotoksik aktivite dışında antijen sunan hücre gibi de davranabilirler.[34,50]

2.5. Patogenez

2.5.1. Giriş kapısı

Genellikle vücuda solunum yoluyla giren basillerden tek bir tanesi bile enfeksiyon başlatabilir. 1930 yılında Ghon, Kluedlich ve ark.'larının[40] 2114 çocuk üzerinde yaptığı otopsilerde %95,93 oranla primer odak saptanmıştır. Solunum yolunun haricinde; sindirim yolu, bazı gastrointestinal primer odaklardan ve primer akciğer odaklarının küçük bir kısmından

sorumlu olabilmektedir. Enfekte balgamla kontamine olan enjektörün batması, yüzeysel cilt ve mukoz membran lezyonlarının kontaminasyonu da enfeksiyona yol açabilir. Ayrıca hamilelik sırasında lenfohematojen yayılma veya endometriyumun tutulmasına bağlı konjenital enfeksiyon gelişebilir.[40]

2.5.2. İnkübasyon dönemi

İlk olarak alveol ve alveolar duktuslarda çoğalan TB basili nonspesifik bir eksuda oluşmaya başlar. Basiller duyarlaşmamış alveolar makrofajlar içinde çoğalırlar ve lenfatik kanallar aracılığı ile bölgesel lenf nodlarına taşınırlar. Basilin akciğerde oturduğu yere bağlı olarak paratrakeal veya subkarinal lenf nodları tutabilir ancak çocuklarda asıl olarak tutulan lenf nodları hiler bölgededir.

Genelde 4-8 hafta süren inkübasyon dönemi 3 hafta ile 3 ay arasında olabilir. İnkübasyon dönemi basilin vücuda girmesinden, ciltte geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşana dek geçen süre olarak tanımlanabilir. Bu duyarlılık geliştikten sonra 1-3 hafta arasında süren ateş ve hafif öksürüğün eşlik ettiği başlangıç ateşi veya invazyon ateşi adı verilen bir dönem görülebilir.[40]

2.5.3. Tüberkülozun çocuklardaki seyri

Konak ve basilin özellikleri hastalığın genel seyrini belirler. Bağışıklık sistemi sağlam olan çocuklar arasında klinik tablonun seyri yaşa göre değişmekte olup, küçük çocuklarda ağır klinik tablo görülme olasılığı yükselirken on yaşından büyük çocuklarda erişkin tipi TB daha fazla görülmektedir.

Enfekte olan çocukların yalnız %0.5 ile %3'ünde görülen miliyer TB ve TB menenjit; şiddetli lenfohematojen yayılım sonucu oluşur ve genellikle başlangıç enfeksiyonundan 2-6 ay sonra meydana gelir. Başlangıç enfeksiyonundan 3-9 ay sonra klinik olarak belirgin lenf nodu veya akciğer tüberkülozu ortaya çıkar. Kemik, böbrek ve eklem lezyonları ise başlangıç enfeksiyonundan yıllar sonra kendini gösterir.

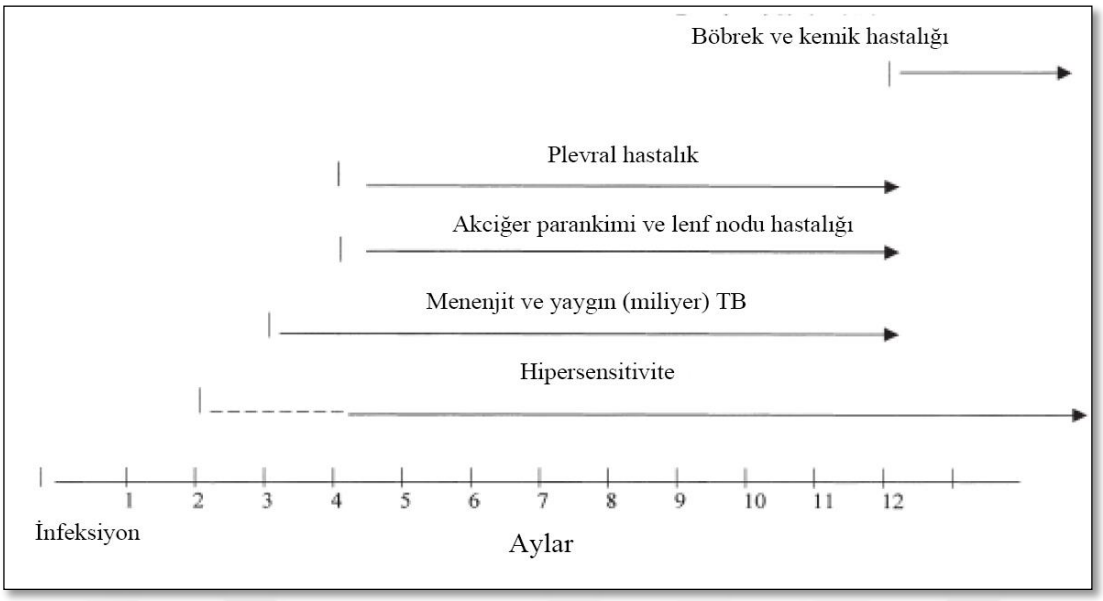
Basil sayısının az olması sebebiyle tedavi sırasında 2. direnç gelişimi daha az olmaktadır. Aynı zamanda kazeöz lezyon sayısı da az olduğundan kavital tüberküloz sık görülmez. Sadece basil sayısı çok olan çocuklarda kavital lezyonlar ve ilaç direnci görülür. İlaç direnç gelişimi düşük olması sebebiyle tedavi başarı ihtimali daha yüksektir. Çocuklarda ilaçların farmakodinamiği farklıdır. İlaçlar daha iyi tolare edilir ve daha az ilaç reaksiyonu gelişir. Bununla birlikte yaygın enfeksiyon ve tüberküloz menenjitinde daha sık ilaç yan etkileri görülmektedir. Malnutrisyon olan çocuklarda ilaçların hepatotoksitesi daha sık görülmektedir.[28]

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların çocuklara uygun formülasyonunun yeterince iyi olmaması, fazla miktarda ilaç gerekliliği, ilaçların kötü tat ve kokuda olması sebebi ile tedavide zorluklarla karşılaşılabilir. Bu ilaçlar sıklıkla gastrointestinal sistem problemlerine neden olmaktadır. Aileler bu konuda bilgilendirilmeli, uyarılarda bulunulmalı, uygun ilaç verim yöntemleri ve ilaçlar karşısında gelişebilecek yan etkiler yazılı bir metinle verilip anladıklarından emin olunmalıdır. İlaçları aldıkları ile ilgili tablo oluşturulmalı ve takipleri sağlanmalıdır.[28]

Özet olarak çocuklarda başlangıç enfeksiyonunundan sonraki ilk 5 yıl (özellikle ilk yıl) komplikasyonların en sık görüldüğü evredir. Çocuklardaki primer TB enfeksiyonunun ve komplikasyonlarının seyri Tablo 2.5 ve Şekil 2.12'de gösterilmiştir.[28,40]

Tablo 2.5. Primer enfeksiyon sonrası yaşlara göre ortalama hastalık gelişme riskileri ve klinik tablolar.[51]

Primer enfeksiyon sonrası yaşlara göre ortalama hastalık gelişme riski		
Primer enfeksiyon yaşı	**Klinik tablolar**	**Hastalık riski (%)**
<1 yaş	Hastalık yok	50
	Akciğer hastalığı	30-40
	TB menenjit/miliyer TB	10-20
1-2 yaş	Hastalık yok	70-80
	Akciğer hastalığı	10-20
	TB menenjit/miliyer TB	2-5
2-5 yaş	Hastalık yok	95
	Akciğer hastalığı	5
	TB menenjit/miliyer TB	0,5
5-10 yaş	Hastalık yok	98
	Akciğer hastalığı	2
	TB menenjit/miliyer TB	<0,5
>10 yaş	Hastalık yok	80-90
	Akciğer hastalığı	10-20
TB	TB menenjit/miliyer	<0,5



Şekil 2.12. Çocukluk çağı TB'nin seyri.[51]

2.6. Çocuklarda Tüberkülozun Klinik Formları

2.6.1. Toraks içi tüberküloz

2.6.1.1. Asemptomatik tüberküloz enfeksiyonu

Bulaşmadan sonraki birkaç hafta içinde gelişen asemptomatik enfeksiyon, tüberkülin aşırı duyarlılığı ve TDT pozitifliği ile seyreden belirgin klinik ve radyolojik bulguların olmadığı enfeksiyon şekli olarak tanımlanır. Göğüsteki büyümüş lenf nodları bilgisayarlı tomografide görülebilmesine karşın direkt grafi normal görünümdedir. Enfeksiyonun başlangıç döneminde seyrek olarak birkaç gün süren ateş ve öksürük görülebilir. İlkokul çağındaki çocuklarda, sütçocuğu veya adolesanlara göre daha sık asemptomatik tüberküloz görülür. Çocukların %80 ile %95'inde ve bir yaşın altındaki çocuklardaki enfeksiyonların %40 ile %50'sinde belirgin bir belirti veya radyolojik bulgu beklenmez. Bu hastaların mide yıkama sıvılarından da oldukça düşük bir oranda pozitif sonuç görülebilir.[40,52]

2.6.1.2. Toraks içi primer kompleks ve komplikasyonları

Primer kompleks ilk olarak Ghon tarafından tanımlanmıştır. Primer kompleksin üç bileşeni vardır ve bunlar lenfanjit, primer odak ve bölgesel lenfadenit olarak adlandırılırlar.

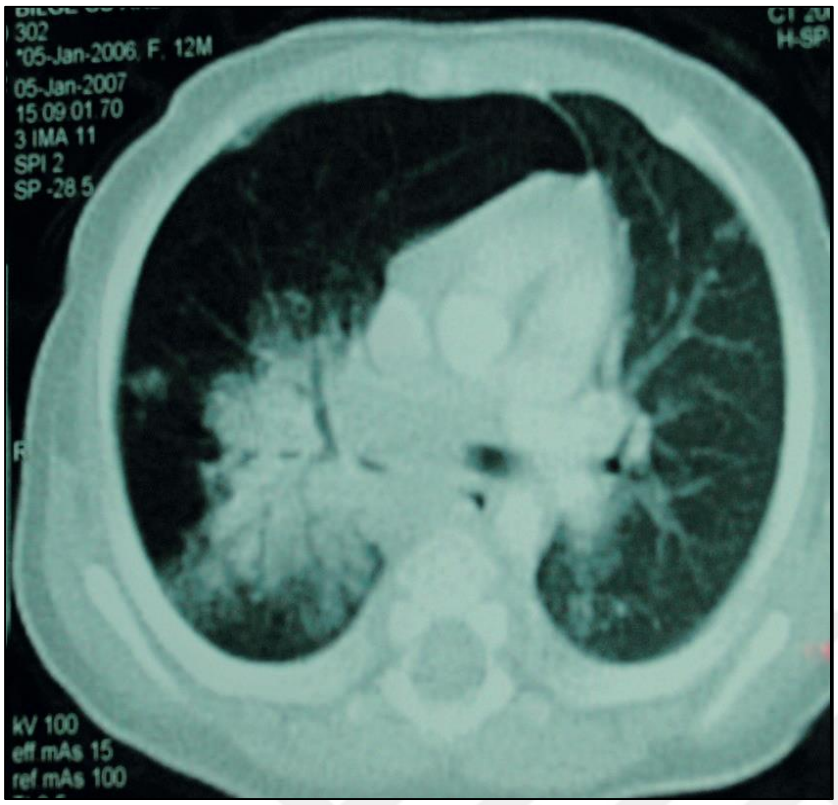
Primer kompleks giriş yerinden bağımsızdır ve tüm primer enfeksiyonlarda ortaya çıkar. Ghon, akciğerdeki primer odakların en az %70'inin subplevral olduğunu göstermiştir.

Bu nedenle genellikle primer komplekse plörezi eşlik eder. Vakaların %25'inde birden fazla parankimal odak gelişir ve akciğer lobları eşit oranda etkilenir. Başlangıç inflamatuvar yanıtı sıklıkla radyografik olarak görünür olmasa da sınırlı spesifik olmayan bir infiltrasyon görülebilir.

Konağın doğal immün yanıtının basili etkisizleştirmede yetersiz kalması durumunda, alveole giren basil alveolar makrofajlarda çoğalmaya başlar. Bu makrofajlardan salgılanan sitokin ve kemokinler diğer alveolar makrofajların, yardımcı T lenfositler nötrofillerin ve monositlerin toplanmasına yol açar ve tüberkül adı verilen nodüler yapının oluşmasını sağlarlar. Tüberküller gerileyerek kaybolabilir ya da kısmi hücre otolizlerinden oluşan merkezi kazeifikasyon nekrozu gelişebilir. Tüberküloz basili parankimal ve lenf nodu lezyonlarının gelişimi sırasında lenfatikler veya kan dolaşımı aracılığı ile primer kompleksten diğer vücut bölgelerine yayılabilir. Sıklıkla akciğerlerin apeksleri, periton, karaciğer, dalak, meninksler, lenf nodları, plevra ve kemiklere yayılım olur ve yayılımlar çok sayıda basili ile olursa yaygın hastalık tablosu oluşabilir. Fakat az sayıda olursa dokularda dağılmış mikroskobik odaklar şeklinde kendini gösterir. Konağın sonraki yaşamı boyunca gelişebilecek ekstrapulmoner tüberküloz veya reaktivasyon, akciğer tüberkülozunun kaynağını oluştururlar ve başlangıçta klinik olarak sessizdirler.[53]



Şekil 2.13. 8 aylık primer akciğer tüberkülozu tanılı bir bebeğin posteroanterior akciğer grafisi.[53]



Şekil 2.14. Aynı hastanın bilgisayarlı tomografisinde primer kompleks (parankimde infiltrasyon ve lenfadenomegali).[53]

Çocukların çoğunda parankimal infiltrasyon ve adenopatiler çabucak iyileşir ancak özellikle sütçocuklarında lenf nodları büyümeyi sürdürür. Enfeksiyonun başlamasından 3-12 hafta sonra geç aşırı tüberkülin duyarlılığı gelişebilir ve bununla birlikte akciğer dokusunda lenf nodlarına karşı olan inflamatuvar yanıt artar, bölgesel lenf nodları ilerleyici olarak büyümeye başlar. Büyüyen lenf nodlarının çoğunda kazeöz odak oluşur. Bu lenf nodları bronş dallarına dayanarak basıya, bronş duvarında yaygın inflamasyona, lümende daralma ve hatta tıkanmalara yol açabilir. Bu tip gelişen kısmi tıkanıklıkla ilk önce distal akciğer segmentinde havalanma artışı olur. Basıya bağlı bronşta tam tıkanıklık olursa akciğerde atelektazi gelişebilir. İnflame kazeöz nodların bronş duvarına yapışarak endobronşiyal tüberküloza ve fistül traktına yol açması daha sık görülür. Akciğer parankime yayılım, enfekte kazeöz nekrozun bronş içine açılması ile oluşur, bronş tıkanması ile ileri atelektaziler gelişir. Parankim inflamasyonu ve atelektazilerin oluşturduğu lezyon segmental lezyon yada kollaps-konsolidasyon lezyon olarak bilinir. İnfiltrasyon alanlarının oluşturduğu radyolojik görünüm, bölgesel havalanma artışı ve atelektazi yabancı cisim aspirasyonu ve diğer obstrüktif hastalıkları taklit edebilir. Subkarinal nodların tutulumuyla perikard ve özofagus gibi komşu dokulara yayılım olur ve bunun sonucunda trakeösofageal veya perikardit fistülü gelişebilir.

Vakaların çoğunda primer kompleksin parankimal kısmı, klinik olarak önemsiz olan fibrosiz ile tamamen iyileşse de bazen parankimal lezyonun ilerleyip büyümesi sonucunda fokal pnömoni ve plevral kalınlaşma oluşabilir. Bölgesel lenf nodlarındaki odaklar da fibrosiz geliştirir ve bu parankimdeki gibi tamamen iyileşmez. *M.tuberculosis*, fibrosiz ve kalsifikasyon geliştirdikten sonra uzun zaman boyunca lenf nodlarında canlı kalabilir.

Primer kompleksin kalsifikasyonu daima kazeöz lezyondan olur. Plazmadaki yüksek kalsiyum ve fosfor oranları nedeni ile kazeöz lezyonların kalsifikasyonu çocuklarda daha kolay gelişir. Kalsifikasyon 5 yıl zarfında gerilemeye başlayıp sonunda tamamen kaybolabilir, fazla değişiklik olmadan devamlılık gösterebilir veya ilerleyerek fonksiyonel kemik iliği olan kemiklere dönüşebilir. Özellikle direkt grafide görülebilen kalsifikasyonlar sıklıkla bölgesel lenf nodlarındandır; fakat bazen primer odak veya lenfanjiti içerecek şekilde primer kompleksin tamamı da kalsifiye olabilir.[40,51]

2.6.1.3. Plevral Efüzyon

Plevral tüberküloz, subplevral yerleşimli bir odaktan plevral boşluğa geçen az sayıdaki basile karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu iki taraflı veya tek taraflı görülebilir. Sınırlı plevral efüzyon genellikle primer akciğer odağına eşlik eder. Başlangıç enfeksiyonunun 6-9. ayında, çok miktarda basilin plevral boşluğa geçmesiyle genellikle tek taraflı olan yaygın efüzyon da gelişebilir. Plevral efüzyon, 2 yaş altında nadir görülür ve 6 yaş altında sık değildir. Bu durum küçük yaşlarda tüberküline karşı gelişen duyarlılığın daha az olması ile açıklanmaktadır.

Başlangıç genellikle anidir: Solunum seslerinde azalma, ateş, nefes almada güçlük, perküsyonda matite ve ateş gibi belirti ve bulgularla bakteriyel pnömoniye benzer. Ateş genelde yüksektir ve birkaç hafta devam edebilir.

Plevral sıvı örneği eksüda (sarı, bulanık renkli, protein konsantrasyonu yüksek ve şekeri düşük) karakterindedir ve ARB boyamalarında genellikle negatif sonuç elde edilir. Plevra sıvısında adenosin deaminaz (ADA) enzim düzeylerinin ölçülmesi tanıda yararlı olmaktadır. Tüberküloz plörezili hastalarda ADA düzeyi genellikle 40 ünite/L üzerindedir. Kültür sonuçları ise %30 ile %50 oranında pozitif çıkmaktadır. Plevral zar biyopsisinde ise kazeöz granülomlar %90'a yakın bir oranda belirlenebilmektedir.[40,54]

2.6.1.4. İlerleyici akciğer tüberkülozu

Primer akciğer odağı iyileşeceği ya da kalsifiye olacağı yerde devamlı olarak büyümesi sonucu büyük bir kazeöz merkezin gelişimiyle, primer kompleksin bu ciddi komplikasyonu

ortaya çıkar. Bu merkezin ilerleyen evrede sıvılaşarak komşu bronşa da açılması sonucu ince duvarlı bir kavite oluşur ve bu sırada fazla miktarda TB basili bronşiyal yayılım ile lobun diğer kısımlarına hatta tüm akciğere yayılabilir. Kazeöz lezyonun parçalanıp plevral boşluğa açılması sonucu pnömotoraks, bronkoplevral fistül ve kazeöz pyopnömotoraks gelişmesi ise daha nadir görülür. Mediastinum ve perikarda yayılım görülebilir.

Bakteriyel pnömoninin bulgu ve belirtileri olan ateş, öksürük, halsizlik, gece terlemesi ve tartı kaybı ile solunum sesleri azalmıştır. Matite ilerleyici tüberkülozda da görülebilir. Balgam çıkartan çocuklar bulaştırıcı olabilir. İlaç tedavisi almayan çocuklarda mortalitesi %30-50 arası olan enfeksiyonunun mevcut tedavi yöntemleri ile prognozu oldukça iyidir.[40,54]

2.6.1.5. Kronik Akciğer Tüberkülozu

Daha önceki bir TB enfeksiyonu ile karşılaşmış ve immün yanıt geliştirmiş akciğer dokusundaki hastalık tipi olarak tanımlanan kronik akciğer TB'u, aynı zamanda reaktivasyon TB'u ya da erişkin TB'u olarak da adlandırılabilir.

Akciğerlerin apikal kısımlarında bulunan ve başlangıç enfeksiyonu sırasında hematojen yayılım sonucu ekildiği düşünülen ve sıklıkla da kalsifiye olmuş parankimal odaklardan gelişen kronik akciğer tübekülozu çocuklarda sık görülmez, ancak sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerin çocuklarında nispeten daha sıktır. İki yaşında altında iken primer odak tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş ve iyileşmiş çocuklarda ise nadiren görülür. Kronik akciğer enfeksiyonu 7 yaşından sonra özellikle ergenlik başlangıcında enfeksiyon geçiren çocuklarda daha yaygın olarak görülür. Radyolojik bulgular orantısız bir şekilde fazla olmasına rağmen fizik muayene bulguları hafiftir ya da yoktur. Ateş, göğüs ağrısı, gece terlemesi, balgamlı öksürük, tartı kaybı ve hemoptizi görülür. Üst lob kaviteleri veya geniş üst lob infiltrasyonları tipiktir.

Uygun tedavi yöntemi ile prognozu iyi olan kronik akciğer tüberkülozu, immün sistemi uyarmış olduğundan ileri lenfohematojen yayılım olmaması nedeni ile akciğerlerle sınırlı kalır.[40,54]

2.6.1.6. Kardiyak hastalık

Perikardiyal TB yayılımı genellikle kazeöz subkarinal lenf benzlerinden direnaj ile ya da invazyon yolu ile olmaktadır. Granülasyon dokusunun viseral ya da pariyetral perikard yapraklarında gelişmesi ile oluşur. Perikard yapraklarI arasında hemorajik veya seröfibrinöz sıvı toplanır. Fibrin perikard yaprakları arasında birikerek konstrüktif perikardite yol açabilir. Semptomları değişken olup ateş, halsizlik, iştahsızlık, göğüs ağrısı, paradoks nabız görülebilir. Bunlara çoğunlukla aritmiler eşlik eder. Tanıda ekokardiyografi, EKG, radyografi, deri testi,

perikard yaprakları arasından sıvı aspirasyonu ve perikard biyopsisi kullanılır. Erken teşhis, erken antitüberküloz tedavisi ile birlikte steroid kullanımı ve konstriktif perikardit gelişmesi durumunda perikardiyektomi yapılaması tedavi başarısını artırır.[53]

2.6.1.7. Lenfohematojen hastalık (Miliyer TB)

TB basili, enfeksiyon ister semptomatik olsun ister asemptomatik olsun tüm vakalarda uzak anatomik bölgelere lenfatik ve hematojen yolla yayılabilir. Başlangıç enfeksiyonun gelişmesinin ardından uzun zaman geçmeden ölen hastaların otopsileri incelendiğinde, TB basilinin dalak, apikal akciğer dokusu, cilt ve karaciğere yerleştikleri tespit edilmiştir. Yayılımın oluşması ve gelişimi hastanın immün yanıtı ve basil yüküne göre değişim gösterir. Ağır hastalık gelişme olasılığı HIV pozitif olan ve sütçocuğu olan çocuklarda daha yüksektir. Lenfohematojen yayılımın sonucu üç farklı şekilde ortaya çıkabilir.

Bunların ilkinde yayılım gizli kalabilir yada başta gizli seyreder fakat ilerleyen yıllarda metastatik akciğer dışı tutulumlar şekilde ortaya çıkabilir.

İkinci durumda hematojen yayılım söz konusu olup karaciğer, dalak, cilt ve böbrek dahil bir çok organ tutabilir. Ateş, hepatosplenomegali ve yaygın lenfadenopati sık görülen belirtiler arasındadır. Bu durum basillerin kazeöz bir odaktan pulmoner damarlara aralıklı olarak salınması sonucu gelişir. İlk bulguların ardından dalakta ve akciğer apikal bölgelerinde çok sayıda kalsifikasyon görülebilir. Mide aspirasyon kültürü negatif, TDT genellikle pozitif, kan ve idrar kültürleri ise pozitif sonuç verebilir. Kemik iliği ve karaciğer biyopsileri ise yüksek oranda kültür pozitif çıkar.

Üçüncü durumda genellikle bir lenf nodundaki kezeöz odak, pulmoner ven gibi bir kan damarına açılır ve çok sayıda basil dolaşıma girer. Bu duruma piyojenik bakteri sepsisinin bir benzeri olup miliyer tüberküloz olarak adlandırılır. Miliyer tüberküloz, primer enfeksiyonun erken bir komplikasyonu olup enfeksiyonun 2-6. ayları arasında gelişir. Genellikle küçük çocuklar ve sütçocuklarında görülmektedir.

Çoğunlukla akciğeri, dalağı, karaciğeri ve kemik iliğini tutan tüberküloz basili buralarda sayıca fazla ve büyük lezyonlar oluşturur. Basil sayısı ve basillerin yerleştiği bölgeler bu durumun seyrini belirleyici özelliğe sahiptir. Bu seyir sırasında hastalar bazen ateşsiz olabilir ve iyi görünebilirler, tanı temas araştırması sırasında konulur. Erken dönemde iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, hafif ateş ve normal fizik muayene bulguları görülür ve genelikle sinsi seyirlidir.

Çocukların %50'sinde ilk birkaç hafta içerisinde hepatosplenomegali, lenfadenopati ve yüksek ateş gelişir. Akciğer grafisi normal ve solunumsal yakınmalar azdır. Bundan sonraki birkaç hafta içerisinde solunum güçlüğü, hırıltı, ral, öksürük gelişir ve karakteristik radyolojik bulgular görülmeye başlanır. Bu duruma akciğerlerin tüberküller ile dolması neden olur.

Menenjit ve peritonit belirtileri ilerlemiş miliyer tüberküloz hastası olan çocukların %20-40'ında görülebilir. Bu hastaların en az %30'unda TDT negatif görülür. Günümüz şartlarında tedavisi genellikle başarı ile sonuçlanan miliyer tüberküloz tanısı klinik tablo ve akciğer grafisi ile konur. Belirtiler başladıktan 3 hafta sonra, röntgen filminde her iki akciğere eşit olarak dağılmış durumda olan tübeküller görülür. Bunun yanı sıra karaciğer ve kemik iliği biyopsileri ve göz dibinde koroidal tüberküllerin gösterilmesi de tanıya yardımcı olabilecek faktörler arasındadır.[40,54]

2.6.2. Toraks dışı tüberküloz

2.6.2.1. Merkezi sinir sistemi (MSS) tüberkülozu

Çocuklarda tüberkülozun en ağır komplikasyonu olan MSS hastalığı tedavi edilmediği takdirde genellikle ölümcüldür. TB basilleri lenfohematojen yayılım sırasında kan dolaşımı yolu ile merkezi sinir sisteminin her yerine yayılabilir. MSS tüberkülozu, yayılım sırasında meninkslere veya beyin korteksine yerleşen kazeöz lezyonların yeniden aktive olması ile ya da kontrolsüz yayılım sırasında doğrudan invazyon ile gelişebilir. Genişleyen kazeöz lezyonlardan subaraknoid mesafeye geçen TB basillerinin inflamasyona yol açması sonucu oluşan eksuda, kortikal ve meningeal damarları infiltre ederek tıkanmalara, kortikal infarktlara ve ödeme neden olur ve menenjit gelişir. Kraniyal sinirler ile optik kiazma sıklıkla etkilense de daha çok kafa tabanı tutulur. Aynı zamanda eksüdanın bazal sisternaları tıkaması sonucunda hidrosefali gelişebilir.

TB menenjit, primer enfeksiyon olup tedavi edilmeyen çocukların %0,5'ini oluşturmaktadır. TB menenjitin en sık görüldüğü dönem 6 ay ile 4 yaş arasıdır. TB menenjitin en sık başlangıç enfeksiyonundan 2-6 ay sonra geliştiği ve bu vakaların yarısının miliyer tüberküloza eşlik ettiği görülmüştür.

Başlangıçta hızlı ya da aşamalı olarak gelişebilen TB menenjit, genellikle sütçocuklarında ve küçük çocuklarda görülür. İlk olarak nöbet ile kendini gösteren hastalık bu evreden sonra belirti ve bulgular açısından haftalar içerisinde ilerler. Hastalığın bundan sonraki dönemi 3 evreden oluşur.

İlk evre genelde 2 hafta sürer, baş ağrısı, iştahsızlık, ateş, kişilik değişikliği gibi ayırt edici olmayan belirtiler vardır.

İkinci evrede genellikle kusma, ense sertliği, letaji, Kernig ve Brudzinski pozitifliği, hipertoni, kraniyal sinir tutulumları ve nöbet başlar. Buna karşın bazı çocuklarda sadece oriyantasyon bozukluğu, konuşma bozukluğu ve anormal hareketler gibi ensefalit bulguları gelişebilir.

Son evre olan üçüncü evrede ise hemipleji veya parapleji, hipertansiyon, dekortike veya deserebre postür, koma, hayati bulgularda aksama ve ölüm görülür.

Hastalığın tanısında TDT, radyografi, BOS incelemesi ve temas öyküsü önemlidir. Vakaların %50'sinde akciğer grafisi normal ve %40'ında TDT negatiftir. BOS basıncı artan hastalarda lökosit sayısı 10-500 /mm^3 arasında olup erken dönemde PNL belirgin olsa da tipik olarak lenfosit hakimiyeti belirgindir. BOS örneğinde glikoz düşük (20-40 mg/dL), protein ise yüksektir. BOS örneklerinde yapılan boyamada ARB %30 oranında görülürken, kültürde %70'e yakın pozitif sonuç çıkar.

Tedaviye başlanma zamanı hastalığın seyri açısından büyük ölçüde önemlidir. Birinci evrede tedavi başlanan çocuklarda tam olarak iyileşme oranı çok yüksek iken son evrede tedaviye başlanan vakalarda sağırlık, körlük, parapleji ve mental retardasyon gibi sekellerin ve de mortalitenin oranı yüksektir.

MSS tüberkülozunun başka bir çeşidi olan tüberküloma genelde 10 yaş altı çocuklarda görülür ve yer kaplayan bir lezyon gibi davranır. Nöbet ve başağrısı ile kendini gösteren ve tentoryum altında, serebellum yanına yerleşen tüberkülomanın tedavisi antitüberküloz ilaçlar ve eksizyondur.[40,54]

2.6.2.2. Yüzeysel lenf nodu tüberkülozu

Skrofula olarak da bilinen yüzeysel lenf nodu tüberkülozu çocuklarda akciğer dışı tüberküloz tiplerinin en sık görülenidir. Geçmişte pastörize edilmemiş inek sütü kaynaklı *M.bovis* aracılığı ile sıkça meydana gelen hastalık günümüzde *M.tuberculosis* ile olan primer akciğer tüberkülozuna bağlı olarak gelişir. En sık olarak supraklaviküler, ön servikal, tonsiller ve submandibüler lenf nodları, üst akciğer bölgelerindeki primer lezyonların yayılmasına sekonder olarak tutulur ve vakaların çoğunda lenfadenit başlangıç enfeksiyonundan 6-9 ay sonra meydana gelir.

Çocuklarda nadir görülen inguinal, epitroklear veya aksiler lenfadenitler ise genellikle cilt veya iskelet sistemi tüberkülozundan kaynaklanır.

Lastik kıvamda olan lenf nodları ağrısız genelde tek taraflı ve altındaki doku veya cilde yapışıktırlar. Ateş dışında sistemik belirti ve bulgu görülmez. TDT genelde pozitif saptanır. Primer akciğer odağı çoğunlukla olup akciğer grafisinde %30-70 oranında görülür. Biyopsi ve kültür tanı için gereklidir.

Lenfadenitler tedavi edilmediğinde genellikle kazeöz nekroz gelişir ve kapsülün yırtılması sonucu çevre lenf nodlarına yayılabilir ya da cilde açılarak sinüs hattı oluşturabilir. Nadiren tedavisiz iyileşebilir.[40,54]

2.6.2.3. İskelet sistemi tüberkülozu

Genellikle primer enfeksiyon sırasındaki lenfohematojen yayılıma ek olarak, nadiren kazeöz bir lenf nodundan ya da komşu bir enfekte kemikten doğrudan yayılım sonucu oluşan iskelet sistemi tüberkülozu; sıklıkla kemiğin metafizinde başlar, nekrozla çevre dokuya ve ekleme de yayılabilir.

Genelde vertebralar tutulur ve bu tutulum Pott hastalığı olarak adlandırılır. Alt torasik ve üst lomber vertebralar daha sık tutulur ve kemik hasarı sonucu çökme kırıkları, spondilit, kifoz ve gibbus görülebilir. Enfeksiyonun yumuşak dokuya geçmesi ile kendini hafif ateş, huzursuzluk, sırt ağrısı ve anormal postür görülebilir. Pott absesi, retrofaringeal abse ve psoas absesi gelişebilir.

Tutulan diğer bazı bölgeler ise kalça, dirsek, ayak bilekleridir. Tanıda eklem sıvı örnekleri, radyolojik görüntüleme ve kemik biyopsileri kullanılır, TDT vakaların %80-90'ında pozitiftir.[40,54]

2.6.2.4. Cilt Tüberkülozu

TB basiline aşırı duyarlılık oluşması durumunda lenfohematojen yayılıma bağlı olarak, primer enfeksiyon gelişir. Bütünlüğü bozulmuş ciltten basilin inokülasyonu sonucu primer kompleks oluşur. Kısa süre zarfında ülsere dönüşebilen cilt odağı başlangıçta küçük ve ağrısız bir nodül şeklindedir. Tanı konulmasında iğne aspirasyonu ve kültür kullanılırken TDT sıklıkla güçlü pozitiftir. Bölgesel lenfadenit dikkat çekici olmasına karşın sistemik belirti görülmez.

Genellikle servikal bölgede görülen skrofuloderma; ülser ve sinüs traktından oluşur ve kazeöz bir lenf nodunun cilde açılması ile meydana gelir.

Cildin miliyer lezyonları olan papülonekrotik tüberkülidler genellikle yüz, üst uyluk ve gövde de görülürler. Hematojen yayılma bağlı ciltte oluşan klinik formlardan olan papülonekrotik tüberkülidler üzerine cam ile bastırıldığında merkezinde tipik elma jölesi görünümü oluşur. Travma ile ilişkilendirilen ve hematojen yayılma bağlı ciltte oluşan klinik formlardan bir diğeri verrükoza kutistir. Geniş papülonekrotik tüberkülidler olup sıklıkla kollar, bacaklar ve kalçada görülür.

Bacaklarda ve önkol ekstansör yüzde görülen eritema nodozum, büyük, mor-kahverengi renkte ve ağrılı nodüllerden olup en sık görülen aşırı duyarlılık lezyonudur.[40,54]

2.6.2.5. Abdominal tüberküloz

En sık olarak jejunum, ileumdaki Payer plakları ve apandis tutulur ve yüzeysel ülserler meydana gelir. Hematojen yayılım sonucu ya da hasta kişinin akciğerlerinden kaynaklanan basillerin yutulmasıyla oluşabilir. Belirtileri arasında karın ağrısı, kanlı dışkılama, ishal ya da kabızlık ve kilo kaybı görülür. Yüzeysel ülserler oluştuktan sonra bunları mezenterik lenfadenit izler, lenf nodları barsak tıkanıklığına veya omemtumu erode edip peritonite yol açabilir. Ayrıca barsak tıkanıklığı ya da peritonite yol açabilirler.

Primer barsak odağı, komşu mezenterik lenf nodu veya tüberküloz salpenjitten doğrudan yayılım sonucunda tüberküloz peritoniti gelişebileceği gibi miliyer hematojen yayılım sırasında da oluşabilir. Çocuklarda nadiren görülür ve başlangıçta hafif ağrı ve hassasiyet olabilir. TDT sıklıkla pozitiftir. Parasentez ve biyopsi tanısal tetkiklerdir.[40,54]

2.6.2.6. Renal Tüberküloz

Başlangıç enfeksiyonundan yıllar sonra ortaya çıkan renal tüberküloz genellikle adolesan dönemde tanı alır ve akciğer hastalığının geç ve sık olmayan bir komplikasyonudur. Renal tüberküloz basillerin lenfohematojen yayılımı sırasında böbreğe yerleşmesi sonucu oluşur. İlk dönemde genelde klinik olarak sessiz seyreden hastalık yalnızca steril piyüri ve mikroskobik hematüri ile bulgu verebilir. Hastalığın ilerleyen döneminde karın ağrısı, dizüri ve makroskopik hematüri gelişebilir. Üreteral darlık ve hidronefroz ile komplike olabilen bakteriyel süperenfeksiyon sık görülür. Tanısında kullanılan idrar kültürü %80-90 oranlarında pozitif sonuç verir. TDT genelde pozitiftir.[54]

2.6.3. Tüberküloz ve HIV

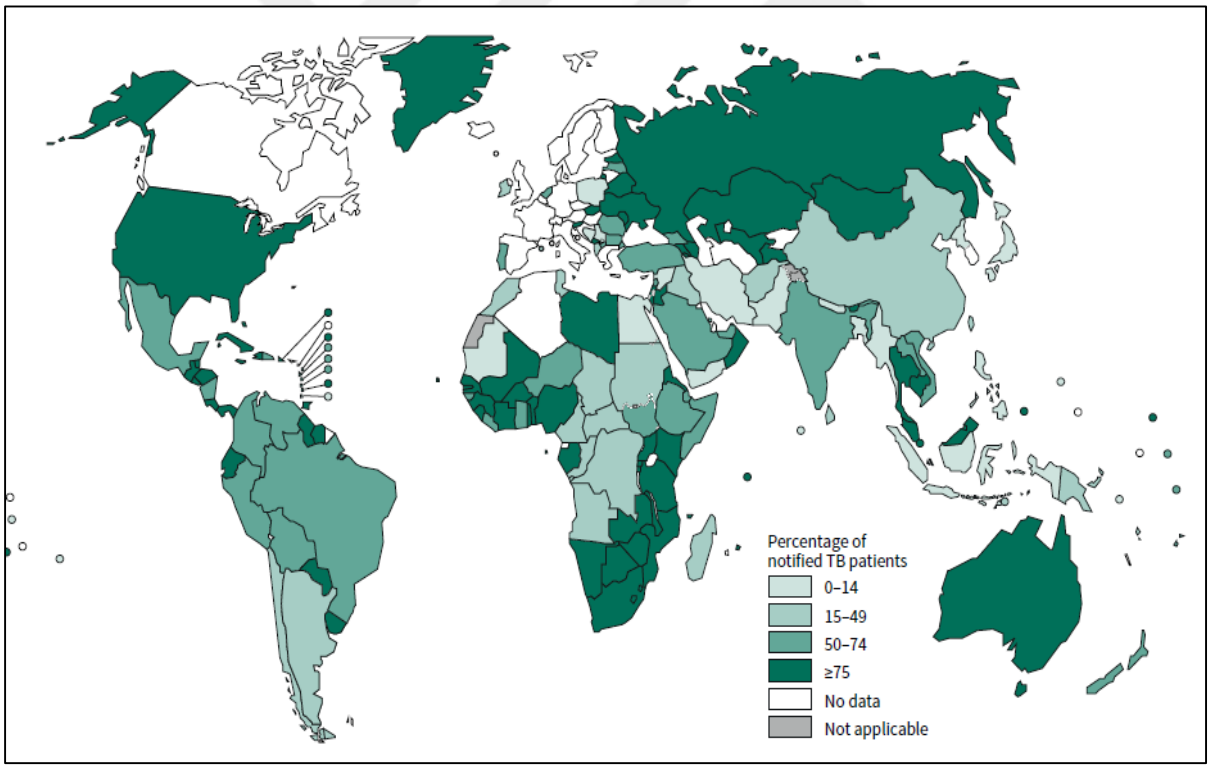
Küresel olarak HIV-pozitif insanların TB enfeksiyonuna yakalanma oranı HIV-negatif insanlara göre 29 kat fazladır. 1980'lerin başındaki HIV salgını başta güney ve doğu Afrika'da

olmak üzere büyük bir TB salgınına ve sonucunca TB kaynaklı ölüm sayılarında artmaya neden olmuştur.

Tahminlere göre 2013 yılında meydana gelen 9 milyon yeni tüberküloz vakasında %13'ünün HIV-pozitif olduğu düşünülmektedir. HIV ile koenfekte olmuş tüberküloz vakalarının en sık görüldüğü bölge Afrika bölgesidir. Burada meydana gelen TB vakalarının %34'ü HIV-pozitiftir, bu oran Güney Afrika'nın bazı bölgelerinde %50'lere varabilmekte ve bu rakam dünyada HIV-pozitif ve TB hastası olan kişi sayısının %78'ine denk gelmektedir.

2013 yılında çocuklarda meydana gelen yeni TB enfeksiyon vakalarının sayısının 550.000 olduğu tahmin edilmektedir. Bu çocuklardan ölenlerin sayısının 150.000 ve HIV-negatif olanların sayısının 80.000 olduğu tahmin edilmektedir.

Günümüzde ise 2014 yılında meydana gelen HIV bağlantılı TB vakalarında meydana gelen ölümlerin sayısı 400.000'den 360.000'e düşmüş ve bu azalma eğilimi devam etmektedir.[32]



Şekil 2.15. Dünyada HIV durumu bilen hastaların ülkelere göre yüzdeleri.[32]

Tablo 2.6. 2013 yılında kadınlarda meydana gelen TB vakaların HIV etkileşim durumları.[32]

	HIV-NEGATİF		HIV-POZİTİF	
	EN YAKIN RAKAM	TAHMİNİ RAKAM	EN YAKIN RAKAM	TAHMİNİ RAKAM
AFRİKA	110.000	79.000-130.000	160.000	140.000-190.000
AMERİKA	4.300	3.600-5.000	2.100	1.900-2.300
D-AKDENİZ	44.000	33.000-54.000	990	840-1.200
AVRUPA	11.000	10.000-11.000	990	850-1.100
G-D ASYA	130.000	100.000-170.000	17.000	14.000-20.000
B-PASİFİK	36.000	33.000-39.000	1.200	160.000-210.000
Küresel	330.000	290.000-380.000	180.000	

Çocuklardaki durum irdelendiğinde; 0-4 yaş arası TB oranının HIV-negatif annelerden doğan çocuklarda 10 kat, HIV-pozitif annelerden doğan çocuklarda ise 30 kat arttığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda CD4 lenfosit oranı %15'in altınada olduğunda enfeksiyon riskinin 4 kat arttığı gösterilmiştir.[55]

Çocuklarda genellikle HIV enfeksiyonu perinatal geçiş şeklinde bulaştığından, TB basili ile karşılaşma ve enfekte olma ilerleyen döneme denk gelir. Bu çocuklarda diğer solunumsal hastalıklar kaynaklı morbidite ve mortaliteye yol açtığından henüz TB basili ile karşılaşmadan hastalar kaybedilirler.[56]

HIV enfeksiyonu olan çocuklarda tüberküloz enfeksiyonun hastalığa çevrilme oranı ve hızı yükselmektedir. Buna karşın klinik belirti ve bulgular HIV-negatif hastalardan farklı değildir. Başta lenfadenopati, miliyer tüberküloz ve plevral efüzyon olmak üzere akciğer dışı TB gelişebilir. HIV ve TB koenfekte vakalarda malnutrisyon, kilo kaybı ve BCG skarının oluşmaması sıklıkla görülür. Çocuklarda radyolojik bulgular görülmesine rağmen genellikle solunumsal belirti yoktur. HIV enfekte çocuklarda lenfoid interstisyel pnömoni, bronşektazi tüberküloz ile beraber bulunabilir.[40,54,57]

2.7. Tanı

Latent tüberküloz (LT) enfeksiyonu olan çocuklar ve adolesanlar gelecekteki tüberküloz vakaları için kaynak niteliği taşıdıklarından, LT saptanması ve tedavisi hastalık ile mücadelede

kritik önem taşır. Tüberküloz olgularının tanısında sıklıkla TDT, temas öyküsü, klinik ve radyolojik bulgular kullanılır. İmmün yetersizliği veya malnutrisyonu olanlar çocuklarda tanı koymak daha zordur. Bunun sebebi bu çocuklarda belirtilerin daha az ayırt edici olmasıdır. Bu belirtiler nispeten az sayıdaki bakteriye karşı oluşan güçlü immün yanıttan dolayı oluşur. Çocuklarda yayma pozitif hastalık genelde gelişmediğinden ve balgam örneği almadaki zorluklardan dolayı mikrobiyolojik doğrulama zordur. Akciğer tüberkülozu tanısı konulan çocuklardan kültür pozitifliği ancak %30-40 oranındadır.[49]

2.7.1. Tüberkülin Deri Testi

TB basilini keşfeden Robert Koch bundan sonra çalışmalarına devam etmiş ve hastalık için bir tedavi metodu geliştirdiğini belirtmiştir. *M.tuberculosis* kültür ekstresi filtratından elde edilen, saydam bir sıvı olan tüberkülinin subkutan yolla uygulanacağı bu işlem bir tedavi yöntemi olarak kabul görmemiştir. Ancak Koch sonuç olarak dünyada tanıda çok yaygın kullanılacak bir yöntemi bulmuştur. Yapılan araştırmada enfekte olmayan hastalara uygulanan işlem sonucu herhangi bir bulguya rastlanmadığı anlaşılmış ve metod 1930'lu yıllarda tanı koyma testi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çok sayıda antijen içeren dozlarla tarama yapmanın zor olması ve büyük dozlar verilirse hemen her kişinin reaksiyon göstereceğinin ortaya çıkması sonucu 5 tüberkülin ünitesinin standart tarama dozu olarak kullanılması uygun görülmüştür. Çalışmaların sonucunda Siebert ve Glenn 1939 yılında uluslararası standart olarak kabul edilen PPD solüsyonunu elde etmişlerdir.

Tüberkülin Deri Testi (TDT), *M.tuberculosis* antijenine cevap olarak gelişen gecikmiş hücresel bir deri reaksiyonunu ortaya çıkarır. TDT uygulanmasında önerilen metod olarak ön kolun cilt yüzeyinin hemen altına 0,1 mg'lık 5 tüberkülin ünitesi PPD'nin enjekte edilmesidir. Uygulama 25-27 gauge kalınlığında iğnelere sahip dizyem taksimatlı 1mL'lik enjektör ile yapılır. Enjeksiyon sırasında iğne uç kısmında deride bir kabarcık oluşmalıdır. Test anlatılan yönteme uygun şekilde tatbik edilmelidir. Aksi halde uygulama yerinin birkaç santim yanına tekrar edilmeli ve uygulama yeri işaretlenmelidir. Uygulama yerinde damar ya da lezyon bulunmamasına dikkat edilmelidir.

Testin değerlendirmesi reaksiyonun maksimuma ulaştığı 48-72 saat sonra uzmanlar tarafından gerçekleştirilir. Değerlendirme test yerindeki bölgenin sertlik çapının mm olarak ölçülmesi ile yapılır ve bu bölgenin bu zaman zarfında kuru tutulması gerekir.[49]

Ülkelere göre TDT sonuçlarının yorumu farklılıklar göstermektedir. DSÖ, Amerikan Pediatri Derneği ve T.C. Sağlık bakanlığının değerlendirmeleri Tablo 2.7'de gösterilmektedir.

Tablo 2.7. Tüberkülin deri testi sonuçlarının Amerikan Pediatri Derneği ve T.C. Sağlık Bakanlığına göre yorumlanması.[58-60]

DSÖ'ye göre çocuklarda pozitif TDT tanımlamaları	
Endürasyon ≥ 5 mm	HIV-pozitif çocuklar
	Ağır malnutrisyonlu çocuklar
Endürasyon ≥ 10 mm	Diğer tüm çocuklar (aşılı veya aşısız)
Amerikan Pediatri Akademisine göre çocuklarda pozitif TDT tanımlamaları	
Endürasyon ≥ 5 mm	Bulaşıcı TB hastalığı olan veya şüphelenilen vaka ile yakın teması bulunan çocuklar ve adolesanlar
	TB şüphesi olan çocuklar ve adolesanlar
	-Akciğer grafisinde TB ile uyumlu bulgular
	-TB'nin klinik bulguları
	İmmün sistemi baskılanmış olan çocuklar ve adolesanlar (immün süprese tedavi, HIV)
Endürasyon ≥ 10 mm	Yaygın hastalık açısından riskli olan çocuklar ve adolesanlar
	-4 yaşın altındaki çocuklar
	-Diğer tıbbi durumların mevcut olduğu çocuklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği, malnutrisyon)
	TB hastalığı olan vakalarla artmış temas riski olan çocuklar ve adolesanlar
	-TB prevalansının yüksek olduğu ülkelerde doğan çocuklar
	-TB prevalansı yüksek olan ülkelere seyahat eden çocuklar
	-Ebeveynleri TB prevalansının yüksek olduğu bir ülkede doğan çocuklar
	-TB hastalığı açısından yüksek risk faktörlerine sahip olan erişkinlerle sık teması olan çocuklar (HIV ile enfekte veya evsiz erişkinler, bağımlılık yapıcı ilaç kullananlar, mahkumlar)
Endürasyon ≥ 15 mm	Bilinen bir risk faktörü olmayan ≥ 4 yaşındaki çocuklar
T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre TDT'nin yorumlanması	
BCG skarı olan bireylerde	
Endürasyon 0-5 mm	Negatif kabul edilir
Endürasyon 6-14 mm	BCG'ye bağlı kabul edilir.
Endürasyon ≥ 15mm	Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.
BCG skarı olmayan bireylerde	
Endürasyon 0-5 mm	Negatif kabul edilir.
Endürasyon 6-9 mm	Şüpheli kabul edilir, 1 hafta sonra test tekrarlanır, yine 6-9 mm bulunursa negatif kabul edilir; 10 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.
Endürasyon ≥ 10 mm	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir	

TB basili ile enfekte olan bazı bireylerde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu yıllar boyunca azabileceğinden bu kişilere TDT yapıldığında doğru olmayan negatif sonuç ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda yapılan bu ilk testin immün sistemi uyarması sonucu bu testten sonraki bir hafta ile bir yıl arasında test tekrarlandığında yapılan ikinci test pozitif sonuç verir ve bu durum booster etkisi olarak tanımlanır. İnsidansı yaş arttıkça yükselen booster etkisi her

yaşta görülebilir ve tüberküloz dışı mikobakterilerle enfekte olmuş ya da BCG aşısı yapılmış kişilerde de saptanabilir. Bu durumun anlaşılabilmesi için yapılan ilk TDT negatif sonuç verir ise bir hafta sonra ikinci TDT uygulanır, sonucu pozitif çıkar ise booster yanıtı olarak değerlendirilir. Eğer ikinci TDT negatif çıkarsa hasta enfekte olmamıştır.[61,62]

TDT sonucunun yalancı negatif ve pozitiflik nedenleri aşağıdaki Tablo 2.8'de verilmiştir.[49]

Tablo 2.8. Yalancı negatif TDT sonucuna yol açan nedenler.[49]

Yalancı negatif TDT sonucuna yol açan nedenler
Enfeksiyonlar • **Viral hastalıklar (HIV, kızamık, suçiçeği)** • **Bakteriyel hastalıklar (Tifo, brusella, tifüs, lepra)** • **TB enfeksiyonun erken dönemi (<12 hafta)** • **Mantar (Blastomikoz)**
Canlı virüs aşıları • **Kızamık** • **Polio** • **Suçiçeği** • **Kızamıkçık**
Kişiyle ilgili durumlar • **Metabolik rahatsızlıklar (Kronik böbrek rahatsızlığı)** • **Habis hastalıklar (Lenfoma ve lösemi)** • **Sarkoidoz** • **Beslenme bozukluğu** • **İmmünosüpresif ilaçlar** • **< 2 yaş**
Test materyaline ait faktörler • **Düşük kalite** • **Yetersiz doz** • **Uygun olmayan saklama koşulları** • **Son kullanma tarihinin geçmesi**
Hatalı uygulama • **Deri altına yapılması** • **Uzun süre enjektörde saklanması** • **Çok az antijen kullanılması**
Hatalı okuma • **Deneyimsiz ya da yanlı okuma** • **Hatalı kayıt** • **Çok erken ya da geç okuma**
Yalancı pozitif TDT sonucuna yol açan nedenler • **Tüberküloz dışı mikrobakteriler ile temas** • **BCG aşısı** • **TDT pozitif vericilerden kan transfüzyonu** • **Deneyimsiz ya da yanlı okuyucu**

2.7.2. Görüntüleme

Tüberküloz tanısında hiler ya da mediastinal lenfadenopatiler ile akciğer değişikliklerinin görülebilmesinin sağlanması adına göğüs X-ray analizleri oldukça önem taşırlar. Atelektazi, plevral efüzyon, parankimal değişiklikler, segmental havalanma artışı, alveolar konsolidasyon, ampiyem ve nadiren lokal kitle şeklinde görülebilir. Nadiren görülen kavitelere sıklıkla büyük çocuklar ve adolesanlarda rastlanır. Genellikle miliyer tüberkülozda görülen iki taraflı retiküler gölgelenmeler kar fırtınası görünümü olarak da adlandırılabilir. Akciğer grafisi akciğer dışı tüberkülozda da tanı için yol gösterici nitelik taşıyabilir. Buna örnek olarak abdominal TB vakalarının %40'ında akciğer grafisinde primer odağa ait bulguların saptanması verilebilir.

Diğer görüntüleme tekniklerinden ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) de akciğer ve akciğer dışı TB (abdominal ve kemik TB'i, meningoensefalit) vakalarının tanılarında kullanılır. Özellikle BT akciğer grafisinin normal olabildiği endobronşiyal hastalık, TB sonrası gelişen bronşektazi ve erken kavitasyon tanısında kullanılabilir.[63,64]

2.7.3. Mikroskopi ve kültür

Çocuklarda görülen tüberkülozda, az basille seyreden doğal seyir ve örnek almadaki zorluklar nedeniyle bakteriyolojik doğrulama erişkinlerde oranla daha zordur. Oniki yaş altı çocuklarda balgam çıkartma nadir olduğundan özellikle 6 yaş altı çocuklarda, uyandıktan hemen sonra ve tercihen üç gün üst üste olacak şekilde açlık mide suyu kullanılmalıdır. Nebülizasyonla indükleme yöntemyle de balgam örneği alınabilmekte, ancak açlık mide suyu örnekleri en az bronkoalveolar lavaj kadar başarılı sonuç vermektedir.[63]

Akciğer dışı tüberküloz tanısı açısından ilgili bögelerden örnekler alınabilir. Bakteriyolojik doğrulama için lenf nodu eksizyonu, plevral sıvı, BOS, ince iğne aspirasyonu, idrar, kan ve batın içi biyopsi örneklemesi kullanılabilir.

Genellikle direkt yayma mikroskopisinde ARB gösterilmesi, TB'nin erken tanı ve tedavisi için oldukça önemli olmasına rağmen çocuklarda balgam ve mide aspirat örneklerinde %20'sinden daha az bir oranda pozitif sonuç vermektedir. ARB saptanmasında en sık olarak Ziehl-Nielsen boyaması kullanılmaktadır ve bu örneklerin %60-70'inde pozitif sonuç alınabilir.

Daha yeni teknikler olan Auramin ve Rodamin gibi boyama tekniklerinin Ziehl-Nielsen boyamaya bir üstünlüğü yoktur.[63,64]

Uygun koşullarda dahi üç gün üst üste alınan mide açlık suyunda, vakaların ancak %30-40'ında pozitif sonuç alınabilir. Yayma ve kültürün başarısı, hastalığın yerine ve yaşa göre değişebilir. Kültür başarısı sütçocuklarında (%70'e kadar) kaviter TB'li adolesanlarda ve lenfadenopatisi olup biyopsi ve ince iğne aspirasyon örneklerinde yapılanlarda en yüksek bulunmuştur. Çocuklarda vücut sıvı kültürlerinde üreme oranı genellikle %50'nin altındadır. Tüm çocukluk çağı TB formlarının ancak %10-20'si kültür ile tanı almaktadır. Bundan dolayı kültür sonucunun negatif olması çocuklarda TB tanısını dışlatmamalıdır.[63-65]

2.7.4. Nükleik asit amplifikasyon testleri

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) en sık kullanılan nükleik asit amplifikasyon tekniğidir. PZR ile mikroskobik değerlendirmenin negatif bulunduğu örneklerde *M.tuberculosis*'in DNA'sı saptanmak sureti ile hızlı tanı koyulabilir. Mikrobiyolojik olarak saptanan ARB'lerde atipik mikobakteri ayrımı yapılabilir ve bazı antimikrobiyal ajanlara karşı dirençle ilişkili genetik değişiklikler saptanabilmektedir.

Çocuklarda bu yöntemin kullanımı sınırlı olup duyarlılığı %25-83 arasında özgüllüğü ise %80-100 arasında değişmektedir. En sık kullanılan mikobakteriyel insersiyon sekansı IS6110'dur. Test performansı referans laboratuvarlarda dahi değişiklik göstermektedir. Buna karşın çocuklarda yardımcı bir teknik olmasına karşın özellikle bazı ağır TB formlarında hızlı tanı testi olması açısından önem kazanabilir.

Pozitif ve negatiflik yönünden yalancı sonuç vermesinden dolayı pozitif bir PZR'nin sonucu kesin olarak TB'yi doğrulamadığı gibi negatif sonuç ise yine kesin olarak hastalığın olmadığı anlamına gelmez.[63,66]

2.7.5. T-hücre Bazlı İnterferon Gama Salınım Testleri

2.7.5.1. Genel özellikleri

Tüberküloz antijenleri ile daha önceden duyarlılaşmış T hücrelerinin, mikobakteri antijenleri ile tekrar karşılaşmaları sonucu salgıladıkları interferon-γ'nın (IFN-γ) in-vivo olarak saptanması esasına dayanan T hücre bazlı interferon-γ salınım testleri (IGRA), *M.tuberculosis*'in saptanmasında TDT'ye alternatif immünolojik bir tanı yöntemi olarak geliştirilmiştir.[67-69]

Geliştirilen ilk testlerde uyarıcı antijen olarak PPD kullanılmasına karşın yeni testlerde ise *M.tuberculosis*'e daha özgül olan erken sekretuvar antijen hedef-6 (ESAT-6), kültür filtrat protein 10 (CFP10) ve TB7.7 (Rv2654) kullanılmaktadır. Bu proteinler PPD'ye kıyasla

M.tuberculosis için oldukça özgüdürler *ve M.tuberculosis* genomundaki farklılık bölgesi 1 (RD1) adlı gen bölgesinde kodlanırlar. Bu proteinler, hiçbir BCG alt türünde bulunmaz. Ayrıca *Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum, Mycobacterium szulgai, Mycobacterium flavescens* ve *Mycobacterium gastrii* dışındaki birçok tüberküloz dışı mikobakteride de bulunmamaktadır [67-71]

IGRA testlerinin ilki IFN-γ salgılayan T hücrelerinin sayıldığı ELISpot ve ikincisi salgılanan IFN-γ konsantrasyonunun ölçüldüğü tam kan ELISA testidir. Günümüzde bu testlerin üç ticari formu geliştirilmiş olup bunlardan ilk ikisi ELISA bazlı olan QuantiFERON-TB Gold (QFT-G; Cellestis International, Melbourne, Australia) ve QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT; Cellestis International), üçüncüsü ise ELISpot bazlı T-SPOT.TB'dir (T-SPOT; Oxford Immunotec, Abington, UK). Bu testlerde TDT'de olduğu gibi testin okunması için ikinci kez bireyin görülmesine gerek yoktur. Bir gün içinde sonuç alınabilen iki test formunda da bir negatif kontrol ve T hücre yanıtını doğrulamada fitohemaglütinin pozitif kontrol olarak bulunur.[69,72]

Örneklerin toplanması, işlenmesi ve okunması açısından farklılık gösteren QFT-GIT ve T-SPOT testlerden QFT-GIT'de kan örneği en az 2.4 mL (0.8 mL/tüp) olacak şekilde direkt olarak, özgül antijenleri, pozitif ve negatif kontrolü içeren üç tüpe konularak çalkalanır. Tüpler 16-24 saat boyunca santrifüj edildikten sonra ayrıştırılan plazma, ELISA ile işleme konmadan 28 güne kadar buzdolabında bekleyebilirken, T-SPOT'da test için gereken kan miktarı yaşa göre belirlenir. 2 mL (≤2 yaş) ile 8 mL (≥10 yaş) kan örneği antikoagülan içeren tüplere konulmalı en geç 8 saat içinde işleme konulmalıdır.

Yüksek negatif ve düşük pozitif değerleri IGRA için belirsiz sonuç olarak kabul edilir. Bu sonuçlar kan alımı ve işlenmesiyle ya da test performansı ile açıklanabilir. Bunun dışında, immün baskılamada pozitif kontrol de düşük yanıta neden olabilmektedir. Bundan dolayı azalmış TDT yanıtı beklenen bireylerde (HIV enfeksiyonu, ağır malnutrisyon, akut viral enfeksiyonlar ve TB hastalığı) uygulanan IGRA testinde belirsiz sonuç alınabilmektedir.[72]

QFT-G'nin kullanımı erişkinler için Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından hazırlanan bir kılavuzda TDT'nin kullanıldığı her durumda önerilmekte ve ayrıca Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) Tüberküloz kılavuzunda ise iki aşamalı yaklaşıma göre TDT'nin pozitif saptanması veya TDT'nin daha az güvenilir olması durumda interferon-γ testlerinin uygulanması önerilmektedir.[73,74]

Tablo 2.9. ELISpot (TSPOT. TB) ve ELISA (QuantiFERON-TB Gold In-tube) arasındaki benzerlik ve farklılıklar.[69]

	IFN-γ testleri	**TDT**
Testin uygulanması	Laboratuvar ortamında	İntradermal PPD
Testin mekanizması	In vitro İFN-γ salgılanmasının uyarılması	In vivo mikobakteriyel antijen karışımına karşı intradermal hipersensitivite
TBİ saptama yeteneği	Evet	Evet
LTBİ ile ATBİ'yi ayırma yeteneği	Hayır	Hayır
Yanlış pozitif sonuç	Nadir	Evet
Yanlış negatif sonuç	Nadir	Evet
BCG'nin test sonucuna etkisi	Hayır	Evet
Kontrol muayenesi	Hayır	Evet
Labaratuvar altyapı	Gerekli	Gereksiz
Sonuçların yorumlanma farklılığı	Hayır	Evet
Maliyet	Çok pahalı	Çok ucuz
Sonuçlanma zamanı	16-24 saat	48-72 saat
Rapel etkisi	Hayır	Evet

2.8. Tedavi

Çocukluk çağı tüberkülozunun tedavi yaklaşımında, erişkin çağı tüberkülozuna göre farklılıklar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta ne kadar yaş olarak küçük ise tüberkülozun akciğer ve vücutta yayılma olasılığı da o kadar artar. Bundan dolayı tedaviye zaman kaybetmeden başlamak gerekir. Çocukluk çağı tüberkülozunda basil sayısı az olduğundan *M.tuberculosis*'in kültürde üretilme şansı ve sekonder direnç gelişme riski düşüktür. Erişkinlere göre daha az sayıda ilaç ile tedavi edilir. Ayrıca tüberküloz ilaçlarını yetişkinlere göre daha iyi tolere ederler ve daha az ilaç yan etkisi görülür. Çocuğun basil aldığı

erişkin hastanın kültür sonuçları ve ilaç direncinin belirlenmesi tedavinin planlanmasında faydalıdır.[75]

2.8.1. Antitüberküloz ilaçlar

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar bakterisidal ve bakteriyostatik olarak sınıflandırılır. İzoniazid, rifampisin, streptomisin ve pirazinamid bakterisidal etki gösterir iken düşük dozda etambutol, etionamid ve para-amino salisilik asit bakteriostatik etkilidirler. İlaçların beraber kullanımı ilaçlara direnç gelişiminde önemlidir.[76]

2.8.1.1. İzoniazid (INH)

Tüberküloz tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Basillere karşı bakterisidal etkilidir. Mikolik asit sentezini bozarak etki etmektedir. Ülkemizde sadece tablet formu bulunmaktadır. Hızla emilir ve tüm vücut sıvılarına benzer konstrasyonlarda dağılır. Plazma yarı ömrü 1-3 saat arasındadır. İdrarla 24 saat içinde inaktif metabolitler halinde atılır. Yemeklerle emilimi azaldığından yemek yenmeden yarım saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır. Diğer tüberküloz ilaçları ile beraber alınabilir. İyi tolere edilen bir ilaçtır. Sistemik ya da lokal aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir.

Beslenme yetersizliği olan hastalarda piridoksin eksikliği ve buna bağlı periferik nöropati, optik nörit ve konvülziyon görülebilir. Bu durum piridoksin replasmanı ile önlebilir. Eğer replasmana rağmen bu yan etkiler görülüyorsa INH kesilmesi gerekebilir. En sık yan etki olarak karaciğer enzimlerinde yükselme yapar. Klinik önem taşımaz ve ilaç kullanımı sırasında düzelebilir. Ender olarak semptomatik hepatit görülebilir ve ilaç kesilmesini gerektirir.

Anemi, artralji, pellegra ve sistemik lupus eritematozus benzeri sendrom yapabilir. Monoamin içeriği yüksek olan besinlerle alınması ender olarak monoamin zehirlenmesine sebep olabilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda ve aşırı duyarlılık durumunda kullanımı kontrendikedir. INH; fenitoin, karbamazepin, SSRI, varfarin ve teofilininin metabolize edilmesini azaltarak toksisiteye yol açabilir. Gebelikte kullanımı güvenlidir ancak piridoksin eklenmesi önerilmektedir.

Aşırı doz alımından sonra yarım ile üç saat içinde bulantı kusma, başdönmesi, solunum depresyonu, stupor, durduralamayan nöbetler ve koma görülebilir.[49]

2.8.1.2. Rifampisin

Tüberküloz tedavisinde güçlü bakterisidal ve sterilize edici etkisi sebebi ile kullanılır. RNA sentezini inhibe eder. Kapsül ve süspansiyon şeklinde oral formları bulunmaktadır.

Işıktan korunması gerekmektedir. Oral alımda hızlı emilir ve proteinlere yüksek oranda bağlandığı için dokulara çok iyi geçer. Enterohepatik dolaşıma girer ve emilir. Karaciğerde deasetilasyon ile metabolize olur ve gayta ile atılır.

İyi tolere edilebilen bir ilaçtır. En sık gastrointestinal yan etkiler görülür. Daha ender olarak cilt erüpsiyonu, trombositopeni, ateş, serum bilirubin yüksekliği, serum transaminaz yüksekliği, grip benzeri sendrom görülebilir. İdrar, ter, gözyaşı ve diğer vücut sıvılarına geçer ve bu sıvıları portakal rengine boyar.

Karaciğer enzimlerini aktive ederek karaciğerde metobolize olan ilaçların yıkımını artırır. Oral kontraseptiflerinin etkinliğini azaltır. HIV enfekte hastalarda proteaz inhibitörleri ve non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ile etkileşerek birbirlerinin ilaç düzeyini düşürebilir ya da ilaç toksisitesine sebep olabilir. Tedaviye ara verilmesi ve tekrar başlanması sonrasında ciddi immünolojik reaksiyonlar görülebilir. Stabil olmayan hepatit, aşırı duyarlılık, böbrek yetersizliği, hemoliz ve/veya trombositopeni durumunda ilaç kesilir. Gebelikte kullanımı güvenlidir.

Aşırı doz alımlarında santral sinir sisteminde depresyon yapabilir. Özgül bir antidotu yoktur ve destek tedavisi verilir.[49]

2.8.1.3. Pirazinamid

Tüberküloz tedavisinde kullanılan sentetik nikotinamidin analoğudur. Bakterisidal ve sterilize edici etkisi bulunmaktadır. Makrofajlarin içindeki asidik ortamda ve akut inflamasyonda etkilidir. Ağızdan alımından sonra hızla emilir ve bütün dokulara iyi oranda geçer. Karaciğerde metabolize olur ve idrar ile atılır. Yemeklerden yarım saat önce alınmalıdır.

En sık gastrointestinal intolerans gözükür. Cilt döküntüleri, hiperürisemi, serum transaminaz düzeylerinde yükselme ve artralji görülebilir. Hiperürisimi tablosu nadiren gut yapabilir ve allopürinol ile tedavi edilir.

Aşırı doz alımlarında akut hepatit ve hiperürisemi yapabilmektedir. Semptomatik tedavi yapılır ve verilebilecek özgül bir antidotu yoktur.[49]

2.8.1.4. Etambutol

Tüberküloz tedavisinde kullanılan sentetik 1,2-etandiamin analoğudur. Düşük dozlarda bakteriyostatik etkili yüksek dozlarda bakterisidal etkilidir. Primer ilaç direnci düşünülen durumlarda başlangıç tedavisinde kullanılır. Oral formu bulunmaktadır. Gastrointestinal

sistemden emilimi iyidir. Bir kısmı karaciğerde metabolize olurken bir kısmı değişmeden idrar ve dışkı ile atılır.

En ciddi komplikasyonu doz bağımlı retrobulbar nörit, skotom, bulanık görme ve kırmızı yeşil renk körlüğüdür. Nadiren gelişen bu durumlarda ilacın hemen kesilmesi gereklidir. Kesilmezse kalıcı hasar olabilir.[49,54]

2.8.1.5. Streptomisin

Tüberküloz tedavisinde kullanılan bir aminoglikozittir. Etkisini ribozomun 30S ünitesine bağlanıp protein sentezini inhibe ederek gösterir. Bakterisidal etki göstermektedir. Genellikle tedavinin ilk iki ayında verilir.

Oral formu yoktur. İntramüsküler veya intravenöz kullanır. İntramüsküler enjeksiyonları ağrılıdır.

Enfeksiyon yerinde döküntü ve kaşıntı görülebilir. İşitme ve denge bozukluğu görülebilir. İlacın kesilmesi veya dozun azaltılması ile düzelmektedir. Diğer aminoglikozidler kadar nefrotoksiktir. Albüminüri, idrar çıkışında azalma veya idrarda tübüler silindirler görülürse kesilmeli ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Nefrotoksik ve ototoksik ilaçlar ile verilmemelidir.

Miyastenia gravis, gebelik, sinirsel işitme bozuklukları ve aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir. Böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır.

Aşırı doz alımlarında verilen bir antidotu bulunmamaktadır. Hemodiyalizden fayda görebilir.[49]

2.8.1.6. Etionamid

Mikolik asit sentezini inhibe ederek etki eden bir tüberküloz ilacıdır. Bakteriyostatik etkilidir. Oral formu bulunmaktadır. Gastrointestinal intolerans sık gözlenir. Karın ağrısı, diyare, kusma, bulantı sık görülür. Karaciğer enzimlerinde yükselme, depresyon, anksiyete, optik nörit, periferik nöropati, alopesi, jinekomasti, hipotiroidi görülebilir. Diyabetik hastalarda şeker regülasyonunu bozabilir.

Gebelikte teratojen olması sebebi ile verilmez. Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğunda ve aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir. Sikloserin ile beraber kullanımında nörotoksisite, PAS ile kullanımında ise hepatoksisite ihtimali artmaktadır.[49]

2.8.1.7. Diğer ilaçlar

Para-amino salisilik asit, sikloserin, kapreomisin ve kanamisin çocuklarda nadiren kullanılır. Amikasin, florokinolonlar, rifampisin türevleri, linezolid, thiasetazon, klofamizin ve beta-laktamlar da çocukluk çağı TB tedavisinde yeni kullanıma başlanan ilaçlardır. Rifabutin, rifamisine oranla sitokrom P-450 enzim sistemini daha az indüklediği için özellikle HIV koenfeksiyonlarında daha iyi bir tercihtir. Bu ilaçların çocuklarda kullanımı için yeterli çalışma olmadığından, ideal doz ve doz aralıkları saptanamamıştır.[54]

Tablo 2.10. TB tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ve uygulanış yöntemleri.[32]

İlaç Adı Veriliş Şekli	Formül	Günlük Uygulama (mg/kg/gün)	Maksimum Doz
İzoniyazid PO	Tablet 100 mg 300 mg	7-15	300 mg/gün
Rifampisin PO	Kapsül; 150 mg 300 mg Şurup 150mg (1 ölçek)	10-20	600 mg/gün
Pirazinamid PO	Tablet: 500 mg	30-40	2 g/gün
Etambutol PO	Tablet: 500 mg	15-25	2.5 gr/gün
Streptomisin IM	1 g	20-40	1 g/gün

*Tabloda kullanılan kısaltmalar; İntramüsküler (IM), Ağızdan (PO).

2.8.2. Temas durumunda tedavi

Temas vakaları; TB hastalığı olan bir erişkinle teması olan, herhangi bir semptomu olmayan, akciğer grafisi normal ve TDT negatif olan çocuklardır. Bu çocukların *M.tuberculosis*'e yeterli immün yanıt geliştirmeleri 3 ay sürer ve deri testi bu süre zarfında pozitifleşir. Beş yaşın altındaki çocuklarda inkübasyon süresi daha kısadır ve tüberkülin cilt reaksiyonu gelişmeden önce ciddi hastalık tablosu oluşabilir. Bu nedenle 5 yaşından küçük olan temas vakaları ve immün yetersizliği olan temas vakalarının tedavisi isoniazid (INH) ile yapılmalı ve tedavi 6 aya tamamlanmalıdır.[40,51,65]

2.8.3. Latent TB enfeksiyonu (LT) tedavisi

LTBİ; *M.tuberculosis* enfeksiyonu olan çocukların çoğunda gelişir fakat bu çocuklarda TB'nin klinik bulguları görülmez. Ayrıca göğüs radyografisi normal ve TDT pozitiftir. Enfeksiyon az sayıda sessiz (dormant) basil nedeniyle meydana gelir.[51]

TDT sonucu pozitif olması nedeni ile LT tanısı konan çocuklar ömürleri boyunca gelişebilecek hastalık riskini azaltmak için INH ile tedavi edilmelidir. LT tanısı konan 2750 çocuk üzerinde yapılan bir araştırma INH tedavisinin 1 yıllık süreçte hastalık gelişme riskini %94 azalttığını göstermiş ve tedaviden sonraki 9 yıllık süreçte ise %70 azalttığını bildirilmiştir (Ferebee SH, 1970). LT tedavisinde çocuklarda INH'nin erişkinlere oranla daha etkili olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir. Çocuklarda ilaç erişkinlere göre daha iyi tolere edildiğinden, INH ilişkili hepatit nadiren görülür.[54]

Çocuklarda LT tedavisi için önerilen metod, 6 ay süre ile INH'nin hasta tarafından her gün veya doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ile haftada iki ya da üç kez alınmasıdır. INH'nin tolere edilemediği ya da hastalığı bulaştıran kişilerden izole edilen basillerin INH'ye dirençli, rifampisine duyarlı olması halinde de tedavide rifampisin kullanılabilir. HIV enfekte çocuklarda LT tedavisi için yapılan kontrollü bir çalışma olmamasına karşın çocuklarda en az 6 ay olmak üzere CD 4 sayısı 250 mm^3 üzerine çıkana kadar INH tedavisi önerilmektedir. Bu sırada hastalara pridoksin verilerek, kan karaciğer enzim düzeyleri izlenmelidir.[54,65]

2.8.4. Akciğer tüberkülozu tedavisi

Tüberküloz hastalığı tedavisinde amaç komplikasyonların ve ilaçlara karşı direnç gelişiminin önlenmesidir. İlaçlar bakterisidal etkiye sahip, hücre içi ve hücre dışı basillere karşı etkili olmalıdır. Tedavi direnç gelişiminin önlenmesi için 3 veya daha fazla ilaç ile başlanır. İlaç tedavisi duyarlılık testlerine göre gerekirse değiştirilir.[65]

Tedavi rejimi belirlenirken TB hastalığının yaygınlığı, konağın özellikleri ve ilaç direnci gibi özellikler göz önüne alınır. Altı aylık tedavi rejiminin birçok hastalık formunda daha etkili olduğu gösterilmiştir. Prensip çok sayıda bakterisal ilaç ile yoğun tedavi verilmesi ve hasta uyumumun DGT ile kontrol edilmesi şeklindedir. Altı ayın altındaki tedavi rejimlerinde 4 veya 5 ilaç kulanılsa bile daha az etkili bulunmuştur.[54]

CDC (Centers for Diesease Control) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından akciğer tüberkülozu tedavisi için önerilen standart yaklaşım; INH, RİF ve PRZ ile başlanması ve ikinci ayda PRZ kesilerek tedaviye 4 ay daha INF ve RİF ile devam edilmesidir. Bu tedavi rejiminin başarı oranı %100'e yakın olarak bildirilmiştir. Tedaviye rağmen balgam kültürlerinin

pozitif olması durumunda veya kaviter akciğer lezyonu varlığında rejim 9 aya uzatılır. Ondört günden uzun süre tedaviye ara verildiği takdirde tüm tedaviye tekrar baştan başlanır.[65,77]

INH direncinin %5-10 un üzerinde olduğu bölgelerde veya çoklu ilaç dirençli TB şüphesinde tedaviye dördüncü bir ilacın (streptomisin, etambutol veya etionamid) eklenmesi önerilmektedir.[77]

2.8.5. Akciğer dışı TB tedavisi

Genellikle çocuklarda servikal lenfadenopati dahil olmak üzere çoğu akciğer dışı tüberkülozu, akciğer tüberkülozu gibi tedavi edilir. MSS, miliyer TB, kemik ve eklem TB'u ise 9-12 süreyle tedavi verilir. Kemik ve eklem hastalığından cerrahi debridman, MSS tüberkülozunda ise gerekli olgularda ventriküloperitoneal şant uygulanır. Buna karşın akciğer dışı tüberküloz formlarının tedavisi için çocuklarda yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır.[77]

2.8.6. HIV enfeksiyonu olan çocuklarda TB tedavisi

Çocuklarda HIVenfeksiyonu ile birliktelik durumunda uzlaşılan bir tedavi yaklaşımı söz konusu değildir. HIV enfeksiyonun varlığı başta yüksek mortalite oranı olmak üzere, antitüberküloz ilaçlarının emilim bozukluğu, rifampisin ve antiviral ilaçlar arasında etkileşim, antimikobakteriyel tedavinin başlanmasından sonra TB belirtilerinin paradoksik olarak kötüleşmesi ve immün yeniden yapılanma inflamatuvar sendromu (İRİS) gibi bir takım zorluklar meydana getirir. Bunlar nedenle CDC başlangıç tedavisinin 4 ilaçla olmasını ve tedavinin 9 ay sürdürülmesini önermektedir. Rifampisin dirençli TB, HIV'li çocuklarda daha sık görülmektedir ve bu hastalarda antimikrobakteriyel ilaçların kullanımı sırasında daha fazla istenmeyen etki görülmektedir. Antiviral ilaçların rifampisin ile etkileşimi sonucu antiviral ilaç düzeyleri istenen düzeyin altında kalabilir ya da rifampisin düzeyi toksik seviyelere ulaşabilir. Bu nedenlerden dolayı hastalar yakından izlenmelidirler.[65,77]

2.8.7. İlaca dirençli tüberkülozda tedavi

Tüm dünyada anti TB ilaç direnci artmakta olup iki çeşit ilaç direnci tespit edilmiştir. İlki hastalığın dirençli olan basil ile söz konusu olduğu primer direnç, ikincisi ise ilaca dirençli basillerin tedavi sırasında ortaya çıktığı sekonder dirençtir. Sekonder dirençte en önemli nedeni yetersiz hasta uyumu veya uygulanan tedavi rejiminin yetersiz olmasıdır. Çocuklarda primer direnç daha sık görülür. Bunun nedeni, basil yükünün az sayıda olması nedeniyle sekonder direncin çocuklarda daha az görülmesidir.

Bir çocukta ilaca dirençli TB şüphesi varsa en az basilin duyarlı olduğu 4 ilaç ile başlamak gibi her hasta için kişiselleştirilmiş tedavi planlanmalıdır.

İlaca dirençli TB'un başarılı şekilde tedavisi için bakteri suşunun duyarlı olduğu en az iki bakterisidal ilaç uygulanmalıdır, INH dirençli TB olgularında INH ile birlikte rifampisin, pirazinamid ve etambutolden oluşan 9 aylık bir tedavi rejimi kullanılmalıdır. Aynı zamanda rifampisin direnci de mevcut aynı ilaç rejimi ile tedavi süresi 12-18 ay tamamlanmalıdır. Çocuklarda ilaca dirençli TB'nin erken tanısı ve DGT ile uyumun sağlanması prognozun iyi olmasında etkendir.[77] Tablo 2.11'de tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları özetlenmiştir.

Tablo 2.11. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar.[32]

TB Tanı Kategorileri	Anti – Tb tedavi Rejimi	
Düşük HIV prevelancı olan (veya HIV - Çocuklar) izoniyazid direnci düşük bölgeler		
	Başlangıç Fazı	Devam Fazı
Smear negatif pulmoner TB	2HRZ	4HR
İntratorasik lenf nodu tüberkülozu		
Periferik lenf bezi tüberkülozu		
Yaygın Pulmoner Hastalık	2HRZE	4HR
Smear pozitif pulmoner tüberküloz		
Ciddi akciğer dışı tüberküloz formları (tüberküloz menenjiti ve orteoartiküler tüberküloz hariç)		
Yüksek HIV prevelansı veya yüksek izoniyazid direnci veya ikisi de olan bölgeler		
Smear pozitif pulmoner tüberküloz	2HRZE	4HR
Smear negatif pulmoner tüberküloz veya ciddi parankimal hastalığı olan/olmayan		
Ciddi akciğer dışı tüberküloz formları (tüberküloz menenjiti ve orteoartiküler tüberküloz hariç)		
Bütün Bölgeler		
Tüberküloz menenjiti ve osteoartiküler tüberküloz	2HRZR	10HR
Çoklu ilaç dirençli tüberküloz	Kişisel Tedavi Planı Yapılır	

*Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların kısaltmaları İzoniyazid (H), Rifampisin (R). Pirazinamid (Z), Etambutol (E), Kısaltmaların başındaki rakamlar ayları temsil etmektedir.

2.8.8. Tedavide kortikosteroidlerin yeri

TB'da şiddetli inflamatuvar yanıtın yol açtığı doku hasarını azaltmak için kortikosteroidler kullanılır. MSS tutulumu, perikardit, plevral veya ağır miliyer hastalık, endobronşiyal TB ve abdominal TB'da başlıcalarıdır. TB menenjitte damar tutulumunda,

inflamasyonu ve kafa içi basıncı azaltarak mortaliteyi ve uzun dönemde nörolojik sekelleri azaltır. Bu amaçla prednizon veya prednizolon 2 mg/kg/gün (günde en fazla 60 mg) olacak şekilde 4-6 hafta verilmeli ve azaltılarak kesilmelidir.[65,77]

2.8.9. Destekleyici tedavi ve takip

Çocuklar tedavi alırken, ilaç yan etkileri, tedaviye uyumları ve tedavinin etkinlikleri açılarından yakından izlenmelidir. Hastalar birer aylık kontrol edilerek sıradaki kontrol süresine kadar gereken ilaçlar verilmelidir. Bunların yanı sıra yeterli beslenmenin önemi de unutulmamalıdır.

Pridoksin eksikliği gelişme ihtimali olan, anne sütü alan sütçocukları, semptomatik HIV enfeksiyonu veya diyetinde yeterli süt ve et ürünleri olmayan çocuk ve adolesanlar hastalara INH tedavileri süresince piridoksin desteği 25-50 mg/gün önerilmektedir.[51,77]

2.8.10. Tüberkülozun kontrolü ve önlenmesi

Hastalığın kontrolü ve önlenmesinde aşılama, LT ve temas olgularında profilaksi uygulanması başlıca önlemlerdir. Özellikle çocukluk çağı TB vakalarının çoğu, enfeksiyondan 2 ile 9 ay arasında bir süre sonra meydana geldiğinden erken müdahale hastalığın önlenmesi için büyük önem teşkil eder ve bu nedenle çocuklar, tüm tüberküloz kontrol programlarının asıl odağını oluşturmalıdır. Ayrıca enfeksiyonun kontrolü ve temas araştırması, TB'nin yayılımının önlenmesine katkı sağlar.[40,65]

2.8.11. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşılaması

Günümüzde tüberküloza karşı üretilen tek aşı olan BCG aşısı olup 1908'de Institut Pasteur'de Calmette ve Guérin tarafından Paris'te *M.bovis* suşunun sığır safra kültür ortamında 231 kez pasajlanarak zayıflatılması sonucu bulunmuştur. Aşı, 1921 yılında ilk kez uygulanmış ve bugüne kadar 4 milyardan fazla kişide kullanılmaya devam etmektedir. Uzun zaman boyunca Pasteur Enstitüsünde üretilmiş ve tüm dünya üzerinde yüzlerce laboratuvara ulaştırılmıştır. Basilin alt kültürleri farklı kültür ortamlarında bu laboratuvarlar tarafından farklılaştırılarak morfolojisi, duyarlılaştırma potansiyelleri ve büyüme özellikleri açısından farklı olan BCG aşıları üretilmiştir.[78]

En doğru uygulama tekniği intradermal yöntem olan BCG'nin farklı dozaj uygulamaları ve aşılama teknikleri de mevcuttur.

Çoklu delme teknikleri kolay ve popüler olsa da sonuçlar intradermal uygulamanın daha başarılı olduğunu göstermektedir. BCG'nin mevcut durumda uygulanan gerçek dozunun

yaklaşık 10^6 kültür edilebilir partikül olmasına karşın lokal komplikasyonları azaltmak maksadı ile yenidoğanlara bu dozun yarısını uygulama eğilimi vardır.[40,78]

Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çok sayıda büyük ölçekli klinik araştırma BCG aşısının akciğer tüberkülozuna karşı koruyuculuğunun %0 ile %80 arasında değişmekte olduğunu göstermektedir.[79] Ülkemizde tüm yaş gruplarında yapılan araştırma sonucu bu oran %72.7 olarak bulumuş, 0-6 yaş gurubunda ise bu aran %85 olarak saptanmıştır.[80] Aşı etkisinde görülen bu değişim uygulamadaki farklılıklar, parazitlerle koenfeksiyon, konağın beslenme özellikleri, çevresel mikobakteriler ile karşılaşma ve *M.tuberculosis* suşları arasındaki genetik farklılıklar gibi birçok faktörden kaynaklanabilir. Genel olarak aşının hastalıktan koruyucu etkisinin %50 dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir. BCG aşısının en büyük etkisi ise küçük çocuklarda TB menenjiti ve miliyer TB'u içeren ağır yaygın formlarının önlenmesidir. Daha önce yapılan çalışmalar aşının koruyucu etkisinin 10 yıl olduğunu göstermiş olsa da yeni çalışmalarda bu sürenin 50-60 yıl olduğu gösterilmiştir.[81]

BCG aşısı primer hastalığa karşı daha iyi koruma sağlamakta olup reaktivasyon ya da reenfeksiyon olarak gelişen hastalıklara karşı koruyuculuğu daha azdır. Yeniden aşılama ile de koruyuculuğun arttığı bulunamamıştır. HIV ile enfekte çocuklarda yaygın BCG hastalık riski nedeniyle BCG aşılaması önerilmemektedir.[78,79]

2.8.12. Yeni aşı çalışmaları

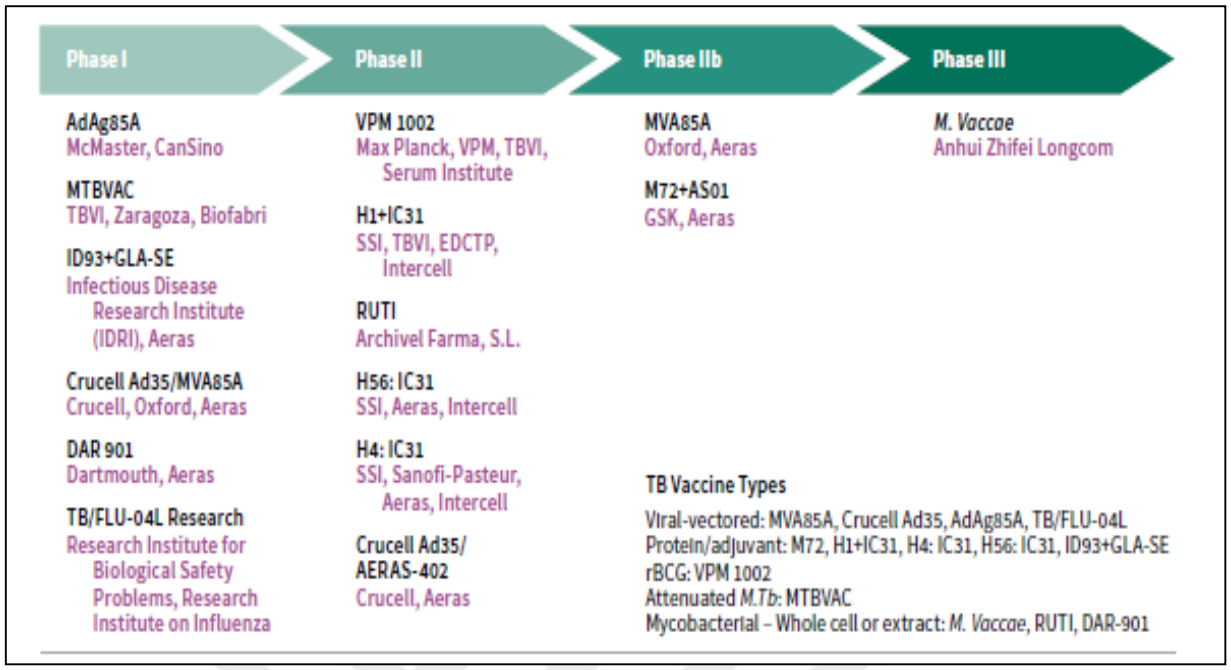
Küresel TB insidansının yavaş düşüşü ve çoklu ilaç dirençli TB büyüyen bir sorun olması sebebi ile yeni ve etkili TB aşılarının geliştirilmesi kritik öneme sahiptir. TB önlenmesi konusunda BCG aşısı çocuklarda şiddetli TB forumlarında (menenjit ve miliyer) koruycu iken, akciğer TB önlemede çok değişken sonuçlar vermektedir.[32]

1990'larda *M.tuberculosis* genom dizisinin tamamlanması ve immünolojik bilgilerimizin artması ile yeni aşı geliştirme konusunda tarihi bir fırsat ele geçmiştir.[32]

Geçtiğimiz on yılda, iki büyük strateji yeni aşılar geliştirmek ve TB önlenmesi için kullanılmaktadır. Yeni bir zayıflatılmış *M.tuberculosis* versiyonu ile mevcut BCG'den daha iyi bir aşı geliştirmeye çalışmaktır.

İkinci strateji uzun dönem koruyuculuk sağlaması açısından "prime boost" stratejisidir. Yenidoğan ve çocuklara yapılan BCG aşısı ardından yapılacak yeni bir aşı ile adolesanlarda ve yetişkinlerde booster doz ile bu etki sağlanacaktır.[32]

2014 ağustos ayı itibari ile geliştirilen aşılar Şekil 2.16'da özetlenmiştir.



Şekil 2.16. TB Aşısı için gelişim süreci.[32]

Çeşitli aday aşılar klinik öncesi çalışmaları umut vaat edici sonuçlar sunmakta ve bir aşı faz 3 aşamasına kadar aşama kaydetmiştir. En az on yıl içerinde daha güvenli ve etkili aşı programının uygulamaya girmesi öngörülmektedir.[32]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda 2008-2013 yılları arasında latent tüberküloz ve tüberküloz hastalığı tanısı ile izlenen 1 – 216 ay arası 236 çocuk hasta alındı. Bu hastalara ait cinsiyet, yaş, tüberküloz temas öyküsü, BCG skar sayısı, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, üç haftadan uzun süren öksürük, tekrarlayan solunum yolu yakınmaları, halsizlik gibi tüberküloza özgü başvuru yakınmaları, aynı evde yaşayan kişi sayısı, pasif içicilik, fizik muayene bulguları ile laboratuvar, radyolojik, mikrobiyolojik veriler ve tedavi verileri hasta dosyalarından incelendi.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (No:2015/488).

3.1. Hasta grupları

Hastalar tanılarına göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup latent tüberküloz enfeksiyonu ve aktif tüberkülozlu hasta ile temas olan olgulardan oluşurken ikinci grup tüberküloz hastalığı olan olgulardan oluştu. Her iki gruptaki olguların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar verileri ve tedavileri ayrı olarak değerlendirildi.

Latent tüberküloz tanısı izole TDT pozitifliğine göre konuldu. TDT pozitifliği, Sağlık Bakanlığı VSDB'nin Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı'nda yer aldığı şekilde risk faktörü olmayan ve BCG skarı olanlarda ≥15 mm, BCG skarı olmayanlarda >10 mm, risk faktörü olanlarda >5 mm olarak kabul edildi.

TB hastalığı tanısı, kültürde etkenin saptanması ve/veya histopatolojik bulgular, klinik ve radyolojik bulgu varlığına dayanılarak konuldu.[49]

3.2. Olgu tanımları

Nüks olgu; Daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden ARB pozitifliği, klinik ve radyolojik bulgu gelişmesi olarak belirlendi.

Hastalığın tutulum yeri akciğer, akciğer dışı ve hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum olarak sınıflandırıldı.

Akciğer tüberkülozu: Akciğer parankiminde tutulum varlığı olarak belirlendi.

Akciğer dışı tüberkülozu: Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterilebilen ya da klinik, radyolojik ve histolojik klinik bulgu varlığı olarak belirlendi.

Akciğer dışı tüberkülozu; lenfadenit, kemik, deri, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve periton, göz, genitoüriner sitem ve miliyer olarak sınıflandırıldı.

Miliyer tüberküloz; akciğer ve akciğer dışı tutulumun beraber görülmesi olarak kaydedildi.[49]

3.3. Radyolojik değerlendirme

Tüm olguların başlangıç ve tedavi sonu radyolojik görüntülemeleri çocuk radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Akciğer tüberkülozu PA akciğer grafi ve toraks BT tetkikleri; parankimal konsolidasyon, atelektazi, lenfadenopati, plevral efüzyon ve miliyer hastalık açısından değerlendirildi. Akciğer dışı tüberküloz olgularında ise enfeksiyon yerine göre tüberküloza özgü radyolojik bulgular açısından tarandı.

3.4. Mikrobiyolojik değerlendirme

Olgularda TDT ve IGRA testi ile tüberküloz basili maruziyeti araştırıldı. Mikrobiyolojik tetkikler için balgam, açlık mide suyu, bronkoalveoler lavaj sıvısı, balgam indüksiyonu ile elde edilen materyal örnekleri kullanıldı. Direkt yaymada ARB bakılması ve kültür çalışıldı. Kültür için Löwenstein-Jensen besiyeri ve BACTEC-Middle-Brook testi kullanıldı.[60]

3.5. Tedavi ve klinik izlem

Latent tüberküloz ve temas tedavisinde istisna bir durum olmadıkça 6 ay INH kullanıldı. Genel olarak tedavi, komplike olmayan akciğer tüberkülozu başlangıçta 2 ay HRZ, 4 ay HR, balgam yayması pozitif veya kaviter akciğer tüberkülozunda 2 ay HRZE (S), 4-7 ay arasında HR devam edildi. Menenjit, miliyer, kemik TB'de; 2 ay HRZE(S), 7-10 ay HR olarak tedavi edildiç Ancak gerekli durumlarda direnç ve yan etki gibi nedenlere bağlı olarak tedavi değişikliği yapıldı. Hastalara aylık olarak poliklinik takibi yapılmış tedaviye uyum, yan etki ve tedavi yanıtı açısından izlenmişti.[49,60]

3.6. İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) istatistik programı (21. versiyon, Chicago) kullanıldı. Kalitatif ölçümler sayı ve yüzde olarak, kantitatif ölçümler ise ortalama ± standart sapma (gerektiğinde ortanca, alt ve üst sınırlar belirtilerek) olarak verildi. Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Fisher's Exact test, Mann-Whitney testi, Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Testlerde $p< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

TB enfeksiyonun ve hastalığının araştırıldığı 236 çocuğun 96'sı (%40,7) kız, 140'ı (%59,3) erkekti (Grafik 4.1).



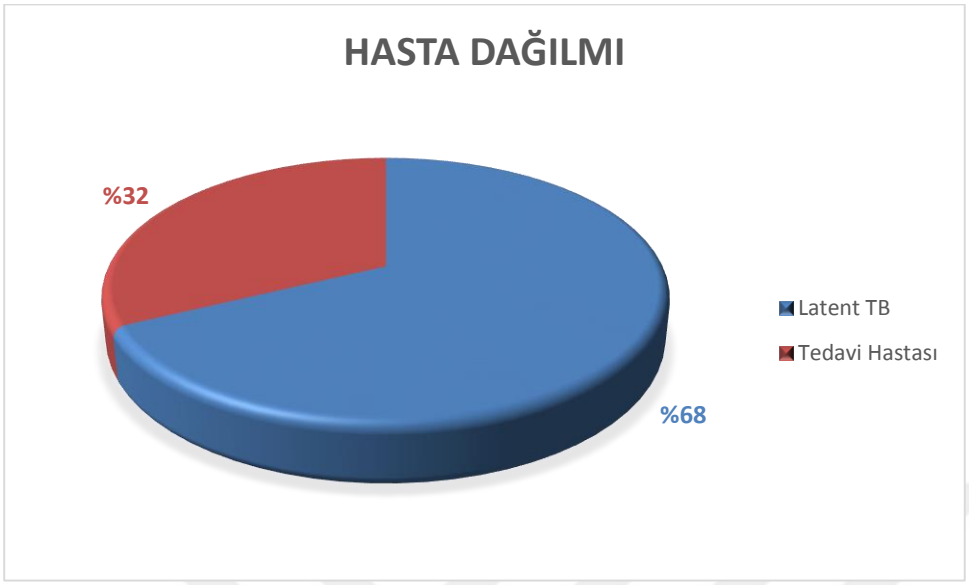
Grafik 4.1. Olguların cinsiyet dağılımı

Yaş dağılımları ise sütçocuğu (0-12 ay) %8,5, okul öncesi çocuğu (13-60 ay) %27,5, okul çocuğu (61ay-120 ay) %31,6 ve adolesan (121-216 ay) %32,2 olarak saptandı. Olguların yaş ortalaması 7.8 ± 4,9 yıldı. (ortanca değer 7,2 yıl; aralık 1-216 ay) (Grafik 4.2).



Grafik 4.2. Olguların yaş dağılımı

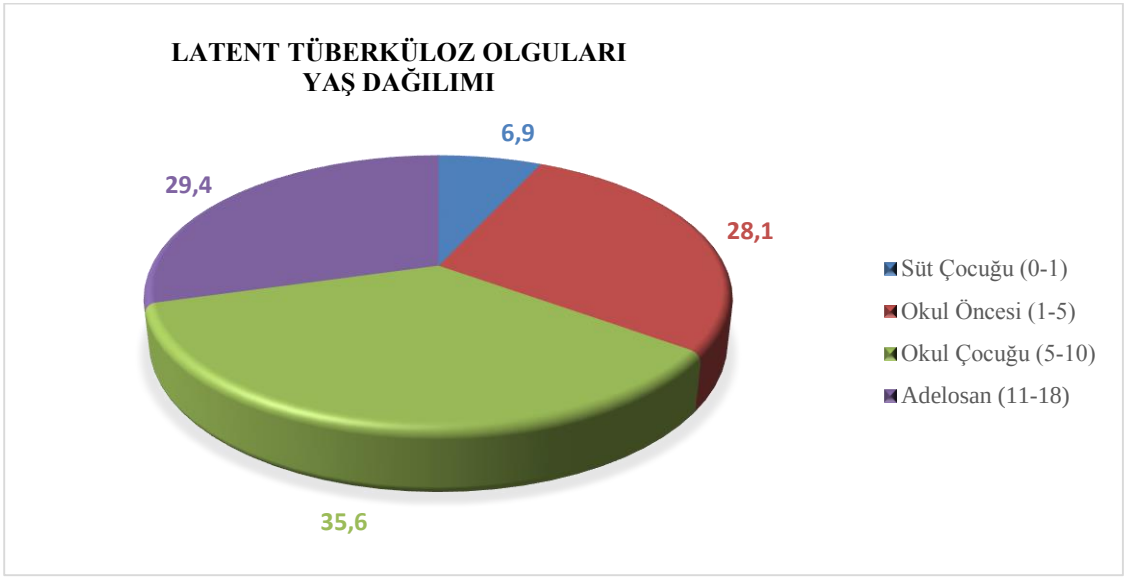
Olgular 160 latent tüberküloz (%67,8) ve 76 tüberküloz hastası (%32,2) olarak iki gruba gruba ayrıldı (Grafik 4.3).



Grafik 4.3. Olguların klinik dağılımları

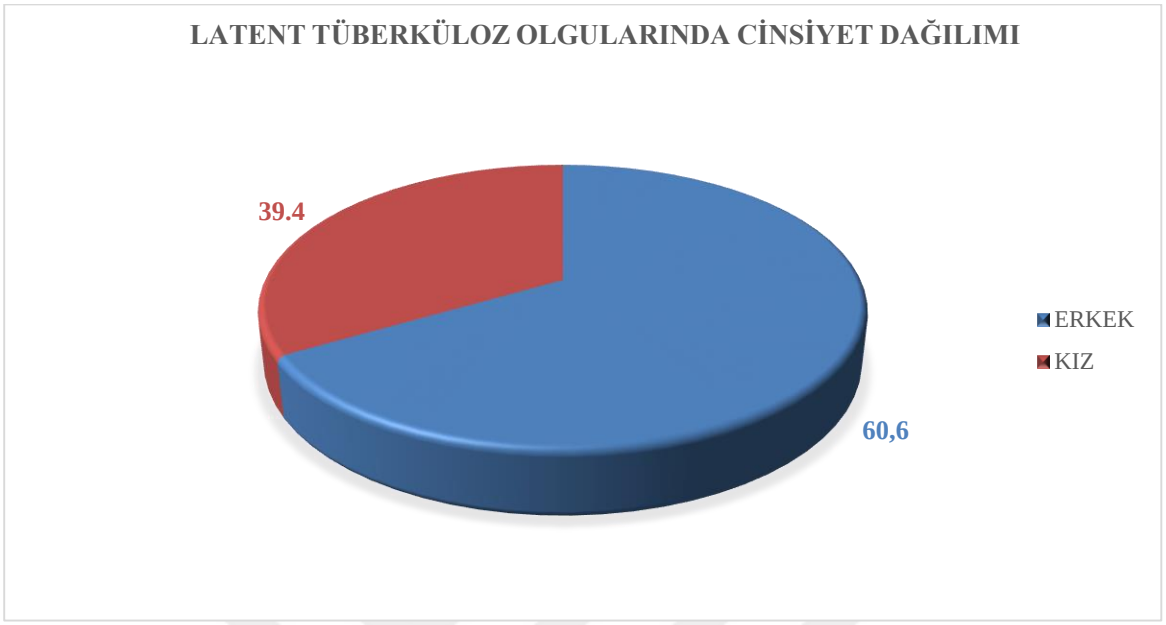
4.1. Latent Tüberküloz Olguları

Latent tüberküloz (LT) olan 160 olgunun 11'i sütçocuğu (%6,9), 45'i okul öncesi çocuğu (%28,1), 57'si okul çocuğu (%35,6), 47'si adolesan (%29,44) idi. Olguların yaş ortalaması 7,8 ± 4,8 yıldı. (ortanca 7 yıl; aralık 1-216 ay) (Grafik 4.).



Grafik 4.4. Latent TB olgularının yaş dağılımı

LT olgularının cinsiyet dağılımı 63'ü kız (%39,4) ve 97'si erkek (%60,6) idi (Grafik 4.5). Olguların ortalama evde yaşayan kişi sayısı 4,43 ± 1,29 idi (ortanca 4 ay; aralık 2-14).



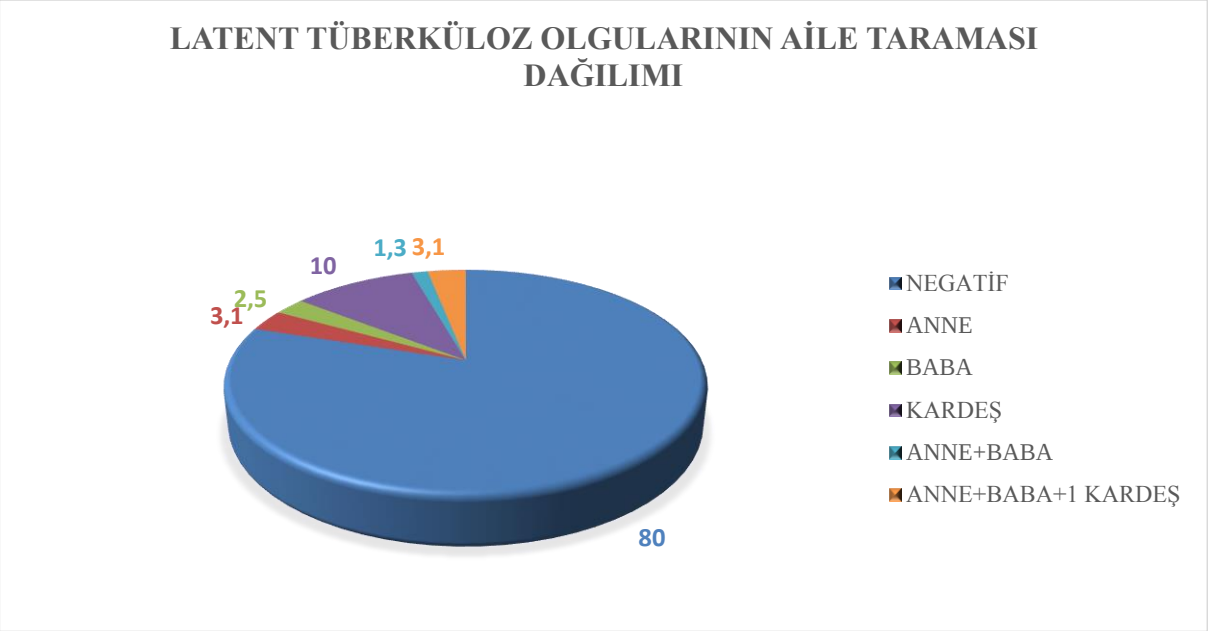
Grafik 4.5. Latent tüberküloz olgularında cinsiyet dağılımı

Olguların başvuru yakınmaları 72'sinde öksürük (%45), 14'ünde ateş gece terlemesi (%8,8), 1'inde büyüme geriliği (%0,6), 3'ünde boyunda şişlik (%1,9), 1'inde kilo kaybı (%0,6) iken 69 (%43,1) olgu asemptomatikti (Grafik 4.6).



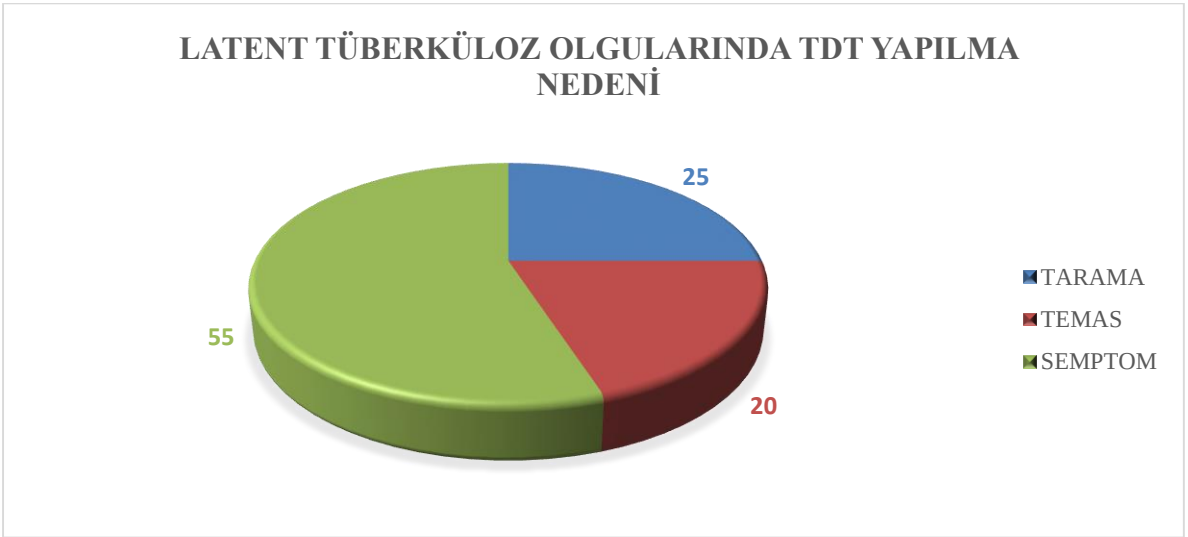
Grafik 4.6. Latent Tüberküloz Olgularında başvuru yakınmalarının dağılımı

Vakaların 128'inde (%80) aile taraması negatifti. Aile taramasında 5 olgunun annesi (%3,1), 4 (%2,5) olgunun babası, 16 olgunun kardeşi (%10), 2 (%1,3) olgunun anne ve babası, 5 (%3,1) olgunun ise hem anne-baba, hem de kardeşi pozitif olarak saptandı. Aile taramasında pozitiflik saptanan olguların %50'si kardeşleriydi (Grafik 4.7).



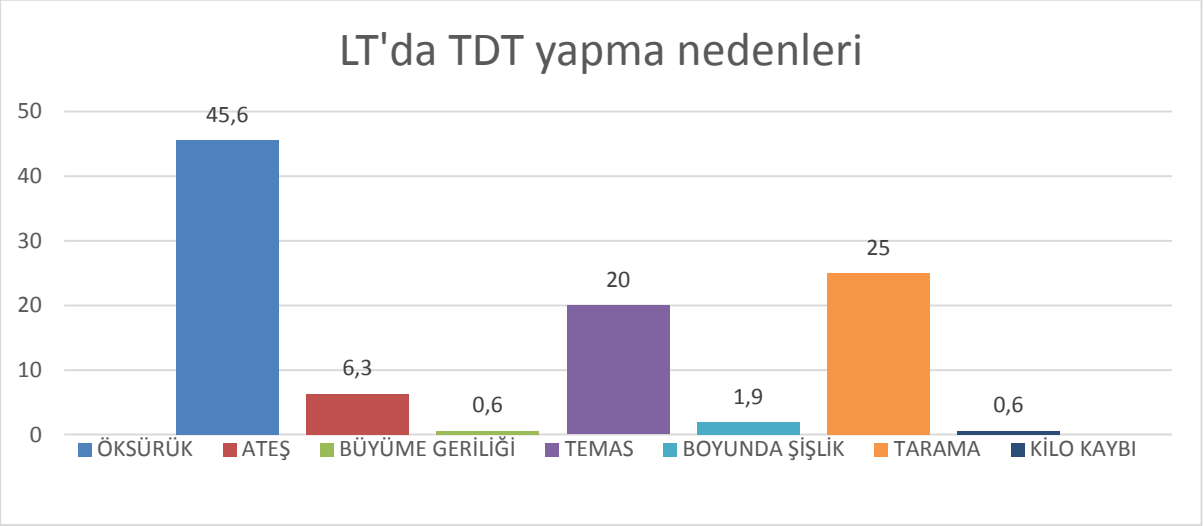
Grafik 4.7. Latent Tüberküloz olgularında aile taraması dağılımı

Aile taramasında 38 olguda (%23,7) TDT pozitif saptanmış olup 9 (%5,4) olguda anne, 9 (%5,4) olguda baba, 5 (%3) olguda kardeş, 1 (%0,6) olguda anne ve baba, 14 (%8,4) olguda ise ikinci derece akrabalardı.



Grafik 4.8. Latent Tüberküloz olgularında TDT yapılma nedeni

Olgulara TDT yapılma nedenleri ise; 73'ünde öksürük (%45,6), 32'sinde (%20) temas, 10'unda ateş-gece terlemesi (%6,3), 1'inde (%0,6) büyüme geriliği, 3'ünde (%1,9) boyunda şişlik, 1'inde (%0.6) kilo kaybıydı. Geriye kalan 40 (%25) olgu asemptomatik olup tarama esnasında saptanmıştı (Grafik 4.8 ve 4.9).



Grafik 4.9. LT'de TDT yapılma nedenleri

4.1.1. Latent tüberküloz olgularının değerlendirilmesi

LT olgularının %29.4'ünde atopi/astım, %3.1'inde büyüme gelişme geriliği, %50'sinde sık hastalanma öyküsü, %30.6'sında sigara maruziyeti ve %46.3'ünde kronik hastalık mevcuttu. (Tablo 4.1)

LT ve hasta olgular arasında cinsiyet, yaş, BCG skar sayısı, aynı evde yaşayan toplam kişi sayısı, evde sigara içen kişi varlığı arasında istatiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Tablo 4.1. LT olgularının değerlendirilmesi.

Özellikler	**Sayı (%)**
Atopi/Astım varlığı	47 (29,4)
Sık hastalanma öyküsü	80 (50)
Ailede atopi varlığı	14 (8,8)
Büyüme geriliği	5 (3,1)
Kronik hastalık varlığı	74 (46,3)
İmmün yetersizlik varlığı	16(10)
Sigara maruziyeti	49 (30,6)
Tüberküloz temas	37 (23,1)
PDD pozitifliği	147 (91,9)
IGRA pozitifliği	31 (19,4)
BCG skar varlığı	151 (94,4)

LT olguların akciğer grafilerinde; 9'unda (%5,6) hiler dolgunluk, 1'inde (%0,6) konsolidasyon ve 1'inde (%0,6) peribronşiyal infiltrasyon saptandı. Bu 11 olgunun toraks BT'sinde ise özellik saptanmadı.

TDT pozitifliği 147 (%91,9) vakada olup ortalama TDT değeri 16,61±3,97 mm idi (ortanca 16; aralık 0-25 mm). IGRA pozitifliği ise 31 (%19,4) olguda varken 1 olguda belirsizdi. TDT sonuçları IGRA testi ile karşılaştırıldığında PPD negatif olan hastalarda IGRA pozitifliği (%53,8) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. IGRA nın PPD'ye göre pozitif prediktif değeri %77,5 ve negatif prediktif değeri %4,7 idi. (p: 0,005) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Latent Tüberküloz olgularında TDT-IGRA testi sonuçlarının karşılaştırılması:

		IGRA (sayı, %)			Toplam
		Negatif	Pozitif	Belirsiz	
TDT (sayı)	Negatif	6 (%4,7)	7 (%22,5)	0	13
	Pozitif	122 (%95,3)	24 (%77,5)	1	147
Toplam		128	31	1	160

*p: 0,005

İzlemimizde 148 (% 92,5) olguya altı ay, 8 (%5) olguya altta yatan hastalık veya immünsüpresyon durumu süresince, 1 (%0,6) olguya ise 9 ay INH verildi. Akut dissemine ensefalomiyelit tanısı olan bir olgunun yüksek doz steroid tedavi alması sebebi ile profilaksi süresi 9 aya uzatıldı. INH profilaksisi devam eden 8 olgunun 3'ünde (%1,9) üveit, 2'sinde (%1,2) inflamatuvar bağırsak hastalığı olup immünsüpresif tedavi almaktaydı. Geri kalan 3 olguda ise primer immün yetersizlik saptanmış olup 1'i (%0,6) kronik granülomatoz hastalık (TDT 16 mm), 1'i (%0,6) ağır kombine immün yetersizlik (TDT 5 mm) ve 1'i (%0,6) inkomplet Di-George Sendromu (TDT 17 mm) tanısı almıştı. Nakil sonrası ağır kombine immün yetersizlik ve kronik granülomatoz hastalık olgularının profilaksileri kesildi.

Olguların 3'ünün (%1,9) tedavisinde RIF kullanılması gerekti. Bu olgulardan birinin indeks vakasının (amca) akciğer TB tanısı olup balgam kültüründe INH dirençli üremesi saptanması sebebiyle RIF profilaksisi kullanıldı. Diğer olgularda ise INH tedavisi sonrası döküntü gelişmesi ve karaciğer enzimlerinde yükselme saptanması üzerine profilaksi altı aya tamamlanacak şekilde RIF ile devam edildi (Tablo 4.3). INH sonrası ilaç yan etkisi görülme oranı %1.25 olarak saptandı.

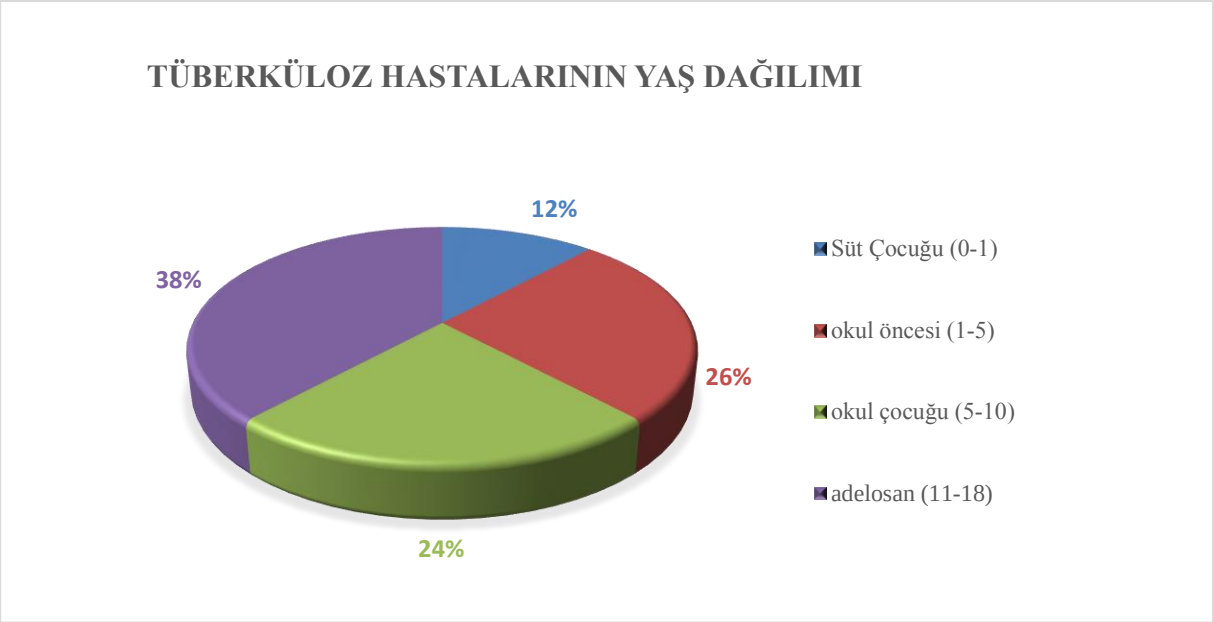
Tablo 4.3. Latent tüberküloz olgularının tedavisi.

İlaç /Tedavi süresi	**Sayı (%)**
INH /6 ay	148 (92,5)
RIF /6 ay	3 (1,9)
INH /9 ay	1 (0,6)
INH / Altta yatan durum süresince	8 (5)

LT olgularının ortalama takip süresi 18,81 ± 11 aydı (ortanca 18, aralık 6-83 ay).

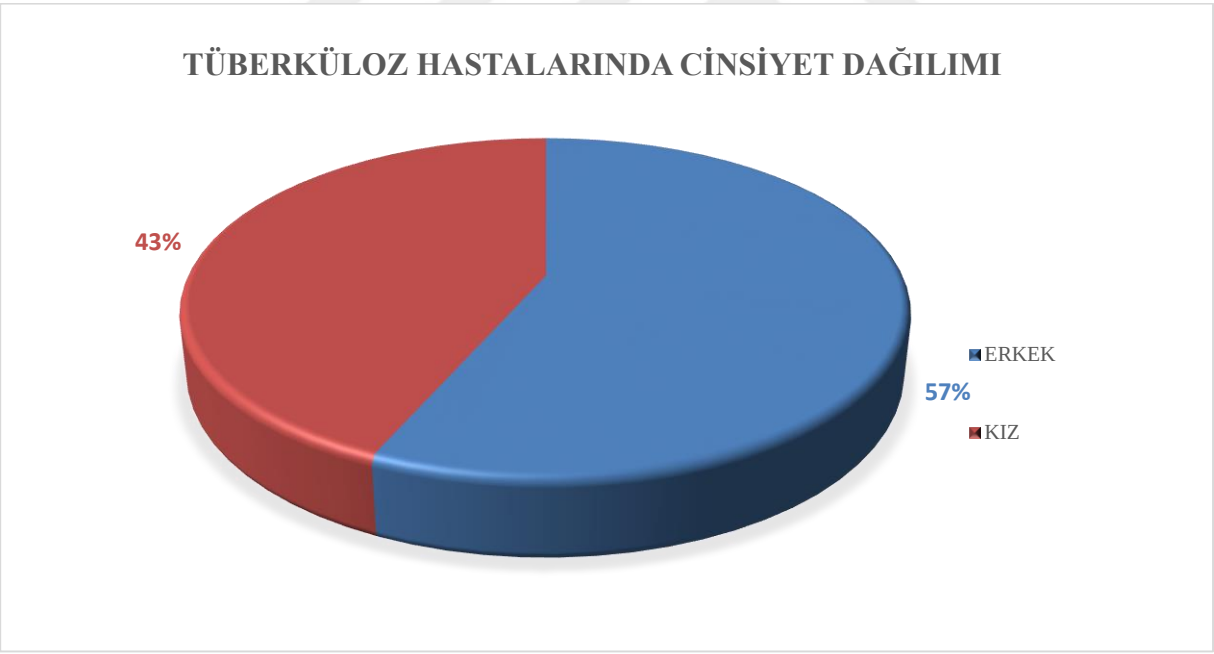
4.2. Tüberküloz hastalığı olguları

76 tüberküloz olgusunun 9'u (%11,8) sütçocuğu, 20'si (%26,3) okul öncesi çocuğu, 18'i (%23,7) okul çocuğu, 29'u (38,2) adolesan idi. Hasta olguların yaş ortalaması 8 ± 0,6 aydı (ortanca 8; aralık 5-213 ay) (Grafik 4.10).



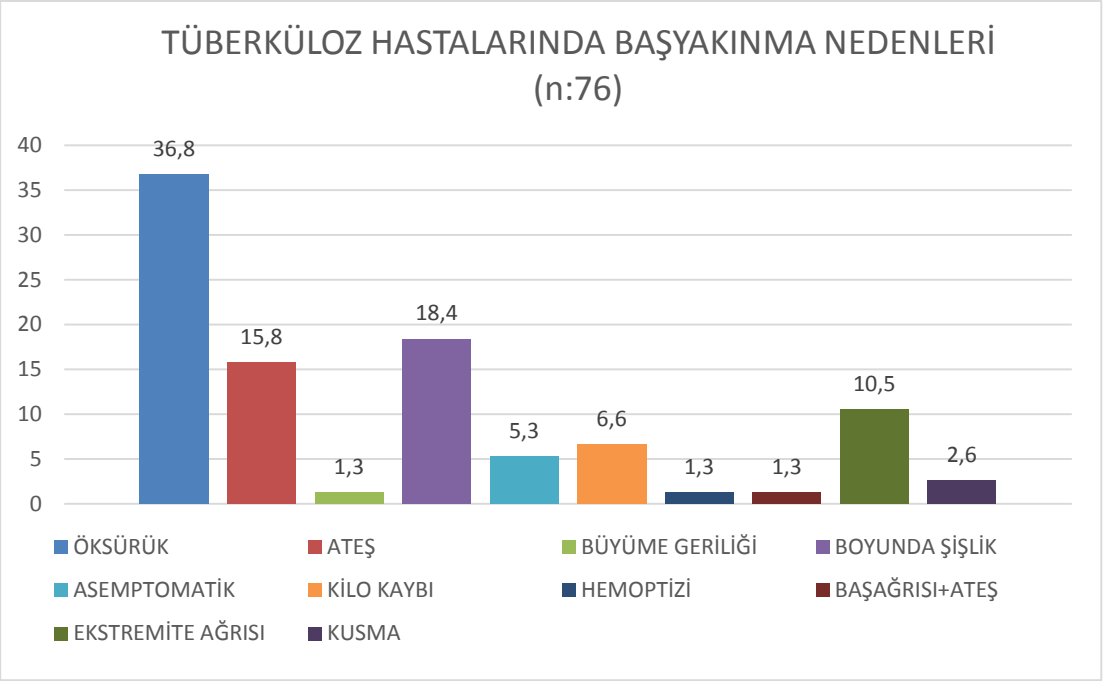
Grafik 4.10. Tüberküloz hastalarının yaş dağılımı.

Tüberküloz olgularının cinsiyet dağılımı 33 (%43,3) kız ve 43 (%56,6) erkek idi (Grafik 4.11). Olguların ortalama evde yaşayan kişi sayısı 4,34 ± 1,77 idi (ortanca 4; aralık 2-11).



Grafik 4.11. Tüberküloz hastalarında cinsiyet dağılımı

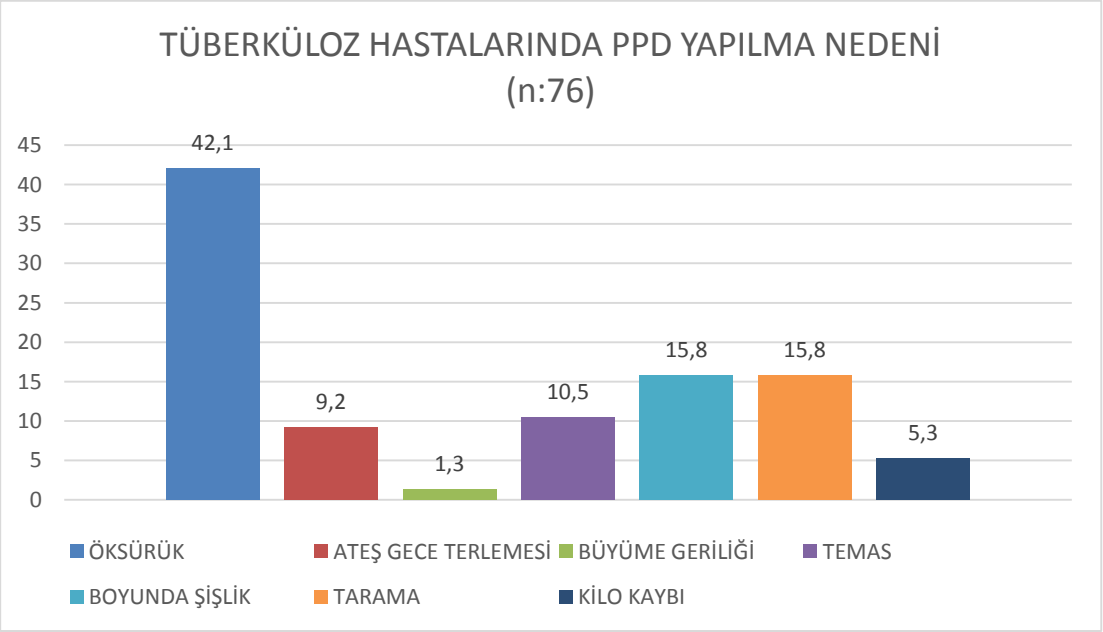
Olguların başvuru yakınmalarının 28'i (%36,8) öksürük, 14'ü (%18,4) boyunda şişlik, 12'si (%15,8) ateş ve gece terlemesi, 8'i (%6,6) ekstremitede ağrı ve/veya hareket kısıtlılığı veya sırt ağrısı, 5'i (%6,6) kilo kaybı, 2'si (%2,6) kusma, 1'i (%1,3) hemoptizi, 1'i (%1,3) büyüme geriliği, 1'i (%1,3) başağrısı ve 4'ü (%5,3) asemptomatik idi (Grafik 4.12).



Grafik 4.12. Tüberküloz hastalarında baş yakınma nedenleri

Olguların 66'sında (%86,8) aile taraması negatifti. Bir (%1,3) olgunun annesi, 1 (%1,3) olgunun babası, 7 (%8,9) olgunun kardeşi, 1 (%1,3) olgunun anne ve babası aile taramasında pozitif saptandı.

Olgulara PPD yapılma nedenleri ise 32'sinde (%42,1) öksürük, 12'sinde (%15,8) boyunda şişlik, 8'inde (%10,5) temas, 7'sinde (%9,2) ateş ve gece terlemesi, 4'ünde (%5,3) kilo kaybı ve 12'sinde (%15,8) taramaydı (Grafik (Grafik 4.13).



Grafik 4.13. Tüberküloz hastalarında PPD yapılma nedeni.

Olguların hikâye ve tetkikleri sonucu 24'ünde (%31,6) TB'lu olgu ile temas saptandı. Bu temas vakalarının 14'ünde (%18,2) birinci derece akraba ve 10'unda (%13,2) ikinci derece akraba idi. Tüberküloz hastalarının başvuru bulguları Tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Tüberküloz hastalarının bulguları

Özellikler	**Sayı (%)**
Atopi/Astım varlığı	10 (13,2)
Sık hastalanma varlığı	19 (25)
Büyüme geriliği	6 (7,9)
Kronik hastalık varlığı	18 (23,7)
İmmün yetersizlik varlığı	5 (6,6)
Sigara maruziyeti	13 (17,1)
Tüberküloz teması	24 (31,6)
PPD pozitifliği	54 (71,1)
IGRA pozitifliği	41 (53,9)
BCG skar varlığı	74 (97,4)
Kültür pozitifliği	14 (18,4)
ARB pozitifliği	9 (11,8)

Tüberküloz olgularının ortalama TDT değeri 15,68 ± 0,66 mm idi (ortanca 17; aralık 0-35 mm). Hastaların 54'ünde TDT, 41'inde IGRA testi, 64'ünde (%84,2) IGRA testi veya TDT pozitifliği saptandı. TDT ile IGRA testi pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,34) (Tablo 4.5).IGRA testi TDT'ne göre pozitif prediktif değer %78,1 negatif prediktif değer %37,5 saptandı.

Tablo 4.5. Tüberküloz hastalarında TDT-IGRA testi sonuçlarının karşılaştırılması

		IGRA (sayı, %)			Toplam
		Negatif	Pozitif	Belirsiz	
PPD (sayı)	Negatif	12 (%37,5)	9 (%21,9)	1 (%33,3)	22
	Pozitif	20 (%62,5)	32 (%78,1)	2 (%66,7)	54
Toplam		32	41	3	76

Tüberküloz hastalığı olan olguların laboratuvar verileri latent tüberküloz olguları ile karşılaştırıldığında hastaların CRP (p <0,001) ve sedimantasyon hızı (p <0,001) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. TB olgularının laboratuvar verileri

Ortalama ± SD (aralık)	**Hastalık**	**Latent**	p
Lökosit $10^3/\mu L$	7592 ± 290 (3470-16600)	8061 ±2516 (3000-20000)	0,18
Lenfosit$10^3/\mu L$	3725 ± 322 (1000-24000)	3765±1621 (1180-12000)	0,091
Nötrofil $10^3/\mu L$	3796±218 (1070-9600)	3602±1926(700-16800)	0,47
Hemoglobin g/dL	11,6 ± 0,17 (7,8-14,6)	12,3 ±1,28 (7-16,3)	0,16
Hematokrit %	35±0,61 (20-47)	36,66±3,69 (21-46,8)	0,19
MCV fL	77,14±0,72 (63-95)	80,08±5,05 (63-91)	**0,001**
CRP mg/L	25,9±4,65 (0.1-226)	6,07 ±3,35 (0,1-47)	**<0,001**
ESR mm/saat	48,9 ±3,8 (3-159)	18,6±12,14 (3-114)	**<0.001**

MCV; Ortalama eritrosit hacmi, CRP; C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

4.2.1. Radyolojik bulgular

Olguların 75'ine (%98,7) toraks BT, 19'una (%25) boyun ultrasonografisi, 7'sine (%9,2) kemik dokuya yönelik MR, 6'sına (%7,9) kraniyal MR, 6'sına (%7,9) batın BT, 1'ine (%1,3) vertebra BT çekildi. Bir olguya (%1,3) bronkoskopi yapılmıştı.

Akciğer tutulumu olan 50 (%65,8) tüberküloz olgusunun akciğer grafileri değerlendirildiğinde 15 (%30) olguda hiler lenfadenopati, 7 (%14) olguda miliyer görünüm, 4 (%8) olguda peribronşiyal infilrasyon, 4 (%8) olguda parenkim lezyonu, 1 (%2) olguda kavern mevcuttu.Ondokuz (%38) olgunun akciğer grafisinde tüberküloza özgü görüntü saptanmamıştı ancak BT bulguları ile kanıtlanmıştı.

Buna karşın toraks BT bulgularında; 9'unda (%18) lenfadenopati-granülom, 9'unda (%18) kalsifikasyon-lenfadenopati, 7'sinde (%14) lenfadenopati, 6'sında (%12) lenfadenopati-konsolidasyon, 7'sinde (%14) miliyer görünüm, 3'ünde (%9) konsolidasyon, 3'ünde (%9) endobronşiyal tutulum, 2'sinde (%4) kalsifikasyon, 2'sinde (%4) konsolidasyon-bronşektazi, 1'inde (%2) lenfadenopati-bronşektazi ve 1'inde (2) granülom-kavern saptandı.

Akciğer grafisi ile toraks BT bulgularının varlığı karşılaştırıldığında toraks BT bulgusu olup akciğer grafisi normal olan 19 (%38) hasta saptanmıştı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Akciğer tutulumu olan 50 tüberküloz olgusunun radyolojik bulguları

Radyolojik Bulgular	Sayı (%)
Lenfadenopati-granülom	9 (18)
Kalsifikasyon-lenfadenopati	9 (18)
Hiler lenfadenopati	7 (14)
Miliyer görünüm	7 (14)
Lenfadenopati-konsolidasyon	6 (12)
Konsolidasyon	3 (6)
Endobronşiyal tutulum	3 (6)
Kalsifikasyon	2 (4)
Konsolidasyon-bronşektazi	2 (4)
Lenfadenopati-bronşektazi	1 (2)
Granülom-kavern	1 (2)

4.2.2. Mikrobiyolojik değerlendirme

Olguların 41'inden (%53,9) ARB ve kültür gönderilmişti. Örneklerin 18'i (%23,7) biyopsi, 8'i (%10,5) balgam, 7'si (%9,2) AMS, 6'sı (%7,9) BOS, 1'i (%1,3) plevral sıvı ve 1'i de (%1,3) idrar idi.

Olguların 9'unda (%21) ARB ve 14'ünde (%34,1) ise kültür pozitifliği saptandı. En çok ARB pozitifliği balgam ve biyopsi örneklerinde saptanırken (Tablo 4.8) kültür pozitifliği %10,5 oranında biyopsi örneğindeydi. Toplam TB olguların kültür pozitifliği %18,4 idi.

Tablo 4.8. Tüberküloz hastalarının mikrobiyolojik verileri

Örnek	ARB pozitifliği sayısı (%)	Kültür pozitifliği sayısı (%)
Balgam	3 (3,9)	3 (3,9)
AMS	1 (1,3)	1 (1,3)
BOS	2 (2,6)	2 (2,6)
Biyopsi	3 (3,9)	8 (10,5)

Kültür pozitifliği 8 (%10,5) olguda lenf nodu TB, 4 olguda (%5,2) akciğer TB ve 2 olguda (%2,6) merkezi sinir sistemi TB saptanmıştı. Akciğer dışı TB olgularında kültür üremesi oranı %40 ve akciğer TB olgularında kültür üremesi oranı %25 saptanmıştır.

Kültür sonuçlarına göre 2 (%2,6) olguda INH direnci, 1 (%1,3) olguda RIF direnci, 1 (%1,3) olguda STR direnci, 1 (%1,3) olguda RIF-STR direnci ve 1 (%1,3) olguda çoklu ilaç direnci (ETM-INH-RIF-STR) saptandı.

Çalışmamızda altta yatan hastalık varlığı araştırıldığında 1 (%1,3) olguda HIV, bir olguda (%1,3) ağır kombine immün yetersizlik, 1 olguda (%1,3), kronik granülomatöz hastalık ve 1 (%1,3) olguda IL-12 reseptör eksikliği mevcuttu.

4.2.3. Hastaların tutulum yerleri

Akciğer tüberkülozu hastaların 34'ünde (%44,7) görülürken 42 olguda ise akciğer dışı tüberküloz mevcuttu.

Hastaların 50'sinde (%65,7) akciğer tutulumu saptandı. Bu hastaların 34'ü (%44,7) izole akciğer TB olup özellikle 2'sinde miliyer, 3'ünde endobronşiyal tutulum dikkate değerdi. Hastaların geri kalan 6'sında (%7,9) akciğer-lenf nodu, 2'sinde (%2,6) akciğer-kemik, 1'inde (%1,3) akciğer-periton, 1'inde (%1,3) akciğer-surrenal ve 1'inde (%1,3) akciğer-meninks tutulumu mevcuttu.

Akciğer dışı tüberküloz olan 42 olgudan 26'sında (%33,8) izole organ tutulumu olup, bunların 2'si (%2,6) merkezi sinir sistemi, 12'si (%15,8) lenf nodu, 7'si (%9,2) kemik, 5'i (%6,6) abdominal tüberkülozdu. Kemik TB olgularının 3'ü vertebra tutulumuydu.

Miliyer tüberküloz olan 7 hastanın 2'sinde (%2,6) sadece akciğer tutulurken 2'sinde (%2,6) meninks, 1'inde (%1,3) meninks ve göz, 1'inde (%1,3) periton, 1'inde (%1,3) lenf nodu tutulum birlikteliği mevcuttu.

Olguların 8'inde (%10,4) abdominal tutulum saptanmış olup 2'sinde (%2,6) barsak tutulumu, 2'sinde (%2,6) periton tutulumu, 1'inde (%1,3) sürrenal tutulumu ve 1'inde (%1,3) ise hem gastrointestinal sistem hem de periton tutulumu mevcuttu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tüberküloz hastalığı olan 76 olgunun organ tutulumu

Organ tutulumları	Sayı (%)
Akciğer	34 (%44,7)
Akciğer-kemik	2 (%2,6)
Akciğer-lenf nodu	6 (%7,9)
Akciğer-periton	1 (%1,3)
Akciğer-meninks	1 (%1,3)
Akciğer-sürrenal	1 (%1,3)
Miliyer-meninks	2 (%2,6)
Miliyer-meninks-göz	1 (%1,3)
Miliyer-periton	1 (%1,3)
Miliyer-lenf nodu	1 (%1,3)
Periton	2 (%2,6)
Periton-gastrointestinal sistem	1 (%1,3)
Gastrointestinal sistem	2 (%2,6)
Kemik	7 (%9,2)
Lenf nodu	12 (%15,8)
Meninks	2 (%2,6)

4.2.4. Hastaların tedavileri

Olguların 17'si (%22,4) 6 ay, 17'si (%22,4) 9 ay, 19'u (%25) 12 ay, 5'i (%6,6) 15 ay, 9'u (%11,8) 18 ay, 4'ü (%5,5) 24 ay tedavi aldı. Olguların ortalama tedavi süreleri 11,49 ± 4,91 (ortanca 12; aralık 6-24 ay) aydı.

İzlemimizde 46 (%60,5) olguya 3'lü anti TB tedavi verildi. Olguların 3'lü anti TB tedavi süresi ortanca değeri 9 aydı (aralık 6-18). Otuz (%39,5) olguya 4'lü anti TB tedavi verildi. Bu olgularının tedavi süresi ortanca değeri 13,5 aydı (aralık 9-24). Olguların 5'i (%6,6) tedavi devam ederken takiplerine gelmedi. Ayrıca 4 (%5,3) olgu tedavi süresini tamamlandıktan sonra kontrol için başvurmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tüberküloz hastalığı olan 76 olguda kullanılan ilaçlar

İlaçlar	Sayı (%)
INH+RIF+PRZ	43 (56,6)
INH+RIF+PRZ+ETM	20 (26,3)
INH+RIF+PRZ+STR	9 (11,8)
INH+RIF+ETM	3 (3,9)
INH+RIF+STR+PAS	1 (1,3)

Olguların tedavileri incelendiğinde altı olguda (%7.9) ilaç direnci saptanmıştı. İki (%2,6) olguda INH direnci mevcuttu. Bu olgulardan ilki lenf nodu TB olup biyopsi örneği kültüründe INH direnci mevcuttu. Bu olgunun tedavisi 2 ay INH+RIF+PRZ+ETM ve sonrasında 10 ay INH+RIF olarak düzenlenmiş ve toplam tedavi süresi 12 aya tamamlanmıştı. İkinci olgu akciğer ve lenf nodu TB olup yine lenf nodu biyopsi örneği kültürde INH direnci saptanmıştı. Tedavi olarak bu olguya INH+RIF+PRZ+ STR başlanmış, ancak STR ile anaflaksi gelişmesi üzerine STR kesilerek PAS başlanmıştı. İki ay bu şekilde tedavi sonunda INH+ RIF geçilerek tedavi toplam 12 aya tamamlanmıştı.

RIF direnci kemik TB olan bir (%1,3) olguda saptanmış ve biyopsi örneği kültüründe gösterilmişti. Tedavisi INH+RIF+PRZ+ETM şeklinde başlanmış, 2.ayında tedaviye INH+RIF+PRZ olarak devam edilmiş ve 18 aya tamamlanmıştı.

Akciğer TB tanısı olan bir (%1,3) olguda balgam örneğinde STR direnci belirlenmişti. Tedavisi 2 ay INH+RIF+PRZ+ETM olarak başlanmış ve tedavisi INH+RIF olarak 9 aya tamamlanmıştı.

Kemik TB olan başka bir hastada biyopsi örneği kültüründe STR+RIF direnci saptanmıştı. Tedavisi 2 ay INH+RIF+PRZ+ETM şeklinde başlanmış, INH+RIF+ETM olarak 6. aya kadar devam edilmiş ve sonrasında INH+RIF geçilerek 18 aya tamamlanmıştı.

Son dirençli üreme saptanan olguda çoklu ilaç direnci olup bunlar INH+RIF+ETM+STR idi. Hastaya lenf nodu TB tanısıyla INH+RIF+PRZ tedavisi başlanmıştı. Tedavinin 2. ayında kültür sonucunda çoklu ilaç direnci saptanmış ancak hastada klinik olarak tedaviye tam yanıt alınması üzerine *in vitro* direnç olarak kabul edilmişti. Hastanın tedavisi INH+RIF olarak devam edilmiş ve 12 aya tamamlanmıştı.

Hastaların ilaç yan etkileri değerlendirildiğinde 7 (%9,2) olguda istenmeyen etki saptanmıştı. Dört olguda (INH+RIF+PRZ tedavisi altında) karaciğer enzim yüksekliği gelişmişti. İlaçların dozları yarıya azaltılıp karaciğer enzimleri normale döndükten sonra tekrar tam doz geçilmiş ve ilaç kesmeye gerek duyulmamıştı. Olguların üçünde (%3,9) tedavi rejiminde değişiklik yapılması gerekmiştir. İki olguda streptomisine bağlı yan etki meydana gelmiş olup ilk olguda anafilaksi gelişti; diğer olguda ise parestezi ortaya çıktı ve bu yüzden iki olguda da ilaç kesilmişti. Bir olguda ise ETM'e bağlı polinörit gelişmiş ve ilaç kesilmişti.

Son durum

Hastaların tedavi sonu değerlendirme ve takipleri göz önüne alındığında 67 (%88,1) olgu tamamen iyileşirken ve 9 (%11,8) olgu ise tedavi ve takibi bıraktığından değerlendirilemedi. İki olguda relaps sonrası tedavi edildi. Ortalama takip süreleri 24,21 ± 11,61 aydı (ortanca 24; aralık 1-72 ay).

Akciğer TB nedeniyle INH+RIF+PRZ başlanan ancak tedaviye uyum sorunu yaşayan ve kontrollere gelmeyen bir olgu bir yıl sonra öksürük şikâyetinde artma ile polikliniğe yeniden başvurmuştu. Hastanın balgamında ARB pozitif saptanmış ve INH+RIF+PRZ+ETM şeklinde tedavisi düzenlenmiş, tedavinin 2. ayında INH+RIF+ETM geçilmiş ve de 1 ay sonra ETM kesilerek 24 aya tamamlanmıştı. Bir olguya dış merkezde abdominal TB tanısı ile 2 ay INH+RIF+PRZ+ETM başlanmış ve INH+RIF ile 12 aya tamamlanmıştı. Tedavisinden 1 yıl sonra tarafımıza öksürük, ateş ve gece terlemesi şikâyetleri ile başvurmuştu. Hastanın toraks BT görüntülemesi endobonşial tutulum ile uyumlu bulunmuş ve akciğer TB reaktivasyonu olarak değerlendirilmişti. Hastaya INH+RIF+PRZ+STR tedavisi başlanmış, ikinci ayında STR altıncı ayında PRZ kesilerek INH+RIF şeklinde tedavisi 18 aya tamamlanmıştı. Her iki relaps olgusunda da tamamen iyileşme görülmüştü.

Radyolojik bulgusu olan 64 (%84,2) olgunun 54'ünde (%71) radyolojik düzelme saptandı. Ortalama radyolojik düzelme süresi 9 (aralık 6-15) aydı. Merkezi sinir sistemi TB olan 4 (%5,2) olguda hidrosefali, akciğer TB olan 3 (%3,9) olguda bronşektazi ve kemik TB olan 3 (%3,9) olguda ise kifoskolyoz saptanmış olup 10 olguda radyolojik bulguya rastlanmıştı.

Hidrosefali gelişen 4 hastanın 3'ü VP şant ihtiyacı olmuştu ve bu hastaların takibinde epilepsi gelişmişti.

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olan TB, günümüzde sosyoekonomik faktörlerin iyileştirilmesi sağlanarak kontrol altına alınmaya başlanmıştır. Ancak özellikle erişkin hasta kontrolünün sağlanamaması, doğrudan temas sonucu, çocuklarda artan olgu sayısı ve direnç gelişimi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı TB tanı ve tedavisinin doğru yapılması, hastalık seyrinin bilinmesi eskiden olduğu gibi büyük önem arz etmektedir. Çocukluk çağı TB kliniği, mikrobiyolojisi ve tedavi durumuyla ilgili veriler yeterli sayıda mevcut değildir. Çalışmamızda 2008-2013 yılları arasında hem yatarak hem de ayaktan tedavi edilen LT ve TB hastalığı bulunan olguların değerlendirilmesi amaçlandı.

5.1. LT olguları

Çalışmamızda 5 yıllık sürede (2008-2013) 160 çocuk olgu LT tanısı ile değerlendirildi. Erkek cinsiyet dağılımı %60,6 olup hastaların çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Birçok çalışmada erkeklerde TDT pozitiflik oranı kızlardan daha yüksek bulunmuştur.[82-84] Babayiğit ve ark.'larının çalışmasında verilerimize benzer şekilde LT tanılı hastaların %63'ünü erkekler oluşturmaktaydı.[85]

Çalışmamızda en sık saptanan yaş grubu 5-10 yaş aralığı olup hastaların %36,3'ünü oluşturmaktaydı. TB hastalığının en sık görüldüğü sütçocukluğu ve adolesan dönemi göz önüne alındığında okul çağı çocuklarında LT daha sıktı. LT ile TB hastalığı olan olgular arasında yaş ortalamaları literatür ile benzerdi (sırasıyla 93,43 ±57,22 ay ve 96,10 ± 7,12).[86]

Bir çalışmada genel tüberküloz taraması yapılan çocuklarda en sık saptanan yakınmanın öksürük (%26.1) olduğu belirtilmiştir.[87] Çalışmamızda LTBE saptanan olgulara TDT yapılma nedeninin %45,6'sı öksürük iken asemptomatik vaka oranı %43,6 idi. Kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında LT yakınmalarının %57,5'ini öksürük oluştururken sağlıklı çocuklarda ise öksürük sıklığı %67,3'tü.88

Epidemiyolojik çalışmalarda TB riskinin, balgam yayma pozitif hastalar ile yakın temas halinde arttığı gösterilmiştir.[89,90] Çalışmamızda TB temas öyküsü olan olgu oranı %23.7 olarak saptandı. Aile taraması pozitif saptanan bireylerin %50'sinde temaslı olgu kardeşi idi. Babayiğit ve ark:'larının yaptığı çalışmada (2011) olguların %16'sında TB teması saptanmıştı. Aynı çalışmada aile taramasında pozitif olan bireylerin %53.1'i çalışmamıza benzer şekilde kardeşleriydi.[85] Aile taraması oranlarının düşük olması büyük oranda aile dışı bireylerle temas olasılığını düşündürtmektedir.

TDT, ülkemizde TB taramasında kullanılan temel test olup çalışmalarda TDT pozitif kişilerin negatif kişilere göre aktif hastalığa yakalanma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[91-95]

TDT'nin duyarlığı ve özgüllüğü düşük olup BCG aşılanması, bireyin immünitesi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Buna karşın TB basil maruziyetinde IGRA testinin duyarlılık ve özgüllüğü çok yüksektir. Ancak IGRA testi de immünitesi bozulmuş bireylerde ve sütçocuklarında belirsiz sonuçlanabilmektedir.[96-101]

IGRA ve TDT 'nin beraber kullanımının LTBE ve TB hastalığını göstermede daha hassas olacağı düşünülmektedir[102]. Çalışmamızda LTBE ve temas olgularında hem IGRA hem de TDT negatifliği %4,7 bulunmuş olup her iki testin beraber kullanımının yüksek özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır.

LT profilaksisi ileride hastalık aktivasyonunu önlemek için oldukça önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü 5 yaş altı TB temas öyküsü ve TDT pozitif tüm çocuklara 6 ay INH profilaksisi önermektedir.[32] Sağlık Bakanlığı 2011 TB tanı ve tedavi rehberine göre bulaştırıcı hastalık ile yakın teması olan çocuklarda (TB hastası değilse) TDT sonucuna bakılmaksızın profilaksi verilmesini şiddetle tavsiye etmektedir. Ayrıca TDT pozitif olan 15 yaş altı çocuklarda da profilaksi önerilmektedir. İmmün süpresyonu olan çocuklarda tedavi süresi immün süpresyon durumuna göre belirlenmektedir.[49] Çalışmamızda LT olgularının %98,1'i INH profilaksisi alırken %1,9'u ise RIF kullanmıştır.

Çocuklarda INH profilaksisi sırasında erişkinlere göre daha az yan etki görülmektedir. LT olgularımızdan 1'inde (%0,6) INH sonrası döküntü ve yine 1 (%0,6) olguda da karaciğer enzimlerde yükselme saptanmıştı. Çalışmalarda INH sonrası döküntü görülme oranı %1,2 ve hepatotoksisite görülme oranı %0,8 olarak bildirilmiştir.[103,104]

Ülkemizde ve dünya çapında antiberküloz ilaçlarına karşı direnç durumu önemli bir sorundur. Özellikle temas öyküsü olan LT olgularında temas vakasının kültür sonuçları yakından takip edilmelidir, çünkü LT olgularında profilaksi rejimini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda 1 (%0,6) olgunun temas ettiği vakada INH direnci saptandı ve profilaksi için RIF kullanıldı. Ülkemizde bu konu ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Babayiğit ve ark.'ları ülkemizde dirençli TB oranını %2,4 olarak saptamışlardır.[85]

5.2. TB hastalığı olan olgular

Çalışmamızda 5 yıllık süre (2008-2013) içerisinde 76 çocuk TB hastalığı tanısı almıştı. Olguların %56,6'sı erkektir ve literatürle uyumlu olarak küçük bir fark ile erkek çocuklarında daha fazla görüldüğü söylenebilir.[5]

Çocukluk çağı TB ile ilgili yapılan toplum bazlı çalışmalarda; hastaların yarısının 5 yaş altında olduğu saptanmış ve hastalığın adolesan dönemde ikinci bir pik yaptığı görülmüştür.[86] Çalışmamızda hastaların çoğu 5 yaş altı ve adolesan dönemde olup aynı sayıdaydı (%38). Özellikle 2. piki yapan adolesan dönemi olgular çalışmamızda 5 yaş altı yaş grup ile birlikte en çok görülen yaş aralığındaydı.

Çalışmamızda TB hastalığına sahip olgularda öksürük (%36,8), boyunda şişlik (%18,4) ve ateş (%15,4) en sık saptanan semptomlardı. Buna karşın Buonsenso ve ark.'larının yaptığı çalışmada (2012) en sık görülen yakınma ise %51.8 ile ateş olup bunu %40 ile öksürük izlemiş, boyunda şişlik ise %15,1 oranında saptanmıştı.[105] Literatürde çocuklarda tüberküloz hastalığı tanısında ateş, kilo kaybı ve öksürük gibi tipik bulguları kullanmanın güvenilir olamayabileceği belirtilmektedir.[106] Çocuklarda klinik bulguların yanında klinisyenin şüpheci yaklaşımı TB tanı başarısını artırabilen önemli bir unsurdur.

Sosyoekonomik etkenlerin kötü olması tüberküloz kontrolünü zorlaştırmakta bundan dolayı yayılımını artırmaktadır. Özellikle pasif sigara içiciliği LT ve TB hastalığının ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı etkenler arasında yer alır. Pasif içicilik LT'de %30,6 oranında saptanırken TB hastalığı olan olgularda daha düşüktür (%17,1).[88]

TB damlacık enfeksiyonu ile bulaşan bir hastalık olup bulaşmada temas süresi ve yoğunluğu önemlidir. Çalışmamızda çocukların %31,6'sında TB hastalığı olan bir erişkin ile şüpheli temas öyküsü olduğu saptandı. Erişkinlerin %18,2'si aynı evde yaşayan birinci derece akraba iken %10'u ise sık olarak görüştüğü ikinci derece akrabalarıydı. Temas oranı benzer olarak literatürde %25-50 arası değişmektedir.[105,107,108,109]

TDT, TB basili ile enfekte kişilerde geç tip bir aşırı duyarlılık yapması temeline dayalı önemli bir tanısal testtir. İntratorasik ve ekstratorasik TB olgularında %80-90 oranında pozitif saptanır.[38,105,107,109] Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise testin pozitiflik oranı %50-60 arasında bulunmuştur.[110-111]

Çalışmamızda olguların %71,1 inde TDT pozitif saptandı. IGRA testi, *M. tuberculosis* antijenlerine karşı *in vitro* IFN-gama salınımının saptanması esasına dayalıdır. Aynı zamanda TDT'ne göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Mandalakas ve ark.'larının yaptığı

meta-analize göre IGRA sensivitesi %40-100 arasında değişmektedir.[112] Bu geniş dağılım aralığı literatürde, çocuklarda farklı IFN-γ düzeylerinin bir sonucu olarak düşünülmektedir.[113] Çalışmamızdaki olguların IGRA pozitifliği %53,9 olarak saptandı. Sonuç olarak IGRA testinin negatif saptanması TB enfeksiyonunu dışlamamaktadır.

IGRA VE TDT beraber kullanımı TB tanısında duyarlılığı artırabilir. Sun ve ark.'ları (2015) IGRA ve TDT'yi beraber değerlendirdiğinde duyarlığı %86,3 olarak saptamışlardır.[102] Çalışmamızda IGRA ve TDT beraber değerlendirildiğinde herhangi birinin pozitiflik oranı %82,8 bulunmuştur. Belirsiz IGRA testi sonuçları ile ilgili çalışmalarda 4 yaş altı çocuklarda %30 gibi yüksek bir belirsizlik oranı saptanırken, bu oran genel çocuk populasyonunda ise %0-17 arasında bulunmuştur.[114,115] Çalışmamızda IGRA testi belirsiz sonuç oranı %4 olarak saptandı.

TB hastalığında radyolojinin yeri, enfeksiyonun tespiti ve TB yayılımının değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır. PA grafi akciğer TB'yi değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntemdir.[116] Akciğer grafisi TB tanısı için yararlı bir yöntem olmasına karşın, toraks BT akciğer grafisine nispeten tespit edilemeyen lezyonları ve komplikasyonları saptamada ve ayrıca hastalık takibinde daha üstündür.[117] Çalışmamızda akciğer tutulumu olan vakalarda en sık %30 hiler lenfadeopati, %14 miliyer görünüm, %8 peribronşiyal infiltrasyon, %8 parenkim lezyonu ve %2 kavern saptanmıştır. Bir çalışmada hastaların PA akciğer grafisinde saptanan en sık bulgu %70 oranında hiler lenfadenopati iken bunu %29 oranında peribronşiyal infiltrasyon izlemekteydi.[117] Olgularımızın akciğer grafisinde ikinci sırada %14 oranında miliyer görünüm saptandı. Buna karşın Boloursaz ve ark.'ları (2010) çalışmalarında miliyer görünüm tespit edememişlerdi. Aynı çalışmada %31 oranında PA akciğer grafisi normal iken, toraks BT'sinde lenfadenopati ve/veya parankimal lezyon saptanmıştır.[117] Bir diğer çalışmada ise bu oran %37 olarak bulunmuştur.[118] Çalışmamızda toraks BT ile akciğer tutulumu saptanan olguların %38'inin akciğer grafisinde hastalık lehine bulgu yoktu.

Akciğer tutulumu olan olgularımızın BT görüntülemelerinde %18 oranında lenfadenopati + granülom, %18 oranında lenfadenopati + kalsifikasyon, %14 oranında lenfadenopati, %14 oranında milier görünüm, %12 oranında lenfadenopati + konsolidasyon, %6 oranında konsolidasyon, %6 oranında endobronşiyal tutulum, %4 oranında kalsifikasyon, %4 oranında konsolidasyon+ bronşektazi, %2 lenfadenopati+bronşektazi ve %2 granülom+ kavern saptanmıştı. TB hastalığı radyolojik bulgularının değerlendirildiği çalışmalarda sırasıyla lenfadenopati ve konsolidasyon en sık saptanan bulgulardı.[117,118] Çalışmamızda da benzer şekilde en sık belirlenen bulgular lenfadenopati ve konsolidasyon olup sırasıyla %64 ve %22

oranında saptandı. Diğer yandan çalışmamızda dikkat çeken önemli bir bulgu da %20 oranında granülom belirlenmesiydi. Literatürdeki çalışmalarda granülom görülme oranları %1-7 arasındaydı.[117,118] Akciğer TB'nda radyolojik granülom görünümü çoğunlukla erken dönem bulgusu olup primer enfeksiyon imajı olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda BT'de ilerlemeler sonucu akciğer TB olgularında granülom saptanma oranları artmıştır.[119] Çalışmamızda granülom bulgusunun sık görülmesinin hem primer enfeksiyonun çocukluk çağında kazanılmasından hem de radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemelerden kaynaklandığını düşündük.

TB hastalığında kültür geç sonuçlanmaktadır. Ancak erken tanıya yardımcı olabilecek bir yöntem de alınan örnekte ARB aranmasıdır. Çalışmalarda ARB pozitifliği %8,8-%25 arasında değişmektedir.[5,105,120] Çalışmamızda ise olguların 9'unda (%11,8) ARB pozitif saptanmıştı. Akciğer TB ile ilgili bir çalışmada ise ARB pozitifliği %40 oranında bulunmuş ve örnek türü belirtilmemiştir.[121] Çalışmamızda akciğer TB'li olgularda 3 balgam ve 1 açlık mide suyu olmak üzere 4 örnekte ARB pozitifliği %25 oranında bulundu. Çocukluk çağı akciğer TB olgularında örnek verme güçlüğü (özellikle kaliteli balgam elde edilmesi) ve olguların primer akciğer TB olması nedeniyle ARB saptanması daha düşük oranlarda bulunmaktadır.

Çocuklarda erişkinlere göre kültürlerde üreme oranları oldukça düşüktür. Bu durum çocuk olgularda tanı ve tedavide bir takım zorluklara neden olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada kültür pozitifliği %10-40 arasında değişmektedir.[5,38,110,122-128] Bununla birlikte az sayıda çalışmada %62 oranına kadar çıkan kültür üreme oranları bildirilmiştir.[105,109,129] Çalışmamızda olguların kültür pozitiflik oranı %34.1 olarak saptanmıştır. Özellikle kültür pozitifliği yüksek olan çalışmalar irdelendiğinde; adolesan dönem ve akciğer TB olgu sayısı dikkati çeken özelliklerdir. Adolesan olgularda balgam örneği alınılabilmesinden dolayı kültür pozitiflik oranının daha yüksek bulunduğu düşünülmüştür.[105,109,129] Çalışmamızda akciğer TB olgularında kültür pozitiflik oranı %25 oranında bulundu. Özellikle olgularımızın granülom şeklinde parenkimal tutulumu olması ve akciğer içi hava yollarına açılmaması nedeniyle kaliteli balgam örneği verememesi, bu oranda etkili olabilecek faktörlerdir. Literatürde akciğer dışı TB olgularında kültür pozitiflik oranı çok geniş aralıklarda bildirilmiş ve bu durumdan özellikle çalışmalardaki yetersiz olgu sayısının sorumlu olduğu vurgulanmıştır.[130,131] Akciğer dışı TB tanısı olan 102 olguluk yeterli bir sayıdaki çalışmada kültür pozitiflik oranı %40 saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde akciğer dışı TB olgularımızda kültür pozitifliği %40 oranında bulundu.[132] Bu olgularda kültür materyalinin çoğunlukla biyopsi örnekleri olmasının kültür pozitiflik oranını artırdığını düşünmekteyiz.

Kültürde etkenin saptanması özellikle antimikrobiyal direnç açısından son derece önemlidir. Çoklu veya tekli ilaç dirençlerinin saptanması tedavide kritik önem arz etmekte ve tedavide kullanılacak ilaç ile tedavi süresini belirlemektedir.[32] Çocuklarda ilaç direnci ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çakır ve ark.'ları (2014) çocuklarda dirençli TB oranını %48 gibi yüksek bir değerde saptamışlardır.[133] Çalışmamızda da benzer şekilde kültür pozitif olguların % 42'sinde ilaç direnci mevcuttu. Ülkemizde saptanan yüksek direnç oranları erişkin TB vakalarının tanı ve tedavisinde eksiklikler olduğunu düşündürmektedir.

Tüm dünyada, çocuk TB olgularında en yaygın %80 oranında akciğer parankimal ve intratorasik tutulum görülmektedir.[134] Özellikle yüksek endemik bölgelerde yapılan bir çalışmada akciğer dışı tutulum olarak en yaygın tutulum lenf nodu TB (%67) şeklinde olup bunu sırasıyla santral sinir sistemi (%13), plevra (%6), miliyer (%5) ve kemik TB (%4) izlemektedir.[124] Ülkemizde çocukluk çağı TB olgularının Türkiye Verem Savaş Derneği 2013 raporuna göre olguların %58,8'inde akciğer tutulumu, %36,7'sinde akciğer dışı tutulum ve %4,5'inde hem akciğer hem de akciğer dışı tutulumu olduğu gösterilmiştir.[135] Ülkemiz verilerini gösteren bir çalışmada ise olgularda %55 akciğer tutulum, %39 akciğer dışı tutulum ve %6 hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum görülmüştü.[133] Çalışmamızda ise olgularda %44,7 akciğer tutulumu, %33,8 akciğer dışı tutulum ve %21 hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum saptandı. Çalışmamızda en sık akciğer dışı TB formları sırasıyla lenfadenopati, kemik, meninks ve miliyer TB'du. Akciğer dışı TB vakalarımız bu çalışmalara kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu durumun referans hastane olmamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada olguların %60'ı 3'lü tedavi, %40'ı ise 4'lü anti TB ilaç tedavisi almıştı. Dörtlü tedavi verilen vakaların %30'unda 4. ilaç olarak STR, %66' sında ETM ve %4'ünde PAS tercih edilmişti. Gulec ve ark.'larının çalışmasında (2012) hastalara 4'lü ilaç tedavisi verilme oranı %37,4 iken 3'lü ilaç tedavi verilme oranı ise %65,3 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada 4. ilaç olarak STR %79 olguda ve ETM %21 olguda tercih edilmiştir.[136] Anti-TB tedavisinde ilaç seçimi hastaların yaşı, direnç durumu ve ilaç yan etkisi gibi etkenlere bağlı olarak değişebilir.

Son yıllarda erişkin olgularda çoklu direnç gelişimi artmakta olup özellikle temaslı çocuk hastalarda büyük bir sorun oluşturmaktadır. Çalışmamızda 6 olguda (%7,9) ilaç direnci varken bunların 2'si çoklu ilaç direnci göstermekteydi. Çoklu ilaç direnci olan bir olguda ise direnç durumu mevcut tedaviye yanıtlı olduğundan *in vitro* olarak kabul edilmişti. Ülkemiz verilerine göre çocuk hastalarda direnç durumu %2,2-%7,9 arasında değişmektedir.[136] Çalışmamızda da ülke verilerine benzer şekilde dirençli vaka oranı saptanmıştır.

Çocuklarda çoklu anti TB tedavi rejimleri oldukça iyi tolere edilmektedir. Bir çalışmada sadece %1-3 olguda ilaç yan etkilerine bağlı ilaç modifikasyonu yapılmasına gerek duyulmuştur.[137,138,139] Çalışmamızda STR ile anafilaksi, yine STR ile parastezi ve ETM ile polinörit gelişmesi üzerine üç olguda %3,9 ilaç değişikliği yapıldı. ETM'ye bağlı nörolojik tutulum çocuk hastalarda çok nadir olup %0,7 oranında saptanmıştır.[140] Çalışmamızda ise bir olguda (%1,3) polinörit saptanmıştı. Literatürde erişkin hastalarda STR kullanımı ile ilgili bir çalışmada parastezi görülme sıklığı %4,5 saptanmış ve anafilaksi gelişimi belirtilmemiştir. Genel olarak STR erişkin hastalarda iyi tolere edildiği belirtilmiştir.[141] Çocuklarda ise STR ile anafilaksi gibi hayatı tehdit eden yan etkiler görülebilmekte olup çalışmamızda 5 yılık sürede bir olguda anafilaksi ve bir olguda parestezi gelişmişti. Son yıllarda STR kullanımı anti-TB tedavi seçenekleri arasında ilk tercih ilaçlar arasında yer almamaktadır.

Genellikle ilaç değişikliği yapılması gerekmeyen önemli bir yan etki de hepatotoksisite gelişimidir. Donald ve ark.'ları (2011) çoklu anti-TB tedavisi alan çocuklarda %8-10 oranında karaciğer enzimlerinde geçici yükselme saptamışlardır. Aynı çalışmada ciddi hepatotoksisite oranı %0,22-1,3 olarak bildirilmiştir. İzlemimizde olguların %5,2'sinde geçici karaciğer enzim yüksekliği saptanırken ciddi hepatotoksisite gelişmemiştir.[142] Hastalarımızda anti-TB tedavi çoğunlukla iyi tolere edilmiş olup çocuklarda yan etki gelişimini irdeleyen geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çocuklarda TB hastalığı tedaviye uyum sağlandığında çoğunlukla iyi prognoz gösterir. Literatürde hastalarda tedavi başarısızlığı %0,4 ve TB'a bağlı mortalite %0-2,2 olarak bildirilmiştir.[5,38,105,109,138] Çalışmamızda tedavi süresini tamamlayan ve kontrollerine gelen olguların TB hastalığı başarıyla tedavi edilmişti. Relaps gelişen 2 olguda (%2,6) tedavi sonrası tamamen iyileşme gözlenmişti. Olguların sekelsiz iyileşme oranı ise %88,1 bulundu. Olgularımızın takipleri sırasında TB hastalığına bağlı tedavi başarısızlığı ve mortalite görülmemişti. Ülkemizde Verem Savaş Derneği raporuna göre tedavi başarısı %94 olarak bildirilmiş, ancak sekel oranları hakkında detaylı bilgiye ulaşılamamıştı.[135] Çalışmamızda özellikle akciğer dışı TB olguları fazla olmasından kaynaklı sekel oranımızın yüksek olduğunu düşündük. Özellikle literatürde genel çocuk TB hastalığında sekel oranları ile ilgili net bir bilgiye ulaşılamamıştır. Ancak organ tutulumlu TB olgularının sekel oranları ayrı ayrı irdelenmiş olarak verilmiş olup özellikle MSS ve kemik olmak üzere akciğer dışı TB'da yüksek sekel oranları bildirilmiştir. TB menenjit tanısı ile tedavi edilen 4 hastada hidrosefali gelişmiş ve bunların 3'üne VP şant takılmıştı. VP şant takılan hastalarda epilepsi gelişmiş ve nörolojik sekel kalmıştı. Silvia ve ark.'ları TB menenjit olgularında hidrosefali gelişimini %51-%71 ve

nörolojik sekel gelişimi %53,9 oranında bildirmiştir.[143] Çalışmamızda da TB menenjitli olgu sayısı az olmasına rağmen literatüre benzer şekilde olgularda hidrosefali %66 oranında ve nörolojik sekel %50 oranında görüldü. Kemik TB tanısı olan olguların 3'ünde (%4) vertabra tutulumu olup tedavi sonrası kifoskolyoz gelişmişti. Türkiye'de bir çalışmada nörolojik sekel gelişme oranı %69 ve kifoskolyoz gelişme oranı %46 olarak bulunmuştur.[144]

Çalışmamızda akciğer TB olan 3 olguda (%3,9) bronşektazi gelişmişti. Çalışmalarda bronşektazi gelişme oranları %8-18 arasında değişmektedir.[117,145] Çalışmamızda akciğer TB tedavi sonrası bronşiektazi gelişme oranları nispeten daha düşüktü.

Sonuç olarak tüm dünyada TB, yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle çocukluk döneminde LT olguları saptanarak hem çocuk hem de erişkin hasta sayısı azaltılabilir. Akciğer grafisinde TB yönelik bulgu olmasa da şüphe varlığında toraks BT çekilerek hastalık araştırılmalıdır. Tedavide başarısında anti-tüberküloz ilaç seçimi ve süresi yanında hastaların tedaviye uyumu son derece önemlidir. Çocukluk çağı TB olgularında özellikle ilaç direnci, tedavi başarısı ve sekel gelişimi ile ilgili güncel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.3. Sonuçlar ve Öneriler

- LT ve TB olguların yaş dağılımın 5 yaş altı ve adolesan dönem arasında daha çok olduğu saptandı.
- LT ve TB olgularının erkek cinsiyette biraz daha sık görüldüğü saptandı.
- Evde yaşıyan kişi sayısı, sigara içimi ve astım/atopi LT ve TB arasında fark yoktu.
- TB olgularından temas öyküsü sıklığı LT olgularından daha fazla idi. Ev teması ve yapılan taramalar TB'un kontrolu için çok önemlidir. Özellik indeks vaka ile temas oranlarının yüksek olması bunu göstermektedir.
- LT enfeksiyonlarının ev taramasından taması pozitif saptanan olgularının %50'sinin kardeşleri olması çocukların çok daha çabuk TB'dan etkilendiklerini gösteren bir bulgu idi.
- Öksürük, LT (%45) ve TB (%36,8) olgularının her ikisinde de en sık rastlanan başvuru yakınması olarak saptandı. Ateş, gece terlemesi ve tartı kaybı gibi klasik bulgular düşük oranlarda saptandı. LT ve TB konusunda klinisyenin şüpheci davranması gerekmektiği sonucuna varıldı.

- Akciğer tutulumu olan olguların %38'inde PA akciğer grafileri normal iken toraks BT'sinde patolojik bulgu saptanmıştır. Klinik şüphe varlığında mutlaka toraks BT çekilmelidir.
- Mikrobiyolojik tanı oranı dünya ile benzer şekilde düşük saptandı ve ilaç direnci açısından çocukluk TB'u hakkında sınırlı veri elde edilebildi. Bu konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.
- TDT VE IGRA beraber kullanımın TB ve LT için iyi duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahip olduğu saptandı. Ayrıca sonuçlarımız belirsiz IGRA sonuçlarının literatürde bahsedileden daha düşük oranda olduğunu düşündürmektedir. İki testin bir arada kullanılması TB tanısı için daha verimli sonuçlar sağlayabilir.
- Tüm dünyada TB, yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Çocukluk çağı TB'u ile ilgili geniş çapta güncel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Inselman LS. *Tuberculosis in children.* Pediatr Pulmonol 1996; 21: 101-120.
2. Walls T, Shingadia D. *Global epidemiology of paediatric tuberculosis*. J Infect 2004; 48: 13-22.
3. Lin YS, Huang YC, Chang LY, et al. *Clinical characteristics of tuberculosis in children in the north of Taiwan*. J Microbiol Immunol Infect 2005; 38: 41-46.
4. Jolobe OM. *Tuberculosis is differential diagnosis in developing world*. BMJ 2007; 334: 273-274.
5. Pekcan S, Tana Aslan A, Kiper N, et al. Multicentric analysis of childhood tuberculosis in Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics* 2013: 55 (2): 121-129.
6. Datta M, Swaminathan S. *Global aspects of tuberculosis in children*. Paediatr Respir Rev 2001; 2: 91-96.
7. Nikiforuk A. Mahşerin Dört Atlısı. İletişim Yayıncılık A.Ş. İstanbul, 2000; Sayfa: 49-66.
8. Daniel TM. René Theophile Hyacinthe Laennec and the founding of pulmonary medicine. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 517–518.
9. Hayman J. Mycobacterium ulcerans: an infection from Jurassic time? *Lancet* 1984; 2: 1015–1016.
10. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of Mycobacterium tuberculosis. *PloS Pathog* 2005; 1: e5.
11. Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, et al. Restricted structural gene polymorphism in the Mycobacterium tuberculosis complex indicates evolutionarily recent global dissemination. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9869–9874.
12. Cave AJE. The evidence for the incidence of tuberculosis in ancient Egypt. *Br J Tuberc* 1939; 33: 142-152.
13. Zimmerman MR. Pulmonary and osseous tuberculosis in an Egyptian mummy. *Bull NY Acad Med* 1979; 55: 604–608.
14. Nerlich AG, Haas CJ, Zink A, Szeimies U, Hagedorn HG. Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. *Lancet* 1997; 350: 1404.

15. Crubézy E, Ludes B, Poveda JD, Clayton J, Crouau-Roy B, Montagnon D. Identification of Mycobacterium DNA in an Egyptian Pott's disease of 5400 years old. *C R Acad Sci Paris (Sciences de la vie)* 1998; 321: 941–951.

16. Keers RY. Pulmonary tuberculosis: A journey down the centuries. London, Baillière-Tindall, 1978.

17. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006; 100 (11): 1862-1870.

18. Coar T. The aphorisms of Hippocrates with a translation into Latin, and English. Birmingham, AB: Gryphon Editions 1982.

19. Barış Yİ. Dünyada tüberkülozun tarihçesi. *Toraks Derg* 2002; 3 (3): 338-340.

20. Duffin J. To see with a better eye. A life of R.T.H. Laennec. Princeton, NJ: Princeton University Press 1998.

21. Major RH. Classic descriptions of disease, 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1945.

22. von Pirquet C. Frequency of tuberculosis in childhood. *J Am Med Assoc* 1909; 52: 675–678.

23. Dormandy T. A history of tuberculosis. The Hamledon Press. London and Rio Grande, 1999. S: 1-50.

24. Dubos R, Dubos J. The White Plaque: Tuberculosis, Man and Society. London: Rutgers University Press, 1987.

25. Herzog H. History of tuberculosis. *Respiration* 1998; 65: 5–15.

26. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Proc Exp Biol Med* 1944; 55: 66–69.

27. Dawson JJY, Devadatta S, Fox W, et al. A 5-year study of patients with pulmonary tuberculosis in a concurrent compransion of home and sanatorium treatment for one year with isoniazid plus PAS. *Bull World Health Org* 1966; 34: 533-351.

28. Kılıçarslan Z. ve Özkara Ş. Tüberküloz. Türk Toraks Derneği- AVES Yayıncılık. Sayı: 11. 2010. İstanbul.

29. Rieder H.L. Epidemiologic Basis I-of Tuberculosis. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Paris 1999.

30. WHO, editor. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.

31. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.

32. WHO, editor. Global tuberculosis report: 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.Fransa. 2014. (http://www.who.int/tb/features_archive/globaltb_report2014/en/).

33. Dye C, Maher D, Weil D, et al. Targets for global tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10 (4): 460–462.

34. Yüce A. Tüberküloz immünolojisi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis Special Topics* 2008; 1 (2): 31-41.

35. Yüce A.2013. Ülkemizde tüberkülozun durumu. Erişim:http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2013/10/Turkiye-de-Tuberkulozun-Durumu-24-Ekim-2013-KLI_MI_K.pdf

36. Bilgic H. Tüberküloz epidemiyolojisi. In: Kocabas A (ed). Tuberküloz, kliniği ve kontrolü. Ankara, 1991: 401-437.

37. Özkan S, Musaonbaşıoğlu S. Türkiye'de Verem Savaşı Raporu 2013. Sağlık Bakanlığı Yayın no: 984. Uzman Matbaacılık. Ankara, 2014.

38. Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, Moore M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993–2001: the need for continued vigilance. *Pediatrics* 2004; 114: 333–334.

39. WHO. Expanded program on immunization. Update august, 1989. Geneva, Switzerland: WHO, 1989.

40. Starke JR, Smith KC. Tuberculosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Elsevier 2004: 1337-1379.

41. Mycobacterium. Erişim: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy?term=Mycobacterium

42. Babacan F, Över U. Mikobakterilerin genel özellikleri ve Mycobacterium tuberculosis complex. In: Willke (Topçu) A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul, 2002, Cilt 2: 1675-1690.

43. Pfyffer GE, Brown-Elliot BA, Wallaca RJ Jr. Mycobacterium: General characteristics, isolation, and staining procedures. In: Murray PR. Baon EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH (eds). Manual of Clinical Microbiology 8th ed. Washington, D.C: ASM press 2003: 532-559.

44. Plorde JJ. Mycobacteria. In: Ryan KJ, Ray CG (eds). Sherris Medical Microbiology, 4th ed. Mc Graw-Hill, 2004: 439-456.

45. Crick DC, Brennan PJ, Moneil MR. The cell wall of Mycobacterium tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM (eds). Tuberculosis, second ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004; 114-134.

46. Ernst JD, Trevejo-Nunez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *J Clin Invest* 2007; 117: 1738-1745.

47. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009.

48. Hernández Pando R, Chacón Salinas R, Serafín López J, Estrada I. Immunology, Pathogenesis, Virulence. In: Palomino JC, Leão SC, Ritacco V (eds). Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care. 1st ed.

49. Akdağ R. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Sağlık Bakanlığı Yayınları. Başak Matbaacılık. Ankara, 2011.

50. Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. TB in developing countries: burden, intervention, and cost. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990; 65: 6–24.

51. Mandalakas AM, Starke JR. Current concept of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 93-104.

52. Starke JR, Jacobs RF. Mycobacterium tuberculosis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3th ed. Philadelphia: Elsevier Inc 2008; 770-88.

53. Salman N, Somer A, Yalçın I. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı. İstanbul: Akademi Yayınevi, 2. Baskı. 2015 s: 762.

54. Starke JR ve Jacobs RF. Mycobacterium tuberculosis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3th ed. Philadelphia: Elsevier Inc 2008; 770-788.

55. Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM, et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 1997; 11: 1151–1158.

56. Rekha B, Swaminathan S. Childhood tuberculosis–global epidemiology and the impact of HIV. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8 (2): 99-106.

57. Swaminathan S. Tuberculosis in HIV-infected children. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 225-230.

58. Adams LV, Starke JR. 2015. Tuberculosis disease in children. Erişim:http://www.uptodate.com.

59. Özkaya Ş, Aktan Z, Özkan S, Ecevit H. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. Ankara: Rekmay Ltd Şti; 2003.

60. WHO (2006) Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/FCH/CAH/2006.7.

61. Soysal A, Bakır M. Tüberküloz enfeksiyonunda tanı: Tüberkülin deri testi. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 27-32.

62. Gürkan F. 2007. Tüberkülin cilt testi. Türk Toraks Derneği Okulu. Erişim: http://www.toraks.org.tr/10_kongre_kurs/pdf/317-320_Tuberkulin_Cilt_Testi.pdf

63. Rigouts L. Clinical practice: Diagnosis of childhood tuberculosis. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1285-1290.

64. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 624–632.

65. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev* 2010; 31: 13-36.

66. Kabra SK, Lodha R, Seth V. Some current concepts on childhood tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 387–97.

67. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356: 1099–1104.

68. Lalvani A. Spotting latent infection: the path to better tuberculosis control. *Thorax* 2003; 58: 916–918.

69. Lalvani A, Manish P. Interferon gamma release assays: principles and practice. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009 Sep 22.

70. Sorensen AL, Nagai S, Houen G, Andersen P, Andersen AB. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun* 1995; 63: 1710–1717.

71. Pai M, Riley LW, Colford Jr JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (12): 761-776.

72. Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. Interferon-γ release assays: new diagnostic tests for Mycobacterium tuberculosis infection, and their use in children. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 71–76.

73. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 49–55.

74. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control. London: Royal College of Physicians; 2006.

75. Özçelik U. Çocuklarda tüberküloz tedavisi. 21.yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.

76. Camcıoğlu Y. Çocukluk çağı tüberkülozunda tedavi. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1: Özel Sayı 1; 18-22.

77. Starke JR, Munoz FM. Tuberculosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanson FS (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Saunders, Elsevier 2007: 1240-1254.

78. Yalçın I, Hatipoğlu N. BCG aşısı. *Güncel Pediatri Derg* 2005; 2: 37-39.

79. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8 (8): 498–510.

80. Koçoğlu F. Tüberküloz sorununun çözümünde günümüzde uygulanan kontrol yöntemlerinin etkinliği. In: Kocabaş A (eds). Tüberküloz, Kliniği ve Kontrolü. Emel Matbaası: Ankara 1991: 439-443.
81. Özkaya Ş, Aktan Z, Özkan S, Ecevit H. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. Ankara: Rekmay Ltd Şti; 2003.
82. Jentoft HF, Omenaas E, Eide GE, Gulsvik A. ATuberculin reactivity: prevalence and predictors in BCG-vaccinated young Norwegian adults. *Respiratory Medicine* 2002; (96):1033–1039.
83. Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub-Saharan Africa: a contact study in The Gambia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 448-455.
84. Bener A, Abdullah AK. Reaction to tuberculin testing in Saudi Arabia. *Indian J Public Health* 1993; 37: 105-110.
85. Hocaoğlu AB ve ark. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2011. S:59- s:158-163. Erişim adresi: http://www.tuberktoraks.org/managete/fu_folder/2011-02/html/2011-59-2-158-163.htm.
86. Donald PR, Marais BJ, Barry CE. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. 2010; *Lancet* 375: 1852–1854.
87. Marais BJ. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005; 90 (11): 1162–1165.
88. Uzunhan O. 2010 Çocukluk çağı tüberküloz enfeksiyonu tanısında tüberkülin deri testi ile QuantiFERON®-TB GOLD IN-TUBE testinin karşılaştırılması. 2010. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı Enstitüsü.
89. Narain R, Nair SS, Ros GR, Chandrasekhar P. Distribution of tuberculous infection and disease among households in a rural community. *Bull World Health Organ* 1996; 34: 639-654.
90. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976; 57: 275-279.
91. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 490–510.
92. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974; 99 (2): 131–138.

93. Fine PE, Bruce J, Ponnighaus JM, Nkhosa P, Harawa A, Vynnycky E. Tuberculin sensitivity: conversions and reversions in a rural African population. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (11): 962–975.
94. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (1): 15–21.
95. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350 (20): 2060–2067.
96. Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis: what's old, what's new. *Semin Respir Infect* 2003; 18 (4): 241–248.
97. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (1): 5–6.
98. Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (10): 941–942.
99. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (7): 736–742.
100. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007; 146 (5): 340–354.
101. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An update. *Ann Intern Med* 2008; 149 (3): 177-184.
102. Sun L, Tian JL, Yin QQ, et al. Performance of the interferon gamma release assays in tuberculosis disease in children five years old or less. *PLoS One* 2015; 10 (12): 10143820.
103. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9 (10): 2026-2030.
104. Chang SH, Nahid P, Eitzman SR. Hepatotoxicity in children receiving isoniazid therapy for latent tuberculosis infection. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2014; 3 (3): 221-227.
105. Buonsenso D, Lancella L, Delogu G, et al. A twenty-year retrospective study of pediatric tuberculosis in two tertiary hospitals in Rome. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31 (10): 1022-1026.
106. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8 (2): 107-117.
107. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, et al. Culturecconfirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 140.

108. Lancella L, Delogu G, Krzysztofiak A, et al. A twenty-year retrospective study of pediatric tuberculosis in two tertiary hospitals in Rome. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1022–1026.
109. Cruz AT, Hwang KM, Birnbaum GD, Starke JR Adolescents with tuberculosis: a review of 145 cases. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 937–941.
110. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 819–824.
111. Hatherill M, Hawkridge T, Zar HJ, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009; 94: 195–201.
112. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesseling AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15 (8): 1018-1032.
113. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, et al. Interferon-γ release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur Respir J* 2009; 33 (6): 1374-1382.
114. Haustein T, Ridout DA, Hartley JC, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 669–673.
115. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 88–99.
116. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. Arch Dis Child 1993; 69: 430e2.
117. Boloursaz MR, et al. Radiologic manifestation of pulmonary tuberculosis in children admitted in pediatric ward-Massih Daneshvari Hospital: a 5-year retrospective study. *Acta Medica Iranica* 2010; 48 (4): 244.
118. Kim WS, Moon WK, Kim IO, et al. Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168 (4): 1005-1009.
119. Cardinal L, et al. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis. *Acta Radiologica* 2015; 56 (5): 557-564.

120. Tran ST, Renschler JP, Le HT, et al. Diagnostic accuracy of microscopic observation drug susceptibility (MODS) assay for pediatric tuberculosis in Hanoi, Vietnam. *PLoS One* 2013; 8: e72100.
121. Huang YF, Nong BR, Chuang CM, Hsieh KS, Liu YC. Ten-year experience of children with tuberculosis in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42 (6): 516-520.
122. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005; 365: 130–134.
123. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012; 367: 348–361.
124. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Enarson DA, Beyers N. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10 (7): 732-738.
125. Rachow A, Clowes P, Saathoff E, et al. Increased and expedited case detection by Xpert MTB/RIF assay in childhood tuberculosis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1388–1396.
126. Zar HJ, Workman L, Isaacs W, et al. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1088–1095.
127. Dodd LE, Wilkinson RJ. Diagnosis of paediatric tuberculosis: the culture conundrum. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 3–4.
128. Bates M, O'Grady J, Maeurer M, et al. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in Sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 36–42.
129. Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, et al. The bacteriologic yield in children with intrathoracic tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e69–71.
130. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Arellano-Macías Mdel R, Hernández-Cobos S, García-Ituarte AZ, Serna-Vela FJ. Clinical and epidemiological features of extrapulmonary tuberculosis in a high incidence region. *Salud Pública Méx* 2014; 56 (2): 189-196.
131. Sequeira MD, Barrera L, Poggio GH, Latini OA. Diagnosis of tuberculosis in children in provinces of Argentina. *Medicina (B Aires)* 2000; 60 (2): 170-178.
132. Maltezou HC, Spyridis P ve Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2000; 83 (4): 342-346.

133. Cakir E, Erdem E, Ozlu N, Seber E, Gencer S, Kilicaslan Z. Demographic and microbial characteristics and drug resistance of childhood tuberculosis in Istanbul: analysis of 1,541 cases. *J Infect Dev Cntries* 2014; 8 (3): 304-309.
134. Starke JR. Tuberculosis. In Jensen HB, Baltimore RS, eds. Pediatric infectious diseases: principles and practices. Philadelphia: WB Saunders Press, 2002: 396-419.
135. Özkaya Ş, Onbaşıoğlu M. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2013 Raporu. Ankara: Uzman Matbaacılık; 2013. Erişim:http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Dokumanlar/raporlar/turkiyede_verem_savasi_2013_raporu.pdf).
136. Gulec SG, Telhan L, Koçkaya T, Erdem E, Bayraktar B, Palanduz A. Description of pediatric tuberculosis evaluated in a referral center in Istanbul Turkey. *Yonsei Medical J* 2012; 53 (6): 1176-1182.
137. Toppet M, Malfroot A, Hofman B, et al. Tuberculosis in children: a 13-year follow up of 1714 patients in a Belgian home care centre. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 331–335.
138. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994; 94: 1–7.
139. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 37–42.
140. Thee S, Detjen A, Quarcoo D, Wahn U, Magdorf K. Ethambutol in paediatric tuberculosis: aspects of ethambutol serum concentration, efficacy and toxicity in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11 (9): 965-971.
141. Perez Tanoira R, Sanchez-Patan F, Jimenez Giron A, et al. Tolerance and safety of intravenous streptomycin therapy in patients with tuberculosis. *Infection* 2014; 42 (3): 597-598.
142. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric Reports* 2011; 3 (2): 16.
143. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14 (10): 947-957.
144. Turgut M. Spinal tuberculosis (Pott's disease): its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients. Neurosurgical Review 2001; 24 (1): 8-13.
145. Veedu PT, Bhalla AS, Vishnubhatla S, et al. Pediatric vs adult pulmonary tuberculosis: A retrospective computed tomography study. *World J Clin Pediatr* 2013; 2 (4): 70-76.

7. EKLER

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih:

Adı-Soyadı: Protokol no:

Adres: Dosya no:

TC vatantaşı: Telefon: Başvuru tarihi:

Doğum Tarihi: Cinsiyet: Tartı-boy persentil: Tartı kaybı:

Evdeki kişi sayı: Yetişkin: Çocuk:

Anne baba eğitim durumu, işi:

Aylık gelir(sosyoekonomik durum):

Aile atopi öyküsü: Kişisel atopi öyküsü:
Solunumsal allerjik hastalık öyküsü:

Sık alt ve/veya üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü:

Sigara dumanı maruziyeti:

Tüberküloz ile temas öyküsü:

Aile taraması sonucu: (evde yaşayan biyerlerin ppd sonuçları)

PPD yapılma nedeni:

Semptomatik(2 haftadan uzun süreli öksürük ve/veya ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı, büyüme/gelişme geriliği, nonspesifik semptomlar ile beraber TB'lu bir erişkinle temas öyküsü)

Temaslı: (yayma/kültür pozitif TB'lu bir olguyla aynı evde yaşayan/aynı yerde yemek yiyen)

Temalı vakada ilaç direnci varlığı:

Tarama amaçlı: (semptom yok, TB'lu olguyla temas yok)

Tüberkiloz organ tutulumu: 1) Akciğer 2) Miliyer 3) Deri 4) Kemik 5) Eklem 6) Lenf nodu 7) Meninks 8) Periton 9) Perikardium 10) Böbrek 11) Gastrointestinal

12) Akciğer + Gastrointestinal 13) Akciğer + kemik 14) Akciğer + Lenf nodu 15) Akciğer + periton 16) Akciğer + peridardium

Varsa eşlik eden hastalık/tedavi mevcudiyeti:

BCG skar mevcudiyeti/sayısı:

PPD sonucu ve/veya sonuçları (tarihleri ile beraber):

IGRA sonucu(tarihi ile beraber):

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU/2

Hemogram: WBC: LYMPH: NEU: HGB: HTC: RDW:

CRP: ESR:

PAAG:

Toraks BT/ HRCT:

Mikrobiyojik tetkik (tarihleri ile beraber):

Balgam/indükte balgam:		ARB:	Kültür:	PC
BAL:		ARB:	Kültür:	R:
AMS:	ARB:	Kültür:	PCR:	
CSF:	ARB:	Kültür:	PCR:	
İdrar:	ARB:	Kültür:	PCR:	
Diğer:	ARB:	Kültür:	PCR:	

Profilaksi: **Yan etki:**

Tüberküloz tanı methodu: 1) ARB 2) TB kültürü 3) TB PCR 4)Histopatolojik

Histopatolojik tetkik(bölgesi/sonucu):

Başvuru şikayeti/ süresi:

Öncesinde aldığı tedavi mevcudiyeti:

Varsa ek görüntüleme:

Tedavi başlangıcı:

Tedavide ilaç direnci:

Başlanan Anti TB ilaçları:

Tedavi azaltma zamanı:

Toplam tedavi süresi:

Yan etki:

Sekel:

Kültür negatiflik zamanı:

ARB negatiflik zamanı:

Radyolojik düzelme zamanı:

Tedavi ve takip:

1) İyileşme
2) Takiplerini birakan
3) Tedavisi devam eden
4) Başarısız tedavi
5) Tedavisi kesilen
6) Tekrarlayan
7) Ölüm

Hastada öldü ise sebebi:

NOTLAR:

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	İbrahim	**Soyadı**	Kamer
Doğ.Yeri	Razgrad	**Doğ.Tar.**	18.09.1985
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	32137669164
Email	ibrahim.kamer@gmail.com	**Tel**	05058086151

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Lisans	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2010
Lise	Tekirdağ Fen Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Pratisyen Hekim	Viranşehir Devlet Hastanesi	1 ay-2010
2.	Pratisyen Hekim	Şanlıurfa Çocuk Sağlığı	5 ay-2010

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	iyi	iyi	orta	78	

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin