T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISINDA TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ İLE QuantiFERON®-TB GOLD IN-TUBE TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ozan UZUNHAN

(UZMANLIK TEZİ)

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayper SOMER)

İSTANBUL 2010

Bu tez İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.
(Proje No: T-67/15122006)

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISINDA TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ İLE QuantiFERON®-TB GOLD IN-TUBE TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ozan UZUNHAN

(UZMANLIK TEZİ)

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayper SOMER)

İSTANBUL 2010

Bu tez İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.
(Proje No: T-67/15122006)

‘Çocukluk Çağı Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında Tüberkülin Deri Testi ile QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Testinin Karşılaştırılması’ isimli tez çalışmamı (Proje No: T-67/15122006) destekleyen ***İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi***’ne teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ömer DEVECİOĞLU olmak üzere tüm hocalarıma;

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiren hocam Sayın Prof. Dr. Ayper Somer'e;

QuantiFERON®-TB Gold In-Tube testi için kan örneklerinin hazırlanması, işlemlerin planlanması ve uygulanması sırasında yardımını esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Kaya Köksalan'a, tezimin yazımında emeği ve bilgisinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Firdevs Baş'a ve arkadaşım Dr. Erkut Öztürk'e;

Vaka grubunu oluşturmak için polikliniklerinden vaka almama izin veren Pediatrik Allerji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ile Genel Pediatri Bilim Dalı öğretim üyelerine;

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, tezimin hazırlanma sürecinde de yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,;

Tezimin çalışma grubuna katılmayı kabul eden tüm çocuklara;

Beni büyütüp bu günlere ulaşmamı sağlayan annem, babam ve kardeşlerime, desteği ve sevgisi ile her zaman yanımda olan sevgili eşime ve canım kızıma

Sonsuz teşekkürlerimle…

Dr. Ozan Uzunhan, 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ I

İÇİNDEKİLER II

TABLO LİSTESİ VI

ŞEKİL LİSTESİ VIII

GRAFİK LİSTESİ IX

KISALTMALAR X

ÖZET XII

SUMMARY XIII

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Tüberküloz ve Tarihçesi 4

2.2. Epidemiyoloji 6

2.2.1. Dünyada Tüberküloz 6

2.2.2. Türkiye'de Tüberküloz 10

2.2.3. Çocuklarda Tüberküloz 13

2.2.4. Terminoloji; karşılaşma, enfeksiyon, hastalık 14

2.2.5. Bulaşma 14

2.3. Mikrobiyoloji 15

2.4. İmmünoloji 19

2.4.1. Doğuştan olan immün yanıt 19

2.4.1.1. Nötrofil lökositler 19

2.4.1.2. Makrofajlar 20

2.4.1.3. Dentritik hücreler 21

2.4.1.4. Mast hücreleri 21

2.4.1.5. Doğal öldürücü (NK) hücreler 22

2.4.1.6. Defensinler 22

2.4.1.7. Epitel hücreleri 22

2.4.2. Tüberkülozda sitokin yanıtı 22

2.4.3. Kemokinler 23
2.4.4. Tüberküloza karşı kazanılmış immün yanıt 24
2.4.4.1. Humoral immün yanıt 24
2.4.4.2. Hücresel immün yanıt 24
2.5.Patogenez 25
2.5.1. Giriş kapısı 25
2.5.2. İnkübasyon dönemi 26
2.5.3. Tüberkülozun çocuklardaki seyri 26
2.6.Çocuklarda Tüberkülozun Klinik Formları 28
2.6.1. Toraks içi tüberküloz 28
2.6.1.1. Asemptomatik tüberküloz enfeksiyonu 28
2.6.1.2. Toraks içi primer kompleks ve komplikasyonları 28
2.6.1.3. Plevral efüzyon 30
2.6.1.4. İlerleyici akciğer tüberkülozu 30
2.6.1.5. Kronik akciğer tüberkülozu 31
2.6.1.6. Kardiyak hastalık 31
2.6.1.7. Lenfohematojen hastalık 32
2.6.2. Toraks dışı tüberküloz 33
2.6.2.1. Merkezi sinir sistemi tüberkülozu 33
2.6.2.2. Yüzeysel lenf nodu tüberkülozu 35
2.6.2.3. İskelet sistemi tüberkülozu 35
2.6.2.4. Cilt tüberkülozu 36
2.6.2.5. Abdominal tüberküloz 36
2.6.2.6. Renal tüberküloz 37
2.6.3. Tüberküloz ve HIV 37
2.7.Tanı 38
2.7.1. Tüberkülin deri testi 38
2.7.2. Görüntüleme 42
2.7.3. Mikroskopi ve kültür 43
2.7.4. Nükleik asit amplifikasyon testleri 44
2.7.5. T-hücre bazlı interferon gama salınım testleri 44

2.7.5.1. Genel özellikleri 44
2.7.5.2. Erişkinlerde interferon-γ testleri 46
2.7.5.3. Çocuklarda interferon-γ testleri 47
2.8.Tedavi 50
2.8.1. Antitüberküloz ilaçlar 50
2.8.1.1. İsoniazid 51
2.8.1.2. Rifampisin 51
2.8.1.3. Pirazinamid 51
2.8.1.4. Etambutol 52
2.8.1.5. Streptomisin 52
2.8.1.6. Etionamid 52
2.8.1.7. Diğer ilaçlar 52
2.8.2. Temas durumunda tedavi 53
2.8.3. Latent TB enfeksiyonu tedavisi 53
2.8.4. Akciğer tüberkülozu tedavisi 54
2.8.5. Akciğer dışı TB tedavisi 55
2.8.6. HIV enfeksiyonu olan çocuklarda TB tedavisi 55
2.8.7. İlaca dirençli tüberkülozda tedavi 56
2.8.8. Tedavide kortikosteroidlerin yeri 56
2.8.9. Destekleyici tedavi ve takip 56
2.8.10. Tüberkülozun kontrolü ve önlenmesi 57
2.8.11. Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşılaması 57
2.8.12. Yeni aşı çalışmaları 58
3. GEREÇ VE YÖNTEM 60
3.1.Hasta Seçimi 60
3.2.Grupların Belirlenmesi 60
3.3.Tüberkülin Deri Testinin Uygulanması 61
3.4.QuantiFERON®-TB Gold In-Tube testi 61
3.4.1. Kan örneklerinin alınması ve inkübasyonu 61
3.4.2. ELISA kit içeriği 61

3.4.3. Hazırlama 62
3.4.4. Uygulama 63
3.5.İstatistiksel Yöntem 63
3.6.Etik Kurul Onayı 64
4. BULGULAR 65
4.1.Olguların Genel Özellikleri 65
4.2.Çalışma Vakalarının Değerlendirilmesi 66
4.3.Vakaların Radyolojik ve Laboratuvar Verileri, TDT ve QFT-GIT Test Sonuçları 69
4.4.Vakaların TDT ve QFT-GIT Test Sonuçları 70
4.4.1. TDT'yi etkileyebilecek faktörler 71
4.4.2. BCG skarının TDT ve QFT-GIT testine etkisi 72
4.5.QFT-GIT Testi ile TDT'nin Karşılaştırması 74
4.5.1. TDT çaplarına göre QFT-GIT test sonuçları 74
4.5.2. Skar sayısına göre TDT ve QFT-GIT test sonuçları 75
4.5.3. Temas öyküsüne göre TDT ve QFT-GIT test sonuçları 76
4.5.4. Gruplara göre TDT ve QFT-GIT test sonuçları 76
5. TARTIŞMA 80
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER 87
7. KAYNAKLAR 89
8. EKLER 100
9. ÖZGEÇMİŞ 103

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: DSÖ 2007, 2008, 2009 Raporlarında Türkiye **11**

Tablo 2.2: TB'nin en sık görüldüğü 22 ülkedeki vaka oranları **13**

Tablo 2.3: Primer enfeksiyon sonrası yaşlara göre ortalama hastalık gelişme riski **27**

Tablo 2.4: DSÖ'ye göre çocuklarda pozitif TDT tanımlamaları **39**

Tablo 2.5: Amerikan Pediatri Akademisine göre çocuklarda pozitif TDT tanımlamaları **40**

Tablo 2.6: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre TDT'nin yorumlanması **40**

Tablo 2.7: TDT'nin yalancı negatif olduğu durumlar **41**

Tablo 2.8: ELISpot (TSPOT. TB) ve ELISA (QuantiFERON-TB Gold In-tube) arasındaki benzerlik ve farklılıklar **46**

Tablo 2.9: Çocuklarda LTBİ tanısında kullanılan TDT ve TIGRA'ların pozitif sonuçlarının oranları **48**

Tablo 2.10:TB tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları **52**

Tablo 2.11: Canlı mikobakteriyel aşı çalışmaları **59**

Tablo 2.12: Subunit ve vektör bazlı aşı çalışmaları **59**

Tablo 4.1: Çalışma grupları ile kontrol grubu vakalarının özelliklerinin karşılaştırması **66**

Tablo 4.2: Çalışma grupları vakalarının verileri-1 **68**

Tablo 4.3: Çalışma grupları vakalarının verileri-2 **70**

Tablo 4.4: TDT endürasyon çapını etkileyebilecek faktörlerin doğrusal adımsal regresyon analizleri **72**

Tablo 4.5: TDT endürasyon çapını etkileyebilecek faktörlerin lojistik regresyon analizleri **72**

Tablo 4.6: Çalışma gruplarında skar sayılarına göre TDT endürasyon değerleri **72**

Tablo 4.7: Çalışma gruplarında skar sayılarına göre TDT endürasyon çapı aralık Değerleri **73**

Tablo 4.8: Olgularda BCG skar varlığına göre QFT-GIT test sonuçları (çalışma grupları) **73**

Tablo 4.9: Olgularda BCG skar varlığına göre TDT sonuçları (çalışma grupları) **73**

Tablo 4.10: TDT çap aralıklarına göre QFT-GIT test sonuçları **74**

Tablo 4.11: BCG skar sayısına göre TDT ve QFT-GIT sonuçları **75**
Tablo 4.12: Temas durumuna göre TDT ve QFT-GIT test sonuçları **76**
Tablo 4.13: Grup 1'deki olguların TDT ve QFT-GIT test sonuçlarının karşılaştırması **76**
Tablo 4.14: Grup 2'deki olguların TDT ve QFT-GIT test sonuçlarının karşılaştırması **77**
Tablo 4.15: Grup 3'deki olguların TDT ve QFT-GIT sonuçlarının karşılaştırması **77**
Tablo 4.16: Grup 4'deki olguların TDT ve QFT sonuçlarının karşılaştırması **77**
Tablo 4.17: Grup 1, 2 ve 3'deki olguların TDT ve QFT sonuçlarının karşılaştırması **78**
Tablo 4.18: Çalışmaya alınan tüm olguların TDT ve QFT sonuçlarının karşılaştırması **78**

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Ülkelere göre tahmini TB insidans oranları, 2007 **7**

Şekil 2.2: HIV tarafından en fazla etkilenen Afrika bölgelerinde tahmin edilen TB insidansı ve HIV prevalansı, 1990-2007 **8**

Şekil 2.3: 1990-2007 arasında 9 epidemiyolojik alt bölgedeki insidans seyri **8**

Şekil 2.4: TB'nin küresel olarak insidans, prevalans ve mortalite oranları (HIV'li vakalar dahil), 1990-2007 **9**

Şekil 2.5: Türkiye'de TB olgu hızı, (100,000 nüfusta) **11**

Şekil 2.6: Yeni olguların yaş gruplarına göre olgu hızı, 1996-2007 **12**

Şekil 2.7: Bütün hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre olgu hızları, 2007 **12**

Şekil 2.8: 2007 yılı bölgelere göre TB olgu hızları (100,000 nüfusta), VSD kayıtları **12**

Şekil 2.9: *Mycobacterium tuberculosis*. Elektron mikroskopisindeki görünümü **16**

Şekil 2.10: Akciğerde hücre içi yerleşen *M. tuberculosis* (Ziehl-Nielsen boyama) **16**

Şekil 2.11: Çocukluk çağı TB'nin seyri **27**

Şekil 3.1: Çalışma standart solüsyonunun hazırlanması **62**

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1: Olguların cinsiyet dağılımı **65**
Grafik 4.2: Gruplara göre cinsiyet dağılımı **67**
Grafik 4.3: Gruplara göre QFT-GIT test sonuçları **71**
Grafik 4.4: TDT çaplarına göre QFT-GIT test sonuçları **74**
Grafik 4.5: BCG skar sayısına göre TDT ve QFT-GIT test sonuçları **75**
Grafik 4.6: Çalışmaya alınan tüm olguların TDT ve QFT sonuçlarının karşılaştırması **78**

KISALTMALAR

- AIDS : Edinilmiş immün yetersizlik sendromu
- ARB : Aside dirençli basil
- BAL :Bronkoalveolar lavaj
- BCG : Bacille Calmette-Guérin
- BM : Birleşmiş Milletler
- BOS : Beyin omurilik sıvısı
- BT : Bilgisayarlı tomografi
- CDC : Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme ve Koruma Merkezi
- CFP10 : Kültür filtrat proteini 10
- CR3 : Kompleman reseptörü 3
- DGT : Doğrudan gözetimli tedavi
- DGTS : Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi
- DSA : Dünya Asamblesi
- DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
- ELİSA : Enzim bağlı immünosorbent yöntem
- ESAT-6 : Erken salınan antijenik hedef 6
- ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı
- GM-CSF : Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
- HCL : Hidroklorik asit
- HIV : İnsan bağışıklık yetersizliği virüsü
- IFN-γ : İnterferon gama
- IgE : İmmünglobulin E
- INH : İsoniazid
- LAM : Lipoarabinomannan
- LJ : Lowenstein-Jensen
- LPS : Lipopolisakkarit
- LTBİ : Latent tüberküloz enfeksiyonu
- MDG : Binyıl kalkınma amaçları
- MGIT : Mikobakteriyel çoğalma indikatör tüp sistemi
- MODS : Mikroskobik gözetimli ilaç duyarlılığı

- MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
- MSS : Merkezi sinir sistemi
- NICE : Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
- NK : Doğal öldürücü hücreler
- PAF : Trombosit aktive edici faktör
- PPD : Pürifiye protein derivesi
- PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu
- QFT-G : QuantiFERON-TB Gold
- QFT-GIT : QuantiFERON®-TB Gold In-Tube
- RD1 : Farklılık bölgesi 1
- TACO : Triptofan aspartat kaplı protein
- TB : Tüberküloz
- TDM : Tüberküloz dışı mikobakteriler
- TDT : Tüberkülin deri testi
- TGF-β : Transforme edici büyüme faktörü-Beta
- TIGRA : T hücre bazlı interferon gama salınım testleri
- TLR : Toll benzeri reseptörler
- TNF-α : Tümör nekrotize edici faktör alfa
- ZN : Ziehl-Nielsen boyama

ÖZET

Çocukluk Çağı Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında Tüberkülin Deri Testi ile QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Testinin Karşılaştırılması

Amaç: Dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam eden tüberkülozun (TB) kontrolü için hastalığı bulaştıran olguların tedavisinin yanı sıra ileride aktif hastalık geliştirme olasılığı bulunan çocukluk çağı TB enfeksiyonu olgularının saptanması da oldukça önemlidir. Bu çalışmada çocuklarda TB'nin tanısı için yüzyılı aşkın bir süredir kullanılan tüberkülin deri testi (TDT) ile ona alternatif olarak geliştirilen ve birçok açıdan daha üstün olduğu öne sürülen QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) testini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya TB enfeksiyonu veya hastalığı şüphesiyle değerlendirilen 5 ay-17.5 yaş arası 353 çocuk ile aynı yaş grubundan, TB için risk faktörü olmayan, TDT negatif 92 sağlıklı çocuk alındı. Tüm çocuklara TDT ile QFT-GIT testi uygulandı, çocukların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Sonuçlar SPSS 14 programıyla analiz edildi.

Bulgular: QFT-GIT testi çalışmaya alınan 353 hastanın 85'inde (%24) pozitif bulunurken kontrol grubunun yalnızca 2'sinde (%2.2) pozitif saptandı. TDT ise 353 hastanın 231'inde (%65) pozitif saptandı. Evde yaşayan kişi sayısı, TB hastalığı tanısı konulan çocuklarda anlamlı derecede fazla bulundu. Artan skar sayıyla birlikte TDT pozitifliğinin de arttığı saptandı. QFT-GIT testi pozitifliği ise skarı olmayanlarda, en az bir skarı olanlara göre belirgin yüksek bulundu ($p= 0.003$). İki testin uyumu tüm olgular göz önüne alındığında zayıf ($\kappa=0.174$), uyum indeksi %58 saptandı. Özellikle latent TB enfeksiyonu olarak değerlendirilen çocuklarda, iki test arasında TDT(+)/QFT-GIT(-) sonuçlarının fazlalığından ileri gelen belirgin uyumsuzluk saptandı. Çalışmamızda QFT-GIT testinin duyarlılığı %63, özgüllüğü %98; TDT'nin duyarlılığı %79, özgüllüğü %74.3 saptandı.

Sonuç: QFT-GIT testi oldukça özgül olmasına karşın TB enfeksiyonu veya hastalığının saptanmasında yeterince duyarlı değildir. TDT ve QFT-GIT testinin birlikte kullanılması daha verimli sonuçlar alınmasını sağlayabilir. QFT-GIT testinin çocuklarda kullanımı için daha fazla çalışmanın yapılmasına ve rehberler oluşturulmasına gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, çocuk, QuantiFERON-Gold In-Tube, tüberkülin deri testi

Comparison of Tuberculin Skin Test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube for the Diagnosis of Childhood Tuberculosis Infection

Aim: Tuberculosis (TB) is an important worldwide ongoing health issue. To be able to control tuberculosis, one should not only cure active tuberculosis cases but also detect childhood tuberculosis infection patients who have the possibility of developing active disease in the future. Our aim in this study is to compare a century-old tuberculin skin test (TST) and QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) test which was developed as an alternative to TST and claimed superior to it in several ways for the diagnosis of TB in childhood .

Materials and Methods: Three hundred fifty three children with the suspicion of TB infection or disease between 5 months and 17.5 years old and TST negative 92 healthy children from the same age group with no risk factors for tuberculosis were recruited into the the study. All children were performed TST and QFT-GIT test and their demographic, clinic and laboratory data were recorded. Data were analyzed by using SPSS 14.

Results: A positive QFT-GIT result was obtained in 85(24%) of the 353 patients and in 2 (2.2%) among the control group. TST was only positive in 231 (%65) of 353 patients. Number of household members was higher significantly in children with active TB disease. TST was more positive with the increasing number of BCG scars. QFT-GIT test positivity was higher ($p= 0.003$) significantly in cases without scars compared with cases who have at least one scar. When all the cases were considered, agreement between the two tests were poor ($\kappa=0.174$) and concordance was 58%. There was a significant discordance between the two tests which arise from the high number of TDT(+)/QFT-GIT(-) results, especially in children with latent TB infection. The sensitivity and specifity of QFT-GIT test were 63% and 98% respectively. The sensitivity of TST was 79% and the specifity was 74.3%.

Conclusion: Although QFT-GIT test is highly specific, it is not sensitive enough to detect TB infection and the disease. Using TST and QFT-GIT test together may provide more efficient results. For the use of QFT-GIT test in children, it is necessary to design more studies and compose guidelines.

Key words: Children, tuberculosis**,** tuberculin skin test, QuantiFERON-Gold In-Tube

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB) hastalığı, 21. yüzyılın başında hala tüm dünyanın en önemli sağlık sorunlarından birisidir. İnsanlık tarihi kadar eski olan bu hastalık sadece gelişmekte olan ülkelerin değil, gelişmiş ülkelerin de sorunu olmaya devam etmektedir. Epidemiyolojik araştırmalar dünya nüfusunun üçte birinin *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olduğunu göstermektedir. [1]

Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) 24 Mart 2009 tarihinde yayınlanan 13. tüberküloz raporuna göre 2007 yılında yaklaşık 9.27 milyon yeni vaka olduğu (her 100,000 kişiden 139'u) ve bunların 4.1 milyonunun (% 44) yayma pozitif olduğu bildirilmiştir. Yine aynı rapora göre 2007 yılında tüberküloz nedeniyle 1.32 milyon HIV negatif ve 456,000 HIV pozitif insanının yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir.[2] TB dünyada HIV/AIDS'ten sonra ikinci sıklıkta ölüme yol açan enfeksiyon hastalığıdır.[3]

Tüberküloz çocuklarda da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. DSÖ 1989 yılında tahminen 1.3 milyon yeni çocukluk çağı TB vakası olduğunu ve 450,000 çocuğun hastalık nedeniyle öldüğünü bildirmiştir.[4] Yine 2000 yılında tahmin edilen 8.3 milyon yeni tüberküloz vakasının 884,019'unu (%11) 15 yaş altı çocuklar oluşturmakta,[5] bu oranın endemik bölgelerde daha da fazla olduğu bilinmektedir.[6,7]

Çocukluk çağı TB'si, çocukların nadiren yayma pozitif hastalık geliştirdikleri ve hastalığın toplumda yayılmasına çok az katkıda bulundukları düşünüldüğü için, yakın zamana dek ülkelerdeki ulusal TB kontrol programlarında ihmal edilmiştir. Günümüzde ise, küresel TB hastalığı sorununun önemli bir parçasını oluşturan çocukluk çağı tüberkülozunun yol açtığı ağır morbidite ve mortalitenin daha fazla farkına varılmaktadır.[7,8,9] Bu amaçla DSÖ yakın zamanda çocuklarda TB kontrolüne yönelik ulusal TB programları için kılavuzlar yayınlamıştır.[10]

Çocukluk çağı tüberkülozuna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için doğru tanı ve etkili tedavi esastır; ancak çocukluk çağı tüberkülozu birçok tanısal zorluklar taşımaktadır.[11,12] Çocuklarda tüberkülozun bakteriyolojik olarak doğrulanması erişkinlere oranla daha nadirdir.

Bu, büyük oranda TB'nin çocuklarda daha az basille seyreden doğasına, klinik örnekleri almaktaki zorluklara ve TB'nin ekstrapulmoner ve yaygın formlarına bağlıdır.[11,13,14]

Latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBİ) tanısı, TB'nin kontrolünde kilit bir öneme sahiptir.[15,16] Yakın zamana kadar LTBİ için tek tanısal test, yüz yılı aşkın bir süredir kullanılan tüberkülin deri testi (TDT) idi. Yaygın klinik kullanımına rağmen *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* BCG ve tüberküloz dışı mikobakterilere (TDM) ait birçok antijenin karışımından oluşan pürifiye protein derivesinin (PPD) cilt altına uygulanması ile ciltte oluşan geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun ölçüldüğü bu testin birtakım olumsuzlukları bulunmaktadır. Yalancı pozitiflik ve negatiflik oranlarının yüksekliği, uygulama ve yorumlamadaki zorluklar ve gerçek enfeksiyonu BCG aşılanması ile TDM enfeksiyonu etkilerinden ayırmadaki güçlük, bu testin tanısal değerini azaltmaktadır.[17-20]

Tüm bu olumsuzluklar, araştırmacıları LTBİ tanısı için yeni arayışlara itmiştir. Bu amaçla ilk olarak T hücre bazlı in vitro interferon-γ salınım testleri (TIGRA) geliştirilmiştir.[21-24] Bu testler, tüberküloz antijenleri ile duyarlılaşmış kişilerdeki T hücrelerinin mikobakteri antijenleri ile tekrar karşılaştıklarında ürettikleri interferon-γ'nın saptanması esasına dayanırlar. Geliştirilen ilk testlerde uyarıcı antijen olarak PPD kullanılmıştır, yeni testlerde ise *M. tuberculosis* için daha özgül proteinler olan erken salınan antijenik hedef 6 (ESAT-6), kültür filtrat protein 10 (CFP10) ve TB7.7 kullanılmaktadır. Bu proteinler *M. tuberculosis* genomundaki farklılık bölgesi 1 (RD1) adlı gen bölgesinde kodlanmaktadır ve PPD'ye kıyasla *M. tuberculosis* için oldukça özgüldürler.[21,22,25-27]

On yılı aşkın süren araştırmalar neticesinde ticari kullanım için üç tip TIGRA geliştirilmiştir. Bunlardan ikisi tam kandaki T hücrelerinin antijene özgül interferon-γ üretimini ELISA yöntemi ile ölçen QuantiFERON (QFT)-TB Gold (Cellestis, Victoria, Australia) ve QuantiFERON-TB Gold In-tube (Cellestis) testleri, diğeri de enzim ilişkili immünospot (ELISPOT) tekniğine dayanan ve periferik kanda interferon-γ üreten mononükleer hücrelerin sayıldığı T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom) testidir.[27,28]

Her ne kadar çok sayıda çalışma IFN-γ testlerini değerlendirmişse de, pek çoğu düşük insidanslı ülkelerde ve genelde erişkinlerde yapılmıştır.[26] Ülkemiz gibi TB prevalansının

yüksek olduğu, toplumsal BCG aşı uygulamasının yapıldığı ülkelerde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, çocuklardaki TB enfeksiyonu tanısında yüzyılı aşkın bir süredir kullanılan TDT ile yeni nesil testlerden QuantiFERON (QFT)-TB Gold (Cellestis, Victoria, Australia) testini kıyaslamak ve bu testin çocuk yaş grubundaki kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tüberküloz ve Tarihçesi

Halen tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan TB, insanlık tarihi boyunca insanoğlunun başına bela olmaya devam etmiştir.[29] Bir varsayıma göre mikobakterilerin kökeni 150 milyon yıl öncesine dayanmaktadır.[30] Modern teknikler ve moleküler genetikteki gelişmeler sonucu *M. tuberculosis'*in birçok gen dizisinin belirlenmesi ile mikobakterilerin kökenine ilişkin daha net tahminler yapılabilmektedir. Gutierrez ve ark.'ları[31] *M. tuberculosis*'in eski bir atasının 3 milyon yıl önce doğu Afrika'da var olduğunu ve o dönemdeki insanları enfekte etmiş olabileceğini belirtmişlerdir. Bugünkü *M. tuberculosis* türlerinin ise 15,000 ile 20,000 yıl önceki ortak bir atadan geldiği düşünülmektedir.[32] Arkeolojik kazılar, TB'nin Mısır'da 5,000 yıldan daha uzun bir süre önce var olduğunu göstermektedir. Karakteristik Pott's deformitesi gibi tüberküloza özgü iskelet deformiteleri Mısır mumyalarında görülmekte ve eski Mısır resimlerinde açıkça betimlenmektedir.[33-36] Yakın bir zamanda da mumya dokularından *M. tuberculosis* DNA'sı elde edilmiştir.[37,38]

Dünyada TB ile ilgili bilinen en eski yazılı metin, şu an Paris'te ki Louvre müzesinde bulunan ve TB olduğu düşünülen kronik bir akciğer hastalığının anlatıldığı Babil hükümdarı Hammurabi dönemine ait (MÖ 1948-1905) taş sütun üzerindeki yazıttır.[39] Yine Hindistan'da 3300 yıl öncesine ve Çin'de 2300 yıl öncesine ait TB'yi tanımlayan yazılı metinler bulunmaktadır.[29] Hipokrat (MÖ 460-370) eserlerinde TB'den 'phthisis' adı ile bahsetmiş, TB'yi o dönemde görülen en yaygın ve ölümcül hastalık olarak tarif etmiştir.[40]

TB'ye tarih boyunca "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 farklı isimler verilmiştir.[41]

TB ile ilgili ilk detaylı bilimsel araştırmaları stetoskobu bulan kişi olarak da bilinen Rene´ Théophile Hyacinthe Laennec yapmıştır. TB nedeniyle ölen kişilerin otopsilerini yapmış, 1819 tarihli 'D'Auscultation Mediate' adlı kitabında hastalığın patolojisi ve klinik belirtileriyle ile ilgili detaylı bilgilere yer vermiştir.[42-44]

TB'nin enfeksiyon kaynaklı olabileceği ilk kez 1790 yılında Benjamin Marten tarafından öne sürülmüş,[45] daha sonra bir Fransız askeri cerrahı olan Jean-Antoine Villemin tarafından ise açık bir şekilde gösterilmiştir. Villemin 1865 yılındaki deneyinde bir otopsi sırasında TB kavitesinden elde edilen pürülan sıvıyı bir tavşana enjekte etmiş ve tavşanın 3 ay sonra yapılan otopsisinde yaygın olarak TB bulgularına rastlamıştır.[29,46]

TB'nin tarihi 1882'de Hermann Heinrich Robert Koch'un TB basilini (*M. tuberculosis*) bulması ile dramatik olarak değişmiştir.[47] Koch, 1890 yılında ısı ile TB basilinden elde ettiği kültür filtratına tüberkülin adını vermiş, bunun tanısal amaçlı kullanılabileceğini öne sürmüştür.[29] Viyana'nın önde gelen pediatristlerinden 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.[48] 1908'de Charles Mantoux, tüberkülinin ilk defa kanüllü bir iğne ve şırınga kullanılarak intradermal uygulanmasını göstermiş ve 1930'larda Florence Seibert bugün hala kullanılmakta olan PPD'yi geliştirmiştir.[29]

TB'nin önlenmesine yönelik aşı çalışmaları 1900'lü yılların başında Albert Calmette ve Camille Guérin tarafından yapılmıştır. Bu iki araştırmacı Fransa'daki Pasteur Enstitüsünde TB'ye karşı bir aşı geliştirmek için birlikte çalışmış, bu amaçla *M. bovis* kültüründen 231 seri pasaj sonucu zayıflatılmış bir suş (Bacille Calmette-Guérin=BCG) üretmeyi başarmışlardır. BCG aşısı ilk olarak 1921 yılında Paris'te uygulanış, kısa süre sonunda da tüm Avrupa'da kullanıma girmiştir.[49]

TB'nin tedavisinde ilk önemli adımlar 1940'lı yıllarda atılmıştır. 1944 yılında Albert Schatz, Elizabeth Bugie ve Selman Waksman, TB'ye karşı bakterisidal etkili ilk ajan olan streptomisini geliştirdiklerini duyurmuştur[29,50]. Streptomisinin ardından *p*-amino salisilik asit (1949), isoniazid (1952), pirazinamid (1954), sikloserin (1955), etambutol (1962) ve rifampin (rifampisin; 1963) gibi anti tüberküloz ajanlar keşfedilip kullanıma girmiştir.[49]

Tüm bu gelişmelere rağmen insanoğlunun milyonlarca yıllık bir geçmişe sahip olan TB ile savaşı sürmekte, yeni tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleri için arayışlara devam edilmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

2.2.1.Dünyada Tüberküloz

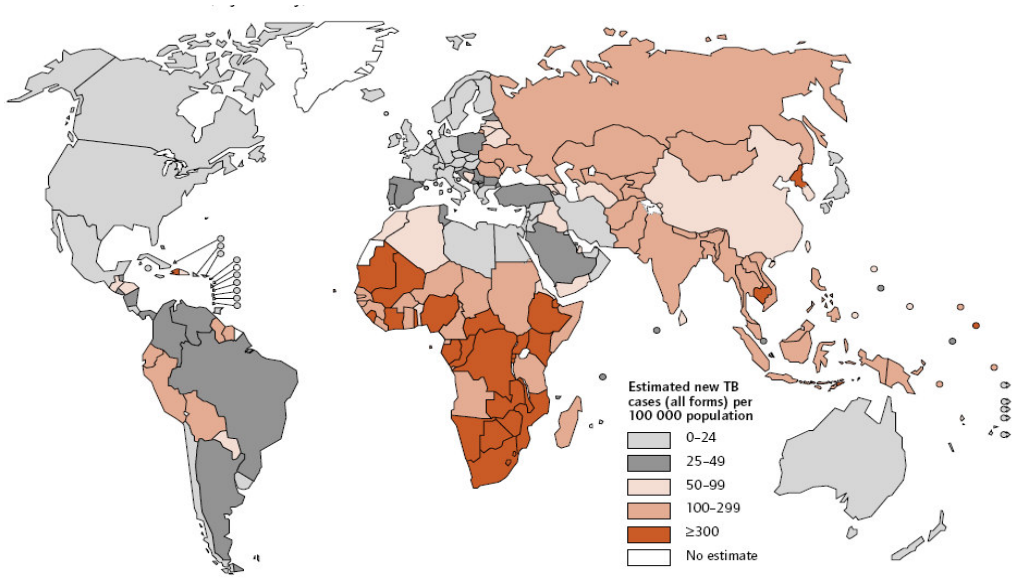
Tüberküloz, 2007 yılındaki 1.77 milyona varan ölüm sayısı ile dünyada HIV/AIDS'ten sonra en sık ölüme yol açan enfeksiyon hastalığıdır.[51] Son yüz yılda yaklaşık yüz milyon insanın tüberküloz nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir.[52] Özellikle son otuz yıl içinde sosyoekonomik sorunlar, göçler, savaşlar, tüberküloz kontrol programlarının ihmal edilmesi ve özellikle de HIV/AIDS salgının ortaya çıkması ile tüberküloz sıklığında birçok ülkede artış olmuş, kötü kontrol programları sonucu ilaç direnci yaygınlaşmıştır.[53]

Dünyada TB'nin kontrolü için yapılan çalışmalar 1990'lı yıllarda hız kazanmıştır. İlk olarak 1991 yılında 44. Dünya Sağlık Asamblesi (DSA) tarafından 2000 yılına kadar ulaşılması planlanan iki hedef açıklanmıştır. Buna göre her yıl tüm yeni bulaştırıcı vakaların en az %70'inin saptanması ve bunların da en az %85'inin tedavi edilmesi hedeflenmiştir.[54] DSÖ, 1993 yılında TB'nin dünya çapında acil bir durum olduğunu belirterek, bütün ülkelere "Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi" (DGTS) uygulamalarını önermiştir.[53] 1990'lı yılların sonlarına doğru bu hedeflere 2000 yılında ulaşılamayacağı anlaşıldığından bu tarih 2005'e çekilmiştir. Yine 2000 yılında Birleşmiş Milletlere (BM) üye 192 ülkenin imza koyduğu Binyıl Zirvesinde (Millennium Submit) Binyıl Kalkınma Amaçları (Millennium Development Goals, MDG) adı verilen ve 2015 yılına dek ulaşılması hedeflenen sekiz amaç benimsenmiştir. MDG'nin TB ile ilgili kısmında (amaç altı, hedef sekiz) 2015 yılı itibari ile TB sıklığında azalma sağlanması hedeflenmiştir. Tüberkülozu Durdurma Ortaklığı (The Stop TB Partnership) adlı uluslararası kurumun 2000 yılında belirlediği hedefler ise TB prevalansı ve ölüm hızının 2015 yılında 1990'a göre yarı yarıya azaltılması ve 2050'de TB'nin elimine edilmesi şeklinde açıklanmıştır. Bu hedefler DSÖ tarafından da Küresel TB'yi Durdurma Planı (Global Plan to Stop TB) çerçevesinde benimsenmiştir.[54]

DSÖ her yıl TB'nin sıklığı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin küresel, bölgesel ve ülkeler düzeyinde tahminler ve küresel hedeflerin ne derece başarıldığına ilişkin analizler yayınlamaktadır.[2] 2009 raporu için 196 ülke bilgilerini DSÖ'ye yollamıştır. Bu sayı, tahmin edilen TB olgularının %99.6'sını; dünya nüfusunun %99.7'sini kapsamaktadır. DSÖ'nün 2009 tarihinde yayınlanan 13. tüberküloz raporuna göre 2007 yılında yaklaşık 9.27 milyon yeni vaka olduğu (her 100,000 kişiden 139'u) ve bunların da 4.1 milyonunun (% 44) yayma

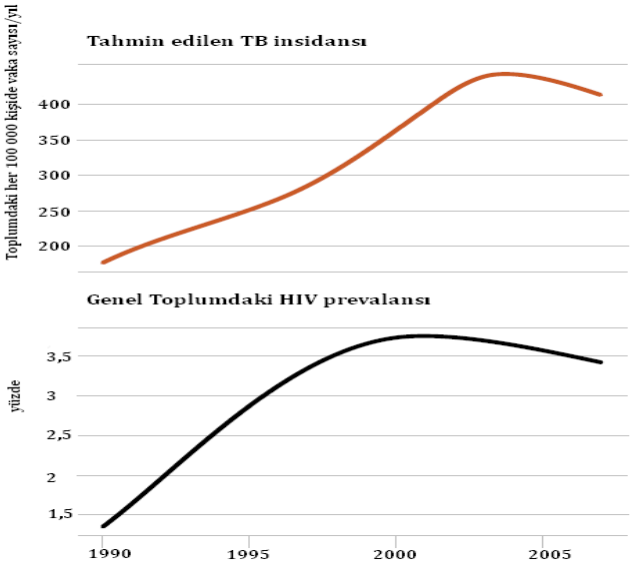
pozitif olduğu bildirilmiştir. Hindistan, Çin, Endonezya, Nijerya ve Güney Afrika yeni vaka sayısının en fazla olduğu ilk beş ülkedir. Tüm vakaların %55'i Asya'da, %31'i Afrika'da bulunmaktadır.[2] Ülkelere göre tahmini insidans oranları Şekil 2.1'de görülmektedir.

DSÖ'nün raporuna göre tahmin edilen 9.27 milyon yeni vakanın 1.37 milyonu (%14.8) HIV pozitif idi. Önceki yıllara benzer şekilde 2007'de HIV pozitif olan TB vakalarının %79'u Afrika'da, %11'i ise güneydoğu Asya bölgesinde (büyük oranda Hindistan) bulunmaktadır. TB insidans oranlarının en yüksek olduğu ilk 15 ülkenin 13'ü, HIV koenfeksiyonunun da benzer şekilde yüksek olduğu Afrikada'dır.[2]

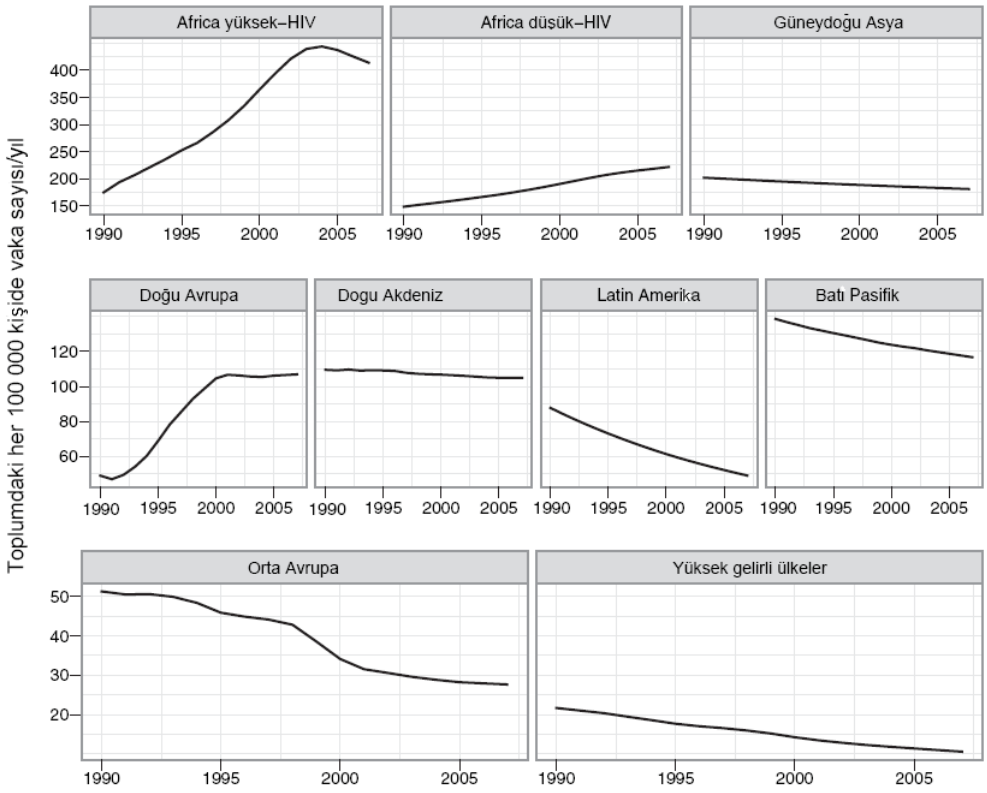


Şekil 2.1: Ülkelere göre tahmini TB insidans oranları, 2007 [2]

Analizlere göre dünyada TB'nin sıklığı 2004 yılında tepe yaptıktan sonra azalma seyrine girmiştir. Genel nüfustaki HIV prevalansı da buna benzer bir seyir göstermektedir (Şekil 2.2).[2] İnsidans oranları bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Dokuz epidemiyolojik bölgenin yedisinde insidans oranları azalırken doğu Avrupa'da sabit kalmakta ve yalnızca düşük HIV prevalansı olan Afrika ülkelerinde artmaktadır (Şekil 2.3).



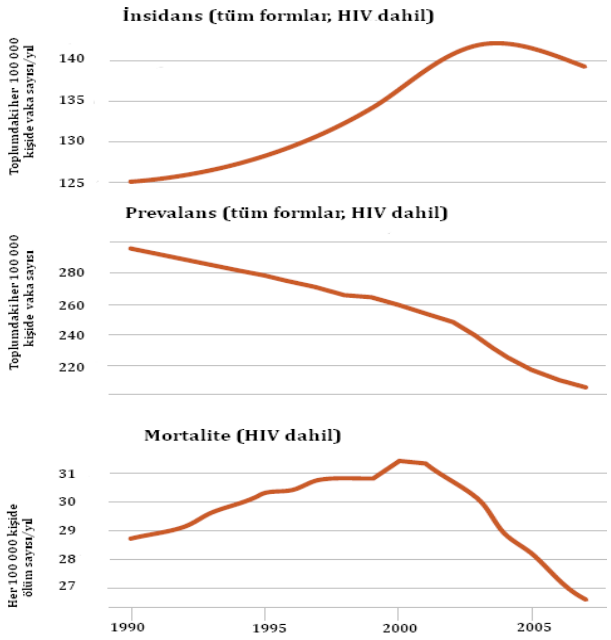
Şekil 2.2: HIV tarafından en fazla etkilenen Afrika bölgelerinde tahmin edilen TB insidansı ve HIV prevalansı, 1990-2007[2]



Şekil 2.3: 1990-2007 arasında 9 epidemiyolojik alt bölgedeki insidans seyri[2]

DSÖ'nün 2009 yılı raporuna göre TB'nin dünyadaki tahmini prevalansı, 687,000'i (%5) HIV pozitif olmak üzere 13.7 milyon olarak bildirilmiştir. Dünyadaki TB prevalansı 1990'dan beri azalmaktadır (Şekil 2.4). Bu azalma 1990'lardaki TB insidansında görülen artışla çelişiyor gibi gözükse de bu durum DGTS'nin yaygınlaşması sonucu ortalama hastalık süresinin kısalması ve HIV pozitif vakalardaki TB hastalık süresinin nispeten kısa olmasıyla açıklanmaktadır.[2]

Yine DSÖ 2009 yılı raporuna göre 2007 yılında tüberküloz nedeniyle 1.32 milyon HIV negatif ve 456,000 HIV pozitif insanının (toplam 1.77 milyon) yaşamını yitirdiği belirtilmektedir.[2] HIV pozitif vakalarda görülen TB ölümleri, 2007 yılındaki 2 milyonu bulan HIV'e bağlı ölümlerin %23'ünü oluşturmaktadır. Bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte küresel olarak TB'nin mortalite oranı 1990'lı yıllarda giderek artmış ancak bu oran 2000'li yıllarda tersine dönerek azalmaya başlamıştır (Şekil 2.4).[2]



Şekil 2.4: TB'nin küresel olarak insidans, prevalans ve mortalite oranları (HIV'li vakalar dahil), 1990-2007[2]

Bölgesel anlamda ise Doğu Akdeniz bölgesi, Amerika bölgeleri, Batı Pasifik bölgesi ve Güneydoğu Asya bölgesinde 1990'lı yıllardan itibaren mortalite oranları azalmaya başlamıştır ve bu azalma şimdi de devam etmektedir. Afrika ve Avrupa bölgelerinde ise mortalite oranı

1990'lı yıllarda artmaya başlamıştır. Bu seyir 2000'de Avrupa'da ve 2005'de Afrika'da tersine dönse de, mortalite oranları 2007 yılı itibari ile Afrika bölgelerinde 1990 yılı seviyelerine göre hala çok uzakta bulunmaktadır; Avrupa bölgelerinde ise 1990 seviyelerine ancak ulaşabilmiştir.

DSÖ'nün 2009 yılı raporunda 1991 yılında ortaya konulan yeni yayma pozitif olguların %70'ini DGTS programları ile bulma ve bunların %85'ini başarı ile tedavi etme hedefleri de değerlendirilmiştir. Olgu bulma oranı 1995-2001 yılları arasında yavaş bir artışla %35'ten %43'e, 2001-2006 yılları arasında biraz daha hızlanarak %43'ten %63'e yükselmiş ve 2007'de %64'e ulaşmıştır. Hedeflenen %70 ve üzeri olgu bulma oranına iki bölgede ulaşılmıştır (Amerika: %76, Batı Pasifik: %78). En az yeni yayma pozitif olgu saptanan bölge ise Afrika olmuştur. Küresel olarak, DGTS programları ile saptanan olguların %85'ini başarılı olarak tedavi etme hedefine ise 2006 yılında ulaşılmıştır. Bölgesel olarak ise tedavi oranları Güneydoğu Asya'da %87, Batı Pasifik'te %92, Afrika'da %75, Doğu Akdeniz'de %86, Avrupa'da %70, Amerika'da %75'tir. Toplam 59 ülkede tedavi başarısı %85 ve üzerinde kaydedilmiştir. Bangladeş, Kamboçya, Çin, Endonezya ve Vietnam'da bu oran %90 ve üzerinde rapor edilmiştir. DSÖ Avrupa Bölgesinde ise olgu bulma %51, tedavi başarısı %70 oranları ile bu hedeflerin çok gerisindedir. Dünya genelinde 2007 yılında Batı Pasifik Bölgesi ve 36 ülke, her iki hedefe de ulaşmayı başarmıştır. Türkiye de bu ülkelerden biridir.

2.2.2.Türkiye'de Tüberküloz

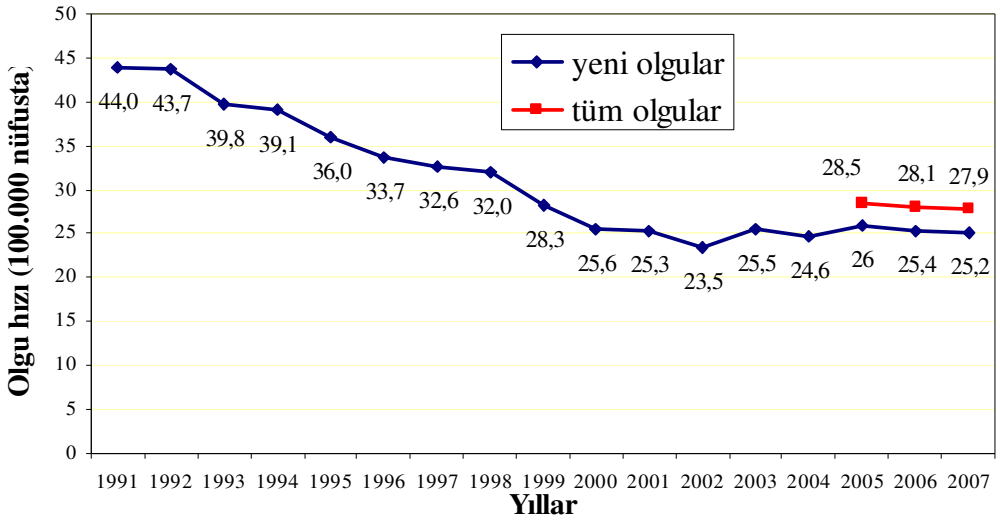
Türkiye'de verem savaş çalışmaları ilk olarak 1895 yılında II. Abdülhamit döneminde başlatılmış, sonrasında gönüllü verem savaş dernekleri kurulmuş ve 1924 yılında Heybeliada Sanatoryumu açılmıştır. Devlet desteği ise 1945 yılında başlamış, 1953'de UNICEF ile birlikte kitlesel BCG aşı kampanyaları uygulanmıştır. 1960'da Sağlık Bakanlığı kontrol çalışmalarını üstlenmiş ve 1950–70 yıllarında hastalığın kontrolünde önemli başarılar elde edilmiştir. Hastalığın prevalansı, 1950 yılında 25/1000 iken 1970 yılında 1/1000 düzeyine gerilemiştir. TB'nin kontrol altına alındığı düşüncesiyle 1970'lerde ise kontrol çalışmaları zayıflamıştır.[55] Ülkede genelinde enfeksiyon havuzunun belirlenmesi için en son kitlesel çalışma 1982'de yapılmıştır. Bu çalışmada tüberkülozlu hasta prevalansının 3.6 /1000 olduğu ve ülke genelinde toplam 180 bin tüberküloz hastası olduğu hesaplanmıştır.[56]

DSÖ'nün 2009 yılı TB raporundaki verilere göre, 2007 yılında TB'nin Türkiye'deki tahmini insidansı 22,136 (100 binde 30), prevalansı 25,189 (100 binde 34) ve mortalitesi 3,789 (100 binde 5) olarak yayınlanmıştır (Tablo 2.1). Yeni yayma pozitif olguları bulma oranı 2006'da %81, 2007'de %76 ve saptanan yeni yayma pozitif vakalarda başarı oranı 2006 için % 91 olarak açıklanmıştır.[2]

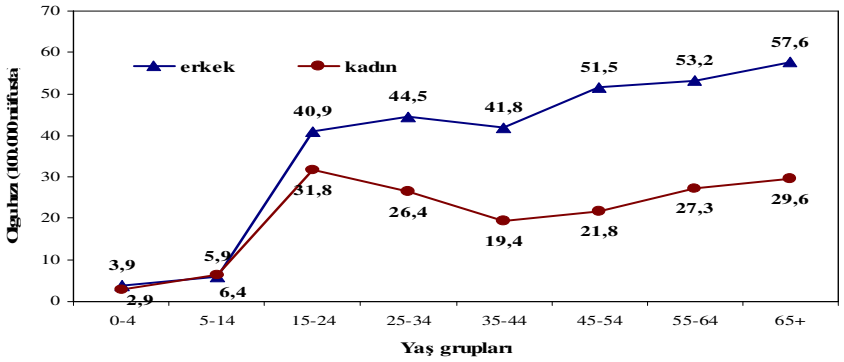
Tablo 2.1: DSÖ 2007, 2008, 2009 Raporlarında Türkiye

		2005	2006	2007
İnsidans (Toplam)	Sayı	21,089	21,752	22,136
	100,000'de	29	29	30
İnsidans (Yayma +)	Sayı	9490	9788	9961
	100,000'de	13	13	13
Prevalans	Sayı	32,348	23,875	25,189
	100,000'de	44	32	34
Mortalite	Sayı	3416	3448	3789
	100,000'de	5	5	5

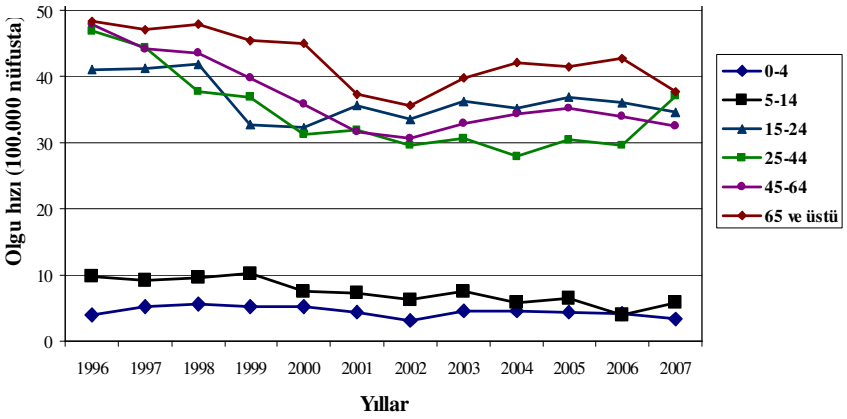
T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı "Türkiye'de Verem Savaşı 2009 Raporu" verileri (yıllara göre insidans, yaşa göre dağılım, cinsiyet dağılımı, bölgelere göre olgu sıklığı) şekil 2.5, 2.6, 2.7 ve 2.8'de gösterilmiştir.[57]



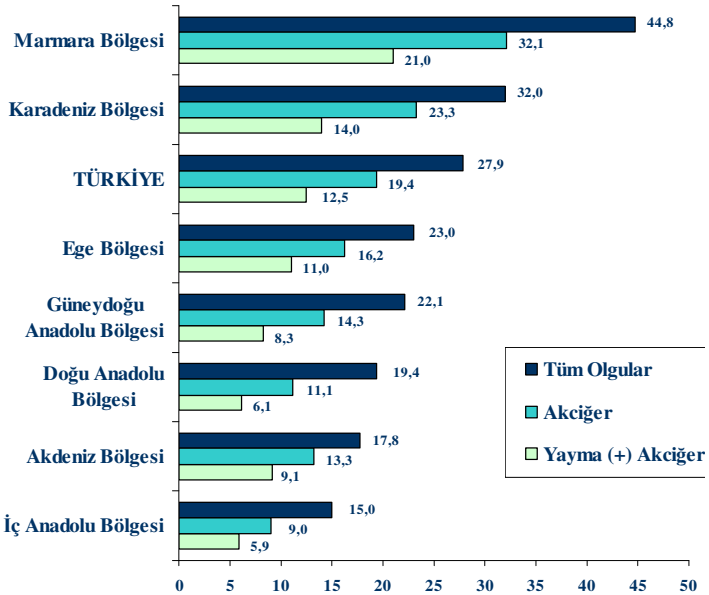
Şekil 2.5: Türkiye'de TB olgu hızı, (100,000 nüfusta)



Şekil 2.6: Yeni olguların yaş gruplarına göre olgu hızı, 1996-2007



Şekil 2.7: Bütün hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre olgu hızları, 2007



Şekil 2.8: 2007 yılı bölgelere göre TB olgu hızları (100,000 nüfusta), VSD kayıtları

2.2.3. Çocuklarda Tüberküloz

Çocukluk çağı tüberkülozu, çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasına rağmen geçmiş yıllarda halk sağlığı öncelikleri arasında yer almamış, ihmal edilmiştir. Çocukluk çağı TB'si ile ilgili yazılı literatür bilgisi de oldukça azdır. Tanı koymadaki zorluklar, ekstrapulmoner hastalık oranının yüksek olması, halk sağlığı öncelikleri arasında yer almamış olması gibi bazı nedenlerden ötürü dünyadaki çocukluk çağı TB yükünü tam olarak belirlemek güçtür.[5]

1989 yılı DSÖ raporunda tahminen her yıl 1.3 milyon yeni çocukluk çağı TB vakası (15 yaş altı) olduğunu ve 450,000 çocuğun hastalık nedeniyle öldüğünü bildirmiştir.[4] DSÖ 2000 yılı TB raporuna göre tahmin edilen 8.3 milyon yeni TB olgusunun 884,000'ini (% 10.7) 15 yaş altı çocuklar oluşturmakta ve bunların da %75'i TB yükü en fazla olan 22 ülkede bulunmaktadır. Ülkeler düzeyinde çocukluk çağı TB oranları Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: TB'nin en sık görüldüğü 22 ülkedeki vaka oranları[5]

Ülke	0-14 yaş arası çocuklar	Çocuklardaki TB %'si	Tahmini 15 yaş altı TB vaka oranları*	Tahmini vaka oranları**
Afganistan	17,540	25.3	189	324
Bangladeş	33,166	10.2	61	236
Brezilya	23,520	20.7	47	66
Kamboçya	3,966	5.3	70	571
Çin	86,978	5.3	27	129
Demokratik Kongo Cumhuriyeti	24,052	16.1	106	306
Etiyopya	28,675	16.1	95	272
Hindistan	185,233	10.2	53	179
Endonezya	15,691	2.7	23	263
Kenya	22,124	16.1	167	450
Mozambik	7,703	16.1	98	268
Burma	8,007	10.2	51	165
Nijerya	32,310	12.4	63	228
Pakistan	61,905	25.3	103	172
Filipinler	12,167	5.3	43	304
Rusya Federasyonu	7,778	4.2	30	126
Güney Afrika	35,449	16.1	237	501
Tayland	2,317	2.7	15	141
Uganda	12,099	16.1	103	320
Birleşik Tanzanya Cumhuriyeti	18,890	16.1	118	337
Vietnam	7,559	5.3	29	183
Zimbabve	12,267	16.1	221	603
Toplam (22 ülke)	659,397	9.6		

* Her 100,000 çocukta vaka oranı ** Toplumda her 100,000 kişide vaka oranı

2.2.4. Terminoloji; karşılaşma, enfeksiyon, hastalık

Karşılaşma terimi, çocuğun bulaşıcı akciğer tüberkülozu olan bir erişkin veya adolesan ile belirgin teması olması anlamında kullanılır. Çocuklarda basille karşılaşma en sık ev ortamında gerçekleşir ancak okul ve bakım evleri gibi diğer kapalı ortamlarda da gerçekleşebilir. Bu aşamada TDT negatiftir, göğüs radyografisi normaldir ve herhangi bir belirti veya klinik bulgu yoktur.

M. tuberculosis'i içeren damlacıkların inhale edilmesi ve basillerin akciğer ve ilişkili lenf nodlarında hücre içi olarak yerleşmesiyle enfeksiyon başlar. Latent tüberküloz enfeksiyonunun en belirgin göstergesi reaktif TDT'dir. Bu aşamada herhangi bir belirti veya klinik bulgu yoktur. Radyografi normal olabileceği gibi akciğer parankimi veya bölgesel lenf nodlarında granüloma ait görünüm veya kalsifikasyonlar olabilir.

M. tuberculosis'e bağlı olarak belirti, bulgu ve radyolojik değişiklikler belirgin hale geldiğinde hastalıktan söz edilir. Tüberküloz kelimesi hastalığı ifade eder. İmmün sistemi sağlam olup tedavi edilmemiş TB enfeksiyonu bulunan erişkinlerde, tüm yaşamları boyunca hastalık gelişme riski %5-10'dur. TB enfeksiyonu olan erişkinler HIV ile enfekte olduklarında ise hastalık gelişme riski yıllık olarak %5-10'dur.[58]

2.2.5. Bulaşma

M. tuberculosis'in bulaşması genellikle insandan insana, akciğer tüberkülozlu bir bireyin öksürmesi, hapşırması, ya da gülmesiyle havaya saçılan enfekte mukus damlacıklarının inhale edilmesi sonucu olur. Basil içeren damlacıklar havada saatlerce asılı kalabilirler. Ortamdaki hava sirkülasyonunun ve temiz hava girişinin azalması, bulaşmayı kolaylaştırır. Yalnızca çapı 10 μm'nin altındaki basil damlacıkları alveollere ulaşabilir. Bulaşma nadiren idrar, pürülan sinüs salgısı gibi enfekte vücut sıvıları ya da şırınga, mide lavaj tüpleri ve bronkoskop gibi enfekte nesneler ile direkt temas sonucu da olabilir. İnsan tipi tüberküloz basiline duyarlı olan köpekler de çocuklar için enfeksiyon kaynağı olabilir. [58]

Çocuklar enfeksiyonu genellikle aynı evi paylaştıkları erişkinler veya adolesanlardan alırlar. Aile dışı temasa bağlı enfeksiyon sık değildir fakat doktorlar, bebek bakıcıları, öğretmenler, hemşireler ve okul servisi şoförleri ile olan bulaşa bağlı vaka bildirimleri ve küçük salgınlar da bildirilmiştir.

Bulaştırıcı bir erişkinle aynı evde bulunan süt çocukları ve yeni adımlayan çocuklar nerdeyse her zaman enfekte olurlar. Daha büyük çocuklar ve hasta erişkinlere bakan adolesanlar da yüksek risk altındadır, oysaki 6 ile 12 yaş arasındaki çocuklar çoğunlukla enfeksiyondan korunabilirler. Düzenli ve uygun kemoterapi alan erişkinler hastalığı muhtemelen daha nadiren bulaştırırken düzensiz ve yetersiz tedavi olan veya dirence bağlı nüks gelişen akciğer tüberkülozlu erişkinler bulaştırıcılık açısından oldukça risklidirler.

Çocuklar TB'yi nadiren bulaştırırlar. Çocukluk çağı tüberkülozunda bronş salgılarında basil miktarı azdır, öksürük sık değildir ve öksürük gücü erişkinlere nazaran zayıftır. Klinik olarak TB'den şüphelenilen çocuklardan alınan bronkoalveolar lavaj ve mide açlık suyu örneklerinden yapılan yaymalarda aside dirençli basil (ARB) nadiren gösterilebilir ve ancak %40'ında kültürde *M. tuberculosis* üretilebilir. Konjenital tüberkülozu veya doğum sonrası edinilmiş ileri evre akciğer tüberkülozu olan küçük sütçocuklarında örneklerin yayma pozitif veya kültür pozitif (%80) olma olasılığı diğer çocuklara göre fazladır. Bu nedenle sütçocuklarından, kaviter lezyonu olan çocuklardan veya entübe hastalardan alınan örnekler ve sekresyonlar, potansiyel bulaştırıcı olarak değerlendirilmelidir.

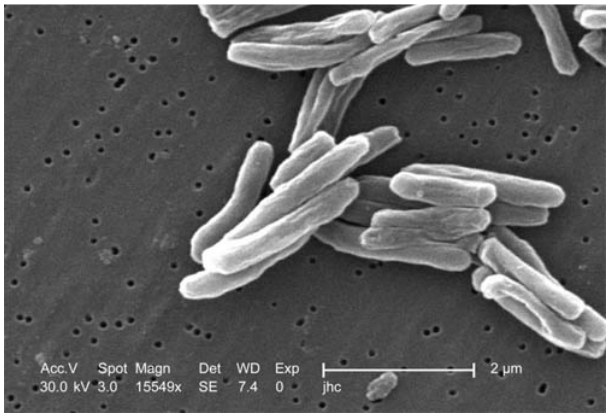
Her şeye rağmen çocuklar TB'nin yayılmasında önemli bir rol oynarlar. Bunun sebebi yakın çevrelerine hastalığı bulaştırma olasılıklarından çok, kısmen iyileşmiş ve uyuyan bir enfeksiyonun sosyal, duygusal ve psikolojik stresin arttığı adolesan, gebelik veya herhangi bir erişkin döneminde reaktive olarak akciğer TB'sinin gelişmesi olasılığıdır. Tüberküloz ile enfekte çocuklar, toplumda tüberkülozun uzun süreli bir rezervuarını oluştururlar.

Tedavi alan erişkinlerin yakınındaki çocukların enfeksiyon riski tam bilinmemekle birlikte etkili tedavi alan hastaların nadiren bulaştırıcı olduğu gösterilmiştir. Yine de çocukları yayma veya kültür pozitif erişkinlerden, tedavi başladıktan en az birkaç hafta sonrasına dek uzak tutmak uygun bir yaklaşım olacaktır.[58]

2.3. Mikrobiyoloji

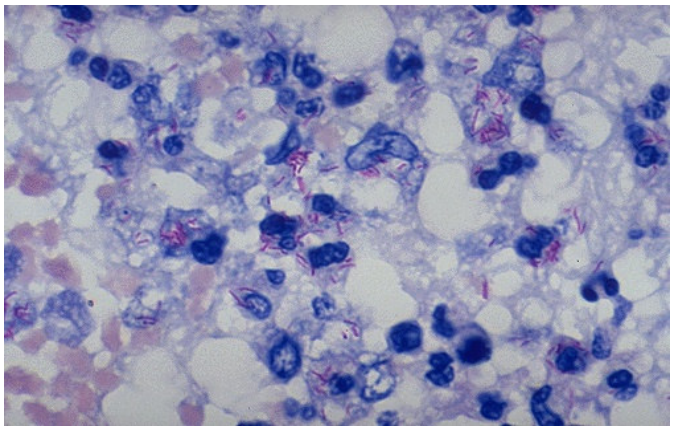
Mycobacterium cinsi, *Actinomycetales* takımının *Mycobacteriaceae* ailesinde yer alan tek cinstir ve hücre duvarı antijenleri nedeniyle *Corynebacterium* ve *Nocardia* cinsleri ile yakın ilişkilidir.[58,59] Mikobakteriler aerob, hareketsiz, spor oluşturmayan pleomorfik bakterilerdir, enleri 0.2- 0.6 µm, boyları 1-10 µm arasında değişmektedir. Görünüm olarak

hafif kıvrık veya düzgün çomak şekilli olup bazen filamentöz formda veya kokobasil şeklinde görülebilirler.[58,60] (Şekil 2.9)



Şekil 2.9: *Mycobacterium tuberculosis*. Elektron mikroskopisindeki görünümü.

M*ycobacterium* cinsi bakterilerin en belirgin karakteristik özellikleri; yavaş üreme hızları ve aside dirençli olmalarıdır. Mikobakteriler, yavaş üreyen bakteriler olup jenerasyon zamanları türe göre 2 ile 20 saat arasında değişir. Kompleks bir besi yerinde uygun koşullarda gözle görünür koloni oluşturabilmeleri için, türden türe 2 gün ile 8 hafta arasında değişen süreye ihtiyaçları vardır.[60] Aside dirençlilik özellikleri hücre duvarının özel yapısıyla ilişkilidir; bakterinin aril metan boyaları ile (özellikle karbol fuksin, kristal violet, auramin, rodamin) boyanma sonrası %95 etanol ve HCL ile dekolorizasyona gösterdiği direnci ifade eder. Fuksin ile boyanan hücreler kırmızı renkte (Ziehl-Nielsen veya Kinyoun boyaları), kristal violet ile boyandıklarında ise mor renkte görünürler (Şekil 2.10). Auramin-rodamin boyasıyla boyandığında da ultraviyole ışık altında yeşil sarı floresans verirler.[58]



Şekil 2.10: Akciğerde hücre içi yerleşen *M. tuberculosis* (Ziehl-Nielsen boyama)

Mikobakteriler her ne kadar gram-pozitif hücre duvar yapısına sahip olarak kabul edilseler de, hücre duvarının farklı yapısı nedeniyle, Gram boya ile iyi boyanmazlar. Hücre duvar yapısı, diğer bakterilerinkinden belirgin farklılıklar gösterip, yüksek oranda lipit ve mikolik asit içerir. Hücre duvarı başlıca iki kısımdan oluşur. Birinci kısımda sitoplazmik membran üzerinde yer alan peptidoglikan, ona kovalent bağlarla bağlanmış arabinogalaktan ve arabinogalaktana ester bağlar ile bağlanmış olan mikolik asit bulunmaktadır. Bu yapı mAGP kompleksi olarak bilinir ve hücre duvarı çözücülerine dirençli bir yapıdır. Peptidoglikan yapı, klasik bakteriyel peptidoglikandan oldukça farklıdır; N-asetilglikozamin ve N-glikozilmuramik asit'in betaglikozid ve fosfodiester bağlarla bağlanmasından oluşan bir heteropolimerdir. Peptidoglikan yapı bakteriye şeklini verir, hücre duvarına bütünlük ve sertlik kazandırır. Her ne kadar hücreye şeklini peptidoglikan tabakası veriyorsa da, bu tabakanın üzerinde yer alan ve mikolik asit esterlerini taşıyan arabinogalaktan tabakasının esas olarak hücre geçirgenliğinin sınırlandırılmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Peptidoglikan yapıya çok miktarda dallı zincirli polisakkaritler, proteinler ve lipitler bağlanmıştır. Bunlardan mikolik asit adı verilen uzun zincirli yağ asitleri, hücre duvarının %60'ından fazlasını yaparlar ve her tür için özgüldürler.[61-64]

İkinci kısımda ise serbest lipitler bulunmaktadır, bunlar fenolik glikolipitleri, lipoarabinomannan (LAM) ve sülfolipitlerdir. Plazma membranından yüzeye uzanan kompleks bir molekül olan LAM, yapısal ve işlevsel olarak gram-negatif bakterilerdeki lipopolisakkaritin bir benzeridir. Bu bölümün üzerinde elektron geçirgen mikobakteri kapsülü bulunur. Kapsülün en dış kısmında ise çok miktarda polisakkarit ve protein ile az miktarda lipitler vardır.[61,62,64]

M. tuberculosis complex, *Mycobacterium* cinsi içinde yer alan 7 türden oluşur, bunlar *M. tuberculosis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium africanum*, *M. bovis*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii* ve *Mycobacterium caprae*'dır. İnsanlarda tüberkülozun ve bazı zoonozların nedeni olan bu türler %99.6 oranında genetik olarak benzerdir ve 20 ile 35 bin yıl önceki ortak bir atadan evrimleştikleri düşünülmektedir.[65] *M. tuberculosis* insanlardaki TB'nin en önemli sebebidir. *M. bovis* sığırlarda hastalık yapar ve hayvanlarla temas veya pastörize edilmemiş sütlerin tüketimi sonucu insana bulaşabilir. *M. bovis*'in insandan insana da bulaştığı gösterilmiştir. *M. africanum* ve *M. canettii* türleri ise Afrika'da TB'nin iki nadir nedenidir. Diğer bir sığır patojeni *M. caprae*, kemiricilerde hastalık

yapan *M. microti* ve foklarda hastalık yapan *M. pinnipedii* de insanlarda zoonotik tüberküloza yol açabilir.[66]

İnsanlar *M. tuberculosis* için tek rezervuardır. *M. tuberculosis,* diğer mikobakteriler gibi aerobik, spor oluşturmayan, hareketsiz bir basildir. *M. tuberculosis*'in H37RV ve XDR suşları ile *M. bovis*'in BCG suşunun tüm genom dizileri belirlenmiştir. *M. tuberculosis* genomu, diğer bakterilerden farklı olarak lipogenez ve lipoliz enzimlerini kodlayan çok sayıda gen içermektedir.[66]

M. tuberculosis'in üreme zamanı 15 ile 20 saat arasındadır, kültür ortamında gözle görünür koloni oluşturması ise 3 ile 8 hafta sürer. Kültür için üç tip besiyeri kullanılabilir, bunlar yumurta bazlı katı (Lowenstein Jensen), agar bazlı katı (Middlebrook 7H11) ve et suyu bazlı sıvı (Middlebrook 7H12) besiyerleridir. Antibiyotikler eklenerek besiyerleri mikobakteriler için seçici hale getirilebilirler. Sıvı besiyerlerinde mikobakterilerin saptanması için 1 ile 3 hafta arasında süre gerekir. Katı besiyerlerinde bu süre daha uzun olmasına rağmen (3-8 hafta) katı besiyerleri, koloni morfolojisinin ve üreme miktarının değerlendirilebilmesine, karışık kültürlerin saptanabilmesine olanak sağlar. Bazı nadir mikobakteri türleri de yalnız katı besiyerlerinde üreyebilirler. Bazı ticari sıvı besiyerleri sistemleri mikobakteri kültürlerini oldukça kolaylaştırmıştır. Bu sistemler, mikobakterilerin üremesi sırasında açığa çıkan CO_2'nin veya tüketilen O_2'nin radyometrik, fluorometrik veya kolorimetrik yöntemlerle ölçülmesi esasına dayanır. 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. BACTEC mikobakteriyel çoğalma indikatör tüp sistemi (MGIT) de yaygın olarak kullanılan fluorometrik bir metottur. Besiyerine antibiyotiklerin eklenmesi ile ilaç duyarlılıklarının da eş zamanlı olarak değerlendirilebildiği bu yöntemde, 7 ile 10 gün içinde sonuç alınabilmektedir.[58,66] Yakın zamanda mikobakterilerin çok kuyucuklu bir plaka üzerindeki sıvı besiyerine ekildikten sonra mikroskobik olarak karakteristik kord formasyonunun araştırıldığı yeni bir ticari olmayan yöntem (microscopic observation drug susceptibility – MODS) geliştirilmiştir.[67]

2.4. İmmünoloji

Birçok hayvan türünde tüberküloza karşı doğal bağışıklık olmasına rağmen insanlar, tavşanlar ve kobay hayvanları tüberküloza karşı oldukça duyarlıdır. *M. tuberculosis* ile karşılaşmayı takiben konağın immün sistemi devreye girer ve enfeksiyonun seyrinde belirleyici rol oynar. *M. tuberculosis* ile enfekte olan bireylerin yaklaşık %90'ında yaşamları boyunca hastalık gelişmez ancak HIV gibi immün sistemde yetersizliğe yol açan bir durumda hastalık oranı belirgin olarak artar. Enfekte kişilerde ne zaman hastalık gelişeceğini, hastalığın lokalizasyonunu, ciddiyetini ve sonucunu bakteri ile konak arasındaki karşılıklı etkileşimler belirler.

2.4.1. Doğuştan olan immün yanıt

Bu tip immün yanıtta mikroorganizmalar için seçicilik yoktur. Birçok hücre (alveolar makrofajlar, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler, T lenfositler, mast hücreleri) ve çeşitli moleküller (kompleman, akut faz proteinleri, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler, D vitamini, Toll benzeri reseptörler) doğal bağışıklıkta rol oynar.[68]

2.4.1.1. Nötrofil Lökositler

Her ne kadar enfeksiyon sırasında *M. tuberculosis* için ana hedefin makrofajlar olduğu düşünülse de yakın zamanda diğer hücre topluluklarının da mikobakteriler tarafından enfekte edilebildiği ve hastalık gelişiminde önemli olabilecekleri saptanmıştır. Nötrofiller de bu hücreler arasındadır. Nötrofiller, karakteristik olarak herhangi bir zararlı ajan vücuda girdiğinde ve/veya inflamatuvar bir sinyal başlatıldığında, bölgeye giden ilk hücrelerdendir.

TB'de nötrofillerin rolü tartışmalıdır. Bu hücreler enfeksiyonun başlangıç aşaması ve birkaç gün sonrasında saptanırlar ve mikobakterilerin çoğalmasının kontrolünde rol aldıkları düşünülmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda enfeksiyon öncesi nötrofil sayısı azaltıldığında mikobakterilerin çoğalma hızı artarken, nötrofil sayısını artıran ilaçlar kullanıldığında çoğalmanın baskılandığı saptanmıştır. Nötrofillerin mikobakterilere karşı bakterisidal etkinliği net değildir, ancak nötrofiller kemokinleri üreterek, granülom oluşumunu uyararak ve kendi mikrobisidal moleküllerini enfekte makrofajlara aktararak enfeksiyonun kontrolünde rol alırlar.

Diğer yandan yakın zamanda nötrofillerin konağın korunmasından ziyade patoloji gelişiminde rol oynadıkları da saptanmıştır. TB'ye duyarlı hayvanların enfeksiyon bölgelerinde, TB'ye dirençli hayvanlara kıyasla nötrofillerin daha fazla ve daha uzun süre toplandığı görülmüş ve bu durum nötrofil kemoatraktan moleküllerinin farklı düzeyde ekspresyonu ile açıklanmıştır.[68,69]

2.4.1.2. Makrofajlar

Periferik kan monositlerinden kaynaklanırlar ve *M. tuberculosis* enfeksiyonundaki en önemli hücrelerdir. Alveolar makrofajlar, dışarıdan hava yoluyla vücuda giren parçacıkların uzaklaştırılmasında temel rol oynarlar. Benzer şekilde solunum yolundan giren basiller de ilk önce alveolar makrofajlar tarafından tutulur ancak bu, basilin vücutta yayılması ve nötrofiller tarafından ortadan kaldırılmasından kaçmak için de uygun bir yoldur.

Basilin makrofaj ile etkileşimi Fc reseptörleri, kompleman reseptörleri, mannoz reseptörleri, sürfaktan proteini, CD14 ve CD43 gibi hücresel reseptörler ile olmaktadır. Makrofaj yanıtı bakterinin etkileştiği reseptör türüne göre değişir. Örneğin Fc reseptörleri ile etkileşim reaktif oksijen ara ürünlerinin yapımını arttırır ve bakteri içeren fagozomlar ile lizozom füzyonunu sağlar. Kompleman reseptörü 3 (CR3) ile etkileşim ise solunum patlamasını önler ve bakteriyi barındıran fagozomların olgunlaşmasını bloke ederek fagolizozomal füzyonu engeller.

Alveollerde aktive olmamış makrofajlar tarafından tutulan basiller Toll benzeri reseptörler (TLR) ile tanınarak hücreye girerler. TLR'ler doğal immünite ile kazanılmış immüniteyi ilişkilendiren en önemli proteinlerdir. Bunlar makrofaj ve dendritik hücrelerde bulunan transmembran proteinlerdir. TLR'ler mikobakteri tanınmasında görev alırlar. Bugüne kadar en az 10 TLR ayrılmıştır. TLR2, TLR4 ve TLR9 sırasıyla peptidoglikan, bakteri lipopeptidleri ve gram-negatif endotoksinlere karşı hücresel immün yanıttan sorumludur.

Bakteriler makrofaja fagozom içinde alınırlar. Normalde fagozom ile lizozom birleşerek fagolizozom oluşur ve fagosit oksidaz, nitrik oksit sentaz gibi bakterisidal enzimler ve lizozomal proteazlar aracılığı ile basiller öldürülmeye çalışılır, ancak mikobakteriler çeşitli mekanizmalarla fagozom ve lizozom füzyonunu inhibe ederler.

Makrofajlar içine aldıkları basili öldüremezler ise konak bu makrofajları apopitoz ile ortadan kaldırmaya çalışır. Makrofajlar mikobakteri antijenlerini sitotoksik T lenfositlerine sunarlar ve aktive olan T lenfositlerinden perforin ve granzim enzimleri salgılanır. Perforinin makrofajda oluşturduğu porlardan içeri granülizin girer ve 'caspas' sistemini aktive eder, sonuçta hücre apopitoza uğrar.

Makrofajlar içinde basilin öldürülmesine yönelik tüm bu mekanizmalara karşı, basil de fagolizozom füzyonunu engelleyerek, aktif oksijen ve nitrojen ara ürünlerini nötralize ederek, fagozomdan salgıladığı hemolizin ile sitoplazmaya kaçarak kendini korumaya çalışır. Yine apopitozun en önemli uyaranı olan TNF-α'yı IL-10 sentezini uyararak baskılar.

Fagolizozomun önlenmesinde TB basilinin hücre duvarında bulunan sülfatitler etkilidir. Basil içeren makrofajlarda bulunan yüksek amonyak, ortam pH'sını arttırarak fagolizozom oluşumu ve lizozomal enzimlerin etkinliği için gereken asit ortamı inhibe eder. Fagolizozomun olgunlaşmasındaki blokajlardan biri de fagozomda bulunan "Tryptophan Aspartate Coat Protein" (TACO) adlı bir proteindir. Bu protein, fagolizozom oluşumunu baskılar.[68,69]

2.4.1.3. Dendritik hücreler

M. tuberculosis enfeksiyonuna karşı bağışık yanıtta görev alan hücrelerdir. İnhalasyon ile alınıp alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilen basiller fagozom içerisinde kalır ve orada çoğalmaya başlar. Kandan ve akciğer dokusundan gelen ve olay yerine toplanan dendritik hücreler tüberküloz lezyonlarında artmış sayıda bulunurlar ve koruyucu bağışık yanıtta rol oynayabilirler. Antijen sunumu yaparak T lenfositleri uyarırlar.[68,69]

2.4.1.4. Mast hücreleri

M. tuberculosis için esas giriş kapısı olan akciğerlerde bulunan mast hücreleri konağın mikobakterilere karşı savunmasında temel bir rol oynarlar. IgE reseptörleri aracılığı ile mikobakteri antijenleri ile uyarılan mast hücreleri, kendilerinde depolanan histamin, triptaz, kimaz ile yeni sentezlenen lökotrien C4, PAF, TNF-α, TGF-β, IL-4, IL-5, IL-8 salgılarlar.[68,69]

2.4.1.5. Doğal öldürücü (NK) hücreler

NK hücrelerinin asıl görevleri hedef hücrelere karşı sitotoksik aktivite göstermek olup bağışık yanıt sırasında IFN-γ üreten ilk hücre toplulukları arasında yer alırlar. Bu hücrelerin fonksiyonel olarak farklılaşması ve aktivasyonu için IFN-α ve β, IL-12, IL- 15 ve TNF-α gibi sitokinler gereklidir. NK hücreleri IL-2 veya CD16 ile uyarıldığında IFN-γ, TNF-α ve GM-CSF sentezler ve makrofajları aktive ederek bakteriyel enfeksiyonları kontrol ederler. Bakterileri perforin yolu ile doğrudan öldürürler. Hedef hücreleri, perforin ve granzim içeren granüllerin hedef hücreye ekzositozu sonucu oluşan apopitoz ile tahrip ederler. Sitotoksik etkileri IFN-γ ve enfekte monositlerden salınan IL-12 ile belirgin ölçüde artar.[68,69]

2.4.1.6.Defensinler

Yaklaşık 30 ile 50 aminoasitten oluşan küçük endojen antimikrobiyal peptitlerdir. Tüm hayvanların myeloid ve epitel hücrelerinde bulunurlar, antibakteriyel, antifungal ve antiviral etki gösterirler. İn vitro olarak *M. tuberculosis* için yüksek öldürücü aktiviteye sahiptirler. İntraselüler hedef olarak genomik DNA'ya bağlanır ve mikobakteri hücre duvarında defektlere yol açarlar. İnsan nötrofillerinde dört insan nötrofil defensin peptidi bulunur. Bunların 3 tanesi *M. tuberculosis*'e karşı aktiftir. Pulmoner tüberkülozlu hastaların BAL örneklerinde önemli ölçüde yüksek oranda defensin bulunmuştur. Defensinler ayrıca sinyal molekülü olarak da görev yapar ve insan dendritik hücrelerini, bellek T hücrelerini olay yerine çekerek bağışık yanıtın başlamasında rol oynarlar.[68,69]

2.4.1.7. Epitel hücreleri

Alveolar makrofajlar gibi *M. tuberculosis*'le ilk karşılaşan hücrelerdendir. Çeşitli in vitro çalışmalarda *M. tuberculosis* ile epitel hücrelerinin etkileştiği, bu hücrelerin basili barındırıp üremesine fırsat verdiği bildirilmektedir. Ayrıca epitel hücreleri IL-8 ve nitrik oksit yapımını uyararak proinflamatuvar bir ortam oluşturabilirler.[68,69]

2.4.2. Tüberkülozda sitokin yanıtı

Fagositler tarafından *M. tuberculosis*'in tanınması hücre aktivasyonu ve sitokin salınımına yol açar. Bunun sonucunda fagositlerin kendileri daha ileri aktive olur ve sitokin salınımı artar. Bu kompleks sitokin salınımı, inflamatuvar yanıtı ve mikobakteri enfeksiyonunun sonucunu belirler.

Basil içeren makrofajlar öncelikle sitokinleri sentezlerler. Bunlardan IL-1 ateş yanıtını başlatır, TNF-α ise granülom oluşumu, nitrik oksit üretimi, doku hasarı, kilo kaybı ve anemiden sorumludur.

IL-12, *M. tuberculosis*'e karşı savunmada önemli role sahiptir. Esas olarak fagositik hücrelerce oluşturulur ve *M. tuberculosis*'in fagositozu için gereklidir. IL-12, NK hücreleri ve lenfositlerini IFN-γ yapımı için uyarır. IL-12, mikobakterilere karşı doğal ve kazanılmış konak direncini ayarlayan düzenleyici bir sitokin olup koruyucu etkisini IFN-γ indüksiyonu yoluyla sağlamaktadır.

IL-12'den başka IFN-γ aksındaki iki önemli sitokin IL-15 ve IL-18'dir. IL-18, diğer proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını, IFN-γ yapımını uyarır. Mikobakteri enfeksiyonlarına karşı koruyucudur. IL-15 de NK ve T lenfositlerini IFN-γ yapımı için uyarır.

IFN-γ hem makrofajları aktive eder, hem de diğer hücreleri uyararak spesifik immün yanıtın tetiklenmesini sağlar. Uyarılan T hücreleri de birtakım sitokinler salgılayarak spesifik immün yanıta katkıda bulunurlar. Bu sitokinlerden IL-2 antijen spesifik T hücre klonlarını oluşmasını sağlarken IFN-γ makrofajları aktive etmeye başlar.

M. tuberculosis ile başlatılan proinflamatuvar yanıt, antiinflamatuvar mekanizmalarla dengelenmeye çalışılır. Bu süreçte IL-4, IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β) rol alır. Ayrıca "solubl" sitokin reseptörleri (solubl TNF-α reseptör I ve II), hücresel reseptörlere sitokinlerin bağlanmasını önleyerek, sinyal iletimini bloke eder.[69,70]

2.4.3. Kemokinler

Lökositlerin enfeksiyon bölgesine göçünü sağlayan küçük proteinlerdir. Ayrıca lökosit aktivasyonunu, diğer antimikrobiyal fonksiyonları ve damarlanmayı arttırarak konak savunmasında rol oynarlar. Genel olarak hücre içinde hazır bulunmazlar; LPS, IL-1, TNF, mitojenler gibi etkenlerle uyarıldıktan sonra makrofaj, monosit ve endotel hücrelerinden sentezlenirler.[69]

2.4.4. Tüberküloza karşı kazanılmış immün yanıt

Doğal bağışıklığın tersine kazanılmış bağışık yanıtta spesifik bir antijene karşı gelişen bağışık yanıt söz konusudur. Hücresel ve humoral olmak üzere iki tiptir. Diğer intraselüler enfeksiyonlarda olduğu gibi tüberkülozda da hücresel tip bağışık yanıt ön plandadır ancak her iki tip bağışık yanıt da birbiri ile ilişkilidir.[68]

2.4.4.1. Humoral immün yanıt

Tüberküloz basillerinin hücre içi yerleşimleri nedeniyle sıklıkla antikorlarla karşılaşmadığı ve bu nedenle humoral bağışık yanıtın koruyucu olmadığı düşünülür. Buna rağmen enfeksiyonun başlangıç aşamalarında antikorlar tek başlarına veya uygun sitokinlerle birlikte, basillerin mukozal yüzeylerden girişini engelleme gibi önemli fonksiyonları gerçekleştirebilirler. Bunun yanında toksinlerin nötralizasyonu, opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımının uyarılması, antikor ilişkili sitotoksisite ve antijen sunumunun arttırılması gibi mekanizmalarla bağışık yanıtta rol alırlar. Ayrıca antikor kaplı basiller dentritik hücrelerce daha etkili bir şekilde işlenerek T lenfositlere sunulurlar.[68,69]

2.4.4.2. Hücresel immün yanıt

İçerisinde basil bulunan makrofajlar ve dendritik hücreler IL-12 salgılayarak Th1 hücrelerinin aktive olmasını ve çoğalmasını sağlarlar. Th1 hücrelerinden salgılanan IFN-γ da makrofajların ve hücresel bağışıklığı aktive olmasını sağlar. Aktive makrofajlarda MHC sınıf 2 ekspresyonundaki artış ile daha etkin şekilde antijen sunumu yapılabilir, ayrıca oksijen ve nitrojen ara ürünlerinin yapımı, makrofaj lizozomlarındaki enzimlerin üretimi artarak hücre içi öldürme mekanizmaları etkinleştirilir.

Salgılanan sitokin ve kemokinlerin etkisi ile birçok hücre enfeksiyon bölgesine gelir, bu sırada makrofajlar içinde parçalanan mikobakteri antijenleri MHC sınıf 2 molekülleri ile CD4 T lenfositlere sunulur, sitoplazmaya kaçmış olan mikobakteriler ise MHC sınıf 1 molekülleri ile CD8 T lenfositlere sunulur.

Makrofaj ve dentritik hücrelerden eksprese olan CD1 molekülleri ile de antijen sunumu gerçekleşir, ancak bu moleküller MHC'nin aksine mikobakteriyel lipit antijenleri T

hücrelerine sunarlar. CD1 ile sunulan lipit antijenlerini tanıyan hücreler ise, dolaşımdaki T lenfositlerinin çok az bir kısmını oluşturan CD4(-) ve CD8(-) T hücreleridir.

Antijen sunumundan sonra özel ortak sinyaller ile T hücre uyarısı oluşur. En iyi bilinen ortak sinyaller B-7.1 (CD80) ve B-7.2 (CD86)'dir. Makrofaj ve dendritik hücrelerde eksprese edilen bu moleküller, T hücre yüzeyindeki CD 28 ile CTLA-4'e bağlanır ve sitokin oluşumu başlar. Bu aşamada T hücreleri IL-12 salgılayarak T hücrelerinin olgunlaşmasını ve diğer T hücrelerinin olay yerine gelmesini, çoğalmasını ve aktifleşmesini sağlar. Aktive olan CD4 T lenfositleri de makrofajları aktive eden ve basillerin öldürülmesini sağlayan başta IFN-γ olmak üzere çeşitli sitokinleri salgılar. Uygun ortak sinyaller olmazsa antijen sunumu T hücrelerinin artmış apopitozuna neden olur.

CD8 T lenfositleri de sitokin yapımı ve lizis ile enfeksiyonun kontrolünde rol oynarlar. Bu hücrelerin de IFN-γ sentezlediği gösterilmiştir. Perforin ve granzim içeren granüllerin ekzositozu ile basil içeren hücrelerin lizisi gerçekleşir. Yine bu lenfositlerin granüllerinde bulunan granülizin de basillerin öldürülmesini sağlayan bir moleküldür.

CD4(-) ve CD8(-) T hücreleri de TB'ye karşı bağışık yanıtta yer alırlar. Gama/delta hücreleri olarak da bilinen bu hücrelerin önceleri TB immünitesinde sınırlı fonksiyonları olduğu düşünülmüşse de, günümüzde bu hücrelerin immün yanıtın düzenlenmesinde rol aldıkları anlaşılmıştır. Bu hücreler IFN-γ salgılayarak makrofajları uyarırlar, MHC'den bağımsız olarak litik aktivite gösterirler. Ciddi hastalık sırasında CD4(+) ve CD8(+) hücrelerin litik aktivitesi azaldıkça gama/delta hücreleri litik aktivitelerini arttırarak enfekte hedef hücrelerin lizisini sağlarlar. Bu hücreler deneysel olarak azaltıldığında fare akciğerlerinde TB'ye bağlı inflamatuvar hasarın arttığı görülmüştür. Ayrıca salgıladıkları IL-17 aracılığıyla da enfeksiyon bölgesine hücre göçünü uyarırlar. Sitokin salınımı ve sitotoksik aktivite dışında antijen sunan hücre gibi de davranabilirler. [68,69]

2.5. Patogenez

2.5.1. Giriş kapısı

Basiller genellikle inhale edilerek vücuda girer. Tek bir basil bile enfeksiyonu başlatabilir. Ghon, Kluedlich ve ark.'larının[58] 1930 yılında 2114 çocukta yaptığı otopsi

serisinde, otopsilerin %95.93'ünde primer odak saptanmıştır. Sindirim yolu, primer akciğer odaklarının küçük bir kısmından ve bazı gastrointestinal primer odaklardan (özellikle de bovin tipi TB basili içeren süt içen sütçocuklarında) sorumludur. Yüzeysel cilt ve müköz membran lezyonlarının kontaminasyonu ve enfekte balgamla kontamine enjektörün batması da enfeksiyona yol açabilir. Gebelik sırasında lenfohematojen yayılıma veya endometriyumun tutulmasına bağlı olarak konjenital enfeksiyon gelişebilir.[58]

2.5.2. İnkübasyon dönemi

Tüberküloz basili başlangıçta alveol ve alveolar duktuslarda çoğalır ve nonspesifik bir eksuda oluşmaya başlar. Duyarlaşmamış alveolar makrofajlar içinde çoğalan basiller, lenfatik kanallar aracılığı ile bölgesel lenf nodlarına taşınırlar. Çocuklarda asıl olarak tutulan lenf nodları hiler bölgededir, ancak basilin akciğerde oturduğu yere bağlı olarak paratrakeal veya subkarinal lenf nodları da tutulabilir.

Basilin vücuda girmesinden, ciltte geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşana dek geçen süre, inkübasyon dönemi olarak tanımlanır ve bu süre 3 hafta ile 3 ay arasında olabilmekle birlikte sıklıkla 4 ile 8 hafta sürer. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştikten sonra bazı çocuklarda 1 ile 3 hafta arasında süren, ateş ve hafif öksürüğün görüldüğü, başlangıç ateşi veya invazyon ateşi adı verilen bir dönem görülebilir.[58]

2.5.3. Tüberkülozun çocuklardaki seyri

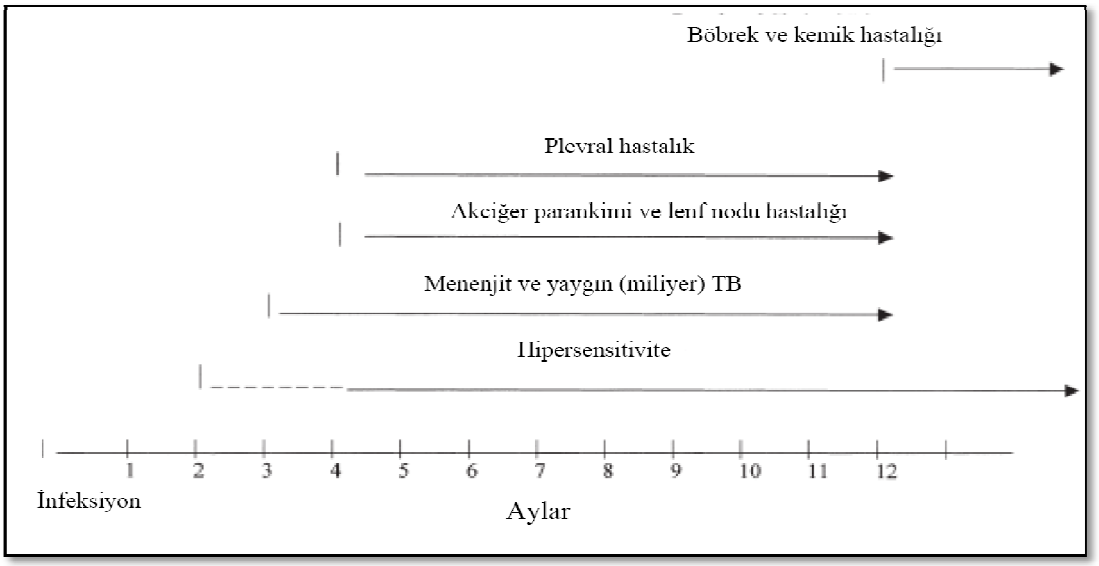
TB'nin doğal seyrini konak ve basilin özellikleri belirler. İmmün sistemi sağlam olan çocuklarda TB'nin klinik tabloları büyük oranda yaşla ilişkilidir; küçük çocuklarda tüberkülozun ve ağır klinik tablolarının gelişme olasılığı daha fazladır (Tablo 2.3). On yaşından sonra çocuklarda erişkin tipi TB daha fazla görülmeye başlar.

Şiddetli lenfohematojen yayılım sonucu oluşan miliyer TB ve TB menenjit, enfekte olan çocukların yalnız %0.5 ile %3'ünde görülür ve sıklıkla başlangıç enfeksiyonundan 2 ile 6 ay sonra meydana gelir. Klinik olarak belirgin olan lenf nodu veya akciğer tüberkülozu da genellikle başlangıç enfeksiyonundan 3 ile 9 ay sonra görülür. Kemik, eklem ve böbrek lezyonları ise ilk enfeksiyondan yıllar sonra gelişir.

Sonuç olarak çocuklarda başlangıç enfeksiyonunu takip eden ilk 5 yıl, özellikle de ilk yıl, komplikasyonların en sık görüldüğü dönemdir. Çocuklardaki primer TB enfeksiyonunun ve komplikasyonlarının seyri Şekil 2.11'deki zaman çizelgesinde gösterilmiştir.[58,71]

Tablo 2.3: Primer enfeksiyon sonrası yaşlara göre ortalama hastalık gelişme riski[78]

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 menenjit/miliyer TB	<0.5



Şekil 2.11: Çocukluk çağı TB'nin seyri[71]

2.6. Çocuklarda Tüberkülozun Klinik Formları

2.6.1.Toraks içi tüberküloz

2.6.1.1. Asemptomatik tüberküloz enfeksiyonu

Asemptomatik (veya latent) enfeksiyon, bulaştan sonraki birkaç hafta içinde gelişen, tüberkülin aşırı duyarlılığı ve TDT pozitifliği ile seyreden, belirgin klinik ve radyolojik bulguların olmadığı enfeksiyon şekli olarak tanımlanır. Direkt grafi normal olmasına karşın bilgisayarlı tomografide (BT) göğüsteki büyümüş lenf nodları görülebilir. Bazen enfeksiyonun başlangıç aşamasında birkaç gün süren hafif ateş ve hafif öksürük olabilir. Asemptomatik enfeksiyon, ilkokul çağındaki çocuklarda, sütçocuğu veya adolesanlara göre daha sık görülür. Bir yaş altı çocuklardaki enfeksiyonların %40 ile 50'sinde ve daha büyük çocukların %80 ile 95'inde belirgin bir belirti veya radyolojik bulgu beklenmez. Bu hastaların mide yıkama sıvılarından da oldukça düşük bir oranda pozitif sonuç alınabilir.[58,72]

2.6.1.2. Toraks içi primer kompleks ve komplikasyonları

İlk olarak Ghon tarafından tanımlanan primer kompleksin üç bileşeni vardır, bunlar primer odak, lenfanjit ve bölgesel lenfadenittir. Bu kompleks, giriş yerinden bağımsız olarak tüm primer enfeksiyonlarda meydana gelir. Ghon, akciğerdeki primer odakların en az %70'inin subplevral olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle çoğu zaman primer komplekse plörezi de eşlik eder. Akciğer lobları eşit olarak etkilenir, vakaların %25'inde birden fazla parankimal odak gelişir. Başlangıç inflamatuvar yanıtı genellikle radyografik olarak görünür değildir ancak sınırlı spesifik olmayan bir infiltrasyon görülebilir.

Basil alveole girdikten sonra konağın doğal immün yanıtı basili etkisizleştirmede yetersiz kalırsa, basil alveolar makrofajlarda çoğalmaya başlar. Enfekte makrofajlar tarafından salgılanan sitokin ve kemokinler, diğer alveolar makrofajların, nötrofillerin ve monositlerin toplanmasına yol açar ve tüberkül adı verilen nodüler bir yapı oluşur. Bu tüberküller gerileyerek kaybolabilir ya da kısmi hücre otolizlerinden oluşan merkezi kazeifikasyon nekrozu gelişebilir. Parankimal ve lenf nodu lezyonlarının gelişimi sırasında tüberküloz basili kan dolaşımı veya lenfatikler aracılığı ile primer kompleksten diğer vücut bölgelerine yayılabilir. Sıklıkla akciğerlerin apeksleri, karaciğer, dalak, meninksler, periton, lenf nodları,

plevra ve kemiklere yayılım olur. Bu yayılımlar çok sayıda basil ile olursa yaygın hastalık tablosu oluşabilir, az sayıda basil ile olursa dokularda dağılmış mikroskobik odaklar şeklinde kendini gösterir. Başlangıçta bu metastatik odaklar klinik olarak sessizdir ancak konağın sonraki yaşamı boyunca gelişebilecek ekstrapulmoner tüberküloz veya reaktivasyon akciğer tüberkülozunun kaynağını oluştururlar.

Çocukların çoğunda parankimal infiltrasyon ve adenopatiler çabucak iyileşir ancak bazı çocuklarda, özellikle de süt çocuklarında lenf nodları büyümeye devam eder. Enfeksiyonun başlamasından 3 ile 12 hafta sonra tüberkülin aşırı duyarlılığının gelişmesiyle birlikte akciğer dokusu ve lenf nodlarına karşı olan inflamatuvar yanıt artar, bölgesel lenf nodları ilerleyici olarak büyümeye başlar. Büyüyen lenf nodlarının çoğunda kazeöz odak oluşur. Lenf nodları büyüdükçe komşu bronş dallarına dayanarak basıya, bronş duvarında yaygın inflamasyona, lümende daralma ve hatta tıkanmalara yol açabilir. Bronşlara dışarıdan basıya bağlı oluşan kısmi tıkanıklıkla ilk başta distal akciğer segmentinde havalanma artışı olur. Basıya bağlı bronşta tam tıkanıklık olursa akciğerde atelektazi gelişebilir. Daha sık olarak inflame kazeöz nodlar bronş duvarına yapışarak endobronşiyal tüberküloza ve fistül traktına yol açarlar. İnfekte kazeöz nekrozun bronş içine açılması ile akciğer parankimine yayılım olur, bronş tıkanması ile ileri atelektaziler gelişir. Parankim inflamasyonu ve atelektazilerin oluşturduğu lezyon kollaps-konsolidasyon veya segmental lezyon olarak adlandırılır. Bölgesel havalanma artışı, atelektazi ve infiltrasyon alanlarının oluşturduğu radyolojik görünüm, yabancı cisim aspirasyonu ve diğer obstrüktif hastalıkları taklit edebilir. Eğer subkarinal nodlar tutulursa perikard ve ösofagus gibi komşu dokulara yayılım sonucu perikardit veya trakeösofagiyal fistül gelişebilir.

Birçok vakada primer kompleksin parankimal kısmı, klinik olarak önemsiz olan fibrozis ile tamamen iyileşir. Bazen parankimal lezyon ilerleyip büyüyerek fokal pnömoni ve plevral kalınlaşma ile sonuçlanır. Bölgesel lenf nodlarındaki odak da bir miktar fibrozis geliştirir ancak parankimdeki gibi tamamen iyileşme olmaz. *M. tuberculosis,* kalsifikasyon ve fibrozis geliştikten sonra da yıllarca lenf nodlarında canlı olarak kalabilir.

Primer kompleksin kalsifikasyonu daima kazeöz lezyondan olur. Kazeöz lezyonların kalsifikasyonu çocuklarda, plazmalarındaki yüksek kalsiyum ve fosfor oranları nedeniyle erişkinlere oranla daha kolay gelişir. Kalsifikasyon fazla değişiklik olmadan devamlılık gösterebilir veya 5 yıl zarfında gerilemeye başlayıp sonunda tamamen kaybolabilir. Bazen

kalsifikasyon ilerleyerek fonksiyonel kemik iliği olan kemiklere dönüşebilir. Kalsifikasyonlar, özellikle de direkt grafide görülenler, sıklıkla bölgesel lenf nodlarındadır ancak bazen primer odak veya lenfanjiti içerecek şekilde primer kompleksin tamamı da kalsifiye olabilir.[58,72]

2.6.1.3. Plevral Efüzyon

Plevral efüzyon sınırlı veya yaygın, tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Plevral tüberküloz, subplevral yerleşimli bir odaktan plevral boşluğa geçen az sayıdaki basile karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşur. Sınırlı plevral efüzyon sıklıkla primer akciğer odağına eşlik eder. Bazen başlangıç enfeksiyonunun 6 ile 9. ayında, fazla miktarda basilin plevral boşluğa geçmesiyle genellikle tek taraflı olan yaygın efüzyon gelişebilir. Plevral tüberküloz 6 yaş altında sık değildir, 2 yaşın altında ise nadirdir. Bu durum, küçük yaşlarda tüberküline karşı oluşan duyarlılığın daha az olması ile açıklanmaktadır.

Başlangıcı genellikle anidir ve ateş, göğüs ağrısı, nefes almada zorluk, perküsyonda matite ve solunum seslerinde azalma gibi belirti ve bulgularla bakteriyel pnömoniyi andırır. Ateş sıklıkla yüksektir ve tedavi sırasında birkaç hafta devam edebilir.

Plevral sıvı örneği eksüda karakterindedir. Plevral sıvının ARB boyamalarında genellikle negatif sonuç elde edilirken kültür sonuçları %30 ile %50 oranında pozitif saptanmaktadır. Plevral zar biyopsisinde ise kazeöz granülomlar %90'a yakın bir oranda saptanabilmektedir.[58,72]

2.6.1.4. İlerleyici akciğer tüberkülozu

Primer kompleksin bu ciddi komplikasyonunda, primer akciğer odağı iyileşeceği ya da kalsifiye olacağı yerde devamlı olarak büyür ve büyük bir kazeöz merkez geliştirir. Bu merkez daha sonra sıvılaşarak komşu bir bronşa açılır ve ince duvarlı bir kavite oluşur. Bu sırada çok sayıda TB basili bronşiyal yayılım ile lobun diğer kısımlarına, hatta tüm akciğere yayılır. Daha nadir olarak kazeöz lezyonun parçalanıp plevral boşluğa açılması sonucu pnömotoraks, bronkoplevral fistül ve kazeöz pyopnömotoraks gelişebilir.

İlerleyici akciğer tüberkülozunda bakteriyel pnömoniye benzer şekilde klinik ve radyolojik bulgular olur. Yüksek ateş, öksürük, halsizlik, gece terlemesi ve tartı kaybı sıktır.

Solunum sesleri azalmıştır, matite alınabilir. Kemoterapi öncesi dönemde çocuklardaki mortalitesi %30-50 iken günümüzdeki tedavi yöntemleri ile prognozu oldukça iyidir.[58,72]

2.6.1.5. Kronik Akciğer Tüberkülozu

Erişkin tüberkülozu veya reaktivasyon tüberkülozu olarak da adlandırılan kronik akciğer tüberkülozu, daha önceki bir TB enfeksiyonu ile duyarlılaşmış ve bağışık yanıt geliştirmiş akciğer dokusunda görülen hastalık tipi olarak tanımlanır. Tüberkülozun endojen reaktivasyonudur.

Genellikle akciğerlerin apikal kısımlarında bulunan ve başlangıç enfeksiyonu sırasında hematojen yayılım sonucu ekildiği düşünülen ve sıklıkla da kalsifiye olmuş parankimal odaklardan gelişir.

Kronik akciğer tüberkülozu çocuklarda genel olarak sık görülmez. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerin çocuklarında nispeten daha sıktır. İki yaşın altındayken primer tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş ve iyileşmiş çocuklarda oldukça nadir gelişir. Bu TB formu, enfeksiyonu 7 yaşından sonra, özellikle de puberte başlangıcında geçiren çocuklarda daha sıktır. Klinik olarak ateş, tartı kaybı, gece terlemesi, balgamlı öksürük, göğüs ağrısı ve hemoptizi görülür. Fizik muayenedeki bulgular hafiftir veya yoktur, ancak radyolojik bulgular orantısız bir şekilde fazladır. Geniş üst lob infiltrasyonları veya üst lob kaviteleri tipiktir.

Başlangıç enfeksiyonu immün sistemi uyarmış olduğundan ileri lenfohematojen yayılım olmaz ve enfeksiyon genellikle akciğerlere sınırlı kalır. Uygun tedavi ile prognozu iyidir.[58,72]

2.6.1.6. Kardiyak hastalık

Tüberküller, kalpte çoğu kez miliyer TB sırasında oluşurlar. Son derece nadir olmasına rağmen miyokardiyal kazeöz lezyonlar tanımlanmıştır ve genellikle mediastinal lenf nodlarından doğrudan yayılım ile oluşurlar. Hemen her zaman bunlara aritmiler veya paroksismal atriyal taşikardi eşlik eder.

Perikardit, kardiyak tüberkülozun en sık görülen şeklidir ve çocukluk çağı TB vakalarının %1 ile 4'ünde görülür ancak miliyer TB'de nadirdir. Çoğu vakada doğrudan invazyon veya subkarinal ve duktus arteriosusa yakın kazeöz lenf nodlarından lenfatik drenaj

ile yayılım olur. Başlangıçta perikardiyal sıvı seröfibrinöz veya hafif hemorajiktir ve ekokardiyografide saptanabilir. Vakaların %10 ile 20'sinde aylar ve yıllar içerisinde fibrozis ile konstriktif perikardit gelişebilir. Başlangıç belirtileri özgül değildir, genellikle hafif ateş, halsizlik, tartı kaybı ve öksürük vardır. Muayenede perikardiyal sürtünme sesi, kalp seslerinde azalma, taşikardi ve zayıf nabız saptanabilir. Tanı radyografi, ekokardiyografi, TDT ve kültür için perikardiyal sıvı aspirasyonu ile konulabilir. Uygun antitüberküloz tedavi, steroidler ve bazen kısmi perikardiyektomi ile tedavi başarısı iyidir.[58,72]

2.6.1.7. Lenfohematojen hastalık

Semptomatik ve asemptomatik tüm TB enfeksiyonu vakalarında TB basili uzak anatomik bölgelere lenfatik ve hematojen yolla yayılır. Başlangıç enfeksiyonu geliştikten kısa bir süre sonra ölen insanların otopsilerinde basillerin karaciğer, dalak, cilt ve apikal akciğer dokusuna yerleştikleri görülmüştür. Yayılımın klinik olarak ortaya çıkma şekli, basil yüküne ve konağın immün yanıtına göre değişir. Sütçocukları ve HIV enfeksiyonu olan çocuklarda ağır hastalık gelişme olasılığı daha fazladır. Lenfohematojen yayılım klinik olarak üç farklı şekilde sonuçlanabilir.

1. Lenfohematojen yayılım gizli olabilir ve çoğunlukla bu şekilde kalır, bazen de başta sessiz kalan metastatik akciğer dışı lezyonlar böbrek tüberkülozunda olduğu gibi aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir.

2. Basillerin kazeöz bir odaktan pulmoner damarlara aralıklı olarak salınması sonucu, uzamış hematojen tüberküloz adı verilen ve günümüzde nadiren görülen bir klinik tablo gelişebilir. Yüksek ateş, belirgin lökositoz, hepatosplenomegali, yaygın lenfadenopati ve bazen ciltte ve böbrekte tekrarlayan metastatik ekilmelere bağlı bulgular görülebilir. Sonrasında akciğer apikal bölgelerinde (Simon odağı) ve dalakta çok sayıda kalsifikasyonlar görülebilir. TDT genellikle güçlü pozitiftir. Mide aspirasyon kültürü genellikle negatiftir, kan ve idrar kültürleri pozitif sonuç verebilir. Karaciğer ve kemik iliği biyopsi örneklerinde yüksek oranda kültür pozitif saptanır.

3. Lenfohematojen yayılımın üçüncü şekli, piyojenik bakteri sepsisinin bir benzeri olan miliyer tüberkülozdur. Genellikle bir lenf nodundaki kazeöz odağın, pulmoner ven gibi bir kan damarına açılması sonucu çok sayıda basilin dolaşıma geçmesiyle oluşur. Miliyer

tüberküloz genellikle primer enfeksiyonun erken bir komplikasyonu olarak, enfeksiyonun ikinci ve altıncı aylar arasında görülür. Daha çok sütçocukları ve küçük çocuklarda görülür ancak görünürde iyileşmiş, kalsifiye lezyonları olan erişkinlerde bile görülebilir.

Tüberküloz basili daha çok akciğerleri, dalağı, karaciğeri ve kemik iliğini tutar, buralarda lezyonlar daha büyük ve fazla sayıdadır. Miliyer tüberkülozun klinik seyri dolaşımdaki basil sayısına bağlı olarak ve basillerin yerleştiği yerlere göre değişir. Hastalar bazen iyi görünümde ve ateşsiz olabilirler ve tanı temas araştırması sırasında tesadüfen konulabilir. Başlangıç ani olabilir ancak genellikle sinsi seyirlidir. Erken dönemde halsizlik, iştahsızlık, tartı kaybı, hafif ateş ve normal fizik muayene bulguları ile seyredebilir. Çocukların %50'sinde birkaç hafta içinde yüksek ateş, hepatosplenomegali ve yaygın lenfadenopati gelişir. Solunumsal yakınmalar azdır ve göğüs radyografisi normal olabilir. Takip eden birkaç hafta içinde akciğerlerin tüberküller ile dolmasıyla solunum güçlüğü, öksürük, raller, wheezing gelişir ve karakteristik radyolojik bulgular görülür. İlerlemiş miliyer tüberkülozlu çocukların %20 ile 40'ında menenjit ve peritonitin belirti ve bulguları vardır.

Miliyer tüberkülozlu çocukların en az %30'unda TDT negatif bulunur. Tanı genellikle klinik tablo ve akciğer radyografisi ile konulur. Belirtilerin başlamasından en fazla 3 hafta sonra, tüberküller röntgen filminde her iki akciğere eşit dağılmış olarak görülebilirler. Kemik iliği ve karaciğer biyopsileri, göz dibinde koroidal tüberküllerin gösterilmesi de tanıda yardımcıdır. Tedavi genellikle başarılıdır.[58,72]

2.6.2. Toraks dışı tüberküloz

2.6.2.1. Merkezi sinir sistemi tüberkülozu

Lenfohematojen yayılım sırasında TB basilleri kan dolaşımı ile merkezi sinir sisteminin tüm kısımlarına yayılabilirler. Merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığı, tüberkülozun çocuklardaki en ağır komplikasyonudur ve tedavi edilmediği takdirde genellikle ölümcüldür. MSS tüberkülozu, erken dönemdeki gizli lenfohematojen yayılım sırasında meninkslere veya beyin korteksine yerleşen kazeöz lezyonların yeniden aktive olmasıyla veya kontrolsüz yayılım sırasında olan doğrudan invazyona bağlı olarak gelişir. Genişleyen kazeöz lezyonlardan subaraknoid mesafeye geçen TB basilleri inflamasyona yol açarlar. Oluşan eksuda, kortikal ve meningeal damarları infiltre ederek tıkanmalara, kortikal infarktlara ve ödeme neden olur ve menenjit gelişir. Daha çok kafa tabanı tutulur ve 3., 6. ve 7. kraniyal

sinirler ile optik kiazma sıklıkla etkilenir. Eksüdanın bazal sisternaları tıkaması ile hidrosefali gelişebilir.

Primer enfeksiyonu olup tedavi edilmeyen çocukların yaklaşık %0.5'inde TB menenjit gelişir. En sık olarak 6 ay ile 4 yaş arasındaki çocuklarda görülür, 4 ayın altında ise oldukça nadirdir. Genellikle başlangıç enfeksiyonundan 2 ile 6 ay sonra gelişir ve vakaların %50'sinde miliyer tüberküloza eşlik eder.

TB menenjitin başlangıcı hızlı veya aşamalı olabilir. Hızlı ilerleme genellikle süt çocuklarında ve küçük çocuklarda görülür ve nöbet ile kendini gösterebilir. Bundan daha sık olarak belirti ve bulgular haftalar içinde ilerler ve üç döneme ayrılır. İlk aşama bir iki hafta sürer ve ateş, baş ağrısı, iştahsızlık ve kişilik değişikliği gibi özgül olmayan belirtiler vardır. İkinci evrede letarji, kusma, ense sertliği, Kernig ve Brudzinski pozitifliği, nöbetler, hipertoni, kraniyal sinir tutulmaları ve diğer fokal nörolojik bulgular mevcuttur. Bazı çocuklarda yalnız oryantasyon bozukluğu, anormal hareketler ve konuşma bozukluğu gibi ensefalit bulguları vardır. Üçüncü evrede koma, hemipleji veya parapleji, hipertansiyon, deserebre veya dekotrike postür, vital bulgularda bozulma ve hatta ölüm görülür.

Tanıda temas öyküsü, TDT, göğüs radyografisi ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi önemlidir. Vakaların %40'ında TDT negatiftir ve %50'sinde akciğer grafisi normaldir. BOS basıncı artmıştır ve lökosit sayısı 10-500 /mm^3 arasındadır. BOS'da erken dönemde PNL sayısı belirgin olabilse de tipik olarak lenfosit sayısı artar. BOS glikoz düzeyi genellikle düşüktür ve 20-40 mg/dL arasındadır (ancak <10 mg/dL olabilir), protein düzeyi ise artmıştır. 10 ml BOS örneğinde, boyamada ARB %30 oranında gösterilebilirken kültürde %70'e yakın pozitif sonuç alınır. Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri tanıda yardımcıdır.

Tedaviye başlama zamanı prognozu önemli ölçüde etkiler. İlk evrede tedavi edilen çocuklarda tam iyileşme oranı çok yüksekken üçüncü evrede tedaviye başlanan vakalarda körlük, sağırlık, parapleji ve mental retardasyon gibi sekel oranı ve mortalite fazladır.

MSS tüberkülozunun bir diğer klinik şekli tüberkülomadır. Genellikle 10 yaş altı çocuklarda görülür ve yer kaplayan lezyon gibi davranır. Tentoryum altında, serebellum

yanında tek olarak yerleşir. Baş ağrısı, ateş, nöbetle kendini gösterir. Genellikle TDT pozitif, akciğer filmi ise normaldir. Antitüberküloz ilaçla ve cerrahi olarak tedavi edilebilir.[58,72]

2.6.2.2. Yüzeysel lenf nodu tüberkülozu

Çocuklarda toraks dışı tüberkülozun en sık formu yüzeysel lenf bezi tüberkülozudur ve sıraca (scrofula) olarak da adlandırılır. Geçmişte en sık olarak pastörize edilmemiş inek sütünün içilmesi sonucu *M. bovis* aracılığıyla oluşmuştur, günümüzde ise *M. tuberculosis* ile olan primer akciğer tüberkülozuna bağlı olarak gelişir. Çoğu vakada tüberküloz lenfadenit başlangıç enfeksiyonundan 6 ile 9 ay sonra meydana gelir. En sık olarak supraklaviküler, ön servikal, tonsiller ve submandibüler lenf nodları, üst akciğer bölgelerindeki primer lezyonların yayılmasına sekonder olarak tutulur. İnguinal, epitroklear veya aksiler lenfadenitler ise genellikle cilt veya iskelet sistemi tüberkülozundan kaynaklanır ve çocuklarda nadirdir.

Lenf nodları ağrısız, lastik kıvamında, genelde tek taraflı ve altındaki doku veya cilde yapışıktırlar. Hafif ateş dışında sistemik belirti ve bulgu genelde görülmez. TDT sıklıkla pozitiftir, primer akciğer odağı hemen her zaman vardır ancak akciğer grafisinde %30 ile 70 oranında görülürler. Tanı için biyopsi ve kültür gereklidir.

Tedavi edilmeyen lenfadenitler iyileşebilirler ancak çoğunlukla kazeöz nekroz gelişir, kapsülün yırtılmasıyla çevre lenf nodlarına yayılır veya üzerindeki cilde açılarak sinüs hattı oluşur.

2.6.2.3. İskelet sistemi tüberkülozu

Genellikle primer enfeksiyon sırasındaki lenfohematojen yayılıma bağlı olarak, bazen de kazeöz bir lenf nodundan veya komşu bir enfekte kemikten doğrudan yayılım sonucu oluşur. Enfeksiyon genellikle kemiğin metafizinde başlar ve nekrozla sonuçlanır, çevre yumuşak dokuya ve ekleme yayılabilir.

En sık olarak vertebralar tutulur ve Pott hastalığı olarak adlandırılır. Daha çok alt torasik ve üst lomber vertebralar tutulur. Vertebralarda kemik harabiyeti sonucu çökme kırıkları, bir veya daha fazla vertebrada spondilit, gibbus ve kifoz gelişebilir. Enfeksiyonun yumuşak dokuya geçmesiyle paraspinal abse (Pott absesi), psoas absesi ve retrofaringeal abse gelişebilir. Pott hastalığı çocuklarda hafif ateş, huzursuzluk, sırt ağrısı ve anormal postür ile

kendini gösterebilir. Sütçocuklarındaki en yaygın iskelet sistemi tüberkülozu ise daktilittir. Endarteriti ellerin ağrılı şişliği izler ve radyografide kistik kemik lezyonları görülür.

Kalça, diz, dirsek ve ayak bilekleri de tutulan diğer bölgelerdir. TDT vakaların %80 ile 90'ında pozitiftir. Eklem sıvı örneklemesi ve kemik biyopsileri tanıda kullanılır. Radyolojik görüntüleme yöntemleri de tanıda yardımcıdır.[58,72]

2.6.2.4. Cilt Tüberkülozu

Cilt tüberkülozu primer enfeksiyon olarak, lenfohematojen yayılıma bağlı olarak veya TB basiline karşı oluşan aşırı duyarlılık sonucu gelişebilir. Travma veya başka bir nedenle bütünlüğü bozulmuş ciltten basilin doğrudan inokülasyonu sonucu primer kompleks oluşur. Başlangıç cilt odağı genellikle küçük, ağrısız nodül şeklindedir, kısa süre sonra ülsere dönüşür. Bölgesel lenfadenit dikkat çekicidir ancak sistemik belirtiler yoktur. TDT genellikle güçlü pozitiftir. İğne aspirasyonu ve kültür ile tanı konulabilir.

Skrofuloderma ise, kazeöz bir lenf nodunun cilde açılmasıyla oluşur, ülser ve sinüs traktından ibarettir. En sık servikal bölgede meydana gelir.

Hematojen yayılıma bağlı ciltte oluşan klinik formlar papülonekrotik tüberkülidler ve tüberküloz verrükoza kutistir. Papülonekrotik tüberkülidler cildin miliyer lezyonlarıdır, en sık yüz, gövde ve üst uylukta görülürler ve cam ile üzerine bastırıldığında merkezinde karakteristik elma jölesi görünümü olur. Tüberküloz verrükoza kutis ise geniş papülonekrotik tüberkülidlerdir, kollarda, bacaklarda ve kalçada görülürler ve travma ile ilişkilidirler.

En sık görülen aşırı duyarlılık lezyonu formu eritema nodozumdur. Bu lezyonlar bacaklarda ve önkol ekstansör yüzde görülen büyük, ağrılı, mor-kahverengi renkte nodüllerdir.[58,72]

2.6.2.5. Abdominal tüberküloz

Tüberküloz enteriti hematojen yayılım sonucu veya hasta kişinin akciğerlerinden kaynaklanan basillerin yutulmasıyla olabilir. En sık olarak jejunum, ileumdaki Peyer plakları ve apandis tutulur, yüzeyel ülserler oluşur. Klinikte karın ağrısı, ishal veya kabızlık, kanlı

dışkılama ve tartı kaybı gibi belirtiler görülür. Yüzeyel ülserleri sıklıkla mezenterik lenfadenit izler, lenf nodları barsak tıkanıklığına veya omemtumu erode edip peritonite yol açabilir.

Tüberküloz peritoniti, primer barsak odağından, komşu mezenterik lenf nodundan veya tüberküloz salpenjitten doğrudan yayılıma bağlı olarak gelişebileceği gibi subklinik veya miliyer hematojen yayılım sırasında da meydan gelebilir. Çocuklarda nadiren görülür. Başlangıçta hafif ağrı ve hassasiyet olabilir. Nadiren omentum ve lenf nodlarının da tutulumu ile ele gelen düzensiz, hamurumsu, ağrısız kitle olabilir. TDT hemen her zaman pozitiftir. Parasentez ve biyopsi ile tanı konulabilir.[58,72]

2.6.2.6. Renal Tüberküloz

Renal tüberküloz, akciğer hastalığının geç ve sık olmayan bir komplikasyonudur. Primer enfeksiyondan yıllar sonra görüldüğü için genellikle adolesan dönemde tanı alır. Basiller lenfohematojen yayılım sırasında böbreğe yerleşirler. Erken evrelerde genellikle klinik olarak sessiz seyreder, yalnızca steril piyüri ve mikroskobik hematüri ile bulgu verebilir, hastalık ilerledikçe karın ağrısı, dizüri ve makroskopik hematüri gelişebilir. Bakteriyel süperenfeksiyon sıktır, üreteral darlık ve hidronefroz ile komplike olabilir. TDT genellikle pozitiftir, idrar kültürü ise %80 ile 90 oranında pozitif sonuç verir.[72]

2.6.3. Tüberküloz ve HIV

HIV salgını ile birlikte tüberkülozun çocuklardaki epidemiyolojisi belirgin olarak etkilenmiştir. Küresel olarak değerlendirildiğinde, 2004 yılında yeni TB tanısı almış erişkinlerin tahminen %13'ünün aynı zamanda HIV ile enfekte oldukları bildirilmiştir. Bu oran bölgeden bölgeye değişmektedir, Afrika'da %34 iken Batı Pasifik bölgesinde %1.4'tür. Benzer bir koenfeksiyon paterninin çocuklar için de geçerli olduğu düşünülmektedir. Çeşitli Hindistan kaynaklı çalışmalarda çocuklardaki koenfeksiyon oranının %2 ile %68 arasında değiştiği bildirilmiştir. Güney Sahra Altı Afrika'dan yapılan çalışmalarda ise koenfeksiyon oranı %11 ile %64 arasında değişmektedir.[73] Hayatın ilk 4 yılındaki TB oranının, HIV'li anneden doğan çocuklarda, HIV enfeksiyonu olmayan annelerin çocuklarına göre 10 kat ve HIV pozitif çocuklarda HIV negatif çocuklara göre 30 kat arttığı tahmin edilmektedir.[74] Yapılan bir çalışmada çocuklardaki CD4 lenfosit oranı %15'in altına düştüğünde TB riskinin 4 kat arttığı gösterilmiştir.[75]

Tüberküloz enfeksiyonunun zamanlaması çocuk ve erişkinlerde farklılık gösterir. Erişkinlerde latent TB enfeksiyonu genellikle HIV enfeksiyonundan önce edinilir ve TB, reaktivasyon hastalığı şeklinde meydana gelir. Çocuklarda ise HIV enfeksiyonu genelde perinatal enfeksiyon şeklinde olduğundan, TB basili ile karşılaşma ve enfekte olma, daha sonraki bir döneme denk gelir. HIV pozitif çocuklar, diğer solunumsal hastalıkların artmış mortalite ve morbidite oranları nedeniyle, TB basili ile enfekte olmadan önce kaybedilebilirler.[73]

HIV enfeksiyonu olan çocuklarda tüberküloz enfeksiyonunun hastalığa ilerleme oranı artmıştır. HIV pozitif çocuklarda görülen tüberkülozda hastalık daha hızlı ilerler ancak klinik ve radyolojik bulgular seronegatif hastalardan fazla farklı değildir. Ekstrapulmoner hastalık gelişiminde artış görülebilir. Lenfadenopati, plevral efüzyon ve miliyer tüberküloz, en sık görülen ekstrapulmoner tutulum şekilleridir. Kronik tartı kaybı, malnütrisyon ve BCG skarının oluşmaması, HIV ve TB birlikteliğinde oldukça sık görülür. Birçok çocukta çok az solunumsal belirti ve bulgularla birlikte akciğerlerde belirgin radyolojik değişiklikler izlenir. HIV'li çocuklarda sıklıkla HIV ile ilişkili diğer akciğer hastalıkları bulunur, bu nedenle tüberküloz, lenfoid interstisyel pnömoni, bronşektazi ve diğer akciğer hastalıkları ile bir arada bulunabilir.[58,72,76]

2.7. Tanı

Tüberküloz tanısı çoğu kez TDT pozitifliği, temas öyküsü ve uygun klinik ve radyolojik bulgularla konulur. İmmün yetersizliği veya malnütrisyonu olan çocuklarda klinik belirtiler daha az özgüldür ve klinik tanı daha zordur. Çocuklarda belirtiler sıklıkla nispeten az sayıdaki basile karşı oluşan güçlü immünolojik yanıttan ileri gelir, bu nedenle kültür yöntemlerinin tek başına tanısal test olarak kullanılabilirliği sınırlıdır. Çocukların önemli bir kısmında yayma negatif hastalık geliştiğinden ve balgam örneği almadaki zorluklar nedeniyle mikrobiyolojik doğrulama zordur. Klinik olarak akciğer TB şüphesi olan çocukların ancak %30-40'ında kültür pozitiftir.[77,78]

2.7.1. Tüberkülin Deri Testi

M. tuberculosis enfeksiyonunun belirlenmesinde en yaygın kullanılan test, tüberkülin deri testidir. İlk olarak Robert Koch 1890 yılında *M. tuberculosis* kültür filtratını ısı ile

inaktive ederek tüberkülini elde etmiş ve bunun cilt içine uygulandığında enfekte kişilerde reaksiyon oluşturduğunu gözlemlemiştir. Koch başlangıçta bunun tedavide kullanılabileceğini düşünmüştür, ancak tanı amaçlı kullanılabileceği ilk olarak 1907 yılında Von Pirquet tarafından bildirilmiştir. Koch'un "Old tüberkülin" olarak da bilinen orijinal tüberkülini heterojenitesinden dolayı tanıda güvenilir olmayan nonspesifik reaksiyonlara yol açmış, bu tüberkülinin triklorasetikasit ve amonyum sülfat ile presipitasyonu sonucu polisakkaridlerin ve nükleik asitlerin ayrıştırılması ile ilk kez Seibert tarafından 1934 yılında pürifiye protein derivesi (PPD) elde edilmiştir.[79,80]

Tüberkülin deri testi mikroorganizmanın bazı antijenik bileşenlerine karşı oluşan gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu yansıtır. TDT için en sık kullanılan antijen PPD'dir. PPD solüsyonu, tüberküloz basili kültüründen protein çökeltilerinin (tüberkülinlerin) filtrasyonuyla elde edilir. TDT'nin uygulanmasında kullanılan standart yöntem Mantoux yöntemidir. Bu yöntemde 26 veya 27 gauge iğne ucu bulunan bir şırınga (insülin enjektörü) ile 0.1 mL (5 TU) PPD solüsyonu, ön kol iç yüze intradermal olarak uygulanır. Uygulama sonrasında deride yuvarlak, keskin sınırlı, soluk ve 6-10 mm çapında bir kabarıklık oluşmalıdır. Bu oluşmazsa hemen ikinci bir test dozu birkaç cm uzağa tekrar yapılır. Kişi tüberküloz basiliyle daha önce karşılaşmışsa, test yapıldıktan sonra bellek T hücreleri ortama gelir ve geç tip hücresel yanıt meydana gelir. Reaksiyon ortalama 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır, kaybolması günler alır. Deri testi eğitimli sağlık çalışanları tarafından 48-72 saat sonrasında değerlendirilir, endürasyonun çapı kolun uzun aksına dik olarak ölçülür ve mm olarak kaydedilir.[58,79,81]

TDT'nin yorumlanması ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. DSÖ'nün değerlendirmesi Tablo 2.4'de, Amerikan Pediatri Akademisi'nin TDT yorumlaması Tablo 2.5'de ve T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın TDT yorumlaması Tablo 2.6'da sunulmuştur.

Tablo 2.4: DSÖ'ye göre çocuklarda pozitif TDT tanımlamaları[85]

Endürasyon ≥ 5 mm
-HIV pozitif çocuklar
-Ağır malnütrisyonu olan çocuklar
Endürasyon ≥ 10 mm
- Diğer tüm çocuklar (BCG aşılı veya aşısız)

Tablo 2.5: Amerikan Pediatri Akademisine göre çocuklarda pozitif TDT tanımlamaları[82]

Endürasyon ≥ 5mm
Bulaşıcı TB hastalığı olan veya şüphelenilen vaka ile yakın teması bulunan çocuklar ve adölesanlar
TB şüphesi olan çocuklar ve adolesanlar
-Akciğer grafisinde TB ile uyumlu bulgular
-TB'nin klinik bulguları
İmmün sistemi baskılanmış olan çocuklar ve adolesanlar (immünsüprese 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, malnütrisyon)
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

- Bu tanımlamalarda önceki BCG immünizasyonu dikkate alınmamıştır

- Uyarlandığı kaynak: American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed, Pickering, LK, Baker, CJ, Kimberlin, DW, Long, SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009

Tablo 2.6: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre TDT'nin yorumlanması[83]

BCG skarı olan bireylerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-14 mm	BCG'ye bağlı kabul edilir.
≥ 15mm	Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.
BCG skarı olmayan bireylerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
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.
≥ 10 mm	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir	

TDT endürasyon çapları toplumun BCG aşılı olup olmamasına veya aşı sayısına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Ildırım ve ark.'larının[84] çalışmasında yaşları 6-12 yıl arasında değişen 3548 Türk çocuğunun TDT sonuçları incelenmiştir. Bu çalışmada BCG skarı olmayan çocuklarda ortalama TDT değeri 3.2 +/- 3.9 mm, 1 adet skarı olan çocuklarda 6.3 +/-

7.8 mm, 2 adet skarı olan çocuklarda 10.7 +/- 6.2 mm, 3 adet skarı olan çocuklarda 14.8 +/- 4.3 mm olarak bulunmuştur.[84]

TDT, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranlarının yüksekliği nedeniyle duyarlılığı ve özgüllüğü düşük bir testtir. Yalancı pozitifliğe neden olan en önemli faktörler tüberküloz dışı mikobakterilerle enfeksiyon ve BCG aşılamasıdır. Ülkemizde bu faktörlerden BCG aşılamasının daha fazla etkili olduğu düşünülmektedir. Endürasyon çapının büyük olması, tüberkülozlu birey ile temas öyküsü, ailede TB hastalığı öyküsü, ülkede TB prevalansının yüksekliği ve aşı ile test arasında uzun süre olması reaksiyonun *M. tuberculosis*'e ait olma olasılığını artırır. Yalancı pozitiflik oranları dünyanın değişik bölgelerine göre farklılık göstermekle birlikte %17- 25 gibi oranlar verilebilir.[79,81]

TDT'de yalancı negatiflik oranları da azımsanmayacak düzeydedir. Yapılan çalışmalarda bu oranların %17 – 32 düzeyinde olduğu görülmektedir. Yalancı negatiflik nedenleri Tablo 2.7'de özetlenmiştir.[83]

Tablo 2.7: TDT'nin yalancı negatif olduğu durumlar[83]

Test edilen kişiye ait faktörler	• Enfeksiyonlar Viral (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV) Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu) • Canlı virüs aşıları (kızamık, kabakulak, polio, suçiçeği) • Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetersizliği) • Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi) • Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz) • İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer birçok bağışıklığı baskılayıcı ilaç) • Yaş (yenidoğanlar, azalmış duyarlılığı olan yaşlı hastalar) • Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonları)
Kullanılan tüberküline ait faktörler	• Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet) • Uygunsuz sulandırmalar • Kimyasal denatürasyon • Kontaminasyon • Enjektör tarafından emilme
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler	• Çok az antijen enjekte etmek • Cilt altına enjeksiyon • Enjektöre çektikten sonra geç uygulama • Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler	• Deneyimsiz okuyucu • Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar • Kayıt hataları

TB basili ile enfekte olan bazı bireylerde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu yıllar içinde giderek azalabilir. Bu kişilere enfeksiyondan yıllar sonra TDT yapıldığında yalancı negatif sonuç alınabilir. İlk yapılan bu TDT ile immün sistem uyarılır ve ilk testin ardından bir hafta ile bir yıl arası bir sürede (önerilen bir-üç hafta sonra) yapılan ikinci test ile pozitif sonuç alınır. Bu şekilde ortaya çıkan pozitif reaksiyona booster etkisi, yapılan teste ise iki basamaklı test denir. Booster etkisi her yaş grubunda görülebilir, insidansı yaş arttıkça artar ve yaşlılarda daha sık görülür. Booster etkisi tüberküloz dış mikobakterilerle enfekte olmuş bireylerde veya BCG aşısı ile aşılanmış bireylerde de görülebilir. İki basamaklı TDT booster etkisini ortadan kaldırmak için yapılır. Eğer yapılan ilk deri testi negatif olarak değerlendirilmiş ise, ikinci test 1 hafta sonrasında yapılmalıdır. İkinci teste alınan pozitif yanıt olasılıkla "booster" yanıtıdır (eski enfeksiyon veya BCG aşılanması). Eğer ikinci test sonucu negatif ise birey enfekte olmamış anlamına gelir.[79,81]

TDT'nin duyarlılığı farklı toplumlarda karşılaştırıldığında çok fazla değişkenlik göstermemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1950'li yıllarda 10 farklı ülkeyi içine alan ve 3600 TB hastasını içeren çalışmasında TDT'nin 16-17 mm arasında yoğunlaştığı ve TB enfeksiyonu için > 10 mm endürasyon kriter olarak kullanıldığında duyarlılığının %93, > 14 mm endürasyon kriter olarak kullanıldığında %78 olduğu saptanmıştır. Testin özgüllüğü ise toplumdaki TDM'lerin oranı ile ilişkilidir. TDM ile çapraz reaksiyonunun nadir görüldüğü toplumlarda TDT'nin *M. tuberculosis* enfeksiyonu için özgüllüğü %99'a yakın kabul edilmektedir. TDM ile çapraz reaksiyonunun sık görüldüğü toplumlarda TDT'nin *M. tuberculosis* enfeksiyonu için özgüllüğü %95'den az olabilir ve alınan pozitiflik kriterine göre değişir.[79]

2.7.2. Görüntüleme

Göğüs X-ray analizleri (ön, arka ve lateral), hiler veya mediastinal lenfadenopatiler ile akciğer parankim değişikliklerinin görülebilmesi açısından tüberküloz tanısında oldukça önemlidirler. Parankimal değişiklikler segmental havalanma artışı, atelektazi, alveolar konsolidasyon, plevral efüzyon, ampiyem ve nadiren lokal kitle şeklinde olabilir. Kaviteler nadiren görülür ve genellikle büyük çocuklar ve adolesanlarda mevcuttur. Miliyer tüberkülozda iki taraflı retiküler gölgelenmeler görülür ve kar fırtınası görünümü olarak adlandırılır. Akciğer dışı tüberkülozda da akciğer grafisi tanı için yol gösterici olabilir. Abdominal TB vakalarının %40'ında akciğer grafisinde primer odağa ait bulgular görülebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi ve MRG'de akciğer ve akciğer dışı TB (meningoensefalit, abdominal ve kemik TB'i) vakalarının tanısında kullanılır. BT özellikle X-ray'in normal olabildiği endobronşiyal hastalık, erken kavitasyon ve TB sonrası gelişen bronşektazi tanısında yardımcı olabilir. Yine büyümüş mediastinal ve hiler lenf nodlarının saptanmasında BT kullanılabilir.[86,87]

2.7.3. Mikroskopi ve kültür

Çocuklarda tüberkülozun bakteriyolojik olarak doğrulanması, az basille seyreden doğal seyri ve örnek almadaki zorluklar nedeniyle erişkinlere oranla daha zordur. Yaşı 12'nin altında olan çocuklar nadiren balgam çıkarabilirler, bu nedenle özellikle 6 yaş altı çocuklarda mide aspiratı kullanılır. Mide aspiratı sabah erken saatte, uyandıktan hemen sonra ve tercihen üç gün üst üste olacak şekilde alınmalıdır. Hastanedeki çocuklardan alınan mide aspirat örnekleri, en az bronkoalveolar lavaj kadar başarılıdır. Nebülizasyonla indüklenme ile de balgam örneği alınabilir.[86]

Akciğer dışı tüberküloz için de ilgili bölgelerden örnek alınabilir. Bakteriyolojik doğrulama için lenf nodu eksizyonu, ince iğne aspirasyonu, plevral sıvı, BOS, idrar, kan ve batın içi biyopsi örneklemesi yapılabilir.

Genel olarak direkt yayma mikroskopisinde ARB gösterilmesi, TB'nin erken tanı ve tedavisi için oldukça önemlidir. Buna rağmen, çocuklarda balgam ve mide aspirat örneklerinde %20'den daha az bir oranda mikroskopi pozitif bulunur (erişkinlerde bu oran %70'dir). ARB'ler için direkt mikroskopide en sık Ziehl-Nielsen (ZN) boyaması kullanılır. Kültür pozitif örneklerin %60-70'inde boyamada pozitif sonuç alınabilir. Auramin ve rodamin gibi daha yeni florokrom boyamaların ZN boyamaya bir üstünlüğü yoktur.[86,87]

Yayma mikroskopisinde pozitif sonuç için mL'de 5000 basil gerekmesine rağmen kültür pozitifliği için 100 basil yeterlidir. Lowenstein-Jensen (LJ) besiyeri, koloni morfolojisinin, büyüme hızının ve pigment özelliklerinin belirlenebilmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılır ancak bakterinin saptanabilmesi için 7-10 haftalık bir inkübasyon dönemi gerekebilir. BACTEC radyometrik yönteminde ise 7-14 gün içinde sonuç alınabilmektedir. Bu yöntem ayrıca ilaç duyarlılığının hızlı bir şekilde saptanmasına da olanak sağlar.[86,88]

Yayma ve kültürün başarısı, hastalığın lokalizasyonuna, yaygınlığına ve yaşa göre değişir. İdeal koşullarda dahi üç gün üst üste alınan mide açlık suyunda, vakaların ancak %30-40'ında pozitif sonuç alınabilir. Kültür başarısı süt çocuklarında (%70'e kadar), kaviter TB'li adolesanlarda ve lenfadenopatisi olup biyopsi ve ince iğne örneklemesi yapılanlarda en fazladır. Akciğer dışı tüberkülozu olan çocuklarda, alınan vücut sıvılarının kültüründe üreme oranı genellikle %50'nin altındadır. Tahminen tüm çocukluk çağı TB formlarının ancak %10-20'si kültür ile tanı almaktadır, bu nedenle çocuklarda negatif kültür sonucu asla TB tanısını dışlamaz.[77,86,87]

2.7.4. Nükleik asit amplifikasyon testleri

En sık kullanılan nükleik asit amplifikasyon tekniği polimeraz zincir reaksiyonudur (PZR). PZR ile mikroskobik değerlendirmesi negatif bulunan klinik örneklerde *M. tuberculosis*'in DNA'sı saptanarak hızlı tanı konulabilir, mikrobiyolojik olarak saptanan ARB'lerde *M. tuberculosis* ve atipik mikobakteri ayrımı yapılabilir ve bazı antimikrobiyal ajanlara karşı dirençle ilişkili genetik değişiklikler saptanabilir.

En sık olarak mikobakteriyel insersiyon sekansı IS6110 kullanılır. Test performansı referans laboratuarlarda bile değişir. Çocuklarda PZR'nin kullanımı sınırlıdır, duyarlılığı %25 ile %83 arasında, özgüllüğü ise %80 ile %100 arasında değişmektedir. Genel olarak çocuklarda yardımcı bir teknik olmakla birlikte bazı ağır TB formlarında hızlı tanı testi olarak değerli olabilir.

Yalancı pozitiflik ve negatiflikler nedeniyle ne negatif bir PZR sonucu TB'yi dışlar, ne de pozitif bir sonuç kesin olarak TB'yi işaret eder. [86-88]

2.7.5.T-hücre Bazlı İnterferon Gama Salınım Testleri

2.7.5.1. Genel özellikleri

T hücre bazlı interferon-γ salınım testleri (TIGRA), *M. tuberculosis*'in saptanmasında TDT'ye alternatif olabilecek immünolojik bir tanı yöntemi olarak geliştirilmişlerdir. Bu testler, tüberküloz antijenleri ile daha önceden duyarlılaşmış T hücrelerinin, mikobakteri antijenleri ile tekrar karşılaşmaları sonucu salgıladıkları interferon-γ'nın (IFN-γ) eks-vivo olarak saptanması esasına dayanırlar.[21-24,90] Geliştirilen ilk testlerde uyarıcı antijen olarak

PPD kullanılmış olup, 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 *M. tuberculosis* genomundaki farklılık bölgesi 1 (RD1) adlı gen bölgesinde kodlanırlar ve PPD'ye kıyasla *M. tuberculosis* için oldukça özgüldürler. Bu proteinler, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium flavescens* ve *Mycobacterium gastrii* dışındaki birçok tüberküloz dışı mikobakteride ve hiçbir BCG alt türünde bulunmazlar.[21,22,25-27,90]

Bu testlerin iki majör formu vardır. Bunlardan ilki IFN-γ salgılayan T hücrelerinin sayıldığı ELISpot, ikincisi ise salgılanan IFN-γ konsantrasyonunun ölçüldüğü tam kan ELISA testidir. Bu testlerin günümüzde üç ticari formu geliştirilmiştir. Bunların 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). Her iki test formunda da bir negatif kontrol ve T hücre yanıt verirliğini doğrulamak için fitohemaglütinin pozitif kontrol bulunur. Her iki testte de bir gün içinde sonuç alınabilir, TDT'de olduğu gibi testin okunması için hastanın ikinci kez görülmesine gerek yoktur.[89,90]

QFT-GIT ve T-SPOT, örneklerin toplanması, işlenmesi ve okunması açısından farklılıklar gösterirler. QFT-GIT'de kan direkt olarak, özgül antijenleri, pozitif kontrolü ve negatif kontrolü içeren üç adet tüpe alınır ve çalkalanır. Alınan kan tüpleri 16-24 saat boyunca inkübe edildikten sonra santrifüj edilirler. Ayrıştırılan plazma, ELISA ile işleme konulmadan önce buzdolabında 28 güne kadar bekletilebilir. T-SPOT'da ise kan antikoagülan içeren tüplere alınmalı ve 8 saat içinde işleme konulmalıdır. QFT-GIT için gereken kan miktarı en az 2.4 mL (0.8 mL/tüp) olmalıdır. T-SPOT için gereken kan miktarı yaşa göre belirlenir, 2 mL (≤2 yaş) ile 8 mL (≥10 yaş) arasında değişir.

Her bir TIGRA için yüksek negatif kontrol değeri veya düşük pozitif kontrol değeri belirsiz sonuç olarak kabul edilir. Belirsiz sonuçlar kan alımı ve işlenmesiyle veya test performansı ile ilişkili olabilir. Pozitif kontrole düşük yanıt aynı zamanda immün baskılanmayı da yansıtabilir. Bu nedenle azalmış TDT yanıtı beklenilen bireylerde (HIV enfeksiyonu, ağır malnütrisyon, akut viral enfeksiyonlar ve TB hastalığı) uygulanan bir TIGRA da belirsiz sonuç verebilir.[89] Tablo 2.8'de iki TIGRA formunun benzerlik ve farklılıkları sıralanmıştır.

Hastalık Kontrol ve Önlene Merkezi (CDC) tarafından hazırlanan bir kılavuzda TDT'nin kullanıldığı her durumda erişkinler için QFT-G'nin kullanımı önerilmektedir.[117] Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) Tüberküloz kılavuzunda ise iki aşamalı bir yaklaşım önerilmektedir. Buna göre LTBİ tanısı için ilk olarak TDT uygulamak, TDT'nin pozitif saptanması veya TDT'nin daha az güvenilir olması durumunda ise interferon-γ testlerinin uygulanması önerilmektedir.[118]

Tablo 2.8: ELISpot (TSPOT. TB) ve ELISA (QuantiFERON-TB Gold In-tube) arasındaki benzerlik ve farklılıklar [90]

	ELISpot	**ELISA**
Antijenler	ESAT-6 ve CFP-10	ESAT-6, CFP-10, TB 7.7
Pozitif iç kontrol	Evet	Evet
Okuma üniteleri	IFN-γ ile nokta oluşturan hücreler (SFC)	IFN-γ (uluslararası ölçü -IU)
Teknolojik platform	ELISpot	ELISA
Test substratı	Periferik kan mononükleer hücreleri	Tam kan
Ölçülen değer	IFN-γ üreten T hücreleri	T hücrelerince üretilen IFN-γ'nın serum konsantrasyonu
Okuma sistemi	Noktaların çıplak göz, büyüteç ve otomatik okuyucularla sayılması	Otomatik optik okuyucu tarafından ölçüm yapılır
Tanı laboratuarındaki teknik prosedürler	İnkübasyon öncesi periferik kan mononükleer hücreleri ayrıştırılır, sayılır ve ELISpot kuyucuklarına dağıtılır	Alınan kan doğrudan tüp içine inkübe edilir
Özgüllük	%93	%96
Duyarlılık	%90	%70 (TDT'ye benzer)
Belirlenemeyen sonuçlar	%0.5-4 (immün baskılanmadan az etkilenir)	%5-40 (immün baskılanmadan fazla etkilenir)

2.7.5.2. Erişkinlerde interferon-γ testleri

TIGRA'lar TDT'ye kıyasla yüksek özgüllükte ve TDT ile benzer duyarlılıktadır. 2008 yılında yayınlanan ve büyük çoğunluğu erişkinlerde yapılan toplam 38 çalışmanın analiz edildiği bir çalışmada[91], duyarlılık QuantiFERON-TB Gold için %78 (%95 GA, %73-%82), QuantiFERON-TB Gold In-Tube için %70 (GA, %63-%78) ve TSPOT.TB için %90 (GA, %86-%93) olarak açıklanmıştır. Özgüllük ise her iki QuantiFERON testi için BCG aşısızlarda %99 (GA, %98-%100) ve BCG aşılılarda %96 (GA, %94-%98) olarak açıklanmıştır. Özgüllük, ticari olmayan ELISpot versiyonları da dahil edildiğinde T-SPOT.TB için %93 (GA, %86-%100) bulunurken sadece ticari T-SPOT.TB versiyonları (iki çalışma) düşünüldüğünde %87 (GA, %80-%92) olarak açıklanmıştır. TDT sonuçları ise 20 çalışmada değerlendirilmiş ve genel olarak heterojen bulunmuştur. TDT duyarlılığı %77 (GA, %71-

%82), özgüllüğü ise BCG aşısızlarda %97 (GA, %95-%99), BCG aşılılarda ise oldukça heterojen ve düşük bulunmuştur.[91]

Yine 2008 yılında yayınlanan başka bir meta analizde 58 çalışma değerlendirilmiştir.[28] Bireyler klinik olarak temas derecesine göre sınıflandırıldığında, temasın en fazla olduğu gruplarda TDT ve TIGRA'lar benzer şekilde yüksek pozitif sonuçlar vermiş, düşük temas dereceli ve BCG aşılı gruplarda ise TDT, TIGRA'lara oranla daha fazla pozitif sonuç vermiştir. Bu meta analizde özgüllük QFT için %97.7 (%95 GA, %96-%99), ELISpot için %92.5 (CI, %86-%99) olarak açıklanmıştır. Her iki test de TDT'ye göre BCG aşılılarda daha özgül bulunmuştur. İmmün yetersizlikli vakaların değerlendirildiği üç çalışmada ise ELISpot TDT'ye göre daha duyarlı bulunmuştur.[28]

2.7.5.3. Çocuklarda interferon-γ testleri

TIGRA'lar büyük oranda CD4+ T hücre yanıtlarını ölçerler. Beş yaşın altındaki çocuklarda bu yanıtın azaldığı gösterilmiştir.[92,93] Bu nedenle erişkinlerde ve büyük çocuklarda yapılan TIGRA çalışmalarından elde edilen sonuçlar, küçük çocuklar için tam olarak geçerli değildir.[89]

Çocuklarda TIGRA'ların performansını değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Yapılmış mevcut çalışmalar da farklı popülasyonlarda (aktif TB şüpheliler, temaslılar, okul çocukları, sağlıklı çocuklar, hastanede yatanlar, farklı gelir gruplarından ülkelerde yaşayanlar) yapıldığı için çocuklardaki sonuçlar oldukça heterojen bulunmuştur. Bu nedenle çocuklarda bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü değerlendirmek için daha fazla çalışmanın yapılmasına gereksinim vardır.[28]

Çocuklarda (5 yaş altı dahil) TDT ve TIGRA'ları karşılaştıran çeşitli çalışmalar Tablo 2.9'da özetlenmiştir. Erişkin çalışmalarına benzer şekilde, LTBİ tanısı için uygulanan TDT ve TIGRA'ların karşılaştırmalı sonuçları yüksek derecede uyumsuz bulunmuştur (k değerleri <0.6).[95-97,104] Uyumsuzluk oranı BCG aşılı çocuklarda daha belirgindir. BCG aşılı çocuklarda yapılan bir çalışmada, TB için bilinen risk faktörü olmayan ve TDT yanıtı 8-25 mm arasında olan 65 çocuğun yalnızca birinde TIGRA pozitif saptanmıştır.[101] Bu örnek, BCG aşılı çocuklarda TIGRA'nın TDT'ye göre oldukça yüksek özgüllükte olduğunun açık

göstergesidir. Çalışmalar, TB teması ve yaş arttıkça pozitif TIGRA sonuçlarının da arttığını göstermektedir.[97,100-102,104,106]

TB olan küçük çocuklarda yapılan çalışmalarda duyarlılık, QFT-GIT testi için %52 ile %93 arasında ve T-SPOT testi için %40 ile %100 arasında bildirilmiştir. [95,100,102,103,107,108] Buna rağmen birçok çalışmada TDT, TIGRA'lara eşit[96,102] veya daha yüksek[95,99,100,107-109] bir duyarlılık göstermiştir.

Tablo 2.9: Çocuklarda LTBİ tanısında kullanılan TDT ve TIGRA'ların pozitif sonuçlarının oranları[89]

Referans, ülke	Ortalama yaş (yıl)	TDT pozitiflik oranı n/N(%)	TIGRA pozitiflik oranı n/N (%)	TDT ile TIGRA uyumu n/N (%)[a];k
QuantiFERON-TB Gold				
Bergamini ve ark[96], İtalya	11.1[b] (0–19)	58/181 (32)	34/181 (19)	B; κ=0.43
Connell ve ark[97], Avustralya	9.2 (0–18)	42/101 (42)	20/101 (20)	LTBİ[c]: 11/42 (26); κ=0.30
Hesseling ve ark[98], Güney Afrika	2.9[b] (0–5)	15/28 (54)	8/21 (38)	B (88.9); κ=0.78
Okada ve ark[99], Kamboçya	B (0-5)	48/217 (25)	33/204 (16)	171/195 (88); κ=0.63
QuantiFERON-TB Gold In-tube				
Bergamini ve ark[96], İtalya	11.1[b] (0–19)	74/315 (24)	54/315 (17)	B; κ=0.35
Connell ve ark[100], Avustralya	10.2[b] (0–19)	39/87 (43)	20/87 (23)	62/87 (71); κ=0.5
Chun ve ark[101], Kore[d]	1.7 (0–12)	26/42 (62)	8/42 (19)	24/42 (57); κ=0.19
Dogra ve ark[102], Hindistan	6.0 (1-12)	10/105 (10)	11/105 (10)	100/105; (95); κ=0.73
Dominguez ve ark[95], İspanya	B (0–18)	106/125 (85)	44/125 (35)	BCG(-):23/40 (58); κ=0.24; BCG(+): 36/85 (42); κ=0.08
Kampmann ve ark[103], İngiltere	6.9[b] (0–16)	68/118 (58)	38/118 (32)	B (77); κ=0.53
Lighter ve ark[104], ABD	9.0[b] (0–17)	116/207 (56)	31/207 (15)	112/207 (55); κ=0.17
Nakaoka ve ark[105], Nijerya[e]	B (0–14)	38/78 (53); 36/66 (54)	53/72 (74); 49/66 (74)	49/66 (74); κ=0.74
Tsiouris ve ark[94], Güney Afrika	9.0[b] (5–15)	80/184 (44)	61/184 (33)	145/184 (79); κ=0.56
T-SPOT.TB				
Bergamini ve ark[96], İtalya	11.1[b] (0–19)	28/154 (18)	22/154 (14)	B; κ=0.52
Connell ve ark[100], Avustralya	10.2[b] (0–19)	39/87 (43)	16/87 (18)	53/87 (61); B
Dominguez ve ark[95], İspanya	B (0–18)	106/125 (85)	48/125 (38)	Overall: B; B BCG(+) : 25/40 (63); κ=0.33; BCG(+) : 39/85 (46); κ=0.12
Hansted ve ark[106], Litvanya	14.0 (10–17)	27/45 (60)	8/45 (18)	24/45 (53); B
Hesseling ve ark[98], Güney Afrika	2.9[b] (0–5)	15/28 (54)	25/28 (89)	B (46); κ=_0.15
Kampmann ve ark[103], İngiltere	6.9[b] (0–16)	68/118 (58)	36/116 (31)	B (75); κ=0.49

BCG, Bacille Calmette–Gue´rin; TIGRA, T hücre interferon-γ salınım testleri; B, belirtilmemiş; TDT, tüberkülin cilt testi
a Belirsiz sonuçlar paydada belirtilmiştir.
b Ortalama yaş
c Pozitif TDT ile saptanan LTBİ.
d Yalnızca indeks vaka ile ev içi teması olanların sonuçları gösterilmiştir
e Yalnızca balgam yayması pozitif indeks vaka ile ev içi teması olanların sonuçları gösterilmiştir.

Çocuklarda TIGRA'lar ile TDT'yi kıyaslayan çalışmaların sonuçlarında sıklıkla TDT pozitif, TIGRA negatif uyumsuzluğu bildirilir. Bu eşitsizliğin en tutarlı açıklaması, BCG aşılamasına bağlı gelişen pozitif TDT sonuçlarıdır.[115] Bir meta analizde 1966 ile 1999 arasındaki literatürler değerlendirilmiş, 15 mm üzerindeki TDT sonuçlarının BCG etkisinden çok büyük olasılıkla *M. tuberculosis* enfeksiyonuna bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.[116] Bu nedenle çocuklarda BCG durumundan bağımsız olarak 15 mm üzerinde saptanan TDT, aksi ispatlanana dek *M. tuberculosis* enfeksiyonu olarak kabul edilmelidir.

TDT ve TIGRA'ların her ikisi de, özellikle yetersiz beslenme veya immün yetersizlik durumu olan çocuklarda, TB'yi güvenilir bir şekilde dışlayacak duyarlılıktan yoksundur. Birçok araştırmacı, TB hastalığı şüphesi olan çocuklarda TDT ve interferon-γ testlerinin bir arada kullanılmasıyla duyarlılığın arttığını ortaya koymuştur.[100,103] Buna rağmen her iki test de immün yetersizlikten etkilendiği için her iki testin de negatif bulunduğu durumlarda dahi enfeksiyon dışlanamaz.

Bianchi ve ark.'larının[110] yaptığı çalışmada TB hastalığı tanısı almış 16 çocuğun 15'inde (%93.8) QFT-GIT testi pozitif saptanmıştır. Yine Connell ve ark.'larının[97,100,111] yaptığı iki çalışmada da TB hastalığı tanısı alanlarda TIGRA yüksek oranda pozitif sonuçlanmıştır. Kampmann ve ark.'ları[103] tarafından yapılan çalışmada kültürle doğrulanmış aktif TB hastalığı olan 91 çocukta TDT'nin duyarlılığı %83, QFT-GIT testinin %80 ve T-SPOT.TB testinin %58 bulunmuştur. Yine Bamford ve ark.'ları[111] tarafından yapılan bir çalışmada TB tanısı alan 195 çocukta TDT'nin duyarlılığı %82, QFT-GIT testinin %78 ve T-SPOT.TB testinin %66 bulunmuştur. Bu nedenle negatif bir interferon-γ test sonucu, aktif hastalığı dışlamaz.

İmmün yetersizliği olan küçük çocuklarda TIGRA'ların performansını gösteren çalışma sayısı azdır. TB sıklığının yüksek olduğu bir bölgede 23 HIV enfekte çocukla yapılan bir çalışmada T-SPOT.TB testi vakaların %61'inde, TDT %41'inde ve QFT-GIT testi %28'inde pozitif sonuç vermiştir.[112] Bu sonuçlara göre T-SPOT.TB testi, HIV enfekte çocuklarda *M. tuberculosis* enfeksiyonunun saptanmasında QFT testi ve TDT'ye oranla daha duyarlı bulunmuştur.

Haustein ve ark.'larının [113] 237 çocukla yaptığı çalışmada ise vakaların 59'unu HIV dışı immün yetersizliği olan çocuklar oluşturmaktaydı. Bu 59 çocukta bakılan TDT ile QFT-GIT testi arasında yüksek oranda bir uyumluluk bildirilmiştir. Buna karşın TB prevalansının düşük olduğu bir bölgede immün yetersizlikli çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise TDT, QFT-GIT testi ve T-SPOT.TB testi sonuçları arasında yüksek uyumsuzluk saptanmıştır. Pozitif sonuçlar T-SPOT.TB testi için %9.4, TDT ve QFT-GIT için %1.2 bulunmuştur.[114] Her iki çalışmada da belirsiz test sonucu oranı oldukça yüksek (QFT-GIT testi için %20-35, T-SPOT.TB testi için %14) bulunmuştur.

Haustein'in[113] çalışmasında %35 oranında saptanan belirsiz sonuçlar en fazla 5 yaşın altındaki çocuklar (%44) ile immün yetersizliği olan çocuklarda (%66) gözlenmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada ise çocuklara TDT yanı sıra en az bir TIGRA (QFT-TB Gold, QFT-GIT ve T-SPOT.TB testleri) uygulanmıştır.[96] QFT-GIT testi uygulanan 315 çocukta %16.4 oranında belirsiz sonuç saptanmış, bunların %36'sı 4 yaş altı çocuklarda, %5.6'sı ise 4 yaş ve üzeri çocuklarda bulunmuştur. Belirsiz sonuçlar hem QFT-TB Gold testi için, hem de QFT-GIT testi için genç yaş ile ilişkili bulunmuş, T-SPOT.TB testi içinse böyle bir ilişki saptanmamıştır. Her iki çalışmada da belirsiz sonuçlar pozitif mitojen kontrolle olan yetersiz yanıtın sonucu olarak meydana gelmiştir.

2.8. Tedavi

Çocukluk çağı tüberkülozunun tedavisi için uluslararası bir rehber henüz yoktur, bu nedenle tedavide erişkin TB'si için geliştirilen kılavuzlardan yararlanılır. Çocuklara özgü rehberlerin azlığı, halk sağlığı programlarında çocukluk çağı tüberkülozunun ihmal edilmesinin ve çocuklarda tedavi ile ilgili yapılan araştırma sayısının azlığıyla ilgilidir.[78]

Tedavi yaklaşımı belirlenirken çocukluk çağı tüberkülozunun bazı farklılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın yaşı ne kadar küçükse hastalığın hem akciğer içinde hem de tüm vücutta yayılma olasılığı o kadar yüksektir. Bu nedenle tedaviye en kısa sürede başlamak gereklidir. Çocukluk çağı tüberkülozunda basil sayısı az olduğundan sekonder direnç geliştirme riski düşüktür ve erişkinlere göre daha az sayıda ilaç tedavide yeterlidir. Çocuklar tüberküloz ilaçlarını erişkinlere göre çok daha iyi tolere ederler. İlaç yan etkileri çok daha az görülür.[119]

2.8.1. Antitüberküloz ilaçlar

Antitüberküloz ilaçlar bakterisidal veya bakteriyostatik olabilirler. Her biri diğer ilaçlara karşı direnç oluşumunu önlemede etkilidirler. Streptomisin kaviter lezyonlarda olduğu gibi hızlı üreyen mikobakteri topluluklarına karşı en etkili ilaçtır ancak diğer ilaçlara karşı direncin önlenmesinde daha az etkilidir. Pirazinamid ise makrofaj içindeki basiller karşı en etkili ajandır, en fazla ilk iki ayda etki gösterir, diğer ilaçlara karşı direnç gelişiminin önlenmesinde fazla etkili değildir.[72]

2.8.1.2. İsoniazid

En yaygın kullanılan antitüberküloz ilaçtır. Bakterisidal, kolay uygulanabilir, ucuz ve toksik etkileri nispeten az olduğu için ideal bir ilaçtır. Hemen tamamı gastrointestinal yoldan emilir ve tüm vücut sıvılarına serum seviyesine benzer konsantrasyonlarda dağılır. Tablet formu çocuklarda dahi tercih edilir, ezilerek ve yemeklerle birlikte alınabilir. Ticari süspansiyon formaları genellikle iyi tolere edilmezler ve ishale yol açabilirler, bunun sonucunda emilimleri bozulabilir, hata uyumu azalabilir. INH, beslenme yetersizliği olan çocuklarda piridoksin eksikliğine neden olabilir. En önemli toksik etkisi karaciğeredir. Çocukların %10'unda ALT yükselebilir ancak klinik toksisite son derece nadirdir. Birçok çocuk serum biyokimyasına bakılmadan, klinik olarak izlenir. INH fenitoinin metabolize edilmesini azaltarak toksisiteye yol açabilir.[72]

2.8.1.3. Rifampisin

Rifampisin *M. tuberculosis* için bakterisidaldir, nispeten az toksiktir ve 15 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında iyi tolere edilir. Yaklaşık %75 oranında proteinlere bağlandığı için birçok dokuya iyi geçer. BOS'a ancak inflamasyon durumunda geçebilir. En sık gastrointestinal yan etkileri görülür, daha nadiren cilt erüpsiyonu, hepatit, trombositopeni ve kolestatik sarılık görülebilir. İdrar, ter, gözyaşı ve diğer vücut sıvılarıyla atılır. Hastaların %80'inde vücut sıvıları portakal rengine boyanır ve bu, tedaviye uyumun değerlendirilmesinde kullanılır.[72]

2.8.1.4. Pirazinamid

Tüberküloz basilleri makrofaj gibi asit bir ortama yerleştiklerinde pirazinamid bakterisidal etki gösterir. En etkili olduğu dönem tedavinin erken fazıdır (ilk 2 ay). Gastrointestinal sistemden iyi emilir ve BOS dahil birçok dokuya geçer. Günlük 30 mg/kg dozunda kullanıldığında çocuklarda iyi tolere edilir. Kullanımı sırasında karaciğer disfonksiyonu, gastrointestinal yakınmalar ve cilt döküntüleri görülebilir.[72]

2.8.1.5. Etambutol

Genel olarak *M. tuberculosis*'e karşı bakteriyostatik etki gösterdiği (özellikle düşük dozlarda) düşünülür. Emilimi iyidir, inflamasyonda dahi BOS'a geçişi çok azdır. Ancak primer ilaç direncinden şüphelenildiği durumlarda başlangıç tedavisinde kullanılır. En ciddi

komplikasyonu retrobulbar nörittir; bulanık görüş, merkezi skotom ve kırmızı yeşil renk körlüğü ile belirti verir. Çocuklarda ve böbrek fonksiyonları normal olan tüm bireylerde son derece nadirdir. Komplikasyonlar doz bağımlıdır ve 20 mg/kg/gün dozunda nadiren gelişir. Önerilen doz 20 mg/kg/gün olsa da seçilmiş vakalarda bakterisidal doz olan 25 mg/kg/gün dozu kullanılabilir.[72]

2.8.1.6. Streptomisin

Streptomisin çocuklarda INH ve rifampisin ile birlikte yaşamı tehdit eden TB formlarında kullanılır. Bakterisidal etkilidir ve çocuklarda 20-40 mg/kg/gün (1 g'a kadar) dozunda intramüsküler olarak kullanıldığında iyi tolere edilir. İşitme ve denge bozuklukları, nefrotoksisite, cilt döküntüleri gibi yan etkileri görülebilir. Klinik iyileşme görüldüğünde genellikle 1-3 ay içinde kesilir.[58]

2.8.1.7. Etionamid

Çocuklarda etkili ve 15-20 mg/kg/gün dozunda verildiğinde iyi tolere edilen bir ilaçtır. BOS'a geçişi iyidir. İlaca dirençli TB'de ve TB menenjitte kullanılır.[58]

2.8.1.8. Diğer ilaçlar

Para-amino salisilik asit, sikloserin, kapreomisin ve kanamisin çocuklarda nadiren kullanılır. Amikasin, florokinolonlar, rifampisin türevleri, klofazimin ve β-laktamlar da çocukluk çağı TB tedavisinde kullanılan yeni ilaçlardır. Rifabutin, rifampisine oranla sitokrom P-450 enzim sistemini daha az indüklediği için özellikle HIV koenfeksiyonlarında daha iyi bir seçimdir. Bu ilaçların çocuklarda kullanımı için yeterli çalışma olmadığından, ideal doz ve doz aralıkları belirlenmemiştir.[72] Çocuklarda TB tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo 2.10'da özetlenmiştir.

Tablo 2.10:TB tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları[126]

İlaç adı	Formül	Günlük uygulama (mg/kg/gün)	Haftada iki kez uygulama (mg/kg/gün)	Maksimum doz
İsoniazid, PO	Tablet:100/300 mg	10-15	20-30	300 mg/gün
Rifampisin, PO	Kapsül:150/300 mg Şurup:150 mg (1 ölç)	10-20	10-20	600 mg/gün
Pirazinamid, PO	Tablet: 500 mg	20-40	50	2 g/gün
Etambutol, PO	Tablet: 500 mg	15-25	50	2.5 g/gün
Streptomisin, İM	Flakon: 1 g	20-40	20-40	1 g/gün

2.8.2. Temas durumunda tedavi

TB hastalığı olan bir erişkinle teması olan, herhangi bir semptomu olmayan, akciğer grafisi normal ve TDT negatif olan çocuklar, temas vakaları olarak değerlendirilir. *M. tuberculosis* ile enfekte olan çocuklarda yeterli immün yanıt ancak 3 ay sonra gelişir ve deri testi pozitifleşir. Buna rağmen beş yaşın altındaki çocuklarda inkübasyon süresi daha kısadır ve henüz tüberkülin cilt reaksiyonu gelişmeden önce ciddi hastalık tablosu meydana gelebilir. Bu risk nedeniyle TB hastası bir erişkinle teması olan 5 yaşından küçük çocuklar ile immün yetersizliği olan çocuklar, isoniazid (INH) ile tedavi edilmelidirler. Tedavinin 3. ayında TDT tekrarlanır; eğer negatif bulunursa tedavi kesilebilir, ancak pozitif bulunursa tedaviye 9 aya kadar devam edilir.[58,77,78]

2.8.3. Latent TB enfeksiyonu tedavisi

M. tuberculosis enfeksiyonu olan çocukların çoğunda LTBİ gelişir. Bu çocuklarda TB'nin klinik bulgusu yoktur, göğüs radyografileri normal ve TDT pozitiftir. Az sayıdaki sessiz (dormant) basil ile olan bir enfeksiyon söz konusudur.[78]

Yeni enfekte olmuş sütçocuklarında ve 5 yaş altındaki çocuklarda enfeksiyonun aktif hastalığa ilerleme riski yüksektir. LTBİ olup tedavi edilmeyen süt çocuklarında TB hastalığı gelişme riski %40'a kadar çıkabilir. Hastalığa ilerleme riski çocukluk çağına doğru kademeli olarak azalır. Sütçocukları ve küçük çocuklarda TB menenjit ve miliyer TB gibi yaşamı tehdit eden hastalık formlarının görülme olasılığı daha fazladır.[72]

Pozitif TDT sonucu ile LTBİ tanısı alan çocuklar, sonraki yaşamları boyunca gelişebilecek hastalık riskini azaltmak için INH ile tedavi edilmelidirler. Latent *M. tuberculosis* enfeksiyonu olan 2750 çocukla yapılan bir çalışmada INH tedavisinin hastalık gelişme riskini tedaviden sonraki bir yıl boyunca %94 azalttığı ve tedaviden sonraki 9 yıl boyunca da %70 azalttığı gösterilmiştir.[120] LTBİ tedavisinde INH'nın çocuklarda erişkinlere oranla daha etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Üstelik çocuklarda INH ilişkili hepatit nadiren görülür, çocuklar ilacı erişkinlere göre daha iyi tolere ederler.[72]

Çocuklarda LTBİ için önerilen tedavi biçimi, 9 ay boyunca INH'nın hastanın kendisi tarafından her gün veya doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ile haftada iki veya üç kez alınması şeklindedir. INH'ın tolere edilemediği durumlarda alternatif olarak en az 6 ay süreyle

rifampisin kullanılabilir. Aynı zamanda hastalığı bulaştıran kişilerden izole edilen basillerin INH'a dirençli, rifampisine duyarlı olması halinde de tedavide rifampisin kullanılabilir. HIV enfeksiyonlu çocuklarda LTBİ tedavisi için yapılmış kontrollü bir çalışma yoktur. HIV'li çocuklarda da 9 ay süreyle INH tedavisi önerilmekte ancak bu hastalara piridoksin verilmesi ve kan karaciğer enzim konsantrasyonlarının takibi önerilmektedir.[72,77]

2.8.4. Akciğer tüberkülozu tedavisi

Tüberküloz hastalığı tedavisinde asıl olarak hastalık komplikasyonlarının önlenmesi ve basilde ilaç direnci gelişmesinin önlenmesi amaçlanır. Kullanılan ilaçlar bakterisidal ve hücre içi ve hücre dışı basillere karşı etkili olmalıdır. Direnç gelişiminin önlenmesi amacıyla tedaviye üç veya daha fazla ilaç ile başlanır, ilaç duyarlılık testlerine göre gerekirse değiştirilebilir.[78]

Tedavi rejimi belirlenirken TB hastalığının yaygınlığı, konağın özellikleri ve ilaç direnci gibi özellikler göz önüne alınır. Çocuklar için son 20 yıl içinde çok çeşitli tedavi yaklaşımları denenmiştir. Çocuk ve erişkinlerde yapılan kapsamlı çalışmalarda tam olarak uygulanan 6 aylık tedavi rejimlerinin birçok TB tedavi formundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Kısa süreli tedavi (short-course chemotherapy) adlı bu yeni yaklaşımdaki temel prensipler çok sayıda bakterisidal ilaç ile yoğun başlangıç tedavisi ve hasta uyumunun DGT ile kontrol edilmesi şeklindedir. Altı ayın altındaki tedavi rejimleri, başlangıçta 4 veya 5 ilaç kullanılsa bile daha az etkili bulunmuştur.[72]

Toraks içi tüberküloz (akciğer tüberkülozu ve/veya hiler lenfadenopati) tedavisi için Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından önerilen standart yaklaşım; tedaviye INH, rifampisin ve pirazinamid ile başlanması, ikinci ayda pirazinamidin kesilerek tedaviye 4 ay daha INH ve rifampisin ile devam edilmesi şeklindedir. Birçok klinik araştırmada bu tedavi rejimi ile %100'e yaklaşan tedavi başarı oranları bildirilmiştir. Kaviter hastalığı olanlarda veya uygun tedaviye rağmen balgam kültürlerinin pozitif seyretmesi durumunda tedavi 9 aya uzatılır. İlaç alımına 14 günden uzun bir süre ara verilirse tüm tedaviye baştan başlanılır. INH ve rifampisin ile olan 9 aylık tedavi rejimi de tüberkülozda oldukça etkilidir ancak uzun tedavi süresi, yüksek hasta uyumunun gerekliliği ve başlangıçtaki olası ilaç direncine karşı yeterince koruyucu olmaması, 6 aylık tedavi rejiminin daha çok tercih edilmesine yol açmaktadır.[77,121]

Birçok araştırmacı tüm ilaçların bir sağlık çalışanı gözetiminde (DGT) alınmasını önermektedir. Çocuklardaki DGT uygulamasında 2-4 hafta kadar bir süreyle ilaçların günlük olarak alınması ve takibinde aralıklı (haftada iki kez) ilaç alımına başlanması, tüm tedavinin günlük olarak uygulandığı tedavi şekli kadar etkilidir.[77,121]

Toplumdaki INH direncinin %5-10'un üzerinde olduğu bölgelerde veya kaynak erişkin vakanın ilaca dirençli TB açısından riskli olduğu durumlarda birçok araştırmacı başlangıç tedavisine dördüncü bir ilacın (genellikle streptomisin, etambutol veya etionamid) eklenmesini önermektedirler. INH direncinin zaten olduğu durumlarda, rifampisin direncinin oluşmasını engellemede pirazinamid etkili değildir. Bu nedenle tedaviye dördüncü ilaç eklenir.[121]

2.8.5. Akciğer dışı TB tedavisi

Çocuklarda akciğer dışı tüberküloz formlarının tedavisi için yapılmış kontrollü klinik araştırmalar yoktur. Genel olarak çocuklarda servikal lenfadenopati dahil akciğer dışı TB formlarının çoğu akciğer TB'si gibi tedavi edilir. Kemik ve eklem TB'si, yaygın TB ve MSS TB'si ise 9-12 ay süreyle tedavi edilirler. Sıklıkla kemik ve eklem hastalığında cerrahi debridman, MSS tüberkülozunda ise ventrikülöperitoneal şant uygulanır.[121]

2.8.6. HIV enfeksiyonu olan çocuklarda TB tedavisi

HIV ile enfekte olan çocuklarda TB tedavisi için ideal bir yaklaşım belirlenmemiştir. HIV enfeksiyonunun varlığı birtakım zorluklar doğurur. Bunlar yüksek mortalite oranı, TB ilaçlarının malabsorbsiyon olasılığı, rifampisin ve antiviral ilaçlar arasında etkileşim, antimikobakteriyel tedavinin başlanmasından sonra TB belirtilerinin paradoksik olarak kötüleşmesi ve immün yeniden yapılanma inflamatuvar sendromudur. Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi (CDC) bu nedenle tedavi süresinin 9 ay olmasını ve mümkünse başlangıç tedavisinin 4 ilaçla olmasını önermektedir. HIV'li çocuk hastalarda rifampisin dirençli TB daha sıktır ve antimikobakteriyel ilaçların kullanımı sırasında daha fazla istenmeyen etki görülür. Antiviral ilaçlar ile rifampisin etkileşip rifampisin düzeyi toksik seviyelere ulaşabilir veya antiviral ilaç düzeyleri istenen düzeyin altında kalabilir. Tüm bu nedenle hastalar yakın izlenmelidirler.[77,121]

2.8.7. İlaca dirençli tüberkülozda tedavi

İlaca dirençli TB sıklığı tüm dünyada artmaktadır. İki tip ilaç direnci vardır. Primer dirençte kişinin zaten belirli bir ilaca veya ilaçlara karşı dirençli olan basil ile enfeksiyonu söz konusudur. Sekonder dirençte ise ilaca dirençli basiller tedavi sırasında ortaya çıkarlar. Sekonder direncin en önemli nedenleri yetersiz hasta uyumundaki veya uygulanan tedavi rejiminin yetersiz olmasıdır. Sekonder direnç, az sayıdaki basil yükü nedeniyle çocuklarda daha az görülür. Bu nedenle çocuklarda primer direnç daha sıktır.

İlaca dirençli TB'nin başarılı şekilde tedavisi için bakteri suşunun duyarlı olduğu en az iki bakterisidal ilaç uygulanmalıdır. Bir çocukta ilaca dirençli TB şüphesi varsa tedaviye en az 3, genellikle de 4 veya 5 ilaçla başlanmalıdır. Özgül tedavi planı izole edilen basildeki duyarlılık testlerine göre her hasta için bireyselleştirilmelidir. Çocuklarda rifampisin, pirazinamid ve etambutol ile 9 aylık bir tedavi rejimi, genellikle INH dirençli TB için yeterlidir. INH ve rifampisin direnci varsa tedavi süresi 12-18 ay olarak planlanmalı ve haftada iki gün olan tedavi şekilleri uygulanmamalıdır. Çocuklardaki ilaca dirençli TB'de direnç erken saptanıp DGT ile uygun tedavi uygulanırsa prognoz genellikle iyidir.[121]

2.8.8. Tedavide kortikosteroidlerin yeri

Kortikosteroidler TB'da şiddetli inflamatuvar yanıtın yol açtığı doku hasarını azaltmak için kullanılırlar. MSS tutulumu, perikardit, plevral veya ağır miliyer hastalık, endobronşiyal TB ve abdominal TB'da kullanılabilirler. TB menenjitte vasküliti, inflamasyonu ve kafa içi basıncını azaltarak mortaliteyi ve uzun dönemde nörolojik sekelleri azaltırlar. TB'de bu amaçla prednizon veya prednizolon 2 mg/kg/gün (günde en fazla 60 mg) olacak şekilde 4-6 hafta verilir ve azaltılarak kesilir.[72,77]

2.8.9. Destekleyici tedavi ve takip

Tedavi alan çocuklar tedavi uyumu, ilaç yan etkileri ve tedavinin etkinliği açısından dikkatli izlenmelidirler. Yeterli beslenme oldukça önemlidir. Hastalar bir ay aralarla görülmeli ve her seferinde bir sonraki kontrole kadar olan ilaç ihtiyacı verilmelidir.

Anne sütü alan sütçocukları ile beslenme eksikliği, semptomatik HIV enfeksiyonu veya diyetinde yeterli süt ve et ürünleri olmayan çocuk ve adolesanlara, INH tedavileri süresince piridoksin 25-50 mg/gün dozunda önerilmektedir.

Çocuklarda antitüberküloz ilaçlar nadiren istenmeyen etkilere yol açarlar. INH ve rifampisin tedavisi sırasında nadir olarak serum ALT seviyesi artabilir. Bu artış genellikle normalin üç katını geçmez ve bu durum tedaviyi kesmeyi gerektirmez.[78,121]

2.8.10. Tüberkülozun kontrolü ve önlenmesi

Tüberküloz hastalığının önlenmesi için üç yol mevcuttur. Birincisi, TB'li bir erişkinle teması olan veya LTBİ olan çocukların kemoprofilaksisidir. Çocukluk çağı TB vakalarının çoğu, enfeksiyondan 2 ile 9 ay arasında bir süre sonra meydana geldiğinden erken müdahale hastalığın önlenmesinde çok önemlidir. Çocuklar, tüm tüberküloz kontrol programlarının asıl odağını oluşturmalıdır. İkinci olarak enfeksiyonun kontrolü ve temas araştırması, TB'nin yayılımının önlenmesine katkı sağlar. Hastalığın önlenmesinde üçünü yol ise BCG aşılamasıdır.[77,72]

2.8.11. Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşılaması

Tüberküloza karşı mevcut tek aşı BCG aşısıdır. BCG aşısı ilk olarak 1908 yılında Paris'te Institut Pasteur'de Calmette ve Guérin tarafından *M. bovis* suşunun sığır safra kültür ortamında 231 kez pasajlanması ile zayıflatılmış hale getirilmesi sonucu geliştirilmiştir. İlk kez 1921 yılında uygulanmış ve bu güne kadar 4 milyardan fazla kişiye BCG aşısı uygulanmıştır. BCG uzun yıllar Institut Pasteur'de seri pasajlarla elde edilmiş ve tüm dünya üzerinde yüzlerce laboratuvara dağıtılmıştır. Bu laboratuvarlarda basilin alt kültürleri farklı kültür ortamlarında ve çeşitli şartlarda üretilmiş, sonuçta morfoloji, büyüme özellikleri, duyarlılaştırma potansiyelleri açısından farklılıklar gösteren birçok BCG aşısı üretilmiştir.[122]

Farklı aşılama teknikleri ve dozaj uygulamaları vardır. İntradermal uygulama en doğru tekniktir. Çoklu delme teknikleri kolay olduğundan popülerdir ancak sonuçlar intradermal uygulamaya göre daha başarısız bulunmuştur. BCG'nin günümüzde uygulanan gerçek dozu yaklaşık 10^6 kültür edilebilir partiküldür. Yenidoğanlarda, lokal komplikasyonları azaltmak amacıyla, daha büyük çocuklara yapılanın yarı dozunda uygulama eğilimi vardır.[58,122]

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çok sayıda büyük ölçekli randomize klinik araştırmalara göre BCG aşısının akciğer tüberkülozuna karşı koruyuculuğu %0 ile %80 arasında değişmektedir.[123] Ülkemizde 1981-1982 yıllarında yapılan prevalans çalışmasının verilerine göre BCG'in Türkiye'de bütün yaş gruplarında koruyuculuğu %72.7 bulunmuştur. 0-6 yaş grubundaki koruyuculuğu ise %85 olarak saptanmıştır[124]. Aşı etkisindeki bu değişkenlikte aşı uygulamasındaki farklılıklar, aşılanma yaşı, genetik farklılıklar, konağın beslenme özellikleri, parazitlerle koenfeksiyon, çevresel mikobakteriler ile karşılaşma ve *M. tuberculosis* suşları arasındaki genetik farklılıklar gibi birçok faktör rol oynar. Genel olarak aşının hastalıktan koruyucu etkisi tahmini olarak %50 civarındadır. Bununla birlikte BCG aşısının en büyük etkisi, küçük çocuklarda miliyer TB ve TB menenjiti içeren ağır yaygın hastalık formlarını önlemesidir. Daha önce yapılan araştırmalar aşının koruyucu etkisinin 10 yıldan önce sonlandığını öne sürse de, yakın zamanda yapılan araştırmalar bu sürenin 50-60 yıl olduğunu göstermektedir.[123]

DSÖ rehberleri, TB prevalansının yüksek olduğu ülkelerdeki tüm çocuklara doğumdan kısa bir süre sonra BCG uygulanmasını önermektedir.[123] Sağlık Bakanlığı, biri doğumdan 2 ay sonra, diğeri ilkokul birinci sınıfta olmak üzere, çocuklarda iki kez BCG yapılmasını kararlaştırmıştır. Doğumdan hemen sonra BCG yapılabilir, fakat bebeğin cildi çok ince olduğu için teknik zorlukları vardır. Ayrıca komplikasyonların daha fazla olması ve bağışıklık yanıtının yeterli gelişmemesi nedeniyle pek tercih edilmez.[83]

BCG aşısı primer hastalığa karşı daha iyi koruma sağladığı halde reaktivasyon veya reenfeksiyon tipindeki hastalıklara karşı etkinliği zayıftır. Tekrar edilen aşılama ile koruyuculuğun arttığı gösterilememiştir. Yaygın BCG hastalık riski nedeniyle HIV ile enfekte çocuklarda BCG aşısı önerilmemektedir.[122,123]

2.8.12. Yeni aşı çalışmaları

TB'nin kontrolü için verilen uğraşlar, ilaca dirençli TB vakalarının ve HIV koenfeksiyonunun artışı ile ciddi ölçüde aksatılmıştır. Daha güvenli ve etkili aşılar gibi yeni araçlar olmadan yüksek TB prevalanslı ülkelerde hastalığın kontrolü güç görünmektedir.

Günümüzde canlı, atenüe mikobakteri aşıları ile subunit ve canlı vektör bazlı aşılar üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar Tablo 2.11 ve 2.12'de özetlenmiştir.

Tablo 2.11: Canlı mikobakteriyel aşı çalışmaları[125]

	Profil	Araştırmacılar	Sponsorlar	Durum
rBCG30	30-kDa proteininin artmış ekspresyonu	M Horwitz	University of California, Los Angeles ve AERAS	Faz 1 klinik araştırmalar
rBCG-dUreC:Hly1	*Listeria* sitolizlin ekspresyonu	S. Kaufmann ve VPM	TBVI	Faz 1 klinik araştırmalar
rBCG-AERAS	Perfringolizin 1 Ag85& Tb-10.4 ekspresyonu	AERAS	AERAS	2009 sonundan önce faz 1 klinik araştırmalara başlanması planlandı
Mtb PhoP mutant	PhoP virülans genlerinde delesyon	C. Martin	TBVI	Klinik öncesi
Mtb mc2 6020/30 Mutant	LysA 1 panCD veya panCD 1 RD1 virülans genlerinin delesyonu	W. Jacobs	Albert Einstein College of Medicine	Klinik öncesi

Kısaltmalar: TBVI, tuberculosis vaccine initiative; VPM, vakzine projekt management GmbH.

Tablo 2.12: Subunit ve vektör bazlı aşı çalışmaları[125]

	Profil	Adjuvan	Araştırmacılar	Sponsorlar	Durum
Ag85B-ESAT-6 (H1)	Füzyon rekombinant protein	IC31	P. Andersen ve SSI	TBVI	Faz 1 klinik araştırmalar
Ag85B-Tb-10.4 (H4)	Füzyon rekombinant protein	IC31	P. Andersen ve SSI	Sanofi-Pasteur & AERAS	Faz 1 klinik araştırmalar
M72	Füzyon rekombinant protein (34 ve 39 Kda)	AS01	GSK	GSK, AERAS and TBVI	Faz 1 klinik araştırmalar
HBHA	Metillenmiş protein (latentlik antijeni)	Tbd	Pasteur Enstitüsü, Lille	TBVI	Klinik öncesi çalışmalar
MVA85A (AERAS-485)	Canlı vektörlü antijenler (MVA modifiye vaksin)	Yok	A. Hill ve University of Oxford	AERAS, WT and TBVI	Faz 2 klinik araştırmalar
Adeno35-Ag85A-B-TB-10.4 (AERAS-402)	Canlı vektörlü antijenler (Adenovirus 35)	Yok	Crucell	AERAS	Faz 2 klinik araştırmalar

Tüm zorluklarına rağmen bu alanda dikkat çekici ilerlemeler kaydedilmiştir. Çeşitli aday aşıların klinik öncesi çalışmaları umut vaat edici sonuçlar sunmakta ve şimdilerde faz 1'den faz 2b klinik çalışmalara geçilmektedir. En azından 10 yıl içinde daha güvenli ve daha etkili bir aşı programının standart uygulamaya girmesi öngörülmektedir.[125]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Servisi'nde, Genel Pediatri Polikliniği'nde ve Pediatrik Allerji ve Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı şüphesiyle değerlendirilen, TDT ve QuantiFERON-TB Gold In-Tube testi uygulanmış olan 5 ay ile 17.5 yaş arası 353 çocuk alındı. Kontrol grubu olarak ise temas öyküsü bulunmayan, TB açısından herhangi bir yakınma ve bulgusu olmayan ve TDT'si negatif saptanan 3 ay ile 16.5 yaş arası 92 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan çocuklara ait cinsiyet ve yaş bilgileri, BCG skar sayısı, tüberküloz temas öyküsü, tüberküloz açısından anlamlı semptomların (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, üç haftadan uzun süren öksürük, tekrarlayan solunum yolu yakınmaları, halsizlik) varlığı, çocuklarla aynı evde yaşayan ve sigara içen kişi sayısı, anne-baba öğrenim durumları, fizik muayene değerlendirmeleri ile laboratuvar, radyolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme sonuçları çalışma formlarına kaydedildi. İmmün yetersizliği olan çocuklar ile QFT-GIT test sonucu belirsiz çıkan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Grupların Belirlenmesi

Çalışmaya alınan olgular öykü, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda aldıkları tanılara göre dört gruba ayrıldı.

Grup 1: Latent TB enfeksiyonu tanısı alan veya temas öyküsü nedeniyle INH tedavisi alan olgular.

Grup 2: TB hastalığı tanısı alan olgular.

Grup 3: TB şüphesi veya ayırıcı tanıda TB'nin düşünüldüğü klinik tablolar nedeniyle tetkik edilen ancak TB enfeksiyonu ve hastalığının dışlandığı olgular.

Grup 4: Temas öyküsü bulunmayan, TB açısından anlamlı yakınma ve bulguları olmayan, TDT'si negatif sağlıklı çocukların oluşturduğu kontrol olguları.

Grup1, grup 2 ve grup 3 çalışma grupları olarak, grup 4 ise kontrol grubu olarak adlandırıldı.

Bakteriyolojik olarak doğrulanamayan vakalarda TB hastalığının tanısı öykü, fizik muayene, TDT ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda konuldu. Grup 1'deki çocuklara INH profilaksi tedavisi, grup 2'deki çocuklara üçlü veya dörtlü antitüberküloz tedavi, grup 3'deki çocuklara ise aldıkları nihai tanılarına (astım, bakteriyel pnömoni, bakteriyel lenfadenit gibi) göre uygun tedaviler verildi.

3.3. Tüberkülin Deri Testinin Uygulanması

Tüberkülin deri testi tüm olgulara deneyimli sağlık görevlileri tarafından uygulandı. Ön kolun iç yüzüne 0.1 mL (5 TU) PPD solüsyonu insülin enjektörü ile intradermal olarak enjekte edildi ve uygulamadan 48-72 saat sonra, oluşan endürasyonun transvers çapı pediatri asistanı doktorlar tarafından ölçülerek kaydedildi. Sonuçlar T.C Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın önerdiği şekilde yorumlandı (Tablo 2.6).[83]

3.4. QuantiFERON-TB Gold In-Tube Testi

3.4.1. Kan örneklerinin alınması ve inkübasyonu

Çalışmaya katılan her hastadan 3 mL periferik kan örneği alınarak QFT-GIT test kitinde bulunan üç tüpten (Nil kontrol, mitojen ve antijen tüpleri) her birine 1'er mL olacak şekilde paylaştırıldı ve tüpler yaklaşık 5 sn çalkalandı. Alınan kan örnekleri İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Tüberküloz Laboratuvarı'ndaki deneyimli laboratuvar ekibi tarafından çalışıldı. Burada tüpler önce 37°C'de 16-24 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüpler 2500xG'de 5 dakika santrifüj edilerek plazmanın ayrılması sağlandı ve ayrılan plazma ependorf tüpüne alınarak ELISA aşamasına kadar -20º C'de saklandı.

3.4.2. ELISA kit içeriği

- Anti human IFN kaplı Mikroplaklar (2 x 96 Kuyulu Plate = 2 x 44 Hasta)
- IFN-γ Standart
- Green Diluent (30 mL)
- Yıkama Tamponu (100 mL x 20)

- Enzim substrat solüsyonu (30 mL)
- Konjugat (0.3 mL x 100)

3.4.3. Hazırlama

Konjugat, 300 µL distile / deiyonize su ile sulandırılıp (x 100 konsantre solüsyon) iyice eritilinceye kadar beklendi. Konjugat çalışma solüsyonunun hazırlanması, x100 Green Diluent ile yapıldı. 12 striplik (1 plaklık, 44 hastalık) çalışma için 60 µL konjugat + 6 mL Green Diluent olacak şekilde hazırlandı.

Standart, etiketinde belirtilen miktar kadar distile su ile sulandırıldı, konsantrasyonu 8 IU/mL olacak şekilde hazırlandı. Çalışma standart solüsyonunun hazırlanması için;

1- 150 µL Green Diluent dört tüpe konuldu.

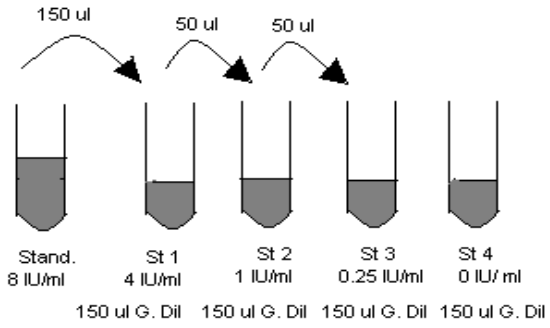
2- 150 µL standart, St1 no'lu tübe konuldu, karıştırıldı ve 4 IU/mL'lik düzey elde edildi.

3- 50 µL standart 1, St 2 no'lu tübe konuldu, karıştırıldı ve 1 IU/mL'lik düzey elde edildi.

4- 50 µL standart 2, St 3 no'lu tübe konuldu, karıştırıldı ve 0.25 IU/mL'lik düzey elde edildi.

5- St 4 no'lu tüpte sadece Green diluent konuldu, karıştırıldı ve 0 IU/mL'lik düzey olarak kullanıldı (Şekil 3.1).

Her plak için 1 L yıkama tamponu hazırlandı, 1 plak (44 hasta) için 50 mL yıkama solüsyonuna 950 ml distile su eklendi.



Şekil 3.1: Çalışma standart solüsyonunun hazırlanması

3.4.4. Uygulama

Konjugat dışında tüm ELISA solüsyon, standart, plak ve örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce çıkartıldı ve oda sıcaklığına gelmeleri beklendi. Daha sonra standartlar ve konjugat çalışma solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan konjugat çalışma solüsyonundan 50 µL, plaktaki her bir kuyuya pipetlendi. Konjugat çalışma solüsyonu içeren mikroplaklarda belirlenen pozisyonlara 50 µL plazma örnekleri ve 50 µL standart solüsyonları pipetlendi. Pipetleme öncesinde örnek tüpleri karıştırılarak, plazma örneklerinin homojen hale gelmesi sağlandı. ELISA karıştırıcı ile mikroplaklar, kuyular arasında kontaminasyon olmayacak şekilde bir dakika karıştırıldı. Plate, üzeri gün ışığı görmeyecek şekilde kapatılarak oda sıcaklığında 120 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında otomatik yıkama cihazı ile yıkama solüsyonu kullanılarak kuyular en az 6 kez yıkandı. Yıkama işlemi bittikten sonra plaklar ters çevrilerek ve absorban kağıt üzerine vurularak kalan yıkama tamponunun da akıtılması sağlandı. Her bir kuyuya 100 µL enzim substrat solüsyonu pipetlendi ve bir dk karıştırıldı, 30 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Ardından her bir kuyuya 50 µL durdurma solüsyonu pipetlendi. Beş dk içinde 450 nm ile 620 / 650 nm referans filtreleri kullanılarak mikroplakların optik dansiteleri (OD) okutuldu. Okutulan sonuçlar EXCEL'de bir tabloya girildi. EXCEL'de bulunan sayısal değerler kopyalanarak QuantiFERON-TB Gold in-Tube Analysis Software 2.23 programındaki bölüme yapıştırıldı ve kalibrasyon eğrisi hesaplattırıldı. Ölçülen IFN-γ miktarı ≥0.35 IU/mL ise test sonucu pozitif olarak yorumlandı.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) istatistik programı (14.0 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, Pearson Correlation testi ve Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. TDT çapı ve QuantiFERON-TB Gold In-Tube test sonuçları arasındaki uyum Kappa analizi ve genel uyum indeksi ile incelendi. $\kappa > 0,75$ ise mükemmel uyum; κ=0,4-0,75 ise iyi uyum; $\kappa <0,4$ ise zayıf uyum olarak yorumlandı. Testlerde $p< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

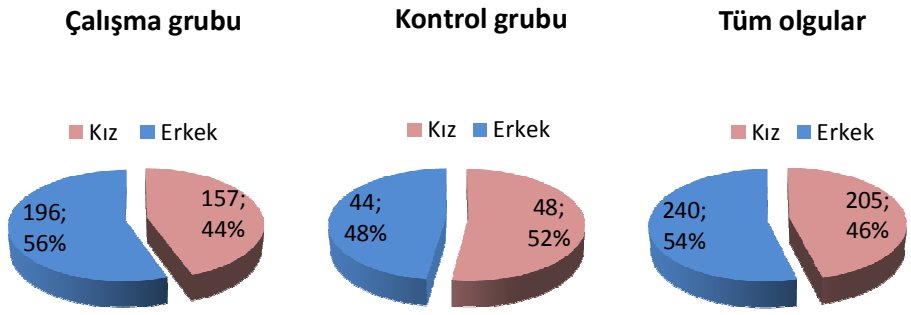
3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından Kasım 2006'da onaylandı ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendi (Proje No: T-67/15122006).

4. BULGULAR

4.1. Olguların Genel Özellikleri

TB enfeksiyonu ve hastalığının araştırıldığı 353 çocuğun (çalışma vakaları) 157'si (%44.5) kız, 196'sı (%55.5) erkek olup yaş ortalamaları 7.45 ±3.9 yaş idi (alt-üst: 0.42-17.5 yaş, ortanca 7 yaş). Kontrol grubundaki 92 çocuğun ise 48'i (%52.2) kız, 44'ü (%47.8) erkek olup yaş ortalamaları 6.8 ± 4.8 yaş idi (alt-üst: 0.25-16.5 yaş; ortanca 5.1 yaş) . Gruplara göre cinsiyet dağılımı Grafik 4.1'de gösterilmiştir.



Grafik 4.1: Olguların cinsiyet dağılımı

Çalışma grupları ile kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, anne ve baba eğitim durumları, BCG skar sayısı, aynı evde yaşayan toplam kişi sayısı ile evde sigara içen kişi varlığı ve sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. TDT endürasyon çapları beklenildiği üzere kontrol grubunda anlamlı olarak düşüktü ($p< 0.001$). Çalışma gruplarındaki vakaların %24'ünde (n=85) QGT-GIT testi pozitif iken bu oran kontrol grubunda %2.2 (n=2) bulundu ($p< 0.001$). Çalışma grupları ile kontrol grubunun özelliklerinin karşılaştırması Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışma grupları ile kontrol grubu vakalarının özelliklerinin karşılaştırması

Özellikler	Çalışma vakaları, n:353	Kontrol vakaları, n:92	P
Yaş (Ort ± SD)	7.45 ±3.9 (min:0.42, maks:17.5)	6.8 ± 4.7 (min: 0.25, maks:16.5)	0.228
Cinsiyet • Kız, n (%) • Erkek, n (%)	 157 (44.5) 196 (55.5)	 48(52.2) 44(47.8)	0.198
TDT End. Çapı, mm (Ort ± SD)	13,9 ± 7.3	3.75 ± 4.49	<0.001
Anne eğitim durumu (%) • Okuryazar değil • İlköğretim • Lise • Üniversite	 6.6 64.9 21.2 7.3	 4.5 58.4 23.6 13.5	0.362
Baba eğitim durumu (%) • Okuryazar değil • İlköğretim • Lise • Üniversite	 0.7 55.5 32 11.8	 1.1 47.7 36.4 14.8	0.679
Evdeki kişi sayısı (Ort±SD)	4.3 ± 1.1	4.3 ± 1.3	0.825
Evde sigara içen kişi varlığı (%)	59.2	64.4	0.251
Evde sigara içen kişi sayısı (Ort±SD)	0.8 ± 0.8	0.9 ± 0.8	0.423
BCG skarı, n(%) • Yok • Bir adet • İki adet • Üç adet	 47 (13.3) 277 (78.5) 25 (7.1) 4 (1.1)	 5 (5.4) 80 (87) 7 (7.6) -	0.133
QFT-GIT test sonucu, n(%) • Pozitif • Negatif • Belirsiz	 85 (24.1) 268 (75.9) -	 2 (2.2) 89 (96,7) 1 (1.1)	<0.001

4.2. Çalışma Vakalarının Değerlendirilmesi

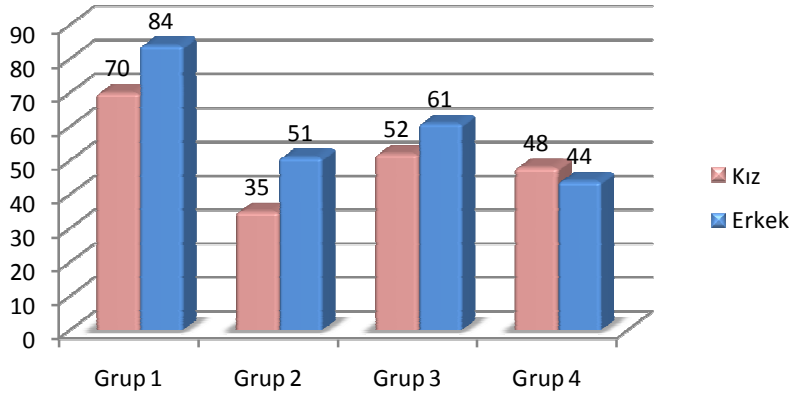
Öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme metotları ve TDT değerlendirmeleri sonucunda olguların 154'ü latent TB infeksiyonu veya temas vakası olarak değerlendirildi (grup 1), 86'sı TB hastalığı tanısı aldı, 113 vakada (grup 3) ise TB infeksiyonu ve hastalığı dışlandı.

TDT, yirmi dokuz çocukta pozitif bulunmasına rağmen negatif QFT-GIT test sonuçları, BCG skar sayıları ve klinik değerlendirme sonuçları göz önüne alınarak yanlış pozitiflik olarak değerlendirildi. Bu çocuklar, koruyucu tedavi başlanılmayarak grup 3'e dahil edildi.

TB hastalığı tanısı alan vakalardan iki vaka abdominal TB, bir vaka kalça eklemi TB'si, iki vaka yaygın TB, üç vaka üriner sistem TB'si, iki vaka TB menenjit, bir vaka TB lenfadenit, bir vaka karaciğer TB'si, bir vaka TB osteomiyelit ve bir vaka Poncet's hastalığı tanısı aldı, geri kalanlar ise akciğer TB'si tanısı aldı.

Çalışma gruplarını oluşturan grup 1, grup 2 ve grup 3 vakaları kendi aralarında değerlendirildi (Tablo 4.2). Grup 1'in %46'sını, grup 2'nin %42'sini ve grup 3'ün %46'sını kızlar oluşturuyordu (Grafik 4.2). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı.

Ortalama yaş değerleri, grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 1 ile grup 3 arasında farklı değilken TB hastalığı tanılı vakalardan oluşan grup 2'de, TB infeksiyonunun ve hastalığının dışlandığı grup 3 göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p= 0.01).



Grafik 4.2: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

TB açısından anlamlı olan ateş, gece terlemesi, tartı kaybı ve halsizlik yakınmalarının oranı, TB hastalığı olan grupta diğer iki gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Öksürük ve tekrarlayan solunum yakınmaları açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Evde sigara içen kişi varlığı ve sayısına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Çocukla birlikte aynı evde yaşayan kişi sayısı grup 1 ile grup 3 arasında farklı değilken TB hastalığı tanısı alan vakalardan oluşan grup 2'de, grup 1 ve grup 3'e oranla anlamlı derecede fazla idi (grup1;2 için p< 0.001; grup 2;3 için p= 0.03). Anne ve baba öğrenim durumlarının dağılımı üç grup arasında farklı değildi.

Tablo 4.2: Çalışma grupları vakalarının verileri-1

	Grup 1 n:154	**Grup 2** n:86	**Grup 3** n:113	**P**
Cinsiyet • Kız, n(%) • Erkek, n(%)	 70 (45.5) 84 (54.5)	 35 (40.7) 51 (59.3)	 52 (46) 61 (54)	0.717
Yaş Ort±SD Ortanca	 7.6 ± 3.7 7.58	 8.5 ± 4.3 8.5	 6.5 ± 3.6 5.92	Grup 1;2: 0.141 Grup 1;3: 0.075 Grup 2;3: 0.01
Ateş varlığı, n(%)	7 (4.5)	26 (30.2)	20 (17.7)	<0.001
Öksürük (>3 hf) varlığı, n(%)	88 (57.5)	54 (62.8)	76 (67.3)	0.266
Gece terlemesi varlığı, n(%)	21 (13.7)	31 (36)	12 (10.6)	<0.001
Tartı kaybı varlığı, n (%)	5 (3.2)	17 (19.8)	3 (2.7)	<0.001
Halsizlik varlığı, n(%)	14 (9.1)	32 (37.2)	15 (13.3)	<0.001
Tekrarlayan solunum yakınmaları varlığı, n (%)	39 (25.3)	17 (19.8)	29 (25.7)	0.560
Temas öyküsü varlığı, n (%)	38 (24.7)	30 (34.9)	3 (2.7)	<0,001
Evde sigara içen kişi varlığı, (%)	59.1	53.2	65.9	0.467
Evde sigara içen kişi sayısı Ort±SD /ortanca	0.83±0,92 1	0.6±0.61 1	0.86±0.73 1	0.191
Evdeki kişi sayısı Ort±SD	4.1±1	4.8±1,4	4.3±0.9	Grup 1;2: <0.001 Grup 1;3: 0.968 Grup2;3: 0.03
Anne eğitim durumu, % • Okuryazar değil • İlköğretim • Lise • Üniversite	 3.5 56.1 29.8 10.5	 11.8 66.7 13.7 7.8	 4.7 74.4 18.6 2.3	0.117
Baba eğitim durumu • Okuryazar değil • İlköğretim • Lise • Üniversite	 - 55.2 29.3 15.5	 - 51 41.2 7.8	 2.3 61.4 25 11.4	0.375
BCG skar sayısı, n(%) • Yok • Bir adet • İki adet • Üç adet	 14 (9.1) 128 (83.1) 10 (6.5) 2 (1.3)	 18 (20.9) 62(72.1) 5 (5.8) 1 (1.2)	 15 (13.3) 87 (77) 10 (8.8) 1 (0.9)	0.271

Temas öyküsü grup 1'de %24.7 (n:38), grup 2'de %34.9 (n:30), grup 3'de %2.7 (n:3) oranında saptandı. Temas öyküsü grup 1 ve grup 2'de grup 3'e oranla anlamlı olarak daha fazla görülürken ($p< 0.001$) grup 1 ve grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

BCG skar sayıları göz önüne alındığında gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Grup 1'in %83.1'inde (n:128), grup 2'nin %72.1'inde (n:68) ve grup 3'ün %77'sinde (n:87) bir adet BCG skarı mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların (kontrol grubu dahil) %88.3'ünde en az bir BCG skarı mevcuttu.

4.3. Vakaların Radyolojik ve Laboratuvar Verileri, TDT ve QFT-GIT Test Sonuçları

Vakalardan elde edilen laboratuvar verileri, radyolojik görüntüleme sonuçları ile TDT ve QFT-GIT test sonuçları grup 1, grup 2 ve grup 3 için karşılaştırıldı (Tablo 4.3).

Eritrosit sedimantasyon hızları (ESH) ortalama olarak grup 1'de 17.1 mm/saat, grup 2'de 35 mm/saat ve grup 3'de 24.9 mm/saat bulundu. ESH bu açıdan grup 2'de, grup 1 ve grup 3'e oranla anlamlı ölçüde yüksek bulundu (grup 1;2 için $p< 0.001$; grup 2;3 için $p=0.012$).

Vakaların PA akciğer grafilerinde patoloji (hiler dolgunluk, infiltrasyon, kalsifikasyon, kavite, efüzyon) grup 1 vakalarının %26.1'inde, grup 2'nin %69.4'ünde ve grup 3'ün %40.8'inde saptandı. TB hastalığı tanısı alan vakaların oluşturduğu grup 2'de akciğer grafisinde patoloji saptanma oranı grup 1 ve grup 3'e göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p< 0.001$).

Akciğer BT'si çekilen grup 1 vakalarının %68.4'ünde (n:67) patoloji saptanmadı, %31.6'sında (n:31) ise özgül olmayan bulgular saptandı. Grup 2'de akciğer BT'si çekilen vakaların %63.1'inde (n:53) TB ile uyumlu bulgular ve %33.3'ünde (n:28) TB açısından şüpheli bulgular saptandı, %3.6'sında ise (n:3) BT'de patoloji saptanmadı. Grup 3'de ise akciğer BT'si çekilen vakaların %51'inde (n:26) özgül olmayan bulgular, %7.8'inde (n:4) TB açısından şüpheli bulgular izlendi, %41.2'sinde (n:21) ise patoloji saptanmadı.

TB hastalığı tanısı alan olguların (grup 2) %18.6'sında (n:16) kültürde ve doku histolojik incelemelerinde TB için pozitif sonuç alındı. TB tanısı alan vakaların ancak %7'sinde (n:6) mikroskopide ARB pozitif saptandı. TB hastalığı tanısı büyük oranda klinik değerlendirme, TDT sonuçları ve radyolojik görüntülemeler sonucunda konuldu.

Tablo 4.3: Çalışma grupları vakalarının verileri-2

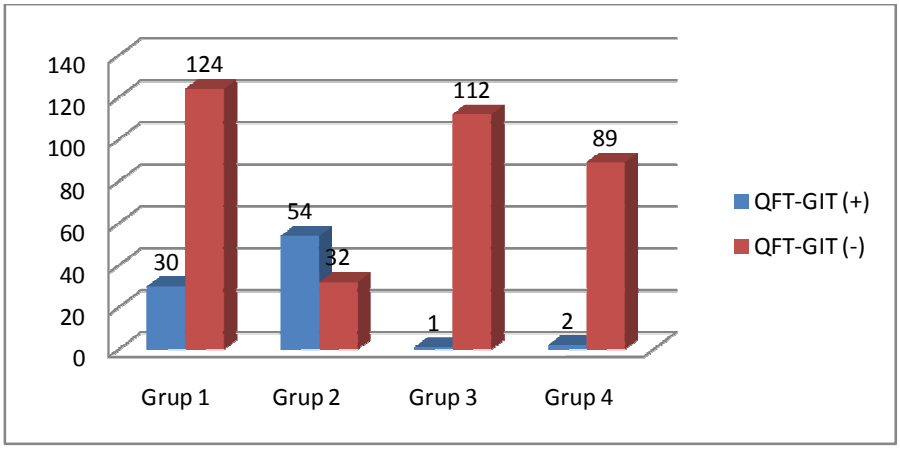
	Grup 1 n:154	**Grup 2** n:86	**Grup 3** n:113	**P**
TDT endürasyon çapı, mm Ort±SD	17.11±5,2	15,92±6.1	7.98±7.1	Grup 1;2: 0.310 Grup 1;3: <0.001 Grup 2;3: 0.003
TDT aralığı				
• ≤5 mm	6 (3.9)	5 (5.8)	48 (42.5)	<0.001
• 6-9 mm	3 (1.9)	7 (8.1)	16 (14.2)	
• 10-14 mm	12 (7.8)	13 (15.1)	20 (17.7)	
• ≥15 mm	133 (86.4)	61(70.9)	29 (25.7)	
TDT pozitifliği				
• Pozitif	134 (87)	68 (79.1)	29 (25.7)	<0.001
• Negatif	20 (13)	18 (20.9)	84 (74.3)	
• Toplam	154 (100)	86 (100)	113 (100)	
ESH, mm/sa Ort±SD / ortanca	17.1±11.7 13	35±28.5 26	24.9±22.9 17	Grup 1;2: <0.001 Grup 1;3: 0.030 Grup:2;3: 0.012
QFT-GIT testi, n(%)				
• Pozitif	30 (19.5)	54 (62.8)	1 (0.9)	<0.001
• Negatif	124 (80.5)	32 (37.2)	112 (99.1)	
• Toplam	154 (100)	86 (100)	113 (100)	
PA akciğer grafisinde patoloji varlığı, n(%)	35(26.1)	34(69.4)	42 (40.8)	<0.001
Akciğer BT, n(%)				
• Patoloji yok	67 (68.4)	3 (3.6)	21 (41.2)	<0.001
• TB ile uyumlu	-	53 (63.1)	-	
• TB için şüpheli	-	28 (33.3)	4 (7.8)	
• Nonspesifik bulgular	31 (31.6)	-	26 (51)	
ARB pozitifliği, n (%)	-	6 (6.9)	-	0.077
Kültür/ histoloji, n(%)				
• Pozitif	-	16 (34)	-	0.001
• Negatif	19 (100)	31 (66)	13 (100)	

4.4. Vakaların TDT ve QFT-GIT Test Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm vakalara TDT ve QFT-GIT testleri uygulandı. Ortalama TDT endürasyon çapı değerleri grup 1'de 17.11 (±5.2 SD) mm, grup 2'de 15.92 (±6.1 SD) mm,

grup 3'de 7.98 (±7.1 SD) mm saptandı. TDT endürasyon çapları açısından grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark bulunmadı (p= 0.310), ancak grup 3'e göre grup 1 ve grup 2'de anlamlı ölçüde yüksek bulundu (grup 1;3 için p< 0.001, grup 2;3 için p= 0.03). Grup 1'de vakaların %86.4'ünde (n:133), grup 2'de vakaların %79.1'inde (n:68), grup 3'de ise vakaların yalnızca 25.7'sinde (n:29) TDT ≥15 mm bulundu. Skar durumu ve risk faktörleri de göz önüne alındığında TDT pozitifliği grup 1'in %87'sinde (n: 134), grup 2'nin ise %79.1'inde (n: 68) saptandı. TB infeksiyonlu vakaları içeren grup 1 ile TB hastalarının oluşturduğu grup 2 arasında TDT pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı (p= 0.139).

QFT-GIT testi grup 1'in %19.5'inde (n:30) pozitif, %80.5'inde (n:124) negatif; grup 2'nin %62.8'inde (n: 54) pozitif, %37.2'sinde (n: 32) negatif; grup 3'ün %0.9'unda (n: 1) pozitif, %99.1'inde (n: 112) negatif; grup 4'ün ise %2.2'sinde (n:2) pozitif, %97.7'sinde (n:89) negatif ve %1.1'inde (n:1) belirsiz saptandı (grafik 4.3). QFT-GIT test pozitifliği grup 2'de diğer gruplara göre anlamlı düzeyde fazla idi (p< 0.001).



Grafik 4.3: Gruplara göre QFT-GIT test sonuçları

4.4.1. TDT'yi etkileyebilecek faktörler

TDT endürasyon çapını etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi açısından bağımlı değişken olarak TDT endürasyon çapı, bağımsız değişken olarak QFT-GIT test sonucu, temas öyküsü ve BCG skar sayısı seçilerek doğrusal regresyon analizi yapıldı. TDT endürasyon çapına bu değişkenler içinden QFT-GIT test sonucunun (p< 0.001) ve BCG skar sayısının (p<0,001) etkili olduğu, temas öyküsünün ise etkili olmadığı saptandı (Tablo 4.4).

Lojistik regresyon analizi yapıldığında TDT endürasyon çapının BCG skar sayısı 2 olduğunda 5.044 kat (p= 0.011) ve QFT-GIT test pozitifliğinde 2.36 kat arttığı (p= 0.05) saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.4: TDT endürasyon çapını etkileyebilecek faktörlerin doğrusal adımsal regresyon analizleri

	Standart olmayan katsayı		Standart katsayı	t	P	G.A. (%95)	
	B	Standart hata	Beta			Alt sınır	Üst sınır
Sabit (TDT çapı)	9.176	0.856		10.717	<0.001	7.492	10.861
BCG skarı	3.907	0.746	0.267	5.236	**<0.001**	2.439	5.375
Temas öyküsü	0.935	0.947	0.051	0.987	0.324	-0.928	2.797
QFT-GIT test sonucu	3.452	0.868	0.203	3979	**<0.001**	1.746	5.158

Tablo 4.5: TDT endürasyon çapını etkileyebilecek faktörlerin lojistik regresyon analizleri

Değişken	B	P	Olasılıklar Oranı (Odd Ratio)	G.A. (%95) Alt sınır	Üst sınır
Temas öyküsü (+)	-0.299	0.313	0.741	0.415	1.326
QFT-GIT testi (+)	0.861	**0.005**	**2.365**	1.301	4.301
BCG skar (-)		0.082			
BCG skar 1 adet	0.511	0.126	1.668	0.867	3.209
BCG skar 2 adet	1.618	**0.011**	**5.044**	1.453	17.508
BCG skar 3 adet	0.710	0.559	2.034	0.189	21.932
Sabit (TDT çapı)	0.996	0.004	2.706		

4.4.2 BCG skarının TDT ve QFT-GIT testine etkisi

Yukarda regresyon analizinde gösterildiği gibi çalışma gruplarındaki hastalarda BCG skar sayısı arttıkça ortalama TDT çapının da arttığı saptandı. BCG skar sayısına göre ortalama TDT endürasyon çapı değerleri ve TDT çap aralıkları tablo 4.6 ve tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Çalışma gruplarında skar sayılarına göre TDT endürasyon değerleri

	n	Ortalama (±SD), cm	Ortanca, cm
BCG skar (-)	47	9.89 (7.8)	13
BCG skar 1 adet	277	14.21 (7)	16
BCG skar 2 adet	25	16.92 (6.4)	17
BCG skar 3 adet	4	20.75 (5.7)	21.5

Tablo 4.7: Çalışma gruplarında skar sayılarına göre TDT endürasyon çapı aralık değerleri

	0-5 mm n (%)	6-9 mm n (%)	10-14 mm n (%)	≥15 mm n (%)	Toplam n	p
BCG skar (-)	17 (36)	3 (6)	7 (15)	20 (43)	47	0,009
BCG skar 1 adet	40 (14)	23 (8)	35 (13)	179 (65)	277	
BCG skar 2 adet	2 (8)	-	2 (8)	21(84)	25	
BCG skar 3 adet	-	-	1 (25)	3 (75)	4	

Çalışma gruplarındaki çocuklarda BCG skarı olup olmamasına göre TDT ve QFT-GIT testi sonuçları değerlendirildi. BCG skarı olmayan çocukların %57'sinde QFT-GIT testi pozitif bulunurken en az bir skarı olan çocukların yalnız %21'inde QFT-GIT testi pozitif bulundu (Tablo 4.8). BCG skarının olmayışı, pozitif QFT-GIT testi sonucu ile anlamlı derecede ilişkili bulundu (p= 0.003). QFT-GIT testi pozitifliği enfeksiyon veya hastalık göstergesi olarak varsayıldığında enfeksiyon veya hastalık riski BCG'sizlerde %57, BCG'lilerde ise %21 olarak hesaplandı. Bu bağlamda skar varlığı azalmış enfeksiyon ve hastalık riskiyle ilişkiliydi. BCG skarı olmayanlar ile en az bir skarı olanlar arasında TDT pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.8: Olgularda BCG skar varlığına göre QFT-GIT test sonuçları (çalışma grupları)

	QFT-GIT testi (+) n (%)	QFT-GIT testi (-) n (%)	Toplam n (%)	p
BCG skarı (+)	65 (21)	241 (79)	306 (100)	0.003
BCG skarı (-)	20 (57)	27 (43)	47 (100)	

Tablo 4.9: Olgularda BCG skar varlığına göre TDT sonuçları (çalışma grupları)

	TDT (+) n (%)	TDT (-) n (%)	Toplam n (%)	P
BCG skarı (+)	204 (67)	102 (33)	306 (100)	0.249
BCG skarı (-)	27 (57)	20 (43)	47 (100)	

4.5. QFT-GIT Testi ile TDT'nin Karşılaştırması

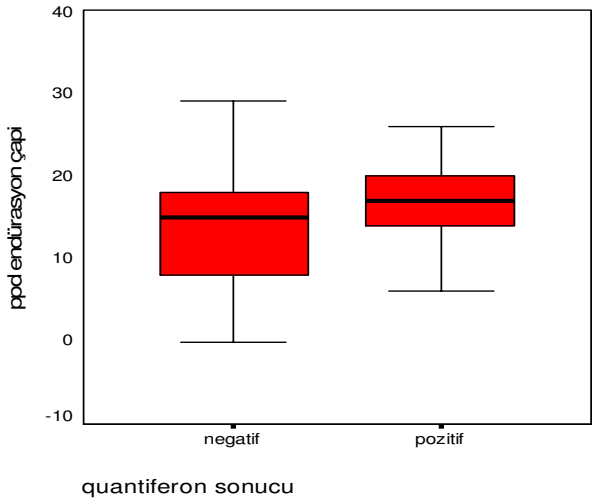
4.5.1. TDT çaplarına göre QFT-GIT test sonuçları

Çalışma gruplarındaki çocuklar TDT çaplarına göre sınıflandırıldığında TDT çapı 0-5 mm olan 59 çocuğun 8'inde (%14), TDT çapı 6-9 mm olan 26 çocuğun 5'inde (%19), TDT çapı 10-14 mm olan 45 çocuğun 12'sinde (%27) ve TDT çapı ≥15 mm olan 223 çocuğun 60'ında (%27) QFT-GIT testi pozitif saptandı. TDT çapının >5 mm olması, QFT-GIT test pozitifliğini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırmaktaydı (p= 0.024). TDT değerlerine göre QFT-GIT test sonuçları Tablo 4.10'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10: TDT çap aralıklarına göre QFT-GIT test sonuçları

TDT çapı	QFT-GIT testi		Toplam, n(%)	P
	Pozitif, n(%)	Negatif, n(%)		
0-5 mm	8 (13.6)	51 (86.4)	59 (16.7)	0.169 (>5 mm için 0.024)
6-9 mm	5 (19.2)	21 (80.8)	26 (7.4)	
10-14 mm	12 (26.7)	33 (73.3)	45 (12.7)	
≥15 mm	60 (26.9)	163 (73.1)	223 (63.2)	
Toplam	85 (24.1)	268 (75.9)	353 (100)	

Çalışma gruplarındaki QFT-GIT testi pozitif vakaların ortalama TDT endürasyon çapları 16.16 (±7.17) mm, QFT-GIT testi negatif vakaların ise 13.18 (±7.2) mm saptandı (Grafik 4.4).



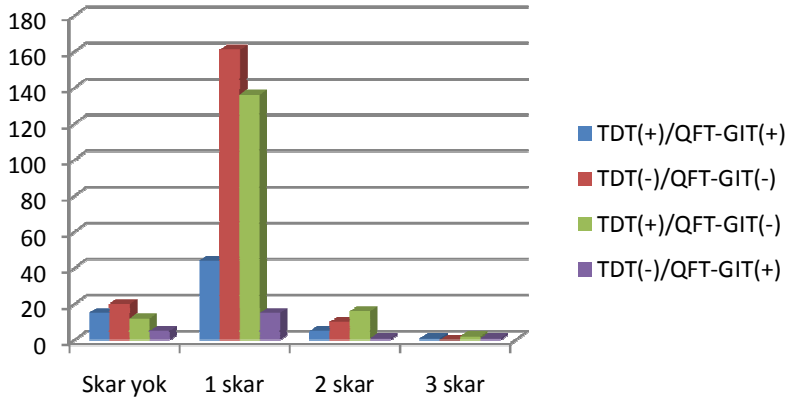
Grafik 4.4: TDT çaplarına göre QFT-GIT test sonuçları

4.5.2 Skar sayısına göre TDT ve QFT-GIT test sonuçları

Vakalar skar sayılarına göre karşılaştırıldığında skarı olmayan 52 çocuğun 15'inde (%29) her iki test pozitif iken 20'sinde (%38) her iki test negatif; bir skarı olan 356 çocuğun 44'ünde (%12) her iki test pozitif ve 161'inde (%45) her iki test negatif; iki skarı olan 32 çocuğun 5'inde (%16) her iki test pozitif ve 10'unda (%31) her iki test negatif bulundu. Üç skarı olan 4 çocuğun 1'inde (%25) her iki test pozitif saptanırken her iki testin de negatif bulunduğu çocuk olmadı (Tablo 4.11, Grafik 4.5). TDT ve QFT-GIT testinin uyum indeksi skarı olmayan vakalarda %67, bir skarı olan vakalarda %58, iki skarı olan vakalarda %47 ve üç skarı olan vakalarda %25 bulundu.

Tablo 4.11: BCG skar sayısına göre TDT ve QFT-GIT sonuçları

		QFT-GIT (+) n(%)	QFT-GIT (-) n(%)	Toplam n(%)	P
Skar yok	**TDT (+)**	15 (28.9)	12 (23.1)	27 (52)	
	TDT (-)	5 (9.6)	20 (38.4)	25 (48)	0.011
	Toplam	20 (38.5)	32 (61.5)	52 (100)	
1 skar	**TDT (+)**	44 (12.4)	136 (38.2)	180 (50.6)	
	TDT (-)	15 (4.2)	161 (45.2)	176 (49.4)	<0.001
	Toplam	59 (16.6)	297 (83.4)	356 (100)	
2 skar	**TDT (+)**	5 (15.6)	16 (50)	21 (65.6)	
	TDT (-)	1 (3.1)	10 (31.3)	11 (34.4)	0.637
	Toplam	6 (18.7)	26 (81.3)	32 (100)	
3 skar	**TDT(+)**	1 (25)	2 (50)	3 (75)	
	TDT (-)	1 (25)	-	1 (25)	1.000
	Toplam	2 (50)	2 (50)	4 (100)	



Grafik 4.5: BCG skar sayısına göre TDT ve QFT-GIT test sonuçları

4.5.3 Temas öyküsüne göre TDT ve QFT-GIT test sonuçları

Çalışma gruplarındaki vakalar temas öyküsüne göre karşılaştırıldı (Tablo 4.12). Yukarda regresyon analizlerinde ortaya koyulduğu üzere temas durumunun TDT pozitifliğini anlamlı ölçüde etkilemediği görüldü. QFT-GIT testi ise temaslıların %44'ünde pozitifken teması olmayanların yalnızca %19'unda pozitif saptandı (p< 0.001).

Tablo 4.12: Temas durumuna göre TDT ve QFT-GIT test sonuçları

	QFT-GIT (+)	QFT-GIT (-)	TDT (+)	TDT (-)
Temas öyküsü (+), n(%)	31 (44)	40 (56)	46 (20)	25 (21)
Temas öyküsü (-), n(%)	54 (19)	228 (81)	185 (80)	97 (79)
p	<0.001		0.890	

4.5.4. Gruplara göre TDT ve QFT-GIT test sonuçları

Grup 1'deki olguların sonuçları karşılaştırıldığında toplam 154 hastanın 23'ünde (%15) her iki test pozitif ve 13'ünde (%8) her iki test negatif saptandı (Tablo 4.13). Grup 1 için iki testin uyumu zayıf (κ=0,05), uyum indeksi %23 bulundu.

Tablo 4.13: Grup 1'deki olguların TDT ve QFT-GIT test sonuçlarının karşılaştırması

	QFT-GIT testi (+) n(%)	QFT-GIT testi (-) n(%)	Toplam n(%)	P
TDT (+)	23 (14.9)	111 (72.1)	134 (87)	0.063
TDT (-)	7 (4.6)	13 (8.4)	20 (13)	
Toplam	30 (19.5)	124 (80.5)	154 (100)	

Grup 2'deki toplam 86 olgunun 42'sinde (%49) her iki test pozitif ve 6'sında (%7) her iki test negatif bulundu (Tablo 4.14). Bu grupta iki testin uyumu zayıf (κ=0.12), uyum indeksi

%56 bulundu. Tamamı TB hastalığı tanısı almış olgulardan oluşan bu grup için TDT'nin duyarlılığı %79, QFT-GIT testinin duyarlılığı %63 saptandı.

Tablo 4.14: Grup 2'deki olguların TDT ve QFT-GIT test sonuçlarının karşılaştırması

	QFT-GIT testi (+) n(%)	QFT-GIT testi (-) n(%)	Toplam n(%)	p
TDT (+)	42 (48.8)	26 (30.2)	68 (79)	
TDT (-)	12 (14)	6 (7)	18 (21)	0.462
Toplam	54 (62.8)	32 (37.2)	86 (100)	

Grup 3'deki 113 olgunun 83'ünde (%74) her iki test de negatif bulundu. İki testin de pozitif olduğu vaka yoktu (Tablo 4.15). Grup 3 için testlerin uyumu zayıf (k = 0.20), uyum indeksi %74 saptandı. Bu grup için TDT'nin özgüllüğü %74.3, QFT-GIT testi için %99.1 saptandı.

Tablo 4.15: Grup 3'deki olguların TDT ve QFT-GIT sonuçlarının karşılaştırması

	QFT-GIT testi (+) n(%)	QFT-GIT testi (-) n(%)	Toplam n(%)	p
TDT (+)	-	29 (25.6)	29 (25.6)	
TDT (-)	1 (0.9)	83 (73.5)	84 (74.4)	0.743
Toplam	1 (0.9)	112 (99.1)	113 (100)	

TDT negatif çocuklardan oluşturulan kontrol grubundaki 92 çocuğun 89'unda QFT-GIT testi negatif, 2'sinde pozitif ve 1'inde belirsiz sonuçlandı. İki testin bu gruptaki uyum indeksi %97 idi (Tablo 4.16). QFT-GIT testinin kontrol grubunda bakılan özgüllüğü %96.7 saptandı.

Tablo 4.16: Grup 4'deki olguların TDT ve QFT sonuçlarının karşılaştırması

	QFT-GIT testi (+) n(%)	QFT-GIT testi(-) n(%)	QFT-GIT testi (belirsiz) n(%)	Toplam n(%)
TDT (+)	-	-	-	
TDT (-)	2(2.2)	89(96.7)	1(1.1)	92(100)
Toplam	2(2.2)	89(96.7)	1(1.1)	92(100)

Grup 1, grup 2 ve grup 3 kendi aralarında değerlendirildiğinde toplam 353 vakasının 65'inde (%18) her iki test de pozitif ve 102'sinde (%29) her iki test de negatif saptandı (Tablo 4.17). Üç grup için testlerin uyumu zayıf (κ=0,08), uyum indeksi %47. 3 saptandı.

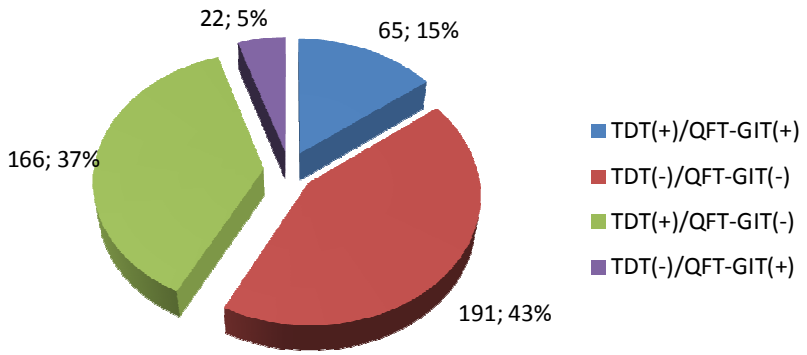
Tablo 4.17: Grup 1, 2 ve 3'deki olguların TDT ve QFT sonuçlarının karşılaştırması

	QFT-GIT testi (+) n(%)	QFT-GIT testi (-) n(%)	Toplam n(%)	p
TDT (+)	65 (18.4)	166 (47)	231(65.4)	
TDT (-)	20 (5.7)	102 (28.9)	122 (34.6)	0.018
Toplam	85 (24.1)	268 (75.9)	353 (100)	

Çalışmaya alınan tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde toplam 445 olgunun 65'inde (%15) her iki test pozitif, 191'inde (%43), her iki test negatif, 22'sinde (%5) TDT negatif ve QFT-GIT testi pozitif, 166'sında (%37) ise TDT pozitif ve QFT-GIT testi negatif saptandı (Tablo 4.18, Grafik 6). Testlerin uyumu zayıf (κ=0.174), uyum indeksi %58 saptandı.

Tablo 4.18: Çalışmaya alınan tüm olguların TDT ve QFT sonuçlarının karşılaştırması

	QFT-GIT (+) n(%)	QFT-GIT (-) n(%)	QFT-GIT(belirsiz) n(%)	Toplam n(%)	p
TDT (+)	65 (14.6)	166 (37.3)	-	231 (51.9)	
TDT (-)	22 (5)	191 (42.9)	1(0.2)	214 (48.1)	<0.001
Toplam	87 (19.6)	357 (80.2)	1(0.2)	445 (100)	



Grafik 4.6: Çalışmaya alınan tüm olguların TDT ve QFT sonuçlarının karşılaştırması

LTBİ tanısı için altın bir standart olmadığından çalışmamızda testlerin duyarlığı hastalık tanısı almış vakaların oluşturduğu grup 2'de değerlendirildi. Grup 2'deki 86 vakanın 68'inde TDT pozitif saptanırken 54'ünde QFT-GIT testi pozitif saptandı. Buna göre testlerin duyarlılığı TDT için %79, QFT-GIT testi için %63 saptandı.

Çalışmamızda özgüllük değerlendirmesi TB enfeksiyonu ve hastalığının dışlandığı grup 3 ile kontrol vakalarının oluşturduğu grup 4'de yapıldı. Grup 3'deki 113 vakanın 84'ünde TDT negatif bulunurken 112'sinde QFT-GIT testi negatifti. Grup 4'deki 92 vakanın tamamı TDT negatif çocuklardan seçilmişti, bunların 89'unda QFT-GIT testi negatif bulundu. TDT'nin özgüllü grup 3'de değerlendirildi ve %74.3 saptandı. QFT testinin özgüllüğü ise grup 3 için %99.1, grup 4 için %96.7 ve her iki grup bir arada değerlendirildiğinde %98 saptandı.

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam eden TB'nin kontrolü için, hastalığı bulaştıran olguların tedavisinin yanı sıra, ileride aktif hastalık geliştirme olasılığı bulunan çocukluk çağı TB enfeksiyonu olgularının saptanması da oldukça önemlidir. TB'nin tanısı için TDT'ye alternatif olarak geliştirilen interferon-γ testlerinin çocuklarda kullanımı için yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, TB enfeksiyonu veya hastalığı şüphesi olan 5 ay-17.5 yaş arası 353 çocuk ile 3 ay-16.5 yaş arası 92 sağlıklı çocukta, interferon-γ testlerinden QuantiFERON-Gold In-Tube testi ile TDT'yi karşılaştırdık.

Gruplar yaş ortalamalarına göre kıyaslandığında en yüksek yaş ortalaması TB hastalarının oluşturduğu grup 2'de saptandı (8.5 ± 4.3). Çocukluk çağı TB hastalığı çoğunlukla infeksiyondan sonraki 1-2 yıl içinde geliştiği için[58,87] grup 1 ile grup 2 arasındaki yaş farkının enfeksiyon ile hastalık arasında geçen süreye bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışma grupları içinde en düşük yaş ortalaması 6.5 ± 3.6 ile grup 3'de saptandı. Tekrarlayan viral alt solunum yolu hastalıkları, postenfeksiyöz kronik öksürük, yetersiz tartı alımı gibi TB'nin ayırıcı tanıda düşünülüp araştırıldığı klinik tablolar küçük yaş grubundaki çocuklarda nispeten daha sık görüldüğü için grup 3'ü oluşturan vakaların yaş ortalamasının daha düşük bulunduğu düşünüldü.

Marais ve ark.'larının[127] yaptığı bir çalışmada çocukluk çağı TB hastalığında semptomların özgüllüğü gece terlemesi, ateş, tartı kaybı ve halsizlik için yüksek (<3 yaş ve ≥3 yaş için sırasıyla %95/%94, %90/%92, %92/%85, %96/%87), üç haftadan uzun süren öksürük için ise daha düşük (%58/%66) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da TB hastalığı için daha özgül olduğu bildirilen gece terlemesi, tartı kaybı, halsizlik ve ateş, diğer gruplara oranla grup 2'de anlamlı derecede fazlaydı, daha az özgül olduğu bildirilen öksürük ise çalışma grupları arasında benzer sıklıkta bulundu.

Çalışmamızda kalabalık ortamda yaşam ve sigara dumanına maruziyet gibi çocuklarda TB enfeksiyonu ve hastalığı gelişimini etkileyebilecek diğer faktörler de değerlendirildi. Yapılan çeşitli çalışmalarda ev içi sigara dumanına maruz kalan çocuklarda TB enfeksiyonu ve TB hastalığı sıklığının arttığı gösterilmiştir. [128-131] Bizim çalışmamızda ise gerek LTBİ tanılı çocukları içeren grup 1'de, gerekse de TB tanılı hastalarının oluşturduğu grup 2'de evde

sigara içen kişi varlığı veya sayısı açısından diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ev içi kalabalık ortamın TB gelişme riskini arttırdığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. [132-136] Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde TB hastalığı tanısı alan hastalarda (grup 2) evde yaşayan kişi sayısı, diğer gruplara göre anlamlı derecede daha fazla bulundu (grup1;2 için $p< 0.001$, grup 2;3 için $p= 0.03$).

DSÖ rehberleri, TB prevalansının yüksek olduğu ülkelerdeki tüm çocuklara doğumdan kısa bir süre sonra BCG aşısı uygulanmasını önermektedir.[123] Ülkemizde biri doğumdan 2 ay sonra, diğeri ilkokul birinci sınıfta olmak üzere, çocuklarda iki kez BCG aşısı uygulanmaktadır.[83] DSÖ raporlarına göre Türkiye'de BCG aşılanma oranı 2000 yılı için %82, 2008 yılı için %96 olarak bildirilmiştir.[137] Çalışmamıza alınan çocukların aşı kartları görülemediğinden aşılanma oranı tam olarak saptanamasa da BCG skar durumlarına göre fikir yürütüldü. Çocukların %88'inde en az bir BCG skarı mevcuttu. BCG skarının varlığı aşılanmayı gösterirken skarın olmayışı aşılanma yapılmadığı anlamına gelmemektedir, bu nedenle gerçek aşılanma oranının %88'in üzerinde olduğu kabul edildi. Çocukların yaş dağılımı nedeniyle farklı yıllarda aşılandıkları da göz önüne alındığında, aşılanma oranının DSÖ verileriyle örtüştüğü düşünüldü.

Çalışmamızda BCG skarı olmayanlar ile en az bir skarı olanlar arasında TDT pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuca göre BCG aşısı TDT sonucunu etkilemiyor gibi gözükse de, çoklu regresyon analizi ile TDT çaplarına etki edecek faktörler incelendiğinde, TDT çapına en fazla etki eden faktörün BCG skar sayısı olduğu saptandı. BCG skar sayısının iki olması, TDT endürasyon çapını 5.044 kat arttırıyordu ($p= 0.011$). BCG skarı olmayan vakaların %43'ünde, bir skarı olanların %65'inde, 2 skarı olanların %84'ünde ve 3 skarı olanların %75'inde TDT $\geq$15 mm saptandı. Üç skarı olanlardaki göreceli düşüş, vaka sayısının az (n:4) olmasına bağlandı, anlamlı kabul edilmedi. Bu açıdan bakıldığında skar olup olmamasından ziyade skar sayısının TDT pozitifliğini etkilediği saptandı. TB sıklığının yüksek olduğu ülkelerde sütçocukluğu döneminde uygulanan BCG aşılamasının TDT yanıtında geçici bir artışa yol açtığı, buna rağmen sütçocukluğu döneminden sonraki veya tekrarlayan aşı uygulamalarının daha belirgin ve uzun süreli TDT yanıtlarına yol açtığı gösterilmiştir.[19,116,147] Bu bilgi, bizim çalışmamızda, özellikle birden fazla BCG skar sayısı söz konusu olduğunda görülen TDT pozitifliğindeki artışı açıklamaktadır. Yapılan başka

çalışmalarda da, artan BCG skar sayısının TDT çapını arttığı gösterilmiştir.[138-141] Bu sonuç, BCG skar sayısı fazla olan çocuklarda yanlış pozitif TDT oranının daha fazla olacağı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışma gruplarındaki vakalarda BCG skarının olup olmamasına göre QFT-GIT test sonuçları değerlendirildiğinde, skarı olmayan çocukların %57'sinde QFT-GIT testi pozitif bulunurken en az bir skarı olan çocukların yalnız %21'inde QFT-GIT testi pozitif saptandı. BCG skarının olmayışı, QFT-GIT testi pozitifliği ile anlamlı derecede ilişkili bulundu (p=0.003). QFT-GIT test pozitifliği enfeksiyon göstergesi olarak kabul edildiğinde BCG skar varlığı, aşılamanın koruyucu etkisini yansıtır şekilde enfeksiyon olasılığını azaltmakta idi. Skar durumu ile TDT pozitifliği arasında ise böyle bir ilişki saptanmadı. BCG aşışının yanlış pozitif TDT sonuçlarına neden olabilmesine rağmen interferon-γ testlerini etkilememesinin [28,90,91,110] bu farklılığa neden olduğu düşünüldü. Soysal ve ark.'larının[142] yaptığı ve TSPOT.TB testinin değerlendirildiği bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada da BCG skarının olmaması, pozitif TSPOT.TB test sonuçları ile belirgin olarak ilişkili bulunurken, TDT sonuçları ile ilişkisiz olarak bulunmuştur.

TDT ve QFT-GIT testinin uyum indeksi skarı olmayan vakalarda %67, bir skarı olan vakalarda %58, iki skarı olan vakalarda %47 ve üç skarı olan vakalarda %25 bulundu. Bu duruma tekrarlayan aşılamanın neden olduğu yanlış pozitif TDT sonuçlarının yol açtığı düşünüldü.

TB için önemli bir risk faktörü olduğu bilinen temas durumu göz önüne alındığında, temas öyküsü olanlarda QFT pozitifliğinin anlamlı ölçüde arttığı, buna rağmen TDT pozitifliği açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Yine bu sonucun da yanlış pozitif TDT sonuçlarının fazlalığından ileri geldiği düşünüldü.

Çalışmamızda TDT çapları ile QFT-GIT test sonuçları karşılaştırıldığında TDT çapı arttıkça QFT-GIT test pozitifliğinin de arttığı saptandı. TDT çapı 0-5 mm olanların %13.6'sında, 6-9 mm olanların %19.2'sinde, 10-14 mm olanların %27.6'sında ve ≥15 mm olanların %27.9'unda QFT-GIT testi pozitif saptandı. TDT çapının >5 mm olması, QFT-GIT test pozitifliğini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırmaktaydı (p= 0.024). Çalışma gruplarında QFT-GIT testi pozitif vakaların ortalama TDT endürasyon çapları 16.16 (±7.17)

mm, QFT-GIT testi negatif vakaların ise 13.18 (±7.2) mm saptandı. Artan TDT çapları ile birlikte QFT-GIT test pozitifliğinin artışı diğer çalışmalarda da gösterilmiştir.[107,110,143]

TDT'nin latent infeksiyonla aktif hastalığı ayırt ettirmediği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da bu bilgiyi doğrular şekilde LTBİ olan çocukların içinde bulunduğu grup 1 ile TB hastalığı tanılı çocukların oluşturduğu grup 2 arasında gerek TDT pozitifliği, gerekse de ortalama TDT çapları açısından anlamlı derecede fark bulunmadı.

TDT ile QFT-GIT testini çocuklarda karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmış, iki testin uyumu için farklı sonuçlar bulunmuştur. Connell ve ark.'ları[97] tarafından yapılan ve 101 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada TDT ile LTBİ tanısı konulan çocukların %70'inde QFT-G testi negatif sonuçlanmış, testlerin uyumu zayıf (uyum indeksi %26) bulunmuştur. Connell ve ark.'larının[100] 2008'de yaptıkları diğer bir çalışmada ise aktif TB şüphesi ile LTBİ riski olan çocuklar değerlendirilmiş (n:96), bu çalışmada TDT ile QFT-GIT testi arasındaki uyum orta düzeyde (κ=0,5) bulunmuştur.

Chun ve ark.'larının[101] Kore'de yaptığı bir çalışmada TDT ile QFT-GIT testi karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki 227 çocuk, ev içi temas öyküsü olanlar, ev dışı temas öyküsü olanlar, sağlıklı olup tesadüfen TDT'si pozitif bulunanlar (kontrol grubu) ve TB düşündüren semptomları nedeniyle tetkik edilenler olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada QFT-GIT testinin pozitifliği her bir grup için sırasıyla 8/42 (%19), 2/29 (%7), 1/65 (%1,5) ve 15/91 (%16.5) bulunmuştur. Testlerin uyumu hem ev içi temas öyküsü olan grupta (κ=0.19), hem de ev dışı teması olan grupta zayıf (κ=0.378) saptanmıştır, diğer iki grup için bildirilmemiştir.

Dogra ve ark.'larının[102] Hindistan'da yaptığı bir çalışmada TB hastalığı şüphesi veya temas öyküsü olan 105 çocuğa TDT ve QFT-GIT testi uygulanmış, 10 hastada TDT pozitif, 8 hastada ise her iki test de pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada testlerin uyumu %95 (κ=0,73) saptanmıştır.

Dominguez ve ark.'larının[95] İspanya'da yaptığı ve 2008 yılında yayınlanan çalışmaya toplam 134 çocuk dahil edilmiştir. Olgular, aktif hastalık tanısı alanlar, ev içi teması olanlar ve LTBİ taraması yapılanlar olarak gruplandırılmıştır. Hastalık tanısı alan 9 hastanın 6'sında QFT-GIT testi pozitif bulunmuştur. LTBİ'nin araştırıldığı geri kalan 125 olguda TDT ile QFT-GIT testininin uyumu BCG aşısız ve aşılılarda sırasıyla %57.5 (23/40, κ=0.24) ve %42.3

(36/85, κ=0.08) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 445 olgunun 65'inde (%15) her iki test pozitif ve 191'inde (%43) her iki test negatif saptandı. İki test arasındaki uyum zayıf (κ=0.174), uyum indeksi %58 saptandı.

Çocuklarda interferon-γ ve TDT'yi kıyaslayan çalışmalarda yüksek oranda uyumsuz sonuçlar bildirilmiştir.[95,96,97,104] Bu uyumsuzluğa büyük oranda TDT pozitif, TIGRA negatif sonuçlar neden olmaktadır. [97,104,106] Dominguez ve Bergamini'nin[95,96] yaptığı çalışmalarda uyumsuzluk oranları, BCG aşılı çocuklarda aşısızlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, aşılamanın TDT reaksiyonuna yol açarak uyumsuzluğu arttırdığı şeklinde yorumlanabilir. Bizim çalışmamızda vakaların büyük kısmını aşılı çocuklar oluşturmaktaydı ve literatürle uyumlu bir şekilde TDT(+)/QFT-GIT(-) vaka oranı oldukça yüksekti.

Çalışmamızda TDT pozitif olan toplam 231 vakanın 166'sında QFT-GIT testi negatif saptandı. Grup 1'deki 134 TDT pozitif LTBİ tanılı vakanın ise ancak 23'ünde QFT-GIT testi pozitif saptandı. İki test arasındaki uyumsuzluğun bilinen en olası sebebi, BCG aşılamasının yaygın uygulandığı toplumlarda aşının yol açtığı yanlış pozitif TDT sonuçlarıdır.[115] Ayrıca LTBİ tanısında TDT'nin QFT-GIT testine göre daha yüksek duyarlılıkta olması da[95,99,100,107-109] bu sonuca katkıda bulunmaktadır. Bunun yanında TB enfeksiyonundan uzun bir süre sonra bile TDT reaktivitesi devam ettiğinden, pozitif TDT sonucu çok önceki bir enfeksiyonu yansıyor olabilir.[144] TIGRA'ların ise daha yakın zamanda geçirilmiş veya devam eden bir enfeksiyonu yansıttığı gösterilmiştir.[145] TIGRA'lar, enfeksiyonun geçmesiyle negatifleşebilirler.[146] Ayıca TB dışı mikobakterilerle önceden duyarlılaşma da TDT'nin yalancı pozitifliğine yol açabilir. Yapılan bir çalışmada TB dışı mikobakteri infeksiyonu olan çocukların %22'sinde TDT >15 mm saptanmıştır.[108] Tüm bu nedenler testlerin yüksek orandaki uyumsuzluğunu açıklamaktadır.

Çocuklarda QFT-GIT testinin duyarlılığı çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Connell ve ark.'larının[100] çalışmasında TDT ile LTBİ tanısı alan çocuklarda QFT-GIT testinin duyarlılığı %47 saptanmıştır. Kampmann ve ark.'larının[103] tarafından İngiltere'de yapılan ve 2009'da yayınlanan bir çalışmada TDT ve QFT-GIT testinin performansı karşılaştırılmıştır. Aktif TB hastalığı tanısı alan 91 çocukta QFT-GIT testinin duyarlılığı %58, TDT'nin duyarlılığı ise ≥15 mm için %83 ve ≥10 mm için %87.5 saptanmıştır. Dogra ve ark.'larının[102] yaptığı çalışmada TB hastalığı tanısı alan çocuklarda duyarlılık TDT için %82, QFT-GIT testi içinse %64 saptanmıştır. Dominguez ve ark.'larının[95] çalışmasında TB hastalığı olan grupta

QFT-GIT testinin duyarlılığı %66.7 saptanmıştır. Yine Bamford ve ark.'ları[111] tarafından yapılan bir çalışmada TB tanısı alan 195 çocukta TDT'nin duyarlılığı %82, QFT-GIT testinin ise %78 bulunmuştur. Detjen ve ark.'larının[108] yaptığı çalışmada bakteriyolojik olarak TB tanısı konulan 28 çocukta TDT'nin duyarlılığı %100, QFT-GIT testinin ise %93 saptanmıştır. Bianchi ve ark.'larının[110] 2009'da yayınlanan çalışmasında ise TB hastalığı tanısı almış 16 çocuğun 15'inde (%93.8) QFT-GIT testi pozitif saptanmıştır. Bizim çalışmamızda TDT'nin duyarlılığı %79, QFT-GIT testinin ise %63 saptandı. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da TDT'nin duyarlılığı QFT-GIT testinden daha yüksekti.

TIGRA'larda *M. tuberculosis* için oldukça özgül olan ve birçok TB dışı mikobakteride bulunmayan ESAT-6, CFP10, TB7.7 proteinlerini kullanıldığı için bu testlerin duyarlılığının TDT'ye göre daha yüksek olması beklenmektedir. Büyük çoğunluğu erişkinlerde yapılan toplam 38 çalışmanın analiz edildiği bir meta analizde[91] özgüllük BCG aşısızlarda %99 (GA, %98-%100), BCG aşılılarda %96 (GA, %94-%98) olarak açıklanmıştır. Chun ve ark.'larının[101] yaptığı çalışmada TB için herhangi bir risk faktörü olmayan ve taramada TDT pozitif saptanan BCG aşılı 65 sağlıklı çocuğun yalnızca birinde QFT-GIT testi pozitif saptanmış, özgüllük %98,5 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da sağlıklı ve TDT'si negatif olan 92 çocuğun yalnızca birinde QFT-GIT testi pozitifti. QFT –GIT testinin özgüllüğü literatürle uyumlu olacak şekilde oldukça yüksek (grup 3 için %99.1, grup 4 için %96.7 ve her iki grup bir arada değerlendirildiğinde %98) bulundu. TDT'nin duyarlılığı ise %74.3 saptandı.

Çalışmamızda QFT-GIT testinin özgüllüğü yüksek bulunsa da duyarlılığı TDT'ye göre düşük bulundu. Buna göre QFT-GIT testi çocuklarda TB enfeksiyonu ve hastalığının tanısında tek başına yeterli değildir. Testin pozitif bulunması TB için oldukça anlamlı olmasına rağmen duyarlılığının düşük olması nedeniyle negatif sonuçlar enfeksiyonu ve hastalığı dışlamayacaktır. Çalışmamızda özellikle LTBİ olarak değerlendirilen çocuklarda, iki test arasında TDT(+)/QFT-GIT(-) sonuçlarının fazlalığından ileri gelen belirgin uyumsuzluk mevcuttu. Bu sonuç, TB'nin endemik olduğu ve aşılama oranının yüksek olduğu ülkemizde büyük olasılıkla yanlış pozitif TDT sonuçlarından kaynaklanmaktadır, ancak QFT-GIT testinin yeterli duyarlılıkta olmaması da muhtemelen bu sonuca katkı sağlamaktadır.

İleride gelişebilecek hastalık riskini azaltmak için TDT pozitif çocuklara uygulanan koruyucu INH tedavisinin hangi oranda gerçek latent enfeksiyonu olanlara uygulandığı bilinmemektedir. Yanlış pozitif TDT sonuçlarına göre uygulanan koruyucu tedavinin

getireceği ilaç yan etkileri, ek maliyet yükü ve INH dirençli suşların artma riski gibi olumsuzluklar, daha özgül olduğu ortaya konan interferon-γ testlerinin kullanımını gerekli kılmaktadır. İki testin bir arada kullanılacağı modeller bu açıdan daha verimli sonuçların elde edilmesini sağlayabilir. Sonuç olarak bu yeni testlerin çocuklarda kullanımı için daha fazla sayıda araştırma yapılmasına ve rehberlerin oluşturulmasına gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Yaş ortalaması en yüksek grup 2'de en düşük grup 3'de saptandı.

2. Ateş, gece terlemesi, tartı kaybı ve halsizlik yakınmaları grup 2'de diğer gruplara oranla anlamlı olarak yüksek bulunurken öksürük ve tekrarlayan solunum yakınmaları çalışma grupları arasında benzer sıklıktaydı.

3. Evde sigara içen kişi varlığı ve sayısı açısından gruplar arasında fark yoktu.

4. Çocukla birlikte aynı evde yaşayan kişi sayısı TB hastalığı olan grupta daha fazla bulundu.

5. Anne ve baba öğrenim durumlarının dağılımı gruplar arasında farklı değildi.

6. Temas öyküsü sıklığı, LTBİ tanılılar ile hastalık tanısı alanlar arasında farklı değildi.

7. Ortalama TDT endürasyon çapları arasında grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark bulunmadı.

8. TB enfeksiyonlu vakaları içeren grup 1 ile TB hastalarının oluşturduğu grup 2 arasında TDT pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı .

9. QFT-GIT test pozitifliği grup 2'de diğer gruplara göre anlamlı düzeyde fazla idi.

10. TDT pozitifliği, BCG skarı olanlar ile en az bir BCG skarı olanlar arasında benzer sıklıkta bulundu. Buna karşın skar sayısı arttıkça TDT çapının arttığı saptandı (iki skar durumunda TDT çapı 5 kat artmaktaydı).

11. BCG skarı olmayan çocuklarda QFT-GIT test pozitifliği daha fazlaydı. BCG skarının olmayışı, pozitif QFT-GIT test sonucu ile anlamlı derecede ilişkili bulundu (aşılamanın koruyucu etkisi).

12. TDT çapının >5 mm olmasının QFT-GIT test pozitifliğini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırdığı saptandı.

13. TDT ve QFT-GIT testinin uyumu skarı olmayan vakalarda daha fazla iken skar sayısı arttıkça uyumun azaldığı görüldü.

14. Temas durumunun TDT pozitifliğini anlamlı ölçüde etkilemediği görüldü. QFT-GIT testi ise temaslıların %44'ünde pozitifken teması olmayanların yalnızca %19'unda pozitif saptandı .

15. Testlerin uyumu çalışma gruplarında zayıf bulundu.

16. Testlerin duyarlığı hastalık tanısı almış vakaların oluşturduğu grup 2'de değerlendirildi. Buna göre testlerin duyarlılığı TDT için %79, QFT-GIT testi için %63 saptandı.

17. Özellikle LTBİ olarak değerlendirilen çocukların bulunduğu grup 1'de, iki test arasında TDT(+)/QFT-GIT(-) sonuçlarının fazlalığından ileri gelen belirgin uyumsuzluk saptandı.

18. TDT'nin özgüllü grup 3'de değerlendirildi ve %74,3 saptandı. QFT-GIT testinin özgüllüğü ise grup 3 için %99,1, grup 4 için %96,7 ve her iki grup bir arada değerlendirildiğinde %98 saptandı.

19. İki testin bir arada kullanılması TB tanısı için daha verimli sonuçlar sağlayabilir.

20. QFT-GIT testinin çocuklarda kullanımı için daha fazla çalışma yapılmasına ve rehberler oluşturulmasına gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1999; 82: 677-86.
2. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009 (Publication no. WHO/HTM/TB/2009.411).
   Erişim: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf
3. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003; 362:887-99.
4. World Health Organization. Expanded program on immunization. Update august, 1989. Geneva, Switzerland: WHO, 1989.
5. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 636–47.
6. Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. TB in developing countries: burden, intervention, and cost. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990; 65: 6–24.
7. Donald PR. Childhood tuberculosis: out of control? Curr Opin Pulm Med 2002; 8: 178–82.
8. Chintu C, Mudenda V, Lucas S et al. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study. Lancet 2002; 360: 985–90.
9. Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of routine surveillance data in a high-burden setting. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 259–63.
10. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371. Geneva: WHO.
11. Gie RP, Beyers N, Schaaf HS, Goussard P. The challenge of diagnosing tuberculosis in children: a perspective from a high incidence area. Pediatr Respir Rev 2004; 5: 147-49.
12. Marais BC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1078-90.
13. Nelson LJ, Wells CD. Tuberculosis in children: considerations for children from developing countries. Semin Pediatr Infect Dis 2004; 15 (3): 150-54.

14. Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6 (12): 1038-45.
15. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 221S–247.
16. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001363.
17. Pai M. Alternatives to the tuberculin skin test: Interferon gamma assays in the diagnosis of mycobacterium tuberculosis infection. Indian J Med Microbiol 2005; 23 (3): 151-58.
18. Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993; 17 (6): 968-75.
19. Menzies RI. Tuberculin skin testing. In: Reichman LB, Hershfield ES (eds). Tuberculosis: a comprehensive international approach. New York: Marcel Dekker 2000: 279-322.
20. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
21. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000; 356: 1099–104.
22. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 5–6.
23. Dockrell HM, Weir RE. Whole blood cytokine assays—a new generation of diagnostic tests for tuberculosis? Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 441–42.
24. Lalvani A. Spotting latent infection: the path to better tuberculosis control. Thorax 2003; 58: 916–18.
25. 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: 1710–17.
26. Pai M, Riley LW, Colford Jr JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004; 4 (12): 761-76.
27. Lalvani A, Millington KA. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection. Curr Opin Infect Dis 2007; 20: 264-71.
28. 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: 340-54.

29. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respir Med 2006; 100 (11): 1862-70.
30. Hayman J. Mycobacterium ulcerans: an infection from Jurassic time? Lancet 1984; 2: 1015–16.
31. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of Mycobacterium tuberculosis. PloS Pathog 2005; 1: e5.
32. 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: 9869–74.
33. Cave AJE. The evidence for the incidence of tuberculosis in ancient Egypt. Br J Tuberc 1939; 33: 142-52.
34. Morse D, Brothwell DR, Ucko PJ. Tuberculosis in ancient Egypt. Am Rev Respir Dis 1964; 90: 524–41.
35. Morse D. Tuberculosis. In: Brothwell D, Sandison AT (eds). Diseases in antiquity. A survey of the diseases, injuries and surgery of early populations. Springfield, IL: Charles C. Thomas 1967.
36. Zimmerman MR. Pulmonary and osseous tuberculosis in an Egyptian mummy. Bull NY Acad Med 1979; 55: 604–8.
37. Nerlich AG, Haas CJ, Zink A, Szeimies U, Hagedorn HG. Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. Lancet 1997; 350: 1404.
38. 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: 941–51.
39. Keers RY. Pulmonary tuberculosis: A journey down the centuries. London, Baillière-Tindall, 1978.
40. Coar T. The aphorisms of Hippocrates with a translation into Latin, and English. Birmingham, AB: Gryphon Editions 1982.
41. Barış Yİ. Dünyada tüberkülozun tarihçesi. Toraks Derg 2002; 3 (3): 338-40.
42. Duffin J. To see with a better eye. A life of R.T.H. Laennec. Princeton, NJ: Princeton University Press 1998.
43. Daniel TM. Pioneers of medicine and their impact on tuberculosis. Rochester, NY: University of Rochester Press 2000.
44. Daniel TM. René Theophile Hyacinthe Laennec and the founding of pulmonary medicine. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 517–18.

45. Doetsch RN. Benjamin Marten and his ‘‘New Theory of Consumptions’’. Microbiol Rev 1978; 42: 521–28.
46. Major RH. Classic descriptions of disease, 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1945.
47. Koch R. Die aetiologie der tuberculose, a translation by Berna Pinner and Max Pinner with an introduction by Allen K. Krause. Am Rev Tuberc 1932; 25: 285–323.
48. von Pirquet C. Frequency of tuberculosis in childhood. J Am Med Assoc 1909; 52: 675–78.
49. Herzog H. History of tuberculosis. Respiration 1998; 65: 5–15.
50. 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: 66–9.
51. WHO, editor. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
52. Iseman MD. A clinician’s guide to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.
53. Kılıçaslan Z. Dünyada ve Türkiye’de tüberküloz. ANKEM Derg 2007; 21 (Ek2): 76-80.
54. Dye C, Maher D, Weil D, et al. Targets for global tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10 (4): 460–62.
55. Yüce A. Ülkemizde tüberkülozun durumu.Erişim: http://klimikdergisi.org/sayilar/65/192-193.pdf
56. Bilgic H. Tüberküloz epidemiyolojisi. In: Kocabas A (ed). Tuberküloz, kliniği ve kontrolü. Ankara, 1991: 401-37.
57. Bozkurt H, Türkkanı H, Özkara Ş, Hasanoğlu C. Türkiye’de verem savaşı 2009 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, Ankara 2009.
Erişim: http://www.verem.org.tr/pdf/veremraporu09.pps
58. Starke J.R., Smith K.C. Tuberculosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Elsevier 2004: 1337-79.
59. Mycobacterium. Erişim: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy?term=Mycobacterium
60. 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: 1675-90.
61. 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: 532-59.

62. 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; 114-34.
63. Köksal F, Yaman A. Farklı bir bakteri topluluğu Mikobakterilerde hücre duvar yapısı. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
    Erişim: http://www.klimik.org.tr/pdfs/tuberkuloz/Fatih_Koksal_Akgun_Yaman.pdf
64. Plorde JJ. Mycobacteria. In: Ryan KJ, Ray CG (eds). Sherris Medical Microbiology, 4th ed. Mc Graw-Hill, 2004: 439-56.
65. Ernst JD, Trevejo-Nunez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. J Clin Invest 2007; 117: 1738-45.
66. 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.
67. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al: Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. N Engl J Med 2006; 355: 1539-50.
68. 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.
    Erişim: www. tuberculosistextbook.com/tuberculosis2007.pdf
69. Yüce A. Tüberküloz immünolojisi. Türkiye Klinikleri J Inf Dis Special Topics 2008; 1 (2): 31-41.
70. Öztürk R. Tüberkülozda doğal direnç ve risk faktörleri. 21. yüzyılda tüberküloz sempozyumu ve II. tüberküloz laboratuvar tanı yöntemleri kursu, Samsun. Erişim: http://www.klimik.org.tr/pdfs/tuberkuloz/Recep_Ozturk.pdf
71. Starke JR. Tuberculosis in children. Semin Respir Crit Care Med. 2004; 25 (3). Erişim: http://www.medscape.com/viewarticle/484123.
72. 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.
73. Rekha B, Swaminathan S. Childhood tuberculosis–global epidemiology and the impact of HIV. Paediatr Respir Rev 2007; 8 (2): 99-106.

74. Bornschelegel K, Thomas P, Channing K, Saletan S, Kaye K. Tuberculosis in children born to HIV-infected women in New York City. XI International conference on AIDS, Vancouver, Canada.
75. 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: 1151–58.
76. Swaminathan S. Tuberculosis in HIV-infected children. Paediatr Respir Rev 2004; 5: 225-30.
77. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. Pediatr Rev 2010; 31: 13-36.
78. Mandalakas AM, Starke JR. Current concept of childhood tuberculosis. Semin Pediatr Infect Dis 2005; 16: 93-104.
79. Soysal A, Bakır M. Tüberküloz enfeksiyonunda tanı: Tüberkülin deri testi. Çocuk Enf Derg 2007; 1: 27-32.
80. Kılınç O. Tüberkülin deri testi, yorumu ve son gelişmeler. 21.yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun. Erişim: http://www.klimik.org.tr/pdfs/tuberkuloz/Oguz_Kilinc.pdf
81. Gürkan F. Tüberkülin cilt testi. Türk Toraks Derneği Okulu. Erişim: http://www.toraks.org.tr/10_kongre_kurs/pdf/317-320_Tuberkulin_Cilt_Testi.pdf
82. Adams LV, Starke JR. Tuberculosis disease in children. Erişim:http://www.uptodate.com
83. 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.
84. Ildırım İ, Hacımustafaoğlu M, Ediz B. Correlation of tuberculin induration with the number of Bacillus Calmette-Guérin vaccines. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 1060-63.
85. WHO (2006) Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/FCH/CAH/2006.7
86. Rigouts L. Clinical practice: Diagnosis of childhood tuberculosis. Eur J Pediatr 2009; 168: 1285-90.
87. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Lancet Infect Dis 2003; 3: 624–32.
88. Kabra SK, Lodha R, Seth V. Some current concepts on childhood tuberculosis. Indian J Med Res 2004; 120: 387–97.

89. 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.
90. Lalvani A, Manish P. Interferon gamma release assays: principles and practice. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009 Sep 22.
91. 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: 177–84.
92. Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 658–64.
93. Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM, et al. Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to Mycobacterium tuberculosis. Pediatrics 2006; 117: 1542–48.
94. Tsiouris SJ, Coetzee D, Toro PL, et al. Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. J Clin Microbiol 2006; 44: 2844-50.
95. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. Clin Vaccine Immunol 2008; 15: 168–71.
96. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics 2009; 123: e419–24.
97. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax 2006; 61: 616–20.
98. Hesseling AC, Mandalakas AM, Kirchner LH, et al. Highly discordant T-cell responses in individuals with recent household tuberculosis exposure. Thorax 2009; 64: 840–46.
99. Okada K, Mao TE, Mori T, et al. Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. Epidemiol Infect 2008; 136: 1179–87.
100. Connell TG, Ritz N, Paxton GA, et al. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT. TB in children. PLoS ONE 2008; 3: e2624.
101. Chun JK, Kim CK, Kim HS, et al. The role of a whole blood interferon-gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in Bacille Calmette Guérin vaccinated children. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 62: 389–94.

102. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, et al. Comparison of a whole blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. J Infect 2007; 54: 267–76.
103. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, et al. Interferon-gamma release assays do not identify more children with active TB than TDT. Eur Respir J 2009; 33: 1374–82.
104. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, et al. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. Pediatrics 2009; 123: 30–37.
105. Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, et al. Risk for tuberculosis among children. Emerg Infect Dis 2006; 12: 1383–88.
106. Hansted E, Andriuskeviciene A, Sakalauskas R, et al. T-cell-based diagnosis of tuberculosis infection in children in Lithuania: a country of high incidence despite a high coverage with Bacille Calmette-Guérin vaccination. BMC Pulm Med 2009; 9: 41.
107. Herrmann JL, Belloy M, Porcher R, et al. Temporal dynamics of interferon gamma responses in children evaluated for tuberculosis. PLoS One 2009; 4: e4130.
108. Detjen AK, Keil T, Roll S, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. Clin Infect Dis 2007; 45: 322–28.
109. Nicol MP, Davies MA, Wood K, et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. Pediatrics 2009; 123: 38–43.
110. Bianchi L, Galli L, Moriondo M, et al. Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 510–14.
111. Bamford ARJ, Crook AM, Clark J, et al. Comparison of Interferon-gamma release assays and Tuberculin Skin Test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK- a Paediatric TB Network Study. Arch Dis Child published online October 8, 2009. doi: 10.1136/adc.2009.169805
112. Mandalakas AM, Hesseling AC, Chegou NN, et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 417–23.
113. 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: 669–73.

114. Bruzzese E, Bocchino M, Assante LR, et al. Gamma interferon release assays for diagnosis of tuberculosis infection in immune-compromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low. J Clin Microbiol 2009; 47: 2355–57.

115. Powell DA. Interferon gamma release assays in the evaluation of children with possible *Mycobacterium tuberculosis* infection, a view to caution. Pediatr Infect 2009; 28: 8.

116. Wang L, Turner MO, Elwood RK, et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax 2002; 57: 804–9.

117. 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.

118. 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.

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

120. Ferebee SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Adv Tuberc Res 1970; 17: 38-62.

121. Starke JR, Munoz FM. Tuberculosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanson FS (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Saunders, Elsevier 2007: 1240-54.

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

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

124. Koçoğlu F. Tüberküloz sorununun çözümünde günümüzde uygulanan kontrol yöntemlerinin etkinliği. In: Kocabaş A (eds). Tüberküloz, Kliniği ve Kontrolü. Emel Matbaası: Ankara 1991: 439-43.

125. Lambert PH, Hawkridge T, Hanekom WA. New vaccines against tuberculosis. Clin Chest Med 2009; 30 (4): 811-826.

126. Yalçın I. Tüberküloz. In: Yalçın I, Salman N, Somer A (eds). Medya Tower, İstanbul 2007: 285-98.

127. Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics 2006; 118: e1350–59.

128. Altet MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Salto E, et al. (1996) Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. Tuber Lung Dis 77: 537–44.

129. Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child. 2005;90:624–28.

130. Tipayamongkholgul M, Podhipak A, Chearskul S, Sunakorn P. Factors associated with the development of tuberculosis in BCG immunized children. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2005;36:145–50.

131. den Boon S, Verver S, Marais BJ, Enarson DA, Lombard CJ, Bateman ED, Irusen E, Jithoo A, Gie RP, Borgdorff MW, Beyers N. Association between passive smoking and infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Pediatrics 2007;119:734–39.

132. Coker R, McKee M, Atun R, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. BMJ 2006;332:85–87.

133. Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, et al. Investigation of the risk factors for tuberculosis: A case-control study in three countries in West Africa. Int J Epidemiol 2005;34:914–23.

134. Tipayamongkholgul M, Podhipak A, Chearskul S, et al. Factors associated with the development of tuberculosis in BCG immunized children. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005;36:145–50.

135. Hill PC, Jackson-Sillah D, Donkor SA, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis: a clinic based case control study in The Gambia. BMC Public Health 2006;6:156.

136. Baker M, Das D, Venugopal K, et al. Tuberculosis associated with household crowding in a developed country. J Epidemiol Community Health 2008; 62: 715–21.

137. WHO/UNICEF Review of National Immunization Coverage 1980-2008, Turkey. Erişim: http://www.who.int/immunization_monitoring/data/tur.pdf

138. Özlü T, Çan G, Torun P, Türker S ve ark.'ları Trabzon'daki okul çağı çocuklarında tüberkülin taraması sonuçları. Tüberküloz ve Toraks 1997;45:89-93.

139. Akkaya A, Kalan S, Ünlü M. Isparta ve civarında tüberkülin müspetliğinin araştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1994;1:18- 21.

140. Kurçer MA, Genç M, Eğri M, Pehlivan E. Kreş çocuklarında TDT Deri Testine Yanıtlar. Tüberküloz ve Toraks. 2000;48: 340-44.

141. Özyardımcı N, Yüksel EG, Karadağ M, Uzaslan EK. Bursa ili merkez ve çevre köylerinde 6-12 yaş grubu çocuklarda tüberküloz enfeksiyon risk oranı. Tüberküloz ve Toraks 1997;45:83-8.

142. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, Efe S, Staveley I, Ewer K, Lalvani A. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. Lancet 2005;366(9495):1443- 51.

143. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold in tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. Chest 2009;135:1010-18.

144. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 15–21.

145. Mori T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Uchimura K, et al. Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 1021–25.

146. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jeffries DJ, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for Mycobacterium tuberculosis infection. PLoS Med 2007;4: e192.

147. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guerin vaccination tell us? Clin Infect Dis 2000; 31(Suppl. 3):S71-4.

8. EKLER

EK 1 Hasta Değerlendirme Formu

Kimlik Bilgileri

Adı, soyadı: Prot. No:
Cinsiyeti: Dosya No:
Doğum Tarihi: Telefon:
Doğum Yeri: Adres:

Yakınmalar, Öykü

Ateş: Halsizlik:
Gece terlemesi: Tartı kaybı:
Kronik öksürük (3 haftadan uzun): Temas öyküsü:
Tekrarlayan solunum yolu yakınmaları:

Özgeçmiş

Geçirilmiş hastalıklar:

Soygeçmiş

TBC öyküsü:
Başka önemli hastalık:
Evde sigara içen kişi sayısı:
Evde çocukla birlikte yaşayan kişi sayısı:
Anne baba eğitim durumu, işi:

Diğer

BCG skarı: ESH:
PPD endurasyon çapı: PA Akciğer Grafisi:
QFT-GIT test sonucu: Toraks BT/HRCT:

Aile taraması:
Açlık mide suyunda/balgamda ARB:
Kültür:
Diğer tetkikler:

Tanı
LTBİ Diğer tanılar
TB Hastalığı

Tedavi

INH koruyucu tedavisi
Anti-TB tedavi

EK 2 Kontrol Grubu Gönüllü Oluru Formu-1

Sayın Anne/Baba,

Size İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olan bir araştırma hakkında bilgi vermek üzere ulaşmış durumdayız.

Tüberküloz (Verem) hastalığı, 21. yüzyılın başında hala tüm dünyanın en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Epidemiyolojik araştırmalar dünya nüfusunun üçte birinin tüberküloz ile enfekte olduğunu göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verileri kullanılarak yapılan hesaplamalara göre 2003 yılında 8,8 milyon yeni olgu olduğu (140/100.000) ve 1,7 milyon insanın (28/100.000) tüberkülozdan öleceği gösterilmiştir.

Enfekte çocuklar tüberküloz hastalığının oluşacağı havuzun önemli bir kısmını oluştururlar. 2000 yılında tahmin edilen 8.3 milyon yeni tüberküloz vakasının %11'ini 15 yaş altındaki çocuklar oluşturmaktadır. Koruyucu ilaç tedavisi uygulanmadığında enfekte süt çocuklarının %40-50'sinde ve daha büyük çocukların %15'inde 1-2 yıl içinde hastalık gelişir. Tüberküloz hastalığının önlenmesi enfekte çocuk vakaların teşhisi ve tedavisi ile mümkün olacaktır.

Ülkemizde çocukluk çağı tüberkülozunun tanısında eski bir yöntem olan tüberkülin deri testi kullanılmaktadır. Bu testle tanıda bazı güçlükler yaşandığından, çocukların tüberküloz mikrobu taşıyıp taşımadığını anlamak için daha hassas, kolay uygulanabilir bir yöntem olan Quantiferon-TB Gold In Tube kullanılacaktır. Bu testin ülkemizde rutin kullanıma geçebilmesi için sağlıklı çocuklar ile tüberküloz infeksiyonu şüphesi olan çocukların karşılıklı değerlendirmesini içeren klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu amaçla sağlıklı olduğu öngörülen çocuğunuzdan kan örneği alınacaktır.

Araştırma nedeniyle çocuğunuza herhangi bir zarar verilmeyecek ve herhangi bir ilaç ya da madde kullanılmayacaktır. Bu araştırmadaki bilgiler kesinlikle gizli tutulacaktır. Sizden araştırma esnasında ya da neticesinde herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız durumunda size ek bir ücret de verilmeyecektir. Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da daha sonradan katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmasanız dahi çocuğunuz her çocuk gibi tedavi ve bakım görecektir. Muhtemel zarar durumunda tarafımızla temasa geçebilirsiniz.

Bu metni tam olarak okuyup anladığınıza ve çalışmada gönüllü olarak yer almayı kabul ettiğinize dair aşağıdaki boş yerleri lütfen doldurunuz.

Bu araştırmada yer almanızdan ötürü teşekkür eder, size ve çocuğunuza sağlıklı bir yaşam dileriz.

Temas kurulacak yardımcı araştırmacının adı ve soyadı: Dr. Ozan UZUNHAN
Temas Adresi: İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çapa 34390 İstanbul, Tel: 0212 414 2000, 32387

Adı Soyadı: Tarih:

İmza:

Kontrol Grubu Gönüllü Oluru Formu-2

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Tarih, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Tarih, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası, Tarih,

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Tarih, Görevi

10. ÖZGEÇMİŞ

OZAN UZUNHAN

POZİSYON

- Tıpta Uzmanlık Öğrencisi
- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi
- İstanbul Üniversitesi

İŞ ADRESİ

- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
  İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi
  Fatih, İstanbul
  Telefon: (+90 212) 414 20 00
  E-mail: ouzunhan@yahoo.com

EV ADRESİ

- Büyükşehir Mah. Cumhuriyet Cad.
  Ekinok Beylikdüzü Rezidans E1 Blok No: 1 D:69, 34520
  Beylikdüzü, İstanbul

KİŞİSEL BİLGİ

- Doğum Tarihi: 29 Ekim 1979
- Doğum Yeri: Bayburt, Türkiye
- Yabancı Dil: İngilizce

EĞİTİM

- Osmangazi İlköğretim Okulu, İstanbul
- Mehmetçik Lisesi, İstanbul
- Şehremini Lisesi, İstanbul
- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul
- İ. Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Tıpta uzmanlık öğrencisi

MEZUNİYET SONRASI KATILDIĞI KURSLAR

- Eylül 2005 Neonatal Resüsitasyon Kursu
- Nisan 2007 Çocuk İlk Yardım ve İleri Yaşam Desteği Kursu
- Nisan 2009 Çocukluk Çağında Nörolojik Değerlendirme Kursu
- Kasım 2008 Anne Sütü ile Beslenmede Danışmanlık Kursu
- Kasım 2008 Pediatrik Endrokrin Aciller Sempozyumu
- Nisan 2009 Çocuklarda Kafa Travması Kursu
- Temmuz 2009 Amerikan Kalp Cemiyeti / Amerikan Pediatri Akademisi, Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu

KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTILAR:

- 27. Pediatri Günleri, 4-7 Nisan, 2005
- 4. Ulusal Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 11-13 Mayıs, 2005
- 3. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, 3-7 Nisan, 2006
- 28. Pediatri Günleri, 18-21 Nisan, 2006
- 4. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi, 3-5 Mayıs, 2006
- 29. Pediatri Günleri, 10-13 Nisan, 2007
- 5. Ulusal Çocuk İnfeksiyon Hastalıklar Kongresi, 5-7 Haziran, 2007
- 9. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolik Hastaliklar Kongresi, 22-25 Eylül, 2007
- 30. Pediatri Günleri , 14-17 Nisan, 2008
- 52. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, 12-16 Kasım, 2008
- 19. Ulusal KIGS Toplantısı, 10 Mayıs, 2008
- Uluslararası Katılımlı VI. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, 30 Mart-03 Nisan 2009
- 31. Pediatri Günleri, 14-17 Nisan, 2009

KONUŞMACI OLARAK KATILDIĞI TOPLANTILAR

- Kasım 2008 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,

  Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı: Sık Enfeksiyon Geçiren Çocuğa Yaklaşım

- Mayıs 2008 Ulusal KIGS Sempozyumu, Olgu sunumu

POSTER SUNUMLARI ve SÖZEL SUNUMLAR

- **Ozan Uzunhan**, Ayşegül Ünüvar, Burak Tatlı, Mesut Garipardıç, Demet Demirkol, Gülyüz Öztürk: Orak Hücreli Anemide İnme: Bir Vaka Takdimi. 29. Pediatri Günleri, 10-13 Nisan, 2007.
- **Ozan Uzunhan,** Firdevs Baş, Nilüfer Bozkurt, Özlem Timirci, Rüveyde Bundak, Sema Kabataş Eryılmaz ve ark. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Farklı Hasta Gruplarında Büyüme Hormonu Tedavisine Yanıt ve Büyüme Hormonu Reseptörü İzoformları Arasındaki İlişki. 31. Pediatri Günleri, 14-17 Nisan,2009.

- A. Somer, A. Erkin Cakmak, B Calıskan, **O. Uzunhan**, F. Gun, N. Salman, N. Gurler, T. Salman, A. Celik. Lung Abcess in Childhood: Retrospective analysis of 32 cases. 27th Annual Meeting of The European Society For Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium, June 9-13,2009.
- Feyza Darendeliler, Firdevs Bas, Nilufer Bozkurt, **Ozan Uzunhan**, Zehra Aycan, Ergun Cetinkaya, et al. The exon 3 deleted/full length growth hormone receptor polymorpism and response to GH therapy in GH deficiency and Turner syndrome: a multicenterstudy. LWPES/ESPE 8th Joint Meeting Global Care in Pediatric Endocrinology, New York, N. Y., USA, September 9-12, 2009.