

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
KAHRAMANMARAŞ

KAHRAMANMARAŞ İL MERKEZİNDE 7-17 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA
TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ POZİTİFLİĞİ PREVALANSI VE TÜBERKÜLOZ
TARAMASI

TEZ YÖNETİCİSİ
YRD. DOÇ. DR. EKREM GÜLER

DR. FERDA KAZANCI
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ-2008

TEŞEKKÜR

Asistanı olmaktan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum, kişiliğini, yüreğini, etik anlayışını ve mesleğine olan hâkimiyetini kendime örnek aldığım; bilgi ve deneyimlerini paylaştığım, sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Hamza Karabiber'e

Tez konumun seçiminde, tezimin her aşamasında yardım ve desteğini gördüğüm, beraber çalışmaktan büyük keyif ve onur duyduğum, bilimsellik yanında sabır ve şefkati de öğreten değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ekrem Güler'e

Eğitimim sırasında kendilerinden pek çok şey öğrendiğim bugüne gelmemde emek sahibi olan daima hoşgörü ve sevgi gösteren güzel anılarla hatırlayacağım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Davutoğlu'na

Asistanlığım süresince bilgilerinden yararlandığım, tüm içtenlikleri ile yanımda olduklarını hissettiğim Doç. Dr. Cengiz Dilber, Yrd. Doç. Dr. Mesut Garipardıç ve Yrd. Doç. Dr. Şeref Olgar'a

Tezimin istatistik çalışmalarını gerçekleştiren Doç. Dr. Ali Çetinkaya ve Yrd. Doç. Dr. Hasan Ekerbiçer'e

Tarama çalışmalarını beraber gerçekleştirdiğimiz değerli asistan arkadaşım Dr. Esen Cabioğlu'na

Birlikte çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma

Ayrıca varlığıyla bana güç veren oğlum Atahan'a, tez çalışmam boyunca gösterdiği yakın destek ve anlayış için eşime

Evlatları olmaktan gurur duyduğum, hayatımın her aşamasında yanımda olan fedakâr anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ferda Kazancı

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii-iii
TABLO LİSTESİ	iv-v
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii-viii
ABSTRACT	ix-x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TÜBERKÜLOZ	3
2.1.1 Tarihçe.....	3
2.2 Epidemiyoloji	4
2.2.1 Dünyada Durum	5
2.2.2 Türkiye’de Durum	5
2.1.3 Bakteriyoloji.....	7
2.1.4 Bulaşma.....	9
2.1.5 İmmünopatogenez	11
2.1.6 Kliniği.....	16
2.1.6.1 İntratorakal tüberküloz formları.....	17
2.1.6.2 Ekstratorakal tüberküloz formları.....	20
2.1.7 Tanı Yöntemleri.....	23
2.1.7.1 Radyolojik bulgular.....	23
2.1.7.2 Histopatolojik inceleme.....	24
2.1.7.3 Mikrobiyolojik tanı Yöntemleri.....	24
2.1.7.4 Bakteriyolojik tanı.....	25
2.1.7.4.1 Kültür.....	25
2.1.7.4.2 PCR.....	26

2.1.7.4.3 DNA'nın parmak izi (DNA fingerprinting).....	26
2.1.7.4.4 Tanıda kullanılan diğer yöntemler.....	27
2.1.7.5 Tüberkülin deri testi.....	28
2.1.7.5.1 Testin uygulanışı ve okunması.....	29
2.1.7.5.2 Yalancı pozitiflik.....	31
2.1.7.5.3 Yalancı negatiflik.....	31
2.1.7.5.4 TDT sonuçlarının değerlendirilmesi.....	32
2.1.8 Tedavisi	33
2.1.9 Korunma.....	36
2.1.9.1 BCG aşısı.....	36
3. MATERYAL METOD.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR.....	58
8. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	67
9. EK-1 ANKET FORMU	68

TABLO LİSTESİ

Tablo No:	SayfaNo:
Tablo 1. Tüberküloz'un bulaşmasını etkileyen faktörler	10
Tablo 2. Tüberküloz hastalarının öksürük sayısına göre aynı evde yaşayan yakın temaslı 0–14 yaş grubu çocukları infekte etme prevalansı	11
Tablo 3. Başlıca intratorakal tüberküloz formları	19
Tablo 4. İldırım ve arkadaşlarının önerdiği 90. persantil değerleri.....	30
Tablo 5. TDT cevabını baskılayan faktörler	32
Tablo 6. Ülkemizde Tüberkülin deri testi (TDT) reaksiyonunu değerlendirme kriterleri.....	33
Tablo 7. Tedavide kullanılan ilaçlar.....	34
Tablo 8. Çocuklarda ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	34
Tablo 9. Ülkemizde tavsiye edilen profilaksi durumları.....	36
Tablo 10. Bölgelere göre erkek ve kız öğrencilerin dağılımı	40
Tablo 11. Bölgelere göre BCG skar sayıları.....	40
Tablo 12. Bölgelere göre TDT çap ortalamaları.....	41
Tablo 13. Bölgelere göre TDT Sonuçları.....	41
Tablo 14. BCG skar durumuna göre TDT pozitiflik ve negatiflik dağılımları.....	42
Tablo 15. Skar sayılarına göre endürasyon çap ortalamaları.....	42
Tablo 16. Öğrencilerin TDT sonuçlarının bölgelere ve BCG skar durumuna göre dağılımı.....	43
Tablo 17. Bölgelere ve skar sayılarına göre ortalama TDT endürasyon çapları.....	44
Tablo 18. Cinsiyete göre BCG skar sayıları	44
Tablo 19. Bölgelere ve cinsiyete göre TDT endürasyon çapı ortalamaları	45
Tablo 20. Yaş gruplarına göre öğrenci sayılarının dağılımları ve TDT ortalaması sonuçları	45
Tablo 21. Öğrencilerin YİRO, İP, DİP değerleri.....	47
Tablo 22. Türkiye’de yapılmış çalışmalarda BCG skar oranları.....	50
Tablo 23. Farklı bölgelerde yapılan tarama çalışmalarındaki TDT pozitiflik oranları	51
Tablo 24. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bulunan İP, DİP, YİRO değerleri.....	54
Tablo 25. Bazı ülkelerdeki YİRO rakamları.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Türkiye’de verem savaş dispanserlerinin kayıtları ile tüberküloz insidansının değişimi	6
Şekil 2. Tüberküloz basilinin hücre duvarı.....	8
Şekil 3. Pulmoner tüberküloz patogenezi.....	15

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Skar sayılarına göre endürasyon çap ortalamaları.....	43
Grafik 2. TDT pozitif olan öğrencilerin yaşlara göre dağılımı.....	46

KISALTMALAR

ARB	Aside dirençli basil
BCG	Bacille Calmette Guerin
CFP10	Culture filtrate protein 10
DİP	Doğal İnfeksiyon Prevalansı
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme linked immun absorbent assay
ELISPOT	Enzyme linked immunospot
EZN	Erlich-Ziehl-Neelsen
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6kDa protei
HIV	Human immunodeficiency virus
IL	İnterlökin
INF- γ	Interferon Gama
INH	İzoniazid
İP	İnfeksiyon Prevalansı
MGIT	Mycobacterium Growth Indicator Tube
PAS	Para-amino salisilikasit
PAM	Periferik Aktive Makrofajlar
PCR	Polimeraz Chain Reaction
PPD	Purified Protein Derivate
PZA	Pirazinamid
RD1 geni	Region of difference 1
RIF	Rifampisin
SD	Standart Deviasyon
SM	Streptomisin
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tbc	Tüberküloz
TDT	Tüberkülin Deri Testi
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
YİRO	Yıllık İnfeksiyon Risk Oranı

Çalışmamızda, Kahramanmaraş ilinde aşılı öğrenci oranının, ülke genelinden daha iyi durumda olduğunu ancak il içinde bölgesel dağılımda farklılıklar gösterdiğini bulduk.

Sonuç olarak; ilimizde, BCG aşılama oranı ülkemiz şartlarına göre iyi düzeyde ve TDT pozitiflik oranları da oldukça düşüktür. İnfeksiyon oranları ve YİRO'nı ülke genelinde diğer bölgelerde yapılan çalışmalara kıyasla daha düşük değerlerdedir. Bu verilerin ışığında tüberküloz mücadelesinde ilimizde önemli adımlar atıldığını ancak Dünya Sağlık Örgütü'nün gelişmiş ülkeler için hedeflediği YİRO değeri olan %0.1'e ulaşmak için bölgemizde Tbc kontrol programlarına daha fazla önem verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tüberkülin deri testi, BCG, tüberküloz, prevalans

ABSTRACT

Tuberculosis is a widespread infection that was seen in our country as that in the all over the world and it was still been an important public health problem. Conducting epidemiologic studies to determine the prevalence of the disease in the population is important in order to take the prevention measures for an epidemic outbreak of tuberculosis and also to determine the vaccination strategies.

In our study we evaluated the vaccinated state and tuberculin reaction of the vaccinated and no-vaccinated children in distinguishing the natural infection cases in children and finally to investigate the current situation of tuberculosis infection cases in the region.

In this study, we examine 2979 student age range 7-17 years old from 11 schools which were from three different region of Kahramanmaras city center. We separate the schools to three diferent categories due to socioeconomic and socio cultural levels: the suburbs of the city (group 1), the city center (group 2) and the private school population (group 3). A total of 2979 students, 1484 girls and 1495 boys, who were in their either 7-11 age among students of the school, as of the beginning of 2006-2007 November-December academic year, have been included in the survey.

Among the examined student, the 174(%5.8) had never been vaccinated, only once 1232(%41.4), two vaccinated 1516(%50.9), three vaccinated 54(%1.8) and third vaccinated 3 (%0.1) the number present.

More than 10 mm indurations for cases who had no BCG and 15 mm indurations for cases who had BCG were accepted positive. The average tuberculin indurations was found to be 2.50 ± 4.05 mm in not vaccinated student; 5.60 ± 5.11 mm in those vaccinated once; 8.49 ± 5.09 mm two vaccinated and 8.46 ± 4.38 mm three or more then three vaccinated. In the student who had no BCG, TST positivity was %6.3. It was found %7.5 in students with BCG. The mean indurations were found 6.91 ± 5.27 mm in females while it was 6.97 ± 5.40 mm in males ($p > 0.05$). The ratio of tuberculin skin test (TST) positivity was found to increase the number of BCG scars. As a result, age was found to have impact on TST.

Infection prevalence and annual risk of infection calculated after tests and measurements. Infection prevalence was found as group 1 in %0.10, group 2 in % 0.65 and

group3 in % 0.24 respectively. Natural infection prevalence was %1.31, %12.12 and %6.25 respectively. The ratio of annual risk of infection was %0.61, %1.16 and %0.17 respectively.

In this study, the proportion of vaccinated students was similar to the same age population in our country but it showed differences in the distribution of regions in Kahramanmaraş.

As a result according to our country conditions BCG vaccinating ratio is better in our city. Infection ratio and annual infection risk ratio have lower levels comparing to other regional studies of the country. According to these data we thought that there was taken important steps for struggling to tuberculosis but we also thought that to reach the annual infection risk ratio 0.1% (World Health Organization) aimed for the developed countries. We must much more take the tuberculosis control programs in our region.

Key Words: Tuberculin skin test, BCG, tuberculosis, prevalence

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (Tbc), geçmiş insanlık tarihi kadar eskilere dayanan ve binlerce yıldan bu yana insan sağlığını tehdit eden bir enfeksiyon hastalığıdır. İnsanlık, tarihin ilk çağlarından bu yana savaş verdiği bu hastalığa karşı halen kesin bir zafer kazanabilmiş değildir. Yirminci yüzyılın ortalarından itibaren hastalığın tedavisi ve kontrolü konusunda sağlanan başarılarla rağmen tüberküloz dünyada ve ülkemizde halen önemli bir sağlık problemi olma özelliğini korumaktadır. Geçmiş yıllarda tüberküloz büyük ölçüde gelişmekte olan ülkeleri ilgilendirirken son yıllarda gelişmiş ülkelerde de tüberkülozun artma eğilimine girmiş olması soruna yeni bir boyut kazandırmıştır.

Tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı gelişmekte olan ülkelerde özellikle çocuklarda giderek artan sıklıkta görülmektedir (1). Önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, tüm dünyada ve ülkemizde halen sorun olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre yılda sekiz milyon erişkin, 1.3 milyon çocuk (15 yaş altı) hastalığa yakalanmakta ve yaklaşık olarak 3 milyon erişkin ile 450000 çocuk hayatını kaybetmektedir (2,3).

Çocukluk yaş grubundaki tüberküloz bulaşıcılık açısından daha az önemli olmasına rağmen bu çocukların erişkin dönemlerinde reaktivasyon tüberkülozuna zemin hazırlaması bakımından daha önemlidir. Bu nedenle toplumdaki tüberküloz hastalarının belirlenmesi ve etkili biçimde tedavi edilmesi tüberkülozla savaşta en önemli kuraldır (4).

Tüberküloz enfeksiyonunun belirlenmesinde TDT önemli bir yer tutmaktadır (5). Özellikle enfeksiyon insidansının düşük olduğu, Bacille Calmette Guerin (BCG) uygulamasının rutin olmadığı ülkelerde, tanı ve risk gruplarının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir (6). Ülkemizde BCG aşısının rutin olarak uygulanması TDT'nin tanısal değerini düşürmekle birlikte, çocuk tüberkülozunun tanısında ya da indeks vakaların saptanmasında kullanılmaktadır (7).

TDT kişinin Tbc basili ile enfekte olup olmadığını gösterir fakat hastalık hakkında bilgi vermez. Hastalık tanısında dolaylı olarak yardımcı olur (8).

TDT temaslıların muayenesi ya da grupların taranmasında latent enfeksiyonu saptamak için en önemli araç olmayı sürdürmektedir (9). Ancak TDT test pozitifliğinin BCG'ye mi yoksa atipik mikobakterilere mi bağlı olduğunu gösterecek güvenilir bir test yoktur. TDT

reaksiyonu BCG skar sayısıyla orantılı olarak artmakta, ancak BCG aşısı üzerinden geçen süreyle ters orantılı olarak azalmaktadır (10).

Bu çalışmanın amacı; Kahramanmaraş il merkezindeki okullarda 7-17 çocuk yaş grubunda TDT pozitifliği prevalansını belirleyerek ülkemizde bu konuda yapılacak prevalans çalışmalarına kaynak oluşturmak, Kahramanmaraş ilinde çocuklarda tüberküloz görülme sıklığını ve BCG skar sayısının TDT üzerine etkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Bir dönem insidansının azalması ile eradikasyon ümidi doğan ancak son yirmi yıldır varlığı sürdürdüğü görülen Tbc infeksiyonu, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir (11). Zayıflatıcı, sakat bırakan, öldürme potansiyeli olan, diğer epidemik hastalıklardan farklı olarak infeksiyonun bulaşma siklusunu durduran aşı geliştirme çabalarına meydan okuyan bir hastalıktır (9). Önlenilebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına karşın, ülkemizde ve tüm dünyada sorun olmaya devam etmektedir (4). Türkiye tüberküloz infeksiyonu açısından orta riskli ülkeler grubunda yer almaktadır (12).

2.1.1 Tüberkülozun Tarihçesi

Tüberkülozun tarihçesi insanlık tarihi kadar eskidir. Eski Mısır medeniyetinde firavunlara ait mumyaların incelenmesinde M.Ö. 4000 yılındaki mumyalarda spinal tüberkülozun karakteristik bulgularına ve Cristoph Colomb'un Amerika kıtasını buluşundan evvelki devirlere ait Peru mumyalarında da primer akciğer tüberkülozunun kalsifikasyonlarına rastlanmıştır (13). Günümüzde de önemini kaybetmeyen bu hastalığa tarihi süreçte birçok isim verilmiştir. Yakaladığı insanı eriterek öldürdüğü için "Tüketim hastalığı", hastaları soldurarak yok ettiği için "Beyaz Ölüm" veya "Beyaz Veba" ve asırlar boyu birçok kişinin hayatını sonlandırdığı için de "Ölümün Kaptanı" adıyla bilinir. Romalılar bu hastalığa hırıltılı nefes alıp verme ve öksürükle balgam atma anlamında "Phtisis" adını koymuşlardır. Bizim dilimizde ise "İnce Hastalık" en çok kullanılan tanım olmuştur(14).

Hastalığın belirtileri ilk defa MÖ 460 yılında Hipokrat tarafından tanımlanmış fakat 19. yüzyıla kadar Tbc hakkında çok önemli gelişmeler kaydedilememiştir (15). Tbc üzerinde en değerli çalışmalar 1781–1826 yılları arasında yaşamış olan Laennec tarafından oskültasyon ve otopsi bulgularının ortaya konmasıyla yapılmıştır. Robert Koch'un 1882'de tüberküloz basilini bulması, bu hastalığın tanı ve tedavisinde yeni bir çığırın açılmasına neden olmuştur. Roentgen'in X ışınlarını 1895'te keşfiyle ve 1898'te Bouchard ve Beclere'nin bunu akciğer radyodiagnostiğine uygulamasıyla yine önemli bir adım atılmıştır. Pasteur Enstitüsünde Calmette ve Guerin isimli araştırmacılar tarafından 1906–1919 yılları arasında bovin tipi basilden elde edilen BCG aşısı bulunmuş ve ilk kez 1921 yılında uygulanmıştır. Waksman'ın 1941-43'de streptomisini bulmasının ardından 1953 yılında Para-amino salisilikasit (PAS), isoniazid ve 1969 yılında rifampisin keşifleriyle tüberküloz tedavisi, yeni ve etkili bir boyut

kazanmıştır. Bununla beraber tüberkülozda kemoterapi devrinin açılmasıyla beliren Tbc'un çok kısa bir sürede dünyanın her tarafında kontrol altına alınacağı ve ortadan kaldırılacağı konusundaki aşırı iyimser tutumların gerçekleşmediği zamanla görülmüştür (16,17).

2.1.2 Tüberküloz Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'(DSÖ)nün 1995 yılında yayınladığı Tbc epidemiyolojisi adlı raporun tahminine göre dünyada yaşayan her 3 insandan birisi Tbc basili ile infektidir (8). Tbc dünyada halen en yaygın olan ve ölüme en çok yol açan infeksiyon hastalığıdır (18). Bütün kıtalarda ve bütün ülkelerde Tbc vardır. DSÖ 2007 yılında açıkladığı Tbc kontrolü raporuna göre; dünyada halen 8.8 milyon yeni Tbc ve 3.9 milyon balgam yayan pozitif hasta bulunmaktadır. Ayrıca küresel Tbc insidansının yüzbinde 136, prevalansının ise yüzbinde 217 olduğu, her yıl 1,5 milyon Tbc'ye bağlı ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Tbc, dünyadaki bütün hastalıkların %2.5'ini ve önlenebilir ölümlerin %26'sını oluşturmaktadır (18,19).

DSÖ ilk kez bir infeksiyon hastalığı için 1993 yılında dünya çapında önlem alınması amacıyla "acil durum" ilan etmiş, idari mekanizmaların harekete geçirilmesi, duyarlılığın artırılması, kaynak oluşturma anlamında işbirliği ve koordinasyon içerisinde çalışmaya yönelik programlar oluşturmaya başlamış ve halen de bu çalışmalarını sürdürmektedir. DSÖ, 2000 yılı için bildirdiği "yayma pozitif hastaların en az %70'ine mikroskopi ile tanı koymak ve bunların en az %85'ini etkili şekilde tedavi etmek" hedefini 2005 yılı için genişletmiştir.

DSÖ, Tbc ile savaşta "doğrudan gözetimli tedavi stratejisini" (DGTS) esas almaktadır. 1991 yılında Tanzanya'da uygulanmaya başlayan DGTS, 1996 yılında "Tbc kontrol stratejisi Markası'na (DOTS: Directly observed treatment strategy) dönüşerek bugün 180 ülkede uygulanır hale gelmiştir. DOTS; tüberküloz hastasının sadece kişisel tedavisi ile ilgilenmez, epidemiyolojik verilerin dünya çapında izlenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla anlamlı ve standart hale getirilmiş veri toplama yöntemlerini de belirler. Hastalığın halk sağlığı açısından önemli boyutlarının yönetim odaklı politik ve teknik elementlerini birleştirir (20).

Çocuklardaki tüberküloz vakalarının % 59'u 5 yaş altı çocuk ve bebeklerdir (21). Günümüzde 170 ülkede BCG aşısı tüberküloz kontrol programlarında özellikle bebeklere rutin olarak uygulanmaktadır. Fakirlik, kalabalık evde yaşama, malnütrisyon, yetersiz tüberküloz kontrol programları, evsizlik ve temel sağlık hizmetlerine erişim zorluğu Tbc infeksiyonu için önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Kalabalık evlerde yaşayan çocuklar diğer çocuklara göre 5-6 kat daha fazla aktif tüberküloza yakalanma riskine sahiptirler (21-

23). Süt çocukları başta olmak üzere 4 yaş altı çocuklar, immün yetmezlik, lenfoma, diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalığı olan çocuklarda infeksiyonun hastalığa ilerlemesi daha sık görülen bir durumdur (24).

2.2.1.1 Dünyada durum

Dünyadaki Tbc insidansının 140/100.000, prevalansının ise 254/100.000 olduğu, her yıl 1.7 milyon tüberküloza bağlı ölüm olduğu tahmin edilmektedir (19). Tbc hastalarının yüzde 80'inin bulunduğu ülkeler, "yüksek vaka yükü olan ülkeler" olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde bu ülkelerin sayısı 22'dir. Hindistan, Çin, Endonezya, Nijerya ve Bangladeş en çok hastanın olduğu beş ülkedir (20).

Dünyada Tbc artışında beş önemli unsur sıralanmıştır: 1) Hükümetlerin hastalığı ihmal etmeleri sonucunda Tbc kontrol sistemleri kötüleşmiş ve hatta birçok yerde kaybolmuştur. 2) Kötü yönetilen ya da doğru yaklaşımların uygulanmadığı Tbc kontrol programları hastalığın artışı yanında ilaca dirençli tüberkülozun artışına yol açmıştır 3) Tbc ve HIV'nin birlikte olduğu hallerde, HIV'in endemik olduğu yerlerde Tbc patlayıcı artış yapmıştır. 4) Nüfus artışı Tbc vakalarının sayılarında artışa yol açmıştır. 5) Sanayileşmiş ülkelerde ise göçlerle gelen Tbc vakaları, o ülkelerde artış nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (8).

Rutin raporlarda ortaya konulamamasına rağmen 22 yüksek insidanslı ülkede tüm Tbc olguları içinde çocuk Tbc olgularının hesaplanan ortalama oranı %9.6'dır ve bu oran %2.7'den %25.3'e kadar değişmektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde ise bu oranın %2 ile %7 arasında olduğu bilinmektedir (25).

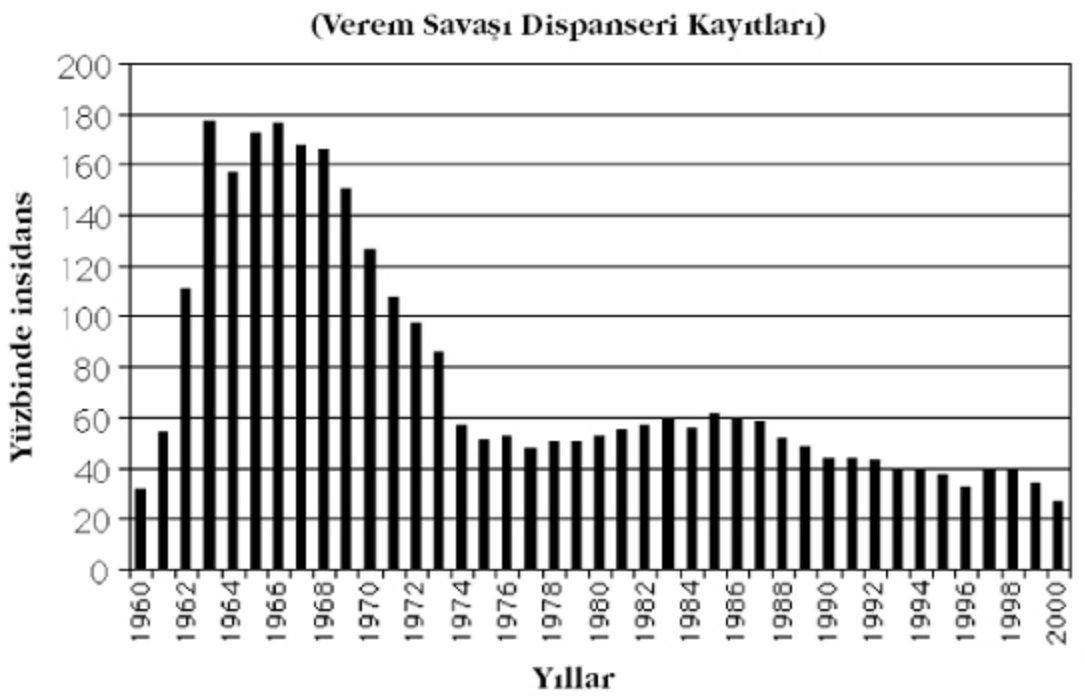
2.1.2.2 Türkiye'de durum

Türkiye'de yirminci yüzyılın başında ciddi bir epidemi yaşanmış ve Tbc ölümleri, bütün ölüm nedenleri içinde birinci sırada yer almıştır. Bu durum 1950'li yıllara kadar devam etmiş; 1945 yılında Tbc ölümleri yüzbinde 262, 1950 yılında yüzbinde 204 olarak saptanmıştır (8). Ülkemizde tüberkülozun durumu değerlendirildiğinde, hastalık insidansı açısından başarılı kontrol programı uygulamış ülkeler ile kötü programlar uygulamış ülkeler arasında bir konumumuzun olduğu görülmektedir (26, 27).

Türkiye'de 1950 sonrasında 1970–1975 yıllarına kadar yapılan Tbc mücadelesinden gerçekten çok iyi sonuçlar alındığını görmekteyiz. Yurt genelinde dağılmış Verem Savaş Dispanserleri, Göğüs Hastalıkları Hastaneleri, bölge laboratuvarları, mikrofilm taramaları,

BCG aşı kampanyaları Üniversite- Bakanlık-Dernekler arasındaki diyalog ile hastalık büyük ölçüde geriletilmiş ve 1950'lerde 1000'de 25 olan prevalans, 1975'te 1000'de 1'e düşürülmüştür (28). Ancak 1975–1980 arasında mücadele hızı azalmış, dispanser çalışmalarında organizasyon bozuklukları oluşmuş, BCG aşı kampanyaları eski gücünü yitirmiş ve tüberkülozun geriletilmesinde hedeflenen değerlere ulaşamamıştır (28).

Şekil 1. Türkiye'de verem savaşı dispanserlerinin kayıtları ile tüberküloz insidansının değişimi.



Ülkemizdeki Tbc hastalık insidansı, 2004 yılında Verem Savaş Dispanserlerine kayıtlı hastalara göre hesaplandığında yüzbinde 27'dir (8). Tüberküloz prevalansı %0.74 ile Güney Doğu Anadolu Bölgesinde en yüksektir (8, 29, 30).

Aylık raporlarda dispanserlerde tedavi edilen hastaların cinsiyete göre tasnifi yapılmadığından ülkemizdeki hastaların cinsiyet dağılımı bilinmemektedir. Cinsiyet dağılımı olmadığından ve yaş dağılımında 20 yıllık dilimler kullandığımız için ülkemiz verileri Avrupa Surveyans Çalışması ile DSÖ raporlarında yer almamaktadır (8)

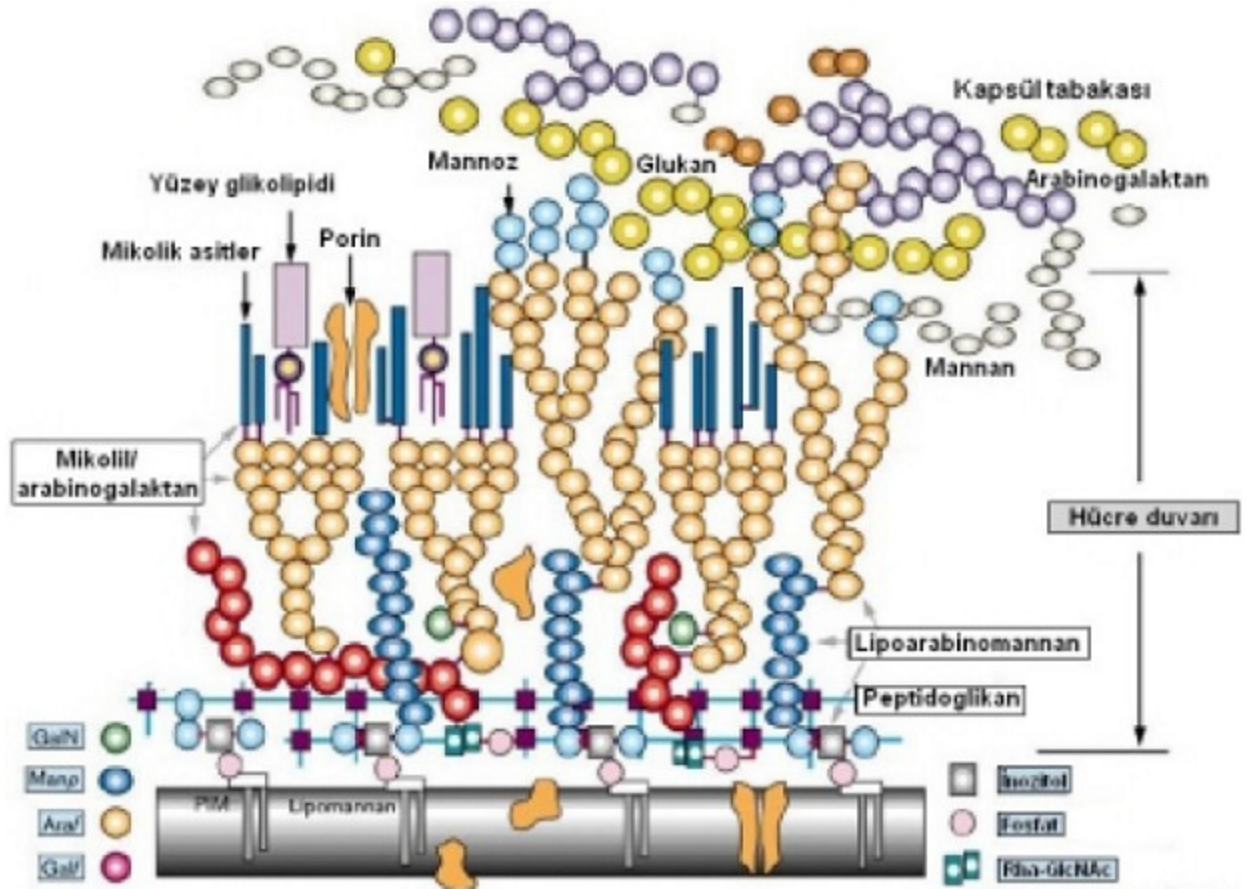
2.1.3 Bakteriyoloji

M. tuberculosis aerob, sporsuz, hareketsiz, kapsülsüz tipik olarak hafif kıvrık veya düzgün çomak şeklinde, 0.2–0.6 nm kalınlığında 1–10 nm uzunluğunda *in vivo* büyüme farklılıkları olan bir basildir (31).

Mycobacterium cinsi içinde yer alan *Mycobacterium tuberculosis* kompleks beş bakteri türü içerir. Bunlar; *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. canetti* dir. Son yıllarda özellikle AIDS'in ortaya çıkışıyla birlikte, diğer bazı mikobakteri türlerinin de (*M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. smegmatis* ve *M. avium complex*) klinik öneminin anlaşılması, ilginin bu türler üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur (32, 33).

İnsan *M. tuberculosis* için tek kaynaktır ve bu mikroorganizma insanlar arasında hastalık yapar. Mikobakteriler gram (+) ya da (-) olarak sınıflandırılmaz. Yüzde 95 etil alkol ve %3 hidroklorik asit (asit- alkol) mikobakteri hariç tüm bakterileri dekolorize eder. Dolayısı ile “aside dirençli basil” olarak adlandırılır. Bunun nedeni hücre duvarındaki lipid miktarının fazla olmasıdır. Lipid içeriği gram (+) bakterilerde %0,5, gram (-) bakterilerde %3 iken, mikobakterilerde %25'tir. Basiller Erlich-Ziehl-Nielsen (EZN) boyası ile boyanır ve mavi zemin üzerinde kırmızı renkte tek tek ya da gruplar halinde çizgiler oluşturmuş olarak görülür (17). *M. tuberculosis* bilinen bakteriler arasında en kompleks yapılı hücre duvarına sahiptir. Biyokimya çalışmaları bu mikobakterinin hücre duvarı iskeletinin 3 makro molekülden ibaret olduğunu göstermiştir. Bunlar peptidoglikan, arabinogalaktan ve mikolik asitlerdir. Mikobakteri hücre duvarı yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.

1) Mikoitler gibi yağlar hücre duvarı kuru ağırlığının %25'ini oluşturacak kadar fazladır ve mikobakterilerin hidrofobik olma özelliğinden sorumludurlar. Bir diğer hücre duvarı lipidi olan kord faktör, basillerin klinik örneklerde birbirlerine paralel yerleşmelerine neden olur ve virulan *Mycobacterium tuberculosis* suşları için tipiktir. 2) Polipeptidler ise hücre duvarı kuru ağırlığının %15'ini oluştururlar ve tüberkülozda hastanın hücre cevabının gelişmesine neden olurlar. Bu protein derivelerinin ekstraksiyonu ve pürifikasyonu ile elde edilen maddeler (PPD) deri testlerinde kullanılır. 3) Peptidoglikan tabakanın hemen dışında D-arabinoz ve D-galaktoz ile bağlı halde mikolik asit bulunur. Mikolik asit, mikobakteriyel hücre duvarının en önemli lipididir ve bakterinin aside dirençli boyanma özelliğinden sorumludur (34).



Şekil 2:Tüberküloz Basilinin hücre duvarı (123)

M. tuberculosis' in üremesi yavaş olup replikasyon süresi yaklaşık 15–20 saattir. Gözle görünür koloni büyümesi için geçen süre en az 3 hafta, standart kültür ortamlarında 4–6 haftadır. En uygun yumurtalı besi yerinde (Löwenstein –Jensen besi yeri) 33–39°C ısıda, pH 6,5- 6,8' de, % 5–10 CO₂' li ortamda çoğalırlar. *M. tuberculosis* olumsuz şartlara oldukça dayanıklı olup +4°C'de haftalarca, -70°C'de yıllarca canlılığını korur. Buna karşın +60°C'de ise 20 dakikada ölmektedir (35, 36).

Değişik mikobakterilerin ayırımı onların boyanma özelliklerine, biyokimyasal ve metabolik karakteristiklerine göre yapılır. Tüm mikobakteriler zorunlu aerobdur. *M.tuberculosis*'in katı ortamda üremesi 3–6 hafta sürmektedir. Bunu takip eden 2-4 hafta da ilaç duyarlılık testleri için gereklidir. Bazı özel mikobakteri türlerinin saptanması için bir grup biyokimya testlerine ihtiyaç vardır (37).

Günümüzde laboratuvar metodlarının gelişmesi ve otomatik radyometrik metodlar ile mikobakteriler için çok daha hızlı kültür, tanımlama ve ilaç duyarlılık testlerine imkan sağlanmıştır (37). Radyometrik yöntemlerden olan BACTEC’de kontamine olmayan, konsantre örnekler substrat olarak karbon 14 ile işaretli palmitik asit içeren bir şişe vasat ortamına ekilir. Mikobakterilerin işaretlenmiş asiti metabolize etmesi ile karbondioksit-14 radyoaktivitesinin ölçümünün mümkün olduğu şişede toplanır. Uygun dilüsyonda antitüberküloz ilaçların eklenmesi ile ilaç duyarlılığının araştırılması mümkün olur. Bu yöntemle ilaç duyarlılık testlerinin yapılması 1-3 haftaya kadar kısalabilir. Yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) kullanılarak izole mikroorganizmanın hızlı olarak, genellikle 24 saat içinde saptanması mümkündür (37).

2.1.4 Bulaşma

M.tuberculosis’in kişiden kişiye geçmesi hasta kişinin öksürük, hapşırık, gülme, şarkı söyleme, hatta derin nefesi ile damlacık çekirdeklerinin havaya karışması ile olur (38). Bu damlacık çekirdekleri infekte kişi bu ortamdan ayrıldıktan sonra bile, saatler boyunca havada asılı kalabilmektedir. Havalandırmanın yetersizliği gibi bazı çevre faktörleri bulaşmayı artırır. Hava yolu ile bulaşmada 1-3 canlı Tbc basili içeren ve birkaç saat havada asılı halde kalabilen, 1-5 mikron büyüklüğünde damlacık çekirdekleri önemli rol oynar. Çapı daha büyük olan partiküller, havada uzun süre asılı kalamayacağı ve inhale edilse bile alveollere ulaşamayacağı için bulaşmada etkili değildir (37-39).

Nadiren bulaşma idrar, deriye açılan boşluklardan pürülan drenaj gibi infekte vücut sıvıları ile direkt temas sonucu da görülebilir. Akciğer ve karaciğer transplantasyonu sonucu gelişen tüberküloz vakaları da rapor edilmiştir (37).

Kaynak vakanın konuşma ile 0-210, öksürme ile 0-3500, hapşırma ile 4500-1000000 partikül oluşturduğu saptanmıştır. Bir kez öksürme ile oluşturulan partikül miktarı, ortalama 5 dakika konuşma ile oluşturulan miktara eşittir. Ayrıca bu fonksiyonların sayısı arttıkça bulaşma ihtimali de artmaktadır (38).

Gastrointestinal bulaşma çiğ süt içildiğinde söz konusudur (40). Bu durumda etken M.bovis’tir, vücuda bademcikler ve ağız mukozası yoluyla girer. İntrauterin bulaşma çok nadir bir durumdur, ancak annede plasentayı da ilgilendiren yaygın Tbc hastalığında görülebilir (40).

Nadiren lenfatik ve hematojen bulaşma, kontamine aletlerin taşıyıcı olduğu bulaş yolu ile, bakterinin direkt inokülasyonu ve lokal bulaşma olduğu gösterilmiştir (38). Tbc hastalığında en bulaştırıcı olan kaynak, ARB pozitif olan akciğer ve larenks tüberkülozlu vakalardır (38). Bu vakalarda tüberküloz bulaşmasını etkileyen bazı faktörler olduğu belirtilmiştir. Kaynak vaka, çevre faktörleri, karşılaşma süresi ve yoğunluğu ile tüberküloz basilinin ve hedef kişinin özellikleri bazı önemli faktörler arasındadır (Tablo1) (38).

Tbc basili akciğer tüberkülozu olan çocukların endobronşiyal salgılarında erişkinlere göre daha seyrek ve çocuklarda etkin öksürme genellikle daha zayıftır (37). Tüberkülozlu çocuklar öksürse bile nadiren balgam çıkartabilirler ve infeksiyöz partiküllerin havada asılı kalması için gerekli kuvvette öksürük oluşturabilme güçleri yoktur (37). Tüberkülozlu çocuklar ailelerini veya kendisine bakan bakıcıları ya da hastanedeki sağlık personelinin enfekte edemezler. Eğer çocuk hastanelerinde tüberkülozun bulaştığı saptanmışsa, bunun kaynağının kesin olarak tanı konulmamış bir akciğer tüberkülozlu erişkin olduğu düşünülmelidir (37).

Primer pulmoner Tbc'lu 12 yaş altındaki hastalar akciğer lezyonları küçük olduğundan, öksürük olmadığı veya çok hafif olduğu ve hemen hiç basil çıkartmadıkları için bu hastaların genelde bulaştırıcı olmadığı kabul edilmektedir (24).

Tablo 1: Tüberküloz'un bulaşmasını etkileyen faktörler

1- KAYNAK VAKANIN ÖZELLİKLERİ *ARB (+) çıkarılan balgam miktarı *Tüberküloz hastalığının klinik şekli *Aerosol oluşturma durumu (öksürük, hapşırma, konuşma vb.) *Tüberküloz basili taşıyan vakanın tedavi alıp almadığı
2-KARŞILAŞMA SÜRESİ VE BASİL YOĞUNLUĞU
3-MİKROORGANİZMANIN ÖZELLİKLERİ
4- ÇEVRE FAKTÖRLERİ
5-RİSK ALTINDAKİ KİŞİNİN ÖZELLİKLERİ *Daha önce Tbc geçirip geçirmediği *Risk artıran faktörlerin varlığı (HIV pozitifliği, Silikozis, Steroid kullanımı, DM, v.s) *BCG aşısının olup olmadığı

Çocuklarda Tbc vakalarının çoğu bir yaşından küçük süt çocuklarıdır (11). Bu çocukların infeksiyon rezervuarı, hastalığı yeni kazanmış veya yeniden aktive olmuş hastalığı olan erişkinlerdir (11). Çocuklar yaygınlaşmış hastalığa karşı özellikle hassastırlar. Beş yaşından küçük infekte çocuklarda menenjit veya milier Tbc gelişme riski %4'tür (11). Kaynak vakanın kültür ve yayma durumuna bakılmaksızın uygulanan Tbc tedavisi ile bulaştırıcılığı azalır. Doğru ve etkili bir tedavi başlandıktan sonra vakaların bulaştırıcılıkları pratik olarak 2–3 haftada sona erer (38).

Tablo 2: Tbc hastalarının öksürük sayısına göre aynı evde yaşayan yakın temaslı 0–14 yaş grubu çocukları infekte etme prevalansı (38).

Hastaların Öksürük sayısı Sayı/gün	Yakın Temaslılarda İnfeksiyon Durumu (%)
12 kez	25.5
12–47 kez	31.8
48'den fazla	43.9

2.1.5 İmmünopatogeneze

Alveollere ulaşan *M. tuberculosis* basilleri, başlangıçta yok edilebilir, basillere karşı kazanılan immün cevapla infeksiyon kontrol altına alınabilir ya da primer infeksiyonu takiben basiller çoğalarak primer tüberküloz oluşturabilir. Primer infeksiyon sırasında dormant (sessiz) hale geçen basiller, yıllar sonra çoğalmaya başlayabilir ve reaktivasyonla sekonder tüberküloza neden olabilirler. Primer infeksiyon, bir latent dönemden sonra (yıllar veya onlarca yıl) her hangi bir yaşta aktifleşebilmekte ve en sık akciğerin üst bölgelerinde olmak üzere diğer organlarda sekonder tüberküloza neden olabilmektedir(41, 42). Basilin virulansı ve konağın genetik yatkınlığı, infeksiyonun patogenezinde rol oynamaktadır. Basilin vücuda girmesiyle başlayan infeksiyon oluşumu şu evreleri geçirmektedir (41–43).

Evre 1: Başlangıç Evresi (Birinci Hafta)

İnhale edilen damlacık çekirdeğindeki basiller konağın alveollerinde depolanır. Hastalığın oluşabilmesi için 5-200 kadar basilin alınması yeterlidir (34, 43). Respiratuar bronşiol ve alveollere ulaşan basiller alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir ve fagositlerin migrasyonu ile alveol boşluklarından uzaklaştırılır (41). Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen basilin virulans özelliklerine ve alveoler makrofajların mikrop öldürme gücüne bağlı olarak basiller sindirilir veya zayıf alveoler makrofajlarda basiller çoğalarak infeksiyonu başlatır. Genetik bozukluk ve konağın immün yetersizlikleri mikobakteriyel infeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır (42).

Evre 2: Simbiyosis ve logaritmik çoğalma (2-3. Hafta)

Fagosite edilen basiller yok edilemezse çoğalmaya başlar, makrofajı parçalar, nonspesifik bir alveolit oluşturur ve sekrete edilen kemotaktik faktörlerin etkisi ile dolaşımdaki inaktif makrofajların lezyon bölgesine gelmesine neden olur. Basilin ilk yerleştiği odağa “primer odak” adı verilir. Basil inaktif makrofajların içindeki stoplazmik vakuoller içinde çoğalır. Bu dönemde ne konakçı basile, ne de basil konakçıya zarar verir. Basil yüklü makrofajlar lenfatiklerle bölgesel lenf nodlarına taşınır ve burada kontrol altına alınamazlarsa lenfohematojen yol ile tüm vücuda yayılarak çoğalmaya devam ederler (41).

Evre 3: Kazeöz odak oluşumu ve immünolojik kontrol (3-9 Hafta)

Üçüncü evre hücre aracılı immün cevap ve geç tip aşırı duyarlılığın geliştiği evredir. Makrofajlar interlökin (IL) sentez edip salgılamaya başlamışlardır. IL, Tbc immünesinde belirleyici olan T-lenfositlerin aktivasyonunda rol oynamaktadır. T-lenfositleri tbc basilinin antijeni ile karşılaştığı andan itibaren IL-2 salgılayarak CD4 hücrelerinin çoğalmalarını sağlar. CD4 alt grubu CD4 Th1 hücreler immünitede rol oynarlar, interfeon- γ salgılayarak makrofajı aktive eder. Aktive makrofaj ve lenfositlerden salgılanan sitokinler hücreler immün cevabın gelişmesini sağlar. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), IL-6, IL-8, IL-12'nin etkisiyle granülom gelişir. “Tüberkül” denilen spesifik bir lezyon oluşur. Bu lezyonun oluşturulma amacının basilleri sınırlamak, çoğalma ve yayılmalarını önlemek olduğu kabul edilmektedir. Bu sürecin sonunda hücreler immünite ve geç tip aşırı duyarlılık gelişmiştir (41).

Mikobakteri antijenine özgül immün cevap gelişimi T hücreleri, makrofajlar ve antijen sunan dendritik hücreler arasındaki etkileşime bağlıdır (44). Dendritik hücreler T hücrelerine antijen sunan en etkili hücreler olduğu için primer cevap oluşumunda etkili rol oynadığına inanılmaktadır. Mikobakteri infeksiyonunun tanısında kullanılan gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu, CD4 T hücrelerine bağlı gelişir. Ayrıca CD8 T hücreleri de infeksiyon kontrolüne katkıda bulunur(44). CD8 hücrelerinin eksikliğinin bakterilerin üremesini artırdığı gösterilmiştir (44).

INF- γ ; mikobakteriyel infeksiyon kontrolünde anahtar rolü oynamaktadır (44). Makrofajların sitolitik etkilerini yükseltir. Hücrelerde reaktif oksijen ara ürünleri, nitrik oksit yapımını artırmaktadır. NK hücrelerin sitolitik aktivitesini artırır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda INF- γ reseptör mutasyonlarının BCG aşısına, atipik mikobakterilere ve salmonella infeksiyonlarına karşı yetersiz immün cevaba neden olduğu da gösterilmiştir (44).

Gelişen geç tip aşırı duyarlılık cevabı basillerin logaritmik çoğalmasını durdurur ve oluşan granülomların merkezinde kazeöz nekroz odaklarının gelişmesine yol açar. Bu odaklarda basiller canlılıklarını sürdürebilir, fakat uygun olmayan ortam şartları nedeniyle artık çoğalamazlar. Kazeöz dokulardaki basillerin bir kısmı ölür, bir kısmı dormant halde kalırlar. Basil çoğalmasının önlenmiş olmasının bedeli doku hasarı olmuştur. Basilin akciğerlerde ilk yerleştiği orta-alt akciğer zonlarındaki primer lezyon Ghon odağı, hiler ve paratrakeal lenfatiklerle birlikte “primer kompleksi” oluşturur. Bu evrede basil çoğalması durdurulur ya da basiller öldürülür, akciğer ve akciğer dışı dokularda lezyonlar sınırlandırılır. Bu dönemde gelişen geç aşırı duyarlılık sonucunda Tüberkülin Deri Testi artık ömür boyu pozitif cevap verecektir (9, 42, 43).

Evre 4: Hücresel immün cevap ile gecikmiş tip aşırı duyarlılık arasında etkileşim evresi

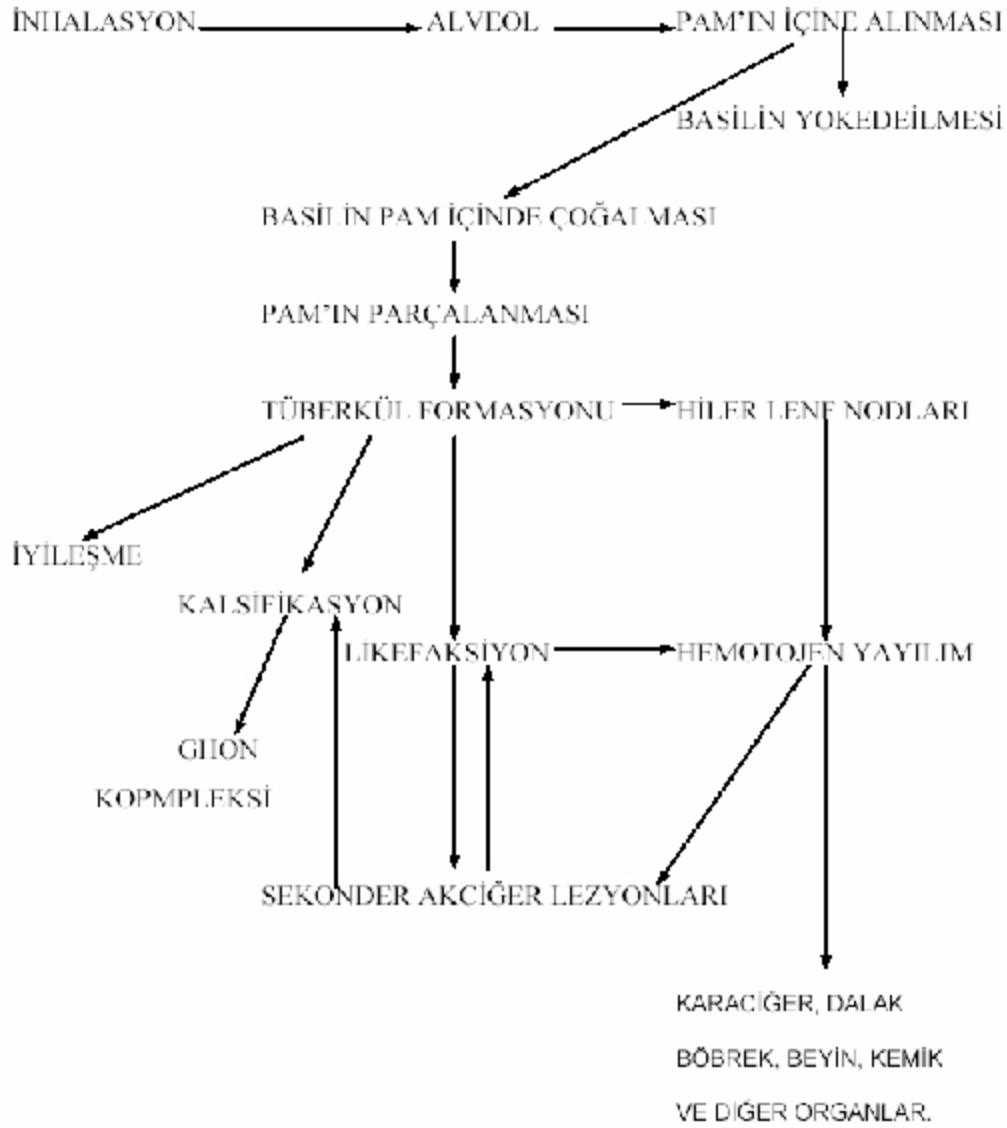
Granülomlarda kazeöz odağın etrafında toplanan aktif makrofajlar, kazeöz odaklardan kaçan basilleri fagosite ederek hızla sindirirler. Aktif makrofajların yakaladığı basiller çoğalmayı sürdürürse, gecikmiş tip aşırı duyarlılık cevabı tekrarlanarak doku harabiyeti artar (42). Eğer kazeöz odak erimezse, hücresel immün cevap tarafından primer infeksiyonun ilerlemesi durdurulur. Akciğer ve lenfo-hematojen yolla vücudun diğer bölgelerine ulaşan basillerin oluşturdukları küçük kazeöz odaklar makrofajlar tarafından temizlenir. Büyük kazeöz odaklar ise bir fibröz kapsülle çevrilerek izole edilir (tüberküloza) (42).

İmmün sistemi baskılanmış kişilerde ise oluşan kazeöz odaklardan kaçan basiller, inaktif veya düşük aktivitedeki makrofajlar tarafından fagosite edilir, fakat sindirilemezler. Bu makrofajların basil çoğalmasını durdurabilmesi için, gecikmiş tip aşırı duyarlılık cevabı tekrarlanması gerekir. Bu cevap tekrarlandıkça kazeöz nekrozlar genişler ve primer Tbc oluşur. Lenfo-hematojen yolla basiller akciğerden vücudun diğer kısımlarına yayılır ve pulmoner ven duvarında oluşan kazeöz odağın açılması ile miliyer ve dissemine Tbc gelişir (42).

Evre 5: Kavite oluşum evresi

Hücrel immün cevap yoluyla primer tüberkülozu kontrol edemeyen kişilerde, primer Tbc endojen reaktivasyonla veya ekzojen reinfeksiyonla ilerleyerek yıllar sonra gelişen kaviter lezyonlar oluşur (sekonder Tbc). Primer tüberkülozun ilerlemesi makrofajlardan salınan hidrolitik enzimlerin protein ve lipitleri hidrolize etmesi ile granülom ortasındaki “kazeumun” erimesi, likefaksiyon ve kavitasyon ile sonuçlanır. Basiller, hücre dışında erimiş materyal içinde çoğalarak eriyikle birlikte akciğerin diğer bölgelerine yayılırlar. Kazeöz lezyonların çoğu sonunda kalsifiye olur ve genellikle kalsifikasyonun oluşması için en az 6 aya ihtiyaç vardır. Başlangıç infeksiyonu erişkinlerde en sık subplevral bölgede yerleşir ve %70-85 oranında tek odaktan başlar. Ancak çocuklarda çok sayıda odak olması daha sıktır (37, 42). (Pulmoner tbc patogenezi Şekil:3’ de şematize edilmiştir).

Mikobakteriyel infeksiyon kontrolünde önemi olan immün sistem elemanlarının çoğu yetişkin ve çocuklarda farklılıklar gösterir (44). Genetik faktörler gibi diğer faktörlere ek olarak, hem nitelik hem de nicelik olarak bu farklılıklar çocuklarda infeksiyon hastalığının daha kolay ilerlemesine ve daha ağır seyrine katkıda bulunur. Yenidoğan ve küçük çocuklarda primer akciğer savunması yetişkinlere göre daha zayıftır (44). Periferik alveoler makrofajların (PAM) antimikrobiyal aktivitesi ve monositlerin kemotaksis yetenekleri daha azdır (44). Monosit kemotaksisi yetişkin seviyesine 6-10 yaşlarında ulaşır. İnfeksiyon kontrolünde yardımcı olan monosit ve makrofajlardan sitokin üretimi de azdır. Ayrıca bebeklerde dendritik hücrelerin uyarılmış T hücrelerine antijen sunma yeteneği azdır ve 1 yaşına kadar yetişkin seviyeye ulaşamaz. T hücre ilişkili konak cevabının etkinliği hayatın 4-8. haftasında gelişmeye başlar ve yetişkindeki seviyeye 1-2 yaşta ulaşır (44).



Şekil 3: Pulmoner tüberküloz patogenezi (44).

ÇOCUKLAR'DA TÜBERKÜLOZ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Çocuklardaki Tbc infeksiyonunun birinci derecede kaynağının erişkinler oldu kabul edilmektedir. Çoğunlukla evdeki bir akraba, bazen de bir bakıcı, komşu, öğretmen ya da yuva personeli gibi çocukla yakın teması olan tüberkülozlu kişi basil saçarak bulaşmaya neden olabilir. Bu kişilerin bir kısmında hastalığın varlığı bilinir; ancak genellikle bulaşma kaynağı olan kişiyi bulmak hasta çocuğun ailesinin taranması sonucu mümkün olabilmektedir. Bulaşma sıklıkla solunum yoluyla, damlacık infeksiyonu şeklinde olmaktadır. Balgamla basil çıkaran, üst loblarda yaygın infiltrasyonu ya da akciğer kavitesi olan erişkinler

bulaştırıcıdır. Tüberkülozlu çocuklardan çevreye bulaşma ise nadiren mümkündür. Erişkinlerin önemli bir kısmı tedaviye başladıktan sonra iki hafta içerisinde bulaştırıcılığını kaybederler (45).

Tüberküloz basili ile infekte olan kişilerin %3-10'nunda bir-iki yıl içinde tüberküloz gelişir (41). Tüberküloz hastalarının TDT pozitif, tedavi edilmemiş, ev temaslarında yapılan bir çalışmada ilk yılda hastalık oranı yüzde 1220, bunu takip eden iki yılda yüzde 310 olarak bulunmuştur. İnfantlarda oranın belirgin, adolesan ve genç erişkinlerde rölatif olarak arttığı belirlenmiştir (41).

Tbc riskini arttıran en önemli faktör HIV pozitifliğidir (41). HIV(+) olan çocuklarda Tbc infeksiyonunun hastalığa dönüşme riski artar. Çocukluk çağındaki Tbc ile ilgili yapılmış birkaç çalışmada toplumda HIV ile infekte erişkinlerin arttığı dönemler ile çocuklardaki Tbc vakalarının arttığı dönemlerin eş zamanlı olduğu gösterilmiştir (37). Tüberkülozlu tüm çocuklarda HIV için serolojik testler yapılmalıdır. Bunun nedeni iki infeksiyonun epidemiyolojik olarak bağlantısının olması ve HIV ile infekte kişilerde Tbc tedavisinin daha uzun yapılmasının tavsiye edilmesidir (37).

Çocuklarda tüberkülozun ortaya çıkmasında beslenme yetersizliği, sosyoekonomik seviyenin düşük olması, kızamık, su çiçeği gibi viral ya da boğmaca gibi bakteriyel infeksiyonlar, steroid kullanımı, ruhsal ve fiziksel travmalar ve 0-5 yaş arasında olmak risk faktörleri olarak kabul edilir. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber diyabet ve üremide de hastalığın riski artmaktadır. Tüberküloza karşı genetik predispozisyon olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Topluma dayalı çalışmalarda Tbc ile bazı HLA-allel'leri arasında ilişki bulunmuştur (41). Doğal dirençle ilgili makrofaj proteini (NRAMP1) ve vitamin D reseptörü genlerindeki polimorfizmin Tbc riskini arttırdığı tespit edilmiştir (9, 41, 44, 46-48).

2.1.6 ÇOCUKLARDA TÜBERKÜLOZUN KLİNİK TABLOLARI

Çocukluk çağı tüberkülozu; intratorakal ve ekstratorakal tüberküloz formları olmak üzere iki ana başlık altında sınıflandırılmaktadır (45). Çocuklarda sıklıkla intratorakal akciğer tüberkülozu görülmekle beraber hastalığa bağlı morbiditede ekstratorasik Tbc'da eşit derecede önem taşımaktadır (49).

BAŞLICA KLİNİK TABLOLAR

2.1.6.1 İNTRATORAKAL TÜBERKÜLOZ FORMLARI

Primer akciğer tüberkülozu

Çocuklarda hastalığın en sık (%75) görülen formudur (45). Klinik bulgular çok silik olabilir ve genellikle farkına varılamaz. Klinik belirtiler inkübasyon döneminin sonuna doğru geç aşırı duyarlılığın ortaya çıkması ile belirginleşir, ancak bunlar çoğunlukla nonspesifik ve hafif belirtilerdir. Çoğu kez sadece tüberkülin testinin negatiften pozitif dönüşmesiyle tanınabilir(45).

En sık görülen belirti ateştir ve sıklıkla subfebrildir, seyrek olarak 39-40 °C dereceye yükselen bir seyir gösterebilir. Genellikle 2-3 hafta kadar sürer. İştahsızlık, yorgunluk, oyuna isteksizlik, tartı alımında yavaşlama ya da kilo kaybı, öksürük gibi spesifik olmayan belirtiler tabloya eklenebilir. Süt çocuklarında splenomegali sıktır. Üst solunum yolu infeksiyonu belirtileri ve ishaller de görülebilir. Hastalığın fizik muayene bulguları başlangıç yaşına göre farklı olma eğilimindedir. Küçük çocuklar ve adölesanlar daha belirgin semptom ve bulgular gösterirken; okul çağındaki çocuklar hastalığı klinik olarak daha sessiz geçirirler (37,45,49).

Göğüste lenfatik drenajın daha ağırlıklı olarak soldan sağa olması nedeniyle sağ üst paratrakeal alandaki nodlar çok daha fazla etkilenir (37). Çocuklarda çoğunlukla akciğer grafisinde büyümüş mediastinel lenf nodu dikkati çekerken, primer parenkimal lezyon sık görülmez (37,44). Primer infeksiyon sırasında gelişen klinik belirti ve bulguların önemli bir kısmı büyümüş lenf bezlerinin yaptıkları bası sonucunda ortaya çıkar. Büyümüş lenf bezi bronşa bası yaparak atelektaziye neden olabilir; ya da parsiyel bir obstrüksiyon sonucunda segmental aşırı havalanmaya yol açabilir. Özellikle 2 yaşından küçüklerde hiler lenf bezelerinin bronş duvarında harabiyet yapması ve lümenin kazeöz materyalle tıkanması ya da lenf bezi basısı sonucu epitüberküloz da denen kollaps-konsolidasyon tablosu ortaya çıkabilir. Bronşa boşalan kazeöz materyalin fazla olması durumunda bazen çocuklar asfiksi ile kaybedilebilir (45).

Fizik muayene bulgular sıklıkla bir plöriti düşündürse de genellikle torasentezle sıvı alınmaz. Bazen belirtiler son derecede az iken röntgende geniş bir bölgenin tutulduğu görülebilir. Böyle bir lezyonun oluşması için genellikle 3-6 aylık bir zamana ihtiyaç vardır (45). Büyümüş lenf bezinin neden olduğu diğer belirti ve komplikasyonlar peritrakeal adenopatilerin basısıyla oluşan stridor, bitonal (çatallı) öksürük ve subkarinal bezelerin basısıyla gelişen yutma güçlüğüdür (45, 48).

Progressif akciğer tüberkülozu

Primer odağın hızla genişlediği ve yaygın kazeifikasyon nekrozunun olduğu bu form primer akciğer Tbc'nun ağır bir komplikasyonudur. Bu nekroz odağında bol miktarda basil bulunur ve böyle çocuklar çevre için bulaştırıcıdır. Tbc basili lobun diğer kısımlarına ve akciğerin tamamına yayılabilir. Çok nadir olarak büyüyen primer odak plevral kaviteye açılarak pnömotoraks veya bronkoplevral fistül oluşturarak perikardiyal alana ve mediastinuma açılabilir (37,45).

Nadiren büyümüş bir lenf düğümü subklavian vene baskı yaparak el ve kolda ödeme yol açabilir ya da bölgesel arterlerin içine boşalabilir. Hastanın kliniği oldukça kötü olup persistan ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, öksürük, balgam çıkarma, takipne, dispne ve akciğerlerde dinleme bulguları vardır. Primer pulmoner Tbc'da bu formun gelişmesini önlemek için antitüberküloz tedavinin erken başlatılması önerilmektedir (37, 44, 45).

Kronik (reaktivasyon) akciğer tüberkülozu

Toraks içi Tbc'un çocuklardaki nadir bir formu da kronik akciğer tüberkülozudur. Sosyoekonomik seviyesi geri kalmış aile çocukları ve özellikle kızlar teşhisinde gecikme olan vakalar arasında daha sık görülür. Klinik bulguları; nedeni iyi açıklanamayan ateş, göğüs ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, prodüktif öksürük, hemoptizi ve gece terlemeleridir. Bununla birlikte klinik ve fizik muayene bulguları bazen son derece sili de olabilir. Radyolojik görünüm erişkinlerin görüntüsüne benzer; daha çok üst lobları tutan bir infiltrasyon ve kavite oluşumu görülebilir (21, 37).

Plevra tüberkülozu

Tüberküloza bağlı plevra effüzyonları sıklıkla basillerin subplevral bir odaktan plevraya yayılmasıyla ortaya çıkar (45). Effüzyon sıklıkla lokalize ve tek taraflıdır; ancak vakaların %5'inde iki taraflı da olabilir. Plevra tüberkülozu daha çok 5 yaşından sonra görülür, 2 yaşından önce nadirdir. İlk infeksiyondan 3–6 ay sonra ortaya çıkar. (45).

Ateş, göğüs ağrısı, kuru bir öksürük ve bazen de solunum sıkıntısı ile belirti verir (37). Bununla birlikte çocuğun genel durumu diğer akut bakteriyel infeksiyonlara göre daha iyidir ve sıklıkla hasta daha uzun süreli bir hikâye verir. Fizik muayenede; perküsyonla matite alınması ve o tarafta solunum seslerinin alınamaması, akciğer grafisinde mediasteni karşı tarafa iten bir yoğunluk artışının olması intraplevral sıvıyı düşündürür (48). Torasentezle

idrara benzer renkte (serofibrinöz), eksüda niteliğinde, glukozu düşük ve lenfositler içeren bir sıvı alınır. Tedaviye en çabuk cevap alınan Tbc formu olduğu kabul edilmektedir (37,48).

Miliyer tüberküloz

Primer infeksiyondan 2–6 ay sonra, bol miktarda basilin hematojen yoldan yayılması ile miliyer Tbc gelişir. Bu yayılım sırasında Tbc menenjit ya da başka organlarda Tbc odakları ortaya çıkabilir. Miliyer Tbc daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda görülür (45). Belirtiler bazen anidir ve çocuğun genel durumu hızla kötüleşebilir. İlk belirtiler halsizlik, iştahsızlık ve hafif ateştir; alveoler tıkanıklık gelişirse dispne, wheezing ve siyanoz da ortaya çıkar. Dinlemekle akciğerler normal olabileceği gibi yaygın yaş raller de duyulabilir. Hepatosplenomegali, lenfadenopati, göz dibinde koroid tüberküller, akciğer grafisinde “kar yağdı görünümü” de denen yaygın ince granüler bir infiltrasyon vardır (48). Miliyer Tbc pnömotoraksa yol açabilir. Beraberinde menenjit de olabileceği akılda tutulmalıdır. Tüberkülin testi negatif bulunabilir. Tek spesifik fizik bulgu retina koroidinde lokalize granülomdur. Bu koroid tüberküller, miliyer Tbc’lu çocukların %90’ında görülür, yetişkinlerde ise nadirdir (50–52). Tedavi edilmezse mortalitesi %100 olup ölüm genellikle Tbc menenjit nedeniyledir (44).

Perikard tüberkülozu

Çocuklarda tedavi edilmemiş Tbc vakalarının %0.4’ünü oluşturur (45). Perikarda yayılma ya direkt invazyonla ya da subkarinal lenf bezlerinden lenfatik drenajla olur (45). Perikardın visseral ve pariyetal yaprakları arasında hemorajik sıvı toplanması ve granülasyon dokusu oluşumu ile sonlanır. Hafif ateş, halsizlik, iştahsızlık ve nadiren de göğüs ağrısı olabilir. Tanıda rutin Tbc tetkiklerinin yanısıra ekokardiografi ve perikard ponksiyonu yardımcı olur (37, 45).

Tablo 3:Başlıca İntratorakal Tüberküloz Formları

1) Primer akciğer tüberkülozu
2) Progressif akciğer tüberkülozu
3) Kronik (reaktivasyon)akciğer tüberkülozu
4) Plevra tüberkülozu
5) Miliyer tüberküloz
6) Perikard tüberkülozu

2.1.6.2 EKSTRATORAKAL TÜBERKÜLOZ FORMLARI

Lenf bezi tüberkülozu

Tbc lenfadenit “ scrofula” olarak da isimlendirilir ve çocuklarda akciğer dışı Tbc’un en sık nedenidir (45). Eskiden scrofula sıklıkla M.bovis içeren pastörize edilmemiş süt ürünlerinin içilmesine bağlı olarak gelişirdi. Günümüzde ise vakaların çoğu M.tuberculosis ile başlangıç infeksiyonundan 6–9 ay sonra görülmektedir. Çoğunlukla servikal, submandibular, supraklavikular, preaurikular ve submental lenfoid doku tutulur. Lenf bezleri orta sertlikte ve ağrısız olarak büyürler, altlarındaki dokuya ya da birbirlerine yapışabilirler ve bazen de fistülleşerek dışarı akarlar (37, 48, 53).

Primer batın tüberkülozu

Abdominal Tbc daha çok M. bovis’in sütle bulaşması sonucunda ortaya çıkar (45). Primer lezyon ileumdadır ve hiçbir belirti vermez. Mezenter lenf bezleri büyür. Genellikle tesadüfen kalsifiye lenf bezlerinin röntgende görülmesiyle ya da batın ameliyatları sırasında farkedilir. Büyük lenf bezleri karın ağrısı ya da basıya bağlı birtakım belirtilere neden olabilir. Büyük paketler yapan lenf bezleri muayene ile palpe edilebilirler. Primer batın Tbc’unun yanısıra lenfohematojen yolla basillerin abdomene yayılması da mümkündür (45).

Böbrek tüberkülozu

Çocuklarda oldukça nadirdir ve belirtiler genellikle primer infeksiyondan 4–5 yıl sonra görülür (45). Ancak Tbc basili miliyer Tbc’lu birçok vakada ve akciğer Tbc’lu çocukların bazılarında idrarda saptanır. Basiller hematojen yolla yayılarak böbreklere ulaşırlar. Lezyonlar genellikle iki taraflıdır ama tek taraflı da olabilirler. Yakınmalar başlangıçta siliktir, giderek karın ağrısı disüri ve hematüri ortaya çıkabilir. Steril piyüri ve nedeni açıklanamayan hematürilerde böbrek Tbc’u akla gelmeli ve aranmalıdır. Böbrek Tbc’lu hastaların idrarları yüksek oranda infeksiyöz olabilir ve bu çocuklar idrarları steril olana kadar izole edilmelidir (37, 45, 53).

Deri tüberkülozu

Primer odaktan hastalığın hematojen yolla yayılmasıyla veya Tbc basiline karşı aşırı hassasiyet sonucu ortaya çıkar ve çocuklarda nadirdir (37). Başlangıç deri lezyonu çoğunlukla

ağrısız bir nodül ve bazen satellit lezyonlardan oluşur (45). Başlangıçtan 3–8 hafta kadar sonra bölgesel lenf bezlerinde ağrısız bir şişme görülür ve bunlar deriye fistülleşerek “scrofuloderma” denen tabloya neden olurlar. Vakaların yaklaşık %10’unda eritema nodosum gelişir. Tedavisiz lezyonlar 12 ay içerisinde skarlaşarak iyileşir, ancak bazen reaktivasyon yada “lupus vulgaris” denen kronik ilerleyici bir forma dönüşebilirler. Lupus vulgaris yüzdeki kronik, yavaş gelişim gösteren ve nadir görülen Tbc formudur (37, 45).

Kemik-eklem tüberkülozu

Primer infeksiyon sırasında basillerin lenfohematojen yolla yayılımı sonucunda ya da komşu bölgesel lenf bezlerinden doğrudan kemiklere yayılma ile iskelet sisteminde tüberküloz odakları oluşabilir (45). İnfeksiyondan sonra hastalığın ortaya çıkmasına kadar geçen süre daktilitiste (spina ventosa) 1 ay kadar kısa, kalça tüberkülozunda ise birkaç yıl gibi uzun olabilir. İnfeksiyon metafizden başlayarak epifize yayılır ve yumuşak dokuda apse oluşturur, genellikle eklemi de içine alır. Sık tutulan kemikler vertebralardır (Pott hastalığı). Destrüksiyon vertebraların ön yüzünde çökmeye ve sonuçta kifoza (Gibbus) neden olur. Sırt ağrısı, postür bozukluğu, hafif ateş ve kimi zaman da basıya bağlı değişik derecelerde nörolojik bozukluklar “Pott” hastalığındaki başlıca belirtilerdir. En sık eklem tutulması kalçadadır ve monoartrit olarak karşımıza çıkar. Diğer büyük eklemler de tutulabilir. TDT %90 hastada pozitifdir. Eklem sıvısı veya kemik biyopsi kültürlerinde genellikle organizmalar elde edilir, sinoviyal biyopsilerde granülomlar görülür. İyileşme sırasında fibröz doku formasyonu ve kalsifikasyonlar gelişebilir (37, 45, 53, 54).

Tüberküloz menenjit

Merkezi sinir sistemi infeksiyonu Tbc’un en ağır komplikasyonudur. En sık 6 ay- 4 yaş arasındaki çocuklarda görülür (45). Basiller lenfohematojen yolla, nadiren de komşuluk yoluyla santral sinir sistemine ulaşırlar ve serebral kortekse metastatik odaklar şeklinde yerleşerek kazeifiye olur. Basillerin giderek çoğalmasıyla bu lezyonlar genişler. Kazeöz odak enkapsüle olursa “tüberküloz” gelişir. Tüberkülozlar tek veya birden fazla olabilir, beyin tümörü gibi belirtilere yol açar, bazen de sessiz kalır, belirti vermezler (40). Bulgular anatomik yerleşime göre farklı olabilir. Çocuklarda tüberkülozlar en fazla infratentorial bölgede ve özellikle serebellum yakınında beyin kaidesinde görülür (40, 45).

Kraniyal sinirlerden en fazla 3, 6. ve 7. sinirler ve optik kiazma etkilenir (45). Kalın eksüda ve yapışıklıklar nedeniyle meydana gelen beyin omurilik sıvısı akımındaki bozukluklar ile infarktlar hidrosefaliye yol açabilir. Tbc menenjitte belirti ve bulgular bazen hızlı gelişirse de genellikle yavaş bir seyirle ortaya çıkar. İnfantlarda ve küçük çocuklarda hastalık daha hızlı seyrederek hidrosefali, nöbet geçirme ve serebral ödem şeklinde belirtilerle ortaya çıkabilir (49). Genellikle hastalığın, her biri bir-iki hafta kadar süren 3 dönemi olduğu kabul edilir. Birinci dönemde ateş, baş ağrısı, halsizlik, huy değişiklikleri ve iritabilite gibi nonspesifik belirtiler vardır ve nörolojik belirtiler henüz ortaya çıkmamıştır. Bir veya iki hafta sonra ikinci dönem belirtileri olan letarji, ense sertliği, “Kernig” ve “Brudzinsky” belirtileri, konvülsiyonlar, kusma, kraniyal sinir tutulmaları ve diğer nörolojik bulgular belirlemeye başlar. Bazı çocuklarda konuşma bozuklukları, anormal hareketler, uyum güçlüğü gibi ensefalon tutulması ile ilgili belirtiler ön plandadır. Üçüncü dönem ise koma, periferik felçler, dekortike ya da deserebre postür oluşması, hayati belirtilerde bozulma gibi ölümle sonlanabilen ya da ağır sekellerin kaldığı süreçtir. Hastalığın seyrinde uygunsuz antidiüretik hormon salınımına bağlı hiponatremi ve sıvı yüklenmesi olabilir. Tüberküloz menenjit prognozunu etkileyen en önemli faktör hastalığın teşhis edildiği ve tedaviye başlandığı dönemdir; 3. dönemde prognoz kötüdür. Körlük, sağırlık, ekstremitte felçleri, hidrosefali, zekâ geriliği gibi kalıcı hasarlar bu dönemde sıktır. TDT Tbc menenjitli vakaların sadece %50 kadarında pozitifdir. Lomber ponksiyonla rengi berrak, basıncı artmış, şekeri düşük, proteini yüksek ve mm³'te 200-500 civarında mononükleer hücre içeren bir beyin omurilik sıvısı elde edilir. Tomografi ya da manyetik rezonans gibi görüntüleme teknikleri ile sıklıkla baziler bir tutulum, hidrosefali ve bazen de tüberkülomlar görülebilir (37, 45, 49, 54).

Konjenital tüberküloz

Çok nadir görülen bir tablodur ve basiller umbilikal ven yoluyla anneden çocuğa geçerler (45). Bununla birlikte bazen tüberküloza bağlı plasenta inflamasyonuna karşın bebeklerde Tbc görülmeyebilir (45). Primer lezyon karaciğerdedir ve porta hepatitis çevresindeki lenf bezleri şişer. Akciğerler ve mezenterik lenf bezleri genellikle hastalığa katılmazlar. Konjenital infeksiyonda etken, doğum sırasında infekte amnion sıvısının aspirasyonu ya da yutulması ile de bulaşabilir. Hastalık belirtileri genellikle hayatın 2-3. haftasından sonra ortaya çıkar. En sık belirtiler ateş, solunum sıkıntısı, emme güçlüğü, hepatosplenomegali, abdominal distansiyon, deri lezyonları, iritabilite ya da letarjidir.

Akciğer grafileri başlangıçta normal olabilirse de %50 oranında miliyer görünüm vardır (45, 55).

Tüberkülozun diğer nadir yerleşim yerleri genital organlar, göz ve orta kulaktır (45).

HIV'la ilişkili hastalık

HIV ile infekte çocuklar'da Tbc geliştiğinde, hastalık daha hızlı ilerler ve klinik bulgular çok daha ağır seyreder. Akciğer dışı tüberküloza, özellikle yaygın hastalığa ve menenjitte eğilim vardır. HIV ile infekte vakalarda Tbc'un klinik bulguları CD4+ hücre sayısı her milimetre küp'de 500'ün üzerindedir. Birçok vakada TDT negatiftir. Çocuklarda kültürlerin pozitifliği çok düşük olduğu için ve pediatrik HIV'de Tbc'ye benzerlik gösteren diğer akciğer infeksiyonlarının komplike olması nedeni ile tanı konulması zorlaşır. Çocuğun çevresinde infeksiyöz erişkin için yapılan ısrarcı bir arama doğru tanı için iyi bir ipucu verebilir (37).

2.1.7 TANI YÖNTEMLERİ

Çocukluk çağında Tbc tanısı; infeksiyöz erişkin vaka ile temas hikâyesi, klinik bulgu ve şikayetler, radyolojik bulgular (özellikle akciğer grafisi) ve pozitif TDT varlığına dayandırılmaktadır (56). Bununla birlikte çocukların yarısı asemptomatik olabilmektedir. Böyle durumlarda özellikle temas hikâyesinin varlığı, çocuktaki infeksiyon veya hastalıkla koreledir (56).

DSÖ'nün tanımlamasına göre ispatlanmış akciğer tüberkülozlu bir vaka ile temas hikâyesi olan hasta bir çocukta veya kızamık ya da boğmaca sonrası normal sağlığına dönmeyen, antibiyotik tedavisine cevap vermeyen, öksürük, hırıltı, kilo kaybı ya da yüzeysel lenf nodlarında ağrısız büyüme olan her çocukta tüberkülozdan şüphelenilmelidir. DSÖ, tanının kesinlik derecesini yansıtacak şekilde vakaların şüpheli, olası ve kesin Tbc şeklinde sınıflandırılmasını tavsiye etmiştir (56, 57).

2.1.7.1 Radyolojik Bulgular

Çocuklarda primer akciğer tüberkülozunun oluşum yeri % 95 akciğer parankimidir (37). Tbc'dan şüphelenilen çocuklara mutlaka ön-arka ve yan akciğer grafileri çekilip primer odak veya lenfadenopati açısından incelenmelidir. Çocuklarda bronşlar daha küçük çaplı olduğundan büyümüş lenf nodlarıyla daha kolay basıya uğrar. Lokalize havalanma fazlalıkları

ve atelektaziler görülebilir (37,58). Ayrıca kalsifikasyonlar, alveolar konsolidasyon, interstisiyel dansite artışı, miliyer opasiteler nadiren fokal kitle görülebilir. Tüberkülin reaksiyonu geliştikten sonra; “GHON” kompleksi yani küçük parankimal infiltratlar ve hiler lenfadenopati görünür hale gelmektedir. Bazen bilgisayarlı tomografi, düz grafilere görülemeyen parankimal nodülleri ve lenfadenopatileri yakalamada kullanılabilir. Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak üst lob daha sık tutularak parenkimde konsolidasyon belirir, çoğunluk ile üst lob anterior segmentde büyüyen adenopati baskı yaparak atelektazi gelişir ve nadiren de kavite oluşur. Parenkimdeki konsolidasyon ve atelektazi çocuklar için spesifik “Epi-tüberküloz”un tipik radyolojik görüntüsünü verir (40, 56–59).

Efüzyon primer Tbc’lu vakaların %38–63’ünde radyolojik olarak görülür buna karşın akciğer grafisinde görülmeyen lenfadenopati ve gizli parankimal hastalıklar bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir (59). Efüzyon primer tüberkülozlu küçük çocuklarda çok nadirdir (60). Floroskopi yöntemi ise hiler lenfadenopatilerin ve akciğer vaskularizasyonunun görülmesinde farklı ve önem taşıyan bir yöntemdir (61). Tüberküloz menenjitte bilgisayarlı beyin tomografisinde tüberküloz ve hidrosefalinin görülmesi tanıda fayda sağlar (59).

2.1.7.2 Histopatolojik İnceleme

Deri, lenf düğümü, kemik ve plevradan iğne biyopsisi ile alınan materyalin histopatolojik incelemesinde granulozlar saptanır. Ayrıca mikrobiyolojik olarak incelenmesi tanıya yardımcı olur (59).

2.1.7.3 Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Tbc tanısı için basilin gösterilmesi en önemli bulgudur. Balgam çıkaramayan çocuklarda yayma ve kültür için en iyi örnek gastrik aspirattır. İdrar, BOS, plevra sıvısı gibi diğer vücut sıvılarından da örnek alınabilir. Örnekler yaymada görülme ve kültürde üreme ihtimalini artırmak için en az 3 kez gönderilmelidir (24). Gastrik aspirat için sabah, 8-10 saatlik açlıktan sonra, çocuk hareketlenmeden ve gece boyunca yutulan akciğer sekresyonlarını mideden boşaltan hareketler başlamadan önce örnek alınması gerekir (57). Çocuklarda gastrik lavajla alınan aspiratta basilin gösterilme oranı % 28-40 arasındadır. Bir yaş altı çocuklarda yapılan bir çalışmada; bu yaş grubundaki çocuklarda basilin görülme oranının daha yüksek olduğu (% 75) bulunmuştur (21, 62).

Son yıllarda; balgam indüksiyonu ve nazofarengeal aspirasyon yöntemiyle örnek alındığında basilin saptanmasında, gastrik aspirata göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Balgam indüksiyon yönteminde önce çocuklarda gelişebilecek vazokonstrüksiyonu önlemek için salbutamol, ardından jet nebulizerle 5 ml % 5 steril tuzlu su 15 dakika boyunca inhale ettirilir. İnhalasyon sonrası postural drenaj yapılır. Balgam; çıkartabilen çocuklarda direkt, çıkaramayan çocuklarda nazofarinks, orofarinkse uygulanan steril bir kateter yardımıyla örnek alınır. Zar ve arkadaşlarının ortalama yaşı 9 ay olan 149 infantta yaptığı çalışmada balgam indüksiyonu yönteminin gastrik lavaja oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (63).

Alınan klinik örnekler Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyası ile boyanarak, aside dirençli basil aranır. Yayımda basil görülebilmesi için mililitrede 5.000–10.000 basil bulunması gerekmektedir. ZN tekniğinde karbolfüksin ile boyanan basiller mavi zemin üzerinde kırmızı olarak görülürler. Yeni boyalardan fluorokrom, auramin ve rodamin boya ları ZN'e göre daha üstündür (64).

2.1.7.4 BAKTERİYOLOJİK TANI

2.1.7.1 KÜLTÜR

Tbc'da kesin tanı basilin üretilmesi ile konulur (37). Besi yerleri olarak Löwenstein-Jensen, Petragani, Middlebrook ve BACTEC (12B ya da 13B şişeleri) kullanılmaktadır. Klasik tüberküloz kültür ortamı olan Löwenstein-Jensen besi yerinde Tbc basilinin görünür koloniler yapması 6–8 hafta gibi uzun olması nedeni ile hızlı kültür yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır (44).

BACTEC sisteminde kültür sonuçları 10 gün içinde alınabilmektedir. Örnekler C14 ile işaretlenmiş palmitik asit besi yerine ekilir. Mikobakteriler üreme sırasında yağ asidini metabolize ederek $14CO_2$ oluştururlar. CO_2 'nin radyometrik yöntem ile ölçülmesi ile sonuca gidilir. Bu yöntemle üreyen mikobakterilerin tiplendirilmesinin yapılması ve antibakteriyel hassasiyet testinin yapılması mümkündür (7, 44, 65).

Floresan yöntemle mikobakterinin üremesi floresan bir madde içeren tüpte (MGIT) kültür yapılarak gösterilebilir. Mikobakterileri enfekte eden mikobakteriofajlar da hızla sonuç veren kültür yöntemlerinde kullanılırlar. Lusiferöz enzim geni taşıyan mikobakteriofaj ile enfekte mikobakteriler ortama lusiferin eklendiğinde görünür hale gelirler. Bu yöntemle ilaç direnci çalışmaları da dört saat gibi kısa bir sürede mümkün olabilmektedir (44, 56, 66).

2.1.7.2 PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

PCR; örneklerden mikobakteriyi direkt olarak belirleyen bir DNA amplifikasyon testidir (65, 67). Bu teknikte pozitif sonuç için örnek en az 10 mikobakteriyi içermelidir. İstenilen DNA parçaları çoğaltıldıktan sonra DNA elektroforezi ile gösterilir (68). Çocuklarda PCR testlerinin kullanımı sınırlıdır. Pulmoner Tbc'li çocuklarda, gastrik aspiratlarda M.tuberculosis için test sonuçları klinik tanı ile karşılaştırıldığında, duyarlılık %25–83, özgüllük %80–100 arasında değişir (68). Yine çocuklarda yapılan çalışmalarda PCR'ın duyarlılığının kültür gibi %40 civarında olduğu, PCR ve kültür bir arada uygulandığında ve klinik tanı ile kıyaslandığında, duyarlılığın %60'a çıktığı bildirilmiştir (68). Özellikle PCR yöntemi diğer tanı yöntemleri ile kombine edildiğinde tanısal doğrulukta artış görülmektedir (68). Referans laboratuvarlar arasında testin verimliliği değişkenlik gösterir. Pahalı olmasının yanısıra laboratuvarlarda kontaminasyon ile yanlış pozitif sonuçlar da verebilmektedir. Klinik veya epidemiyolojik olarak kolay tanı konamayan belirgin akciğer hastalığı olan çocuklarda, immun yetmezlikli hastalarda ve ekstrapulmoner tüberkülozda faydalı olabileceği düşünülmektedir. Çocuklarda yapılan çalışmalar PCR'ın Tbc hastalığının tanısında faydalı ancak sınırlı yeri olduğunu düşündürmektedir (44).

2.1.7.3 DNA'nın parmak izi (DNA fingerprinting)

Bu amaçla kullanılan RFLP (restriction fragment-length polymorphism) yönteminde DNA'yı belli tarama noktalarında kesen özgül enzimler kullanılmaktadır. Bu yöntemle ayrılan DNA parçaları değerlendirilerek mikobakteriumun DNA'sının tiplendirilmesi mümkün olmaktadır. Özellikle epidemiyolojik amaçla kullanılan bu yöntemle aynı mikobakteri DNA yapısını gösteren kişilerin, birbirlerinden veya aynı kaynaktan infekte oldukları düşünülebilir (44).

Seroloji

M.tuberculosis'e karşı oluşan antikorları saptamak için en sık ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testleri uygulanmıştır. Çalışmalarda; PPD, A6O, 5, 6, 5T, lipoarabinomannan gibi antijenlere karşı oluşan antikorlar aranmaktadır. Kültür pozitif pulmoner Tbc'li hastalarda serumda ELISA yönteminin duyarlılığı yaklaşık %65–85 iken bu oran yayma negatif pulmoner Tbc'de %53–62, ekstra pulmoner Tbc'de %34–40'dır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda testin duyarlılığı ve spesifikliğı ile ilgili çok farklı sonuçlar

alınmıştır. Bu yüzden tanı için henüz bir standardizasyona ve geçerliliğe sahip olmadıkları düşünülmektedir (68–71).

2.1.7.4 Tanıda Kullanılan Diğer Yöntemler

Antijen saptanmasına yönelik testler (*M.tuberculosis*'in yapısal bir komponenti olan tuberkulostearik asit kullanılır) ve enzim saptamasına yönelik (en sık kullanılan enzim: Adenozin deaminaz) testler kullanılmaktadır (56).

M.tuberculosis'e spesifik olan diğer mikobakterilerde bulunmayan ve hücrel immunitiyi uyaran “Early Secretory Antigenic Target”, (Erken salgısal antijenik hedef= ESAT-6) antijenine karşı lenfositlerden salgılanan interferon-gama'yı saptayan ELISPOT testi tüberkülozun tanısında son yıllarda kullanılmaya başlayan immunolojik bir testtir. Bu test BCG aşısıyla, infeksiyonu birbirinden ayırmada değerlidir ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir (56, 72).

Son on yılda yapılan araştırmalar iki ticari IFN- γ incelemesine dayanan test gelişimi ile sonuçlanmıştır; QuantiFERON-TB test ve TSPOT-TB test. Her iki test de, tüberküloz antijenlerine yanıt olarak T hücrelerinden salınan IFN- γ 'yı ölçerek hücre aracılı immüniteyi değerlendirirler. Ölçümde ELISA ve enzime-bağılı immunospot assay (ELISPOT) metodları kullanılır (68).

QuantiFERON-TB (QFT); hastanın tam kan örneğine çoklu antijen uyarımı yapılarak 24 saat içinde immün efektör hücrelerden tüberküloza has gama interferon (IFN- γ) salınımının miktarını ELISA ile ölçen bir testtir (68). Periferik kan mononükleer hücrelerini kullanan T SPOT-TB testi antijen olarak ESAT6 ve CFP10 (Kültür filtrat protein 10) kullanmakta ve IFN- γ üreten T hücrelerinin sayısını ELISPOT ile saptamaktadır. Bu IFN- γ incelemesine dayanan testler insanlarda yapılan çalışmalarda kullanılmış, latent Tbc infeksiyonu ile BCG aşılması veya nontüberküloz mikobakterilerle maruziyeti ayırt etmede %89 duyarlılık ve %98 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (73). QuantiFERON-TB testi için tam kan alınması, kan alındıktan sonra en geç 12 saat içinde antijenlerle işlem yapılması gerekmesi bu testin kullanımını zorlaştırmaktadır (73). QuantiFERON-TB testinin avantajları ise, birden fazla antijen kullanılması, uygulanan kişilerde kalıcı antijenik etki bırakmaması, sonuçların değerlendiren kişiye göre değişmemesi, spektrofotometrik olarak belirlenmesi ve hastanın bir daha görülmesine gerek olmamasıdır (68, 73).

2.1.7.5 TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT)

TDT, kişinin Tbc basili ile infekte olduğunu gösteren en önemli teşhis araçlarından biridir (40). Tbc basili ile infekte olan kişilerde 3 hafta ile 3 ay arasında gecikmiş tipte hipersensitivite gelişir. TDT pozitifliği kişide gecikmiş tip hücresel bağışıklık varlığını gösterir. İnfeksiyonun olduğu zamanı, hastalık varlığını ve hastalığın şiddetini göstermez (40).

TDT; Tbc infeksiyonunu gösteren deri testlerinin genel ismidir. Bu testler basilin belirli antijenik bileşenlerinin, Tbc basili ile infekte olan kişilerde geç tip aşırı duyarlılık yapması temeline dayanır. TDT için en sık kullanılan antijen (saflaştırılmış protein türevi= Purified Protein Derivative) PPD'dir. Bu nedenle TDT için "PPD testi" teriminin kullanılması yanlıştır (74). PPD solüsyonu, tüberküloz basili kültüründen protein presipitatlarının filtrasyonu ile elde edilir. Elde edilen protein presipitatlarına "tüberkülinler" denir. İçeriğinin çoğu 10.000 Da molekül ağırlığındaki proteinlerdir. Ayrıca bazı polisakkarit ve lipidler de solüsyonda bulunur (74).

Bugün kullanılan 2 çeşit tüberkülin vardır: Old tüberkülin (OT) ve PPD (Purifiye edilmiş protein derivesi). OT ilk olarak Robert Koch tarafından üretilmiştir. Gliserinli et suyu vasatında ürettiği Tbc basillerinin öldürülmesiyle old tüberkülini hazırlamış, tedavi ve tanı amaçlı kullanmayı denemiştir (74). 1932 yılında Seibert ve Munday tüberküloz basillerinin kültür filtratlarını çökeltip düşük molekül ağırlıklı bir protein izole etmişler ve daha sonra bunu amonyum sülfat ile çökeltirip PPD elde etmişlerdir (74). Tüm PPD preparatları için standart tüberkülin PPD lot numarası 49608 veya PPD-S'dir. PPD-S DSÖ tarafından standart olarak kabul edilmiştir. Bunun için hazırlanan tüm tüberkülin preparatlarının gücü "tüberkülin ünitesi (TÜ)" olarak ifade edilmiş ve $1TÜ=0.00002 \text{ mg PPD-S}$ içeren birim olarak tanımlanmıştır (0.1 ml'lik solüsyonda 5-TÜ dozundaki 0.0001 mg PPD-S bulunmaktadır (75). Ticari preparatlara Tween 80 eklenerek cam ve plastiğe yapışması azaltılmıştır. Bu nedenle solüsyon kaptan kapa aktarılmamalı, enjektöre çekildikten sonra en kısa sürede kullanılmalıdır. Solüsyon ışık ve ısıya dayanıksızdır. Karanlıkta bulundurulmalıdır. Buzdolabında +2 ila +8 °C de saklanmalıdır. Donmamasına özen gösterilmelidir (74).

Günümüzde tüberkülin testlerinde en sık PPD solüsyonu kullanılır (74). Deriye tüberkülin injeksiyonu lenfositleri uyarır ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık cevabına neden olur. Deri reaksiyonu antijen verilen bölgede vazodilatasyon, ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonundan oluşur. İnflamasyon 1-4 günlük periyot boyunca artar. Kişi; ilk kez test

ediliyorsa, reaksiyon daha yavaştır ve en yüksek seviyeye 72 saat sonra erişir. Hücresel infiltrasyon veya indürasyon alanı gecikmiş tip aşırı duyarlılık aktivitesini yansıtır. İnjektasyon yapılan yerde inflamasyon nedeniyle eritem de oluşmaktadır. Ancak eritem, vazodilatasyon ve kapiller konjesyon nedeniyle oluştuğu için tek başına pozitif cevap anlamına gelmez (76).

2.1.7.5.1 Testin Uygulanışı ve Okunması

Tüberkulin testi PPD solüsyonuyla sol önkolun 2/3 üst iç kısmına, kılsız ve venlerden uzak bir bölgeye yapılmalıdır. Solüsyondan 5 TÜ eşdeğer olan 0.1 ml'si insülin enjektörüyle (27 gauge iğne) deri içine (intrakutan) olarak verilmelidir. Bu yönteme "Mantoux" yöntemi denir. İnjektasyon yapılırken iğnenin kesik ucunun yukarı gelmesine özen gösterilmelidir. İnjektasyondan sonra test deri içine yapıldıysa 6- 10 mm'lik beyaz renkli bir kabarcık oluşur. Bu oluşmadıysa hemen ikinci test dozu birkaç cm uzak bir yere yapılmalıdır (5,74). Test uygulanan kişi daha önce BCG ile aşılanmışsa ya da Tbc basili ile karşılaşmışsa, 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi ve endürasyon oluşur. Hipereminin çapı önemli değildir. Sertlik şeklinde saptanan endürasyonun çapı önemlidir (8).

Endürasyon (sertlik) varlığı inspeksiyonla ve palpasyonla saptanır. Bir tükenmez kalem ucu ile de endürasyonun başladığı noktalar saptanabilir (74). Test yapıldıktan 48-72 saat sonra (2-3 gün) endürasyon çapı değerlendirilir. Eğer bu süre içinde ölçülemediyse 96 saate kadar ölçüm yapılabilir (74). Kalem yönteminde; reaksiyonun 1-2 mm ilerisinden hafif basınç uygulanarak, kalem enjektasyon yerine doğru ilerletilir. Endürasyonun dış kenarına gelindiğinde hareket durur, aynı işlem karşı tarafa da uygulanır, iki çizgi arasında kalan alan ölçülür. Bouros ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; palpasyon metoduna göre kalem metoduyla daha doğru sonuçlar alınmıştır(77). Test yerinde bül, vezikül ve benzeri reaksiyonlar görülebilir. Bunlar klinik olarak önemli değildir. Kesinlikle pomat vb. sürülmez. Ağızdan ağrı kesiciler alınabilir. Birkaç haftada kendiliğinden geçer (8, 74, 77).

Çoklu delme metodu (multiple puncture test) daha kolay ve hızlı uygulanabilir bir metottur. Ancak deriye verilen tüberkulin miktarı standardize edilemediğinden değişken sonuçlara yol açabilmektedir (75, 78).

TDT; uygulanan kişide geçirilmiş veya o andaki mikobakteriyel enfeksiyona bağlı duyarlılığın varlığını gösterir. Testin spesifikliğı % 100 olmasa bile; hastalığın tanısında en önemli araştırmalardan biridir. Oluşan reaksiyonun yorumlanması, toplumdaki Tbc prevalansı ve test edilen kişideki risk faktörlerinden etkilenebilir. BCG aşılması ve diğer

mikobakterilere karşı herhangi bir duyarlılığı olmayan toplumlarda spesifiklik % 99 civarındadır fakat diğer mikobakterilere çapraz reaksiyonun olduğu toplumlarda spesifiklik % 95'lere düşmektedir (75, 79).

Testin duyarlılığının %95 olduğu durumlarda eğer toplumdaki M. tuberculosis infeksiyonu prevalansı %10'dan az ise testin pozitif prediktif değeri çok düşüktür. Testin %99 duyarlılığa sahip olduğu durumlarda toplumda Tbc infeksiyonu prevalansı %5'den az ise testin pozitif prediktif değeri hala çok düşüktür. Örnek olarak eğer toplumdaki erişkinlerin %90'ı infekte olursa bu durumda TDT testinin pozitif prediktif değeri yüksek olacaktır. Fakat erişkin popülasyonun M. tuberculosis infeksiyonu prevalansı %5–10 ve TDT endürasyonu için eşik değeri 10 mm ve üzeri alındığında bu testin pozitif prediktif değeri çok düşük olacaktır. Böyle durumlarda M. tuberculosis infeksiyonu için risk grupları taranırsa bu gruplarda TDT'nin pozitif prediktif değeri daha yüksektir (80).

Bununla birlikte TDT endürasyon çapları toplumun BCG aşılı olup olmamasına veya aşı sayısına bağlı olarak da değişkenlik gösterebilir. Ildırım ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yaşları 6–12 yaş arasında değişen 3548 Türk çocuğunun TDT endürasyon çapı sonuçları incelenmiştir. Bu çalışmada BCG skarı olmayan çocuklarda ortalama TDT endürasyon çap 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 (80). Ildırım ve arkadaşları Tbc infeksiyonu prevalansının yüksek olduğu ya da rutin BCG aşılması ve tekrarlayan aşı stratejilerinin uygulandığı Türkiye gibi ülkelerde Tbc infeksiyonunun varlığını saptamak için TDT endürasyonu boyutunun 90. persantil değerlerini kullanmayı önermektedirler (Tablo:4) (80, 81).

Tablo 4: Ildırım ve arkadaşlarının önerdiği 90. persantil değerleri

Aşısız	10 mm
Bir aşılı:	15 mm
İki aşılı	17.5 mm
Üç aşılı	20 mm

TDT doğru uygulansa ve doğru yorumlansa da Tbc hastalığının tanısında yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Nash ve arkadaşlarının çalışmasında aktif akciğer tüberkülozlu hastaların %25'inde TDT yanlış negatif sonuç verdiği saptanmıştır (82).

2.1.7.5.2 Yalancı Pozitiflik

Tbc dışı mikobakterilerle infeksiyon ve BCG aşılması yalancı pozitifliğe yol açan en önemli faktörlerdir (74). Atipik mikobakterilere bağlı çapraz reaksiyonlar aylar, yıllar içinde azalır ve 10-12 mm'lik endürasyonu geçmez. İnfeksiyona bağlı pozitif cevap ise hayat boyu devam eder. Tüberkülin testi, M.Tuberculosis ile karşılaşmamış kişiyi duyarlılaştırır, ancak azalmış veya yerleşmiş aşırı duyarlılığı uyarır veya artırır. Bu etki injeksiyondan sonra günler içinde gelişir, 1 yıl kadar sürebilir ve yaş ilerledikçe artar (Booster fenomeni) (76). Bu durumda bir hafta-1 yıl içinde test tekrarlanacak olursa, daha yüksek bir tüberkülin cevabı elde edilebilir (8, 56, 76). İnfeksiyon riski yüksek gruplarda tüberkülin testi tarama amaçlı kullanılıyorsa iki aşamalı test yapılmalıdır. İlk TDT negatifse; 1-3 hafta sonra ikinci test yapılır. Eğer ikinci test pozitifse booster etki ya da infeksiyon söz konusudur. Eğer test yine negatifse; takip eden tüberkülin testlerinden birine alınacak pozitif cevap yeni bir infeksiyonu gösterebilir (76).

2.1.7.5.3 Yalancı Negatiflik

TDT nin negatif olması bir çocukta tüberkülozu kesin olarak ekarte ettirmez (37). Yaşın küçük olması, malnutrisyon, immunosupresyon, viral infeksiyonlar deri testine cevabı azaltabilir (Tablo 5). Üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında test yapılan çocuklara 2-3 hafta sonra test tekrar yapılmalıdır. Canlı virus aşılı yapıldıktan sonra 3-4 hafta boyunca TDT yapılmaması önerilmektedir. (24).

Fonksiyonel olarak tüberkülin cilt testi;

- 1- Kişinin aktif hastalığı olup olmadığını ortaya koymada tanıda yardımcı olmak
- 2-Koruyucu tedavi düşünülenler için latent Tbc infeksiyonu olup olmadığını anlamak için
- 3-Büyük topluluklarda, gruplarda ya da bölgelerde infeksiyon prevalansının epidemiyolojisini incelemeye kullanılır (9).

Tablo 5: TDT Cevabını baskılayan faktörler (8)

Test edilen kişiye ait faktörler	Anerjizan hastalık (kızamık, kabakulak, suçiçeği, HIV, tifo, tifus, brusella, boğmaca, yaygın Tbc, Tbc plörezi) Canlı virus aşılı (kızamık, kabakulak, polio, suçiçeği) Metabolik bozukluklar Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi) Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz) İlaçlar (kortikosteroidler ve bağışıklığı baskılayıcı diğer ilaçlar) Yaş (yenidoğanlar, yaşlı hastalar) Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft vesus host reaksiyonları)
Kullanılan Tüberküline Ait Faktörler	Uygunuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet) Uygunuz sulandırmalar Kimyasal denatürasyon Kontaminasyon Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama Yöntemine İlişkin Faktörler	Çok az antijen enjekte etmek Cilt altına injeksiyon Enjektöre çektikten sonra geç uygulama Diğer cilt testlerine çok yakın injeksiyon
Okuma ve Kayıt ile ilgili Faktörler	Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar Kayıt hataları Deneyimsiz okuyucu

2.1.7.5.4 Tüberkülin Deri Testleri Sonuçlarının Değerlendirilmesi

TDT'nin yorumlanması; toplumdaki Tbc prevalansı ve test edilen kişilerle ilişkili risk faktörlerinden etkilenir. Özellikle aşılı çocuklar hesaba katıldığında testin yorumlanması daha da zorlaşır (24, 83). Ülkemizde TDT reaksiyonunu değerlendirme kriterleri Tablo 6 da verilmiştir.

Tablo 6: Ülkemizde Tüberkülin deri testi reaksiyonunu değerlendirme kriterleri (74).

BCG'lilerde	
0–5 mm	Negatif kabul edilir.
6–14 mm	BCG' ye atfedilir
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, infeksiyon olarak değerlendirilir.
BCG'sizlerde	
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 ve üzeri	Pozitif kabul edilir

*Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.

2.1.8 TÜBERKÜLOZ HASTALIĞININ TEDAVİSİ

Çocukluk çağında tedavi yaklaşımını belirlerken çocukluk çağı Tbc'nun erişkin çağındakinden bazı farklılıklarını gözönünde bulundurmak gerekir. Çocukluk çağında hastanın yaşı ne kadar küçükse hastalığın hem akciğer içinde hem de tüm vücutta yaygınlaşma ihtimali o kadar yüksektir (84). Bu nedenle tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlamak gerekir. Çocukluk çağı tüberkülozunda basil sayısı azdır (84). Bu nedenle Mycobacterium tuberculosis'in kültürde üretilme şansı da düşüktür. Çocuğu infekte eden erişkin hastanın kültür ve ilaç direnci sonuçları bilinmesi bu bilgi çocuğun tedavisinin planlanmasında faydalıdır (84).

Tbc tedavisinde intrasellüler ve ekstrasellüler yerleşimli basillerin ortadan kaldırılması, ilaca dirençli suşların gelişiminin önlenmesi için kombine ilaç tedavisi uygulanır (76). En önemli bakterisidal ilaçlar: izoniazid (INH) ve rifampisindir (RIF). Pirazinamid (PZA) makrofaj içi basillerin öldürülmesine katkıda bulunurken; streptomisin (SM) açık kavitelere karşı etkilidir. Etambutol, etiyonamid, paraaminosalisilik asit gibi ilaçlar ise bakteriyostatik olarak etki göstermektedir (78).

Çocukluk çağı Tbc'da basil sayısının az olması nedeni ile sekonder direnç geliştirme riski düşüktür ve erişkinlere göre daha az sayıda ilaç tedavide yeterlidir (84). Çocuklar tüberküloz ilaçlarını erişkinlere göre çok daha iyi tolere ederler. İlaç yan etkileri çok daha az görülür (84).

Tablo 7: Tedavide Kullanılan İlaçlar (37).

İlaç	Günlük Doz	Haftada 2-3 kez verilen doz	Yan etki
İzoniazid	10-15 mg/kg maks.300 mg	20-30 mg/kg maks. 900 mg	Transaminaz artışı Hepatit Periferel nörit
Rifampisin	10-20 mg/kg maks.600 mg	10-20 mg/kg maks. 600 mg	Sekresyonları turuncuya boyar. GİS'yan etkileri Hepatit Trombositopeni İnfluenza benzeri hastalık
Pirazinamid	20-40mg/kg maks. 2 gr	40-50 mg/kg maks. 2 gr	Hiperürisemi Eklem bulguları Deri döküntüsü GİS yan etkileri
Etambutol	15-25 mg/kg maks. 2,5 gr	30-50 mg/kg maks. 2.5 gr	Görme bulanıklığı Santral skotom Retrolbulber nörit Renk körlüğü
Streptomisin	20-40mg/kg maks. 1 gr	20-40 mg/kg maks. 1 gr	İşitme ve denge bozuklukları Nefrotoksisite Deri döküntüsü

Tablo 8: Çocuklarda İlaça Dirençli Tbc tedavisinde kullanılan ilaçlar (37).

İlaç	Günlük Doz	Maksimum Doz	Yan Etki
Kapreomisin	15-30 mg/kg (I.M)	1 gr	Ototoksisite Nefrotoksisite
Siprofloksasin	20-30 mg/kg (2 dozda)	1.5 gr	GİS yan etkileri Baş ağrısı Fotosensitivite
Sikloserin	15-20 mg/kg (2 dozda)	1 gr	Psikoz, nöbet Döküntü
Etionamid	15-20 mg/kg (2 dozda)	1 gr	GİS'e yan etkiler Hepatotoksisite Hipersensitivite
Kanamisin	15-30 mg/kg (I.M)	1 gr	Ototoksisite Nefrotoksisite
PAS	200-300 mg/kg	10 gr	GİS'e yan etkiler Hepatotoksisite Hipersensitivite

Çocuklarda akciğer tüberkülozu tedavisinde; 2 ay boyunca her gün tek doz INH, RIF ve PZA daha sonra günlük veya haftada 2 kez INH ve RIF'den oluşan 6 aylık kısa süreli standart tedavi önerilmektedir (5, 7, 24, 37, 44, 78).

Alternatif tedavi rejimi ise INH ve RIF'ın 9 ay süre ile kullanılmasıdır (76). Sekonder direnç gelişme sıklığı ve relaps oranının yüksek olması gibi nedenlerden tercih edilmemektedir (85).

Akciğer dışı Tbc formları olan Tbc menenjit, miliyer Tbc, kemik ve eklem Tbc'unda dört anti tüberküloz ilaç bir arada (INH, RIF, PZA+SM ya da Etambutol) tedaviye başlanıp, 2 ay sonra tedaviye INH ve RIF'le 12 ay devam edilir (37, 40, 85).

Kortikosteroidlerin Tbc'lu bazı vakaların tedavisinde de yeri olduğuna inanılmaktadır. Etkin bir Tbc tedavisi altında olmadan hiçbir zaman uygulanmamalıdır. Kortikosteroidlerin konakçının inflamatuvar cevabı doku hasarına katkıda bulunduğu veya fonksiyon kaybına neden olduğunda faydalı etkileri olabilir. Şüpheli tüm Tbc menenjit vakalarında, özellikle kafa içi basıncı artmışsa kullanılmalıdır. Ana etkisi; vaskülit, inflamasyonu ve kafa içi basıncını azaltmaktır. Kortikosteroid tedavisi şu durumlarda düşünülebilir (37,40).

1- Tamponadlı akut perikardiyal efüzyonda

2- Plevral efüzyonla birlikte mediastende şift ve akut solunum sıkıntısının olduğu durumlar

3- İnflamatuvar reaksiyonun çok ağır olduğu ve alveolo-kapiller blok sendromuna neden olan miliyer Tbc vakalarında

4-Büyümüş mediastinel lenf nodlarının solunum sıkıntısına neden olduğu durumlarda

Bu amaçlarla prednizolon 1-2 mg/kg/gün 4-6 hafta boyunca dozu giderek azaltılarak kullanılır (37, 40, 84).

Koruyucu Tedavi

Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, Tbc hastası ile teması olan kişide infeksiyon gelişimini ya da Tbc'la infekte kişide Tbc hastalığının gelişimini önlemektir. Tüberküloz hastalığının gelişimine karşı en az 20 yıl gibi önemli ölçüde (% 54-88) koruma sağlar(5, 76).

Tablo: 9 Ülkemizde tavsiye edilen profilaksi durumları (8).

A- Aktif tüberkülozlu hastayla teması olmayan grupta
1. 15 yaşından küçük olup TDT pozitif olan çocuklar
2. TDT değişimi (Son 2 yılda bu arada BCG aşısı yapılmaksızın TDT reaksiyonunda 6 mm'nin üstünde artış ve pozitifleşme)
3. Akciğer grafisinde tüberküloz sekel lezyonu olanlar
4. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde TDT pozitifliği (Bu grupta TDT pozitifliği kriteri 5mm ve üzeri değerlerdirilir.)
B- Aktif tüberkülozlu hastayla teması olan grupta
1. 35 yaşından küçük olanlar (6 yaştan küçüklerde koruyucu tedavi sonrası PPD yapılır, (-) bulunursa BCG uygulanır, (+) bulunursa bir şey yapılmaz)
2. TDT değişimi
3. Akciğer filmlerinde tüberküloz sekel lezyonları olanlar
4. Tüberküloz riski yüksek olan ve bağışıklığı baskılanmış kişiler (kronik böbrek yetersizliği, DM, malabsorbsiyon sendromları, maligniteler vb.)

Koruyucu tedavide; İzoniazid 10 mg/kg/gün (Max 300 mg/gün) dozunda 6-9 ay süreyle kullanılır (37). Kaynak olgu INH dirençli ise RİF 10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün kullanılır (8, 24, 37, 40).

Ayrıca 3 veya 4 aylık INH, RIF birlikte kullanılan tedavilerin de etkili olduğu bildirilmektedir (86).

2.1.9 KORUNMA

2.1.9.1 BCG Aşısı

BCG, Tbc basilinin bütün yapısal özelliklerini taşıyan, ancak hastalık oluşturma yeteneği yok edilmiş bir Mycobacterium bovis suşudur. Virülansı düşük, canlı bir aşıdır (87). Koruyuculuk oranlarındaki farklılıklardan, kullanılan aşılarda suşları, çalışma yöntemleri, Tbc'un doğal seyri ve uygulama bölgesindeki atipik mikobakterilerdeki farklılıklar sorumlu tutulmaktadır. Sonuçta, geniş kapsamlı çalışmalar, BCG aşısının etkinliği için % 0-80 arasında değerler vermektedir (88, 89).

BCG aşısının uygulama programları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. DSÖ, HIV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde süt çocukluğu döneminde tek doz aşılamaı tavsiye etmektedir (24). Aşı ülkemizde ilk dozu 2-3. ayda, ikinci dozu ilkokula başlarken olmak üzere 2 doz uygulanmakta iken 2007 yılı itibariyle ilkokul birinci sınıftaki doz programdan kaldırılarak BCG aşı programında tek doza düşülmüştür (87, 90).

BCG aşısı yapılanlarda, özellikle 0–1 yaş grubunda milier tüberküloz ve tüberküloz menenjit gibi ağır formlar çok seyrek görülmektedir (87). Ayrıca tüberküloz menenjit gelişen çocuklarda hastalığın ağır seyretmesinin engellenmesinde ve tedaviye iyi cevap alınmasında BCG aşısının rolü vurgulanmaktadır (87). BCG aşısı hakkında genel kabul gören düşünce, menenjit Tbc ve miliyer Tbc gibi ağır formların gelişmesini engelleyebileceği, ancak primer akciğer ve reaktivasyon tüberkülozu gelişmesi üzerine önemli bir koruyucu etkisinin olmadığıdır (91).

BCG aşısı dondurularak kurutulmuş toz halinde hazırlanmış bir aşıdır. Enjekte etmeden önce sulandırıcı ile karıştırılmalıdır fakat çalkalanmamalıdır. Sulandırılmış aşı güneş ışığında 5 dakika beklerse bozulur. Hazırlanan aşı en geç 8 saat içinde tüketilmelidir.

BCG aşısı, genellikle sol deltoid kası bölgesine intradermal olarak uygulanır. Dozu; yenidoğanda 0.05 ml, daha büyüklerde 0.1 ml'dir (Farklı tipteki aşılaların dozu, şişenin üstündeki açıklamaya göre ayarlanmalıdır) (40). Aşılama 2-6 hafta sonra aşı yerinde yaklaşık 10 mm çapında papül gelişir. Ardından 6-8 hafta içinde papül ülser olur, kabuklanır. Aşılama konakta immun cevaba ve yaklaşık 2-3 ay sonra oluşan skar dokusuna neden olur. BCG aşısı, tüberkülozla infekte kişilere veya daha önceden BCG ile aşılanmış kişilere uygulandığında hızlı bir reaksiyon oluşabilir. Bu durumda aşı yerinde 24–48 saatte papül, 5-7 günde püstül meydana gelir ve 2 hafta içinde lezyon kabuklanır. Aşı enjeksiyon yerinde 3 gün içinde 5 mm den büyük papül oluşumu “Koch fenomeni” olarak tanımlanır. Miliyer tüberküloz, tüberküloz menenjit, immun yetmezlikli çocuklarda PPD negatifken; BCG aşısına pozitif reaksiyon vardır (76).

Aşılama sonrası 10 gün–3 ay arasında tüberkülin testine pozitif cevap gelişir (76). BCG aşısı ile tekrar aşılama yapılmasının tüberkülin testine cevabı artırdığı yönünde bulgular mevcuttur (76, 81).

BCG aşısı nadiren yan etkilere yol açar (87). Lokal yan etkilere (eritem, ülserasyon) ve osteomyelite neden olabilir. Aşı sonrası geç komplikasyon olarak servikal yada aksiller lenfadenit gelişebilir. Bu yan etkiler, aşılaların %1-10'unda görülmektedir. Lenfadenitler için

önceleri koruyucu ya da tam tedavi ve cerrahi olarak çıkarma tavsiye edilmişse de, bugün kabul gören düşünce fluktuasyon vermeyen lenf nodlarında tedavisiz takip, fluktuasyon verenlerde ise iğne aspirasyonu ile drenajdır. Aynı şekilde, uzamış ülserasyonlarda da lokal ya da sistemik bir tedaviye gerek yoktur, yalnızca süperinfeksiyondan korunması önerilmektedir (87).

İmmunosupresif ilaç tedavisi gibi bağışıklık yetmezliği olanlara, lenfoma, lösemi, Hodgkin gibi malign hastalığı olanlara, tüberkülin proteinine aşırı duyarlılığı bulunan ve septik deri lezyonu olanlara BCG yapılması kontrendikedir (76). DSÖ, BCG aşısını asemptomatik HIV ile infekte çocuklarda tavsiye etmektedir (37,76).

Aşının en ciddi komplikasyonu; dissemine BCG hastalığı olup nadir görülen bir durumdur ve yalnızca immun yetmezliği olanlarda rastlanmaktadır. BCG'ye bağlı dissemine hastalığın tedavisinde tüm BCG suşları PZA'ya dirençli olduğundan PZA kullanılması önerilmektedir (76).

Bizim ülkemizde olduğu gibi BCG'nin rutin çocukluk aşıları arasında uygulandığı ülkelerde, TDT sonucu aşılardan etkilenmektedir. Bu nedenle TDT pozitifliği Ulusal Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın belirlediği kriterlere göre ve BCG skarının olup olmamasına göre değerlendirilmektedir (92).

MATERYAL METOD

Bu çalışmada; Kahramanmaraş il merkezinde değişik semtlerdeki 11 okulda Kasım-Aralık 2006 da, 7-17 yaş aralığında toplam 2979 okul öğrencisine BCG taraması ve tüberkülin deri testi (TDT) yapıldı, sonuçları değerlendirildi. Tarama yapılacak okullar sosyoekonomik ve kültürel yönden farklı olan gecekondü bölgesi (1. bölge), şehir merkezi (2. bölge) ve özel okullar (3. bölge) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Milli Eğitim Bakanlığı, İl Milli Eğitim Müdürlüğü ve üniversitemiz etik kurullarından gerekli izinler alındı (Ek 1). Aileler çalışmanın önemi ve yapılacak işlemler hakkında yazılı olarak bilgilendirilerek imzalı onayları alındı. Ayrıca çocuklarla ilgili TDT sonuçlarına olumlu veya olumsuz etkisi olabileceği düşünülen faktörlerin ve bazı demografik bilgilerin sorgulandığı standart bir anket formu uygulandı (Ek 2). Konu ile ilgili hazırladığımız anket formu ve aynı formun arka sayfasında yer alan izin belgesinin okul müdürlükleri ve sınıf öğretmenlerince ailelere ulaştırılması sağlandı. Anket formunu dolduran ve aileleri tarafından imzalı izin belgesini getiren öğrenciler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan öğrencilere son 6 ay içinde BCG ve TDT uygulanmamış olmasına dikkat edildi.

Pazartesi ve Salı günleri her öğrencinin sol kol 1/3 üst dış bölgesine 5 Tüberkülin ünitesi 0.1 ml PPD-RT23 (Tween-80) Mantoux metoduna göre intradermal enjeksiyon yoluyla uygulandı. Enjeksiyon sonrası beyaz papülün oluşmasına dikkat edildi. Test yapılan çocuklara enjeksiyon yerinin suyla temas etmemesi ve kaşınılmaması öğütüldü. Yetmişiki saat sonraya denk gelen Perşembe ve Cuma günleri enjeksiyon yerinde endürasyon olup olmadığı değerlendirildi. Kalem metoduyla tespit edilen endürasyonun horizontal çapı cetvelle ölçüldü. Testin ve ölçümlerin standart olması için uygulama ve değerlendirme bu konuda deneyimli personel tarafından yapıldı.

Aşısız 10 mm ve üzeri, aşılı 15 mm ve üzeri TDT endürasyonu tespit edilen öğrenciler Tbc hastalığı yönünden fizik muayene ve mikrofilmleri çekilmek üzere Kahramanmaraş Verem Savaş Dispanseri Hekimliğine gönderildi.

Tüm ölçüm sonuçları SPSS istatistik programında değerlendirilerek, ortalamalar, dağılım değerleri X^2 , t testi, Turkey Post Hoc Test ve korelasyon analizleri yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 2979 öğrencinin 1495'i (%50.2) erkek ve 1484'i (%49.8) kızdı ve yaş ortalaması 12.18 ± 3.15 idi. Öğrencilerin 939'u (%31.5) 1. bölge, 1226'sı (%41.2) 2. bölge ve 814'ü (%27.3) 3. bölgedeki okullarda okumaktaydılar. Kız öğrencilerin yaş ortalaması 12.23 ± 3.13 SD (Standart Deviasyon), erkek öğrencilerin yaş ortalaması 12.12 ± 3.17 SD idi (Tablo 10).

Tablo 10: Bölgelere göre erkek ve kız öğrencilerin dağılımı

Bölge	Cinsiyet				Toplam
	Erkek		Kız		
	n	%	n	%	
1. Bölge	533	56.8	406	43.2	939
2. Bölge	606	49.4	620	50.6	1226
3. Bölge	356	43.7	458	56.3	814
Toplam	1495	50.2	1484	49.8	2979

Bölgelere göre BCG skar sayısı dağılımları karşılaştırıldığında 1. Bölge okullarında BCG skar olmayan öğrencilerin oranı 2. ve 3. Bölge okullarından anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0.01$) Öğrencilerin bölgelere göre BCG skar dağılımları Tablo 11' de verilmiştir.

Tablo 11: Bölgelere göre BCG skar sayıları ($p < 0.01$)

*BCG	BCG yok		BCG 1		BCG 2		BCG 3		BCG 4		Toplam
Bölge	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	N
1. Bölge	76	8.1	400	42.6	447	47.6	15	1.6	1	0.1	939
2. Bölge	66	5.4	489	39.9	651	53.1	20	1.6	0	0	1226
3. Bölge	32	3.9	343	42.1	418	51.4	19	2.3	2	0.2	814
Toplam	174	5.8	1232	41.4	1516	50.9	54	1.8	3	0.1	2979

*İstatistiksel değerlendirme yapabilmek amacıyla 3–4 skar kolonları birleştirildi. İstatistiksel farklılık “BCG yok” kolonundaki dağılımdan kaynaklanmaktadır.

Bölgeler arasındaki TDT çap ortalamaları varyans analiziyle ve ardından yapılan Tukey Post Hoc Test ile değerlendirildi. TDT çap ortalamalarının bölgeler arasında anlamlı

olarak farklı olduğu görüldü ($p<0.05$). TDT endürasyon çapı 2. bölgede en yüksek, 1. bölgede ise en düşük düzeydeydi ($P<0.05$). (Tablo:12)

Tablo 12: Bölgelere göre TDT çap ortalamaları

Bölge	TDT Çapı(ort±SD)
1.Bölge	6.13±5.23
2.Bölge	7.51±5.42
3.Bölge	7.03±5.21

TDT 1. bölgede 52 kişide (%5.5), 2. bölgede 128 kişide (%10.4) ve 3. bölgede 39 kişide (%4.8) pozitif olarak saptandı (Tablo: 13). Bölgelere göre TDT pozitifliği açısından birbirinden anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. 2. bölgede TDT pozitiflik oranı diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0.001$)

Tablo 13: Bölgelere göre TDT sonuçları

BÖLGE	TDT POZİTİF		TDT NEGATİF	
	n	%	n	%
1.Bölge	52	5.5	887	94.5
2. Bölge	128	10.4	1098	89.6
3.Bölge	39	4.8	775	95.2
Toplam	219	7.4	2760	92.6

Öğrencilerin 174'ünde (%5.8) BCG skarı yoktu, 1232'sinde (%41.4) bir adet BCG skarı, 1516'sinde (%50.9) iki adet BCG skarı, 54'ünde (%1.8) üç adet BCG skarı, 3'ünde (%0.1) dört adet BCG skarı mevcut idi.

TDT testi, tüm öğrencilerin 219'ında (%7.4) pozitif bulundu.

AŞISIZ ve TDT negatif olduğu tespit edilen öğrenciler aşılacak üzere bağlı buldukları sağlık ocaklarına aşılacak üzere yönlendirildi.

TDT pozitifliği cinsiyete göre değerlendirildiğinde kızlarda %6.8, erkeklerde %7.8 oranlarında pozitiflik saptandı ($p>0.05$).

BCG skar durumuna göre ise en az bir skarı bulunan öğrencilerin 208'inde (%7.5) TDT pozitif iken, hiç skarı bulunmayan 174 öğrencinin 11'inde (%6.3) TDT pozitif bulundu ($p>0.05$)

BCG skar sayısına göre TDT pozitifliği değerlendirildiğinde iki skarlı olan öğrencilerde TDT pozitiflik oranının diğerlerinden daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$).

Tablo 14: BCG Skar Durumuna Göre TDT Pozitiflik ve Negatiflik Dağılımları

BCG SKAR SAYISI	TDT POZİTİF		TDT NEGATİF		TOPLAM	P*
	Pozitif	%	Negatif	%		
Skar yok	11	6.3	163	93.7	174	<0.001
Skar 1	58	4.7	1174	95.3	1232	<0.001
Skar 2	147	9.7	1369	90.3	1516	<0.001
Skar 3	3	5.6	51	94.4	54	<0.001
Skar 4	0	-	3	100	3	<0.001
TOPLAM	219	7.4	2760	92.6	2979	

*Ki-kare testinin geçerli olabilmesi amacıyla 3 skar ve 4 skar kolonları birleştirildi.

Ortalama TDT endürasyon çapları, BCG skarlı olmayanlarda 2.50 ± 4.05 , 1 BCG skarlı olanlarda 5.60 ± 5.11 , 2 BCG skarlı olanlarda 8.49 ± 5.09 , 3 BCG skarlı olanlarda 8.46 ± 4.38 ve 4 BCG skarlı olanlarda 7.66 ± 6.80 olarak ölçüldü (Tablo: 15). Varyans analizi ve ardından yapılan post-hoc test sonucunda skarlı olmayan, bir skarlı olan ve iki ya da daha fazla skarlı olanlarda ortalama endürasyon çapları anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$).

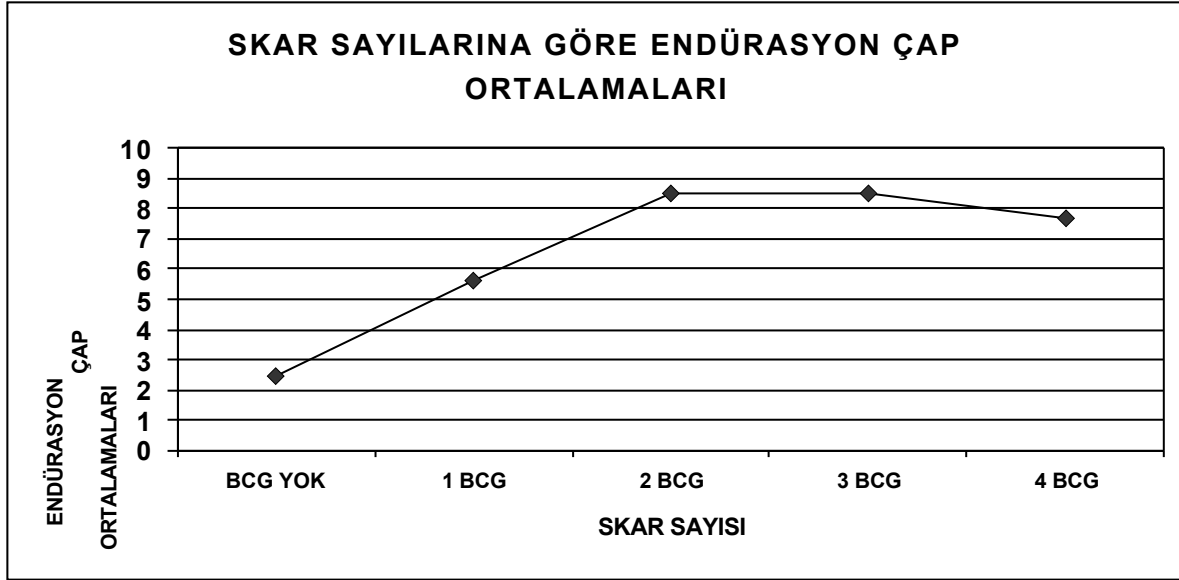
Skar sayıları ve endürasyon çapları ayrıca korelasyon analizi ile değerlendirildi. Orta düzeyde pozitif anlamlı korelasyon bulundu ($r=0.324$, $p<0.001$).

Tablo 15: Skar sayılarına göre endürasyon çap ortalamaları

Skar Sayısı	Öğrenci sayısı (n)	Endürasyon Çapı (Ort±SD) (mm)	P*
BCG yok	174	2.50 ± 4.05 mm SD	<0.001
1 BCG	1232	5.60 ± 5.11 mm SD	<0.001
2 BCG	1516	8.49 ± 5.09 mm SD	<0.001
3 BCG	54	8.46 ± 4.38 mm SD	<0.001
4 BCG	3	7.66 ± 6.80 mm SD	<0.001

* İstatistiksel değerlendirme amacıyla 3 ve 4 skarlı olan gruplar birleştirildi.

Grafik 1.



Öğrencilerden TDT pozitif olan 260 (%7.8) kişinin ortalama TDT endürasyon çapı 16.51 ± 2.46 mm idi.

Tablo 16: Öğrencilerin TDT sonuçlarının bölgelere ve BCG skar durumuna göre dağılımı

TDT Endürasyon Çapları						
Bölge	BCG	0-9mm	10-14mm	15-19mm	20+mm	Ort. TDT çap±SD
1.Bölge	(-)	74	1	-	1	6.13±5.23 SD
	(+)	573	239	47	4	
2.Bölge	(-)	57	7	2	-	7.51±5.42 SD
	(+)	678	365	103	14	
3.Bölge	(-)	27	5	-	-	7.03±5.21 SD
	(+)	479	263	35	5	
Toplam	(-)	158	13	2	1	6.94±5.33 SD
	(+)	1730	867	185	23	

Tablo 17: Bölgelere ve skar sayılarına göre ortalama TDT endürasyon çapları

Bölge	Skar sayısı	Kişi sayısı (n)	Ort.TDT çap±SD (mm)
1. Bölge	BCG yok	76	1.56± 3.42 mm SD
	1 BCG	400	5.15±5.13 mm SD
	2 BCG	447	7.79±4.92 mm SD
	3 BCG + 4 BCG	16	6.00±4.25 mm SD
2. Bölge	BCG yok	66	3.18±4.43 mm SD
	1 BCG	489	6.25±5.31 mm SD
	2 BCG	651	8.85±5.16 mm SD
	3 BCG	20	8.75±4.98 mm SD
3. Bölge	BCG yok	32	3.31±4.27 mm SD
	1 BCG	343	5.18±4.70 mm SD
	2 BCG	418	8.69±5.096 mm SD
	3 BCG + 4BCG	21	9.95±3.35 mm SD

Cinsiyete göre BCG skar sayısı Tablo 18’de gösterilmiştir. BCG skar sayısında cinsiyetler arasında sayısal ve yüzde olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 18: Cinsiyete göre BCG skar sayıları ($p>0.05$)

Cinsiyet	BCG yok		BCG 1		BCG 2		BCG 3		BCG 4		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Erkek	76	5.1	615	41.1	768	51.4	34	2.3	2	0.1	1495
Kız	98	6.6	617	41.6	748	50.4	20	1.3	1	0.1	1484
Toplam	174	5.8	1232	41.4	1516	50.9	54	1.8	3	0.1	2979

Bölgelere göre TDT endürasyon çapı her iki cinsiyet için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Varyans analizi ve ardından yapılan Post Hoc Test sonucunda hem kız hem de erkek öğrencilerde birinci bölgede endürasyon çap ortalamaları diğer bölgelerden anlamlı olarak

düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Bölgelere ve cinsiyete göre TDT endürasyon çapı ortalamaları Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo19: Bölgelere ve cinsiyete göre TDT endürasyon çapı ortalamaları ($p<0.05$)

TDT ENDÜRASYON ÇAPI ORTALAMALARI(mm)					
Cinsiyet	1.Bölge	2.Bölge	3.Bölge	Genel	P
Kız	6.10±5.02	7.50±5.40	6.84±5.22	6.91±5.27	<0.05
Erkek	6.16±5.39	7.52±5.44	7.28±5.20	6.97±5.40	<0.05

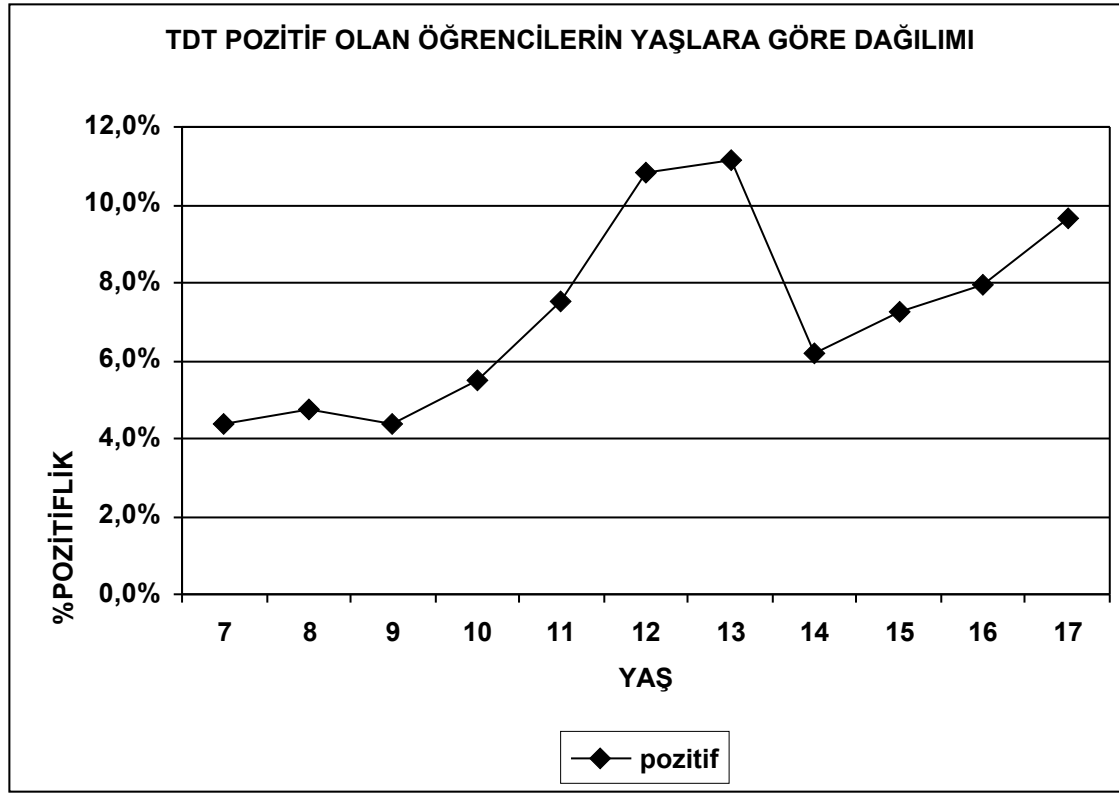
Çalışmaya alınan öğrenciler 7–10 yaş “Birinci grup”, 11–13 yaş “İkinci grup”, 14–17 yaş “Üçüncü grup” şeklinde gruplandırılarak endürasyon çapı ortalamaları hesaplandı. 7–10 yaş grubunda TDT pozitiflik oranı anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$).

Yaş gruplarına göre endürasyon çapı ortalamaları varyans analizi ile değerlendirildi. Gruplar birbirinden anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$). Yapılan post-hoc test sonucunda 11-13 yaş grubunda TDT çap ortalamasının en yüksek olduğu görüldü (Tablo:20)

Tablo 20: Yaş gruplarına göre öğrenci sayılarının dağılımları ve TDT Ortalaması sonuçları (mm)

Yaş	Öğrenci sayısı (n)	Yüzde	TDT Ortalaması(mm)
7–10 yaş	1010	33.9	5.62±5.05
11–13 yaş	825	27.7	8.32±5.33
14–17 yaş	1144	38.4	7.11±5.31

Grafik 2.



Çalışmamızda yaş ilerledikçe TDT pozitifliğinin artmakta olduğunu tespit ettik ($p<0.001$). (Eğimde Ki-kare testiyle yapılan değerlendirmede $p<0.001$ bulunmuştur.)

TDT pozitifliği tespit edilen bir öğrenciye ileri tetkiklerle tüberküloz tanısı konularak tedavi başlandı.

Yapılan test ve ölçümler sonucunda infeksiyon prevalansı (İP), doğal infeksiyon prevalansı (DİP) ve Yıllık infeksiyon risk oranı (YİRO) hesaplamalarda;

$$\text{İP} = (\text{BCG skarı olmayıp TDT pozitiflerin sayısı} / \text{TDT taramasına alınan topluluk}) \times 100$$

$$\text{DİP} = (\text{BCG skarı olmayıp TDT pozitiflerin sayısı} / \text{BCG skarı olmayanlar}) \times 100$$

YİRO= $1 - N1/y$ (N=BCG skarı olmayan çocuklarda TDT negatif olanların ondalık olarak oranı, Y= Çalışma grubunun yaş ortalaması, $1/y=0$ yaşın logaritmik değeri) formülleri kullanıldı.

Öğrencilerin TDT ölçümleri sonucunda bölgelere göre YİRO, İP ve DİP hesaplamalarının sonuçları Tablo 22’de verilmiştir. YİRO, İP ve DİP değerleri 2. bölgedeki öğrencilerde en yüksek, 3. bölgedeki öğrencilerde ise en düşük düzeyde saptandı.

Tablo 21: Öğrencilerin YİRO, İP, DİP değerleri			
Bölge	YİRO (%)	İP (%)	DİP (%)
1. Bölge	0.61	0.10	1.31
2. Bölge	1.16	0.65	12.12
3. Bölge	0.17	0.24	6.25
Genel	0.61	0.36	6.32

TARTIŞMA

Çocuk tüberkülozu, bir toplumda yürütülen halk sağlığı hizmetlerinin en önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (4). Çocuklara Tbc basili genellikle erişkin tüberkülozlu hastalardan bulaşmaktadır. Primer infeksiyondan sonraki ilk 1-2 yılda Tbc hastalığı gelişme riski yüksektir. Ayrıca, çocuk tüberkülozu tedavi edilmeksizin kendiliğinden iyileştiğinde, erişkindeki reaktivasyon tüberkülozuna kaynak oluşturmaktadır ve nedenle tanınması ve tedavisi büyük önem taşır (4).

Çocuk tüberkülozunun tanısı zordur(79). Erişkin tüberkülozunda tanı koymak için bakteriyolojik delil elde edilmesi gerekirken, çocuk tüberkülozunda basilin gösterilmesi her zaman mümkün değildir. Örnek elde etmekte karşılaşılan problemler ve örnekteki basil içeriğinin düşük olması bu sonucu doğurmaktadır. Göçmen ve arkadaşlarının geniş hasta serisinde kesin akciğer tüberkülozu tanısı alan çocuklarda, balgamda tüberküloz basil pozitifliği %28 olarak bildirilmektedir (93). Çocuklardan alınan kültürlerde basili gösterme şansının düşük seviyelerde olduğu göz önüne alındığında, TDT'nin tanıdaki yeri daha iyi anlaşılmaktadır.

Tbc'da erken teşhis ve tedavi yaklaşımı hastalığın yayılmasının engellenmesinde en önemli iki hususu oluşturmaktadır. Çocuk Tbc'unda tanı kriterlerinden biri olarak kabul gören TDT pozitifliği, Tbc infeksiyon insidansının belirlenmesinde halen çok kıymetli bir testtir (94). Tek başına TDT pozitifliği, Tbc infeksiyonu anlamına gelmemektedir (95). TDT, infeksiyon insidansının düşük olduğu, BCG aşısının rutin olarak uygulanmadığı ülkelerde yüksek tanı değerine sahiptir. Ancak ülkemizde infeksiyon insidansının yüksek olması nedeniyle BCG rutin olarak uygulanmaktadır, bu da TDT'nin tanı değerini düşürmektedir (95).

Testin yorumlanması konusu halen tartışılmaktadır. Bu çalışmanın verileri değerlendirilirken Verem Savaş Daire Başkanlığının yayımladığı kılavuzda, aşı ve aşısız kişilerde tüberkülin testinin yorumlanması için önerilen ölçüler kullanılmıştır (8). Ayrıca BCG aşısı uygulanan kişilerde, bu yorumlamanın güç olduğu belirtilerek aşılama sırasındaki yaşın, aşı suşunun özelliğinin, aşının tekrarlayan dozlarının, kişinin beslenme ve immünolojik durumunun ve tüberkülin testi yapılma sıklığının içinde yer aldığı bazı etkenlerin de göz önünde bulundurulmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (8). Ülkemiz şartlarında, tüberkülin testinin farklı gruplarda yorumlanması konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Uçan

ve ark.çalışmalarında, 6-11 pediyatrik yaş grubunda sınır değerler olarak erkeklerde 6.24 ± 6.88 mm ve kızlarda 5.70 ± 6.95 mm değerlerini bildirmektedirler (4).

Türkiye’de tüberküloz prevalansının 1950’de binde 30, 1960-1964’de binde 21-30, 1970’lerde binde 1 olduğu tahmin edilmektedir. Bu konuda son çalışma 1982 yılında yapılmış ve Türkiye’de tüberküloz prevalansı binde 3.58 olduğu bulunmuştur (96). Verem savaş dispanserlerine 1999 yılında kayıtlı hastaların insidansı, Türkiye genelinde yüzbinde 33.7’ dir. Bu insidans rakamları ile Türkiye, dünyada orta derecede Tbc görülen ülkeler arasında yer almaktadır. Dünyada bir uçta yüzbinde 20’nin, hatta 10’un altında insidansı olan gelişmiş sanayi ülkeleri, diğer uçta yüzbinde 250’nin üstünde insidansı olan Güneydoğu Asya ve Afrika ülkeleri yer almaktadır. Eski Sovyetler Birliğine dahil olan ülkelerde ise yüzbinde 100 civarında bir insidans bildirilmektedir (12).

BCG aşısının rutin olarak uygulanmasına ülkedeki basil pozitif tüberkülozlu hasta sayısı, tüberküloza bağlı menenjitli çocukların oranı ve YİRO’na göre karar verilmektedir. Bu kriterlere göre tüberkülozun kontrol altına alındığı ülkelerde BCG aşısı sadece risk gruplarına uygulanırken, ülkemizde rutin uygulama yapılmaktadır (97).

Ülkemizde eski yıllarda dört doz BCG aşısı (doğumda, ilkokul 1 ve 5. sınıflar ve lise 1) uygulanırken tekrarlanan dozlarla BCG aşısının etkinliğinde bir artış gösterilememesi nedeniyle önce iki doza indirildi. Daha sonra Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün 30.11.2006 tarih 18607 sayılı genelge ile yayınladığı genişletilmiş aşı programında BCG aşısı doğumdan sonra 2. ayda yapılmak üzere tek doza düşürülmüştür (8,90). Ülkemizdeki aşılama programları yeterli uygulanmış olsaydı ilkokul 1. sınıftaki tüm öğrencilerin aşıli olması gerekirdi. Ancak ilkokul 1. sınıf öğrencilerinde yapılan araştırmalarda BCG skarı mevcut olanların oranı ülkemizin değişik bölgelerinde sosyoekonomik şartlara göre oldukça değişkenlik göstermektedir (95-98). Vanda kırsal kesimden göç edenlerde BCG skar oranı %26.3 gibi oldukça düşük iken ve bu oran ülkemizin batısında Manisa’da ise %99.5 olarak bulunmuştur (95, 98). Türkiye’de bu konuda yapılan araştırmalar ve bizim bulduğumuz sonuçlar Tablo 23’te özetlenmiştir. Bizim çalışmamızda toplam 2979 öğrencinin 174’ünde (%5.8) BCG skarı yoktu, 1232’sinde (%41.4) bir adet BCG skarı, 1516’sinde (%50.9) iki adet BCG skarı, 54’ünde (%1.8) üç adet BCG skarı, 3’ünde (%0.1) dört adet BCG skarı mevcut idi. Bu sonuçlarla ilimizde, ülkemiz şartlarına göre BCG aşılmasının oldukça iyi bir durumda olduğunu söyleyebiliriz. Aynı zamanda çalışmamızda yaş arttıkça BCG skar sayısının artması da aşılama programının düzenli yapılmadığını,

rastgele aşılanmanın yapılmakta olduğunun göstergesidir. Çalışmamızda cinsiyete göre BCG skar sayıları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 22: Türkiye’de yapılmış çalışmalarda BCG skar oranları

Çalışmayı yapanlar	Yeri ve yılı	Yılı	Yaş grubu	BCG skar varlığı (%)
Özdemir ve ark. (102)	Eskişehir	1987	7-11	84.4
Kolsuz ve ark. (97)	Eskişehir	2000	7	89.9
Şakar ve ark. (95)	Manisa	2001	7-18	99.5
Tanrikulu ve ark. (105)	Şırnak(Cizre)	2005	7	25.3
Bozkanat ve ark. (120)	İstanbul	2003	18-21	92.7
Özşahin ve ark. (105)	Sivas	2003	7	83.1
Uzun ve ark. (98)	Van	1998	0-17	66
Çakıcı ve ark. (114)	Çanakkale	2003	7	88.6
Çalışmamız	Kahramanmaraş	2006	7-17	94.2

Ülkemizde yapılan çalışmalarda TDT pozitifliği konusunda standart bir yaklaşım izlenmemiştir. Bazı çalışmalarda BCG skar sayısı da göz önünde bulundurulmak şartıyla sınır değer 10 mm ve üzeri, bazı çalışmalarda ise 15 mm ve üzeri pozitiflik olarak kabul edilmiştir (97).

TDT’nin 10 mm ve üzerinde pozitif kabul edildiği Şakar ve arkadaşlarının Manisada 7-18 yaş grubu okul çocuklarında yaptıkları bir çalışmada TDT pozitifliği %21.2 olarak saptanmıştır (95).

BCG skarı olmayanlarda 6 mm ve üzerini, BCG skarı olanlarda 10 mm ve üzerini pozitif kabul eden çalışmalarda TDT pozitifliği BCG skarı olmayanlarda %4.1-9.1, BCG skarı olanlarda ise %43.2-56.2 olarak saptanmıştır (99, 100).

TDT’nin 10 mm ve üzerinde pozitif kabul edildiği çalışmalarda TDT pozitifliği BCG skarı olmayanlarda %1.5-13.5, BCG skarı olanlarda ise %20.2-67 oranlarında bildirilmektedir (97). Bu çalışmaların çoğunluğu ilkokul 1. ve 5. sınıf öğrencilerinde yapılmıştır (101-104). Ülkemizdeki TDT pozitiflik oranları Tablo 24’de özetlenmiştir.

Tablo 23: Farklı Bölgelerde Yapılan Tarama Çalışmalarındaki TDT Pozitiflik Oranları

Çalışma ve yılı	Vaka Sayısı	Bölge	Yaş Grubu (Yıl)	TDT Pozitifliği	Referans alınan TDT
Uçan ve ark.(91) 1998-1999	2835	İzmir, Nazilli, Artvin	6-82	%69.3	10 mm ve üstü
Uzun ve ark. (98) 1998	377	Van	0-17	%48	10 mm ve üstü
Akkaya ve ark.(94) 1994	2133	Isparta	0-15 ve >15	%63	10 mm ve üstü
Şakar ve ark (95) 2001	438	Manisa	7-18	%21.2	10 mm ve üstü
Çakıcı ve ark (114) 2003	1491	Çanakkale	7	%4.4	BCG(-)>10mm BCG(+)>15mm
Kolsuz ve ark. (97) 2000	2417	Eskişehir	7	%6.5	BCG(-)>10mm BCG(+)>15mm
Çalışmamız 2006	2979	Kahramanmaraş	7-17	%7.4	BCG(-)>10mm BCG(+)>15mm

Araştırmamızda Verem Savaş Daire Başkanlığının önerdiği BCG skarı olmayanlarda 10 mm, BCG skarı olanlarda 15 mm ve üzeri değerleri pozitif kabul edilmiş ve TDT pozitifliği BCG skarı olmayan öğrencilerde %6.3, BCG skarı olan öğrencilerde %7.5 ve çalışma genelinde ise ortalama %7.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki TDT pozitiflik oranlarının diğer çalışmalardan düşük olmasının, pozitiflik sınırının BCG skarı olanlarda 15 mm ve üzerini pozitif olarak değerlendirmemizden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü çalışma grubumuzun çoğunluğunu BCG skarı mevcut olan grup (%94.2) oluşturmaktaydı.

TDT pozitiflik oranları çalışmalardaki bölgeler arasında da farklılık göstermektedir. Kolsuz ve arkadaşları'nın Eskişehir'de yapmış oldukları çalışmada TDT pozitifliği %2 ile sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük olan birinci bölgede en yüksek saptanmıştır (97). Uzun ve arkadaşları Van il merkezine göç eden ailelerin çocuklarında yaptıkları çalışmada

çocukların %66'sında BCG skarının olmadığını, skar olmayan çocukların sadece %3.9'da TDT'nin pozitif olduğunu tespit etmişlerdir. Oranın düşük olmasını bu ailelerin izole bir şekilde yaşamaları şeklinde açıklanmıştır (98). Bizim çalışmamızda ise TDT pozitifliği 1. Bölgede %5.5, 2. Bölgede %10.4, 3. Bölgede %4.8 olarak tespit edilmiştir. Bu verilere göre kırsal kesimde yaşayanlarda aşılamanın yetersiz olduğu, bununla birlikte TDT pozitifliğinin düşük olması, beklentilerimizin aksine hayat şartlarının kötü olmasına rağmen doğal infeksiyonun artmadığını göstermiştir. Çalışmamızda 1. bölge olarak seçtiğimiz öğrencilerin çoğunluğunu çevre köylerde oturan ailelerin çocuklarının toplandığı Yatılı Bölge İlköğretim Okulu öğrencileri oluşturmaktaydı. Bizde bu bölgede TDT oranlarının düşük çıkmasını Uzun ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi bu ailelerin izole bir grup olarak yaşamaları şeklinde izah edebileceğimizi düşünmekteyiz (98).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda BCG sayısı arttıkça TDT endürasyon çapında anlamlı oranda arttığı saptanmıştır (95–97). Ildırım ve Uçan'ın yaptıkları iki ayrı çalışmada BCG aşı sayısı arttıkça TDT cevabının değiştiği, skar sayısı arttıkça TDT çapının arttığı ve BCG skar sayısı ile TDT sonuçları arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (81, 91, 97, 105). Gündoğdu ve arkadaşları da Kocaeli ilinde 2000–2001 yılları arasında 7–14 yaş aralığında 1879 okul öğrencisi üzerinde yaptıkları çalışmada BCG skar sayısı arttıkça TDT endürasyon çapının arttığını bulmuşlardır (106). Ancak ülkemizde yapılan bir çalışmada tek skarlı çocuklarla iki skarlı çocuklar arasında TDT reaksiyonu açısından bir fark saptanmadığını, BCG sayısının artırılmasıyla TDT pozitifliği arasında bir ilişki olmadığını bildiren yayınlar da vardır (107). Çalışmamızda da ortalama TDT endürasyon çapı, BCG skarı olmayanlara göre bir skarlı olan ve iki ya da daha fazla skarlı olanlarda anlamlı olarak farklı bulundu.

Amerika'da yapılmış çalışmalarda, ilkokula başlarken TDT pozitifliği oranı %1-2 civarındayken, ortaokula başlarken oranların %10 civarına yükseldiği bulunmuştur. TDT pozitifliğini etkileyen parametreler ise yaş, BCG aşlaması ve Amerika dışı ülkelerde doğma olarak saptanmıştır (108–110). Ülkemizdeki oranlarla karşılaştırıldığında, Amerika'da TDT pozitiflik oranının oldukça düşük olması dikkat çekmektedir. Ülkemizdeki yüksek değerler BCG aşlaması, sosyokültürel ve ekonomik durumlarla açıklanabilir. BCG aşlamasının, TDT pozitifliği oranını artırdığı, yurtdışında yapılan çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da vurgulandı.

BCG aşısı hastalık yeteneği yok edilmiş bir Mycobacterium bovis suşudur. Virülansı düşük, canlı bir aşıdır (87). TDT ile BCG aşısı arasında çapraz reaksiyon gelişmekte ve aşılama test sonucunu etkileyebilmektedir (80).

Yapılan geniş serili çalışmalar sonucunda, oluşturulacak düşük doz geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun koruyucu olduğu fakat ısrarlı aşılamaların koruyuculuğu artırmayacağı BCG'nin doğum sonrası mutlaka bir kez yapılması ve rapellerden kaçınılması gerektiği bildirilmektedir (105, 111–113).

Yaptığımız çalışmada tüm grupta tüberkülin testi ortalaması 6.9 ± 5.3 mm iken, kızlarda 6.9 ± 5.2 mm , erkeklerde 6.9 ± 5.4 mm olarak bulundu. TDT pozitifliği değerlendirildiğinde; kızlarda %6.8, erkeklerde %7.8 oranlarında TDT pozitifliği saptandı.

Çalışmamızda cinsiyetler arasında belirgin bir fark saptanmamasını çalışma gurubumuzun çocuk yaş grubunda olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü tüberküloz hastalığı için cinsiyet farkı daha çok adölesan çağdan sonra ortaya çıkmaktadır. Erkeklerdeki yaş ilerledikçe görülen yüksek oranlar, büyüme sırasında ev dışında geçirdikleri sürenin daha fazla, dolayısıyla mikobakterilerle karşılaşma ihtimallerinin daha yüksek olmasıyla ilgili olabilir. Kız çocuklarının evde daha çok zaman geçirmesi ve ev dışı temas oranlarının düşük olması nedeniyle TDT pozitiflik değerlerinin düşük olduğu yayınlarda bildirilmektedir. Uçan ve arkadaşları'da erkeklerde TDT pozitifliğinin anlamlı ölçüde daha yüksek bulmuş ve bu durumu cinsiyete bağlı immünolojik faktörler ile çevresel olarak etkene daha fazla maruz kalmaya bağlamışlardır (91, 95).

Çalışmaya alınan öğrencilerde 7–10 yaş grubunda TDT Ortalaması 5.62 ± 5.05 mm, 10-13 yaş grubunda 8.32 ± 5.33 mm ve 14-17 yaş grubunda 7.11 ± 5.31 mm olarak bulundu. Üçüncü grupta (14–17 yaş) endürasyon çapı ortalamasının 10-13 yaş grubundan daha düşük olması BCG aşısına bağlı tüberkülin cevabının zamanla azalma göstermesine bağlı olabilir. Bilindiği gibi BCG aşısının etkisinin 10 yıldan daha uzun sürmesi beklenmez (80).

Çalışmamızda yaş ilerledikçe her iki cinsiyet için de TDT pozitifliğinin artmakta olduğunu tespit ettik. Bu durum yaş ilerledikçe BCG skar sayısının artması Mycobacterium tuberculosis infeksiyonu ile karşılaşma riskinin artması ve çapraz reaksiyona yol açan atipik mikobakteriyel infeksiyonların artması ile ilişkilendirilebilir. Ülkemizde TDT oranını saptamaya yönelik başka araştırmalarda da yaş ilerledikçe TDT pozitifliğinin arttığı gösterilmiştir (91,95).

Günümüzde tüm dünya ülkelerinde tüberküloz kontrol programlarının değerlendirilmesinde kullanılması önerilen en önemli parametre yıllık infeksiyon riskidir (97). Bu parametre aşısız çocuklardan elde edildiğinden BCG'nin karıştırıcı etkisinden bağımsızdır.

YİRO, gelişmiş ülkelerde düşük (%0.02-0.06), gelişmekte olan ülkelerde ise yüksektir (%1-3) (114, 115). Türkiye'de yıllık infeksiyon riskini saptamak amacıyla çeşitli illerde tarama çalışmaları yapılmıştır. Bu konuyla ilgili ülkemizde farklı yıllarda ve bölgelerde bulunan sonuçlar Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 24: Ülkemizde yapılan Çalışmalarda Bulunan İP, DİP, YİRO Değerleri (97, 98, 114)

Yıl	Bölge	Yaş Grubu	İP(%)	DİP(%)	YİRO(%)
1986	Erzincan ¹²¹	7-11	1.7	11	-
1988			1.2	12.9	-
1990			0.9	3.5	-
1994	Edirne ⁹⁸	7 – 11	-	-	0.25
1995	İstanbul ¹¹⁹	7	-	-	0.72
		11	-	-	1.21
1995	Kayseri ⁹⁸	0-6	-	-	0.4
		6-12	-	-	0.11
		12-15	-	-	0.52
		15-18	-	-	0.28
1997	Trabzon ¹⁰⁴	7	0.48	6.96	1.03
		11	0.95	-	0.56
		17	0.65	-	0.81
1997	Bursa ⁹⁸	6-12	-	-	1.06
1999	Sivas ⁹⁸	7-11	-	-	2.9
2000	Şırnak ¹²²	7	0.78	-	-
2000	Van ¹⁰¹	7-9	0.9	-	0.19
		10-12	7.2	-	1.15
		13-17	6.5	-	1.21
2001	Şanlıurfa ¹¹⁵	6-9	5.5	-	-
2002	Eskişehir ⁹⁷	7	0.66	9.3	0.95
2006	Çanakkale ¹¹⁴	7	0.74	6.4	0.88
2006	Kahramanmaraş	7-11	0.36	6.32	0.61

Tayvan’da Yu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1996–1998 yılları arasında 520.866 ilkokul birinci sınıf öğrencilerinin %2.9’unda BCG skar yokluğu saptanmış bunların %2.8’inde TDT pozitif olduğunu bildirmişlerdir. YİRO, Tayvan’ın yerlilerin yaşadığı bölgede %1.16 iken yerli olmayan halkın yaşadığı bölgede %0.42 olarak bildirilmiştir (116).

Tupasi ve arkadaşları, Filipinler’de 5–9 yaş gruplarında YİRO’ni %2.3 olarak bulmuşlardır (117). Ribes ve arkadaşları Madagaskar’da 6–8 yaş grubunda YİRO’nı %1.25, 9–10 yaş grubunda ise %1.32 bildirmişlerdir (118). Avrupa ülkelerinde YİRO rakamları ise İngiltere’de %0.05, Fransa’da %0.60, Hollanda’da %0.02, Çek Cumhuriyeti’nde %0.04 olarak bildirilmiştir (119). Bu değerlere göre Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki YİRO değerlerinin yüksek olduğu ortaya çıkmaktadır. Avrupa dışındaki Mısır ve Cezayir gibi ülkelerdeki değerler ile karşılaştırdığımızda ise YİRO değerleri açısından fark olmadığı gözlenmektedir (Tablo 26).

Ülkemizin değişik yerlerinde yapılan çalışmalarda en yüksek YİRO değeri % 1.21 ile İstanbul’da ve en düşük YİRO değeri 0.25 ile Edirne’de tespit edilmiş olup Tablo25’ te özetlenmiştir (98). Çakıcı ve arkadaşlarının Çanakkale ilinde yaptıkları çalışmada İP ilçelerde %0.89, merkezde %0.64, il genelinde %0.74 olarak bulmuşlardır. DİP değerlerini ise sırasıyla %8.06, %5.55, %6.4 olarak ve il genelinde YİRO’nı 0.88 olarak bulmuşlardır. İlçelerdeki değerlerin il merkezine göre yüksek olduğu görülmüş, infeksiyon havuzunun büyüklüğünün sosyoekonomik ve sosyodemografik değişikliklerle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (114). Çalışmamızda ise YİRO değerleri sırasıyla 1. Bölgede %0.61, 2. Bölgede %1.16, 3. Bölgede %0.17 ve il genelinde 7-17 yaş grubunda %0.61 olarak bulunmuştur. Daha önce şehrimiz için yayınlanmış bir değer olmadığı için YİRO’nın artma ya da azalma eğiliminde olduğunu söyleyemiyoruz. Ancak ülkemizde daha önceki çalışmalar sonucu ortaya konulan YİRO oranları ile bizim değerlerimizin karşılaştırılabilir seviyede olduğunu görmekteyiz.

Tablo 25: Bazı Ülkelerdeki YİRO Rakamları

ÜLKE	YİRO(%)
İngiltere	0.05
Fransa	0.60
Hollanda	0.02
Çek Cumhuriyeti	0.04
Mısır	0.40
Cezayir	0.60

Türkiye için YİRO değeri 1988 yılında, 0–6 yaş grubunda %0.81'dir (87).

SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 2979 öğrencinin 1495'i erkek ve 1484'ü kız idi. Çalışmamızda cinsiyet olarak eşit dağılım söz konusu idi.
2. Çalışma grubu olarak üç bölgeye ayrılmasına rağmen 2. bölge okullarının çalışmaya daha fazla katıldığı görüldü. Diğer bölge katılımlarının az olmasının nedenlerinin şunlar olabileceği düşünüldü.
 - a) Çalışmanın önemi aileye tarafımızdan yeterince anlatılamamış olabilir
 - b) Okul müdürlükleri ve sınıf öğretmenlerinin çalışmaya yeterince önem vermemelerinden kaynaklanabilir
 - c) Yapılan işlem invaziv bir girişim olduğundan çocuklar korkmuş ve ailelere onay formlarını göstermemiş olabilirler.
 - d) Özellikle 1. bölge okullarında yatılı okuyan bazı öğrencilerin Perşembe-Cuma günü evlerine gitmeleri nedeniyle yapılan testlerin sonuçlarının değerlendirilememesi olabilir.
3. Birinci bölgede skarı olmayan öğrencilerin sayısının diğer bölgelerden fazla olduğu tespit edildi. Bu durumun;
 - a) Bu bölgede sosyo-kültürel düzeyin düşüklüğüne bağlı olarak ailelerin aşılamanın önemi konusunda bilgisiz olabileceklerine
 - b) İlimizde temel sağlık hizmetlerinin kırsal kesimde etkin ve yaygın verilmemesine bağlı olabileceği düşünüldü.
4. Çalışmamızda TDT endürasyon çapı 2. bölgede en yüksek, 1. bölgede ise en düşük düzeyde tespit edildi.
5. Çalışma sonucunda skarı olmayanlara göre skarı olanlarda ortalama endürasyon çapları anlamlı olarak farklı bulundu. Ortalama TDT endürasyon çapları, BCG skarı olmayanlarda 2.50 ± 4.05 , 1 BCG skarı olanlarda 5.60 ± 5.11 , 2 BCG skarı olanlarda 8.49 ± 5.09 , 3 BCG skarı olanlarda 8.46 ± 4.38 ve 4 BCG skarı olanlarda 7.66 ± 6.80 olarak ölçüldü. Buna bağlı olarak BCG aşısının endürasyon çapını arttırdığını düşüldü.
6. Bölgelere göre erkek ve kız öğrencilerin dağılımına bakıldığında; 1. bölgede 533 erkek, 406 kız, 2. bölgede 606 erkek, 620 kız ve 3. bölgede 356 erkek, 458 kız öğrenci mevcut idi.

7. BCG skarı olmayan öğrencilerin dağılımına bakıldığında 1. bölgede 76 (%8.1), 2. bölgede 66 (%5.4) ve 3. bölgede 32 (%3.9) öğrencide BCG skarı olmadığı görüldü. Bu sonuçların ışığı altında 1. bölgede (gecekondü bölgesindeki) aşısız öğrenci sayısının diğer bölgelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

8. Bölgeler arasındaki TDT çap ortalamaları değerlendirildiğinde TDT çap ortalamalarının bölgeler arasında anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ($p < 0.05$). Birinci bölgedeki TDT çap ortalamasının diğer bölgelerden anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Bu durum 1. bölgede aşılama oranlarının düşük olmasına bağlandı.

9. Çocukluk yaş grubunda tüberküloz prevalans çalışmaları yapılan diğer illerle karşılaştırdığımızda ilimizde, BCG aşılama oranının ülkemiz şartlarına göre iyi düzeyde bulunduğunu, TDT pozitiflik oranlarımızın oldukça düşük olduğunu söyleyebiliriz.

10. YİRO değerlerimizin diğer bölgelerde yapılan çalışmalara kıyasla daha düşük değerlerde olduğunu belirledik. Bu verilerin ışığında tüberküloz mücadelesinde ilimizde önemli adımlar atıldığını ancak Dünya Sağlık Örgütü'nün gelişmiş ülkeler için hedeflediği YİRO değeri olan %0.1'e ulaşmak için bölgemizde Tbc kontrol programlarına daha fazla önem verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990; 65: 6–24.
2. Starke JR. Tuberculosis. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). *Pediatric Infectious Diseases*. 2th edition, Philadelphia: WB Saunders, 2002: 396–419
3. Saiman L, San Gabriel P, Schulte J, Vargas MP, Kenyon T, Onorato I. Risk factors for latent tuberculosis infection among children in New York City. *Pediatrics* 2001; 107: 999–1003.
4. Arpaz S, Keskin S, Kıter G, Sezgin N, Uçan ES. Tüberkülozlu çocuk hastalarımızın geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Toraks Derg* 2001; 2: 27–33.
5. Çavdar T. Tüberkülin testi. In: Kocabaş A; (ed.) *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*. Adana; 1991:227–231.
6. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 1359–74.
7. Koçoğlu F. Tüberküloz vakalarının erken teşhisi. In: Kocabaş A; (ed). *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*. Adana; 1991:237–41.
8. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Ankara, 2003.
9. Iseman Michael D. Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu (Çeviri: Özkara Ş). Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 97–125: 271–322.
10. Pamukçu A, Baskın E, Büyükbeşe E, Gökalp AS. BCG aşısının PPD cevabı ile değerlendirilmesi. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı 1996: 9–15.
11. Rudolph A, Kamei R, Overby K. Tüberküloz In: Yurdakök M, (ed). *Rudolph’s Fundamentals of pediatrics* Ankara: 3th ed. Güneş Kitabevi;2003:345–346
12. Özkara Ş, Kılıçaslan Z, Öztürk F ve ark. Bölge verileriyle türkiye’de tüberküloz. *Toraks Derg* 2002;3:178–87
13. Cove AJE. The evidence for the incidence of tuberculosis in ancient Egypt. *Br J Tuberc* 1939; 33: 142
14. Barış Y.İ. Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi. *Toraks Derg* 2002;3:338–40
15. Haggard A. *Doctor In History*. Dorset Press. New York 1989
16. Balcı K. Göğüs Hastalıkları. 3.Baskı Bölüm 17 Tüberküloz: 191–254

17. Barış İ. Son bilgiler ışığı altında tüberküloz. *İnfeksiyon Bülteni* 1996; 1: 23–29
18. Global TB Control. WHO Report 2007: 8–10
19. www.verem.org.tr
20. T.C Sağlık Bakanlığı Aylık epidemiyoloji Raporu cilt:4, sayı:2, 2005
21. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994; 94: 1–7
22. Drucker E, Alcibes P, Boswarth N, Schell B. Childhood tuberculosis in the Bronx; New York. *Lancet* 1994; 343: 1482–5
23. Spence DPS, Williams CSD, Davies PDO. Tuberculosis and poverty. *BMJ* 1993; 307: 759–61
24. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Pickering LK, ed 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000: 593–613
25. Kılıçaslan Z, Amasya A, Çuhadaroğlu Ç. Çocuk ve kadın tüberkülozlu olguların saptanmasında temaslı taramasının önemi; İstanbul’da retrospektif bir olgu-kontrol çalışması. *Tüberk Toraks* 2006; 54: 11–6
26. World Health Organization. Global Tuberculosis Control, WHO Report 2001. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2001.287.
27. EuroTB (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1998, February 2001.
28. Anđ Ö, Uzun M. Türkiye’de tüberkülozun son durumu. *Klimik Derg* 1998;11:3-5
29. Coşkun F, Özyardımcı F. Tüberküloz Epidemiyolojisi. *Arch Pulm* 2003;4: 60–3
30. Kılıçaslan Z. Dünyada ve Türkiyede tüberküloz. *Ankem Derg* 2007;21: 76–80
31. Parker T, Deverden B (Ed): Topley Wilson’s Principles of Bacteriology, Virology and Immunity 1990;2: 74–97
32. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ. Mycobacterium. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds) : Manual of Clinical Microbiology. Washington, ASM 1999: 399.
33. Bilgehan H. Özel bakteriyoloji ve bakteri infeksiyonları. *Klinik Mikrobiyoloji*. 10. baskı, Barış Yayınları 2000:439–89

34. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Mikrobiyoloji 2000. Asya Tıp Yayıncılık
Mycobacterium Tüberkülozis: 174–83
35. Zahra T, Jerrold J, Elner R; Mycobacterium tuberculosis and other mycobacteria. In:
Mandel GL (ed): Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill-
Livingstone; 1995: 2229.
36. Kocabaş A. Akciğer Tüberkülozu. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S (ed): Temel İç
Hastalıklarında, Güneş Kitabevi, 1996: 456–76
37. Wilfert C, Hotez P. Tuberculosis In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds.) Krugman's
Infectious Disease of Children (Çeviri: Kanra G.) 11th ed St. Louis Missouri: Mosby;
2006; 731–62
38. Oğuzkan A.V. Tüberküloz basilinin bulaş yolları ve konaktaki seyri. 21. yüzyılda
Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun. 2003: 48–58
39. American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association.
Diagnostic standarts and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990: 142;
725–35
40. Yalçın I. Tüberküloz. In: Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri 3. baskı İstanbul:
Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 523–32
41. Tahaoğlu K. Tüberküloz. Türk Toraks Derneği Okulu 2007:48–57
42. Özbal Y. Tüberküloz İmmünolojisi. Erciyes Tıp Derg 2006; 28: 25–34
43. Dannenberg AM. Delayed type hypersensitivity and cell mediated immunity in
the pathogenesis of tuberculosis. Immunol Today 1991:12; 228–33
44. Smith S, Jacobs RF, Wilson CB. Immunobiology of childhood tuberculosis; a window on
the ontogeny of cellular immunity. J Pediatr 1997;131:16–26
45. Çokuğraş H. Çocuklarda tüberkülozun klinik Tabloları. İ.Ü. C.T.F. Erişkin ve Çocukta
Tüberküloz Sempozyumu, 30 Nisan 1999, İstanbul:81–8
46. Hopewell PC. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: Masson RJ, Broaddus
VC, Murray JE, Nadel JA (eds). Text - Book of Respiratory Medicine. 4th ed.
Philadelphia: W.B. Saunders, 2005: 979–1043
47. Bellamy R, Ruwende C, Corah T, et al. Variations in the NRAMP1 gene and
susceptibility to tuberculosis in West Africans. N Engl J Med 1998; 338: 640–44.
48. Munoz FM, Starke JR. Tuberculosis. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds).
Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 17th ed. 2004. p. 964–72

49. Mandalakas A.M, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Pediatric Infectious Diseases J.* 2005;16:93–104
50. Uzun Ö, Ünal S. Güncel bilgiler ışığı altında infeksiyon hastalıkları II. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002: 821–901
51. Hilman BC. Pulmonary tuberculosis and tuberculous infection in infants, children, and adolescents. In: Hilman BC (ed). *Pediatric respiratory diseases.* WB Saunder Philadelphia 1993, 311–20.
52. Vallejo J, Starke JR. Intrathoracic tuberculosis in children. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 184–95
53. Carrol E,D, Clark J,E, Cant A,J. Non-pulmonary tuberculosis. *Pediatric Respiratory Reviews* 2001;2: 113–19
54. Jacobs RF, Starke JR. Mycobacterium tuberculosis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Pediatric Infectious Diseases.* New York, Churchill Livingstone1998, 8881-904.
55. Waecker NJ, Conner JD. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:53.
56. Somer A. Akciğer tüberkülozunda tanı. 3. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı 2004, s:86–90
57. Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14: 455–70
58. Özkınay C. 39.Türk Pediatri Kongresi 2003. Tüberküloz epidemiyolojisi Konuşma Metinleri ve Bildiri Özetleri s:309–10
59. Camcıoğlu Y. Çocuk Tüberkülozunda Tanı. İ.Ü. C.T.F. Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu. 30 Nisan 1999. İstanbul: 89–95
60. Lamont AC, Cremin BJ, Pelteret RM, Radiological patterns of pulmonary tuberculosis in the paediatric age group. *Pediatr Radiol* 1986;16: 2–7
61. Singh V. TB in developing countries: Diagnosis and treatment. *Pediatric Respiratory Reviews* 2006;7:132–35
62. Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics* 1989;84: 28–35
63. Zar H, Tannebaum E, Apolies P, Roux P, Hansio D, Hussey G. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in

- South Africa. Arch Dis Child 2000; 82:305-8
64. Coulter JBS. Tuberculosis. In: Campbell AGM, Mc Intosh N. eds. Forfar&Arneil's Textbook of Pediatrics 5th ed. Edinburgh: Churchill Livinstone; 1998:1334-48
65. Elnor JJ, Hinman AR, Dooley SW. Et al. Tuberculosis symposium: emergining problems and promisc. J Infect Dis 1993;168:537-51
66. Jacobs WR, Barletta WF, Udani R, et al. Rapid assesment of drug susceptibilities of mycobacterium tuberculosis by means of luciferase receptor phages. Science 1993;31: 762
67. Starke JR. Tuberculosis in children. Curr Opin in Pediatrics 1995;7:268-77
68. www.toraks.org.tr
69. Sedo E, Anguilair D, Torres M. Lipoarabinomannan antigenemia in patients with AIDS and tuberculosis. Presented at the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 1991
70. Turner M, Van Nerom E, Nyabenda J, et al. Determination of humoral immunglobulins M and G directed against mycobacterial antigens 60 failed to diagnose primary tuberculosis and mycobacterial adenitis in children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1508-12
71. Delacourt C, Gobin J, Gaillard JL, de Blic J, Veron M. Value of ELISA using antigen 60 for the diagnosis of tuberculosis in children. Chest 1993;104:93-98
72. Lalvani A, Nagvenkar P, Udwadia Z, et al. Enumeration of T cells spesific for Rdiencoded antigens suggests a high prevalence of latent mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians. J Infect Dis 2001;183: 469-77
73. Çiçek C, Çok G, Özhan M, Yaygın EY, Bilgiç A. Latent ve aktif tüberkülozu olan hastalarda Tüberkülin Deri Testi ile Quantiferon-TB testinin karşılaştırılması, İnfeksiyon Derg 2006; 20:15-8
74. Kılınç O. Tüberkülin Deri Testi (TDT), Yorumu ve Son Gelişmeler. 21. yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun, 2003:203-7
75. Hueloner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993;17: 968-75
76. Oğuz D. 5-24 Ay arası sağlıklı çocuklarda tüberkülin testi takipleri ve sonuçlarının değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2004.
77. Bouros D, Zeros G, Panaretos C, Vassilatos C, Siafakas N. Palpation vs pen method for the measurement of tuberculin skin reaction (Mantoux test). Chest 1991;99:416-9

78. Committee of Infectious Disease. Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1994;93:131–34
79. Kocabaş E. Çocukluk çağı tüberkülozunda klinik özellikler ve tanı. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Derg* 2004; 3;215–23
80. Soysal A, Bakır M. Diagnosis in tuberculous infections tuberculin skin test. *J Pediatr Inf* 2007;1:27–32
81. Ildırım İ, Hacımustafaoğlu M, Ediz B. Correlation of tuberculin induration with the number of Basillus Calmette Guerin vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1060–63
82. Ursavaş A, Karadağ M, Sağlam AD. ve ark. Tüberküloz tanısında tüberkülin deri testinin güvenilirliği ve bazı parametreler ile ilişkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2004;30:11–15.
83. Gürsucu S, Köksal N, Sapan N, Ildırım İ. Üçüncü ayda BCG aşısı yapılan bebeklerde human tüberkülin ve bovin tüberkülin yanıtlarının karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Derg* 1997;40: 29–36
84. Özçelik U. Çocuklarda Tüberküloz Tedavisi. 21. yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun. 2003;184–6.
85. Doğru Ü. Çocuk tüberkülozunda tedavi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi* 2004;3:225–9
86. Ormerod LP. Rifampicin and Isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998;78:169–71
87. Göksel K, Uçan E. Tüberkülozdan korunma. *Toraks Derg* 2001;2: 85–90
88. Fine PEM. Bacille Calmette-Guerin vaccines: A rough guide. *Clin Infect Dis* 1995;20:11- 4.
89. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guèrin (BCG) in countries with low prevalence of tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1994;75:179–81.
90. www.saglik.gov.tr/gbpgenelge.pdf
91. Uçan E,S, Sevinç C, Abadoğlu Ö, Arpaz S, Ellidokuz H. Tüberkülin testi sonuçlarının yorumlanması ülkemiz standartları ve yeni gereksinimler. *Toraks Dergisi* 2000;1: 25–9
92. Tanır G, Akın A, Aydemir C, Üner Ç, Ceyhan İ. Tüberküloz şüphesi olan çocuklarda kesin veya olası tüberküloz ve latent tüberküloz enfeksiyonu tanıları. *Tüberk Toraks*

2005;53: 259–64

93. Göçmen A, Cengizler R, Özçelik U ve ark. Childhood tuberculosis: A report of 2205 cases. Turk J Pediatr 1997; 39: 149–58
94. Akkaya A, Kalan S, Ünlü M. Isparta ve civarında tüberkülin müsbetliğinin araştırılması, SDÜ Tıp Fakültesi Derg 1994; 1:18–21.
95. Şakar A, Göktalay T, Dağyıldızı L, Yıldırım Ç,A, Yorgancıoğlu A. Manisa ilinde okul çağı çocuklarında tüberküloz taraması. Toraks Derg 2002;4: 38–42.
96. Ceylan E. Bingöl Verem Savaş Dispanseri'nde 1999–2000 yıllarında izlenen yeni tüberkülozlu olguların değerlendirilmesi. Akciğer Arşivi: 2004;1: 26–30.
97. Kolsuz M, Kıyak O, Metintaş S, Metintaş M, Erginel S. Eskişehir il merkezindeki ilkokullarda tüberkülin deri testi taraması ve test Sonucu pozitif olanların aile bireylerinin mikrofilm sonuçları. Toraks Derg 2002; 3: 296–302
98. Uzun K, Gencer M, Gülsün A, Ceylan E, Ağca F. Kırsal kesimden Van ili merkezine göç edenlerin çocuklarında PPD sonuçları. Solunum Derg 2000;2: 91–5
99. Özyardımcı N, Yüksel EG, Karadağ M ve ark. Bursa ili merkez ve çevre köylerinde 6-12 yaş gruplarında tüberküloz infeksiyon risk oranı. Tüberk Toraks 1997; 45: 83–8
100. Özkurt S, Fişekçi F, Türe M, Akdağ B. Denizli merkez ilkokullarında 1993–5 yıllarında yapılan tüberkülin taramasının sonuçları. Tüberk Toraks 2001; 49:108–12
101. Uzun K, Özbay B, Akman N ve ark. Van ili ve ilçelerinde 1997 yılında yapılan PPD sonuçları. Tüberk Toraks 2000; 48:238–42.
102. Özdemir MN, Ekici MS, Metintaş M, ve ark. Eskişehir'de ilkokul öğrencilerinde tüberkülin deri testi değerleri ve 20 mm üzerinde endürasyonu olanlarla aile bireylerinin tarama sonuçları. Solunum 1987; 12: 450–5.
103. Kurçer MA, Genç M, Eğri M, Pehlivan E. Kreş çocuklarında PPD deri testine yanıtlar. Tüberk Toraks 2000; 48: 340–4.
104. Özlü T, Çan G, Torun P, Türker S ve ark. Trabzon'daki okul çağı çocuklarında tüberkülin taraması sonuçları. Tüberk Toraks 1997;45: 89–93.
105. Tanrikulu Ç, Abakay A, Abakay Ö, Alp A. Cizre'de ilkokul çocuklarında tüberküloz taramasının sonuçları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2006;54:336–40
106. Gündoğdu Z, Aydoğan M, Arisoy E,S, Gökalp A,S. Effect of number of BCG vaccination on tuberculin induration size. Journal of Paediatrics and Child Health 2007;43: 476–9

107. Bozaykut A, Atay E, Sevim H ve ark. Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 7–11 year old children. *Acta Paediatr* 2004;93:1033–5.
108. Gounder CR, Driver CR, Scholten JN, et al. Tuberculin testing and risk of tuberculosis infection among New York city school children. *Pediatrics* 2003;111: 309–15.
109. Driver CR, Valway SE, Cantwell MF, Onorato IM. Tuberculin skin test screening in schoolchildren in the United States. *Pediatrics* 1996;98: 97–102.
110. Scholten JN, Fujiwara PI, Frieden TR. Prevalence and factors associated with tuberculosis infection among new school entrants, New York city, 1991–1993. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3: 31–41.
111. Sterne JA, Fine PE, Ponnighaus JM, et al. Does bacille Calmette-Guerin scar size have implications for protection against tuberculosis or leprosy? *Tuber Lung Dis* 1996;77: 117–23.
112. Wilson R. Tuberculosis, ERS Monograph. Bacille Calmette-Guérin Vaccination in the 21st Century. UK 1997: 327–47.
113. Ifezulike CC, Ezechukwu CC, Egbonu I, Chukwuka JO. Tuberculin reaction among healthy BCG vaccinated primary school, children in Nnewi, south eastern Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2005; 8: 4–9.
114. Çakıcı N, Ülgey N, Yalçın Y, İ. Çanakkale’deki birinci sınıf öğrencilerinin BCG skar kontrolü ve tüberkülin testi sonuçları üzerine bir araştırma. *Klimik Derg* 2006; 19: 75–8
115. Kösecik M, Emiroğlu HH, Koç A, et al. Prevalence of tuberculous infection and the impact of BCG vaccination on tuberculin testing among primary school children in Turkey. *Indian Pediatr* 2002;17:362–5
116. Yu MC, Suo J, Huang C, Bai KJ, Lin TP, Luh KT. Annual risk of tuberculous in Taiwan, 1996–1998. *J Formos Med Assoc* 1999; 98:496–9
117. Tupasi TE, Radhakrishna S, Pascual ML, Quelapio MI, Villa ML et al. BCG coverage and annual risk of tuberculosis infection over a 14-year period in the Philippine assessed from the Nation wide Prevalance Surveys. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4: 216–22
118. Champetier de Ribes G, Ranaivoson G, Rakotoherisoa E, Andriamahefazafy B, Balanchy S. Annual risk of tuberculosis infection in Madagascar: study from 1991-1994. *Bull Soc Pathol Exot* 1997; 90:349–52

119. Karagöz T, Öğer O, Koç H, Yıldırım Ü. İstanbul'un 14 ilkokulunda yapılan tüberkülin taramasının sonuçları. *Tüberk Toraks* 1995; 43:114–9
120. Bozkanat E, Çiftçi F, Apaydın M ve ark. İstanbul İl merkezindeki bir askeri okulda tüberkülin cilt testi taraması. *Tüberk Toraks* 2005;53:39–49
121. Taşdemir HA, Alp H, Ceviz N, Kalaycı AG. Erzincan ili merkez ilkokul öğrencilerinde PPD ile BCG aşı değerlendirilmesi ve tüberküloz enfeksiyon prevalansı. *Tüberk Toraks* 1993; 41: 69–76
122. Emiroğlu HH, Kösecik M, Altunay H ve ark. Şırnak il merkezi ilköğretim okulları birinci sınıf öğrencilerinde BCG aşısı yapılma sıklığı ve tüberkülin testi pozitifliği. *Klinik Derg* 2000;13: 24–6
123. Çağlayan V. Hastane çalışanlarında latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında tüberkülin cilt testi ile quantiferon-tb gold testinin karşılaştırılması, Uzmanlık tezi, İstanbul 2006

EK-1

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU

SAYI :2006/) :
KONU :Kurul Kararı

Şifre:K.2006

İLGİLİ MAKAMA

İzmitte Etik Kurulumuzun 05.10.2006 tarih ve 2006/10-3 no'lu karar serisi aşağıda sunulmuştur.

Prof.Dr. M. Fatih KARAAŞLAN
BAŞKAN

KARAR 3:

Aış.Gor.Dr. Ferda KORKMAZER KAZANCI tarafından 05.10.2006 tarihinde Kurulumuza sunulan " Kahramanmaraş İl Merkezinde 7-17 Yaş Arası Çocuklarda PPD ve Tbe Taraması " başlıklı ęalışmanın yapılması kabul edilmiştir.

ÇOCUK HASTALIKLARI TARAMA FORMU

1- Aile tarafından doldurulacak kısım:

Öğrencinin Adı Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:

Sınıfı:

Şu anda Gribal hastalık geçiriyormu?

En son ne zaman grip hastalığı geçirdi ?

Çocuğun herhangi bir hastalığı varmı varsa teşhisi nedir?

İlaç kullanımı var mı? Varsa ilacın adı:

Sürekli öksürük mevcut mu?

Gece terlemesi var mı?

Zayıflama mevcut mu?

Tüberküloz (Verem) geçirdi mi?

Ailede tüberküloz (Verem) geçiren kimse var mı?

Varsa kim?

Çocuk Alerjik bronşit yada Astım hastalığı geçirdi mi?

Varsa astım teşhisi nerede konuldu?

Ailede Alerjik bronşit yada Astım hastalığı var mı varsa kimde?

Annenin son bitirdiği okul:

Babanın son bitirdiği okul:

Evde sigara içiliyor mu?:

Kimler içiyor?

Anketi dolduranın adı soyadı ve öğrenciye yakınlığı:

Ev telefonu:

2- Bu kısım Doktor tarafından doldurulacaktır:

BCG skar sayısı: BCG skar çapı :.....mm PPD:.....mm

Bilgi için: Dr. Ferda Kazancı

KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı

Tel Hastane: 221 23 37 / 314