



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZUNDA GENETİK YATKINLIK

Dr. Hüseyin A. SOLĞUN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Necmi AKSARAY

ADANA - 2010

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde her türlü yardımını ve desteği nedeniyle değerli tez hocam Prof. Dr. Necmi AKSARAY'a, Prof. Dr. Emine KOCABAŐ'a ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına; Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Osman DEMİRHAN ve Dr. Deniz TAŐTEMİR'e, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. İlker ÜNAL'a, uzmanlık eğitimi boyunca emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, bu zorlu aŐamalarda her zaman yanımda olan çalışma arkadaşlarıma, biricik anne, baba ve kardeŐime; her Őey için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tanısal Yaklaşımlar	4
2.3. Çocuklarda Tüberküloz Tedavisi.....	9
2.4. Tüberküloz Genetik İlişkisi	14
2.4.1. Giriş.....	14
2.4.2. MBL (Mannoz binding lectin)	15
2.4.3. NRAMP-1 (Natural resistance associated macrophage protein-1)	16
2.4.4. Vitamin D Reseptör Geni.....	17
2.4.5. HLA Sistemi	18
2.4.6. Sitokinler.....	20
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	23
3.1. Olguların Seçimi	23
3.2. TB Çalışma Föyü	23
3.3. NRAMP1 Gen Polimorfizmlerin Belirlenmesi.....	23
3.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile Amplifikasyon.....	23
3.3.2. NRAMP1 Geni D543N, 3'-UTR ve INT4 Bölgeleri İçin Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizm Analizi (RFLP Analizi)	25
3.4. MBL Geni Ekzon 1- Kodon 54 ve 57 Polimorfizmlerin Belirlenmesi.....	27
3.4.1. MBL Geni Ekzon 1-Kodon 54 ve Kodon 57 İçin Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizm Analizi (RFLP Analizi)	28
3.5. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR	47
EKLER.....	52
ÖZGEÇMİŞ	57

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. TB Tanısı İçin Bulgular	6
Tablo 2. Çocukluk Çağı Tüberkülozu İle Erişkin Tüberkülozu Arası Farklılıklar	10
Tablo 3. TB Tedaviye Dirençten Sorumlu Faktörler	10
Tablo 4. Tüberkülozlu Anne Bebeği Düşündüren Bulgular	13
Tablo 5. Tüberkülozlu Anne Bebeği Tedavi ve Takip	13
Tablo 6. HLA Sistemi ve Tüberküloz İlişkisi	19
Tablo 7. D543N, 3'-UTR ve INT4 Bölgeleri İçin Seçilen Primerler	23
Tablo 8. NRAMP1 Geni D543N ve 3'-UTR Bölgeleri İçin Optimal Amplifikasyonun Gerçekleştiği PCR Reaksiyonu (a); Optimal Amplifikasyonun Elde Edildiği PCR Programındaki Isı Döngüleri (b).	24
Tablo 9. NRAMP1 Geni INT4 Bölgesi İçin Optimal Amplifikasyonun Gerçekleştiği PCR reaksiyonu (a); Optimal Amplifikasyonun Elde Edildiği PCR Programındaki Isı Döngüleri (b).	25
Tablo 10. MBL Geni Ekzon 1-54. ve 57. Kodonlar İçin Seçilen Primerler	27
Tablo 11. MBL Geni Ekzon 1- Kodon 54 ve Kodon 57 İçin Optimal Amplifikasyonun Gerçekleştiği PCR Reaksiyonu (a); Optimal Amplifikasyonun Elde Edildiği PCR Programındaki Isı Döngüleri (b).	27
Tablo 12. NRAMP1 Geni Mutasyonları ve Tüberküloz İlişkisi.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. PCR-RFLP yöntemi ile belirlenen NRAMP1 geni D543N, INT4 ve 3'-UTR polimorfizmlerini gösteren %10'luk poliakrilamid jel görüntüsü, a) D543N için, GG genotipi:126-79-39 bç, GA genotipi:201-126-79-39 bç; b) INT4 için, GG genotipi: 624 bç, GC genotipi 624-455-169 bç, CC genotipi 455-169 bç; c) 3'-UTR için, TGTG+/+ genotipi: 211 bç, TGTG+/del genotipi: 240-211 bç.	26
Şekil 2. TB hasta grubunda klinik bulguların dağılımı	30
Şekil 3. TB hasta grubunda PPD değerlerinin grafiksel sunumu	31
Şekil 4. Hasta grubu NRAMP1-D543N polimorfizm dağılımları	33
Şekil 5. Hasta grubu NRAMP1-3'-UTR polimorfizm dağılımları	34
Şekil 6. Hasta grubu NRAMP1-INT4 polimorfizm dağılımları	35
Şekil 7. Hasta grubu MBL-KODON 54 dağılımları	36
Şekil 8. Hasta grubu MBL-KODON 57 dağılımları	36

ÖZET

Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Genetik Yatkınlık

Amaç: Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatarak veya polikliniğinde ayaktan takip altında olan ve yeni tanı alan, 0-18 yaş arası pediatrik tüberküloz tanısı almış hasta grubunun, kontrol grubuna oranla tüberküloza genetik yatkınlığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 1996-2009 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatarak veya polikliniğinde ayaktan takip altında olan ve yeni tanı alan, 0-18 yaş arası pediatrik tüberküloz tanısı almış 50 vaka hasta grubu; altta yatan herhangi bir kronik hastalığı ve akut hastalık tablosu söz konusu olmayan, daha önceden tüberküloz temas öyküsü bulunmayan, sağlıklı 0-18 yaş arası bireylerden seçilen 50 vaka kontrol grubu olarak belirlendi.

NRAMP1 ve MBL gen polimorfizmlerinin belirlenmesi için hasta ve kontrol grubundaki bireylerden periferik venöz kan örneği alınarak Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı genetik laboratuvarına analiz için gönderildi.

Elde edilen verilerle; Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: NRAMP1 genin sık görülen polimorfizmlerinden; D543N, 3'-UTR ve INT4 polimorfizmleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu vakalar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

MBL geninin sık görülen polimorfizmlerinden KODON 54 ve KODON 57 polimorfizmleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda her iki grup arasında; NRAMP1 ve MBL gen polimorfizmleri açısından istatistiksel açıdan belirgin farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada hasta grubu ve kontrol grubu arasında NRAMP1 ve MBL gen polimorfizmleri açısından belirgin istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Litaretürdeki diğer benzer çalışmalardaki pozitif sonuçlar; bu çalışmalardaki vaka sayısı genişliğinin yada sosyoekonomik, ırksal, çevresel ve coğrafi faktörlerin farklılığını düşündürmektedir. Bu açıdan özellikle vaka sayısının artırılması ve bu etkenlerin daha spesifiye edilebilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik Tüberküloz, Genetik yatkınlık.

ABSTRACT

Genetic Susceptibility in Childhood Tuberculosis

Aim: In this study, we aimed to determine genetic susceptibility of patient group including cases aged between 0-18 years who are under follow up at outpatient and inpatient clinics with the diagnosis of pediatric tuberculosis according to healthy control group.

Materials and Methods: Patient group consists of 50 cases aged between 0-18 years who are under follow up at outpatient and inpatient clinics with the diagnosis of pediatric tuberculosis between 1996-2009 in Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics and the control group consists of 50 healthy cases aged between 0-18 years who have neither chronic nor acute diseases and have no history of tuberculosis contact.

Blood samples were taken from patient and control group cases and were sent to Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology for analyses of NRAMP1 and MBL genetic polymorphisms.

The statistical analysis was made at Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistic.

Results: There was no significant difference of NRAMP1 gen frequency polymorphisms of D543N, 3'-UTR and INT4 polymorphisms between patient and control group statistically ($p>0.05$).

There was no significant difference of MBL gen frequency polymorphisms of CODON 54 and CODON 57 polymorphisms between patient and control group statistically ($p>0.05$).

By this findings highlight; data refer no significant statistical differences of NRAMP1 and MBL gen frequency polymorphisms between patient and control group in this study.

Conclusion: In this study, no significant differences have been found for NRAMP1 and MBL gen frequency polymorphisms between patient and control group. Positive results in other similar studies in the literature may reflect difference of the width of distribution of case number or socioeconomical, racial, environmental and geographical factors. In this respect; it is necessary to increase number of cases and to specify the other parameters.

Keywords: Pediatric tuberculosis, genetic susceptibility.

KISALTMA LİSTESİ

AAD	: Amerikan Pediatri Akedemisi
ARB	: Aside dirençli bakteri
BACTEC	: Radyometrik anbiyotik duyarlılık testi
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BCG	: Bacille Calmette-Guerin
BTS	: Britanya Göğüs Derneği
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IFN gamma	: İnterferon gamma
IL	: İnterlökin
IMCI	: Çocukluk Çağı Hastalıklarının Bütünleşmiş Yönetimi
INH	: İzoniasid
IUATLD	: Uluslararası Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları ile Savaş Örgütü
LAP	: Lenfadenopati
MASP	: Mannoza bağlayan lektin ilişkili serin proteaz
MBL	: Mannoza bağlayan lektin
MDR	: Çoklu ilaç direnci
MTB	: Mycobacterium Tuberculosis
NKC	: Doğal öldürücü hücre
NO	: Nitroz oksit
NRAMP1	: Doğal dirençle ilişkili makrofaj protein 1
PAS	: Paraamino salisilik asit
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PPD	: Tüberkülin deri testi
PZA	: Pirazinamid
RİF	: Rifampisin
STR	: Streptomisin
TB	: Tüberküloz
TH	: T yardımcı hücre
TNFα	: Tümör Nekroz Faktörü alfa
WHO (DSO)	: Dünya Sağlık Örgütü
ZN boyama	: Ziehl Neelsen boyama

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz; *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) basilinin neden olduğu ve enfekte bireylerde büyük oranda enfeksiyon gelişimi ile sonuçlanan, kronik bir granümatöz hastalıktır.

Dünya popülasyonunun 1/3'ünün MTB basili ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Enfekte bireylerin yalnızca % 5-10 kadarında klinik bulgular gelişmektedir. Bu hastaların çok az bir kısmında altta yatan risk faktörleri belirlenebilmiştir ki bunlar sosyoekonomik durum, kalabalık yaşam ve malnütrisyon gibi çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerdir. Tüberküloz genetiğinde en çok üzerinde durulan genetik faktörler; HLA tipleri, vitamin D reseptörleri, mannoz bağlayan lektin (MBL), tümör nekroz faktörü alfa (TNF alfa) ve interlökin 1 (IL-1), doğal dirençle ilişkili makrofaj protein 1 (NRAMP 1= natural resistance associated macrophage protein gene 1) geni ve interferon gamma (IFN- gamma)'dır¹.

Son yıllarda HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ile beraber tüberküloz tekrar önemli bir problem haline gelmiştir. Yıl başına 8 milyon yeni hasta sayısı, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki daha yüksek insidans, antitüberküloz tedaviye artan direnç tüberkülozun toplum sağlığına olan ciddi tehdit edici unsur özelliklerini arttırmıştır.¹

Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonun gidişatını; basilin üremesi ve öldürülmesi ile doku nekroz, fibroz ve rejenerasyonu arasındaki dengeler belirlemektedir. Bu dengelere en önemli etkiyi; konak duyarlılığı üzerinde etkileri olduğu düşünülen bir takım genetik faktörlerin yaptığı düşünülmektedir. Bunlar; mannoz bağlayıcı lektin (MBL), doğal dirençle ilişkili makrofaj gen 1 (NRAMP-1), vitamin D reseptörü, HLA tipleri ve sitokinler (TNF alfa ve IL-1) dir.

MBL; kompleman sistemini klasik yoldan aktive edebilmektedir. MBL'nin etkin fonksiyon görebilmesi için doğumdan hemen sonra fizyolojik düzeylerde dolaşımında bulunması gerekir.² MBL eksikliği dünyada görülen en yaygın immun yetmezliktir.³ Çocukluk çağında sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmaktadır. MBL serum düzeyi genellikle gen mutasyonları sonucunda azalmaktadır. MBL mutant aleller açısından hem homozigot hem de heterozigotlarda enfeksiyon sıklığında artış saptanmıştır. *M. tuberküloz* hücre duvarında lipoarabinomannan ve fosfotidil inozitol mannozid içerir. Bunların her ikisi de; MBL tarafından bağlanabilen mannoz içeren

karbonhidratlardır.⁴ MBL bu ilişki sayesinde mikobakterilerin makrofajların içine alınabilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle düşük serum MBL düzeyleri ile sonuçlanan mutasyonların pulmoner tüberküloza yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir.²

Doğal dirençle ilişkili makrofaj proteini kodlayan SLC11A1 (solute carrier family 11 member1; daha önce NRAMP1 = naturel resistance associated macrophage protein1); enfeksiyonun erken evrelerinde makrofaj aktivasyonu ve mikobakterilerin öldürülmesine katkıda bulunan bir genidir. NRAMP1 protein metal iyon taşıyıcıları ailesine ait bir integral proteindir. Bu metal iyonlar; makrofajların aktivasyonu ve antimikrobiyal radikallerin oluşturulmasında önemli görevler üstlenirler. SLC11A1, IL10 regülasyonu bu açıdan tüberküloza yatkınlığı etkilemektedirler. İnsanlarda NRAMP1 geni mutasyonları tüberküloz için risk faktörü olarak gösterilmiştir.⁵

Biz bu çalışmada; 1996-2009 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatarak veya polikliniğinde ayaktan takip altında olan ve yeni tanı alan, 0-18 yaş arası pediatrik tüberküloz tanısı almış 50 vakalık hasta grubu ile alta yatan herhangi bir kronik hastalığı ve akut hastalık tablosu söz konusu olmayan, daha önceden TB temas öyküsü bulunmayan, sağlıklı 0-18 yaş arası bireylerden seçilen 50 vakalık kontrol grubu arasında; NRAMP1 ve MBL gen polimorfizmleri açısından belirgin farklılık olup olmadığının değerlendirilmesini ve böylece pediatrik tüberkülozda genetik faktörlerin gösterilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis complex* olarak tanımlanan bir grup mikobakteri tarafından oluşturulan, çok değişik klinik görünümlere sahip kronik, nekrotizan bir enfeksiyondur. Hastalığın oluşumundan % 97-99 oranında *Mycobacterium tuberculosis* sorumludur. 1882 yılında etkenin bulunmasına, 1921 yılında bir aşının geliştirilmesine ve 1950'li yılların ortalarından beri etkili bir şekilde tedavi edilebiliyor olmasına karşın tüberküloz, tüm dünyada, özellikle de yoksul ülkelerde, önemli bir sağlık sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri tüberküloz basili ile enfektedir ve her yıl 8 milyon yeni hasta ortaya çıkmakta ve 3 milyon kişi tüberkülozdan ölmektedir.

Tüberküloz (TB), çocuklarda ve adölesanlarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olup, daha ziyade gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir.⁶⁻⁸ Olguların çoğu TB enfeksiyonu şeklinde seyretmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) WHO ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi CDC (Centers for Disease Control and Prevention) çocukluk çağı TB'ünü, 15 yaşın altında görülen TB olarak tanımlamaktadırlar ve hastalığın klinik bulguları genellikle primer TB ile ilişkilidir. Çocukluk çağı TB'unda hastalığın bulgu ve semptomları daha az spesifiktir ve çocuk TB'u toplumda tanı koyulmamış bir enfeksiyon kaynağından, yakın zamanda olan bulaşmayı gösterir.⁶ Tüberküloz, çocuklarda genellikle az sayıda basil ile meydana gelir ve kaviteasyon beklenmez.

Çocukluk çağı TB'unun toplum sağlığı açısından bu nedenle önceliği düşüktür, çünkü hastalığın bulaşması ve devamı kavite akciğer TB'lu erişkinler ile olmaktadır.^{9,10} TB'lu çocuklar toplum içinde hastalığın tanımlanmasına çok az katkıda bulunurlar.^{10,11} TB medikal anlamda sosyal bir hastalık olarak kabul edilir⁷. Tahminlere göre dünya nüfusunun 1/3'ü TB basili ile enfektedir. WHO verilerine göre her yıl 8,8 milyon yeni TB olgusu meydana gelmekte ve bunların 3 milyonu hastalıktan kaybedilmektedir. Rapor edilen TB vakaları ve kontrol çalışmaları, balgamda aside rezistan basil (ARB) pozitifliğine dayanır ve pediatrik vakaları içermez.^{6,10,12} Oniki yaşın altındaki çocukların yaklaşık % 95'inde ARB negatiftir, bu nedenle olgu sayısının yaşa göre kesin tahmini mümkün değildir.⁶ Çocukluk çağı TB'u ile ilgili veriler ise, erişkin hasta verilerine

paralel olarak yapılan, total hastaların tahmini oranlarından ibarettir. Gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda TB, total hastalıkların % 3-6 kadarını, gelişmekte olan ülkelerde % 15-20 kadarını, az gelişmiş-fakir ülkelerde ise % 39 kadarını oluşturmaktadır.^{7,8,9,14,17} TB insidansı yeryüzünde giderek artış göstermektedir. Çocukluk çağı tüberkülozunun boyutunun bilinmesi halk sağlığı açısından, hem popülasyondaki tüm tüberkülozun kontrolü, hem de erken tanı ve tedavi için önemlidir.^{13,14}

2.2. Tanısal Yaklaşımlar

Mycobacterium tuberculosis (MTB)'in bulaşması, genellikle çocukluk çağında meydana gelir ve tüberküloz sıklıkla küçük çocuklarda görülür, 13 yaşlarına doğru görülme oranı azalır da sonra tekrar yükselir.^{15,16} Küçük çocuklar aktif pulmoner TB'lu anne-babaları ile çok yakın temastadırlar ve çocuklarda saptanan TB büyük oranda pulmoner TB'dur. (% 60-80)^{12,14,15} Pulmoner TB gelişen çocuklarda yayma pozitif kaviter TB'un (erişkin tipi) meydana gelmesi çok nadirdir. Büyük çocuklarda ve adölesanlarda TB daha çok (1/3 veya 1/4'inde) plörezi olarak ortaya çıkar. Efüzyonlu plörezi, primer pulmoner TB'un komplikasyonudur ve pulmoner hastalıklı çocukların % 2-38'inde gelişir.^{15,18}

Lenfadenopati(LAP) en sık görülen ekstrapulmoner bulgudur ve TB'lu çocukların % 67'sinde saptanabilir.¹⁹ Küçük çocuklarda miliyer hastalık (% 5) ile menenjit (% 13) görülmesi daha muhtemeldir, ölüm hızı yüksek olan bu formlar, yenidoğan döneminde BCG(Basillus Calmette-Guerin=TB aşısı) aşısının yapılması ile azalmaktadır.^{15,19,20} Çocukluk çağı TB'unun kesin tanısı oldukça zordur, çünkü yaklaşımları kolaylaştırabilecek standart bir vaka tanımı yoktur.^{9,14,17,21} Tanı güçlüğü nedeniyle epidemiyolojik veriler yetersiz ve güvenilirliği sınırlıdır.^{9,10,21} WHO ve IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases=Uluslararası TB ve Göğüs Hastalıkları ile Savaş Örgütü) raporlarında yalnızca yaşa göre yayma pozitif vakalar bildirilmektedir. ARB oniki yaşın altındaki vakalarda % 5 negatif olabildiği için, bu durum TB tanısının, tahminin altında kalmasına neden olmaktadır.^{6,17}

Çocuklarda TB tanısı genellikle birkaç bulgunun kombinasyonu ile yapılır ve anahtar bulgular; erişkin tüberkülozlu vaka ile temas öyküsü, klinik semptom ve bulgular, uzamış öksürük (>2 hafta), antibiyotiğe cevapsız kronik solunum sistemi semptomları ve ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, yorgunluk, pozitif tüberkülin deri testi

(PPD= Purified protein derivative) ile akciğer grafisini kapsamaktadır. Ayrıca şüpheli vakalarda açlık mide suyu ve diğer vücut sıvılarının incelenmesi ile de kanıt sağlanabilir.^{6,7,11,13,14,17,22,23} Çocukların yarısından fazlasında semptomlar non-spesifiktir ve özellikle hastalığın erken döneminde olguların % 50'si asemptomatik seyredir.^{7,14,24} Çocukluk çağında akciğer TB'unun tanısı için klinik ve radyolojik olarak tanımlanan spesifik bir bulgu yoktur, diğer kronik akciğer hastalıkları ile benzer semptom ve bulguları paylaşabilir.^{23,25} Bu nedenle; çocukluk çağı TB'unun kanıtlanması, pratik bir "altın standart" olmaması nedeniyle oldukça zordur.^{11,16,23,25-27} TB, çocukluk çağı akciğer hastalıklarının içerisinde değerlendirilmelidir, örneğin 30 günü geçen öksürük varsa TB olasılığı düşünülmeli, ancak bu durumda akut pnömonisi olan çocuk gözden kaçırılmamalıdır. WHO Integrated Management of Childhood Illness (IMCI= Çocukluk çağı hastalıklarının bütünleşmiş yönetimi) rehberi buna uyarlanmalıdır.²³ Çocukluk çağı TB'unun kesin tanısındaki güçlükler nedeniyle, hastalığın tedavisi, endemik bölgelerde bile yetersiz kalmaktadır, çünkü TB kontrol programları daha çok balgam yayması pozitiflerin tedavisine yöneliktir.²⁷ Çocukluk çağı tüberkülozu, yayma negatif olması nedeniyle halk sağlığı açısından risk olarak düşünülmemektedir.^{23,28,29}

Endemik bölgelerde TB tanısı çoğunlukla; klinik semptom ve bulgular ile akciğer grafi bulgularına dayandırılır.^{7,27} Akciğer grafisi çocukluk çağı TB'unun tanısında yardımcı olabilir.⁸ Çocuklarda primer akciğer TB'unun en sık saptanan radyolojik bulgusu, parankimal odak olsun/olmasın, hiler LAP'dir.^{8,16} Komplike olmayan hiler veya paratrakeal LAP, çocuklarda primer TB'un işareti olarak kabul edilmektedir.^{8,27} Akciğer TB'lu çocuklarda genelde radyolojik bulgular, LAP (hiler, mediastinal, subkarinal) ve AC parankiminde değişikliklerden ibarettir. En sık parankimal değişiklikler segmental havalanma artışı, atelektazi, alveoler konsolidasyon, plevral efüzyon, ampiyem ve nadiren fokal kitledir.^{14,26} Plevral efüzyon, primer pulmoner TB'un tek radyolojik bulgusu olabilir ve genellikle tek taraflıdır.¹⁸ Miliyer TB, bilateral ince retiküler gölgeler (kar fırtınası görünümü) ile karakterizedir¹¹. Küçük çocuklarda kaviter hastalık beklenmeyen bir bulgudur.^{15,26} Toraks bilgisayarlı tomografi; endobronşial TB'un gösterilmesinde, LAP, erken kavitasyon ve akciğer TB'unu takiben meydana gelen bronşektazinin saptanmasında faydalıdır. Ayrıca TB menenjit veya tüberküloz gibi santral sinir sistemi hastalıklarında kranial bilgisayarlı tomografi yardımcı olabilir.¹⁴

Pozitif tüberkülin deri testi; MTB ile infeksiyon olduğunu gösterir, hastalığın varlığını veya negatifliğini göstermez.²³ BCG aşısı; PPD sonuçlarını etkilemektedir, bebeklik döneminde aşılanmış çocukların çoğunda geçici reaktif PPD olabilir ve 5 yaşında non-reaktif PPD saptanabilir. Meta-analiz çalışmalarına göre BCG'nin PPD üzerine etkisi 15 yıldan azdır ve 15 mm üzerindeki endurasyonlar, BCG' den çok, tüberküloz infeksiyonuna bağlıdır. Son çalışmalar, BCG aşısının PPD üzerine küçük bir etkisi olduğunu bildirmektedir.¹⁴

Ayrıca çevresel non-TB mikobakteri ile asemptomatik infeksiyon, sıklıkla PPD'in yalancı pozitif yorumlanmasına sebep olmaktadır.^{8,14} Pozitif PPD tanımı için rehberlerde, farklı değerlendirmeler gözlenmektedir (British Thoracic Society (BTS), , American Academy of Pediatrics (AAP), WHO). PPD'nin yorumlanması, BTS ve WHO'nun rehberlerinde BCG'li ve BCG'siz olarak yapılmaktadır.¹⁴ Endurasyon çapı BCG'siz çocuklarda >10mm, BCG'li çocukta >15mm üzerinde ise, PPD pozitif olarak tanımlanmaktadır.²³ Diğer iki rehberden farklı olarak AAP'nin PPD yorumunda, BCG'nin etkisi hariç tutulmuştur. AAP tarafından farklı popülasyonlarda risk bazında, farklı cut-off değerler önerilmektedir.^{14,27} Bu da, PPD sensitivite ve spesifitesi ve farklı gruplarda TB'un prevalansı bazında 3 cut-point (>5mm, >10mm, >15mm) şeklinde bildirilmektedir.¹⁴ Endemik bölgelerde PPD'in diagnostik değeri sınırlıdır, çünkü sağlıklı çocuklarda da basil ile infeksiyon sonucu, pozitif PPD saptanabilir.²² Akciğer TB'lu çocuklarda (akciğer TB'u, yaygın hastalık veya TB menenjit), malnutrisyonda, immun supresif ilaç alanlarda veya kızamık gibi viral infeksiyon olanlarda ise, PPD yalancı negatif sonuç verebilir.^{8,14,23}

Çocuklarda TB'un kesin tanısı zor olduğu için, klinik olarak şüpheli hastalarda; bazı yardımcı bulgular tanıyı kanıtlamak için sıklıkla kullanılmaktadır.^{8,23,26,27,30} Bu bulgular Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. TB Tanısı İçin Bulgular

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) TB'lu erişkin vaka ile temas hikayesi,2) Pozitif PPD,3) TB ile uyumlu klinik ve radyolojik bulgular. |
|---|

Bu üçlünün iyi değerlendirilmesi tanı için oldukça önemlidir, ancak erişkin temasını göstermek oldukça zordur, çünkü genellikle MTB'e maruz kalınması evin dışında meydana gelmektedir.^{27,30} Erişkinlerde ve büyük çocuklarda akciğer TB'unun tanısında, balgam yaymasında aside dirençli basil saptanması ve mikobakteri kültürü ile kanıtlanması "altın standart" olarak kabul edilmektedir.^{7,23,26,27} Ancak çocuklarda az sayıda basil ile meydana gelen hastalığın tabiatı nedeniyle, bakteriyolojik tanı çok yardımcı bir metod değildir.^{14,27}

Çünkü 12 yaşın altındaki çocukların % 95'inde balgam yaymasında ARB'nin negatif olduğu bildirilmektedir.^{7,17,26} Endemik bölgelerde bile muhtemel tüberkülozlu çocuklarda pozitif sonuç % 10-15'in altındadır.^{11,23,27}

Çocuklardan alınan balgam yayması örneklerinde, kültür pozitif olanların %60-70'inde mikroskopik olarak, Ziehl-Neelsen (ZN) boyama ile basil saptanabilir. Auramine ve rhodamine gibi yeni boyaların ZN'e üstünlüğü vardır, kolay, ucuz ve hızlı olarak bildirilmektedirler.^{8,14} Küçük çocuklarda, ZN boyası yapılan balgam örneklerinde tüberkülozun kanıtlanması % 20'nin altındadır, erişkinde ise % 75 olarak bildirilir. Mycobacterium tuberculosis'in bakteriyolojik olarak kültür ile gösterilmesi 3-8 haftalık bir süreyi kapsar ve bakteriyolojik kanıt % 30-40'ı geçmez.^{7,10,11,30,31} Alınan örneklerden yapılan yaymalardan, mutlaka ARB boyası ve mikobakteri kültürü yapılmalıdır. Mikobakteri kültürü çocuklarda akciğer tüberkülozu şüphesi olduğunda daha faydalı olmaktadır. Bakteriyolojik kanıtlama çocuklarda, ilaç direnci şüphesi olduğunda veya indeks vaka bilinmiyorsa, izole edilen bakterinin duyarlılık testi için gerekebilir. Ayrıca MTB ile non-TB mikobakterilerin ayrımında da, kültür tek yöntemdir.^{14,26,32}

Bakteriyolojik inceleme için balgam örneği toplanması çocuklarda sıklıkla önemli bir problemdir, çünkü 10 yaşın altındaki çocuklar balgam çıkaramaz.^{14,22,23} Sensitivitesinin düşük olmasına rağmen açlık mide suyu, TB şüphesi olan çocuklarda en iyi materyaldir.⁸ Mide lavajı ile alınan örneklerde, vakaların % 30-50'sinde MTB üretilebilir, infantlarda bu oran % 70'e kadar çıkabilir.^{6,8,14}

Akciğer dışı tüberkülozu olan çocukların diğer vücut sıvıları ve doku örneklerinde, ZN boyama ile yapılan mikroskopik incelemede, hastalığın tabiatı nedeniyle pozitiflik oranı daha da düşüktür.¹⁴ Beş yaşın altındaki küçük çocuklarda veya yeterli balgam çıkaramayan çocuklarda materyalin elde edilmesi için, sabah erken

saatte üç gün üst üste açlık mide suyu (AMS) alınmakta, ancak bu yöntem genellikle hastaneye yatışı gerektirmektedir.^{14,26,27}

Son zamanlarda, % 5'lik hipertonic tuzlu su nebulizasyonu, çocuklarda balgam indüksiyonu için kullanılmaktadır.^{10,14} Ancak bu yöntemde, tüberkülozun diğer hastalara ve personele yayılma kaygısı olmaktadır, bu nedenle işlemin infeksiyon kontrolunun uygulandığı yerlerde ve eğitilmiş personel tarafından yapılması önerilmektedir.¹⁴ Hipertonic tuzlu su ile indüklenmiş balgam alınarak yapılan Güney Afrika çalışmasında, tek balgam örneği alınması ile üç kez alınan açlık mide suyu sonuçlarının benzer olduğu bildirilmiştir.²⁷

Materyal elde etmek için ayrıca bronkoalveoler lavaj (BAL), indüklenmiş balgam, beyin-omurilik sıvısı, plevra ve asit sıvısı veya doku biopsisi (örn. lenf nodundan) yapılabilir.^{23,26} Bronkoskopik değerlendirme akciğer tüberkülozu olan çocuklarda tartışılmalıdır, bu uygulama endobronşial tüberkülozun tanısında faydalıdır.¹⁴ BAL'ın kültür ve yayma pozitifliği açısından gastrik lavaja üstünlüğü gösterilememiştir.²³ BAL, fleksible fiberoptik bronkoskop ile yapılmakta, mide lavajı ile birlikte kullanıldığında tanıda değerli katkı sağlamaktadır, ancak endemik bölgelerde bile birçok merkezde bronkoskopi mevcut değildir.²⁷ Açlık mide suyu (AMS), BAL ile karşılaştırıldığında, daha az invaziftir.^{33,34} Çocuklarda nükleik asid amplifikasyon tekniği ve serodiagnostik testler ile yapılan çalışmalar yetersiz sayıdadır ve AMS kültürü ile karşılaştırıldığında genellikle düşük sensitivite ve spesifite gösterirler.³⁵ Serolojik testler çocukluk çağı tüberkülozunun tanısı için yetersizdir.²⁷ Birçoğu bakteri nükleik asidinin, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği kullanılarak artırılmasını içermektedir.¹⁴ Balgamda PCR tekniğinin kullanılması değişken sonuçlar gösterir ve faydası sınırlıdır.²⁷

Çocuklarda sensitivitesi düşük (% 13-83), kontaminasyon riski yüksek ve pahalı bir tekniktir.^{8,11,14} Ayrıca yalancı pozitif sonuçlar; gereksiz bir TB tedavisi sırasında altta yatan hastalığın ilerlemesi, ilaçların yan etkileri ve gereksiz maliyet gibi önemli problemler yaratır.⁸ Çocuklarda tüberkülozun kesin tanısındaki güçlükler nedeni ile tanıda kullanılmak üzere; skor sistemleri, tanısal klasifikasyonlar, tanısal algoritmalar ve bunların kombinasyonu gibi birkaç tanısal yaklaşım geliştirilmiştir.^{7,14,27} WHO tarafından önerilen tanısal yaklaşımda TB; “şüpheli, muhtemel ve kesin hastalık” olarak

ayrılmıştır.¹⁴ Bu tanısal yaklaşımların çoğu standardize değildir, karşılaştırma yapmak zordur.^{14,21}

Bazı çalışmalarda TB tanısı, klinik tanı algoritmaları kullanılarak yapılmıştır ve birçoğu da prospektif çalışmalardır.²⁶ Bu çalışmalar gözden geçirildiğinde, standart semptom tanımı olmaması nedeniyle tanıda sınırlı bulunmuşlardır. Bazı çalışmalarda ise, tüberküloz ile ilişkili olarak tanımlanan 3 haftayı geçen öksürük gibi semptomların sağlıklı çocuklarda da olabileceği gösterilmiştir.²⁷

Sonuç olarak; çocukluk çağı tüberkülozunun karşımıza farklı klinik tablolar ile çıkabileceği ve tanıda klinik ve radyolojik olarak spesifik bir bulgunun olmadığı unutulmamalıdır. Bu nedenle TB'dan şüphe edilen çocuklarda tanı açısından; hastaların klinik semptom ve bulgularının (tedaviye cevapsız uzamış yüksek ateş, uzamış öksürük, iştahsızlık, kilo kaybı gibi) ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, temas öyküsünün araştırılması, PPD ve AC grafisinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Tanının desteklenmesi için, hem mikroskopik inceleme, hemde kültür için, açlık mide suları veya büyük çocuklardan balgam alınması, TB menenjit şüphesi olan vakalarda LP yapılması, plevral effüzyonu olanlarda torasentez yapılması ve gereğinde diğer vücut sıvılarının da değerlendirilmesi önemlidir.

2.3. Çocuklarda Tüberküloz Tedavisi

Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre dünya nüfusunun 1/3'ü TB ile enfekte olup % 40'ı 15 yaşın altındadır. Basili inhalasyon veya diğer yolla alan kişilerde % 95 Latent enfeksiyon, % 5 ilk 2 yılda ve % 5 yaşam boyunca tüberküloz hastalığı gelişme olasılığı vardır.³⁶⁻⁴¹

Çocukluk çağında TB tedavisi için uluslararası bir rehber henüz oluşturulamamıştır. Bunun nedeni çocukluk çağında görülen tüberküloz hastalığının erişkinden bazı nitelikleri ile farklı olmasıdır.⁴⁰⁻⁵³ Bu farklılıklar tabloda aşağıdaki tabloda özetlenmiştir;

Tablo 2. Çocukluk Çağı Tüberkülozu İle Erişkin Tüberkülozu Arası Farklılıklar

- Antitüberküloz ilaçların farmakokinetik etkileri çocuklarda farklıdır.
- Çocukların kapalı kazeöz lezyonlarında daha az sayıda basil bulunur.
- Az sayıda basil bulunması nedeniyle sekonder direnç oranı düşüktür.
- Akciğer dışı tüberküloz hastalığının çocuklarda daha sık görülmesi nedeniyle seçilen ilaçlar farklı sıvı ve dokulara penetre olabilmelidir.
- Yüksek dozlardaki ilaçları çocuklar daha iyi tolere edebilirler.
- Yan etki oranı düşüktür.
- İlaçlar erişkinler için kapsül/tablet formunda hazırlanmıştır, rifadin dışındaki ilaçların suspansiyon formları yoktur.
- İlaçlar çocukların daha kolay yutabileceği forma dönüştürülmelidir.
- İlaçların tablet formunda olması ebeveynlerin ilaçları çocuğuna vermek için olağanüstü gayretini gerektirmektedir ki bu da tedaviye uyum, biyoyararlanım ve tolerans yönünden sorun oluşturmaktadır.

TB tedavisinde kullanılan ilaçlar temel olarak basili öldürür veya basilin üremesini durdurur. İzoniasid (INH), rifampisin (RIF), streptomisin (SM) ve pirazinamid (PZA) bakterisidal etki gösterir iken düşük dozda etambutol, etionamid ve Para-amino salisilik asit (PAS) bakteriostatiktir. İlaçlar primer enfeksiyonun ilerlemesini ve komplikasyon gelişimini önlerler. Mevcut kazeöz ve granümatöz lezyonun hemen kaybolmasını sağlayamaz. INH, RIF, SM, direnç gelişimini önleyici etki gösterir. İlaçların dokulardaki etkileri de farklılık gösterir. Makrofaj içindeki basillere INH, RIF, PZA, kapalı kazeöz odakta INH, RIF ve kavitede INH, RIF, SM etkilidir.⁴⁷⁻⁵⁴ Etambutol'un çocuklara hangi dozda verilmesi araştırıldığında, günlük verildiğinde 20 mg/kg (15-25 mg/kg) ve haftada üç gün aralıklı kullanıldığında 30 mg/kg önerilmektedir.⁴⁸ İlaçlara karşı direnç HIV enfeksiyonunun tanınmasını takiben 1982 yılından itibaren artmaya başlamıştır.⁴⁷⁻⁶³

Direnç gelişme riski bazı koşullarda yüksektir; bu durumlar Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. TB Tedaviye Dirençten Sorumlu Faktörler

- Aktif TB tedavisi almış hastalar.
- İlaç direnci olan tüberküloz hastaları ile temas.
- Göçmenler ile temas.
- INH direnci %4'den yüksek olan bölgelerde yaşayanlar.
- Antitüberküloz tedaviden 2 ay sonra hala balgamında Basil (+) olanlar ve bu kişiler ile temas edenler.

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu:

Mycobacterium tuberculosis ile temas eden çocukta yeterli immün yanıt ancak 3 ay sonra gelişerek deri testi pozitif yanıt verir. Beş yaşın altında enfeksiyonun kuluçka süresi daha kısa olup deri duyarlılığının gelişmesinden önce ağır hastalık belirtileri gelişebilir. Çocuklarda hastalık gelişmesini önlemek için TB'lu hasta ile temas eden ve temas ettiği PPD yanıtı ile belirlenerek latent TB tanısı konulan hastalara INH tedavisi verilmelidir. Basile maruz kaldıktan üç ay sonra Tüberkülin deri testi yapılmalıdır. Eğer deri testi negatif ise tedavi kesilir. Ancak deri testi pozitif bulunur ise profilaktik ilaç verilmesi sürdürülür. *M. tuberculosis* enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğunda (% 95) TB enfeksiyonu latent seyreder. Bu çocuklarda deri testi pozitif, akciğer grafisi normal ve hiçbir klinik belirti yoktur. Beş yaşın altında az sayıdaki dormant basilin canlanması ile latent enfeksiyonun aktif hastalığa ilerleme olasılığı çok yüksektir, bu nedenle Latent TB enfeksiyonu olan çocukların profilaktik ilaç ile tedavisi bir halk sağlığı sorunudur. Yapılan araştırmalarda latent tüberküloz enfeksiyonu olan hastalara 9 ay günde bir kez izoniasid verilmesi ile basilin en az 20 yıl çocuklarda % 100, erişkinlerde % 54-88 koruma sağladığı saptanmıştır.^{37,55} Latent TB enfeksiyonunun tedavisi, konak immünitesini etkileyen etmenler, ilaç duyarlılığı, tolerans ve ilaçlara uyuma bağlıdır. Çoğunlukla ilaçlar gündelik verilmelidir. Eğer ilaç kullanımına uyumsuzluk veya çoklu ilaç direnci var ise ilaçlar mutlaka doğrudan gözlem altında verilmelidir. İlaçlar, doğrudan gözlem altında verilecek ise aralıklı ilaç kullanımı da bir diğer seçenektir.³⁷

Aktif Tüberküloz Hastalığının Tedavisi:

Tüberküloz tedavisinde asıl mesele, basilin ilaçlara karşı direnç kazanmasını ve hastada komplikasyonların gelişmesini önlemektir ve tedavide kullanılan ilaçlar bu amaç doğrultusunda düzenlenir. TB tedavisinde direnç gelişmesini engellemek için ampirik olarak üç veya daha fazla sayıda bakterisidal etkili ve hücre içi veya dışındaki basile etkili antimikobakteriyel ilaçlar birlikte kullanılmaktadır. Eğer basile duyarlılık testi yapılmış ise tedaviye basilin dirençli veya duyarlı olduğu ilaçlar çıkarılır veya eklenebilir.

Akciğer TB'ü olan çocukların tedavisinde kullanılan ilaçlar ve sıklığı birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. İzoniasid ve rifampin direncinin çok düşük olduğu

bölgelerde günlük INH ve RIF tedavisi veya aralıklı tedavi şeması bir ay günlük INH ve RIF, 8 ay haftada iki kez kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Altı aylık INH ve RIF ikili tedavisi sadece hiler lenfadenopatide önerilmektedir, akciğer tüberkulozunda kullanılmasını destekleyen kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır.⁵⁷⁻⁵⁹ İlk 2 ayda günlük üçlü INH, RIF ve PZA, daha sonra 6 ayda tamamlanan günlük veya haftada iki kez kullanılan üçlü tedavi şeması en çok kullanılan tedavi seçeneğidir. Bu tedavi şemasının başarısı % 95'tir ve 2 yıllık izlemde başarı oranı % 99'a çıkmaktadır.

Tüberküloz tedavisinde seçilen ilaç kombinasyonları ve tedavi süresi enfeksiyonun bulunduğu bölgeye ve komplikasyonların gelişmesine bağlıdır. Eğer hastalığa bağlı bir komplikasyon gelişmedi ise uzmanların çoğu tedavi süresini kısaltmayı önermektedir. Komplikasyon gelişir ise cerrahi girişime gereksinim olur, hidrosefali var ise Ventrikülo-Peritoneal şant ameliyatı, sıvı veya abselerin drenajı gerekebilir.

Antitüberküloz İlaçlara Direnç:

Tüberküloz tedavisinde 1952 yılından bu yana kısıtlı sayıda geliştirilen ilaçlar tedavide kullanılabilmiştir. HIV enfeksiyonunun duyurulmasından sonra, 1982 yılından itibaren ABD'den birçok ilaca karşı dirençli suş taşıyan olgular bildirilmeye başlanmıştır.^{3,59} TB hastalığı böylece denetim altına alınamaz hale gelmiştir. Çocuklarda kapalı kazeöz odakda basil az sayıda bulunması sekonder direnç gelişme olasılığını azalmaktadır. Lobato ve arkadaşları; Kalifornia'da tüberkülozlu çocuklarda INH direncinin % 7 olduğunu belirlemişlerdir.⁴⁷ Schaaf HS ve arkadaşları Afrika'da yaptıkları bir araştırmada (1994-1998); 5 yaşından küçük çocuklarda INH direnci % 5,6 iken MDR (multi drug resistance=çoklu ilaç direnci) % 1 bulunmuştur.⁴⁹ Daha sonra 2003-2005 yıllarında aynı toplumda INH ve/veya RIF direncinin % 14,2 olduğu belirlenmiştir.⁴⁵ 1999-2004 yıllarında İran'da M.tuberculosis üreyen 350 çocuğun sadece 7 (2%)' si en az bir ilaca dirençli bulunmuştur.⁴⁶ Dilber ve arkadaşları; Türk çocuklarında streptomisin direncini %18,3, izoniasid direncini % 6,7, rifampisin direncini % 6,5, etambutol direncini % 4,2 ve çoklu ilaç direnciniyse % 3,3 oranında saptamışlardır.⁵² Direnç saptanan olgularda dirençli olduğu belirlenen ilaç tedaviden çıkarılır, duyarlı olduğu major ilaçlara etambutol, amikasin, siprofloksasin,

kapreomisin, etionamid gibi ilaçlar eklenebilir, tedavi süresi 18-24 aya kadar uzatılır.^{37,59}

Destekleyici Tedavi:

İzoniasid kullanan hastalara Piridoksin (25–50 mg/gün) önerilmelidir. Kortikosteroidler, inflamatuvar yanıt doku zedelenmesine veya işlev bozukluğuna neden oluyor ise yararlıdır. Hastalığın mortalite ve morbitisini azaltır. Tüberküloz menenjitde vaskülit, inflamasyon ve kafa içi basıncını azaltır. Kortikosteroid, miliyer tüberkülozda alveolar-kapiller bloğu ve bronşa bası yapan lenfadenopatinin baskısını azaltır, plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon, peritonit tüberkülozda inflamasyonun gerilemesine yardımcı olur.

Prednisone 1-2 mg/kg/gün ile başlayıp, 15 gün sonra azaltılarak 4-6 haftada kesilir.

Tüberkülozlu Anne Bebeği:

Tüberkülozlu anne bebeğinin bakımında yine bazı etmenler göz önünde bulundurulmalıdır. Anne'ye ait faktörler ile önlemler ve koruma için yapılacaklar Tablo 4 ve 5'te sunulmuştur.

Tablo 4. Tüberkülozlu Anne Bebeği Düşündüren Bulgular

Anne Balgamda basil(+), Hematojen yayılım var, (Kemik, Menenks, Miliyer, Böbrek) Balgamda basil(-) ancak, son 2 haftadır tedavi alıyor.
--

Tablo 5. Tüberkülozlu Anne Bebeği Tedavi ve Takip

Bebek Bebeği anneden ayır, Konjenital TB(Plasenta) aranmalı, TB belirtileri yok; INH 6ay İzlem; 3. ve 6. ay Akciğer filmi ve PPD

İzlem:

İlaçlara uyum tedavinin can alıcı noktasıdır. Bu nedenle hastalar aylık kontrollere çağrılarak ilaçlara uyumuna dikkat edilmelidir. Aslında uzmanların çoğu çocuk tüberkülozunun tedavisinde uyumlu bir bakıcı yok ise doğrudan gözlem altında tedavi yapılmasında ısrar etmektedirler. Akciğer grafisi, izlenmesi gereken koşullar var ise 3-6 ay arayla çekilmelidir. Lenfadenit ancak 6-9 ay sonra geriler.

İlaçlara bağlı olarak gelişebilecek yan etkileri izlemek amacıyla tedaviye başlamadan önce karaciğer enzimleri, işitme testleri, görme alanı ve böbrek fonksiyonları incelenmelidir. Çocuklarda yan etki oranı düşüktür ve serum alanin transferaz düzeyi normalin 5 katından fazla ise ilaın dozu yarı doza indirilip, enzim düzeyi düşünce tekrar arttırılabilir veya yüksek ise kesilebilir.

2.4. Tüberküloz Genetik İlişkisi

2.4.1. Giriş

Tüberküloz; *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) basilinin neden olduğu ve enfekte bireylerde büyük oranda infeksiyon gelişimi ile sonuçlanan, kronik bir granümatöz hastalıktır. Hastalığın seyirini, basil ile konak mononükleer ve T hücreleri arasındaki ilişki belirlemektedir.

Dünya popülasyonunun 1/3'ünün MTB basili ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Enfekte bireylerin yalnızca % 5-10 kadarında klinik bulgular gelişmektedir.⁶⁰ Bu hastaların çok az bir kısmında altta yatan risk faktörleri belirlenebilmiştir ki bunlar sosyoekonomik durum, kalabalık yaşam ve malnütrisyon gibi çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerdir.⁶¹ Tüberküloz genetiğinde en çok üzerinde durulan genetik faktörler; HLA tipleri, vitamin D reseptörleri, mannoz bağlayan lektin (MBL), tümör nekroze faktör alfa (TNF alfa) ve interlökin 1 (IL-1), doğal dirençle ilişkili makrofaj protein 1 geni (NRAMP 1= natural resistance associated macrophage protein gene 1) ve interferon gamma (IFN- gamma)'dır.

Son yıllarda HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ile beraber tüberküloz tekrar önemli bir problem haline gelmiştir. Yılbaşına 8 milyon yeni hasta sayısı, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki daha yüksek insidans, antitüberküloz tedaviye artan direnç tüberkülozun toplum sağlığına olan tehdit edici unsur özelliklerini arttırmıştır.³

Tüberküloz patogenezinde ana rolü konak hücre makrofajları ile girdiği ilişki

oluşturmaktadır. Basil solunum, sindirim, deri, genitoüriner sistem ve konjunktivalardan girebilir. Genellikle basil solunum yolu ile akciğerlerde alveollere kadar ulaşarak burada makrofajlarca fagosite edilmektedir. Basil makrofajın içerisinde üreyerek onu parçalar ve başka bir makrofajı infekte eder. Bu dönemde basilin yok edilmesinde makrofajların ve makrofaj fonksiyonlarını regüle eden sitokinlerin etkisi büyüktür³. İnterferon (IFN) gamma, TNF alfa ve IL-6 makrofaj aktivasyonu ile konak direncine katkıda bulunmakla birlikte, tüberkülozda gelişen doku hasarının da sorumluları olarak gösterilmektedirler. Basiller lenf yoluyla komşu lenf bezlerine, hematojen yol ile kemik iliğine, dalak, böbrek, karaciğer, kemik ve MSS'ne yayılabilirler. Olayın 2-4. haftasında antijen ile uyarılmış CD4+T hücrelerinin indüklediği makrofajlar basil için mikrobiyosidal özellik kazanır ve bu süreçte basilin üremesi geçici bir süre için durur. Bu primer olaydan sonra ya hastalık immun sistem yetersiz kaldığından ilerler (primer enfeksiyon) ya da gelişen herhangi bir immun yetmezlik durumunda yıllar sonra reaktif olur (postprimer enfeksiyon). *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunun sonlandırılması enfekte makrofajlar ile T lenfositler arası ilişkilere bağlıdır. Primer ve sekonder immun yetmezlik durumlarında hücresel immunitenin önemi bilinmektedir. T helper1 (TH -1) hücrelerinin yanıtı mikobakterial enfeksiyonlardan koruyucu bağışıklık cevabı için esastır. Bununla birlikte tüberkülozlu hastalarda TH-2 hücrelerde de artış saptanmıştır. Sonuç olarak basilin akciğerlere ulaşması ile konakta farklı mekanizmalar devreye sokulur. *M. tuberculosis* enfeksiyonunun gidişatını basilin üremesi ve öldürülmesi ile doku nekroz, fibroz ve rejenerasyonu arasındaki dengeler belirlemektedir. Bu dengelere en önemli etkiyi; konak duyarlılığı üzerinde etkileri olduğu düşünülen bir takım genetik faktörlerin yaptığı düşünülmektedir. Bunlar; mannoz bağlayıcı lektin (MBL=mannoz binding lectin), doğal dirençle ilişkili makrofaj protein 1 (NRAMP 1= natural resistance associated macrophage protein gene 1), vitamin D resptörü, HLA tipleri ve sitokinler (TNF alfa ve IL-1) dir.¹

2.4.2. MBL (mannoz binding lectin)

96 ka ağırlığında bir kolektin tip protein olup, karaciğer tarafından sentez edilmektedir. Kolektin ailesi üye proteinler, 10. kromozomun kısa kolundan kodlanmaktadır.¹ MBL birçok şeker özelliğindeki moleküle iyi bağlanma özelliğine sahip olup, bu özelliği sayesinde bir antikor gibi davranmaktadır. Memelilerdeki

şekerlerin çoğu yüksek yoğunlukta olmadıklarından, MBL bu self yapılara bağlanma özelliğinde değildir. MBL bağlandığı bakterinin yüzeyini kaplayarak fagozitin bu bakteriye tutunmasını kolaylaştırır. Sonuçta hücre içine alınan bakteri yok edilir. Bu açıdan MBL opsonin görevi gören bir proteindir.

MBL; kompleman sistemini klasik yoldan aktive edebilmektedir. Bunu C1r2 - C1s2 Kompleksi ile ilişkisi ile yapmaktadır. MBL ile mbl ilişkili serin proteazın (MASP) birleşmesi ile serum bakterisidal faktör oluşur. MASP, C1q'dan bağımsız olarak C4b2a kompleksini oluşturabilmektedir. Bu nedenle MASP kompleman aktivasyonun lektin yolu olarak bilinmektedir. MBL'nin etkin fonksiyon görebilmesi için doğumdan hemen sonra fizyolojik düzeylerde dolaşımında bulunması gerekir.² MBL eksikliği dünyada görülen en yaygın immün yetmezliktir.³ Çocukluk çağında sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmaktadır. MBL serum düzeyi genellikle gen mutasyonları sonucunda azalmaktadır. MBL mutant aleller açısından hem homozigot hem de heterozigotlarda enfeksiyon sıklığında artış saptanmıştır. *M. tuberculosis* hücre duvarında lipoarabinomannan ve fosfotidil inozitol mannozid içerir. Bunların her ikisinde; MBL tarafından bağlanabilen mannoz içeren karbonhidratlardır.⁴ MBL bu ilişki sayesinde mikobakterilerin makrofajların içine alınabilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle düşük serum MBL düzeyleri ile sonuçlanan mutasyonların pulmoner tüberküloza yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir.² Öte taraftan düşük MBL düzeyleri ile tüberküloz basilinin akciğer dışına yayılımı engellenerek; tüberküloz menenjitte karşı bir koruyuculuk sağlanmaktadır.

2.4.3. NRAMP-1 (naturel resistance associated macrophage protein-1)

Farelerde bazı inbred suşların; *M. bovis*, *M. bovis* (BCG suşu), *M. lepraemurium*, *M. intracellulare*, *S. typhimurium* ve *L. donovoni* gibi enfeksiyonlara doğal olarak dirençlilikten sorumlu tutulan pozisyonel klonlama ile izole edilmiş bir gendir. Farelerde bu direnç Bcg (=ity=Lsh) lokusunun yer aldığı birinci lokus tarafından kontrol edilmektedir. Sekans analiz yöntemleri ile enfeksiyona duyarlılığın Narmp-1 genindeki transmembran domeninde 169. pozisyonda tek bir aminoasitin (Gly/Asp) değişimine bağlı olduğunu ortaya koymuştur.⁶²

NRAMP-1, 53k Da'luk bir integral membran proteini olup, makrofajlarda endolizozomal kompartmanda bulunmaktadır. Hücre içi mikroorganizmaların

replikasyonunu; enfekte makrofajlardaki fagolizozomal demiri sitoplazmaya pompalarayarak, bakteri üremesi için esansiyel demiri ortamdan uzaklaştırarak önlediği düşünülmektedir. Yine diğer bir önemli rolüyse makrofaj aktivasyonu basamaklarındadır. TNF ve Nitrik oksid (NO) salınımı, Larginin akımı, MHC class 2 molekülleri, interlökin -1b ve oksidatif patlamayı denetlemekle birlikte tümorosidal ve antimikrobal aktiviteleri bulunmaktadır.⁶³

Doğal dirençle ilişkili makrofaj proteini kodlayan SLC11A1 (solute carrier family 11 member1; daha önce NRAMP-1 = naturel resistance associated macrophage protein1); enfeksiyonun erken evrelerinde makrofaj aktivasyonu ve mikobakterilerin öldürülmesine katkıda bulunan bir genidir. NRAMP1 protein metal iyon taşıyıcıları ailesine ait bir integral proteindir. Bu metal iyonlar; makrofajların aktivasyonu ve antimikrobal radikallerin oluşturulmasında önemli görevler üstlenirler. SLC11A1, IL10 regülasyonu bu açıdan tüberküloza yatkınlığı etkilemektedirler.

İnsanlarda NRAMP1 geni mutasyonları tüberküloz için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Örneğin; NRAMP1'deki 5 ve 3. Bölümler; TB'a yatkınlık açısından Gine'de, Japonya, Kore, Gambia, Kanada, Teksas, Kamboçya, Danimarka ve Güney Afrika'daki çalışmalarda ilişkili saptanmasına rağmen; Tayvan ve Fas'da aynı ilişki saptanamamıştır. Eylül 2006'da Sunail Malik ve ark.larının yaptığı bir çalışmada erişkin tüberkülozunda daha önceden saptadığı gibi pediatrik yaş gruplarındada NRAMP1 gen mutasyonlarının pulmoner TB'a yatkınlık yarattığını göstermişlerdir. Yine Gambia'da 410 TB'lu ve 417 kontrol gruplu bir çalışmada; NRAMP-1 insanlarda TB ile ilişkili saptanmıştır. İNT4GC ve 3'UTR polimorfizmlerini heterozigot olarak taşıyan bireylerde TB'a yakalanma riski açısından 4 katlık bir artış olduğu gösterilmiştir.⁵

2.4.4. Vitamin D Reseptör Geni

İnsanlarda 12. kromozom üzerinde lokalize olmuştur. Vit D reseptörleri monositler ve aktive olmuş T ve B lenfositler üzerinde bulunur.⁶⁴ Vit D reseptörlerinin insanlarda enfeksiyon duyarlılığını regüle eden bir immun yanıt geni olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. D vitaminin aktif metaboliti olan 1-25 dihidroksi vitamin-D3 (1,25D3), kalsiyum metabolizmasını regüle ettiği gibi bağışıklık sisteminde de düzenleyici roller üstlenmektedir. 1,25D3 monositlerin aktivasyonu ile hücre aracılı immunizasyonun regülasyonu; lenfosit proliferasyonu, immunglobulin üretimi ve

sitokin sentezinin baskılanması üzerine görevleri mevcuttur.

Epidemiyolojik veriler, D vitamini eksikliği ile tüberküloz duyarlılığı arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. İn vivo çalışmalarda; tüberkülozlu hastaların alveoler makrofajlarının 1,25D3 ürettiği gösterilmiştir. Ayrıca, cilt tüberkülozu olan olgulara D vitamini verilmesi ile klinik düzelme sağladığı bilinmektedir.⁶⁵

Hücre aracılı immunizasyondaki görevleri nedeniyle D vitamini eksikliğinde TB'a yatkınlık olabileceği düşünülmektedir. TB'lu hasta alveoler makrofajlarınca 1,25D3 üretimi gösterilmiştir. 1,25D3 insan makrofajlarında *M. tuberculosis*'in replikasyonlarını kısıtlamaktadır. Gujarati Asya'lılarda, 91 TB hastası ve 116 enfekte olmuş birey üzerinde yapılan bir başka çalışmada, D vitamini eksikliğin TB gelişim sıklığını arttırdığı ve vitamin D reseptör değişimlerinin tüberküloza duyarlılığı etkilediği gösterilmiştir.⁶⁶

2.4.5. HLA Sistemi

İnsanlarda 6. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olup; MHC Class I (A, B, C lokusları) ve Class II (DP, DQ, DR lokusları) moleküllerinden oluşan bir komplekstir. Class I molekülleri vücutta tüm çekirdekli hücrelerde bulunurken, Class II molekülleri B-lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere sadece birkaç tip hücrede bulunur. Class I moleküller, hücre içine alınan endojen antijenlerin (virüsle enfekte olan konak hücreleri gibi) CD8+ T lenfositlere sunumunda görev alır ve hedef hücrelerin efektör fonksiyonlarını yönlendirirler. Class II moleküller ise immün yanıtın uyarılmasında görev alırlar. Antijen sunan hücreler (makrofajlar gibi), ekzojen antijenlerle Class II molekülleri bir araya getirerek, IL-1 varlığında bu antijenleri CD4+ T lenfositlere sunarlar.⁶⁷

HLA genlerinin tüberküloz üzerine etkisinin, T lenfositlerin antijen sunumundaki fonksiyonları ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, klinik tüberkülozun ortaya çıkışı ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili birkaç major genin varlığını ortaya koymuştur. Bu çalışmaların çoğunda, bir Class-II antijeni olan HLA-DR2 ile pulmoner tüberküloz gelişimi ve yaygın lezyonlarla seyreden ciddi hastalık tablosu gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber bir çalışmada, HLA-DR2 (+) olan hastalarda *M.tuberculosis*'in 38kDa proteinine karşı artmış immün yanıt tespit edilmiş ve bazı hastalarda aktif

tüberkülozda yükselmesi beklenen lizozim düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte; HLA-DR2 tüberkülozda ilaç direncinden de sorumlu tutulmaktadır. Major antitüberküloz ajanlardan biri olan INH'in, karaciğerde asetillenerek metabolize olduğu bilinmektedir. Karaciğerin ilaç asetilleyen enzimleri (N-asetil transferaz 2) genetik olarak kalıtmaktadır. İnsanlar, farmakokinetik, biyokimyasal ve genetik açıdan, hızlı ve yavaş N-asetilleyenler olarak ikiye ayrılmaktadır. Yavaş asetilleyenler, periferik nöropati gibi ilacın yan etkilerinin ortaya çıkması açısından risk altındayken, hızlı asetilleyenler hızla ilacı uzaklaştırdığından tedavinin yetersiz kalması ile karşı karşıya kalır. HLA-DR2, hızlı asetilleyen grupta anlamlı olarak daha yüksek düzeyde saptanmıştır.³

TB gelişimi ile ilişkili bulunan diğer HLA tipleri ise, HLA-DQw1 (Endonezya), HLADQB1 (Kamboçya, Hindistan), HLADQA1 (Meksika), HLA-DQB1 (Meksika), HLA-DQB1 (Hindistan) ve HLADR1 (Hindistan, Meksika) olarak sıralanabilir.^{3,70} Meksika'da yapılan bir çalışmada, pulmoner TB gelişimi açısından DQA1 ve DQB1'in 6 kat, DR1'in ise 8 kat risk artışına neden olduğu ileri sürülmüştür. Endonezya'da bir çalışmada; yayma (+) TB gelişimi riskinin % 39'u HLADQw1'e bağlanmıştır.³ Bothamley ve ark.1, HLADQw3'ün klinik TB vakalarının % 57'sini önleyebileceğini ileri sürmektedir.⁶⁸ HLADQB1 ve HLA-DR4 veya DR8 allelleri olan bireylerde, bu allelleri olmayanlara oranla klinik TB gelişme olasılığının % 10-24 oranında azaldığı bildirilmiştir. TB'a konak duyarlılığını azaltan bazı ilişkiler de öne sürülmektedir. Bunlar arasında, HLA-DR3, HLA-DQw3, HLA-DQB1, HLADR4, HLA-DR8 ve HLA-DPB1 allelleri yer almaktadır.^{3,69}

Tablo 6. HLA Sistemi ve Tüberküloz İlişkisi

<u>Tüberküloza duyarlılık ile ilişkili bulunan HLA allelleri</u> DR2 / DRB1*1501 ve DRB1*1502 DQw1 DR1*1501 DP1*04
<u>Tüberküloza dirençle ilişkili bulunan HLA allelleri</u> DR3 DQB1*0503, DQB1*0601 DR4 / DR8 DQB1*0402 DQw3

2.4.6. Sitokinler

TNF- α , birçok inflamatuvar ve immün sistem aracılı cevapta önemli rol oynayan bir sitokindir. Monosit, makrofaj, T ve B-lenfositler, doğal öldürücü hücreler (NKC) ve endotoksin veya mikrobiyal ürünlerle uyarılan diğer hücrelerden salınır. Bağışık cevabı oluşturacak sitokin kaskadının indüksiyonu için gereklidir. TNF- α , inflamasyonda, yara iyileşmesinde ve doku onarımında görev alır. Septik şok ve kaşeksiyi indükler (kaşektin). Vasküler tromboz ve tümör nekrozundan sorumludur. Lokal üretildiği konsantrasyonlarda TNF, fizyolojik homeostazı devam ettirir. Düşük konsantrasyonlarda birçok fizyolojik olayın regülasyonunda görev alır (vücut ısısının sirkadyan ritmi, uyku, iştah vb.). Lokal hasara yanıt olarak konsantrasyonları artan TNF, inflamatuvar cevabın oluşumunda ve şiddetinde kritik bir rol üstlenir. Çevredeki hücreler üzerinde otokrin ve parakrin etki ile lokalize inflamatuvar olayı başlatır, sürdürür ve sonlandırır. İleri derecede artmış TNF konsantrasyonları birçok hastalığın patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Ateş, iştah kaybı, kaşeksi, letarji ve doku hasarına neden olur. Kontrolsüz olarak aşırı üretimi ise yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Sepsis ve multipl organ yetmezliği ölümle sonuçlanabilir. TNF molekülünün bu etkilerine aracılık eden iki reseptörü bulunmaktadır: 55kDa (TipI=CD120a) ve 75kDa (TipII=CD120b) TNF reseptörleri. TipII reseptörün TNF- α bağlama afinitesi, TipI reseptörden on kat fazladır. Tip I reseptör sitotoksik aktivite ve endotoksik şoktan sorumluyken, TipII reseptör lenfosit proliferasyonunu yönlendirmektedir. TNF geni, 3,6 kBp uzunluğunda olup insanda altıncı kromozomda, 6p21,1 ile 6p21,3 arasında MHC lokusunda yerleşmiştir. TNF molekülü, 17,356 Da ağırlığında olup, 157 aminoasitten oluşmuştur. Matür TNF molekülü; 26kDa'luk, 233 aminoasit taşıyan bir prekürsörden oluşur ve glikozilasyona uğramaz.⁶⁹

IL-1, vücuttaki tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. İnsanda IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki farklı formda bulunmaktadır. Bu iki form, ikinci kromozom üzerinde yer alan farklı genler tarafından kodlanan 159 ve 153 aminoasitlik peptidlerdir. Birbirleri ile sadece % 26 oranında benzer olmalarına rağmen biyolojik aktiviteleri ve potensleri benzerdir. Aynı hücre yüzey reseptörlerine, benzer afinitelerle bağlanırlar. Birçok hücre tarafından, biyolojik olarak inaktif olan, ancak reseptörlere bağlanma için IL-1 molekülleri ile yarışarak kompetitif inhibisyon yapan IL-1 reseptör antagonist (IL-1Ra) olarak bilinen proteini kodlayan üçüncü bir gen eksprese edilmektedir. Her iki IL

molekülünün etkilerini göstermesi için hücre yüzeyinde yer alan transmembran glikoproteinleri olan reseptörlerine bağlanmaları gerekir. IL-1 α ve β 'yı eşit olarak bağlayan iki tip IL-1 reseptörü tanımlanmıştır: Tip I reseptör (IL-1RI), IL-1'e duyarlı olan tüm hücrelerde sinyal iletimini sağlarken, Tip II reseptör (IL-1RII) IL-1 β 'ya daha kuvvetli bağlanır ve inflamasyon bölgesinde IL-1 β 'nın endojen inhibitörü olarak davranır. IL-1, TNF ile beraber antijen sunan hücrelerce TH hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Antijen ile temas eden antijen sunan hücreler tarafından salgılanan bu iki sitokin, birçok adezyon molekülünün ekspresyonunu artırır. IFN- γ üretimi ve hücre yüzeyinde MHC Class II moleküllerinin ekspresyonu artar. Böylece TH hücreler tarafından antijen sunan hücreler bağlanabilir ve aktive olabilir. Aktive olan hücrelerde IL-2 salınımı ile IL-2 ve IFN- γ reseptörlerinin ekspresyonu artar, sonuçta duyarlı TH hücrelerde klonal proliferasyon gerçekleşir. IL-1 ve TNF beraber hem humoral hem de hücre immün cevabın ortaya çıkmasını sağlar. Nötrofil ve makrofajları stimüle eder, B hücre proliferasyonunu hızlandırır, hematopoezisi stimüle eder, birçok sitokin ve inflamatuvar mediatörün etkilerine aracılık eder.^{70,76}

TNF- α , mikobakteriyel infeksiyonların hem *invivo* hem de *in-vitro* olarak kontrolünde önemli rol oynamaktadır. IFN- γ ile beraber makrofajları aktive ederek, hücre içi parazitlerin gelişimini kontrol eder. Bu aktivasyon, reaktif oksijen ara ürünlerinin oluşumu ile ilişkilidir. Sitokin ile aktive olan makrofajlar *in-vitro* olarak oluşturdukları reaktif nitrojen ara ürünleri aracılığıyla da mikobakterilerin hücre içi öldürülmesini sağlarlar. Fare peritoneal makrofajlarının IFN- γ ve TNF- α ile muamelesi nitrit üretimini artırır ve makrofajların antimikobakteriyel aktivitesi artar. *In-vivo* olarak iNOS geni bozulan fareler reaktif nitrojen ara ürünleri oluşturamaz ve *M.tuberculosis* infeksiyonuna daha duyarlı hale gelir. TNF- α 'nın antimikobakteriyel etkilerine iNOS aracılı nitrik oksit üretimi aracılık etmektedir. Ancak iNOS'dan bağımsız, TNF- α bağımlı antimikobakteriyel aktiviteye reaktif oksijen ara ürünleri aracılık etmektedir. TNF- α , oksidatif mekanizmalar aracılığı ile geç fagolizozomal vakuolün asitleşmesine neden olarak *M. tuberculosis*'in hücre içi gelişimini inhibe edebilir.

Juffermans ve arkadaşlarının Hollanda'da yaptığı bir çalışmada, tüberkülozlu hasta grubunda sTNFR I ve II konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olduğu ve tedavi ile bu konsantrasyonların düştüğü tespit edilmiştir.⁷¹ sTNF

reseptörleri, sitokine oranla yüksek konsantrasyonlarda bulunduğunda inhibitör olarak görev yaparlar. Akut infeksiyonlarda yüksek TNF düzeyleri bu inhibitör etkinin üstesinden gelirken, kronik infeksiyonlarda TNF düzeyleri, reseptör konsantrasyonuna oranla düşük bulunmaktadır. Bu nedenle sTNF reseptör konsantrasyonları, artmış TNF üretiminin indirekt bir göstergesi olabilir.

Proinflamatuvar sitokin olan IL-1 aktivitesinin spesifik inhibitörü olan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), in-vitro olarak *M. tuberculosis* tarafından indüklenmektedir. Yine tüberkülozlu hastaların IL-1Ra serum konsantrasyonları, sağlıklı kişilere oranla daha yüksek olup, tüberkülozda hastalık aktivitesinin bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır.

IL-1 β geninde, -511 ve +3953 pozisyonlarında iki adet biallellik polimorfizm tanımlanmıştır. IL-1Ra geninde ise, 5 farklı allel ve 2-6 adet 86bp'lik tandem repeat polimorfizmi bulunmuştur. Genetik analizler, IL-1Ra VNTR allel A2'nin, *M.tuberculosis* infeksiyonuna cevap olarak daha yüksek düzeyde IL-1Ra üretimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu alleli taşıyanlar, taşımayanlardan 1,9 kat daha fazla IL-1Ra üretmektedir. IL-1b'daki iki polimorfizm, in-vitro olarak *M.tuberculosis* tarafından indüklenen IL-1 β düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak IL-1 β (+3953)A1 allelini taşıyan hastalarda IL-1 β için mRNA ekspresyonu hafif de olsa daha yüksek bulunmuştur.

Seksen dokuz TB hastası, 114 sağlıklı kontrol üzerinde yapılan bir çalışmada, IL-1 β ve IL-1Ra allel veya genotip sıklığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Ancak, IL-1RaA2(-) / IL-1 β (+3953)A1 genotip kombinasyonları, TB plörezi olan hastalarda daha sık olarak eksprese olduğu gösterilmiştir (% 92, normal popülasyonda % 52).⁷⁶ Gambia'da yapılan bir başka çalışmada; TB vakalarında kontrol grubundakilere oranla IL-1Ra allel 2 için heterozigot olanlar daha nadir saptanmıştır.⁷³

Sonuç olarak TB genetiği konusunda yapılmış olan çalışmalardan elde edilecek veriler ışığında farklı popülasyonlardaki hastalığa yatkınlık ve davranış paterni konusunda yeni bilgiler elde edilerek; farmakolojik ve koruyucu tedavi konularında yeni hedefler geliştirilebilecektir. Yine bu çalışmalar ile kişisel genetik faktörlerin tüberküloz infeksiyonun gelişiminde etkin olduğu ve bu nedenle bu konuda yeni kontrol gruplu toplum çalışmalarının gerekliliği vurgulanmıştır.

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Olguların Seçimi

Hasta grubu; Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatarak veya polikliniğinde 1996-2009 yılları arasında takip altında olan veya yeni tanı alan, 0-18 yaş arası pediatrik TB tanısı almış 50 hasta olarak belirlendi. Kontrol grubu; altta yatan herhangi bir kronik hastalığı olmayan, akut hastalık tablosu söz konusu olmayan, daha önceden TB temas öykü bulunmayan, sağlıklı 0-18 yaş arası bireylerden seçilen 50 vaka olarak belirlendi.

3.2. TB Çalışma Föyü

Hasta grubuna dahil edilen tüm hastalara ait bilgiler aşağıda sunulan TB çalışma föylerine aktararak kayıt edildi. TB çalışma föyü EK-2'de sunulmuştur. Çalışma föyündeki veriler istatistiksel çalışmada kullanıldı.

3.3. NRAMP1 Gen Polimorfizmlerin Belirlenmesi

NRAMP1 gen polimorfizmi için hasta ve kontrol grubundaki bireylerden 4'er ml periferik venöz kan örneği alınarak Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı genetik laboratuvarına analiz için gönderildi. Bu kanlardan QIAMP-DNA izolasyon kiti (QIAGEN) ile DNA izolasyonu yapıldı.

3.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile Amplifikasyon

NRAMP1 geninde üç farklı DNA polimorfizm bölgesi seçildi: D543N, 3'-UTR ve INT4. Her üç polimorfizm bölgesi için uygun primerler belirlendi (Tablo 7).^{77,78}

Tablo 7. D543N, 3'-UTR ve INT4 Bölgeleri İçin Seçilen Primerler

Primerler	D543N ve 3'-UTR	INT4
Forward (F)	5'-GCATCTCCCAATTCATGGT-3'	5'-TCTCTGGCTGAAGGCTCTCC-3'
Reverse (R)	5'-AACTGTCCCACTCTATCCTG-3'	5'-TGTGCTATCAGTTGAGCCTC-3'

D543N ve 3'-UTR bölgeleri için; D543N bölgesini de içeren yaklaşık 240-244 bç'lik bölge uygun primerler ile uygun PCR karışımları hazırlanarak çoğaltıldı [PCR karışımı (25 µl); 1XPCR Buffer, 2 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTPs, 5 pmol primer, 100 ng DNA örneği ve 5 U Taq Polimeraz (Fermantas)] (Tablo 8a). PCR döngü koşulları; 95 °C' de 5 dakika ilk denatürasyon, 30 döngü boyunca 94 °C'de 30 saniye denatürasyon, 57 °C'de 30 saniye bağlanma, 72 °C'de 30 saniye uzama ve 72 °C'de 5 dakika son uzama şeklinde programlandı (Tablo 8b). INT4 için ise intron 4'deki 624 bç'lik bölge uygun primerler kullanılarak çoğaltıldı [PCR karışımı (25 µl); 1XPCR Buffer, 1,5 mM MgCl₂, 0.2 mM dNTPs, 5 pmol primer, 100 ng DNA örneği ve 5 U Taq Polimeraz (Takara TaqTM Hot Start DNA Polimeraz, Takara Bio Inc.)] (Tablo 9a). PCR döngü koşulları; 95 °C'de 10 dakika ilk denatürasyon, 30 döngü boyunca 94 °C'de 30 saniye denatürasyon, 64 °C'de 30 saniye bağlanma, 72 °C'de 30 saniye uzama ve 72 °C'de 5 dakika son uzama şeklinde programlandı (Tablo 9b).

PCR uygulamasından sonra amplifikasyon ürünleri ve pUC18/HaeIII markeri %10'luk poliakrilamid jele yüklenerek elektroforezi yapıldı.

Tablo 8. NRAMP1 Geni D543N ve 3'-UTR Bölgeleri İçin Optimal Amplifikasyonun Gerçekleştiği PCR Reaksiyonu (a); Optimal Amplifikasyonun Elde Edildiği PCR Programındaki Isı Döngüleri (b).

(a)

PCR Bileşeni	Final Konsantrasyon	25 µl reaksiyon karışımında miktar
Primer 1 (5 pmol/µl)	5 pmol	1,0 µl
Primer 2 (5 pmol/µl)	5 pmol	1,0 µl
MgCl ₂ (50 mM)	2 mM	1,0 µl
dNTP mix (25 mM)	0.2 mM	0.2 µl
Taq polimeraz (Fermantas)	5 U	1,0 µl
Genomik DNA	50 ng	1,0 µl
10xPCR tamponu	1X	2.5 µl
Su		17.3 µl

(b)

1. Ön denatürasyon	95 °C'de 5 dk	1 döngü
2. Denatürasyon	94 °C'de 30 sn	30 döngü
Bağlanma (annealing)	57 °C'de 30 sn	
Uzama (extention)	72 °C'de 30 sn	
3. Final Uzama	72 °C'de 5 dk	1 döngü
4. 4 °C'de muhafaza		

Tablo 9. NRAMP1 Geni INT4 Bölgesi İçin Optimal Amplifikasyonun Gerçekleştiği PCR reaksiyonu (a); Optimal Amplifikasyonun Elde Edildiği PCR Programındaki Isı Döngüleri (b).

(a)

PCR Bileşeni	Final Konsantrasyon	25 µl reaksiyon karışımında miktar
Primer 1 (5 pmol/µl)	5 pmol	1,0 µl
Primer 2 (5 pmol/µl)	5 pmol	1,0 µl
MgCl ₂ (50 mM)	2 mM	1,0 µl
dNTP mix (25 mM)	0.2 mM	0.2 µl
Taq polimeraz (Fermantas)	5 U	1.25 µl
Genomik DNA	50 ng	1,0 µl
10xPCR tamponu	1X	2.5 µl
Su		17.05 µl

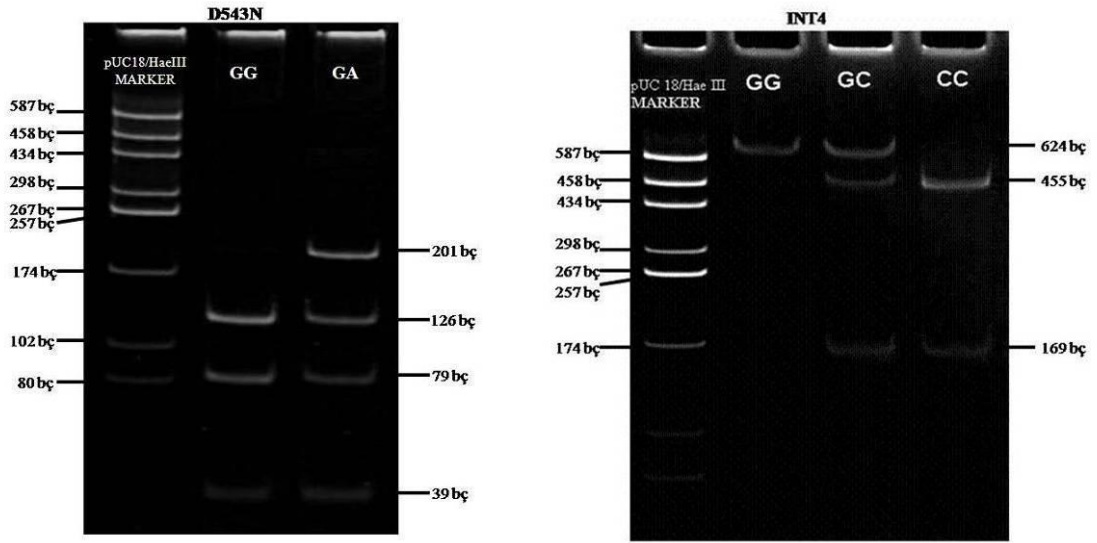
(b)

1. Ön denatürasyon	95 °C'de 5 dk	1 döngü
2. Denatürasyon	94 °C'de 30 sn	30 döngü
Bağlanma (annealing)	64 °C'de 30 sn	
Uzama (extention)	72 °C'de 30 sn	
3. Final Uzama	72 °C'de 5 dk	1 döngü
4. 4 °C'de muhafaza		

3.3.2. NRAMP1 Geni D543N, 3'-UTR ve INT4 Bölgeleri İçin Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizm Analizi (RFLP Analizi)

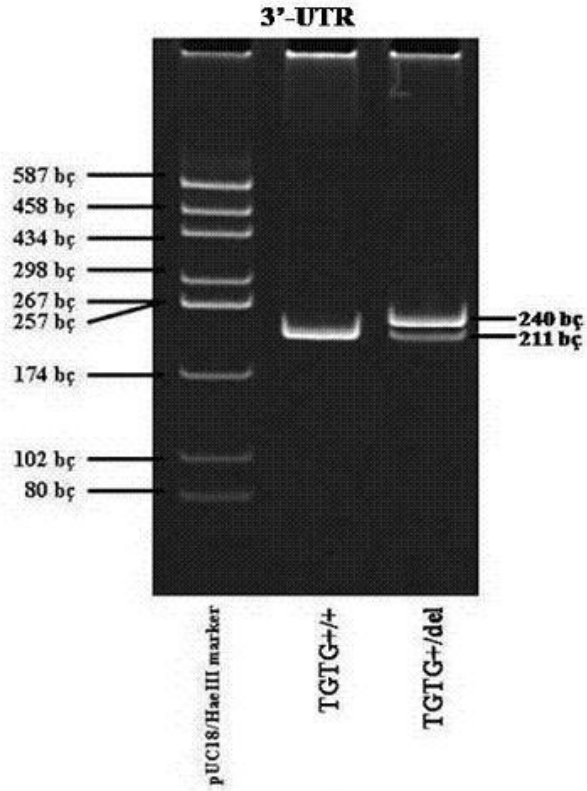
NRAMP1 geni D543N, 3'-UTR ve INT4 bölgelerindeki polimorfizmlerin belirlenmesi için amplifikasyon ürünleri sırasıyla AvaII, FokI ve ApaI restriksiyon enzimleri (5 U) ile 37 °C'de 2 saat kesime tabi tutuldu. Kesim ürünleri ve pUC18/HaeIII markerı, % 10'luk poliakrilamid jelde yürütülerek bant büyüklüklerine göre değerlendirildi.

PCR-RFLP yöntemi ile belirlenen NRAMP1 geni D543N, INT4 ve 3'-UTR polimorfizmlerini gösteren % 10'luk poliakrilamid jel görüntüsü Şekil 1'de sunulmuştur;



(a)

(b)



(c)

Şekil 1. PCR-RFLP yöntemi ile belirlenen NRAMP1 geni D543N, INT4 ve 3'-UTR polimorfizmlerini gösteren %10'luk poliakrilamid jel görüntüsü, a) D543N için, GG genotipi:126-79-39 bç, GA genotipi:201-126-79-39 bç; b) INT4 için, GG genotipi: 624 bç, GC genotipi 624-455-169 bç, CC genotipi 455-169 bç; c) 3'-UTR için, TGTG+/+ genotipi: 211 bç, TGTG+/del genotipi: 240-211 bç.

3.4. MBL Geni Ekzon1- Kodon 54 ve 57 Polimorfizmlerin Belirlenmesi

MBL geni ekzon 1- 54. ve 57. kodonlardaki polimorfizmlerin belirlenmesi için primer seçimi yapıldı (Tablo 10).

Tablo 10. MBL Geni Ekzon 1-54. ve 57. Kodonlar İçin Seçilen Primerler

Primerler	MBL geni Ekzon 1- 54. ve 57. Kodonlar
Forward (F)	5'- AGT CGA CCC AGA TTG TAG GAC AGA G- 3'
Reverse (R)	5' AGG ATC CAG GCA GTT TCC TCT GGA AGG-3'

MBL genini içeren 349 bç'lik bölge uygun primerler ile uygun PCR karışımları hazırlanarak çoğaltıldı. [PCR karışımı (25 µl); 1XPCR Buffer, 2,5 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTPs, 5 pmol primer, 100 ng DNA örneği ve 5 U Taq Polimeraz (Fermantas)] (Tablo 11a). PCR döngü koşulları; 94 °C' de 2 dakika ilk denatürasyon, 35 döngü boyunca 94 °C'de 30 saniye denatürasyon, 58 °C'de 1 dakika bağlanma, 72 °C'de 2 dakika uzama ve 72 °C'de 5 dakika son uzama şeklinde programlandı (Tablo 11b).

Tablo 11. MBL Geni Ekzon 1- Kodon 54 ve Kodon 57 İçin Optimal Amplifikasyonun Gerçekleştiği PCR Reaksiyonu (a); Optimal Amplifikasyonun Elde Edildiği PCR Programındaki Isı Döngüleri (b).

(a)

PCR Bileşeni	Final Konsantrasyon	25 µl reaksiyon karışımında miktar
Primer 1 (5 pmol/µl)	5 pmol	1,0 µl
Primer 2 (5 pmol/µl)	5 pmol	1,0 µl
MgCl ₂ (50 mM)	2,5 mM	1,25 µl
dNTP mix (25 mM)	0.2 mM	0.2 µl
Taq polimeraz (Fermantas)	5 U	1,0 µl
Genomik DNA	50 ng	1,0 µl
10xPCR tamponu	1X	2.5 µl
Su		17.05 µl

(b)

1. Ön denatürasyon	94 °C'de 2 dk	1 döngü
2. Denatürasyon	94 °C'de 30 sn	30 döngü
Bağlanma (annealing)	58 °C'de 1 dk	
Uzama (extention)	72 °C'de 2 dk	
3. Final Uzama	72 °C'de 5 dk	1 döngü
4. 4 °C'de muhafaza		

PCR uygulamasından sonra amplifikasyon ürünleri ve GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder Plus markerı % 10'luk poliakrilamid jele yüklenerek elektroforezi yapıldı.

3.4.1. MBL Geni Ekzon 1-Kodon 54 ve Kodon 57 İçin Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizm Analizi (RFLP Analizi)

MBL geni Ekzon 1- Kodon 54 ve Kodon 57 polimorfizmlerin belirlenmesi için amplifikasyon ürünleri sırasıyla BshNI ve MboII restriksiyon enzimleri (5 U) ile 37 °C'de 2 saat kesime tabi tutuldu. Kesim ürünleri ve GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder Plus markerı, % 10'luk poliakrilamid jelde yürütülerek bant büyüklüklerine göre değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Hasta kontrol gruplarında gen dağılımlarının karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

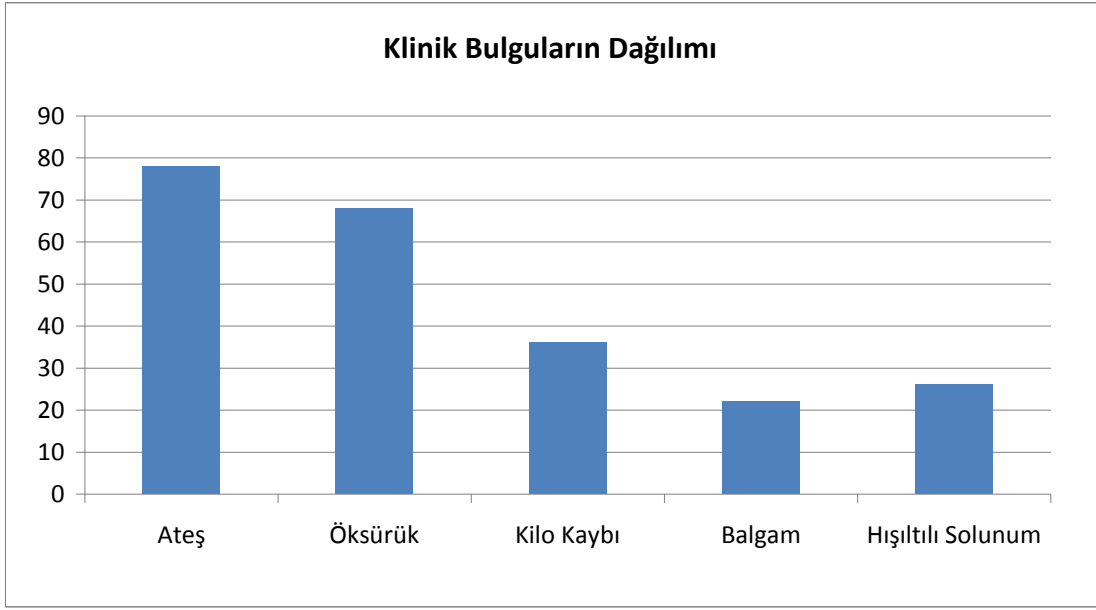
4. BULGULAR

NRAMP1 gen polimorfizmi için hasta ve kontrol grubundaki bireylerden 4'er ml periferik venöz kan örneği alınarak Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı genetik laboratuvarına analiz için gönderildi. Bu kanlardan QIAMP-DNA izolasyon kiti (QIAGEN) ile DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen gen verileri ve TB hasta föylerindeki kayıtlı veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Hasta grubunda yaş aralığı 3-268 ay (mean 95,02± 66,539) şeklindeydi. Hasta grubunun 30 (% 60)'u erkek, 20 (% 40)'si kız şeklindeydi. Hasta grubunu 10 (% 20)'u kırsal bölgeden, 40 (% 80)'i ise kentsel bölgeden gelmekteydi. Hasta grubundan 26 (% 52) vaka Adana merkez ve Adana il sınırı içindeki ilçelerden, 24 (% 48) vaka ise çevre illerden gelmekteydi.

Hastaların klinik en sık bulgusu ateş olarak saptandı. 50 vakanın 11 (% 22)'inde ateş gözlenmezken, 39 (% 78)'unda ateş mevcuttu. Ortalama ateş süresi ise 40,71±29,509 gün şeklindeydi. Diğer bir sık şikayet olan öksürük hasta grubunun 16 (% 32)'sında gözlenmezken, 34 (% 68)'ünde mevcuttu. Ortalama öksürük süresi ise 40,70±29,322 gün şeklindeydi.

Solunum güçlüğü hasta grubunda 9 (% 18) vakada varken, 41 (% 82) vakada yoktu. Hasta grubunda sadece 4 (% 8) vakada başvuru anında siyanoz mevcutken; 13 (%26) vakada hışıltılı solunum mevcuttu. Hasta grubunda 11 (% 22) vakada balgam çıkarma şikayeti varken; 39 (% 78) vakada yoktu. Kilo kaybı hasta grubu vakalarının 18 (%36)'inde varken, 32 (% 64) vakada yoktu. Hasta grubundan 6 (% 12) vakada göğüs problemleri, 7 (% 14) vakada karın ağrısı, 10 (% 20) vakada baş ağrısı, 9 (% 18) vakada çabuk yorulma şikayeti mevcuttu. Hasta grubundan 4 (% 8) vakada konvülsiyon geçirme şikayeti mevcuttu. Hasta grubunda sırasıyla; 7 (% 14) vakada ciddi kusma, 2 (% 8) vakada eklem şişliği, 1 vakada (% 2) ishal, 3 (% 6) vakada boyunda şişlik, 1 (% 2) vakada karında kitle, 1 (% 2) vakada yürüyememe, 7 (% 14) vakada ciddi iştahsızlık şikayeti mevcuttu. Hasta grubundaki vakaların klinik bulguların dağılım grafiği Şekil 2'de sunulmuştur.



Şekil 2. TB hasta grubunda klinik bulguların dağılımı

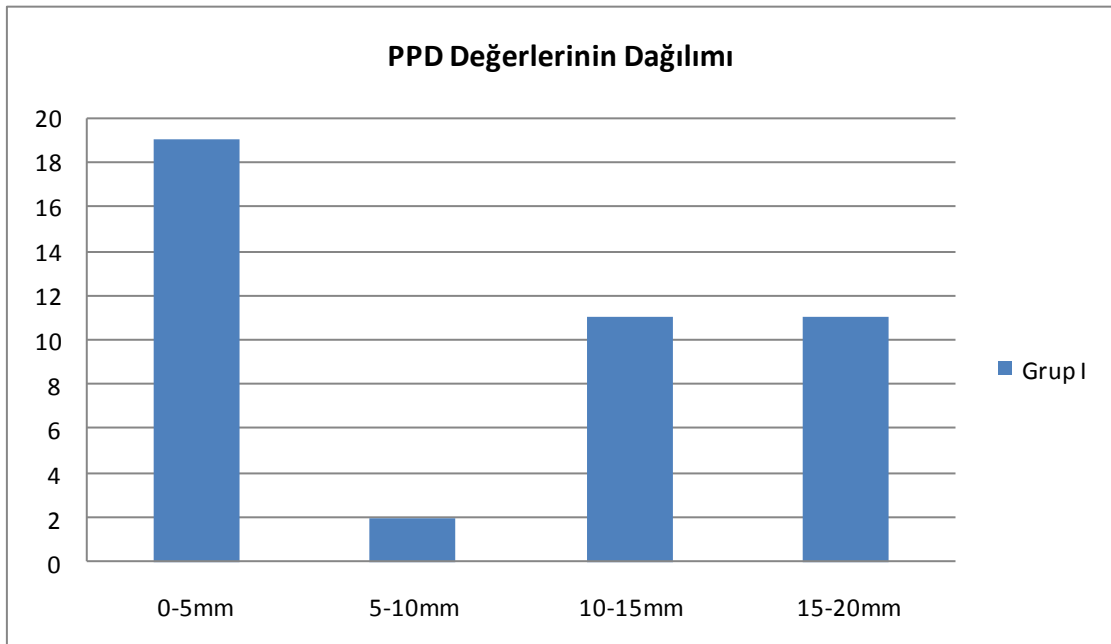
Hasta grubundaki vakaların 19 (% 38)'unda parental akrabalık mevcut iken, 29 (% 58) vakada yoktu ve 2 (% 4) vakadada bu bilgiler elde edilememiştir. Hasta grubundaki vakaların 24 (% 48)'ünde daha önce geçirdiği bir hastalık öyküsü söz konusu değilken, hastaların 26 (% 52)'sının daha önceden en az bir kez enfeksiyöz bir hastalık geçirdiği saptandı. Bu vakaların 15 (% 30)'i daha önceden en az bir kez AC enfeksiyonu geçirmiş, 2 (%4)'si HSM etyoloji için araştırılmış, 1 (% 2)'i malignite ile izlenmiş, 6 (% 12)'si menenjit geçirmiş, 1 (% 2)'i anemi geçirmiş, 1 (% 2)'i ise pseudo tümör serebri nedeniyle takip edilmişti.

Hasta grubundaki vakaların 3 (% 6)'ü tamamiyle aşısız, 30 (% 60)'u düzenli aşı, 17(%34)'si ise düzensiz aşılanmışlardı. Hasta grubunda 13 (% 26) vakada hiç BCG skarı yokken, 2 (% 4) vakanın bu bilgiler elde edilememiştir. Vakaların 34 (% 68)'inde bir tane, 1 (% 4)'inde ise iki tane BCG skarı mevcuttu. Hasta grubu vakaların 39 (% 78)'inde altta yatan kronik bir hastalık yokken, 11 (% 22)'inde altta yatan kronik bir hastalık mevcuttu. Hasta grubundaki vakalardan 18 (% 36)'i daha önceden herhangi bir enfeksiyon hastalığı nedeniyle hiç hasteneye yatmamışken, 32 (% 64)'sinde daha önceden en az bir kez bir enfeksiyon hastalığı nedeniyle hastene yatış öyküsü mevcuttu. Hasta grubu vakalarından hiç kardeşi olmayan 7 (% 14) vaka olup, 41 (% 82) vakanın en az 1 en çok 10 kardeşi mevcuttu. İki (% 4) vakanın bilgileri elde edilememiştir.

Hasta grubundaki vakaların annelerinde okuma ve yazma bilmiyen 9 (% 18) vaka, bilen 4 (% 8) vaka, ilkokul mezunu olan 26 (% 52) vaka, ortaokul mezunu olan 6 (% 12) vaka ve üniversite mezunu olan yalnızca 3 (% 6) vakaydı. Hasta grubundaki vakaların babalarında da dağılım benzer olup; okuma ve yazma bilmiyen 4 (% 8) vaka, bilen 3 (% 6) vaka, ilkokul mezunu olan 30 (% 60) vaka, ortaokul mezunu olan 9 (% 18) vaka ve üniversite mezunu olan yalnızca 2 (% 4) vakaydı.

Hasta grubundaki vakaların 23 (% 46)'ünde aile TB öyküsü mevcut iken, 27 (% 54)'ünde mevcut değildi. Hasta grubu vakaların ailelerinde sigara içme öyküsü olanlar 9 (% 18) vakayken, 39 (% 78) vakada aile içi sigara içme öyküsü yoktu. 2 (% 4) vakanın bilgileri elde edilememiştir. Hasta grubu vakaların 12 (% 24)'ünün kilo persentilleri yaşlarına uygun olanın % 5'inden azken, 18 (% 36)'inin boy persentilleri yaşlarına uygun olanın % 5'inden azdı.

Hasta grubundaki vakaların PPD değerleri sırasıyla; 19 (% 38) vakada 0-5 mm arası, 2 (% 4) vakada 5-10 mm arası, 11 (% 22) vakada 10-15 mm arası, 11 (% 22) vakada 15 mm'in üstü şeklindeydi. PPD değerlerinin dağılımı Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 3. TB hasta grubunda PPD değerlerinin grafiksel sunumu

Hasta grubu vakaların başvuru anı beyaz küre ortalama değerleri $13206,17 \pm 8309,682$ şeklindeydi. Hasta grubunda başvuru anı sedimantasyon değerleri sırasıyla; 13 (% 26) vakada 20'in altı, 32 (% 64) vakada 20'in üstü şeklindeydi. 5 (% 10) vakanın bilgileri elde edilememiştir. Hasta grubunda başvuru anı CRP değerleri sırasıyla; 23 (% 46) vakada 10'un altı, 16 (% 32) vakada 10'un üstü şeklindeydi. 11 (% 22) vakanın bu bilgileri elde edilememiştir.

Hasta grubunda ARB pozitifliği olan 11 (% 22) vaka olup, 34 (% 68) vakada negatifti. 5 (% 10) vakadaysa bu bilgiler elde edilememiştir.

Hasta grubunda BACTEC pozitifliği olan 8 (% 16) vaka olup, 28 (% 56) vakada negatifti. 14 (% 28) vakadaysa bu bilgiler elde edilememiştir.

Hasta grubunda TB PCR pozitifliği olan 2 (% 4) vaka olup, 9 (% 18) vakada negatifti. 39 (% 78) vakadaysa bu bilgiler elde edilememiştir.

Hasta grubundaki vakaların 39 (% 78)'unda AC grafi bulguları AC TB ile uyumluydu. Görüntüleme yöntemlerinden serebral bilgisayarlı tomografik görüntüleme hasta grubu vakalardan 12 (% 24)'sinde TB menenjit yönünden anlamlıydı. Hasta grubundan 3 (% 6) vakadaysa abdominal tomografik görüntülemeye TB ile uyumlu bulgular mevcuttu. Hasta grubu vakalarından 32 (% 64)'sinin toraksın tomografik incelemesi AC TB yönünden uyumluydu.

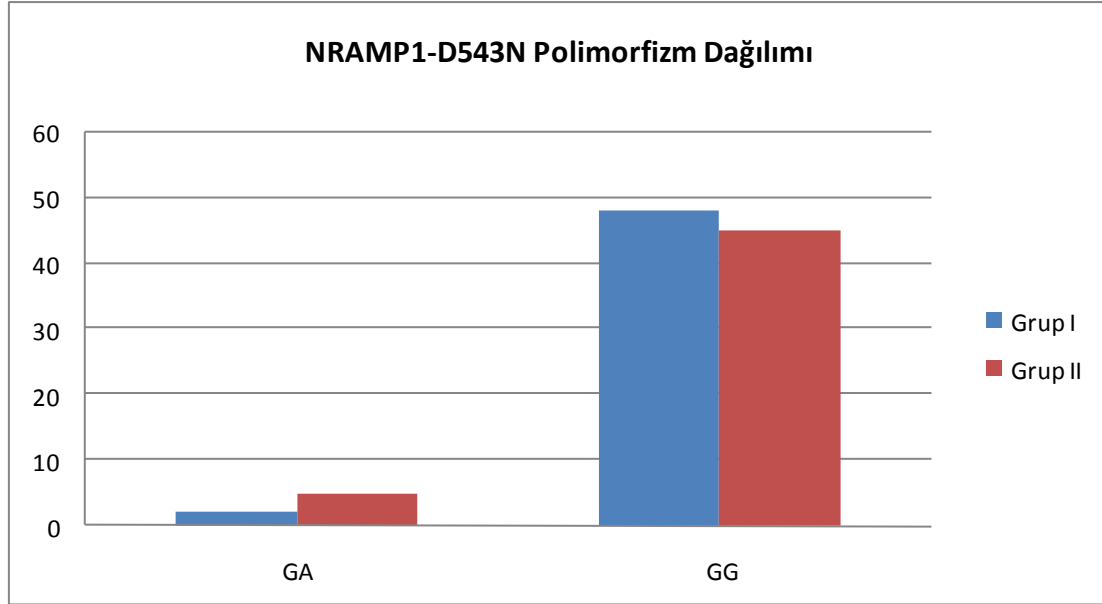
Hasta grubu vakalarından sırasıyla 29 (% 58)'sinin tanısı AC TB olup, 3 vaka (% 6) böbrek TB, 1 (% 2) vaka kemik TB, 9 (% 18) vaka TB menenjit, 1 (% 2) vaka abdominal TB, 1 (% 2) vakaysa TB lenfadenit şeklindeydi.

Hasta grubundaki vakaların 48 (% 96)'inde klasik 4'lü antitb tedavi tercih edildi. 1 (% 2) vakada eksik tedavi tercih edilirken, 1 (% 2) vakada bu bilgiler elde edilememiştir. Hasta grubunda tedavi alan vakalardan 20 (% 40)'sinde tam iyileşme gerçekleşirken, 3 (% 6) vakada sekelli iyileşme gerçekleşti. 2 (% 4) vaka ex oldu. 20 (% 40) vakanın tedavisi devam etmekteyken; 3 (% 6) vaka takipsiz ve 2 (% 4) vakada bu bilgiler elde edilememiştir.

NRAMP1-D543N polimorfizmleri açısından; hasta grubundaki 2 (% 4) vakada GA genotipi gözlenirken, kontrol grubunda bu sayı 5 (% 10) olarak saptanmıştır. GG genotipi, hasta grubundaki vakaların 48 (% 96)'inde, kontrol grubunun 45 (% 90)'inde mevcut olarak bulunmuştur (Şekil 4). Bu değerler göz önüne alındığında her iki grup

arasında NRAMP1-D543N polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak belirgin bir farklılık saptanmamıştır ($P>0,05$).

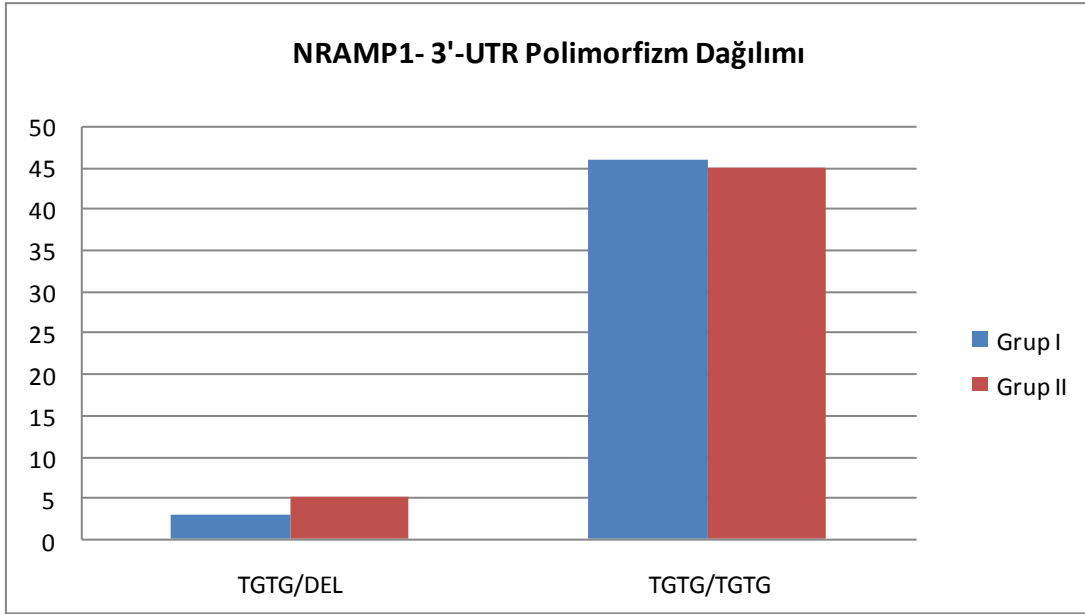
NRAMP1- D543N polimorfizmleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki ilişki Şekil 4'te sunulmuştur;



Şekil 4. Hasta grubu NRAMP1-D543N polimorfizm dağılımları

NRAMP1 geni 3'-UTR bölgesi polimorfizmleri açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; hasta grubunda 3 (% 6) vakada TGTG/del genotipi mevcutken, kontrol grubunda 5 (% 10) vakada mevcuttu. TGTG/TGTG genotipi, hasta grubundaki 46 (% 92) vakada mevcutken, kontrol grubundaki 45 (% 90) vakada mevcuttu. del/del genotipi ise ne hasta ne de kontrol grubunda saptanmadı (Şekil 4). Hasta grubunda 1 (% 2) vakada ise bu dağılımlar değerlendirilemedi. Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda her iki grup arasında NRAMP1 geni 3'-UTR polimorfizmleri açısından belirgin farklılık saptanamamıştır ($P>0,05$).

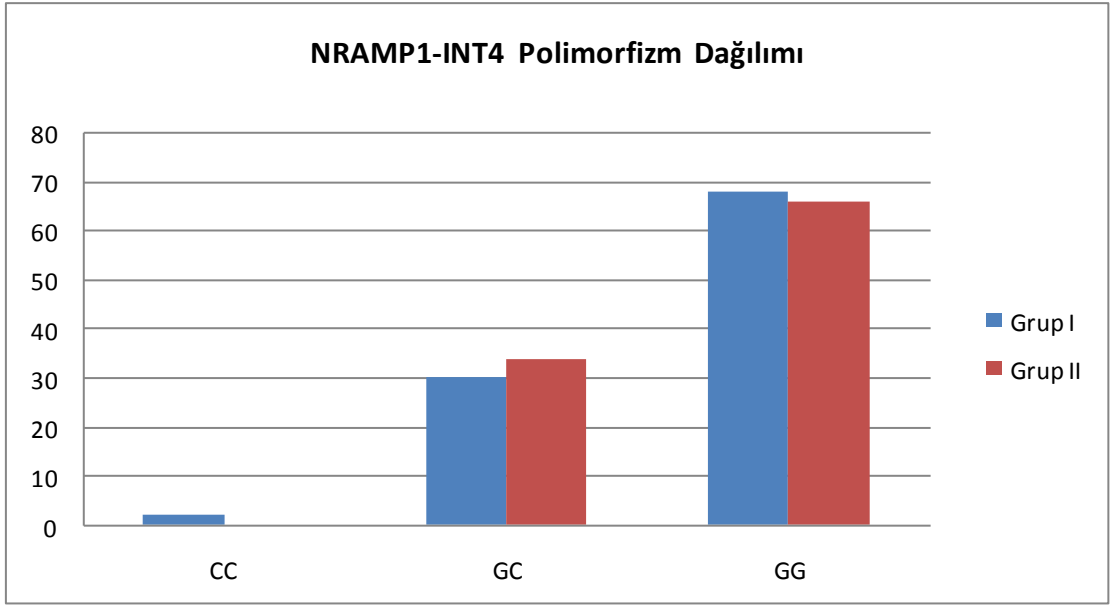
NRAMP1 geni 3'-UTR polimorfizmleri açısından hasta ve kontrol grubu arasındaki ilişki Şekil 5'te sunulmuştur;



Şekil 5. Hasta grubu NRAMP1-3'-UTR polimorfizm dağılımları

NRAMP1-INT4 polimorfizmleri değerlendirildiğinde; hasta grubunda CC genotipinin 1 (% 2), GC genotipinin 15 (% 30) ve GG genotipinin 34 (% 68) kişide saptandığı; buna karşılık kontrol grubunda GC genotipinin 17 (% 34) ve GG genotipinin 33 (% 66) kişide mevcut olduğu belirlenmiştir. CC genotipi ise kontrol grubunda saptanmamıştır (Şekil 6). Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda her iki grup arasında NRAMP1-INT4 polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($P>0,05$).

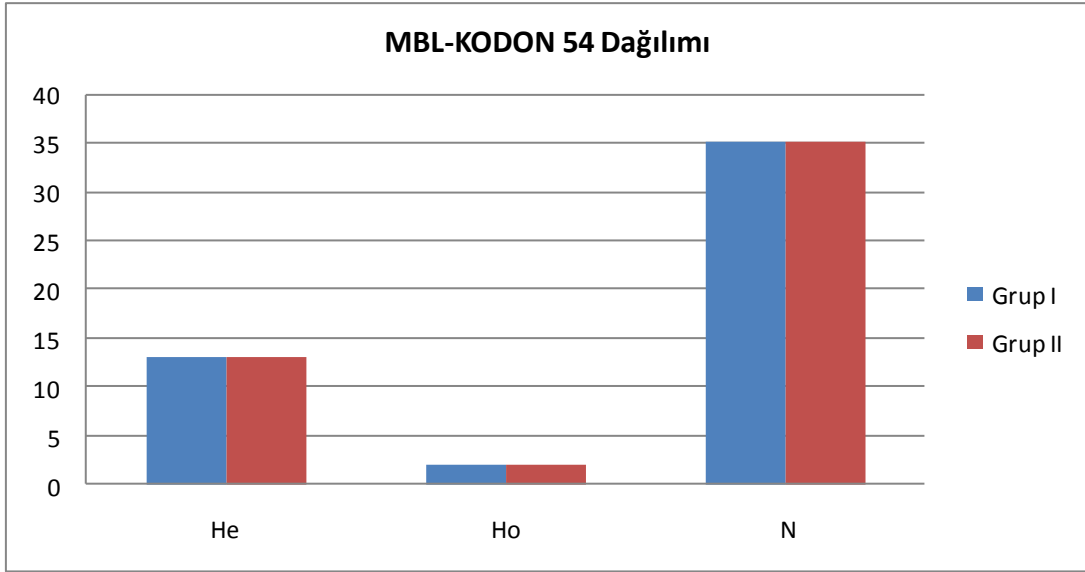
NRAMP1-INT4 polimorfizmleri açısından hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki Şekil 6'da sunulmuştur;



Şekil 6. Hasta grubu NRAMP1-INT4 polimorfizm dağılımları

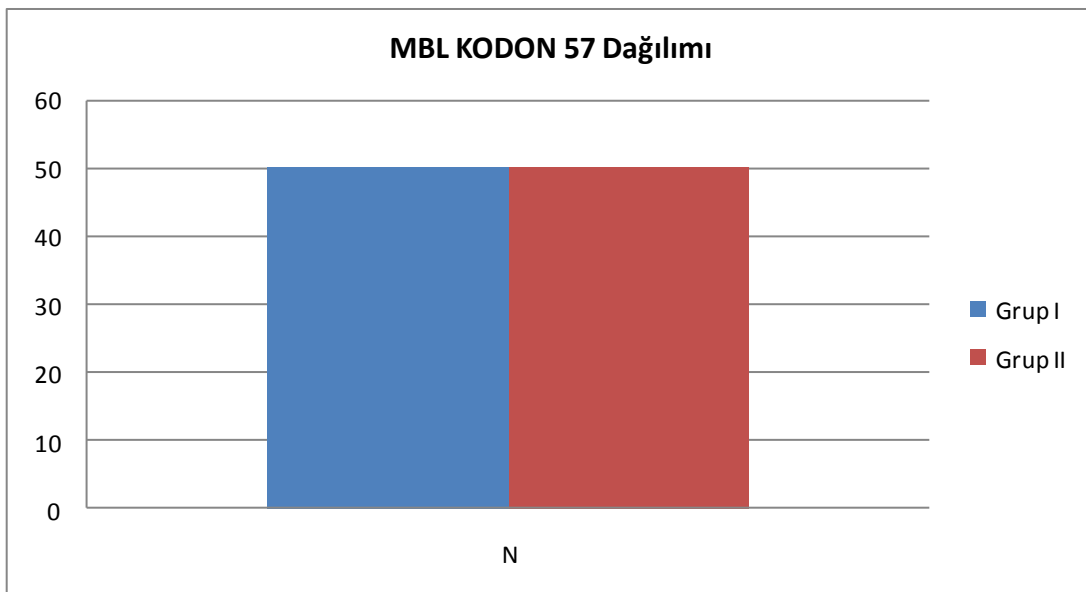
MBL geni kodon 54'de GG genotipini (Normal:N) taşıyanların sayısı hasta ve kontrol gruplarında 35 (% 70) olarak saptanmışken, GA genotipini (Heterozigot:He) taşıyanların sayısı 13 (% 26) ve AA genotipini (Homozigot: Ho) taşıyanlar 2 (% 4) olarak belirlenmiştir (Şekil 7). Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda her iki grup arasında MBL geni Kodon 54 G->A polimorfizmleri açısından belirgin bir farklılık saptanamamıştır ($P>0,05$).

MBL geni Kodon 54 G->A polimorfizmin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımları aşağıdaki Şekil 7'de sunulmuştur;



Şekil 7. Hasta grubu MBL-KODON 54 dağılımları

MBL geni Kodon 57’de GG genotipini (Normal: N) taşıyan hasta ve kontrol sayıları 50 (% 100) olarak bulundu. GA ve AA genotiplerine ne hasta ne de kontrol grubunda rastlanmadı (Şekil 8). Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda her iki grup arasında MBL geni Kodon 57 açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$). MBL geni Kodon 57’deki genotip dağılımı Şekil 8’de sunulmuştur;



Şekil 8. Hasta grubu MBL-KODON 57 dağılımları

5. TARTIŞMA

Milattan önce 5000 yılından beri bilinen ve günümüzde de özellikle HIV infeksiyonundaki artış ile yeniden önem kazanan bir infeksiyon hastalığı olan tüberküloz, her yıl yaklaşık iki milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. Bugün, tüm dünyada yaklaşık iki milyar tüberküloz hastası olduğu ve bu sayıya her yıl sekiz milyon yeni vakanın eklendiği tahmin edilmektedir. Halen mevcut tek aşısı olan BCG'nin etkinliğinin değişken olması ve antitüberküloz ajanlara gitgide artan direnç problemi nedeniyle tüberküloz, toplum sağlığı açısından giderek büyüyen bir problem haline gelmektedir.³

Dünya nüfusunun üçte biri *M. tuberculosis* basili ile infekte olmuş durumdadır. *M. tuberculosis* ile infekte olan kişilerin % 90 kadarında mikroorganizmalar sessiz kalan odalarda tutulur ve klinik belirti vermezler, yani hastalık oluşturmazlar. Basille infekte kişilerin % 3-4 kadarında basille karşılaşma sonrasındaki bir yıl içinde hastalık gelişebilir; % 5-15 olguda hastalık hayatın her hangi devresinde “geç nüks” biçiminde görülür.⁷⁵

M. tuberculosis, konak hücresi olarak makrofajları kullanmaktadır. Makrofajlar, reaktif oksijen ve nitrojen ara ürünleri oluşturma, fagozomların asidifikasyonu, fagozomlarla lizozomların füzyonu ve intrafagozomal demirin kısıtlanması gibi mekanizmaları devreye sokarak bakteri ile savaşır. *M. tuberculosis*, Makrofajları C3b reseptörleri aracılığı ile invaze ederek reaktif oksijen ara ürünlerinin oluşumunu engelleyebilmekte fagolizozomal füzyonu önleyerek, fagozomların asidifikasyonunu önlemek için amonyak üretebilmektedir.⁶¹ Bakterinin temizlenmesinde özellikle makrofajlar ve makrofaj fonksiyonu üzerine etkili olan sitokinlerin önemli rolü vardır.³ İnterferon- γ (IFN- γ), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin- 6 (IL-6) gibi sitokinler, makrofajları aktive ederek tüberküloz direncinde önemli roller üstlenmekle beraber, hastalıkta ortaya çıkan doku hasarından da sorumlu tutulmaktadır.

M. tuberculosis ile infekte bireylerin % 3-4 kadarında basille karşılaşma sonrasındaki bir yıl içinde hastalık geliştiğini; % 5-15 olguda hastalık hayatın her hangi devresinde “geç nüks” biçiminde görüldüğünü belirtmiştik.⁷⁵ Bu düşük klinik prezentasyonun nedeni olarak hastaların çok az bir kısmında altta yatan risk faktörleri

belirlenebilmiştir ki bunlar sosyoekonomik durum, kalabalık yaşam ve malnütrisyon gibi çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerdir.⁶¹ Tüberküloz genetiğinde en çok çalışılan genler, HLA tipleri, vitamin D mannoz bağlayan lektin (MBL), tümör nekroze faktör alfa (TNF alfa) ve interlökin12 (IL-12), natural resistance associated macrophage protein gene 1 (NRAMP 1) ve interferon gamma (IFN- gamma)'dır.

MBL; kompleman sistemini klasik yoldan aktive edebilmektedir. MBL'nin etkin fonksiyon görebilmesi için doğumdan hemen sonra fizyolojik düzeylerde dolaşımında bulunması gerekir.² MBL eksikliği dünyada görülen en yaygın immun yetmezliktir.³ Çocukluk çağında sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmaktadır. MBL serum düzeyi genellikle gen mutasyonları sonucunda azalmaktadır. MBL mutant aleller açısından hem homozigot hem de heterozigotlarda enfeksiyon sıklığında artış saptanmıştır. *M. tuberculosis* hücre duvarında lipoarabinomannan ve fosfotidil inozitol mannozid içerir. Bunların her ikisinde; MBL tarafından bağlanabilen mannoz içeren karbonhidratlardır.⁴ MBL bu ilişki sayesinde mikobakterilerin makrofajların içine alınabilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle düşük serum MBL düzeyleri ile sonuçlanan mutasyonların pulmoner tüberküloza yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir.²

Doğal dirençle ilişkili makrofaj proteini kodlayan SLC11A1 (solute carrier family 11 member1; daha önce NRAMP-1 = naturel resistance associated macrophage protein1); enfeksiyonun erken evrelerinde makrofaj aktivasyonu ve mikobakterilerin öldürülmesine katkıda bulunan bir gendir. NRAMP1 protein metal iyon taşıyıcıları ailesine ait bir integral proteindir. Bu metal iyonlar; makrofajların aktivasyonu ve antimikrobial radikallerin oluşturulmasında önemli görevler üstlenirler. SLC11A1, IL10 regülasyonu bu açıdan tüberküloza yatkınlığı etkilemektedirler. İnsanlarda NRAMP1 geni mutasyonları tüberküloz için risk faktörü olarak gösterilmiştir.⁵

Bu çalışmaya; 1996-2009 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatarak veya polikliniğinde ayaktan takip altında olan veya yeni tanı alan, 0-18 yaş arası pediatrik TB tanısı almış 50 vaka hasta grubu ve altta yatan herhangi bir kronik hastalığı ve akut hastalık tablosu söz konusu olmayan, daha önceden TB temas öykü bulunmayan, sağlıklı 0-18 yaş arası bireylerden seçilen 50 vaka kontrol grubu dahil edildi. Gruplar arasındaki NRAMP1 ve MBL gen polimorfizmleri açısından farklılık olup olmadığı değerlendirildi.

Klasik inbred fare suşları, *M. bovis* (BCG suşu), *M. lepraemurium*, *M. intracellulare*, *S. typhimurium* ve *L. donovani* infeksiyonlarına karşı doğal olarak dirençlidir. Bu direnç, farede birinci kromozom üzerinde yer alan Bcg (=Ity=Lsh) lokusu tarafından kontrol edilmektedir. Bcg için aday bir gen pozisyonel klonlama ile izole edilmiş ve NRAMP-1 olarak isimlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar, bu genin insanlardaki homoloğu olan ve 2q35 kromozom bölgesinde lokalize olan NRAMP-1'in varlığını ortaya koymuştur¹². NRAMP-1 proteini, NRAMP-1 ile % 85 oranında aynı, % 92 oranında benzer olup ileri derecede korunmuştur.⁶⁷ NRAMP-1 geninde bugüne kadar sayıları onbire varan değişim belirlenmiştir.⁷⁶

Bu değişimlerden tüberküloz gelişimine yatkınlık oluşturma açısından önemli bulunanları aşağıdaki tabloda sunulmuştur;

Tablo 12. NRAMP1 Geni Mutasyonları ve Tüberküloz İlişkisi

<p>1- NRAMP1 geninin promoterinin 5' kodlanmayan bölgesinde, polimorfik bir tekrar bölgesi bulunmaktadır. Bu bölgede, gen ekspresyonunu yönlendirebilen farklı 4 allel tanımlanmıştır,</p> <p>1- T(GT)5AC(GT)5AC(GT)11G (gen sıklığı:0.001, zayıf promoter), 2- T(GT)5AC(GT)5AC(GT)10G (gen sıklığı: 0.25, zayıf promoter), 3- T(GT)5AC(GT)5AC(GT)9G (gen sıklığı: 0.75, kuvvetli promoter), 4- T(GT)5AC(GT)9G (gen sıklığı: 0.001, zayıf promoter). IFN-γ varlığında bu allellerin hepsinde gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Lipopolisakkarit eklendiğinde, allel 1 ve 4'de herhangi bir değişiklik olmazken, allel 2'de gen ekspresyonu azalmakta, allel 3'de artmaktadır⁶².</p> <p>2- Dördüncü intronda tek nükleotid polimorfizmi (469+14G/C) 3- 543. kodonda aspartik asidi asparagine değiştiren nonkonservatif tek baz değişikliği (D543N) 4- 3' transle edilmeyen bölgede 4 bazlık (TGTG) delesyon (1729+55del4)⁷⁷.</p>

INT4 ve 3'UTR varyantlarının NRAMP-1 fonksiyonu üzerine etkili olup olmadığı ve başka herhangi bir genle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Farklı etnik gruplarda INT4, D543N ve 3'UTR allel sıklıkları farklı bulunmuştur. 3'UTR alleli Avrupa'da çok nadir olduğu halde Gambia'da halkın % 25'inde pozitif bulunmuştur. Bu da infeksiyonlara duyarlılıkta etnik grup farkının önemini vurgulamaktadır.⁶⁵

Gambia'da 410 tüberküloz hastası ve 417 kontrol üzerinde yapılan bir çalışmada NRAMP-1'in insanlarda da TB ile ilişkili olduğu bulunmuştur. INT4GC ve 3'UTR polimorfizmlerini heterozigot olarak taşıyan bireylerde tüberküloza yakalanma riskinin 4 kat arttığı tespit edilmiştir.⁷⁹ 3'UTR polimorfizmi, Kore'de yapılan bir başka çalışmada da tüberküloz duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur.⁵

Bizim çalışmamızda NRAMP1 geni D543N, 1-3'-UTR ve INT4 polimorfizmleri hasta grubu ve kontrol grubu için çalışıldı. Ancak Gambia ve Kore'deki çalışmalarda,

INT4GC ve 3'UTR polimorfizmlerini heterozigot olarak taşıyan bireylerde tüberküloza yakalanma riskinin 4 kat arttırdığı saptanmış olmasına rağmen, bizim çalışmamızda böyle bir ilişki saptanamadı.

Bu durum; bu çalışmalardaki vaka sayısı fazlalığı veya farklı etnik gruplarda INT4, D543N ve 3'UTR allel sıklıklarında farklılıklar olması nedeniyle olabilir. Nitekim 3'UTR alleli Avrupa'da çok nadir olduğu halde Gambia'da halkın % 25' inde pozitif bulunmuştur.⁶⁵

NRAMP1 geni 5' ve 3' bölgeleri ile tüberküloz ilişkisi Gine, Japonya, Kore, Gambia, Kanada, Teksas, Kamboçya, Danimarka ve Güney Afrika Cumhuriyeti'nde yapılan çalışmalarda saptanmışken; Tayvan ve Fas'ta yapılan çalışmalarda saptanamamıştır.⁸⁰ Bu çalışmalara daha çok yayma pozitif TB erişkin tüberküloz vakaları alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise 0-18 yaş arası olan pediatrik tüberküloz tanısı almış vakalar alınmıştır.

Suneil Malik ve ark.'nın 2005'te Teksas üniversitesinde yaptıkları bir çalışmada; NRAMP1 geni NO2 polimorfizmi C aleli ile pediatrik TB arasında belirgin ilişki saptanmıştır (p=0,01). Ayrıca; NRAMP1 geni NO2 promotor polimorfizmi ile tüberküloz arasında daha zayıf bir ilişki de gösterilmiştir (0,043<P<0,075). Ancak NRAMP1 geni 3' bölgesi ile pediatrik TB arasında belirgin ilişki saptanamamıştır.⁸⁰

Bizim çalışmamızda NRAMP1 genin sık görülen polimorfizmlerinden; NRAMP1-D543N, NRAMP1-3'-UTR ve NRAMP1-INT4 polimorfizmleri çalışılmıştır. NRAMP1 geni NO1 ve NO2 polimorfizimlerine bakılmamıştır. Nitekim Gambia'da yapılan çalışmada 3'UTR alleli için pozitif ilişki saptanmışken, Suneil Malik ve ark.'nın 2005'te Teksas üniversitesinde yaptıkları çalışmada ve bizim çalışmamızda aynı ilişki gösterilememiştir. Bu durum farklı coğrafik, çevresel, sosyoekonomik yada etnik yapıya sahip toplumlarda hangi alellerin mutant olduğu sorusunu ve genotip seçimin yapılabilmesi için daha ileri kaynaklar ve çalışmalar gerekliliğini vurgulamaktadır.

Yine Greenwood ve ark.'nın Kanada'da yapılan bir çalışmada NRAMP1 geni ile TB arasındaki ilişki saptanmış olmasına rağmen, diğer çalışmalarda pulmoner tüberküloza yatkınlık açısından kompleks genetik faktörlerin (özellikle NRAMP1 alelleri) söz konusu olabileceği, genotipler ve fenotipler arası bağlantılarınsa henüz tam anlamıyla aydınlatılmadığı belirtilmiştir.⁸¹

Richard Bellamy ve ark.'nın batı Gambia'da 16 yaş üzeri yayma pozitif 410 vaka üzerinde yaptıkları bir çalışmada 3'UTR aleli ile TB arasında kesin ilişki saptanmıştır. Bu alellerin Avrupa toplumunda nadir olduğu; bununda neden Amerikalı siyah ırkta, beyaz ırka oranla tüberküloza yatkınlığın yüksek olduğu sorusunu cevaplandığı belirtilmiştir.⁶⁴ Bu nedenle NRAMP1 polimorfizmi; beyaz ırk ve Asya toplumlarını içeren geniş kontrol gruplu çalışmalar ile daha ayrıntılı değerlendirilmeli ve güncel bilgiler desteklenmelidir.

Mannoz bağlayıcı lectin (MBL) bir serum lektini olup; fagositozda ve kompleman aktivasyonunda önemli görevleri vardır. Eksikliğinde; özellikle çocukluk çağında infeksiyöz hastalıklarda artış bildirilmiştir. MBL, mikobakterilerin makrofajlara alınmasını sağlayan bir bağlayıcı protein olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle düşük serum MBL düzeylerine neden olan fonksiyonel mutasyonların pulmoner TB'a duyarlılığı arttırabileceği üzerinde durulmaktadır.⁴ Bugün, MBL yetmezliği ile ilişkili üç yapısal mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonların üçü de genin birinci ekzonunun kısa bir segmentinde ortaya çıkar ve proteinin kollajenöz bölgesinde tek bir aminoasit değişikliğine yol açar. Kodon 54 ve 57'deki mutasyonlar proteinin sekonder yapısını bozar ve azalmış serum MBL düzeyleri ile ilişkilidir. Kodon 52'deki mutasyonun proteinin serum düzeyleri üzerine etkisi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar, MBL mutant allelleri için hem homozigot hem de heterozigot olanlarda infeksiyon riskinin arttığını göstermektedir.²

Bizim çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubunda MBL gen polimorfizmlerinden Kodon 54 ve 57'deki mutasyonları çalışılmıştır. MBL geninin en sık görülen polimorfizmlerinden MBL-KODON 54 ve MBL-KODON 57 dağılımları açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Kodon 54 mutasyonunun sıklığı Avrasya popülasyonlarında % 11-16 arasındadır. Kodon 57 mutasyonu daha çok Sahra altı Afrika'da bulunmaktadır, sıklığı % 23-29 arasında değişmektedir. Kodon 52 mutasyonları her iki popülasyonda da çok daha nadirdir (% 0-5).² İngiltere'de MBL geninde tek mutant allel taşıyanlar toplumun % 22,5'ini oluştururken, iki mutant allel taşıyanların sıklığı % 4,6'dır. Gambiya'da bu sıklıklar sırasıyla % 31 ve 10 olarak bildirilmiştir.⁶⁵

Hindistan'da 202 pulmoner tüberküloz ve 109 sağlıklı kontrol üzerinde yapılan bir çalışmada MBL için fonksiyonel mutant homozigotların, pulmoner TB hastalarında

kontrollere oranla daha sık olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla % 10,9 ve % 1,8, p=0,008, OR=6,5). Ayrıca MBL kodon 57 mutasyonunu heterozigot olarak taşıyanlar da pulmoner TB hastaları arasında kontrollere oranla daha sık bulunmuştur.⁴

Garcia-Laorden MI ve ark.'nın İspanya'da 615 tüberküloz olan yada olmayan HIV'li, 127 HIV'li olmayan, 142 TB ile temaslı aile bireyleri ve 344 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada; beyaz İspanyollarda mbl-2 yapısal ve promotor bölge polimorfizmleri ile HIV enfeksiyonu ve TB arası ilişki analiz edilmiştir. Azalmış ve mbl-2 genotipi hiç saptanamayan HIV hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha az saptanmıştır. TB olan HIV'li hasta grubunda; mbl-2 genotip sıklığı TB olmayan HIV'li hastalar ve kontrol grubuna kıyasla daha az saptanmıştır. Buna ek olarak; bu çalışmada Batı Avrupa'da mbl-2 alel eksikliği olanlarla, TB insidansı arasında belirgin pozitif ilişki bulunmuştur.⁸²

Batı Afrika'da yapılan bir çalışmada MBL kodon 57 varyantı, tüberküloza karşı koruyucu bulunmuştur.⁸³ Yine, TB insidansının yüksek olduğu bir Güney Afrika popülasyonunda 187 kontrol, 64'ü TB menenjit olmak üzere 233 TB hastası üzerinde yapılan çalışmada, MBL kodon 54 mutasyonunun tüberküloz menenjite karşı kuvvetli koruma sağladığı tespit edilmiştir. Düşük MBL düzeyleri, tüberkülozun akciğer dışına yayılımını engelleyerek tüberküloz menenjite karşı koruyucu olabilir.⁸⁴

MBL gen polimorfizmleri Avrasya toplumunda daha nadir olup, MBL gen mutasyonları için bir çok çalışmada TB'den koruyuculuk yada yatkınlık gibi iki zıt kutupta sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim 1996-2009 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatarak veya polikliniğinde ayaktan takip altında olan ve yeni tanı alan 0-18 yaş arası pediatrik TB tanısı almış 50 vakayı hasta grubu; altta yatan herhangi bir kronik hastalığı ve akut hastalık tablosu olmayan, daha önceden TB temas öykü bulunmayan, sağlıklı 0-18 yaş arası bireylerden seçilen 50 vakayı kontrol grubu olarak belirlediğimiz çalışmamızda; hasta grubu ve kontrol grubu arasında NRAMP1 ve MBL gen polimorfizmleri açısından belirgin istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak; farklı coğrafik, çevresel, sosyoekonomik yada etnik yapıya sahip toplumlarda hangi alellerin mutant olduğunun saptanması ve genotip seçimin yapılabilmesi için daha ileri kaynaklar ve daha fazla sayıda çalışmalar gerekli olup; bu

bilgilerin ışığında tüberküloza genetik yatkınlık konusundaki güncel bilgiler retrospektif olarak tekrar değerlendirilmelidir.

6. SONUÇLAR

1- 1996-2009 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatan veya polikliniğinde ayaktan takip altında olan ve yeni tanı alan 0-18 yaş arası pediatrik TB tanısı almış 50 vaka hasta grubu ile altta yatan herhangi bir kronik hastalığı ve akut hastalık tablosu söz konusu olmayan, daha önceden TB temas öyküsü bulunmayan, sağlıklı 0-18 yaş arası bireylerden seçilen 50 vaka kontrol grubu çalışmamıza alındı.

2- Hasta grubunda yaş aralığı 3-268 ay (mean 95,02± 66,539) şeklindeydi.

3- Hasta grubunun 30 (% 60)'u erkek, 20 (% 40)'si kız şeklindeydi.

4- Hastaların klinik en sık bulgusu ateş olarak saptandı. 50 vakanın 11 (% 22)'inde ateş gözlenmezken, 39 (% 78)'unda ateş mevcuttu. Ortalama ateş süresi ise 40,71±29,509 gün şeklindeydi.

5- Hasta grubundaki vakaların 3 (% 6)'ü tamamiyle aşısız, 30 (% 60)'u düzenli aşı, 17(% 34)'si ise düzensiz aşılanmışlardı. Hasta grubunda 13 (% 26) vakada hiç BCG skarı yokken, 2 (% 4) vakanın bilgileri elde edilememiştir.

6- Hasta grubundaki vakaların 23 (% 46)'ünde aile TB öyküsü mevcut iken, 27 (% 54)'sinde mevcut değildi.

7- Hasta grubundaki vakaların PPD değerleri sırasıyla; 19 (% 38) vakada 0-5mm arası, 2 (% 4) vakada 5-10mm arası, 11 (% 22) vakada 10-15mm arası, 11 (% 22) vakada 15mm'in üstü şeklindeydi.

8- Hasta grubunda ARB pozitifliği olan 11 (% 22) vaka olup, 34 (% 68) vakada negatifti. 5 (% 10) vakadaysa bu bilgiler elde edilememiştir.

9- Hasta grubunda BACTEC pozitifliği olan 8 (% 16) vaka olup, 28 (% 56) vakada negatifti. 14 (% 28) vakadaysa bu bilgiler elde edilememiştir.

10- Hasta grubunda TB PCR pozitifliği olan 2 (% 4) vaka olup, 9 (% 18) vakada negatifti. 39 (% 78) vakadaysa bu bilgiler elde edilememiştir.

11- Hasta grubu vakalarından sırasıyla 29 (% 58)'nin tanısı akciğer TB olup, 3 vaka (% 6) böbrek TB, 1 (% 2) vaka kemik TB, 9 (% 18) vaka TB menenjit, 1 (% 2) vaka abdominal TB, 1 (% 2) vakaysa TB lenfadenit şeklindeydi.

12- Hasta grubunda tedavi alan vakalardan 20 (% 40)'sinde tam iyileşme gerçekleşirken, 3 (% 6) vakada sekelli iyileşme gerçekleşti. 2 (% 4) vaka ex oldu. 20 (%

40) vakanın tedavisi devam etmekteyken; 3 (% 6) vaka takipsiz, 2 (% 4) vakanın ise bilgileri elde edilememiştir.

13- NRAMP1-D543N polimorfizmleri açısından; hasta grubundaki 2 (% 4) vakada GA genotipi gözlenirken, kontrol grubunda bu sayı 5 (% 10) olarak saptanmıştır. GG genotipi, hasta grubundaki vakaların 48 (% 96)'inde, kontrol grubunun 45 (% 90)'inde mevcut olarak bulunmuştur. Bu değerler göz önüne alındığında her iki grup arasında NRAMP1-D543N polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak belirgin bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

14- NRAMP1 geni 3'-UTR bölgesi polimorfizmleri açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; hasta grubunda 3 (% 6) vakada TGTG/del genotipi mevcutken, kontrol grubunda 5 (% 10) vakada mevcuttu. TGTG/TGTG genotipi, hasta grubundaki 46 (% 92) vakada mevcutken, kontrol grubundaki 45 (% 90) vakada mevcuttu. del/del genotipi ise ne hasta ne de kontrol grubunda gözlenmedi. Hasta grubundaki 1 (% 2) vakada ise bu dağılımlar değerlendirilemedi. Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda her iki grup arasında NRAMP1 geni 3'-UTR polimorfizmleri açısından belirgin farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

15- NRAMP1-INT4 polimorfizmleri değerlendirildiğinde; hasta grubunda CC genotipinin 1 (% 2), GC genotipinin 15 (% 30) ve GG genotipinin 34 (% 68) kişide saptandığı; buna karşılık kontrol grubunda GC genotipinin 17 (%34) ve GG genotipinin 33 (% 66) kişide mevcut olduğu belirlenmiştir. CC genotipi ise kontrol grubunda saptanmamıştır. Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda her iki grup arasında NRAMP1-INT4 polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

16- MBL geni kodon 54'de GG genotipini (Normal:N) taşıyanların sayısı hasta ve kontrol gruplarında 35 (% 70) olarak saptamışken, GA genotipini (Heterozigot:He) taşıyanların sayısı 13 (% 26) ve AA genotipini (Homozigot: Ho) taşıyanlar 2 (% 4) olarak belirlenmiştir. Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda her iki grup arasında MBL geni Kodon 54 G->A polimorfizmleri açısından belirgin bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

17- MBL geni Kodon 57'de GG genotipini (Normal:N) taşıyan hasta ve kontrol sayıları 50 (% 100) olarak bulundu. GA ve AA genotiplerine ne hasta ne de kontrol grubunda rastlanmadı. Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda her iki grup arasında

MBL geni Kodon 57 polimorfizmleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

18- Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda her iki grup arasında; NRAMP1 ve MBL gen polimorfizmleri açısından istatistiksel açıdan belirgin farklılık saptanmamıştır.

19- Litaretürdeki diğer benzer çalışmalardaki pozitif sonuçlar; bu çalışmalardaki vaka sayısı yüksekliği yada sosyoekonomik, ırksal, çevresel ve coğrafi faktörlerin farklılığını düşündürmektedir.

20- Bu açıdan özellikle vaka sayısının arttırılması, bu etkenlerin daha spesifiye edilebilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. **Zeynep Ceren Karahan, Nejat Akar.** Tüberküloza genetik yatkınlık. *Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* **2002**; Cilt 55: Sayı 2, syf. 151-162.
2. **Turner MW.** Mannose-Binding Lectin: The pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol Today* **1996**; 17 (11): 532-40.
3. **McNicholl JM, Downer MV, Lidhayakumar V.** Host-pathogen interactions in emerging and reemerging infectious diseases: A genomic perspective of Tuberculosis, Malaria, Human Immunodeficiency Virus infection, Hepatitis B and Cholera. *Annu Rev Public Health* **2000**; 21:15-46.
4. **Selveraj P, Narayanan PR, Reetha AM.** Association of functional mutant homozygotes of the mannose binding protein gene with susceptibility to pulmonary tuberculosis in India. *Tuber Lung Dis* **1999**; 79(4): 221-27.
5. **Ryu S, Park YK, Bal GH.** 3'UTR polymorphisms in the NRAMP1 gene are associated with susceptibility to tuberculosis in Koreans. *Int J Tuberc Lung Dis* **2000**; 4(6):577-80.
6. **Foja K, Saiman L.** Tuberculosis in Children. *Clin Chest Med* **2005**; 26: 295- 312.
7. **Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N.** A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* **2002**; 6: 1038-45.
8. **Eamranond P, Jaramillo E.** Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. *Int J Tuberc Lung Dis* **2001**; 5:594-603.
9. **Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR.** The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* **2005**; 9:1305-13.
10. **Theart AC, Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, Beyers N.** Criteria used for the diagnosis of childhood tuberculosis at primary health care level in a high-burden, urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis* **2005**; 9:1210-4
11. **Marais BJ, Pai M.** Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Arch Dis Child* **2007**; 92:446-52.
12. **Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC.** A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics* **2006**; 118:1350-9.
13. **Heininger U.** Diagnosing tuberculosis. *Arch Dis Child* **2005**; 90:1104.
14. **Shingadia D, Novelli V.** Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3:624-32.
15. **Enarson DA.** Children and the global tuberculosis situation. *Paediatr Resp Rev* **2004**; 5 Suppl A: S143-5.

16. **Marais BJ, Obihara CC, Gie RP.** The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. *Arch Dis Child* **2005**; 90:1166-70.
17. **Mandalakas AM, Starke JR.** Current concept of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* **2005**; 16:93-104.
18. **Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sanchez J, Coello JM.** Tuberculous pleural effusion in children. *Chest* **1999**; 115:26-30.
19. **Cruz AT, Starke JR.** Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* **2007**; 8:107-17.
20. **Trunz BB, Fine PEM, Dye C.** Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *The Lancet* **2006**; 367:1173-80.
21. **Wells CD, Nelson LJ.** New international efforts in childhood tuberculosis: proceedings from the 2002 workshop on childhood tuberculosis, Montreal, Canada, 6-7 October 2002. *Int J Tuberc Lung Dis* **2004**; 8:630-5.
22. **Hoskyns W.** Paediatric tuberculosis. *Postgrad Med* **2003**; 79:272-8.
23. **Graham SM, Gie RP, Schaaf HS, Coulter JBS, Espinal MA, Beyers N.** *Childhood tuberculosis: Clinical research needs* **2004**; 8:648-57.
24. **Khan EA, Starke JR.** Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Infect Dis* **1995**; 1:115-23.
25. **Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselning AC, Schaaf HS, Beyers N.** Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* **2005**; 90:1162-5.
26. **Nelson LJ, Wells CD.** **Tuberculosis in children:** Considerations for children from developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis* **2004**; 15:150-4.
27. **Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR.** Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 173:1078-90.
28. **Starke JR.** Childhood tuberculosis: ending the neglect. *Int J Tuberc Lung Dis* **2002**; 6:373-4.
29. **Sanchez-Albisua I, Baquero-Artigao F, Del Castillo F.** Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: what has changed? *Pediatr Infect Dis J* **2002**; 21:49-53.
30. **Starke JR.** New concepts in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* **2007**; 19:306-13.
31. **Schaaf HS, Beyers N, Gie RP.** Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J* **1995**; 14:189-94.
32. **Engelbrecht AL, Marais BJ, Donald PR, Schaaf HS.** A critical look at the diagnostic value of culture-confirmation in childhood tuberculosis. *J Infection* **2006**; 53:364-9.
33. **Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN.** Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tubercle Lung Dis* **1995**; 76:295-9.
34. **Bibi H, Mosheyev A, Shoseyov D, Feigenbaum D, Kurzbart E, Weiller Z.** Should bronchoscopy be performed in the evaluation of suspected pediatric pulmonary tuberculosis? *Chest* **2002**; 122:1604-8.

35. **De Charnace G, Delacourt C.** Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. *Paediatr Resp Rev* **2001**; 2:120-6.
36. **Ogle WJ: Tuberculosis.** In **Hay WW, Groothuis JR, Hayvard AR, Levin MJ (eds)** Current Pediatric Diagnosis and Treatment. 13th ed. *Appleton-Lange* **1997**; 1045-8.
37. **Red Book. Tuberculosis.** **Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA(ed).** Report of the Committee on Infectious diseases, 27th ed. Elk Grove Village, IL: *American academy of Pediatrics*, **2006**: 678-98.
38. **Starke JR, Munoz F: Tuberculosis.** In **Behrman RE, Kliegman, Jenson HB(eds).** In *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16 th edition. WB Saunders, Philadelphia.885-96, **2000**.
39. **Starke JR:** Tuberculosis in children. *Current Opinion in Pediatrics* **1995**; 7:268-77.
40. **Valejo JG, Ong LT, Starke JR:**Clinical features,diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* **1994**; 94:1-7.
41. **Iseman MD.** Pediatric Tuberculosis. *A Clinician's guide to tuberculosis*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia **2000**; 253-269.
42. **Starke J, Correa AG.** Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J.* **1995**; 14:455-70.
43. **Starke JR.** Tuberculosis. In Jenson HB, Baltimore RS.*In Pediatric Infectious Diseases*,2th edition. WB Saunders, Philadelphia **2000**; 396-419
44. **Adhikari M, Pillay T, Pillay DG.** Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16:1108-12.
45. **Doğru Ü.** Çocuk tüberkülozunda tedavi. *T Klin .Ped Sp Iss* **2004**; 2;3;225-9.
46. **Powell DA, Hunt WG.** Tuberculosis in children: an update. *Adv Pediatr* **2006**; 53:279-322.
47. **Lobato MN, Cummings K, Will D, Royce S.** Tuberculosis in children and adolescents: California, 1985 to 1995. *Pediatr Infect Dis J* **1998**; 17(5):407-11.
48. **Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S.** Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* **2006**; 10(12):1318-30.
49. **Schaaf HS, Gie RP, Beyers N, Sirgel FA, de Klerk PJ, Donald PR.** Primary drug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* **2000**; 4(12):1149-55.
50. **Schaaf HS, Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Donald PR** Childhood drug-resistant tuberculosis in the Western Cape Province of South Africa. *Acta Paediatr* **2006**; 95(5):523-8.
51. **Khalilzadeh S, Boloorsaz MR, Safavi A, Farnia P Velayati AA.,** Primary and acquired drug resistance in childhood tuberculosis. *East Mediterr Health J* **2006**; 12(6):909-14.
52. **Dilber E, Gocmen A, Kiper N, Ozcelik U.** Drug-resistant tuberculosis in Turkish children. *Turk J Pediatr* **2000** Apr-Jun; 42(2):145-7.
53. **Cantwell M, Binkin .** Impact of HIV on tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional perspective, *Int J Tuberc Lung Dis* **1997**; 205–14.
54. **Comstock G.W.** How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* **1999**; pp. 847–50.

55. **Abernathy R.S., Dutt A.K, Stead W.W.** Short-course chemotherapy for tuberculosis in children, *Pediatrics* **1983**; 72; 801–806.
56. **Abernathy R.S, Jacobs RF. Stead W.W.** Six-months isoniazid-rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children, *Am Rev Respir Dis* **1991**;144 ; 1221–2.
57. **Al-Dossary F.S., Ong L.T, Correa A.G,** Treatment of childhood tuberculosis with a six month directly observed regimen of only two weeks of daily therapy, *Pediatr Infect Dis J* **2002**; 21: 91–7.
58. **Atkinson P, Taylor H, Sharland M, Maguire H.** Resurgence of paediatric tuberculosis in London, *Arch Dis Child* **2000**; pp. 264–5.
59. **Shingadia D and Novelli, V.** Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*, **2004**; 4:251-256.
60. **Donald PR.** Childhood tuberculosis: out of control? *Curr Opin Pulm Med* **2002**; 8:1.
61. **Bellamy R.** Identifying genetic susceptibility factors for tuberculosis in Africans: a combined approach using a candidate gene study and a genome-wide screen. *Clin Sci* **2000**; 98: 245-250.
62. **Abel L, Dessein AJ.** The impact of host genetics on susceptibility to human infectious diseases. *Curr Opin Immunol* **1997**; 9: 509-16.
63. **Blackwell JM, Searle S.** Genetic regulation of macrophage activation: Understanding the function of Nramp-1 (=Ity / Lsh / Bcg). *Immunol Lett* **1999**; 65: 73-80.
64. **Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, ve ark.** Variations in the NRAMP-1 gene and susceptibility to Tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med* **1998**; 338: 640-44.
65. **Bellamy R, Hill AVS.** Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans. *Curr Opin Immunol* **1998**; 10: 483-87.
66. **Marquet S, Schurr E.** Genetics of susceptibility to infectious diseases. Tuberculosis and Leprosy as examples. *Drug Met Disp* **2001**; 29: 479-83.
67. **Cruse JM, Lewis RE.** CRC Press LLC and Springer Company; *Atlas of Immunolog* **1999**.
68. **Bothamley GH, Beck JS, Schreuder GM.** Association of tuberculosis on M.tuberculosis-specific antibody levels with HLA. *J Infect Dis* **1989**; 159:549-55.
69. **Ravikumar M, Dheenadhayalan V, Rajaram K.** Associations of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India. *Tuber Lung Dis* **1999**; 79 (5).
70. **Rink L, Kirchner H.** Recent progress in the Tumor Necrosis Factor- α field. *Int Arch Allergy immunol* **1996**;111: 199-209.
71. **Oppenheim JJ, Ruscetti FW.** Cytokines. (Connecticut: Appleton and Lange eds.). *Medical Immunology* **1997**: 146.
72. **Juoppermans NP, Verbon A, Van Deventer SJH.** Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 inhibitors as markers of disease activity of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **1998**; 157: 1328-31.
73. **Wilkinson RJ, Patel T, Llewelyn M.** Influence of polymorphism in the genes for the Interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1 β on Tuberculosis. *J Exp Med* **1999**; 189(12): 1863-73.

74. **Bellamy R, Ruwende C, Corrah.** Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis. *Tuber Lung Dis* **1998**; 79(2): 83-8
75. **Recep Öztürk.** Tüberkülozda Doğal Direnç ve Risk Faktörleri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul. *21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun*
76. **Buu N, Sanchez F, Schurr E.** The Bcg host resistance gene. *Clin Infect Dis* **2000**; 31 Suppl 3: 81-85.
77. **Abe T, Iinuma Y, Ando M, Yokoyama T, Yamamoto T, Nakashima K, Takagi N, Baba H, Hasegawa Y, Shimokata K.** NRAMP1 polymorphisms, susceptibility and clinical features of tuberculosis. *J Infect* 2003; 46(4): 215-20.
78. **Zhang W, Shao L, Weng X, Hu Z, Jin A, Chen S, Pang M, Chen ZW.** Variants of the natural resistance-associated macrophage protein 1 gene (NRAMP1) are associated with severe forms of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1232-6.
79. **Quereshi ST, Skamene E, Malo D.** Comparative genomics and host resistance against infectious diseases. *Emerg Infect Dis* **1999**; 5(1): 36-47.
80. **Suneil Malik, Laurent Abel, Heather Tooker, Audrey Poon, Leah Simkin, Manon Girard, Gerald J. Adams, Jeffrey R. Starke, Kimberly C. Smith, Edward A. Graviss, James M. Musser, and Erwin Schurr** Alleles of the NRAMP1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease. *PNAS* **2005**; 102:12183-12188
81. **Greenwood, C.M., T.M. Fujiwara, L.J.Boothroyd, M.A. Miller, D. Frappier, E.A.Fanning, E. Schurr, and K. Morgan.** Linkage of tuberculosis to chromosome2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. *Am. J. Hum. Genet.* **2000**; 67:405–416.
82. **Garcia-Laorden MI, Pena MJ, Caminero JA, Garcia-Saavedra A, Campos-Herrero MI, Caballero A, Rodriguez-Gallego C.** Influence of mannose-binding lectin on HIV infection and tuberculosis in a Western-European population. *Mol Immunology* **2006**; Jul;43(14):2143-50.
83. **Bellamy R, Ruwende C, McAdam K.** Mannose Binding Protein deficiency is not associated with increased susceptibility to Malaria, Hepatitis B nor Tuberculosis in Africans. *QJM* **1998**; 91:13-18.
84. **Hoal-Van Helden EG, Epstein J, Victor TC.** Mannose-Binding Protein B allele confers protection against Tuberculous meningitis. *Ped Res* **1999**; 45 (4): 459-64.

EKLER

EK 1:

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENFEKSİYON
HASTALIKLARI BİLİM DALI**

Tüberkülozda genetik yatkınlık (NRAMP 1 geni ve MBL-mannoz binding lektin)

ÇALIŞMASI BİLGİLENDİRME ve RIZA FORMU

Sayın veli,

Hastanız, polikliniğimize başvurduğunda tüberküloz açısından hastaya ait bilgileri içeren bir föy doldurulacak ve tüberküloz genetiği çalışmaları için gerekli 2 tüpe 2 cc kan örneği alınacaktır. Çocuğunuzun tedavisi sırasında elde edilen klinik ve laboratuvar veriler Dr.Hüseyin A. Solğun'un yürüttüğü bir çalışma kapsamında bilimsel amaç ile kullanılacaktır. Bu çalışma ile hastaya ekstradan maddi bir masraf yüklenmeyeceği gibi, tedavi ve izlem sırasında normalde yapılması gerekli işlemler dışında, herhangi bir işlem uygulanmayacaktır.

Bu çalışmaya katılıp katılmama, katıldıktan sonra ayrılma gibi haklara sahiptir. Bu hakları kullandığınız taktirde, hastaya uygulanan tıbbi hizmette hiçbir aksama olmayacaktır. İhtiyaç duyduğunuzda daha ayrıntılı bilgilendirme tarafımızca sözel olarak sizlere verilecektir.

Araştırmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki bölüme adınızı soyadınızı yazıp imzanızı atınız. İlginize teşekkür ederiz.

Yukarıda belirtilen koşullar altında araştırmaya katılmayı kabul ediyorum.

Adı-Soyadı:

İmza:

Tarih:

EK 2:

‘2002-2009 YILLARI ARASINDA ÇOCUK ENFEKSİYON KLİNİĞİNDE ÇOCUK TUBERKÜLOZU TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN TANI –TEDAVİ VE İZLEM FÖYÜ	
Tarihi:	
HASTA BİLGİLERİ	
Adı- soyadı:	
Doğum tarihi (gün, ay, yıl):	
Hastaneye başvuru tarihi:	
Dosya No:	
Yaş:	
Cinsiyet:	
Yaşadığı yer: 1- kırsal alan () / 2- kent ()	
Adres:	
Telefon:	
HASTADA:	
BELİRTİLER	
SÜRESİ	
ÖZELLİĞİ	
DİĞER	
Ateş	
Öksürük	
Hızlı nefes alma,	
Solunum güçlüğü, siyanoz	
Hırıltılı/Hışıltılı solunum	
Balgam çıkarma/ Hemoptizi	
Kilo alamama (son 2 aydır)	
Göğüs ağrısı	
Karın ağrısı	
Baş ağrısı	
Diğer: Çabuk yorulma	

ÖZGEÇMİŞ – SOYGEÇMİŞ:

Anne-Baba akrabalığı: Var () Yok ()

Geçirdiği hastalıklar: ?

Uygulanan Aşılar:

BCG: Var () SKAR SAYISI (), YOK ()

Td / OPV: ()

Hepatit B: ()

Kızamık: ()

Ek altta yatan bir hastalık varlığı ? Yok (), Var () Var ise hangisi?

Sürekli Kullanılan İlaç: Yok () Var () ise hangisi , Ne zamandır kullanılıyor?

Geçirilmiş Enfeksiyon Hastalıkları: Yok () Var () ise hangisi? Ne zaman geçiril di?

Geçirilmiş operasyon öyküsü: Yok () Var ()

Daha önce hastanede yatış öyküsü (leri): Yok (X), Var () ise ne zaman? Nedeni?

Son bir aydır antibiotik kullandı mı?: Hayır (), Evet () ise

Nedeni:

Ne süresi:

Hangi antibiotik kullanıldı:

SOYGEÇMİŞ:

Anne yaşı: Ailenin gelir düzeyi /ay/ TL: Sosyal güvence : Yok () Var ()

eğitimi:

mesleği:

Baba yaşı: Yaşanılan konutun özellikleri: Oda sayısı ()

eğitimi:

mesleği:

Kardeş sayısı, Yaşları:

AİLEDE ÖNEMLİ HASTALIK:

Alerjik hastalık (astım, alerjik rinit, egzema):

Ailede TB öyküsü: Yok. (X) Var : Aktif (), Geçirilmiş ()

Yakın zamanda ÜSYE / ASYE geçiren aile üyesi: ?

Ailede sigara içen varmı ? : Evet ise kim? (anne baba anne-baba diğer) (miktar/adet)
Hayır

BULGULAR

Boy

Kilo

Ateş

Nabız

Solunum sayısı

Hışıltı

Konvülsiyon

İnterkostal/subkostal çekilme

Ral (lokalize)

Ronkus				
Siyanoz				
Hepatomegali				
Splenomegali				
Lenfadenopati				
Diğer				
LABORATUVAR	Tarih	Tarih		
PPD				
Beyaz küre				
Sedimantasyon (1 saatte)				
CRP, PCT				
DARB				
BACTEC				
Direnç Testleri				
BOS				
BULGULARI				

TB yönünden Aile Taraması:

	Yaş Cins	BCG Skarı (kaç adet)	PPD	Akciğer grafisi	Kültür Sonuçları – Direnç Testleri	Temaslı Profeksi
Anne						
Baba						
Kardeş						
Kardeş						
Kardeş						
Kardeş						

AKCİĞER GRAFİSİ (PA)		
	VAR	YOK
Lenfadenoati		
Sağ Hiler		
Mediastinal		
Sol Hiler		
Mediastinal		
Bilateral Hiler		
Mediastinal		
Madiastinal		
Paratrakeal		
Konsolidasyon		
Sağ akciğer		
üst zon		
orta zon		
alt zon		
Sol akciğer		
üst zon		
alt zon		
Bilateral (multifokal)		
Perihiler opasite (infiltrasyon)		
Peribronşial opasite		
Bronkopnömoni		
Atelektazi		
segmental		
Lobar		
Plevral effüzyon		
sağ		
sol		
bilatera		
Kavitasyon		
Milier disseminasyon		
Endobronşial lezyon		
Bronşiektazi		
Lobar ekspansiyon		
Perikardial effüzyon		
Parankimal skar		
Parankimal kalsifikasyon		
Nodal kalsifikasyon		

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİK ARAŞTIRMA YAPILMIŞSA RAPOR ÖZETİ:

TANI:

TEDAVİ:

Kullanılan İlaçlar:

Kullanım süresi:

SONUÇ:

İyileşme : ()

Relaps: ()

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hüseyin Avni Solğun

Doğum Tarihi -Yeri : 12.05.1979 - İskenderun/ Hatay

Medeni Durumu : Bekar

Adres : Yeni Baraj Mahallesi 15. Sokak Tanız Apt. Kat: 4
Daire: 10 Seyhan\Adana

Telefon : (0322) 3886060 \ 0505 899 05 72

E-posta : hsynavn@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Görev Yerleri : -

Yabancı Dil : İngilizce