

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

**2005-2015 YILLARI ARASINDA HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI BİLİM DALINDA
İZLENMEKTE OLAN TÜBERKÜLOZ VAKALARININ
İNCELENMESİ**

Dr. Ayşe METE YEŞİL

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2019**

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

**2005-2015 YILLARI ARASINDA HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI BİLİM DALINDA
İZLENMEKTE OLAN TÜBERKÜLOZ VAKALARININ
İNCELENMESİ**

Dr. Ayşe METE YEŞİL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. E. Ebru YALÇIN**

**ANKARA
2019**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm basamaklarında tecrübe ve bilgisini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Ebru Yalçın'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışma sürecinde bana destek olup yol gösteren Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyeleri değerli hocalarım Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz, Prof. Dr. Uğur Özçelik, Doç Dr. Nagehan Emiralioglu'na; 'evlatlarından biri' olabildiğim sevgili hocam Prof. Dr. Nural Kiper'e derin minnet ve saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalının tüm öğretim üyelerine, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anne ve babama, her sıkıntıda yanımda olan sevgili eşim Baran'a, doğduğu günden beri hayatımıza renk katan oğlum Ateş'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Mete Yesil, A. 2005-2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında İzlenmekte Olan Tüberküloz Vakalarının İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Uzmanlık Tezi. Ankara, 2019.

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında 2005-2015 yılları arasında tüberküloz (TB) tanısı alan veya tedavi alıp izlenmekte olan 93 vaka geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların % 51,6'sı akciğer tüberkülozu olup; % 33,3'ünde akciğer dışı tutulum; % 15,1'inde ise akciğer TB ve akciğer dışı tutulum mevcuttur. Tüberkülozlu bir erişkinle temas öyküsü vakaların %29'unda saptanmıştır. En sık görülen akciğer dışı TB, %16,1 hastada gözlenen TB lenfadenittir. Hastaların %91,9'unun BCG aşı olduğu görülmüştür. En yüksek aşısız olma oranının tüberküloz menenjit tanılı hastalarda olduğu gözlenmiş (% 33,3), bunu tüberküloz lenfadeniti (% 18,2) ve miliyer tüberküloz (%16,7) takip etmiştir. Hastaların %9,3'ünde primer immün yetmezlik bulunmaktadır. En sık başvuru yakınması öksürük (%42,5) olup bunu ateş (%41,9) ve gece terlemesi (%22,6) izlemektedir. Hastaların %21,5'inin tanısında fizik muayenesi normal olarak saptanmıştır. Akciğer grafisinde en sık saptanan bulgular infiltrasyon (%25,8) ve lenfadenopati (%19,3) olup toraks BT'de en sık saptanan bulgu lenfadenopatidir (% 43,5). Hastaların %72,2'sinde tüberkülin deri testi (TDT) pozitif olarak sonuçlanmış olup TDT ölçümünün diseminan TB grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hastaların %20,4'ünde kültür, %17,2'sinde PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve %15'inde ARB (aside rezistan basil) pozitifliği saptanmıştır. Kültürde üremesi olan hastaların %21,4'ünde en az bir anti-TB ilaca direnç saptanmıştır. İki hastanın konjenital TB tanılı olduğu; annelerinin ancak çocukların tanısından sonra tanı alabildiği görülmüştür. Ulusal rehberlere göre tedavi edilmiş hastaların tedavi sürelerinin ortalama 8,6 ay (6 -36 ay) olduğu görülmüştür. Hastaların %11,8'inin ek olarak steroid tedavisi aldığı; 2 hastada (%2,1) nörolojik bulgulara kötüleşme şeklinde paradoksik yanıt görüldüğü tespit edilmiştir. Akciğer TB tanılı hastalarda klinik iyileşmenin % 75,7 hastada ilk 2 ayda; radyolojik iyileşmenin %56,8 hastada 2-6 ay arasında sağlandığı görülmüştür. Hastaların %91,4'ünde iyileşme, %1,1'inde mortalite görülmüştür. Reaktivasyon %3,2 hastada saptanmış olup %4,3 hasta devredilmiştir. Tüberküloz sıklığında azalma görülmesine rağmen dünyada ve ülkemizde çok önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Çocukluk çağı TB'sine karşı başarılı mücadelenin en önemli yolu erişkin tüberkülozunu önlemektir.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, çocuk, miliyer, konjenital, steroid, paradoksik yanıt

ABSTRACT

The Evaluation of Childhood Tuberculosis in Hacettepe University Pediatric Pulmonology Department between 2005-2015. Hacettepe University Medical School, Thesis in Pediatrics, Ankara 2019

Between 2005 and 2015, 93 cases with tuberculosis (TB) diagnosed or receiving treatment in Hacettepe University Pediatric Pulmonology Department were reviewed retrospectively. 51.6% of the patients had pulmonary tuberculosis; extrapulmonary involvement in 33.3%; pulmonary tuberculosis with extrapulmonary involvement in 15.1%. The history of contact with an adult with tuberculosis was found in 29% of cases. The most common extrapulmonary TB was TB lymphadenitis observed in 16.1% of the patients. 91.9% of the patients had BCG vaccination. The highest rate of non-vaccination was observed in patients with tuberculous meningitis (33.3%) followed by tuberculous lymphadenitis (18.2%) and miliary tuberculosis (16.7%). Primary immunodeficiency was present in 9,3% of patients. The most common complaint was cough (42.5%) followed by fever (41.9%) and night sweat (22.6%). 21.5% of the patients had normal physical examination at the time of diagnosis. The most common findings in chest X-ray were infiltration (25.8%) and lymphadenopathy (19.3%), and lymphadenopathy (43.5%) was the most common finding in thorax CT. Tuberculin skin test (TST) was positive in 72.2% of the patients, and TST measurement of inudration was significantly lower in the disseminated TB group ($p < 0,001$). 20.4% of the patients had culture, 17.2% had PCR (polymerase chain reaction) and 15% had ARB (acid resistant bacillus) positivity. In 21.4% of patients with culture reproduction, at least one anti-TB drug resistance was found. Two patients were diagnosed as congenital TB; it was observed that mothers were diagnosed only after diagnosis of children. The mean duration of treatment of patients treated according to the nayional guideline was 8.6 months (range 6 to 36 months). 11.8% of the patients received additional steroid treatment; Paradoxical response was observed in 2 patients (2.1%) as worsening of neurological findings. The clinical improvement was achieved in 75.7% of the patients with pulmonary TB in the first 2 months. Radiological improvement was observed in 56.8% of patients with pulmonary TB between 2-6 months. Recovery was seen in 91.4% of patients and mortality rate was 1.1%. Reactivation was detected in 3.2% of patients and 4,3% of patients were transferred. Although there is a decrease in the frequency of tuberculosis, it is a very important public health problem in the world and in our country. The most important way to fight against childhood TB is to prevent adult tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, child, miliary, congenital, steroid, paradoxical response

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tüberkülozun Tarihi.....	2
2.2. Tüberküloz Epidemiyolojisi.....	3
2.3. Tüberküloz Etiyolojisi ve Patogenez	4
2.4. Çocukluk Çağı Tüberküloz Evreleri	7
2.4.1. Temas	7
2.4.2. Enfeksiyon (Latent TB Enfeksiyonu)	8
2.4.3. Hastalık	8
2.5. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Klinik	9
2.5.1. İntratorasik Tüberküloz.....	10
2.5.2. Ekstratorasik Tüberküloz	14
2.5.3. Lenfohematojen (Dissemine) Hastalık.....	18
2.5.4. Özel Durumlar.....	19
2.5.5. Tanı Yöntemleri	20
2.5.6. Tüberküloz Bildirimi.....	26
2.5.7. Tüberküloz Tedavisi.....	26
2.5.8. Tüberkülozdan Korunma	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışma Verileri	36
3.2. Laboratuvar Yöntemleri	36
3.3. Radyolojik Değerlendirme	37
3.4. Araştırmanın Tipi.....	37

3.5. İstatistiksel Yöntemler	37
4. BULGULAR	38
4.1. Sosyo-Demografik Özellikler	38
4.2. Tüberküloz ile İlgili Özellikler.....	40
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKLAR	73
8. EKLER.....	79
Ek 1. Etik Kurul Onay Formu	79
Ek 2. Değerlendirme Formu.....	80



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AC	: Akciğer
ADA	: Adenozin deaminaz
AMS	: Açlık mide suyu
ARB	: Aside dirençli basil
BCG	: Bacillus Calmette Guerin
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DGT	: Doğrudan gözetim altında tedavi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMB/E	: Etambutol
IGST	: İnterferon gama salınım testleri
INH/H	: İzonyazid
LTBE	: Latent tüberküloz enfeksiyonu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PİY	: Primer immün yetmezlik
PPD	: Pürifiye protein derivesi
PZA/Z	: Pirazinamid
RIF/R	: Rifampisin
SM/S	: Streptomisin
SSS	: Santral sinir sistemi
TB	: Tüberküloz
TDT	: Tüberkülin deri testi
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Zaman Çizelgesinde Primer Tüberküloz Evreleri	10
4.1. Yıllara Göre Vaka Sayısı Dağılımı.....	39
4.2. Hastaların Yaşadıkları Bölgelere Göre Dağılımları	40
4.3. Hastaların Tanı Anında Mevcut Olan Klinik Bulgularının Dağılımı	42
4.4. Hastaların Tanı Anında Mevcut Olan Patolojik Fizik Muayene Bulguları ..	43
4.5. Hastaların Tedavi ve İzlem Sonuçları	57



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1	Tüberküloz Basili Bulaş Riskini Arttıran Faktörler..... 5
2.2.	Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Evreler ve Özellikleri..... 7
2.3.	Yaşa Göre Bağışıklığı Baskılanmamış Çocuklarda Primer Enfeksiyonun Hastalığa İlerleme Riski 8
2.4.	Çocukluk Çağı ve Erişkin Tüberkülozu Arasındaki Farklar 12
2.5.	Tüberküloza Tanısal Yaklaşım 20
2.6.	Akciğer Dışı TB'ye Yönelik Tetkik ve Girişimsel İşlemler 21
2.7.	Tüberkülin Deri Testi ve Interferon Gama Salınım Testlerinin Karşılaştırılması..... 23
2.8.	Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları..... 27
2.9.	Çocuklarda Yeni Olguda Akciğer ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tedavi Rejimleri..... 30
4.1.	Hastaların Yaş Dağılımları 38
4.2.	Hastaların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Dağılımları 38
4.3.	Hastaların BCG Aşılı Olma Durumları 40
4.4.	Primer İmmün Yetmezliklerin Dağılımı 41
4.5.	Hastaların Tanı Konulan Tüberküloz Tiplerine Göre Sıklık Dağılımları 44
4.6.	Dissemine Tüberküloz ve Akciğer Tüberkülozu Tanılı Hastaların Tanı Anında Çekilen Akciğer Grafisi Bulguları..... 45
4.7.	Dissemine Tüberküloz ve Akciğer Tüberkülozu Tanılı Hastaların Tanı Anında Çekilen Toraks BT Bulguları 46
4.8.	Diğer Görüntüleme Yöntemlerinden Elde Edilen Bulgular..... 47
4.9.	Hastaların Tanı Anında TDT Testi Sonuçlarının Dağılımı 48
4.10.	Hastaların Tanı Anında TDT Ölçümlerine Göre Dağılımı 48
4.11.	Hastaların BCG Aşısı ile TDT Arasındaki İlişkinin Dağılımı..... 49
4.12.	Hastaların Tüberküloz Lokalizasyonlarına Göre BCG Aşı Durumu 49
4.13.	Hastaların Tüberküloz Lokalizasyonuna Göre TDT Ölçümü Dağılımı 50
4.14.	Hastaların tanıda ARB, PCR ve kültür pozitif olma sıklıklarının dağılımları 51

4.15.	Hastalarda Saptanan Mikrobiyolojik Kanıtlara Göre Tüberküloz Lokalizasyonlarının Dağılımı.....	51
4.16.	Miliyer Tüberküloz Tanılı Hastaların Klinik Bulguları.....	52
4.17.	Konjenital Tüberküloz Tanılı Hastaların Özellikleri	53
4.18.	Hastalarda Kullanılan Antitüberküloz İlaçların Sıklık Dağılımları	54
4.19.	Akciğer Tüberkülozunda Klinik Bulguların Düzelme Süresi.....	55
4.20.	Akciğer Tüberkülozunda Radyolojik Bulguların Düzelme Süresi	55
4.21.	Hastalarda Tedavide Kullanılan İlaçlara Bağlı Gözlenen Yan Etkilerin Dağılımı.....	56



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloz, tanı ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya etmekte; ilk on ölüm nedeni arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Son 1 yılda 10.4 milyon kişinin hasta olduğu ve bunların %10'unun çocuk olduğunu tahmin etmektedir (1).

Çocuklarda erişkinlere göre TB (Tüberküloz) semptomlarının daha silik olması, mikrobiyolojik örnek elde etmenin zor olması ve mikrobiyolojik kanıt oranının hayli düşük olması nedeniyle tanı koymak oldukça zordur. Kaynak genellikle bir erişkin olduğu için bir toplumda tüberküloz tanısı alan bir çocuk, o toplumda yeni bir bulaşın ve tüberküloz hastalığının iyi kontrol edilmediğinin de bir göstergesidir (2, 3).

Çocukluk çağı tüberkülozu pek çok hastalığı taklit etmesi, tanı koymanın zor olması, ağır formların erişkinlere göre daha sık görülmesi gibi özellikleri nedeniyle çocuk hekimleri tarafından her zaman akılda tutulmalıdır. Bu nedenle hastalıkla ilgili son durumu değerlendiren, hastalığı anlamaya yönelik yapılan çalışmalar büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında 1 Ocak 2005-31 Aralık 2015 tarihleri arasında yeni tüberküloz tanısı alan veya tüberküloz tanısıyla tedavi alıp izlenmekte olan hastaların tüberküloz tanı anındaki demografik özelliklerinin, risk faktörlerinin, klinik bulgularının, radyolojik tetkiklerin, tüberkülin deri testi ve quantiferon testi sonuçlarının değerlendirilmesi, mikrobiyolojik pozitiflik elde edilme oranlarının belirlenmesi; tanı anındaki ilaç direnç paternlerinin ortaya konulması; tedavi süre ve rejimlerinin incelenmesi ve izlemde ortaya çıkmış olan ilaç yan etki ve ilaç direnç sorunlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylelikle ülkemizde halen önemli bir halk sağlığı problemi olan tüberkülozun 3.basamak bir merkezdeki son verileri ele alınacak; hastalıkla savaşta son durum değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tüberkülozun Tarihi

Mikobakterilerin yüz elli milyon yıl önce türediğine dair görüşler mevcut olup genetikteki modern tetkikler ve *Mycobacterium tuberculosis*'in düşük mutasyon hızı sayesinde elde edilen bilgiler en erken progenitörlerin üç milyon yıl önce olduğunu göstermiştir (4, 5). TB basili ve M. Tuberculosis complex'in modern üyelerinin ortak bir Afrikalı atadan geldiği kabul edilir (6).

Hastalığa dair ilk klinik bilgilerse üç bin yıl önce Nil nehri kenarında yaşamakta olan hemoptizi yakınması olan bir genç kıza ve sonrasında mumyasında tipik iskelet deformiteleri saptanan Mısırlı bir rahibe aittir (7). Yine yakın zamanda Mısırlı mumyalardan *M.Tuberculosis* DNA'sının izole edilmesi de hastalığın Afrika kökenli olduğunu destekler niteliktedir (8).

Amerika kıtasına Avrupalı kâşiflerin gelişinden önceki dönemde tüberkülozun varlığına dair pek çok arkeolojik ipucu mevcuttur. Perulu mumyalarda da Mısırlılara benzer şekilde iskelet TB deformiteleri ve TB basil DNA'sı saptanmıştır (9). Milattan önce 460-375 yıllarında Kos adasında yaşayan Hipokrates de 'Phtisie' olarak tanımladığı hastalığın klinik özelliklerinden bahsetmiştir. Vücudun bir bölümünün yumuşayarak erimesi, apse oluşması ve şişlik anlamına gelen tüberkülüm kelimesi ise ilk kez Celsus tarafından kullanılmıştır. Buharalı İbni Sina ise 'El Kanun Fı't- Tıbb' adlı eserinde hastalığın insandan insana bulaşabileceğinden bahsetmiştir (10).

Milattan önce Kuzey Afrika'da iki büyük salgın; milattan sonra ise Kuzey Amerika ve Avrupa'da çeşitli salgınlar görülmüştür. Bu salgınlar nüfus artışı, göçler, yoksulluk, sanayi devrimi gibi sosyoekonomik olayların etkisiyle tarih boyunca dalgalanmalar göstermiştir.

Modern tıbbın ilk temsilcilerden Paracelsus, maden işçilerinde veremin daha sık olduğunu söyleyerek silikotüberkülozu tanımlamıştır. Morgagni ise tüberkülozun kavite ve skar dokusuna sebep olduğunu ilk gösteren kişidir (7). On dokuzuncu yüzyılın başlarında Avrupa'da sanayi devriminin etkisiyle kötü ve yetersiz beslenme, yoksul ve kalabalık şehir koşulları gibi nedenlerle TB'un yaygınlaşp nüfusun %70'ini etkilediği öne sürülmektedir. Fransız hekim Rene Theophile Hyacinthe Laennec tarafından steteskopun, Robert Koch tarafından TB basilinin, Anthony Van

Loeeuwenhock tarafından mikroskobun, Wilhem Conrad Roentgen tarafından X ışınlarının keşfi sayesinde TB hastalığı daha iyi anlaşılabilmiştir (10).

Yirminci yüzyılda modern TB ilaçları bulunana dek pek çok tedavi metodu denenmiştir. Bunların başlıcaları kan alma, müşhil ilacı, lavman yaptırma, fosforik asit, eter, digitalis, karbonik asit ve afyondur. Zengin hastalara deniz gezintisi ve hava değişimleri önerilmiştir. İzolasyonun hastalığın yayılmasını önlediği anlaşıldıktan sonra yoksul hastalar hücre benzeri yerlerde tutulmuş; zengin hastalarsa İsviçre’de sanatoryumlara yatırılmışlardır. Böylece toplum sağlığı açısından TB daha az bulaşıcı hale gelmiştir (11).

Koch’un TB basilinden izole ettiği tüberkülin öncelikli olarak tedavide kullanılmaya çalışılmış ancak hastaların klinik bulgularında kötüleşmeye sebep olduğu görülmüştür. Sonraki yıllarda tüberkülinin sebep olduğu reaksiyondan yola çıkarak tüberkülin deri testi (TDT) geliştirilmiştir. Toplum sağlığı açısından çok önemli bir adım olan BCG (Bacillus Calmette-Guerin) aşısı ise ilk kez 1921 yılında uygulanmış, 7 yılda 100.000’den fazla çocuğun aşılama sağlanmıştır. Aşının yanı sıra 1944’de streptomisinle başlayan TB ilaçlarının ardı ardına keşfi TB tedavisinde kontrolün sağlanabileceğini düşündürmüştür (5).

Osmanlı’da tüberküloza dair bilgiler daha çok saray kaynaklı olup; II. Mahmut ve I. Abdülmecit’in hasta olduğu bilinmektedir. Veremle savaşı başlatan kişi olan II. Abdülhamid döneminde Avrupa ile neredeyse eş zamanlı olarak tüberkülin tedavisi denenmiş, Cemiyet-i Tıbbiye-i Şahane tekrar tüberküloz konusuna eğilmiş, Türkiye’de ilk çocuk verem hastanesi 1906 yılında Şişli’de Etfal Hastanesi’nde hizmete girmiştir (12, 13).

Balkan ve I. Dünya Savaşı esnasında hastalıkta artış olmuş; mücadele yavaşlamıştır. Sonrasında Verem Savaş Dernekleri yaygınlaşarak, Heybeliada Sanatoryumu açılmıştır. Deri içi BCG aşısı ise 1948 yılında ilk kez Dr. Tefik Sağlam tarafından uygulanmıştır (5).

2.2. Tüberküloz Epidemiyolojisi

Toplum sağlığı için önemli bir tehdit unsuru olan tüberküloz, tanı ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen halen önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada ilk on ölüm nedeni arasında yer almakta; tek etkene bağlı

ölümlerde önde gelen sebeplerden olup; HIV/AIDS'ten daha sık oranda sebep olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Son 1 yılda 10.4 milyon kişinin hasta olduğunu ve bunların %10'unun çocuk olduğunu tahmin etmektedir. Yeni olguların %56'sı 5 ülkede görülmektedir: Hindistan, Endonezya, Çin, Filipinler, Pakistan. Mortalite hızı ve hastalık insidansı yavaşça azalmasına rağmen bu hızlar Dünya Sağlık Örgütü'nün tüberküloz bitime stratejisi hedeflerinin altındadır (1). Aynı raporun 2016 yılı Türkiye verilerinde insidans 18/100 000 olarak tahmin edilmiş olup bu vakaların %10,7'si 15 yaşın altındadır. Ancak DSÖ'nün çocuk TB tanımlamasını yayma pozitif 15 yaş altı vakalarla sınırlı tutması çocukluk çağı TB yükünün olduğundan daha az bildirilmesine sebep olmaktadır (14).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye'de Verem Savaşı 2015 Raporu'na göre ise 2013 yılında 12.352 hastaya tüberküloz tanısı konulmuştur. Yeni olgu hızı yüz binde 16.1/100.000 olup bu hastaların %4,5'i 15 yaş altıdır (15).

2.3. Tüberküloz Etiyolojisi ve Patogenez

Tüberküloz basili 1882'de Robert Koch tarafından keşfedilmiştir. *Mycobacterium Tuberculosis* aerobik, hareketsiz, spor oluşturmeyen, hafif kıvrımlı veya düz özelliktedir. Diğer bakterilere göre oldukça kalın ve lipitten zengin yapıda bir hücre duvarı bulunmaktadır. Duvarın bu farklı yapısı üreme ve hastalık oluşturma mekanizmalarını etkilemektedir. Besinin hücre içine alım hızı kısıtlanmakta; bu da basilin yavaş çoğalmasına neden olmaktadır (Normal şartlar altında 12-24 saat içerisinde ikiye bölünmektedir). Ayrıca hücre duvarı ilaç direnç mekanizmasında da rol oynamaktadır (16, 17).

Tüberküloz enfeksiyonu, havada asılı kalan, alveole ulaşabilecek küçüklükte çapa sahip (1-5 μ m), bir veya daha fazla canlı TB basilinin bulunduğu partikülün hava yolu ile alınmasıyla bulaşır. Apse, kütanöz lezyonların irrigasyonu veya otopsi ile de nadiren geçişler olabileceği bilinmektedir (18). En yüksek riski balgam mikroskopisinde aside rezistan basil (ARB) bulunan, kaviteli akciğer (AC) ve larinks tüberkülozlu vakalarla olan temaslar taşımaktadır. Aynı evi paylaşanlar, iş yeri arkadaşları gibi yakın ve uzun zamanlı temaslarda risk artar. Bulaşıcılığı etkileyen faktörler Tablo 2.1'de özetlenmektedir (19, 20).

Tablo 2.1 Tüberküloz Basili Bulaş Riskini Arttıran Faktörler (19, 20)**Kaynak İlişkili:**

- Akciğerde, bronşlarda ya da larinkste TB
- Yayımda aside dirençli basil pozitif olan hastalar
- Akciğer filminde kavite bulunan hastalar
- Öksürük, hapşırık, nebulizatör kullanımıyla balgamdan aerosol oluşması
- Tüberküloz olduğu halde tedavi almayan hastalar (TB tanısı almayan, başka tanı ile izlenen veya tanı aldığı halde tedaviye uyumsuz hastalar)
- Tüberküloz tedavisi uygulandığı halde iyileşmeyen hastalar (yetersiz tedavi alan ya da ilaçlara dirençli hastalar),
- Basilin aerosol halinde çevreye yayılmasına yol açan işlemler (bronkoskopi, endotrakeal entübasyon)

Çevre İlişkili

- Tüberkülozlu bireyle uzun süre ve yakın temas (aile içi ve aynı iş yerinden hasta birey bulunması)
- Dar ve kapalı alanlarda basile maruziyet
- Yetersiz havalandırma (Hepa filtre veya Ultraviyole ışık uygulamadan aynı havanın geri verilmesi)
- Hastanın bulunduğu ortamlara güneş girmemesi (Ultraviyole, güneş ışığı canlı basil sayısını azaltır.)
- Canlı basil içeren havanın ortamda sirkülasyonu
- Tıbbi ekipmanların uygun olmayan temizlik ve dezenfeksiyonu
- Hasta örneklerinin uygunsuz taşınması

Hedef İlişkili

- Kaynak kişiyle uzun zaman geçirme
- Başka hastalıklarının olması
- Basile karşı kişisel direnç gelişmemiş olması (koruyucu tedavi, BCG, mikobakteriyel enfeksiyon öyküsü olmayan)

Çocuklar için kaynak genellikle ev içi ergen ve yetişkinlerdir. Aile dışı kaynak daha nadir olmakla beraber doktorlar, bebek bakıcıları, öğretmenler, servis şoförlerinin de kaynak olabileceği akılda tutulmalıdır. Düzenli tedavi almayan enfeksiyöz bir erişkin ev içerisinde en sık bebekleri ve oyun çocuklarını enfekte eder. Tüberküloz şüphesiyle izlenen çocukların ailesi en kısa sürede taranmalıdır. Çocukların endobronşiyal sekresyonlarında az sayıda basil olması, öksürük kuvvetlerinin damlacık çekirdeği oluşturacak güçte olmaması sebebiyle bulaştırıcı olmadığı kabul edilmektedir. Ancak erişkin tip kaviter ve endobronşiyal TB tanılı çocuklar ve ergenler bulaştırıcı olabilir (18, 21, 22).

Nazofarinks ve üst solunum yollarında fiziksel bariyere takılmayacak büyüklükteki basilin inhalasyonu sonrası terminal havayoluna ulaşması inflamatuvar süreci başlatır. Daha önce basille karşılaşmamış, immün yetmezliği olmayan bireylerde konağın immün yanıtının iki temel bileşeni doku hipersensivitesi ve hücrel immünitedir. İlk koruma mekanizması olarak makrofaj, nötrofil ve dendritik hücreler gibi doğumsal immün sistem elamanları devreye girer. Makrofaj mannoz reseptörlerince tanınarak alveoler makrofajlar içine alınan basiller; endozomal maturasyonu durdurup, asit pH oluşumunu engelleyebilir. Etkili fagolizozom oluşmasının engellenmesiyle basiller kontrolsüz şekilde çoğalmaya başlar. Endozom ve lizozomlarda bulunan transmembran iyon transport proteini olan NRAMP-1 (Doğal direnç ilişkili makrofaj protein 1) gen polimorfizmi olan bazı kişilerde hastalık bu aşamada kontrolsüz olarak ilerleyebilir.

Mikobakteriyel hücre duvarının bazı parçaları immünmodülatuar etkiye sahiptir. Makrofaj ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilen Toll-like reseptörler aracılığıyla tanınarak doğal ve edinilmiş bağışıklık yanıtını birbirine bağlar. Doğumsal bağışıklık çoğunlukla savunmada yetersiz kalır ve edinilmiş bağışıklıkta en büyük rolü üstlenen T helper 1 sitokinler salgılanır. CD4+ T lenfositler hem interferon gamma salgılamaları hem de diğer immün sistem hücrelerini ortama toplamaları nedeniyle hücrel immün yanıtın en önemli kısmını oluştururlar. İnterferon gama salınmasıyla aktive olan makrofajlar, salgıladıkları TNF (Tümör nekrozis faktör) aracılığıyla monositleri aktive ederek epiteloid histiyositlere dönüşmesini sağlar; iNOS (uyarılabilir nitrik oksit sentaz) gen ekspresyonuyla enfeksiyon bölgesinde önemli bir oksitleyici ajan olan nitrik oksit düzeyini artırır; antibakteriyel etkisi olan reaktif

oksijen türlerini oluşturur. Bu yollardan herhangi birindeki sorun nedeniyle Th1 yanıtının yetersiz olması granülom oluşmasında bozukluğa, direnç gelişmesine ve hastalık progresyonuna neden olabilir (23-27).

Basilin ilk yerleştiği primer odak olarak adlandırılan inflamasyon alanı Ghon odağı olarak da adlandırılır. Bu alanda ilk 4-6 hafta bakteriler logaritmik olarak çoğalmaya devam etmektedir. Hücre dışına çıkan bakteriler ve kemotaktik faktörlerin katkısıyla bölgede monosit ve makrofajlar toplanır. Bu hücreler ilerleyen günlerde epitelooid histiyosit ve Langerhans dev hücrelerine dönüşür; odağın lenfositlerce çevrilmesiyle tüberkül veya granülom yapısı oluşur. Primer odakta çoğalan basillerin bölgesel lenf nodları ve lenfatiklere yayılım göstermesiyle primer TB kompleksi (Ghon kompleksi) oluşur. Bölgesel lenf nodlarında çoğalan basiller, lenfohematojen yolla sistemik dolaşıma katılarak değişik klinik tablolara sebep olabilirler (2, 28, 29).

2.4. Çocukluk Çağı Tüberküloz Evreleri

Çocuklarda tüberküloz enfeksiyonu üç evrede incelenmektedir: temas, enfeksiyon ve hastalık. Çocukluk Çağı ve Tüberkülozunda Evreler ve Özellikleri Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Evreler ve Özellikleri (20)

	TEMAS	ENFEKSİYON	HASTALIK
TDT	Negatif	Pozitif	%90 pozitif
Akciğer grafisi	Normal	Genellikle normal*	Genellikle bulgu vardır**
Fizik muayene	Normal	Normal	Genellikle bulgu vardır***
Koruyucu ilaç tedavisi	Gerekli	Gerekli	-
Hastalık tedavisi	-	-	Gerekli

* Enfekte vakalarda nadiren granülom ve kalsifikasyon görülebilir.

** Akciğer dışı TB’li çocuklarda akciğer grafisi normal olabilir.

*** Bazı akciğer TB’li çocuklarda fizik muayene normal iken akciğer grafisinde bulgu olabilir.

2.4.1. Temas

Erişkin veya adolesan bir hasta ile aynı ortamda bulunma sonrası basillerin inhale edilmesiyle temas sağlanmış olur. Tüberküloz şüphesi olan çocuklarla temas

halindeki kişilerin TDT, akciğer grafisi ve fizik muayeneden oluşan temaslı araştırılmasının yapılması yeni bulaşları önlemede çok önemlidir.

Bulaş evresinde hastalığa dair herhangi bir klinik bulgu olmadığı gibi akciğer grafisi de normaldir. Basilin inhalasyonu sonrası testin pozitifleşmesi 2-12 hafta sürebileceğinden TDT negatiftir (20, 30, 31).

2.4.2. Enfeksiyon (Latent TB Enfeksiyonu)

Basilin primer odakta çoğalarak bölgesel lenf noduna yayıldığı subklinik evredir. Çocuklarda nadiren ateş ve öksürük görülebilir. Temastan 2-12 hafta sonra geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonuyla kazeöz özellik kazanarak sınırlandırılan lezyonlarda basiller hala canlılığını koruyabilmektedir. İnterferon gama salınım testi (IGST) ve TDT bu evrede pozitifleşir (20, 25, 29). Akciğer grafileri normal olabileceği gibi lenf nodunda kalsifikasyon veya granülom görülebilir. Bu çocuklar hasta olmadıkları için bulaştırıcı değildirler. Temas ve enfeksiyon dönemlerinde koruyucu tedavi alınması gerekmektedir. Tedavi almayan çocukların, en yüksek risk ilk iki yılda olmak üzere, hasta olma olasılıkları mevcuttur (31).

2.4.3. Hastalık

Bağışıklık yanıtı basili sınırlandıramadığında; basil akciğer parankimi içerisinde çoğalmaya devam eder. Akciğer parankimi içerisinde infiltrasyon alanları, lenf nodlarında büyüme meydana gelir. Bağışıklığı baskılanmamış çocuklarda hastalık gelişme riski yaş küçüldükçe artar. İlk 5 yaşta erişkinlere göre belirgin risk artışı mevcut olup; Tablo 2.3 'te yaş gruplarına göre risklere yer verilmiştir (31, 32).

Tablo 2.3. Yaşa Göre Bağışıklığı Baskılanmamış Çocuklarda Primer Enfeksiyonun Hastalığa İlerleme Riski (32)

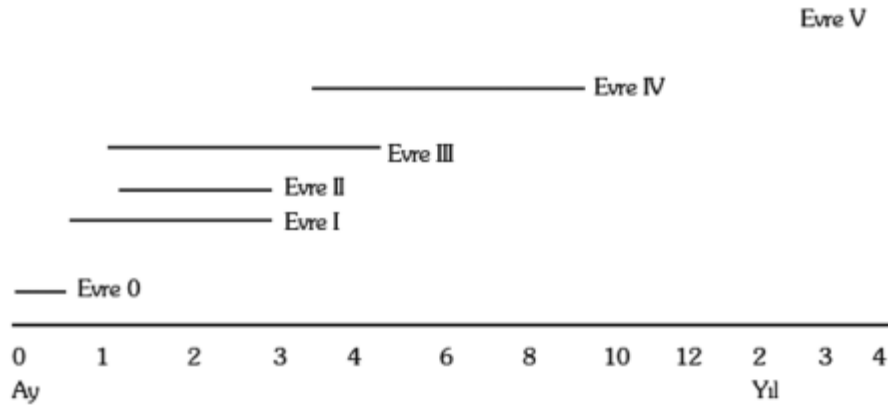
Yaş grubu	TB riski	Akciğer TB riski	Miliyer TB /TB menenjit riski
0-12 ay	%50	%30-40	%10-20
1-2 yaş	%20-30	%10-20	%2-5
2-5 yaş	%5	%5	%0,5
5-10 yaş	%2	%2	<%0,5
>10 yaş	%10-20	%10-20	<%0,5

Bağışıklık sistemi, hastalık gelişiminde anahtar rol oynadığından yetersiz yanıtın olduğu durumlarda hastalık riski artar. Hücresel bağışıklığın etkilendiği diyabet, kronik böbrek yetmezliği, kortikosteroid veya diğer bağışıklık sistemi baskılayan ilaç kullanımlarında, d vitamini eksikliği ve malnütrisyonunda riskin arttığı bilinmektedir. Poligenetik mekanizmaların sorumlu olduğu kişisel duyarlılık da hastalık gelişiminde etkilidir (18, 20, 33). T hücre yanıtının etkilendiği HIV enfeksiyonu ve ağır kombine immünyetmezlik, fagositozun bozulduğu kronik granülamatöz hastalık gibi immünyetmezliklerde riskin arttığı bilinmektedir. Ayrıca mikobakteri enfeksiyonlarına karşı mendelyan duyarlılık (MSMD) olarak gruplandırılan pek çok mutasyonun (IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IRF8, CYBB, IL12B, IL12RB1, NEMO ISG15 gibi) mikobakteriyal enfeksiyonlara yatkınlık sağladığı bilinmektedir (33). Hava yolu temizleme defekti olması nedeniyle pulmoner alveoler proteinozis ve primer silier diskinezi de TB riski arttığı düşünülmektedir (34, 35).

Hasta çocukların tamamında uyumlu klinik ve radyolojik bulgular olup, %90'ında TDT pozitifdir (31).

2.5. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Klinik

Klinik bulguların doğru değerlendirilmesi ve erken tanı, hastalığın doğal seyrinin iyi bilinmesi ile mümkündür. Şekil 2.1'de tüberküloz basilinin alınmasından başlayarak enfeksiyon ve hastalığa dair bulguların görülme zamanları evreler halinde yer almaktadır.



Evre 0; İnkubasyon dönemi (0-2 hafta)

Evre I; Hipersensitivite dönemi (2-12 hafta)

Evre II; Primer kompleks (4-12 hafta)

Evre III; Miliyer tüberküloz ve tüberküloz menenjitin olduğu dönem (1-4 ay)

Evre IV; Akciğerde yerel lezyonların ve plevra efüzyonunun olduğu dönem (3-9 ay)

Evre V; Geç dönem bulguları;

Büyük çocuklarda erişkin tipi akciğer tüberkülozunun geliştiği dönem (7 ay-4 yıl)

Kemik/eklem tüberkülozu (10 ay-9 yıl); Cilt tüberkülozu (5 yıldan sonra); Böbrek tüberkülozu (10 yıldan sonra)

Şekil 2.1. Zaman Çizelgesinde Primer Tüberküloz Evreleri (31)

2.5.1. İntratorasik Tüberküloz

Primer Akciğer Tüberkülozu

Pulmoner parankimal hastalık tüberkülozun en sık görülen klinik formudur. Ghon tarafından tanımlanan primer kompleks; primer akciğer odağı, lenfanjit ve bölgesel lenf nodlarından oluşur. Primer enfeksiyonların %70-85'inden tek odak sorumlu olup odakların %70'i subplevral yerleşimlidir. Hastalığın başlangıcında odak küçük, lenf nodları göreceli olarak büyük olabilir. Enfeksiyon lenfatik zincirler boyunca yayılmaya devam eder. Akciğerin lenfatik drenajı soldan sağa doğru olduğundan lenfadenopati özellikle sağda daha belirgindir. Lenf nodlarının büyümeye devam etmesi durumunda bronşta kısmi obstrüksiyon sonucu havalanma artışı ve ardından atelektazi gelişir (36, 37).

Primer akciğer TB’de klinik bulgular oldukça siliktir. İnfant ve adölesanların semptomatik olma olasılığı diğer çocuklara göre daha yüksektir. Okul çağındaki çocuklar herhangi bir yakınma olmadan radyolojik bulguları olan sessiz hastalık geçirebilirler (38). Kuru öksürük ve hafif dispne en sık görülen bulgulardır. Ateş, aktivitede azalma, gece terlemesi, kilo kaybı gibi sistemik yakınmalar daha az sıklıkla görülür. Bazı infantlarda kilo almada zorluk ve gelişme geriliği görülür. Bronşiyal obstrüksiyon gelişen bazı bebekler ve küçük çocuklarda bölgesel hışıltı (wheezing), solunum seslerinde azalma, takipne, ciddi solunum sıkıntısı gibi yabancı cisim aspirasyonu düşündürülecek bulgular olabilir (20, 37).

İlerleyici (Progresif) Akciğer Tüberkülozu

İlerleyici akciğer tüberkülozu, primer odağın gerileyip kalsifiye olmak yerine giderek büyüyüp kazeöz merkez oluşturmasıyla görülür. Kazeöz merkez likeifiye hale gelip komşu bronşa açılarak primer kaviteyi oluşturur. Bu odakta çok sayıda basil bulunur ve bunun sonucu olarak bu çocuklar bulaştırıcılık özelliği kazanmış olur. Basiller lobun diğer kısımlarına ve tüm akciğere yayılabilir. Nadiren büyüyen odak plevra boşluğuna açılarak bronkoplevral fistül veya kazeöz piyopnömotoraks oluşturabilir. Perikardiyal alana veya mediastinumuna da açılabilir (37, 39).

Primer akciğer tüberkülozuna göre oldukça gürültülü bir klinik tablo vardır. En sık semptomlar yüksek ateş, şiddetli öksürük, balgam çıkarma, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybıdır. Muayene bulgularında semptomlara uygun olarak solunum seslerinde azalma, raller, kavite üzerinde matite ve egofoni saptanır (36).

Reaktivasyon Akciğer Tüberkülozu

Hastalığın erişkinlerde görülen tipidir. Daha önce tüberküloz ile enfekte olmuş bir bireyde dokuda uykuda olan (dormant) basilin aktive olması veya basilin yeniden alınması ile görülür. Primer enfeksiyonla reaktivasyon arasındaki interval oldukça değişkendir (3 ay-20 yıl). Adölesanlarda interval kısadır ve hastalık riski yüksektir (32). Reaktivasyon, primer enfeksiyon sırasında basilin kanlanmanın ve havalanmanın iyi olduğu üst loblara yerleşip oluşturduğu Asmann ve Simon odaklarından kaynaklanır. Kişinin bağışıklık sistemindeki zayıflamanın altta yatan neden olduğu düşünülmektedir. Üst loblarda infiltrasyonun ardından kavitasyon oluşur. Oluşan

kavitelerin basilden zengin olması nedeniyle bu hastaların bulaştırıcılığı fazladır (3). Bu hastalarda ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı, balgamlı öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi yakınmalar primer hastalığa göre çok daha siktir. Ancak fizik muayene bulguları, akciğerde geniş infiltrasyon ve kavitasyonlar olduğunda bile oldukça siliktir. Tedavinin başlanmasıyla birkaç hafta içerisinde birçok bulgu geriler. Dokunun daha önce tüberkülin ile duyarlanmış olması nedeniyle immün yanıt hematojen yayılımı engelleyerek hastalığın akciğerde sınırlı kalmasını sağlar (37).

Çocuk ve Erişkin Akciğer Tüberkülozu Arasındaki Farklar

Erişkin tüberkülozu ile çocuk tüberkülozu arasında temel olarak çocuklarda bağışıklık sisteminin yetersizliğinden kaynaklanan pek çok farklılık bulunmaktadır (Tablo 4). Erişkin tipi tüberküloz olarak da kabul edilen reaktivasyon tüberkülozu adölesanlarda görülebilirken; çocuklarda genel olarak primer enfeksiyona bağlı tüberküloz olguları karşımıza çıkmaktadır. Primer enfeksiyona bağlı olgularda klinik oldukça silik olup; hastalık belirtileri daha az özgün niteliktedir (3).

Tablo 2.4. Çocukluk Çağı ve Erişkin Tüberkülozu Arasındaki Farklar (3)

Özellik	Çocukluk çağı	Erişkin
Klinik	Primer enfeksiyon sırasında bulgular silik	Öksürük, ateş, hemoptizi, iştahsızlık ve kilo kaybı sık
Balgamda ARB pozitiflik oranı	%5	%70
Tüberküloz kültür pozitifliği	Açlık mide suyu (AMS) %30-40	Balgamda %90
Akciğerde yerleşim	Periferik, sıklıkla orta ve alt loblar	Apikal, süt loblar
Kavite	Nadir	Sık
Lenf bezleri	Sık	Nadir
Yayılma Eğilimi	Sık	Nadir
Bulaştırıcılık	Nadir	Sık
İyileşme Şekli	Kalsifikasyon	Fibrozis

Plevral Efüzyon

Bazı kaynaklarda akciğer dışı TB tutulumları arasında kabul edilen plevral efüzyon, 5 yaş üzeri çocuklarda ve daha sık olarak adölesanlarda görülebilir. 2

yaşından önce görülmesi çok enderdir. Erkek çocuklarda daha sık olup genellikle unilateraldir ve plevral boşluğa subplevral odak gibi komşu bir lezyondan basilin atılmasıyla oluşur. Vakaların ancak %5'inde efüzyon bilateraldir. Bilateral efüzyon daha çok primer enfeksiyonda görülmektedir. Genellikle enfeksiyondan 3-6 ay sonra görülür (37). Aniden başlayan plörezi ateş, göğüs ağrısı, nefes darlığı; fizik muayenede perküsyonda matite ve azalmış solunum sesleriyle bakteriyel pnömونيye benzer bir klinik tabloya yol açar (40).

Biriken sıvı miktarı sinüsü dolduracak kadar az olabileceği gibi hemitoraksa neden olacak kadar fazla miktarda olabilir. Torasentezle alınan sıvı saman sarısı renkte olup protein miktarı yüksek (>4g/dL), glikoz düzeyi düşüktür (<70g/dl). Adenozin deaminaz (ADA) düzeyi hastaların büyük çoğunluğunda 40U/L'den yüksektir. Basil miktarı düşük olduğundan direk yaymalar genellikle negatif sonuçlanır. Kültürde %30'un altında pozitiflik saptanabilir. Efüzyonun yaşına göre hakim olan hücre cinsi değişmekle beraber genellikle lenfosit hakimiyeti görülür. Çocuklarda prognoz genellikle mükemmeldir. Nadiren ampiyem gelişip bronkoplevral fistül, kemik erozyonları veya plerokütanöz fistüle sebep olabilir (3, 37, 38).

Kardiyovasküler Tüberküloz

En sık perikardiyal, daha az sıklıkla miyokardiyal ve endokardiyal tutulum görülür. Pulmoner TB vakalarının %1-2'sine tüberküloz perikarditi eşlik eder (41). Tüberkülozun önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiği ülkelerde perikarditin en sık sebebidir. Lenf nodundan retrograd yayılım, hematogen yayılım veya nadiren akciğerdeki tüberküloz lezyonundan invazyonla gelişir. Perikard yaprakçıkları arasında hemorajik sıvı toplanması ve granülasyon dokusu oluşumunu perikardiyal kalınlaşma ve konstrüktif perikardit gelişimi izleyebilir (38).

Düşük derecede ateş, halsizlik, iştahsızlık ve çok nadiren göğüs ağrısı yakınmalarına sebep olur. Fizik muayenede perikard sürtünme sesi duyulabilir; efüzyon miktarı artarsa taşikardi, kalp seslerinin derinden gelmesi ve nabız basıncının daralması saptanabilir. Tanı radyografi ekokardiyografi, TDT, kültür ve gerekli olduğunda perikard biyopsisiyle konur. Prognoz steroid kullanımı ve gerekli durumlarda perikardiyektomiyle çok iyidir (37).

2.5.2. Ekstratorasik Tüberküloz

Çocuklarda lenföhematojen yayılma riskinin daha fazla olması nedeniyle akciğer dışı tüberküloz (ADTB) erişkinlerden daha sık olarak görülmektedir. Tüm organ ve dokular risk altında olup en sık lenf nodu ve santral sistemi tutulumu görülür. Hastanın kliniğini basil yükü, basil virülansı ve bağışıklık yanıtı belirler (41).

Lenf Nodu Tüberkülozu

Çocuklarda en sık ADTB formu yüzeysel lenf nodu tutulumudur. Skrofula olarak isimlendirilen bu tutulum sıklıkla enfeksiyondan 6-9 ay sonra görülür. En sık posterior veya anterior servikal lenf nodları, daha az sıklıkla submandibular ve supraklavikular lenf nodları tutulur. Tutulum genellikle tek taraflıdır. Lenf nodları genellikle 2-4 cm boyutlarında, solid kitle vasfında olup hassasiyet veya sertlik yoktur. İnguinal, aksiller, ve troklear lenfadenit cilt ve iskelet doku enfeksiyonunu işaret eder. Tek başına intraabdominal lenf nodu tutulumu da görülebilir (41).

Erken dönemde lenf nodları giderek büyür. Nadiren nodlar piyojenik adeniti düşündürecek şekilde aniden büyüyerek fluktuasyon verebilir. Primer akciğer odağı her hastada bulunmasına rağmen akciğer grafisinde odak %50'den azında görülebilir. TDT genellikle pozitifdir. Tanı lenf nodundan alınan örneğin histolojik olarak değerlendirilmesi ve kültür ile kesinleşir (37).Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde 4 hafta ve üzerinde devam eden en az 2x2 cm boyutlarında servikal lenfadenopati varlığı, lenfadenopatinin başka bir hastalıkla açıklanamaması, antibiyotik yanıtı olmaması gibi klinik verilerin kullanıldığı algoritmalar tanıya yararlıdır (42). Lenf nodu TB tedavi edilmezse kendiğilinden gerileyebileceği gibi sıklıkla kazeifiye olur ve nekroza ilerler. Komşu lenf nodlarına yayılım ve cilde sinüs traktı oluşumu gibi komplikasyonlar görülebilir (41).

Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle TB'un en ciddi formu olarak kabul edilir. Gelişmekte olan ülkelerde TB, subakut menenjitin en sık nedenidir. Tedavi edilmemiş vakaların %0,5-2'sinde görülür. İlk enfeksiyondan sonraki 2-6 ay içerisinde gelişir. En sık 6ay – 4 yaş arası çocuklarda

görülüp yaş küçüldükçe risk artar. Vakaların %95'i menenjit, %5'i tüberküloza, %1'den azı da abse olarak kendini gösterir (38, 41).

Tüberküloz basili lenfohematojen yolla SSS'nin her yerine yayılabilir. Menenjit beyin ve meninkslerde yerleşmiş olan sıklıkla küçük bir kazeöz odaktan kaynaklanır. Basil, odaktan subaraknoid boşluğa salınır. Meningeal arter ve venlerin duvarlarını infiltre eden eksudaya; ardından inflmasyon, kazeifikasyon ve obstrüksiyona neden olur. En nihayetinde enfarktlara neden olan vasküler lezyonlar, beyin omurilik sıvısı akışındaki bozukluk nedeniyle gelişen hidrosefali ve direk kraniyal sinir tutulumları; menenjitin SSS'deki harap edici etkisine neden olur (37). Klinik, üç evrede incelenir. Birinci evrede baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, ateş gibi nonspesifik bulgular vardır. Bu evrede genellikle tanı alınamaz. İkinci evrede kraniyal sinir paralizileri (3,6 ve 7. kraniyal sinirler) ve meningeal irritasyon bulguları belirgindir. Üçüncü evredeyse mental durum bozukluğu ve artmış intrakraniyel basınç mevcuttur. Tedavi edilmezse ölümcül olan TB menenjite erken evrede tanı konursa ölüm ve uzun dönem sekel riski azalır (38). Tanıda en önemli basamak beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesidir. Lenfositik pleositoz, artmış protein ve düşük glikoz düzeyi tipik bulgulardır. Aside dirençli boyama ve kültürün sensitivitesi oldukça değişkendir. Uygun miktarda BOS alınmasıyla (en az 6 ml olmalı) ve değerlendirme süresinin 30 dakikanın altına indirilmesiyle arttırılabilir. Hızlı moleküler tanı yöntemleri de tanı koymada yardımcıdır. Erken dönemde nöroradyolojik bulgular negatif olabilir. Hastalığın ilerlemesiyle beraber baziller kalınlaşma ve kominike hidrosefali ve iskemi bulguları görülebilir. Tanı ve tedavinin gecikmesiyle nörolojik sekel riski artacağından TB menenjiti şüphesi olduğunda tedaviye derhal başlanmalıdır (43).

Tüberküloza bağlı parankimal lezyonlar arasında en sık görüleni tüberkülozmadır. Gelişmekte olan ülkelerde intrakraniyel yer kaplayan lezyon sebepleri arasında öne çıkmaktadır. Baş ağrısı, ateş ve konvülziyona sebep olabilir. Tüberkülozmaya %10 olguda menenjit eşlik eder. Sıklıkla infratentoriyal alanda serebellum yakınında tek lezyon olarak yer alır. Antimikrobiyal tedaviye başlandığında paradoksik olarak lezyon büyüyebilir veya yeni lezyon oluşabilir (38, 41).

İskelet Sistemi Tüberkülozu

Akciğer dışı TB olgularının %10-35'ini oluşturan kemik-eklem TB, primer enfeksiyon sırasında basilin lenfohematojen yayılımı veya daha az sıklıkla lenf nodlarından ya da enfekte komşu kemik dokudan direkt yayılımla meydana gelir. Hastalık primer enfeksiyondan 1 ay sonra görülebileceği gibi yıllar sonra da ortaya çıkabilir (ortalama 1-3 yıl). Kemik-eklem tutulumu TB spondilit (pott hastalığı), TB osteomyelit ve TB artrit şeklinde görülebilir (41). Pott hastalığı, iskelet TB'nin en sık görülen şeklidir. Vertebra gövdesinde görülen enfeksiyon kemik harabiyetine neden olur. Deformite disk aralığında daralma şeklinde başlar. Çökme ve vertebra gövdelerinde kamalaşmaya; daha sonrada gibbus ve kifoza ilerler. Ağır kemik hasarına rağmen spinal boşluğun korunmuş olması TB için tanısaldır. Kemikten dışarı yayılarak paraspinal (pott apsesi), psoas veya retrofaringeal apseye neden olabilir. En sık düşük derecede ateş, irritabilite, özellikle geceleri olan rahatsızlık hissi, belirgin hassasiyet olmadan sırt ağrısı, anormal yürüme şekli veya yürümeme yakınmalarına neden olur. Yumuşak dokulara yayılarak spinal korda bası yapması nörolojik komplikasyonların kaynağıdır. Ağrıyan bölgenin hareketsiz tutulmaya çalışılması nedeniyle kas spazmı ve spinal rijidite gelişebilir (37, 44).

Osteomyelit en sık el, ayak ve kostaları tutar. Direk grafide bulgular görülmeden 6 ay önce manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonlar görülebilir. Düzensiz litik lezyonlar, osteopeni, minimal periost reaksiyonu TB düşündürmekle beraber tanı biyopsiyle doğrulanabilir (38). İskelet TB'nin diğer bir tutulum şekli artrittir. Diz, kalça, el bileği ve dirsek sıklıkla tutulan eklemlerdir. Kemik yapı bozulmadan eklem efüzyonu oluşumu gibi hafif seyirli olabileceği gibi sinovyal membranlarda fibrozis ve hareket kısıtlılığına kadar ilerleyebilir. İkinci durumun gelişmesi yıllar sürebileceğinden TB basili ile enfekte olduğu bilinen kemik ve eklem bulguları olan her çocukta iskelet TB mutlaka akılda tutulmalıdır (37).

Abdominal Tüberküloz

Abdominal tüberküloz lenfohematojen yayılımla, enfekte balgamın yutulması veya kontamine süt alımı ile görülebilir. En sık görülen iki formu TB peritoniti ve TB enteritidir. Enterit kaviter lezyonu olan adölesanlarda balgamdaki basillerin yutulmasıyla ve peyer plakları veya apendiks yoluyla barsak duvarına penetre olan

basiller aracılığıyla görülür. Peritonitise komşu dokulardan (barsak duvarı, genitoüriner sistem gibi) direk yayılımla veya hematojen yayılımla görülebilir.

Tanı koymak pek çok gastrointestinal hastalığı taklit eden bulgular nedeniyle oldukça zordur; endemik bölgelerde vakaların ancak yarısı tanı alabilir. Ateş, kilo kaybı, iştahsızlık gibi nonspesifik yakınmalar hastaların yarısından fazlasında mevcuttur. Fizik muayenede lenf nodları, omentum ve periton hassasiyet göstermeyen hamur gibi bir kitle olarak palpe edilebilir (37, 45).

Tüberküloz enteritinde en sık ileoçekal bölge tutulup tanı histopatolojiye dayanır. Peritonit kesin tanısı da mikrobiyolojik olarak basilini gösterilmesine dayanmaktadır. Ancak mikrobiyolojik pozitiflik oranı hayli düşük olduğundan lenfositik peritoniti olan ve serum albümininin asit albüminine oranı $<1,1$ g/dl olan hastalarda mutlaka TB peritoniti akla getirilmelidir. Periton sıvısında ADA düzeyi bakılması da yol gösterici olabilir (41).

Deri Tüberkülozu

Oldukça nadir görülen TB deri tutulumu, hematojen yayılıma bağlı görülebileceği gibi hipersensivite reaksiyonuna bağlı da olabilir. Bunun tipik örneği eritema nodozumdur. Tipik olarak tibia üzerinde bazen uyluk, el bilek ve ön kolda; büyük, derin, ağrılı endüre nodüllerdir. Lupus vulgaris, skrofuloderma ve tüberkülozis verrükoza kutis deri TB'un en sık görülen 3 formudur. Lupus vulgaris, genellikle baş boyun bölgesinde asemptomatik plak ve papüller şeklinde başlayan yavaş ilerleyici kırmızı kahverengi lezyonlardır. Skrofuloderma genellikle servikal bölgede kazeöz lenf nodu üzerindeki deride üzerinde kırmızı kahverengi renk değişikliği olan ve sinüs formasyonu oluşarak pürülan materyalin drene olabildiği TB alt tipidir. Tüberkülozis verrükoza kutis ise daha önce basille karşılaşmış bireylere basilin dışarıdan travma yolu ile inokulasyonu sonucu görülür. Tanı için sıklıkla kültür ve biyopsilere ihtiyaç duyulur (37, 41, 46).

Genitoüriner Tüberküloz

Renal TB, basilin hematojen yolla glomerüller veya kortikal arterlere yayılıp tüberküller oluşturması ve tübüllere atılmasıyla gerçekleşir. Akciğerlerle benzer şekilde bir veya birden fazla kavite oluşumu görülebilir (47). Renal TB akciğer TB'nin

geç komplikasyonlarından olduğundan çocukluk döneminde oldukça nadirdir. Hastaların az bir kısmında bilinen TB öyküsü vardır. Ateş gibi konstitusyonel semptomlar yaygın değildir. Dizüri, yan ağrısı, ani idrar yapma isteği, sık idrara çıkma, hematüri gibi yakınmalar görülebilir. Basil üretere ve mesaneye yayılarak fibrozis, darlık ve hidronefroz gelişine neden olabilir. En sık üriner bulgu steril idrar kültüründe hematüri ve piyüri olmasıdır (38).

Genital sistem TB ergenlik öncesi çocuklarda görülmez. Lenfohematojen yolla veya komşuluk yoluyla yayılabilir. Kızlarda en sık endometriyum, over ve serviksi tutarak dismenore, amenore veya alt abdominal ağrı ve infertilite sebebi olabilir. Erkeklerdeyse epididimit, orşit veya skrotumda ağrısız şişlik olarak bulgu verebilir (41).

2.5.3. Lenfohematojen (Dissemine) Hastalık

Bütün tüberküloz enfeksiyonlarında basil primer kompleksin lenfadenitinden dissemine olur. Ancak genellikle bu yayılım bulgu vermez. Bundan sonra görülecek klinik tablo basil miktarına ve bağışıklık yanıtına göre şekillenir. Bazen aylar veya yıllar sonra metastatik akciğer dışı lezyonlarla; nadiren kazeöz bir odağın damar duvarını aşındırmasıyla basilin aralıklı kana salınımı ve buna bağlı ateş ataklarıyla karakterize hematojen TB olarak bulgu verir (48).

Dissemine TB'nin en sık görülen klinik olarak önemli formu ise miliyer tüberkülozdur. Hastalık genellikle primer enfeksiyonun 2-6 ayında görülmektedir. İnfant ve 5 yaş altı çocuklarda, bağışıklık yetmezliği olanlarda ve bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaç kullananlarda daha sıktır. Çok sayıda basilin kana karışması sonucunda birden fazla organ tutulur. Karaciğer, dalak, akciğer, böbrek ve adrenal bezler gibi yüksek kan akımı alan organlar daha büyük tutulum riski taşır (37, 38).

Miliyer TB genellikle sinsi başlangıçlıdır. Başlangıç bulguları ateş, öksürük, anoreksi, kilo kaybı, ishal ve kusma gibi müphem yakınmalardır. Bu dönemde fizik muayenede genellikle bulgu yokken; haftalar içerisinde hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, gelişebilir. Birkaç hafta sonra akciğerlerin tüberküllerle dolması sonucu dispne, öksürük, ral, hışıltı gelişir. Akciğer hastalığının ilerlemesiyle ciddi solunum sıkıntısı, pnömotoraks, pnömomediastinum görülebilir. İlerlemiş miliyer TB olgularının %20-40'ında menenjit ve peritonit bulguları saptanabilir. Kronik,

tekrarlayan baş ağrısı menenjit; abdominal ağrı veya gerginlik genellikle peritoniti işaret etmektedir (37, 49).

Koroid tüberkül, TB menenjit için patognomonik olduğundan şüpheli vakalarda mutlaka oftalmoskopik muayene yapılmalıdır. Tanı uyumlu klinik, görüntüleme de klasik miliyer paternin olması, antitüberküloz ilaca yanıt ve mikrobiyolojik veya histopatolojik olarak TB kanıtı olmasıyla konur (50).

2.5.4. Özel Durumlar

Perinatal Tüberküloz

Perinatal tüberküloz oldukça nadir görülmektedir. Enfeksiyon, intrauterin dönemde umbilikal ven aracılığıyla transplasental olarak, amniyon sıvısının aspirasyonu ve doğum sırasında maternal genital lezyon temasıyla geçtiğinde konjenital TB olarak sınıflandırılır (51). Daha sık görülmekte olan diğer geçiş yoluysa postpartum dönemde enfeksiyöz damlacıkların inhalasyonudur. Yenidoğanda enfeksiyonun kaynağını anlamak her zaman mümkün olmaz. Primer odağın karaciğerde olması, annenin doğumdan sonra erken dönem TB tanısı alması, bebekte teması olan kişilerin taramasının negatif olması ve endometriyumda TB olduğunun gösterilmesi konjenital TB lehinedir. Annede aşikar tüberküloz kliniği olmaması, yenidoğanın kliniğinin konjenital enfeksiyonlara oldukça benzer olması gibi sebeplerle tanı koymak oldukça zordur. Hayatın ikinci haftasında başlayan ateş, iştah kaybı, lenfadenopati, cilt lezyonları, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve sarılık görülebilecek bulgulardandır. En iyi ipucu ailede tüberküloz olmasıdır. Ancak sıklıkla bebekte TB şüphesi olmasıyla hastalık saptanır. Yenidoğanda TB şüphesi olduğunda tedaviye derhal başlanmalı; tanısal girişimler mümkün olduğunca hızlı bitirilmelidir (37, 52).

Ülkemizde genital TB'li hastaların yaklaşık yarısı infertildir. Bu hastaların yardımcı üreme teknikleriyle çocuk sahibi olmadan önce TB yönünden değerlendirilmesi konjenital TB'yi önlemede büyük önem taşımaktadır (53).

HIV Enfekte Çocuklarda Tüberküloz

İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ile enfekte çocuklarda yetersiz hücresel bağışıklık sebebiyle TB başta olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığı vardır. HIV enfeksiyonu latent TB'nin reaktif olmasına neden olup hastalığın ilerleme hızını arttırarak; tüberkülozun HIV enfekte çocuklarda önemli bir mortalite sebebi olmasına neden olur (54).

Bu hasta grubunda akciğer TB, atipik bulgularla gidebilir. Miliyer TB ve menenjit riski artmıştır. Akciğer TB'nin ayırıcı tanısında diğer fırsatçı enfeksiyonların olması, görüntülemenin kısıtlayıcı tanı koyucu katkısı, nonspesifik bulgular, mikrobiyolojik kanıt ve TDT'nin kısıtlı kullanımı gibi sebeplerle HIV enfekte bireylere TB tanısı koymak hayli güçtür (38).

2.5.5. Tanı Yöntemleri

Çocuklarda tüberküloz tanısı temas öyküsü, fizik muayene ve gerekli tetkiklerden elde edilecek ipuçları değerlendirilerek konur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen tanısal yaklaşım Tablo 2.5.'te özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Tüberküloza Tanısal Yaklaşım (55)

- Öykü (Temas bilgisi ve tüberkülozla ilişkilendirilebilecek semptomları içeren)
- Fizik muayene (büyüme değerlendirilmesini de içeren)
- TDT
- Akciğer grafisi (ulaşılabiliriyorsa)
- Bakteriyojik değerlendirme (mümkünse)
- Şüpheli akciğer ve akciğer dışı TB'ye yönelik tetkikler
- HIV testleri

Tablo 2.6. Akciğer Dışı TB'ye Yönelik Tetkik ve Girişimsel İşlemler (53)

Lenf nodu TB (özellikle servikal)	Lenf nodu biyopsisi veya ince iğne aspirasyonu
Miliyer TB	Akciğer Grafisi ve Lumbar Ponksiyon (menenjit için)
TB menenjit	Lumbar Ponksiyon
Plevral efüzyon	Akciğer Grafisi, Biyokimyasal analiz için torasentez
Abdominal TB	Abdominal USG (ultrasonografi)
Kemik TB	Eklem/Kemik grafisi, Eklem örnekleme ya da sinovyal biyopsi
Perikardiyal TB	USG ve perikardiyosentez

Tablo 2.6.'da akciğer dışı TB için yapılması gereken tetkikler ve girişimsel işlemler özetlenmiştir. Tüm vücut sıvılarından elde edilen örneklerden biyokimyasal analiz, hücre sayımı mutlaka; aside dirençli boyama ve kültür mümkünse yapılmalıdır (55).

Tüberkülin Deri Testi

Tüberkülin deri testi, tüberküloz basil antijenlerine karşı gecikmiş tip hipersensivitenin saptanması esasına dayanır. Günümüzde antijenleri saptamada pürifiye protein derivesi (PPD) kullanılmaktadır. Gecikmiş tipte hipersensiviteden sorumlu, basille karşılaşma sonucu duyarlanmış olan T hücreleridir. Duyarlanmanın gerçekleşmesi için basille karşılaşmanın üzerinden 3-8 hafta geçmesi gerekir. Tüberkülin deri testi yapılan alana toplanan lenfositler, salgılanan sitokinler ve vazoaktif mediyatörler aracılığıyla endurasyon ve eritemin oluşumunu sağlar (56).

Tüberkülin buzdolabında, dondurulmadan ve ışık görmeden saklanmalı, enjektöre çekildiğinde bekletilmemelidir. Ülkemizde en sık olarak Mantoux yöntemiyle uygulanır. Bu yöntemde ön kolun 2/3 iç yüzüne 27-gauge iğne ile 5TÜ solüsyondan 0,1 ml intradermal olarak yapılmalıdır. Enjeksiyon sırasında iğne ucunda deride bir kabarcık oluşmalıdır. Uygulama sonrası ideal değerlendirme zamanı 48-72 saat sonradır. Gerekli durumlarda 6 güne dek değerlendirme yapılabilir. Ölçüm yapılırken kızarıklığın değil endurasyonun (kabarıklığın) ölçülmesi gereklidir. Ölçümde palpasyon veya tükenmez kalem metodu kullanılabilir. Tükenmez kalem metodu reaksiyonun biraz ilerisinden hafif basınç uygulayarak kalemin 45 derece

açıyla kaydırılmasıyla yapılır. Sert alana gelindiğinde kalemin takılmasıyla dış kenar işaretlenerek sertliğin çapı bulunur. Palpasyon metoduna göre ölçümler arasında daha az farklılık bulunduğundan tükenmez kalem metodu daha güvenilir kabul edilir. Reaksiyon çapı mümkünse iki kere ölçülmeli, ortalaması alınmalı ve mutlaka milimetre cinsinden not edilmelidir (57).

Yüksek TB prevalansı olan ve BCG'nin aşı takviminde yer aldığı ülkemizde başka risk faktörü taşımayan aşısız çocuklarda 10 mm'nin, BCG aşısı bulunan çocuklarda ise 15 mm'nin üzerindeki TDT değerleri pozitif olarak kabul edilmektedir. Malnütrisyon, steroid kullanımı (>15 mg/gün), lenfoma gibi bağışıklığı baskılayan hastalık ve durumlarda ise 5 mm'nin üzeri pozitif olarak kabul edilir. Aktif TB hastalarında, özellikle TB menenjit ve miliyer TB ağır formlarda, hastalık esnasında sonuç yalancı negatif olup; tedaviden sonra pozitifleşebilir. Bağışıklığı baskılayan ilaç kullanımı, beslenme ve genel durumun kötü olması, son bir ayda önemli viral enfeksiyon geçirilmiş olması, canlı aşı da yalancı negatiflik; BCG aşısı ve atipik mikobakteri enfeksiyonları yalancı pozitiflik yapabilir. Tüberkülin deri testi, kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösterdiğinden; tanı koyucu olamaz ve tedavi sonrası TDT'nin negatifleşmesi beklenmez (20).

İnterferon Gama Salınım Testleri

M.bovis, BCG suşları ve birçok TB dışı mikobakterilerde bulunmayıp sadece *M. tuberculosis* genomunda yer alan RD1 gen segmentinin saptanması ve bu gen segmenti ürünlerine özgün immün yanıtların ölçülebiliyor olması, TB enfeksiyonunun saptanmasında yeni bir testin ortaya çıkmasını sağlamıştır. İnterferon gama salınım testi *M.tuberculosis* antijenlerine yanıt olarak ortaya çıkan interferon salınımını ölçerek basile karşı bağışıklık yanıtının olup olmadığını gösterir. Tüberkülin deri testi gibi IGST de latent enfeksiyonu gösterip hastalık tanısı koyduramaz ve testin negatif olması hastalığı dışlatmaz (20, 58).

Günümüzde ticari olarak klinik kullanımda olan IGST testleri T SPOT.TB test (T-SPOT; Oxford Immunotec, Abington, United Kingdom) ve QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT GIT; Cellestis/Qiagen, Carnegie, Australia)'dır. Her iki testte de ESAT-6 ve CFP-10 antijenleri kullanılırken, QFT GIT üçüncü bir antijen olan

(TB7.7)'yi de kullanmaktadır. Interferon gama salınım testi ile TDT tabloda karşılaştırılmıştır (59).

Tablo 2.7.Tüberkülin Deri Testi ve Interferon Gama Salınım Testlerinin Karşılaştırılması (59)

Özellikler	TDT	IGST
Kullanılan antijen	PPD	ESAT-6, CFP-10, TB 7.7
Uygulama	İntradermal enjeksiyon	Kan alımı
Latent enfeksiyon/hastalık ayırımı	Yok	Yok
BCG ile çapraz reaksiyon	Var	Yok
TB dışı mikobakterilerle çapraz reaksiyon	Var	Yalnızca bazı suşlarda
Uygulama ve değerlendirmede nesnellik	Kişiyeye bağımlı	Objektif <2 yaş kullanılmaz 2-4 yaş sınırlı veri
Maliyet	Düşük	Yüksek
Vizit sayısı	2	1
Sonuçlanma hızı	2-3 gün	1-2 gün
Laboratuvar alt yapısı	Gerekmez	Gerekir

Interferon gama salınım testleri ve TDT hasta temelinde, yaş, aşılama ve TB riski değerlendirilerek uygun durumlarda kullanılmalıdır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde IGST'nin tüberküloz tanı çalışmalarında TDT'nin yerini alması söz konusu olamaz (59).

Radyolojik Bulgular

Çocuklarda TB semptomlarının özgün olmaması ve mikrobiyolojik örnek elde etmenin zor olması gibi nedenlerle görüntüleme yöntemleri, özellikle akciğer radyografiler tanı koymada önemli bir yere sahiptir. Radyografilerin kolay ulaşılabilmesi, yaygın ve ucuz olması, hastanın klinik bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde tanı koymadan yardımcı olması görüntüleme yöntemleri arasında ilk tercih edilmesini sağlar (60).

Tüberküloz şüphesi olan tüm çocuklarda iki yönlü akciğer grafisi çekilmelidir. En sık radyolojik bulgu tek taraflı lenfadenopati ve aynı tarafta konsolidasyondur. Primer odağın yerleşimine göre hiler, paratrakeal veya subkarinal lenf bezlerinde büyüyebilir. Lenf nodlarının bronşı tam veya kısmi tıkanması sonucu lobar, segmental atelektazi ve havalanma artışı görülebilir. Bazı olgularda plevral efüzyon, abse veya miliyer görünüm saptanabilir. Miliyer tüberkülozda akciğerlerin tüm alanına eşit şekilde yayılmış mikronodüller tipiktir. Ergenlerde erişkin tipi akciğer TB bulguları olan kavitasyon ve üst zonlarda infiltrasyon görülebilir. Radyolojik düzelme olguların %40'ında 6 ayda; %30'unda bir yıl içerisinde olur. Ancak vakaların üçte birinde bronşektazi, fibrozis gibi radyolojik sekel kalır (3, 20). Klinik olarak TB düşünülen ancak radyografik bulgusu olmayan hastalarda parankim patolojisi ve lenf nodu değerlendirmede BT önemli katkılar sağlayabilir (60).

Tüberkülozun herhangi bir formuna eşlik eden nörolojik semptom ve bulgular varsa SSS'nin BT ve MRG ile değerlendirilmelidir. Baziller kalınlaşma, hidrosefali ve fokal iskemi en sık bulgulardır (37).

Mikrobiyolojik Yöntemler

Çocuklarda hastalık daha az sayıda basille olduğundan mikrobiyolojik yöntemlerin tanıya katkısı sınırlıdır. Mikrobiyolojik tanıda temel yöntemler, direk mikroskopi ve bakteriyolojik doğrulamadır.

Çocuklar balgamı tükürmek yerine yutmayı tercih ettiklerinden en iyi örnek alma yöntemi mide içeriğinin sabah aç karnına aspire edilmesidir. Örneklerin hastanede, art arda 3 gün, çocuk beslenmeden ve uyanmadan alındığı en iyi koşullarda akciğer TB olan çocukların %30-40'ında, bebeklerin %70'inde tüberküloz basili üretilir (61, 62).

Erişkin TB'ye benzer özellik gösteren ergenlerden uygun balgam örnekleri alınabilirken daha küçük çocuklarda balgam indüksiyonu ve nazofaringeal aspirat örnekleri kullanılabilir. Balgam çıkaramayan çocuklarda bir diğer örnek elde etme yolu da bronkoalveoler lavaj sıvısı olup; AMS'ye üstünlüğü gösterilememiştir.

Aside-alkole dirençli boyamada karbolfüksin yöntemi ve florokrom yöntemi kullanılır. Primer hastalığı olan çocuklarda basil sayısı çok düşük olduğundan direk yayma preparatları nadiren pozitifdir (%5).Tüberkülozun laboratuvar tanısında altın standart olarak kabul edilen yöntem, kültür yöntemidir. TB şüphesi olan çocuklarda kültür, tanıyı doğrulamasının yanında basilin duyarlılık sonuçlarını vererek tedaviyi şekillendirir. Kaynak olgunun kültür pozitifliği varsa ve duyarlılığı biliniyorsa çocuktan kültür için örnek almaya gerek yoktur (3, 20, 61). Tüberküloz basili 18-24 saatte bölünerek kültürlerde çok yavaş ürer. Löwenstein-Jensen ve Middlebrook gibi klasik kültür yöntemlerinde üreme 4-6 hafta haftada olurken; BACTEC gibi radyometrik ve kalorimetrik sistemler ile Middlebrook 7H12 gibi sıvı besiyerlerindeyse 1-3 haftada sonuç alınır. Tür tayini ve ilaç duyarlılık çalışmalarında kültür pozitifse nükleik asit hibridizasyon ve yüksek performanslı kromatografi yöntemi kullanılır.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) nükleik asit amipifikasyon testlerinin ana formudur. Tanıda yararlı olmasına rağmen çocuklarda şüpheli TB değerlendirmesinde sınırlı bir yere sahiptir. Yeni geliştirilen Genexpert MTB/RIF ise duyarlılık paternini çok kısa sürede değerlendirebilir. Dünya Sağlık Örgütü, ilaca dirençli TB şüphesi olan veya HIV ilişkili TB'lerde Genexpert MTB/RIF kullanımını başlangıç testi olarak önermektedir (61, 63).

Çocuklarda rutin TB taramasında antijen ve antikor taramasını kapsayan serolojik testlerin yeri yoktur (55).

Klinik Skolama Sistemleri

Çocuklarda tanının oldukça zor olması nedeniyle değişik klinik skolama sistemleri bulunmuştur. Hastanın klinik bulgu ve semptomları, erişkin teması bilgisi üzerine kurulmuş olan bu skolama sistemleri düşük özgüllük ve duyarlılık nedeniyle rutin kullanılmaz (37).

Enzim Saptanmasına Yönelik Biyokimyasal Yöntemler

Adenozin deaminaz (ADA), pürin katabolizmasında görev alan bir enzimdir. T lenfositlerin olgunlaşması, çoğalması ve farklılaşmasında görev aldığından hücrel immünitinin dolaylı bir belirteci olarak kabul edilir. Tüberkülozlu hastaların plevral sıvılarında, beyin omurilik sıvısında, plazmasında ve serumunda ADA aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (64).

2.5.6. Tüberküloz Bildirimi

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan rehber gereğince birinci basamakta tüberkülozdan kuşkulanan her hasta tanı için uzman hekime sevk edilmeli; TB tanısı konan her hastanın bildirimi, aynı gün, o ilin sağlık müdürlüğüne yapılmalıdır. Bulaşıcı hastalıklar bildirim formu eksiksiz doldurulmalıdır (20).

2.5.7. Tüberküloz Tedavisi

Çocukluk çağı tüberkülozunda tedavi yaklaşımlarını belirlerken erişkin TB ile olan farklılıkları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle küçük çocuklarda tüberküloz çok hızlı diseminasyon olabileceği ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabileceğinden TB tanısı konulduktan sonra hızla tedaviye başlanması büyük önem taşımaktadır. Basil sayısının az olması nedeni ile sekonder direnç geliştirme riski düşüktür ve erişkinlere göre daha az sayıda ilaç tedavide yeterlidir. Çocuklar ilaçları erişkinlere göre daha iyi tolere ederler ve ilaç yan etkisi çok daha az görülür (20, 65).

Çocuklarda özel ilaç formülasyonlarının olmaması, ilaçların tatlarının kötü olması, gastrointestinal sistem yan etkilerinin fazla olması tedavide güçlük yaratmaktadır. Tedavideki bir diğer önemli zorluk da uyum problemdir. Tedaviye uyumu arttırmak için hasta odaklı yaklaşımlar içeren doğrudan gözetim altında tedavi (DGT) önerilmektedir (20, 63).

Tüberküloz tedavisinde ana amaç; hastanın iyileşmesini sağlamak, TB veya geç etkilerine bağlı ölümleri azaltmak, relaps oluşumunu engellemek, tedavi sırasında direnç gelişiminin önüne geçmek, hastalığın başkalarına yayılımını engellemek ve tüm bunları en az toksik etkiyle gerçekleştirmektir (55).

Çocuklarda tüberküloz tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 2.8'de yer almaktadır.

Tablo 2.8. Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları (18)

İlaç	Günlük doz	Maksimum doz
İzoniiazid	10-15 mg/kg	300 mg (tek doz)
Rifampisin	10-15 mg/kg	600 mg (tek doz)
Pirazinamid	20-40 mg/kg	2 gr (tek doz)
Etambutol	15-25 mg/kg	1,5 gr (tek doz)
Streptomisin Amikasin Kanamisin Kaproemisin	12-18 mg/kg	1 gr (tek doz)
Etiyonamid Protiyonamid	15-25 mg/kg	1,5 gr (tek doz)
Sikloserin	10-20 mg/kg	1 gr (tek doz)
Ofloksasin	15-20 mg /kg	1 gr (iki dozda)
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg	750 mg (tek doz)
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg	400 mg (tek doz)
Paraaminosalisilik asit	150 mg/kg	12 gr (iki dozda)

İlk Seçenek İlaçlar

İzoniiazid (INH): Çocuklarda TB tedavisinin temel ilacıdır. Basilin hücre duvarı yapısında bulunan mikolik asit sentezini inhibe eden bakterisidal etkili sentetik bir antibiyotiktir. Tüm vücut dokularına ve sıvılarına kolaylıkla geçer. Oral yararlanımı iyidir. En önemli yan etkisi olan hepatotoksite iki şekilde gelişebilir: hafif INH hepatotoksitesisi ve INH hepatiti. Hastaların INH tedavisine başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri normal aralıktaysa; serum transaminaz düzeyleri normal değerlerin 5 kat üzeri ya da klinik bulgusu olan hastalarda 3 kat ve üzerine çıkarsa INH tedavisinin kesilmesi gerekmektedir (65). Bir diğer önemli yan etki piridoksin kullanımını engellemesi nedeniyle görülen periferik nöropatidir. Malnütrisyonu olan hastalar, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, epilepsisi olanlar, gebe veya emziren ergenler hariç rutin piridoksin desteği verilmez (20). Nadiren hipersensitivite ve SSS toksisitesine neden olabilir (37).

Rifampisin (RIF): İlk seçenek ilaçlardan olan rifampisin yarı sentetik bir RNA sentez inhibitörüdür. Bakterisidal etkisinin yanı sıra semidormant bakteriler üzerindeki etkisi nedeniyle sterilize edici etkisi en güçlü anti-TB ilaçtır. Oral alımın ardından hızla vücut sıvılarına yayılır. Yan etkileri idrar, ter, gözyaşı gibi vücut sıvılarının turuncu

renge boyama; gastrointestinal yakınmalar (karın ağrısı, bulantı, kusma); hepatotoksisite, grip benzeri tablo ve çeşitli immünolojik reaksiyonlardır (66).

Pirazinamid (PZA): Nikotinamidin sentetik bir analogudur. Özellikle asit ortamlarda etkilidir. Etki şekli bilinmemektedir. Bakteriyostatik etkili olduğu kabul edilir. Hızlı direnç geliştirebileceğinden tek başına kullanılmamalıdır. Gastrointestinal intolerans, aşırı duyarlılık reaksiyonu, hiperürisemi, hepatotoksisite, artrit yan etkileri arasındadır (20, 65).

Etambutol (EMB): Etki mekanizması çok iyi bilinmemekte; basilin hücre duvarında bulunan arabinozil transferaz enzimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Bakteriyosidal etkilidir. Doza bağlı optik nörit, bir ya da iki gözde görme keskinliği ve renkli görmede bozulmaya yol açabilir. Bu nedenle önceki yıllarda 6 yaş altında kullanımıyla ilgili çekinceler olmasına rağmen 15-20 mg/kg dozda kullanıldığında bu etkisinin çok düşük olduğu anlaşılmıştır. Aileler ilaç yan etkileri hakkında bilgilendirilmeli; bilgilendirilmiş onam formu alınmasından sonra tedaviye başlanmalı; hasta bu açıdan yakın takip edilmelidir. Kırmızı yeşil renk ayrımı değerlendirilmesi toksisitenin erken dönemde yakalanmasını sağlar. Diğer yan etkiler arasında hipersensivite reaksiyonları, periferik nörit, artralji yer alır (20, 55, 65).

Streptomisin (SM): Aminoglikozid yapıda bir antibiyotik olan streptomisin, bakterinin 30S ribozomuna bağlanıp protein sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. İntravenöz ya da intramusküler yolla verilmelidir. Enjeksiyonu ağrılıdır; enjeksiyon yerinde kızarıklık, şişlik, steril abse olabilir. İnflame meninkslere geçişi iyidir. En önemli kullanım yeri INH direnci şüphesi olan menenjit ya da dissemine hastalıktır. En önemli yan etki çınlama, ataksi, şeklinde bulgu veren vestibüler disfonksiyondur. Ototoksisiteden daha az sıklıkla nefrotoksisite, hemolitik anemi ve trombositopeni de görülebilir (20, 37).

Koruyucu Tedavi

Koruyucu tedavi, bulaştırıcı hasta teması ya da latent TB enfeksiyonu olan çocuklara verilen tedavidir. Sağlık Bakanlığı tarafından koruyucu tedavi verilmesi önerilen hasta grupları aşağıda yer almaktadır.

- Bulaştırıcı tüberkülozlu hasta ile yakın teması olan çocuklar (TDT sonucuna bakılmaksızın)
- Tüberküloz hastalığı olmayan TDT pozitif 15 yaş altı çocuklar (latent TB)
 - BCG aşısızlarda 10 mm ve üzeri, BCG aşıllılarda 15 mm ve üzeri, bağışıklığı baskılayan hastalığı olan ya da bağışıklığı baskılayan tedavi alanlarda 5 mm ve üzeri
- Tüberkülozlu anneden doğan bebekler.
- TDT konversiyonu (arada BCG yapılmamış olmak kaydıyla son iki yıl içerisinde TDT en az 6 mm artan ve pozitifleşenler).

Sağlık Bakanlığı teması olan 15 yaş altı tüm çocuklara koruyucu tedavi önerirken; DSÖ ise daha yakın tarihi bir rehberinde teması olan 5 yaş altı tüm çocuklar ve HIV enfekte biriyle yaşayan çocuklara yaştan bağımsız olarak koruyucu tedavi verilmesini önermektedir (20, 55).

Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan, o kişi TB hastalığı açısından değerlendirilmeli; öykü, fizik muayene ve akciğer grafisinde TB lehine bulgu varsa bakteriyolojik inceleme yapılmalıdır. Korucu tedavi alan bir bireyşn gerçekte hasta olması halinde tedavi olmayacağı gibi ilaç direnci gelişme olasılığı artacaktır (67).

Koruyucu tedavide izoniyazid (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde en az 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Kaynak olgu izoniyazid dirençli ise rifampisin 4 ay süreyle (günlük 10mg/kg, maksimum 600mg) verilir. Koruyucu tedavinin etkinliği %60-90'dur ve etkisinin 19 yıla dek sürdüğü gösterilmiştir (20, 55).

Koruyucu tedavi alan hastalar izlemde ilaç yan etkileri ve TB bulguları açısından yakın takip edilmeli; oldukça düşük olan tedaviye uyumun arttırılması için koşullar uygunsa tedavi direk gözlem altında verilmelidir (20, 67).

Hastalık Tedavisi

Anti-TB tedavinin 2 evresi bulunmaktadır: Birinci evre yoğun (hücum) tedavisi dönemi ve ikinci evre sürdürüm (devam) dönemi. Yoğun olan birinci evrede üç ya da

dört ilaç kullanılmakta; basillerin çoğunluğunun öldürülmesi ve ilaç direncinin engellenmesi hedeflemektedir. Daha az ilaç kullanılan devam evresindeyse dormant basillerin de öldürülerek eradikasyon sağlanması amaçlanmaktadır (63).

Tedavide birçok ilacın kullanılacak olması ve uzun bir tedavi olması TB hastalığının tedavisindeki başlıca uyumsuzluk ve dolayısıyla başarısızlık nedenidir. Bu nedenle ülkemizde de doğrudan gözetim altında (DGT) tedavi yöntemi uygulanmakta, bir gözetmenin denetiminde hastaların ilaçlarını almaları sağlanmaktadır. Böylece relaps oranları azalmakta, direnç gelişiminin önüne geçilmektedir (65).

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı ve DSÖ önerisine göre eğer hasta INH direncinin düşük olduğu bir bölgede yaşıyorsa, ilaç direnç riski yoksa, yayma negatif pulmoner TB hastası ise ya da çok ciddi seyretmeyen ekstrapulmoner TB hastası ise ilk 2 ay INH+RIF+PZA 3'lü kombinasyon tedavisi sonrası 4 ay süreyle INH+RIF verilmesi önerilmektedir (20, 65). Tablo 2.9'da Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen tedavi rejimleri yer almaktadır.

Tablo 2.9. Çocuklarda Yeni Olguda Akciğer ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tedavi Rejimleri (20).

Tutulmuş Yeri	Başlangıç tedavisi	İdame Tedavisi
Akciğer TB TB Lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı TB	2 ay HRZ*	4 ay HR
Kaviteli-yaygın akciğer TB ARB pozitif akciğer TB	2 ay HRZE	4 ay HR
Miliyer TB Konjenital-Neonatal TB Bağışıklığı baskılanmışlarda TB	2 ay HRZE	7-10 ay HR
Eklem –Kemik TB Menenjit TB	2 ay HRZE	10 ay HR

*INH direnci yüksek veya HIV endemik bölgelerde başlangıç tedavisi 4'lü önerilmektedir.
H:İzoniiazid, R:Rifampisin, Z:Pirazinamid, E:Etambutol

Santral sinir sistemi TB'de uygun ve yeterli tedaviye rağmen bir süre sonra süre sonra klinik kötüleşme gözlemlenebilen paradoksal yanıt görülebilir. Bu duruma INH gibi bakterisidal ilaçların etkisi sonucu ortaya çıkan basil içeriklerine konağın verdiği bağışıklık yanıtının neden olduğu düşünülmektedir. Bir diğer hipotezse tedavinin başlamasıyla kan beyin bariyerinin tamir olması sebebiyle anti-TB ilaçların SSS'ye

geçişinin kısıtlanmasıdır. Bu fenomen tedavi kararını zorlaştırmakta; direnç nedeniyle olan tedavi başarısızlığıyla karıştırılmaktadır (68).

İlaça Direnç Durumunda Tedavi

Çocuklarda en sık görülen direnç şekli, dirençli bir mikroorganizmayla enfekte olma sonucu görülen primer dirençtir. İlaça dirençli olguda en az bir TB ilacına direnç; çoklu ilaca dirençte hem izoniyazide hem rifampisine direnç; yaygın ilaç direncinde ise izoniyazid ve rifampisine ek olarak, bir kinolona ve bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç görülür (69).

Bilinen dirençli tüberkülozlu bir erişkinle veya olası dirençli tüberkülozlu bir erişkinle (tekrarlayan tedaviler verilmiş olan, tedavi başarısızlığı olan, TB nedeniyle kaybedilen), birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen, rekürrens olan çocuklarda ilaca dirençli TB'den kuşkulandırılmalıdır (55). Bu çocuklar, üçüncü basamak hastanelerde gözlem altında tedavi edilmeli, dirençli TB tedavisi yapan merkezlere konsülte edilmelidir (20).

Tedavide Kortikosteroid Kullanımı

Tüberkülozda bazı akciğer dışı TB olguları ve akciğer TB'nin komplike olduğu bazı durumlarda anti-TB tedaviye ek olarak kortikosteroid tedavisi önerilmektedir:

- Perikardiyal TB
- Plevral TB (Dispne yaratan fazla efüzyon varlığında)
- TB menenjit
- Miliyer TB (Güçlü kanıtlar olmamasına rağmen solunum yetmezliği tedavisinde kullanılabilir)
- Akciğer TB (Lenf nodu obstrüksiyonu, endobronşiyal hastalık, yaygın pulmoner hastalık)
- Genitoüriner TB (Yeterli kanıt olmamasına rağmen üreter stenozu olması halinde kullanılabilir.)
- Paradoksik reaksiyon
- TB ilaçlarına hipersensivite gelişmesi halinde

Etkin bir antitüberküloz tedavi altında olmadan hiçbir zaman steroid tedavisi verilmemelidir. Genellikle 2 mg/kg/gün; ağır durumlarda 4 mg/kg/gün prednizon 4 hafta verilir, doz yavaş yavaş azaltılarak tedavi 1-2 haftada kesilir (20, 37, 70).

2.5.8. Tüberkülozdan Korunma

Çocuklarda bulaş kaynağı genellikle erişkinler olduğu için bir çocuğu korumanın en iyi yolu çevresinde aktif TB olan bir erişkin olmadığından emin olmaktır. Çocuklarla sürekli temas halinde bulunan meslek gruplarının (okul personeli, bebek bakıcıları, öğretmenler, sağlık personeli gibi) işe alınmadan önce ve devam eden vaka bulma çalışmalarıyla TB yönünden değerlendirilmesi gereklidir. Korumada diğer önemli basamaklar ise enfekte olmuş ama hastalık belirtisi olmayan bireylerin veya TB riski olan çocukların koruma tedavisi alması ve hasta olmayan çocukların aşılansdır (37, 71).

BCG Aşılması

Albert Calmette ve Camille Guerin'in soyadlarının baş harflerinden adını alan Bacillus Calmette Guerin (BCG) aşısı 1920'li yıllarda bovin (sığıır) tipi TB basillerinin sadece safralı ve gliserinli patates üzerinde 230 kez kültürden kültüre aktarılmasıyla 13 yıl gibi bir süre sonunda üretilmiştir. Virulansı azaltılmış bu aşının uygulanmasıyla hastalığa benzer bağışıklık yanıtı oluşur. Dışarıdan virülan basil alınması halinde BCG, kanla ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engelleyerek basilleri akciğerde sınırlandırır (20, 72).

BCG'nin etkinliği; bir toplumda BCG aşısının uygulanmasından sonra, aşılanmış kişilerde hastalık yüzdesinde azalma olarak ifade edilir. BCG'nin kan ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engelleyerek çocuklarda miliyer ve meningeal TB gibi ağır TB hastalığını önlemede başarılı olduğu gösterilmiştir (73). Çalışmalarda BCG'nin koruyuculuğu %0-80 arasında değişiklik göstermektedir. Kullanılan aşılardan çalışma yöntemleri, suşları, hastalığın doğal seyri ve çalışılan bölgelerdeki farklı atipik mikobakterilerin varlığının koruyuculuk oranlarını etkilediği düşünülmektedir (74). Ülkemizdeyse BCG'nin koruyuculuğu, erişkinlerde %72,7 iken 0-6 yaş grubunda %85 bulunmuştur (20).

Dünya Sağlık Örgütü, BCG aşısının doğumda veya doğumdan kısa süre sonra yapılmasını önermektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı çerçevesinde doğumdan 2 ay sonra BCG aşısı yapılması önerilir. Üç aydan büyük çocuklara TDT sonucuna göre aşı yapılırken, 6 yaşından büyüklere aşı önerilmez. Dünya Sağlık Örgütü bulgu veren HIV enfeksiyonunu aşı uygulaması için tek gerçek kontrendikasyon olarak kabul etmektedir. Bununla beraber pek çok ülkede aşağıdaki durumlarda aşı uygulaması önerilmez:

- Doğumsal immün yetmezlikler
- Semptomatik HIV enfeksiyonu
- Lenfoma, lösemi, Hodgkin hastalığı ve retiküloendotelyal sistemin diğer tümörleri
- Kortikosteroidler veya diğer bağışıklığı baskılayan ilaçlar veya radyoterapi alanlar
- Yüksek ateş
- Gebelik
- Yaygın deri enfeksiyonu ve yanıklar
- Tüberkülin deri testi pozitif olanlar (20, 71).

BCG aşısı ışığa, ısıya ve donmaya karşı çok dayanıksızdır. Özel koşullarda saklanmalı; kendi sulandırıcısıyla hazırlandıktan sonra 6 saat içerisinde uygulanmalıdır. Bebeklerde 0,05 ml, çocuklarda 0,1 ml 25, 26 G iğneler ile genellikle üst kol deltoid bölgesine intradermal olarak uygulanması önerilir. Enjeksiyondan sonra ciltte 5-6 mm'lik bir papül oluşur. Aşı sonrası aşı uygulanan yerde genellikle 3-4 hafta sonra oluşan nodül, 6. Haftada akar; kabuk tutarak iyileşir. Kabuğun düşmesiyle oluşan skar dokusu hayat boyu kalır. Aşılanmış çocukların skar oluşmasına bile yeniden aşılması gerekli değildir (20).

Aşı bağışıklığı tam olan hastalarda oldukça güvenlidir. Aşıdan sonra görülen yan etkiler aşının dozu, aşılama yeri ve derinliği, aşılanan kişinin yaşı ve bağışıklık sistemiyle ilgilidir. En sık görülen yan etki aşı yerinde ülserasyon ya da servikal ve/veya aksiller lenfadenopatidir ve sistemik tedavi gerektirmez. Bağışıklık yetmezliği olan bireylerde BCG'ye bağlı yaygın hastalık görülebileceğinden lenfadenopatiler takip edilmelidir

Erken aşı reaksiyonu ise aşılama sonrası 1-3 gün içerisinde gelişir. Koch fenomeni olarak da adlandırılan bu durum daha önce basille enfekte olunduğunun göstergesidir. Aşı yerinde kızarıklık ve akıntı görülebilir.

Aşıya bağlı osteomyelit nadir olup bağışıklık yetmezliklerinde görülebilir. Aşı yerinde keloid oluşumu ve lupus vulgaris diğer nadir yan etkilerdendir (20, 37, 72).

Geliştirilmekte Olan Yeni Tüberküloz Aşıları

Tüberküloz hastalığını engellemenin yanı sıra basilin bulaşını önleyebilecek güçlü bir aşı geliştirilmesi, hastalığın eradikasyonunu sağlayabilecek en etkili yöntem olacaktır. İdeal TB aşısı bulaşı önleme ve etkili olmasının yanı sıra kolay ulaşılabilir, ucuz ve bağışıklığı yeterli olmayan hasta grubunda da güvenli olmalı; korunması ve uygulaması ileri teknoloji gerektirmemelidir. Koruyucu aşılarla primer enfeksiyonun önlenmesinin yanı sıra temas sonrası uygulanan aşılarla hastalığı ve latent enfeksiyonun reaktivasyonu önlemek; tedavi edici TB aşılarla anti-TB tedavinin etkinliğini arttırıp tedavi süresini kısaltmak da TB kontrolü için oldukça önemlidir.

Geliştirilmekte olan aşı teknolojileri arasında DNA aşıları, subunit aşılar, canlı zayıflatılmış aşılar, canlı rekombinan aşılar bulunmaktadır; güncel olarak 13 farklı aşının çalışmaları devam etmektedir. Bu aşılarından üçü faz 3 aşamasına gelebilmiştir (72, 75).

Subunit aşıların yapısında bir veya daha fazla koruyucu olduğu düşünülen antijen bulunmakla beraber koruyuculuğun artması için canlı viral vektörler veya adjuvanlar kullanılmaktadır. Bu tip aşılar genellikle BCG aşılamasından sonra yapılarak BCG'nin etkinlik süresini uzatmak ve etkisini güçlendirmeyi hedeflemektedir. Antijen spesifik T lenfosit yanıtını güçlendirmek amacıyla *heterolog prime-boost* stratejisi ile geliştirilen ümit verici *MVA85A* modifiye Ankara aşı virüsünün faz IIb etkinlik çalışmasında yeterli koruyuculuk göstermediği anlaşılmıştır (76). Canlı tüberküloz aşılarından rekombinan aşı özelliği gösteren *VPM1002*, BCG aşısının immünolojik özellikleri değiştirilerek elde edilmiştir. Üreaz kodlayan genin listeriolizin kodlayan genle değiştirilmesi fagozomun asidifikasyonu hızlandırılarak apoptozu kolaylaştırır. Bu aşının prelinik çalışmalarda etkili ve güvenliği olduğu gösterilmiş olup faz 2- 3 aşamasında klinik çalışmaları devam etmektedir (77).

Antitüberküloz tedavinin etkinliğini arttırarak tedavi süresini kısaltan ve latent enfeksiyonun kontrolünü sağlayan *RUTI* tedavi edici aşılar örneklerdir. Detoksifiye

edilerek lipozom içerisine hapsedilmiş TB basil parçaları içermekte olan bu aşının hayvan çalışmalarında T hücre yanıtı üzerine etki göstererek basil sayısında azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu aşının çalışmaları Faz 2 aşamasında devam etmektedir (78). İnaktif tam hücre aşısı *Mycobacterium vaccae* Faz 3 aşamasında olup çocukken BCG aşısı yapılmış HIV enfekte erişkinlerde tüberküloza karşı belirgin koruma sağladığı gösterilmiştir (79).

Sonuç olarak tüberküloz kontrolü için acil bir gereksinim olan aşı geliştirilmesi için çalışmalar heyecan verici bir şekilde devam etmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında 1 Ocak 2005- 31 Aralık 2015 tarihleri arasında klinik, radyolojik, mikrobiyolojik veriler doğrultusunda tüberküloz tanısı alan veya tüberküloz tanısıyla tedavi alıp izlenmekte olan 0-18 yaş arasındaki hastaları kapsamaktadır. ARB pozitif olan ve/veya Löwenstein-Jensen besiyerinde *M. tuberculosis* üretilen hastalar kesin TB; kültür ve ARB negatif olan, ancak iki haftadan uzun süren nonspesifik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen öksürük, TDT pozitifliği, tüberkülozlu erişkinle temas öyküsü veya TB düşündürülen radyolojik bulgular kriterlerinden en az ikisi bulunan hastalar olası TB tanılı kabul edilmiştir.

3.1. Çalışma Verileri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların geriye dönük olarak tüberküloz tanısındaki demografik özellikleri, risk faktörleri, klinik bulguları, fizik muayeneleri, BCG aşı durumları, TDT pozitiflikleri, quantiferon testi pozitiflikleri, mikrobiyolojik kanıt elde edilme oranları, radyolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Tanıda ve takipteki ilaç duyarlılıkları gözden geçirilmiş; tedavi süre ve rejimleri incelenip izlemde ortaya çıkmış olan ilaç yan etkileri ve nihai durumları değerlendirilmiştir. Hastalar aşılama durumuna, tutulum yerine, mikrobiyolojik kanıt olup olmamasına göre gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir.

3.2. Laboratuvar Yöntemleri

Tüberkülin deri testi için hastanemizde Tween 80 ile stabilize edilmiş 5 Tüberkülin ünitelik PPD solüsyonları kullanılmaktadır. Aşısız çocuklarda 10 mm'nin; BCG aşısı bulunan çocuklarda 15 mm'nin; malnütrisyon, steroid kullanımı (>15 mg/gün), lenfoma gibi bağışıklığı baskılayan hastalık ve durumlarda ise 5 mm'nin üzerindeki TDT değerleri pozitif olarak kabul edilmiştir. Akciğer tutulumu olan hastalarda balgam verebilenlerden balgam, veremeyenlerden ve küçük yaşta olanlardan sekiz-on saatlik açlıktan sonra mideden boşaltan hareketler başlamadan önce, sabah erken saatte üç gün üst üste AMS alınmıştır. Örneklerden direk basil (ARB) aranması, PCR (Real time PCR tekniği), kan kültür vasatına (Bactec) ekilerek

kültür incelemesi yapılmıştır. Lenf nodu tüberkülozunda biyopsi materyali, TB menenjitte BOS, artritte ponksiyon materyali, abdominal TB'de parasentez materyali, TB perikarditte perikard sıvısı mikrobiyolojik olarak değerlendirilmiştir.

3.3. Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik bulguların değerlendirilmesinde Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bölümünün raporları ve dosya notları esas olarak alınmıştır.

3.4. Araştırmanın Tipi

Retrospektif, tanımlayıcı araştırma projesi.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 21 paket programı ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, en küçük değer, en büyük değer ve çeyrekler arası aralık ile gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher Exact Testi ile analiz yapılmıştır. Post-hoc analizlerde Bonferroni-Holm düzeltmesi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı 0,05 olarak belirlenmiştir.

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.03.2017 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir (Karar no: GO17/215-19).

4. BULGULAR

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında 1 Ocak 2005- 31 Aralık 2015 tarihleri arasında yeni tüberküloz tanısı alan veya tüberküloz tanısıyla tedavi alıp izlenmekte olan 93 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 67'sinin (%72) hastanemizde tanı aldığı, başka merkezlerde tanı alan 26 (%28) hastanın ise ileri değerlendirme ve tedavi planı yapılması amacıyla takibimize girdiği görülmüştür.

4.1. Sosyo-Demografik Özellikler

Çalışmaya katılan hastaların yaş dağılımları ile ilgili özellikler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Yaş Dağılımları

Özellik	Ortalama	Standart Sapma	Min.	Maks.	%95 GA
Yaş (Ay olarak)	93,8	60,5	3	206	81,4 – 106,3

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları en küçük 3, en büyük 206 ay arasında değişmektedir. Hastaların yaş ortalaması $93,8 \pm 60,5$ ay olarak bulunmuştur.

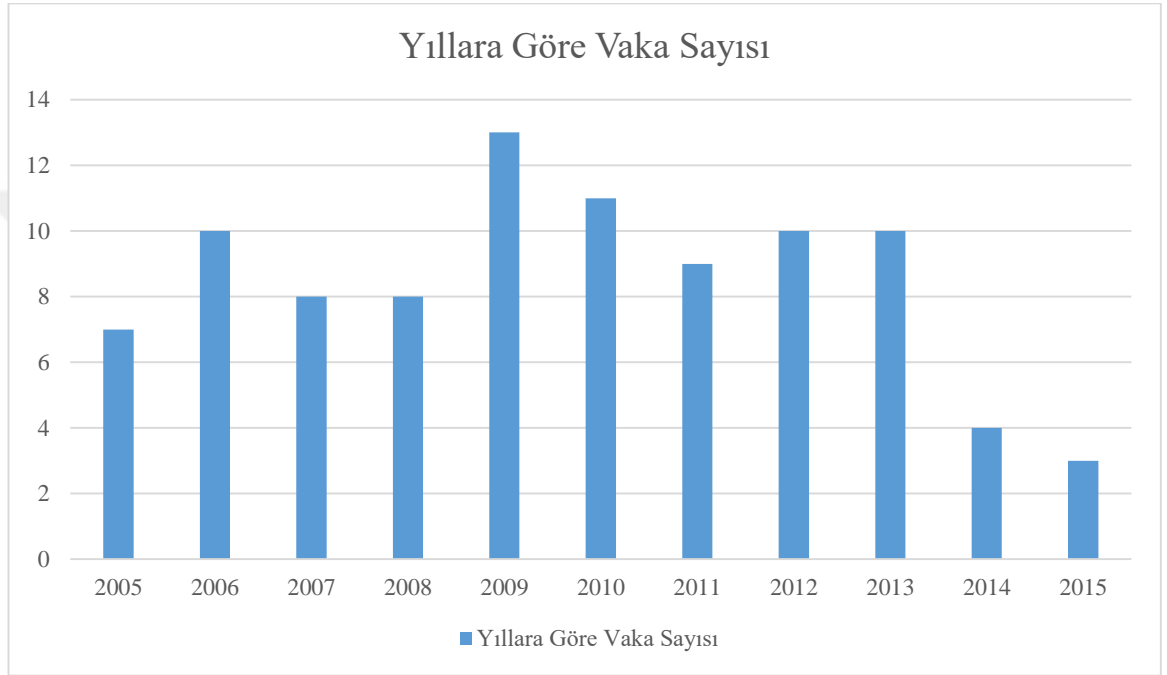
Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılım özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

Özellik	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	50	53,8
Kız	43	46,2
Yaş Grubu		
2 yaş altı	18	19,4
2 – 5 yaş	19	20,4
6 – 9 yaş	19	20,4
10 – 13 yaş	23	24,7
14 yaş ve üzeri	14	15,1
Toplam:	93	100

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 50'si erkek (%53,8), 43'ü kız (%46,2) cinsiyettedir. Hastaların %24,7 ile en çok 10 – 13 yaş aralığında olduğu görülmüştür. Yaş grubu dağılımı incelendiğinde hastaların %60,2'sinin 9 yaş ve altında olduğu görülmektedir.

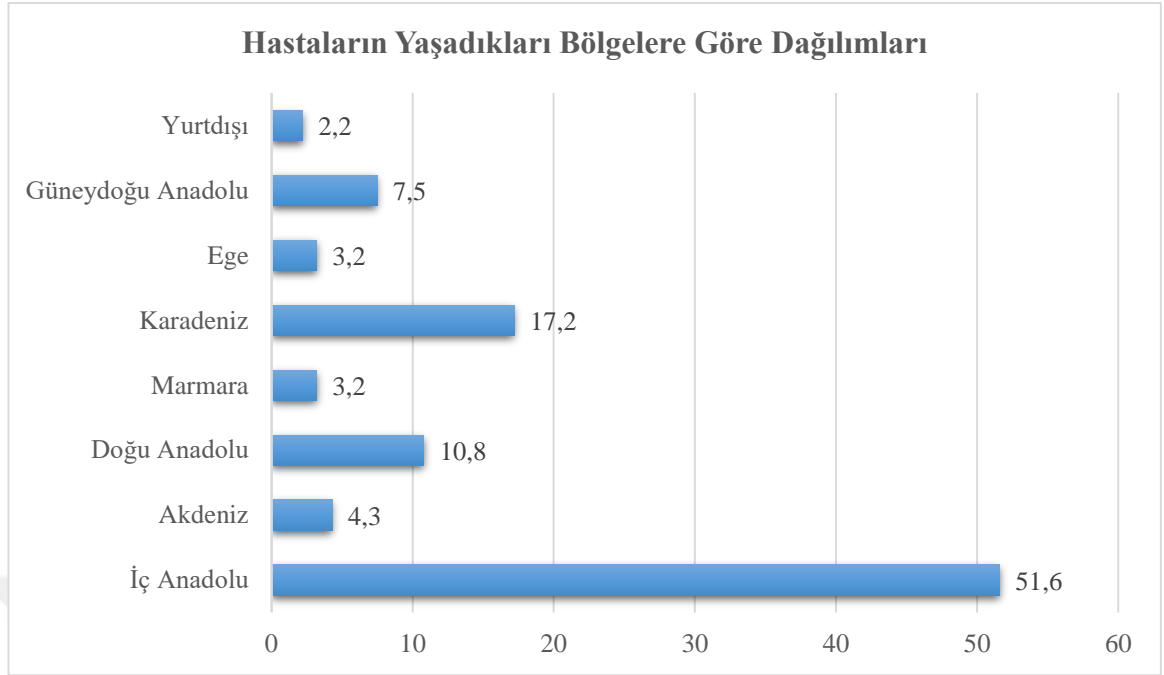
Tüberküloz tanı hastaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımları Şekil 4.1'de özetlenmiştir.



Şekil 4.1. Yıllara Göre Vaka Sayısı Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların %92,5'inin 2005-2013 yılları arasında tanı aldığı görülmüştür.

Hastaların yaşadıkları bölgelere göre dağılımları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hastaların Yaşadıkları Bölgelere Göre Dağılımları

Tüberküloz tanısı alan 93 hastanın 43'ü (%51,6) İç Anadolu Bölgesi'nde yaşıyorken, 16 hasta (%17,2) Karadeniz Bölgesinde yaşıyordu. En az pay sahibi olan yurtdışında yaşayan hasta sayısı ise sadece 2 idi (%2,2).

4.2. Tüberküloz ile İlgili Özellikler

Tüberküloz tanıli hastaların BCG aşılı olma durumları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların BCG Aşılı Olma Durumları

BCG aşılı olma durumu	Sayı	Yüzde (%)
BCG aşısı var	57	91,9
BCG aşısı yok	5	8,1
Toplam:	62*	100

* Eksik veri bulunmaktadır.

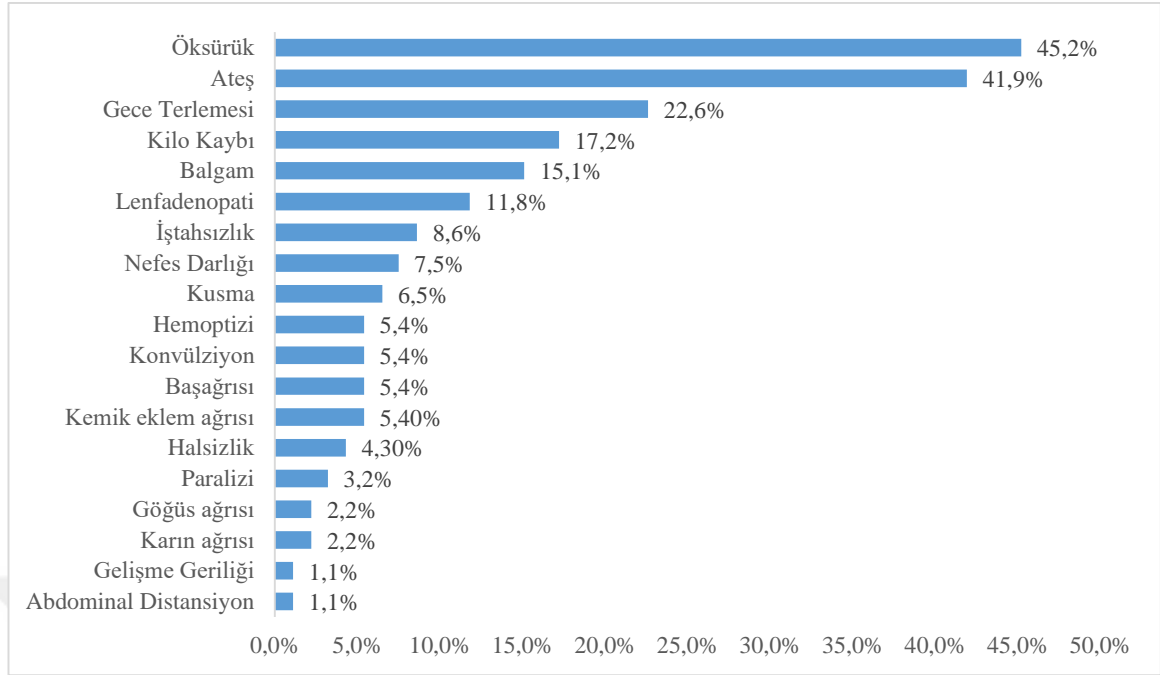
Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 62'sinin (%66,7) BCG aşısı ile ilgili verileri mevcuttu. Bu 62 hastanın 57'sinin (%91,9) BCG aşısı yaptırmış olduğu, 5'inin (%8,1) aşısının olmadığı görülmüştür.

Çalışma grubunun tanı anında mevcut olan risk faktörlerine bakıldığında; 93 hastanın 27'sinin (%29) tüberküloz hastası olan erişkin ile teması olduğu, 13'ünün (%14) immün yetmezliği olduğu, 2'sinin (%2,2) malnutrisyonu olduğu ve 1'inin (%1,1) D vitamini düzeyinin düşük olduğu görülmüştür. İmmün yetmezlikli vakaların 9'u (%9,7) tanılı primer immün yetmezlik olup; 2 vakanın tanısı henüz kesinleşmemiştir. Bir hastanın (%1,1) da tanı anında Langerhans hücreli histiyositoz tanısıyla aldığı kemoterapiye bağlı sekonder immün yetmezliği olduğu görülmüştür. Tablo 4.4'te primer immün yetmezliklerin tanılarına göre dağılımı yer almaktadır.

Tablo 4.4. Primer İmmün Yetmezliklerin Dağılımı

Primer immün yetmezlik	Sayı	Yüzde (%)
SCID	3	33,3
Ig A eksikliği	2	22,2
CVID	1	11,1
Kronik granümatöz hastalık	2	22,2
IL 12 reseptör defekti	1	11,1
Toplam:	9	100

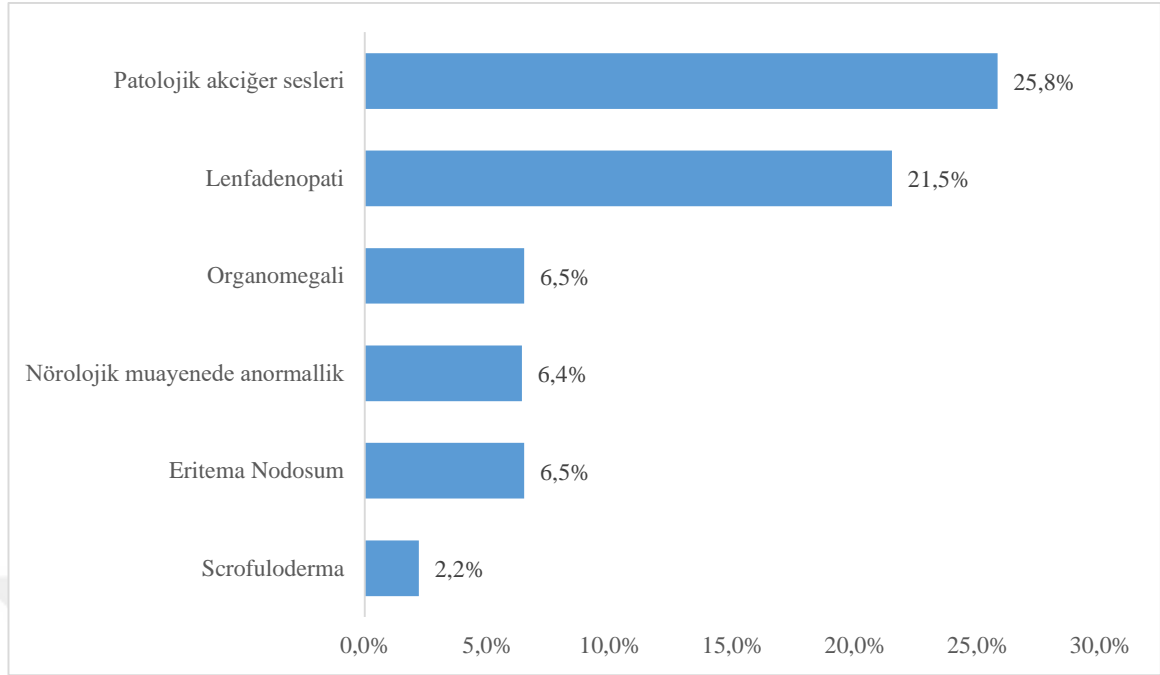
Tüberküloz tanılı hastaların tanı anında mevcut olan klinik bulgularının dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Hastaların Tanı Anında Mevcut Olan Klinik Bulgularının Dağılımı

Çalışma grubundaki 93 hastanın 42'sinde (%45,2) tanı anında mevcut olan ve buna bağlı olarak en sık görülen klinik bulgu öksürüktü. İkinci en sık bulgu 39 hastada (%41,9) görülen ateş, üçüncü ise 21 hastada (%22,6) görülen gece terlemesi idi. Tanı anında mevcut olan bulgulardan en az görülenlerin ise 1'er hastada (%1,1) görülen gelişme geriliği ve abdominal distansiyon olduğu görüldü.

Hastaların tanı anında mevcut olan fizik muayene bulguları Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Hastaların Tanı Anında Mevcut Olan Patolojik Fizik Muayene Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 20'si (%21,5) tanı anında normal fizik muayene bulgularına sahipti. Fizik muayenede 24 hastanın (%25,8) akciğerinde patolojik dinleme bulgusu mevcutken, 20 hastada (%19,4) lenfadenopati (13 hasta TB lenfadenit tanılı), 6 hastada (%6,5) organomegali, 2 hastada (%2,2) scrofuloderma, 1 hastada (%1,1) eritema nodosum mevcuttu.

Hastaların şikayetlerinin başlangıcından itibaren tanı alana kadar geçen süre dağılımı en az 0,3 ay (10 gün) ve en fazla 12 ay (1 yıl) arasında değişmek üzere bu sürenin ortalamasının 2,68 ay olduğu gözlenmiştir. Tanı konan hastaların aile taramasında 10 hastanın (%10,8) ailesinde aktif tüberkülozlu birey olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı konulan tüberküloz tiplerine göre sıklık dağılımları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların Tanı Konulan Tüberküloz Tiplerine Göre Sıklık Dağılımları

Tüberküloz Tipi	Sayı	Yüzde (%)
Akciğer tüberkülozu	48	51,6
Lenf nodu tüberkülozu	15	16,1
Miliyer tüberküloz	10	10,7
Kemik tüberkülozu	5	5,4
Tüberküloz menenjit	4	4,3
Diğer SSS tüberkülozu	3	3,2
GİS tüberkülozu	2	2,2
Cilt/yumuşak doku tüberkülozu	2	2,2
Miliyer dışı dissemine tüberküloz	4	4,3
Toplam:	93	100

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 48'inin (%51,6) akciğer tüberkülozu olduğu gözlenmiştir. Hastaların 31'inde (% 33,3) akciğer dışı tutulum; 14'ünde (% 15,1) ise hem akciğer hem de akciğer dışı tutulumu olduğu görülmüştür.

Akciğer TB'den sonra en sık 15 hastada (%16,1) gözlenen lenf nodu tüberkülozu ve 10 hastada (%10,8) gözlenen miliyer tüberküloz gelmektedir. En az gözlenen tüberküloz tipleri ise 2 hastada (%2,2) gözlenen GİS tüberkülozu ve yine 2 hastada (%2,2) gözlenen cilt/yumuşak doku tüberkülozudur. Çalışma grubunda GÜS, karaciğer tüberkülozu tanısına sahip olgu bulunmamaktadır. Miliyer tüberkülozlu hastaların 3'ünde (%33,3) meninks; 1 hastada kemik, 1 hastada gastrointestinal tutulum olduğu; miliyer dışı dissemine tüberkülozlu 1 hastada akciğer tutulumu ve Pott hastalığının yanı sıra leptomeningeal tutulum olduğu görülmüştür. Bu vakada L4 vertebra inferior seviyesinde dermal sinus traktı bulunduğu dikkat çekmektedir. Dissemine tüberkülozlu diğer 3 hastada ise akciğer tutulumuna ek olarak gastrointestinal sistem tutulumu, santral sinir sistemi tutulumu veya kardiyovasküler sistem tutulumunun eşlik ettiği görülmüştür.

Akciğer tutulumu olan hastaların tanı anında çekilen akciğer grafilerinde gözlenen bulguları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Dissemine Tüberküloz ve Akciğer Tüberkülozu Tanılı Hastaların Tanı Anında Çekilen Akciğer Grafisi Bulguları

Akciğer Bulgusu	Sayı	Yüzde *(%)	Bilinlerde Yüzde **(%)
İnfiltrasyon	16	25,8	32,6
Lenfadenopati	12	19,3	24,4
Konsolidasyon	10	16,1	20,4
Normal	8	12,9	16,3
Atelektazi	7	11,3	14,2
Milier görünüm	7	11,2	14,2
Plevral effüzyon	6	9,7	12,2
Kavitasyon	1	1,6	2
Havalanma artışı	1	1,6	2
Nodül	1	1,6	2

*Akciğer tutulumu olan 62 hastada

** Akciğer tutulumu olan ve akciğer grafi sonucuna ulaşılabilen 49 hastada

Hastaların tanı anında mevcut olan en sık akciğer grafisi bulgusu 16 hastada (%32,6) gözlenen infiltrasyon olduğu; bunu 12 hastada (%24,4) gözlenen lenfadenopati ve 10 hastada (%20,4) gözlenen konsolidasyonun izlediği görülmüştür. Miliyer görünüm 7 hastada (%11,2) saptanmış olup 6 hastada da (%12,2) plevral effüzyon bulunmaktadır. Buna karşın 8 hastada (%16,3) normal akciğer grafisi bulguları gözlenmiştir.

Hastaların tanı anında çekilen toraks bilgisayarlı tomografilerinde gözlenen bulguların dağılımı Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Dissemine Tüberküloz ve Akciğer Tüberkülozu Tanılı Hastaların Tanı Anında Çekilen Toraks BT Bulguları

Akciğer Bulgusu	Sayı	Yüzde*(%)	Bilinenlerde Yüzde** (%)
Lenfadenopati	27	43,5	55,1
Atelektazi	12	19,3	24,4
Konsolidasyon	12	19,3	24,4
Miliyer Görünüm	10	16,1	20,4
İnfiltrasyon	9	14,5	18,7
Kavitasyon	5	8	10,2
Bronşektazi	5	8	10,2
Nodül	5	8	10,2
Plevral Effüzyon	4	6,4	8,1
Buzlu Cam Görünümü/Mozaik Patern	2	3,2	4,1
Endobronşial Lezyon	1	1,6	2
Normal	1	1,6	2

*Akciğer tutulumu olan 62 hastada

**Akciğer tutulumu olan ve toraks BT sonucuna ulaşılabilen 49 hastada

Hastaların tanı anında çekilen toraks bilgisayarlı tomografilerinde en sık gözlenen bulguların; 27 hastada (%55,1) gözlenen lenfadenopati, 12'şer hastada (%15,1) gözlenen konsolidasyon ve atelektazi olduğu görülmüştür. Nodül ve bronşektazi 5'er (%10,2) hastada saptanmıştır. Tanı anında bronşektazi saptanan 5 hastanın 2'sinin immün yetmezlik, bir hastanın tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle takipli olduğu; dissemine tüberkülozlu bir hastadaysa akut enfeksiyonla uyumlu olabilecek fokal bronşektaziler saptandığı görülmüştür.

Akciğer grafisi normal olarak değerlendirilen hastalardan toraks BT çekilen ve sonucuna ulaşılabilen 6 hasta değerlendirildiğinde; 4 hastada (%66,7) lenfadenopati, 2'sinde (%33,3) buzlu cam görünümü, 1'inde (%33,3) nodül, 1 hastada (%33,3) bronşektazi saptandığı görülmüştür. Toraks BT'si de normal olan bir hastanın tüberkülozlu bireyle temas öyküsü ve tüberkülozla uyumlu klinik bulguları olduğu görülmüştür. Mikrobiyolojik kanıt saptanmış olan bu hastada antitüberküloz tedaviye klinik yanıt alınmıştır. Toraks BT'sinde miliyer görünüm olan hastaların %30'unun akciğer grafisinde miliyer görünüm saptanmamıştır.

Çalışma grubundaki hastalar akciğer dışı tutulumları açısından klinik bulgularına göre abdominal USG, abdominal BT, kraniyal MRG, spinal MRG veya

ekokardiyografi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tablo 4.8’de elde edilen bulgular yer almaktadır.

Tablo 4.8. Diğer Görüntüleme Yöntemlerinden Elde Edilen Bulgular

Görüntüleme Yöntemi	Bulgu	Sayı	Yüzde (%)
Abdominal Ultrasonografi	Normal	7	7,5
	Lenfadenopati	5	5,4
	Hepatomegali	4	4,3
	Hepatosplenomegali	3	3,2
	Asit	1	1,2
	Bağırsak duvar kalınlaşması	1	1,2
	Hepatosteatoz	1	1,2
Abdominal BT	Lenfadenopati	2	2,2
Kraniyal ve spinal MRG	Meningeal inflamasyon	3	3,2
	Tüberküloma	2	2,2
	Normal	2	2,2
	Abse	1	1,2
	Arterit	1	1,2
	İnfarkt	1	1,2
	Ventrikül dilatasyonu	1	1,2
	Sinüs traktı*	1	1,2
Ekokardiyografi	Konstriktif perikardit	1	1,2

* Lumbal leptomeningeal inflamasyon, L4 vertebra inferior seviyesinde dermal sinus traktı

Gastrointestinal sistem USG bulgularının 5 hastada (%5,4) lenfadenopati, 4 hastada (%4,3) hepatomegali, 3 hastada (%3,2) hepatosplenomegali, 1 hastada (%1,1) asit, 1 hastada (%1,1) dalakta punktuat lezyon, 1 hastada (%1,1) bağırsak duvar kalınlaşması, 1 hastada (%1,1) hepatosteatoz olduğu görülmüştür. İki hastanın (%2,2) abdominal BT’inde ise lenfadenopati saptanmıştır.

Nörolojik tutulum düşünülerek kraniyal veya spinal MRG çekilen 2 hastada (%2,2) tüberküloma, 3 hastada (%3,2) meningeal inflamasyon, 1 hastada (%1,1) kraniyal abse, 1 hastada (%1,1) arterit, 1 hastada (%1,1) enfarkt, 1 hastada (%1,1) ventrikül dilatasyonu olduğu görülmüştür. Pott hastalığı olan 1 hastanın (%1,1) spinal

MRG'ında lumbal leptomeningeal inflamasyon, L4 vertebra inferior seviyesinde dermal sinus traktı görülmüştür.

TB perikarditi olan 1 hastanın (%1,1) Ekokardiyografisinde konstriktif perikarditle uyumlu bulgular saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında TDT testi sonuçlarının dağılımı Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların Tanı Anında TDT Testi Sonuçlarının Dağılımı

TDT testi sonucu	Sayı	Yüzde (%)
Pozitif ^x	57	72,2
Negatif	22	27,8
Toplam:	79*	100

* Eksik veri bulunmaktadır. ^xBCG aşıllılarda 15 mm ve üzeri, BCG aşısızlarda 10 mm ve üzeri ölçümler pozitif olarak kabul edilmiştir.

Toplam 93 hastanın 79'unun (%84,9) TDT testi sonucu mevcut olmakla birlikte, bu hastaların 57'sinde (%72,2) TDT testi pozitifken, 22'sinde (%27,8) negatif bulunmuştur. Hastaların TDT testi yanıtları en küçük 0 mm ile en büyük 33 mm arasında değişmekteyken, ölçümlerin ortalaması 15,7 mm \pm 8,2 ve medyanı 16,5 mm olarak bulunmuştur.

Hastaların tanı anında TDT ölçümlerine göre dağılımı Tablo 4.10.'da yer almaktadır.

Tablo 4.10. Hastaların Tanı Anında TDT Ölçümlerine Göre Dağılımı

TDT	Sayı	Yüzde (%)
0-4 mm	11	14,5
5-9 mm	4	5,2
10-14 mm	7	9,2
15 mm ve üstü	54	71
Toplam	76*	100

* Eksik veri bulunmaktadır.

TDT sonucu bilinen hastaların ölçüm değerlerine göre gruplandırılmasında %72 (n=54) hastada 15 mm ve üzeri olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.11'de TDT ile BCG aşılama arasındaki ilişki yer almaktadır.

Tablo 4.11. Hastaların BCG Aşısı ile TDT Arasındaki İlişkinin Dağılımı

	0-5 mm	5-9mm	10-14mm	>15mm	Toplam
BCG (-)	0	0	2(%66.6)	1(%33.3)	3(%100)
BCG(+)	9(%18)	4(%8)	2(%4.1)	35(%71.4)	50(%100)
Toplam*	9(%17)	4(%7.5)	4(%7.5)	36(%68)	53(%100)

* Eksik veri bulunmaktadır.

Aşılama durumu ile TDT testi arasında ilişki incelendiğinde BCG aşısız olan 3 hastadan 2'sinin TDT sonucunun 10-14 mm; 1'inin 15 mm ve üzeri olduğu görülmektedir. Aşılı olan hastaların %68'2 sinde TDT'nin 15 mm ve üzeri olduğu dikkat çekmektedir.

Tanıda IGST yapılan 5 hastanın 2'sinde (%40) test pozitifken, 3'ünde (%60) test negatif gelmiştir. Tüberkülin deri testiyle quantiferon testinin sonuçları 4 hastada karşılaştırılabilmiş olup 2 hastanın sonuçlarının birbiriyle uyumlu olduğu görülmüştür. Konjenital tüberküloz (miliyer TB) tanılı 3 aylık bir hastada TDT negatifken quantiferon testi pozitif; mikrobiyolojik kanıtı olan 13 yaşında bir akciğer TB'li hastadaysa TDT pozitifken quantiferon testinin negatif olduğu dikkat çekmektedir.

Aşı ile TB lokalizasyonu arasındaki ilişki Tablo.4.12'de yer almaktadır.

Tablo 4.12. Hastaların Tüberküloz Lokalizasyonlarına Göre BCG Aşı Durumu

Lokalizasyon	BCG (-) sayı (%)	BCG(+) sayı (%)	Toplam sayı (%)
Akciğer	1 (3,1)	31 (96,9)	32(100)
Miliyer TB	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100)
TB Menenjit	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)
SSS TB (diğer)	0 (0)	2 (100)	2 (100)
TB Lenfadenit	2 (18,2)	9 (81,8)	11 (100)
GİS TB	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Kemik TB	0 (0)	3 (100)	3 (100)
Cilt/Yumuşak Doku TB	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Dissemine TB (diğer)	0 (0)	3 (100)	3 (100)
Toplam*	5 (8,1)	57 (91,9)	62 (100)

* Eksik veriler bulunmaktadır.

Hastaların tüberküloz lokalizasyonlarına göre BCG aşı durumlarının dağılımı incelendiğinde; en yüksek aşısız olma oranının tüberküloz menenjit tanılı hastalarda olduğu gözlenmiş (% 33,3), bunu tüberküloz lenfadeniti (% 18,2) ve miliyer tüberküloz (%16,7) takip etmiştir. Ancak mevcut olan bu farklılık istatistiksel olarak

anlamli bulunmamıştır (p= 0,316). Akciğer TB ve TB lenfadenitin BCG aşılı hasta grubunun %70,2'sini oluşturduğu görülmüştür. Aşısız 5 hasta olduğu bilinmekle beraber %20 akciğer TB; %20 miliyer TB ; %20 TB menenjit; %40 TB lenfadenit tanıları oldukları görülmektedir.

Tüberküloz lokalizasyonlarına göre TDT sonuçlarına bakıldığında akciğer TB'de %88,6 oranında pozitif olduğu; dissemine TB ve ekstrapulmoner TB gruplarında pozitiflik oranının sırasıyla; %21,4 ve %65 olduğu görülmüştür.

Tablo.4.13'de TB lokalizasyona göre TDT ölçümlerine göre dağılımı incelemektedir.

Tablo 4.13. Hastaların Tüberküloz Lokalizasyonuna Göre TDT Ölçümü Dağılımı

Lokalizasyon	<5 mm sayı (%)	5-9 mm sayı (%)	10-14 mm sayı (%)	>15 mm sayı (%)	Toplam sayı (%)
Pulmoner TB	3 (6,8)	1 (2,3)	3 (6,8)	37 (84,1)	44 (100)
Dissemine TB	6 (54,5)	2 (18,2)	0 (0)	3 (27,3)	11 (100)
Ekstrapulmoner TB	2 (9,5)	1 (4,8)	4 (19)	14 (66,7)	21 (100)
Toplam*	11 (14,5)	4 (5,3)	7 (9,2)	54 (71,1)	76 (100)

*Eksik veri bulunmaktadır.

Hastaların tüberküloz lokalizasyonuna göre TDT ölçümü dağılımlarına bakıldığında; akciğer tüberkülozu olanların büyük çoğunluğunun (%84,1) TDT ölçümünün 15 mm'den fazla olduğu, buna karşın dissemine tüberkülozu olanların %54,5'inin ölçümünün 5 mm'den az olduğu görülmüştür. Ekstrapulmoner lokalizasyonuna sahip olan hastaların %66,7'si ise 15 mm'den fazla olduğu gözlenmiştir. Grupların karşılaştırılması sonucunda aradaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p < 0,001). Yapılan post-hoc analizler neticesinde gözlenen bu farklılığın dissemine tüberküloz grubundan kaynaklandığı görülmüştür.

Hastaların tanıda ARB, PCR ve TB kültür pozitif olma sıklıklarının dağılımları tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların tanıda ARB, PCR ve kültür pozitif olma sıklıklarının dağılımları

Özellik	Sayı	Yüzde (%)
ARB pozitifliği	19	20,4
PCR pozitifliği	16	17,2
Kültür pozitifliği	14	15

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 19'unda (%20,4) ARB, 16'sında (%16,1) PCR ve 14'ünde (%15) kültür pozitifliği saptanmıştır. 2 hastada ARB ve kültür pozitifliği; 3 hastada ARB ve PCR pozitifliği; 3 hastada her üçünün pozitifliği bir arada bulunmaktadır.

Tablo 4.15. Hastalarda Saptanan Mikrobiyolojik Kanıtlara Göre Tüberküloz Lokalizasyonlarının Dağılımı

Test Sonucu	Pulmoner TB sayı (%)	Dissemine TB sayı (%)	Ekstrapulmoner TB sayı (%)	Toplam sayı (%)
ARB Pozitif	6 (54,5)	1 (9,1)	4 (36,4)	11 (100)
PCR Pozitif	3 (30)	1 (10)	6 (60)	10 (100)
Kültür Pozitif	5 (55,6)	1 (11,1)	3 (33,3)	9 (100)
ARB+PCR Pozitif	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (100)
ARB+ Kültür Pozitif	0 (0)	1 (50)	1 (50)	2 (100)
ARB+PCR+Kültür Pozitif	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	3 (100)
Toplam	17 (44,7)	6 (15,8)	15 (39,5)	38 (100)

Hastalarda saptanan mikrobiyolojik kanıtlara göre tüberküloz lokalizasyonlarının dağılımına bakıldığında; sadece ARB pozitifliği saptanan hastaların %54,5'i akciğer tüberkülozu tanılı iken, sadece PCR pozitifliği saptanan hastaların %60'ı ekstrapulmoner tüberküloz tanılarına sahipti. Sadece kültür pozitif olan hastaların ise %55,6'sının akciğer tüberkülozu tanısına sahip olduğu gözlenmiştir. Tablonun tamamı değerlendirildiğinde mikrobiyolojik kanıtlara göre tüberküloz lokalizasyon dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,573$). Mikrobiyolojik kanıt saptanan 38 hastanın % 44,7'sinin pulmoner

TB, %15,8'inin dissemine TB, %39,5'inin ekstrapulmoner TB tanılı olduğu görülmektedir.

Pulmoner TB tanılı hastaların %35,4'ünde; dissemine TB'li hastaların %42,9'unda; ekstrapulmoner TB'lilerin % 53,3'ünde; tüm hasta grubunun % 40,9'inde mikrobiyolojik kanıt saptanmıştır.

Mikrobiyolojik kanıt saptanan örnekler bakıldığında; 18 hastanın (%19,3) açlık mide suyunda, 10 hastanın (%10,7) doku örneklemeğinde, 7 hastanın (%7,5) balgamında, 1 hastanın (%1,1) beyin omurilik sıvısında, 1 hastanın (%1,1) plevral sıvısında, 3 hastanın (%3,3) abse-püü kültüründe, 2 hastanın (%2,2) bronkoalveoler lavaj sıvısında, 1 hastanın (%1,1) lenf nodu eksizyonu sonrası takılan drenaj kataterinden elde edilen örnekte pozitiflik saptanmıştır.

Mikrobiyolojik kanıtı olan 38 hastadan; 35'inde (%92,1) bir örnek türünde pozitiflik, 2'sinde (%2,1) iki örnek türünde pozitiflik, 1'inde 3 örnek türünde pozitiflik saptanmıştır.

Tablo 4.16'da miliyer tüberküloz tanılı hastaların klinik bulguları yer almaktadır.

Tablo 4.16. Miliyer Tüberküloz Tanılı Hastaların Klinik Bulguları

Klinik bulgu	Sayı	Yüzde (%)
Öksürük	8	80
Ateş	6	60
Gece terlemesi	4	40
Kilo kaybı	2	20
İştahsızlık	2	20
Halsizlik	2	20
Karın ağrısı	2	20
Organomegali	2	20
Nöbet	1	10
Balgam çıkarma	1	10

Miliyer TB tanılı hastaların klinik bulgularının dağılımı incelendiğinde en sık bulgunun 8 hastada (%80) öksürük olduğu, bunu 6 hastada (%60) ateş ,4 hastada (%40) gece terlemesinin izlediği saptanmıştır. Daha az sıklıkla nonspesifik sistemik yakınmalar görülmüştür.

Miliyer tüberküloz tanılı 2 hasta konjenital tüberküloz olarak kabul edilmiştir. Vakaların özellikleri Tablo 4.17'de yer almaktadır. Çocukların tanısından sonra

yapılan değerlendirmeye annelerin TB salpenjit ve TB peritonit tanıları aldığı görülmüştür. Salpenjit tanısı alan annenin daha önce infertilite nedeniyle değerlendirildiği ve salpinks biyopsisinde granülomların görülmüş olduğu; TB yönünden değerlendirilmediği ve in vivo fertilizasyon yöntemiyle çocuk sahibi olduğu saptanmıştır.

Tablo.4.17. Konjenital Tüberküloz Tanılı Hastaların Özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2
Cinsiyet	Kız	Kız
Tanı yaşı	3 ay	4,5 ay
Annenin tanısı	TB salpenjit (in vivo fertilizasyon öyküsü)	TB peritonit
Başvuru yakınması	Öksürük	Öksürük, hırıltılı solunum
Fizik muayene bulgusu	Organomegali	Ral
Akciğerde radyolojik bulgular	Lenfadenopati, miliyer görünüm	Kavitasyon, konsolidasyon, miliyer görünüm
Tutulmuş sistemler	Miliyer TB ; akciğer ve menenjit	Miliyer TB; akciğer ve menenjit
BCG	Aşılı	Aşısız
TDT	Negatif	Negatif
Quantiferon testi	Pozitif	
Mikrobiyolojik pozitiflik	AMS: PCR+	AMS: ARB+
Tedavi	HRZE+HR (1 yıl) steroid (8 hafta)	HRZE+HR (1 yıl) steroid (6 hafta)
Klinik /radyolojik düzelme süresi	3-6 ay / 9-12 ay	3-6 ay / 9-12 ay
Sonuç	İyileşme	İyileşme

Hastaların kullandıkları anti-TB ilaçların sıklık dağılımları Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Hastalarda Kullanılan Antitüberküloz İlaçların Sıklık Dağılımları

Kullanılan ilaç	Sayı	Yüzde (%)
İzoniazid (H)	92	98,9
Rifampisin (R)	92	98,9
Pirazinamid (Z)	69	74,2
Etambutol (E)	34	36,6
Streptomisin (S)	22	23,7
Kinolon	10	10,8
Morfozinamid	6	6,4
Makrolid	4	4,3
Sikloserin	2	2
Amikasin	1	1,1

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 92'si (%98,9) tarafından kullanılan izoniazid ve rifampisin en sık kullanılan tedavi ilaçları olduğu görülmüştür. Bunlardan sonra 69 hasta (%74,2) tarafından kullanılmış olan pirazinamid, ondan sonra da 34 hasta (%36,6) tarafından kullanılmış olan etambutol gelmektedir. Çalışma grubundaki hastaların en az kullandığı ilaç ise 1 hasta (%1,1) tarafından kullanılan amikasinidir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre tedavi edilmiş olup 93 hastanın 32'sine (%34,4) 2 ay HRZ 4 ay HR tedavi protokolü uygulanmış olup çalışma grubunda en sık uygulanan protokol olduğu gözlenmiştir. Bundan sonra en sık uygulanan protokol 14 hastaya (%15,1) uygulanmış olan 2 HRZ(S) 7-10HR olup ondan sonra da 4 hastaya (%4,3) uygulanmış olan 2 ay HRZE(S) – 4 ay HR protokolü gelmektedir. Hastaların tedavi süreleri en az 6 ay, en fazla 36 ay aralığında değişmekte olup ortalaması 8,6 aydır. Hastaların 49'unun (%52,7) tüberküloz tedavisi esnasında hastanede yatış öyküsü mevcuttur.

3 hastada (%21,4) tanı anında ilaç direnci saptanmıştır. Bir hastada INH direnci, 1 hastada INH ve pirazinamid direnci, 1 hastada İNH, RIF ve streptomisin direnci saptanmıştır. Direnç saptanan hastalardan 2'sinin akciğer TB; 1'inin kemik TB tanılı olduğu görülmüştür. İkili direnç olan hastanın protokolünün değiştirildiği, üçlü direnç saptanan hastada klinik yanıt alındığı için protokolde değişiklik yapılmadığı görülmüştür. Bu hastalardan birinin Ig A eksikliği tanılı olduğu ; birinde orta düzeyde D vitamini eksikliği olduğu saptanmıştır. Akciğer TB tanılı olan hastanın toraks BT'sinde atelettazi ve konsolidasyon saptanmıştır.

Tablo 4.19’da akciğer tüberkülozu tanılı hastaların klinik düzelme sürelerinin dağılımı bulunmaktadır.

Tablo.4.19. Akciğer Tüberkülozunda Klinik Bulguların Düzeltme Süresi

Düzelme Süresi	Sayı	Yüzde (%)
0-2 ay	28	75,7
2-6 ay	9	24,3
>6 ay	0	0
Toplam	37	100

Akciğer tüberkülozu tanılı tedaviye klinik yanıt değerlendirmesine ulaşılabilen 37 hastanın 28’i (%75,7) ilk 2 ay içinde, 8 hastada (%21,6) 2-6 ay arasında ve 1 hastada 6 aydan sonra klinik düzelme gözlemlenmiştir.

Tablo 4.20. Akciğer Tüberkülozunda Radyolojik Bulguların Düzeltme Süresi

Düzelme Süresi	Sayı	Yüzde (%)
0-2 ay	6	16,2
2-6 ay	21	56,8
7-9 ay	4	10,8
10-12 ay	4	10,8
Sekel	2	5,4
Toplam	37	100

Radyolojik düzelme ise; ilk 2 ay içinde 6 hastada (%16,7), 2-6 ay arasında 21 hastada (%58,3), 7-9 ay arasında 4 hastada (%11,1), 10-12 ay arasında 4 hastada (%11,1) gözlenmiştir. Bir hastada tam radyolojik iyileşme sağlanamadığı; sağ bazal segmentteki kaybın sekel olarak kabul edildiği saptanmıştır. 1 hastadaysa bronşektazi geliştiği ve buna bağlı olarak lobektomi yapıldığı görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 11’i (%11,8) ek olarak steroid tedavisi almıştır. Tedavi süresi bilinen 8 hastanın tedavi süreleri 1 ve 9 ay arasında değişmekte olup ortalama olarak 2,5 ay tedavi almış oldukları görülmüştür. Steroid tedavisi verilen 9 hastadan 8’i menenjit, 1’i tedaviye dirençli endobronşiyal TB tanılıdır.

İki hastada nörolojik bulgularda kötüleşme şeklinde paradoksik yanıt saptanmıştır. Santral sinir sistemi tüberkülozlu tanılı, uygun tedaviye rağmen nörolojik bulgularda kötüleşmeyle beraber kraniyal lezyonda genişleme saptanan bir hastaya

beyin biyopsisi yapılarak TB tanısının dokuda gösterildiği saptanmıştır. Hastalar antitüberküloz tedaviye ek olarak düzenlenen steroid tedavisine iyi yanıt vermiştir.

Hastaların aldıkları tüberküloz rejimine bağlı izlemlerinde ilaçlardan herhangi birine karşı direnç gelişimi saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tedavide kullanılan ilaçlara bağlı gözlenen yan etkilerin dağılımı Tablo 4.21’de gösterilmiştir.

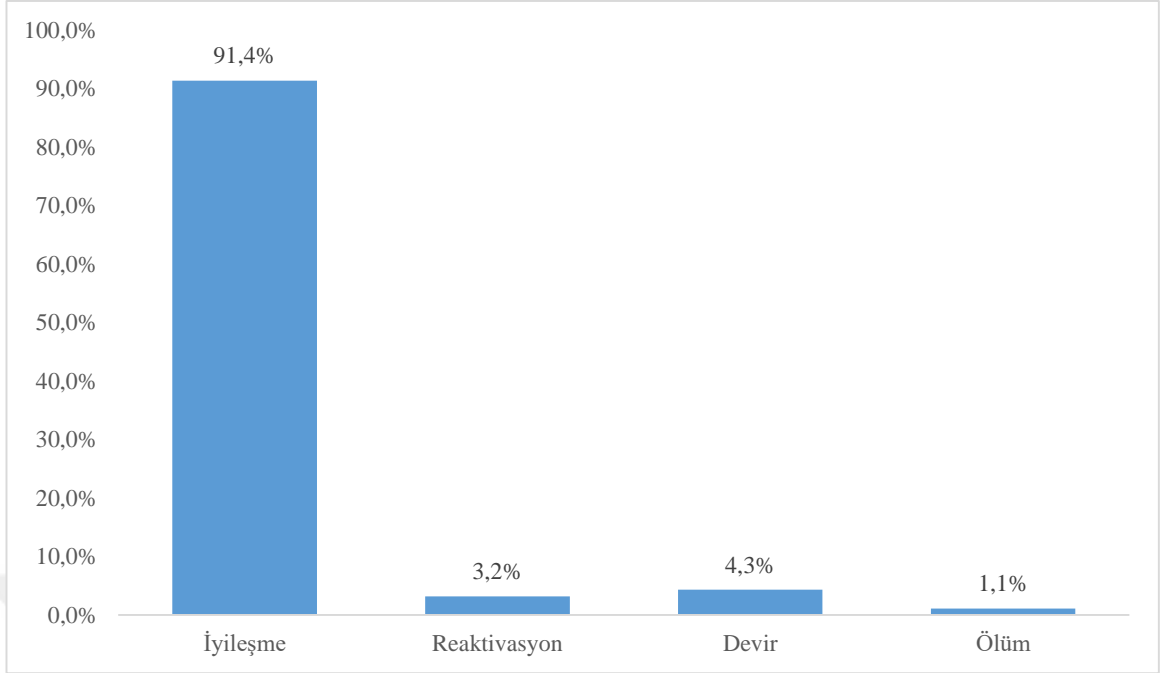
Tablo 4.21. Hastalarda Tedavide Kullanılan İlaçlara Bağlı Gözlenen Yan Etkilerin Dağılımı

Yan Etkiler	Sayı	Yüzde (%)
Hepatotoksite	11	11,8
Nefrotoksisite	2	2,2
Bulantı-kusma	2	2,2

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 11’inde (%11,8) yan etki olarak hepatotoksite gözlenirken, 2 hastada (%2,15) nefrotoksisite, 2 hastada (%2,15) da bulantı kusma gözlenmiştir. Nöropati, salgı rengi değişikliği, iştahsızlık ve optik nörit gibi olası yan etkiler çalışma grubunda gözlenmemiştir. Yan etki olarak hepatotoksite gözlenen hastaların tamamında tedaviye ara verilmiş olup 3 hastada (%27,2) tedavi rejimi değiştirilmiştir. İzlemden bir hastada akut yüksek doz alıma bağlı INH intoksikasyonu (300mg/kg) saptanmış olup; yoğun bakımda izlenerek yüksek doz piridoksin verildiği ve diyaliz yapıldığı görülmüştür. 2 (%2,15) hastanın tedavi uyumunun iyi olmadığı gözlenmiştir.

Çalışmada yer alan hastaların izlem sürelerine bakıldığında, en az 0,5 ve en fazla 180 ay aralığında değiştiği, ortalama izlem süresinin ise 41,3 ay olduğu görülmüştür.

Tüberküloz tanılı hastaların tedavi ve izlem sonuçları Şekil 4.5’te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Hastaların Tedavi ve İzlem Sonuçları

Çalışma grubuna dahil edilen 93 hastanın 85'inin (%91,4) izlemi iyileşme ile sonuçlanmıştır. 4 hasta (%4,3) farklı merkezlere takip amacıyla devredilmiş, 3 hastada (%3,2) reaktivasyon gözlenmiştir. SSS tüberkülozu nedeniyle izlenmekte olan 1 hastanın (1,1) gelişen nörolojik komplikasyonlara bağlı kaybedildiği görülmüştür. Reaktivasyon 2 hastada lenf nodunda, 1 hastada SSS'de gerçekleşmiştir. Lenf nodu rekürrensi olan bir hasta yaşı nedeniyle tedavi planı için devredilmiş olup; SSS reaktivasyonu olan hastaya anti-TB tedavi HRZE protokolü başlanmış ve steroid tedavisi verilmiştir. Diğer rekürrensi olan hasta ise daha önce 2 kez lenf nodu tüberkülozu öyküsü olması nedeniyle 2. rekürrens olarak kabul edilip hastaya 2 ay HRZES, 1 ay HRZE, 9 ay HRE tedavileri verilmiştir.

5. TARTIŞMA

2005-2015 yılları arasında hastanemizde 93 tüberkülozlu vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Hastanemizden yapılan benzer çalışmalarda 1992-2001 yılları arasında 190 vaka; 1972-1992 yılları arasında 2.205 vaka bildirilmiştir (80, 81). Tüberkülozlu hasta sayısında daha önceki yıllara göre azalma olduğu görülmektedir. Ülkemizde ancak 2005 yılından sonra standardize bir kayıt sistemi kullanılmaya başlandığından 2005 öncesi döneme ait kayıtlarda eksiklikler olabileceği bilinmekte olup 1985-2015 yılları arasında ülkemizdeki TB insidansının 64,8/100.000'den 18/100.000'e düştüğü bildirilmiştir (82). Türkiye Verem Savaşı 2017 Raporuna göre de 2015 yılında ülkemizdeki tüberküloz insidansı 15,4/100.000'dir (83). Bu veriler doğrultusunda yıllar içerisinde hastanemizde izlenen tüberkülozlu vaka sayısındaki azalmanın ülkemizdeki hasta sayısındaki azalmayla uyumlu olduğu söylenebilir. Dünyada da benzer şekilde TB insidans hızında düşme görülmekte, düşme hızı coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir (1). Hasta grubumuzun yıllara göre dağılımıyla Sağlık Bakanlığı 2005-2015 yılları arasında yaşa göre yeni TB olgu hızları grafiği karşılaştırıldığında tam uyumlu görünmemesi hastanemize yönlendirilen hastaların oranının değişken olmasıyla açıklanabilir (83).

Çalışmamızdaki vakaların cinsiyet dağılımı %53,8 erkek , %46,2 kız şeklinde olup; daha önce ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada da benzer şekilde 566 hastanın %50,8'inin (n=274) erkek %49,2'sinin (n=265) kız olduğu görülmüştür (84). Türkiye'de Verem Savaşı 2017 Raporu'na göre ise 2015 yılında tespit edilen on beş yaşının altındaki 637 vakanın %48,5 (n=309)'u erkek, % 51,5 (n=328)'i kızdır (83).

Vakaların bölgelere göre dağılımı incelendiğinde hastanemizin konumuyla uyumlu olarak hastaların %68,8'inin İç Anadolu ve Karadeniz bölgelerinden geldiği görülmüştür. Ege ve Marmara bölgesinden %6,4 hastanın geliyor olması bu bölgelerin başka referans merkezlere olan yakınlığıyla ilişkili olabilir. Dikkat çeken bir bulgu da 2 yabancı ülke doğumlu (Azerbaycan ve Kıbrıs) hasta olmasıdır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2005-2015 yılları arasında yabancı ülke doğumlu olgu sayısı yıllık 63'ten 872'ye çıkmıştır. Bu hastaların %56'sını Suriye doğumlu hastaların oluşturduğu bilinmekle beraber bizim çalışma grubumuzda Suriye doğumlu bir hasta yer almamaktadır (83).

Çalışmamızdaki hastaların yaşları 3 ay ile 206 ay arasında değişmekte olup ortalaması 93,8 aydı. Tüberküloz için güvenli yaş aralığı olarak kabul edilen okul çağı vakalarının çalışma grubunun %20,4,'ünü temsil ettiği; 5 yaş altı (%39,8) ve adölesan (%39,8) hastaların daha yüksek oranda olduğu görülmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da benzer şekilde yaş ortalamasının 96 ay olduğu; okul çağı çocuklarının da vakaların %23,7'sini oluşturduğu görülmüştür (85). Tayvan'da yapılan bir çalışmada da 2002-2009 yılları arasında TB insidans hızı yaşlara göre değerlendirildiğinde 10-14 yaş grubu insidans hızında daha belirgin azalma olmasına rağmen 5-9 yaş arası en düşük insidans hızına sahiptir. Xi-Rong ve arkadaşları tarafından yapılmış 1212 çocuğun incelendiği bir başka çalışmada da hastaların %46,1'inin 5 yaş altı olduğu görülmüştür (86, 87).

Çalışmamızda vakaların %29'unun tüberkülozlu bir erişkinle teması olduğu saptanmıştır. Hastanemizden bildirilen 2205 vakalık seride temas öyküsü % 35 vakada mevcuttur (81). Tüberküloz olduğu bilinen bir bireyle teması olan vakaların daha kolay tanı alabilir olması nedeniyle hastanemize daha az sevk edilmesinden dolayı bu verinin tüm tüberkülozlu bireylere genellenemeyeceği; temas öyküsünün daha yüksek oranlarda olabileceği düşünülmektedir. Xi-Rong ve arkadaşlarının çalışmasında da temas öyküsü %31 vakada saptanmış olup ağır TB formlarında temas öyküsünün daha sık olduğu görülmüştür (86). Tüberküloz tanısı alan her çocuğun bulaştırıcı kaynağının bulunarak tedavisinin başlanması ve diğer temaslıların koruyucu tedaviye alınması tüberkülozu önlemede büyük önem taşımaktadır.

Tüberküloz enfeksiyonunun hastalığa ilerlemesinde kişinin bağışıklığı önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda 9 hastanın (%9,7) tüberküloza yatkınlık sağladığı düşünülen PİY tanısı bulunmaktadır. Langerhans hücreli histiyositoz tanılı bir hastanın da aldığı kemoterapinin ve hastalığın kemik iliği tutulumunun sekonder immün yetmezlik yaratması sonrasında hastada mikrobiyolojik kanıtlı akciğer TB geliştiği görülmüştür. Literatürde iki hastalığın birbirini taklit ettiği vakalar bildirilmiş olup özellikle tedavi yanıtı olmayan hastalarda bu durumun akla getirilmesi gerekmektedir (88-90). Afrika ülkelerinde önemli bir risk faktörü olan HIV enfeksiyonuna çalışma grubumuzda rastlanmamıştır. Türkiye'de 2015 yılında kayıtlara giren 12.772 TB olgusundan sadece 61'inin (%0,48) HIV (+) olduğu bilinmekte olduğundan HIV (+) hastaya rastlanmaması şaşırtıcı değildir (83).

Çalışmamızda yer alan hastaların BCG aşılama oranı %91,9'dur. Hastanemizden yapılan 1992-2001 yılları arasını içeren çalışmada BCG ile aşılama oranı %74; Çin'den yapılan 2002-2010 yılları arasını içeren çalışmada BCG ile aşılama oranı %76'olarak bildirilmiştir. BCG aşısının etkinliğine dair çalışmalardan elde edilen veriler değişken olup aşının ağır TB formlarını önlemede başarılı olduğu kabul edilmektedir (80, 86). Çalışmamızda en yüksek aşısız olma oranının tüberküloz menenjit tanılı hastalarda olduğu gözlenmiş (% 33,3), bunu tüberküloz lenfadeniti (% 18,2) ve miliyer tüberküloz (%16,7) takip etmiştir. Ancak mevcut olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0,316). Akciğer TB ve TB lenfadenitin BCG aşıyla hasta grubunun %70,2'sini oluşturması aşının daha çok ağır TB formlarına karşı koruyucu olmasının yanı sıra bu hasta grubunun aşılama durumu bilinen hastaların %69'unu oluşturmasıyla açıklanabilir. Dissemine TB'li vakaların %100'ünün aşıyla olması literatürle uyumlu olmamakla birlikte aşısız hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanmış olabilir. Aşı etkinliğine yönelik tüm tartışmalara rağmen şu an kullanılabilir tek aşı olması nedeniyle TB savaşında vazgeçilmezdir. Dünya Sağlık Örgütü, TB prevalansının yüksek olduğu ülkelerde doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede tek doz BCG aşısı yapılmasını önermektedir (72).

Hastaların lokalizasyona göre dağılımları incelendiğinde %51,6'sında akciğer tutulumu, % 33,3'ünde akciğer dışı tutulum; % 15,1'inde ise hem akciğer hem de akciğer dışı tutulumu olduğu görülmektedir. En sık görülen AC dışı TB formu Sağlık Bakanlığı verileriyle uyumlu olarak %16,1 hastada görülen lenf nodu tüberkülozudur. İtalya'dan yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ve Marais ve arkadaşlarının endemik bölgede yaptıkları bir çalışmada da benzer olarak en sık tutulumun lenf nodu tutulumu olduğu bildirilmiştir (42, 83, 91, 92). Ülkemizden yapılan bir çalışmada benzer şekilde vakaların %44,7'sinde AC; % 33,8'inde AC dışı; %21'inde hem AC hem de AC dışı tutulumu saptandığı en sık akciğer dışı TB formunun ise lenf nodu TB olduğu bildirilmiştir (85). Sağlık Bakanlığı verilerine göre AC ve AC dışı TB'nin birlikte görülme oranı 0-4 yaş grubunda %9; 4-14 yaş grubunda %6'dır. Bu oranların hastanemiz verilerine göre daha düşük olması hastanemizin referans merkezi olmasıyla ilişkili olabilir. Hasta grubumuzda %4,3'lük kısmı oluşturan TB menenjit tanılı hastaların; Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2015 yılında genel hasta

grubunda %2,9'luk kısmı oluşturduğu görülmekte, yıllar içerisinde TB menenjitli çocuk sayısında azalma görülmektedir (83). Sağlık Bakanlığı TB menenjit oranının yetişkin hastalar da dahil edilerek verilmiş olması nedeniyle çalışma grubumuzg göre daha düşük oranda saptanmış olabilir. Hastanemizden bildirilen 1972-1992 yıllarını kapsayan hasta serisinde %22 oranda TB menenjiti görüldüğü bildirilmiştir. Menenjit oranındaki bu fark hasta sayısının azalmasının yanı sıra bu hasta grubunda BCG ile aşılama oranının (%33) çalışmamıza göre düşük olmasıyla ve çalışmamızda dissemine TB olup menenjit tanısı olan hastaların dissemine TB olarak sınıflandırılmasıyla açıklanabilir (81). Aynı çalışmada miliyer TB oranının çalışmamızla benzer olarak %10 olarak bildirilmiş olması, TB menenjitlerindeki azalmanın yalnızca BCG aşısının etkisiyle açıklanamayacağını göstermektedir.

Hastaların başvuru yakınmalarına bakıldığında en sık görülen yakınmaların %45,2 oranda öksürük; %41,9' ateş; %22,6 gece terlemesi , %17,2 kilo kaybı, %15,1 balgam çıkarma, %8,2 iştahsızlık olduğu görülmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada akciğer tüberkülozu olan hasta grubunda %68 oranda öksürüğün eşlik ettiği bildirilmiştir (81). Hastalarımızın %66,7'sinde TB akciğer tutulumu bulunduğu düşünüldüğünde öksürük görülme oranının benzer olduğu söylenebilir. Çocuklarda öksürük sık görülmesine rağmen sekresyonları yutma eğiliminde olmaları nedeniyle balgam çıkarmanın öksürüğe göre daha az sıklıkla görüldüğü düşünülmektedir. Peru' da yapılan 25 yıllık bir çalışmada 5 yaşından büyük çocuklarda öksürük, kilo kaybı ve halsizliğin bir arada bulunmasının TB açısından oldukça anlamlı olduğu, 2 yaşından küçük çocuklarda öksürük ve ateşin sık, kilo kaybı ve iştahsızlığın nadir olduğu bildirilmiştir (93). Ülkemizden yapılan bir çalışmada tüberkülozlu hastaların %43,1'inde; İtalyan çalışmasında hastaların %38,2'sinde de ateş bulunması dikkat çekmektedir (92, 94). Tutulan sisteme göre değişken TB semptomları olabilmekle beraber çocukluk yaş grubunda pek çok hastalığın belirtisi olabilecek nedeni bilinmeyen ateşin TB yönünden mutlaka uyarıcı olması gerekmektedir. Fizik muayenede %25,8 hastada akciğerde patolojik dinleme bulgusu, % 21,5 hastada lenfadenopati, %1,1 eritema nodosum, %6,5 hastada organomegali , %6,5 hastada nörolojik muayenede anormallik saptanmıştır. Çalışmamızda lenfadenopati saptanan hastaların % 65'inin TB lenfadenit olduğu

görülmektedir. Antibiyotik tedavisiyle gerilemeyen 4 haftadan uzun süren lenfadenopati varlığı TB lenfadeniti lehine oldukça anlamlıdır (42).

Miliyer TB'li hastaları değerlendirecek olursak %30'unda menenjit, %10'unda kemik tutulumu, %10 hastada gis tutulumu eşlik etmekteydi. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda da miliyer TB'ye %20-%40 oranında menenjitin eşlik ettiği bildirilmiştir (50). Çalışmamızda miliyer TB'li hastaların %30'unda menenjit eşlik etmesine rağmen yalnızca %10'unda nörolojik klinik bulgu olması menenjit olasılığının her zaman akılda tutulması gerektiğini göstermektedir. Tüberküloz menenjitinin ilk evresinde ateş, baş ağrısı, uykuya meyil gibi özgün olmayan bulgular mevcut olabilmekte ancak geriye dönük olarak tanı alabilmekte olduğu unutulmamalıdır (41). Hastaların %80'inde öksürük; %60'ında ateş, %40'ında gece terlemesi, %20'sinde iştahsızlık, %20'sinde kilo kaybı olduğu görüşmüştür. Literatürde 94 miliyer TB'li hastanın yer aldığı bir çalışmada da benzer şekilde hastaların %72'sinde öksürük, %61'inde ateş, %40'ında iştahsızlık ve kilo kaybı olduğu görülmüştür (49). Miliyer TB çalışmamızda olduğu gibi çocuklarda oldukça özgün olmayan bulgularla karşımıza çıkabileceği gibi hastalığın ilerleyen safhalarında septik şok, akut solunum yetmezliği tablolarına sebep olabileceği de akılda tutulmalıdır (48).

Tüberküloz tanılı hastalarımızın %21,5'inin normal fizik muayene bulgularına sahip olduğu görülmüştür. Göçmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %21 hastanın; İtalya'dan yapılan bir çalışmada da %28,5 hastanın klinik bulgusu olmadığı bildirilmiştir (81, 92). Bu veriler klinik belirti ve bulgu olmamasının tüberküloz tanısını dışlamada yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Çalışma grubunda tüberküloz tanısı öykü, klinik bulgular, TDT, sınırlı sayıda hastada IGST, radyolojik değerlendirmeler ve mikrobiyolojik araştırmalar doğrultusunda konmuştur. Tüberkülin deri testi pek çok faktörden etkilenmesine rağmen TB tanısında hala ana test olarak kullanılmaktadır. Testi yalancı pozitif ve negatif yapan nedenler göz önüne alındığında duyarlılık ve özgüllüğünün %90 civarında olduğu bildirilmektedir (57). Hastalarımızın %72,2'sinde TDT pozitif olarak saptanmış olup ölçüm ortalaması 15,7 mm'dir. Daha önce ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada %55,3; hastanemizden yapılan bir çalışmada %65 hastada TDT pozitifliği saptanmıştır (80). Test sonucu değerlendirilirken gözden geçirilecek önemli bir faktör tüberküloz lokalizasyonudur. Hastalarımızın TDT yanıtları pulmoner,

dissemine ve ekstrapulmoner olarak üç ayrı grupta değerlendirildiğinde akciğer TB'de %88,6 oranda pozitif saptandığı; dissemine TB ve ekstrapulmoner TB gruplarında pozitiflik oranının sırasıyla; %21,4 ve %65 olduğu görülmüştür. Pulmoner tüberküloz olanların büyük çoğunluğunun (%84,1) TDT ölçümünün 15 mm'den fazla olduğu, buna karşın dissemine tüberkülozu olanların %54,5'inin ölçümünün 5 mm'den az olduğu görülmüştür. Grupların karşılaştırılması sonucunda aradaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$). Çeşitli çalışmalarda da benzer şekilde miliyer TB'li hastalarda TDT anerji oranının 35-75 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (95). Ağır TB formlarında başta negatif olan TDT testinin tedavi sonrasında pozitifleşebileceği bilinmektedir (96). Ağır enfeksiyon sırasında T hücre yanıtının baskılanması bu durumlardan sorumlu olabilir. Test yanıtını etkileyen bir diğer önemli etken BCG aşısı olup; çalışmamızda yalnızca 5 hasta aşısız olup; 3'ünün TDT sonucuna ulaşılabilirdiği için uygun karşılaştırmalar yapılamamıştır. Daha önce yapılan 980 makalenin incelendiği bir meta analiz sonucuna göre aşılı çocuklarda TDT yanıtının daha fazla olduğu, 15 yıl geçtikten sonra aşıya bağlı yanıtın azaldığı; 15 mm ve üzeri ölçümlerin enfeksiyon açısından daha anlamlı gösterebileceği gösterilmiştir (97).

İnterferon gama salınım testleri hastalarımızın ancak %5,4'ünde çalışılmış; %40 oranında pozitif olarak saptanmış; TDT ile %50 oranda uyumlu olduğu görülmüştür. Çocuklarda IGST duyarlılık ve özgünlüğüyle ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Testlerin özellikle BCG aşılı ve yüksek TB insidansı olan ülkelerde yüksek özgüllüğe sahip olduğu; ancak hastalığı dışlamada kullanılmaması gerektiği düşünülmektedir. İki testin bir arada kullanılmasının duyarlılığı artırdığı bildirilmiştir (59, 98).

Radyolojik değerlendirmenin de TB tanısında çok önemli yeri vardır. Ucuz, yaygın, kolay ulaşılabilir olması ve klinik bulgularla korele olması nedeniyle ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi akciğer grafisidir (60). Çalışmamızda akciğer TB olan veya akciğer tutulumu olan dissemine vakaların akciğer grafileri değerlendirildiğinde %32,6 hastada infiltrasyon; %24,4 hastada lenfadenopati; %20,4 konsolidasyon; %12,2 plevral efüzyon, %14,2 saptandığı görülmüştür. Toraks BT'de de benzer şekilde en sık saptanan bulgu (%55,1) lenfadenopatiyken; bunu %24,4'er oranda atelektazi ve konsolidasyon; %20,4 oranda miliyer görünümün izlediği

görüldü. Akciğer grafisi bulguları akciğer TB'nin evresine göre değişiklik gösterebilmektedir. Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalarda da TB' de sık radyolojik bulgunun çalışmamızla benzer şekilde lenfadenopati olduğu bildirilmiş olup mediastinal, perihiler lenfadenopatinin parankimal anormallik olsun ya da olması TB'nin en önemli bulgusu olduğu kabul edilmektedir. Lenfadenopati dışında diğer sık görülen bulguların çalışmamızla benzer şekilde konsolidasyon ve infiltrasyon olduğu bildirilmiş olup çocuklarda daha çok primer TB görüldüğünden kavite formasyonunun daha az oranda görüldüğü bilinmektedir (60, 81, 94).

Çalışma grubundaki hastaların %16,3'ünün akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmiş olup bu hastalardan toraks BT sonucuna ulaşılabilen hastaların %67'sinde toraks BT'de lenfadenopati saptandığı görülmüştür. Bu konuyla ilgili daha önce yapılmış bir çalışmada TB enfeksiyonu olup akciğer grafisi normal olan hastaların toraks BT sinde %60 oranında lenfadenopati bildirilmiştir (99). Çalışma verilerimizi destekler nitelikte mikrobiyolojik kanıt olan hasta gruplarında normal akciğer grafisi görülebildiği daha önce de bildirilmiş olup, klinik olarak TB şüphesi olan hastalarda BT ile değerlendirme önerilmekte; BT'nin lenf nodu tutulumunu göstermede akciğer grafisine üstün olduğu kabul edilmektedir (60). Benzer şekilde çalışmada miliyer TB olan hastaların %30'unun akciğer grafisinin normal olduğu görülmüş olup literatürde miliyer TB'de 50'ye varan oranlarda akciğer grafisinin normal olarak sonuçlanabileceği bildirilmiş olup özellikle yüksek çözünürlüklü BT'nin miliyer TB tanısında akciğer grafisine üstün olduğu kabul edilmektedir (41, 100). Endobronşiyal lezyon da akciğer grafisinde kavitasyon olan bir vakada BT ile tanınabilmiştir. Ancak BT'nin en önemli kısıtlılığı radyasyon maruziyetine sebep olmasıdır. Bebek ve çocukların uzun yaşam beklentisi ve hücrelerinin hızlı çoğalması nedeniyle radyasyona daha duyarlı oldukları kabul edilmektedir. Bu sebeple çeşitli yönlerden akciğer grafisine üstünlüğü olmasına rağmen BT kullanımı ancak seçili hastalarla sınırlandırılmalıdır (60).

Tüberküloz tanısındaki en kesin yöntem mikrobiyolojik olarak basilin gösterilmesidir. Fakat çocuklarda örnek almadaki zorluklar ve basil sayısının az olması nedeniyle mikroorganizmanın gösterilme ve kültürde üretme oranı oldukça düşüktür. Hastalarımızın %20,4'ünde ARB pozitifliği, %16,1'inde PCR pozitifliği, %15'inde kültürde üreme , % 40,9'unda bu üç yöntemden en az birinde mikrobiyolojik kanıt

gösterilmiştir. Daha önce ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada da benzer şekilde %14,8 hastada kültürde üreme; %23,5 hastada ARB pozitifliği, %19,7 oranda PCR pozitifliği bildirilmiştir (84). Çocukluklarda TB kültürünün değeri %20-70 arasında olup bu geniş dağılım hastanın yaşı, hastalığın şiddeti, kullanılan kültür yöntemi gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Ayrıca küçük çocuklarda daha sık kullanılan açlık mide suyu örnekleme, ideal şartlarda yapılsa bile ancak %28-40 oranda bakteri izolasyonuna imkan sağlamaktadır (101). Polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin duyarlılığının %40 civarında olduğu; kültürle beraber kullanıldığında %60'a çıktığı bildirilmiştir (61). Çalışmamızda da benzer şekilde ARB boyama; kültür ve PCR'ın birlikte kullanılmasının duyarlılığı arttırdığı görülmüştür.

Mikrobiyolojik pozitiflik daha önce yapılan benzer bir çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da en sık olarak AMS'de saptanmıştır (84). İndüksiyonla balgam kültürü alındığında balgamda ARB pozitiflik oranının daha yüksek olduğu bildirilmiş olduğundan hastalarımızda indükte balgam kültürü kullanılarak daha yüksek oranda balgamda mikrobiyolojik kanıt elde edilebileceği düşünülmüştür (102).

Hastalarda saptanan mikrobiyolojik kanıtlara göre tüberküloz lokalizasyonlarının dağılımına bakıldığında; sadece ARB pozitifliği saptanan hastaların %54,5'i akciğer tüberkülozu tanımlı iken, sadece PCR pozitifliği saptanan hastaların %60'ı ekstrapulmoner tüberküloz tanılarına sahipti. Sadece kültür pozitif olan hastaların ise %55,6'sının akciğer tüberkülozu tanısına sahip olduğu gözlenmiştir. Üç yöntemden birinde mikrobiyolojik kanıtı olan hastaların % 44,7'sinin pulmoner TB, %15,8'inin dissemine TB, %39,5'inin ekstrapulmoner TB tanımlı olduğu görülmüştür. Ancak mikrobiyolojik kanıtlara göre tüberküloz lokalizasyon dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,573$). Sadece PCR pozitifliği olan hastaların %60'ının ekstrapulmoner TB tanımlı olması PCR'nin ölü basile ait genetik materyalle pozitifleşebilmesi nedeniyle doku örneklerinde daha yüksek oranda tek başına pozitif saptanabilmesiyle ilgili olabilir.

Sağlık Bakanlığı Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre tedavi edilmiş olan 93 hastaya en sık uygulanan protokolün %34,4 oranda 2 ay HRZ 4 ay HR tedavi protokolü olduğu görülmüştür. Bu protokol çocuklarda en büyük hasta grubu olan yayma negatif AC TB tedavisinde önerildiğinden; DSÖ verilerine göre de en sık kullanılan protokoldür (103). Hastaların tedavi süreleri en az 6 ay, en fazla 36 ay aralığında

değişmekte olup ortalaması 8,6 aydır. Anti-TB tedavide ilaç seçimi hastaların yaşı, direnç durumu ve ilaç yan etkisi gibi etkenlere bağlı olarak değişkenlik göstermiştir. Başlangıç tedavisinin direncin yüksek olduğu ülkelerde 4'lü olması gerektiği belirtilmekte olup ülkemizde yüksek INH direnci saptandığı için başlangıç tedavisinin 4'lü olması gerekliliği tartışmalıdır. Sağlık bakanlığı verilerine göre ülkemizde INH direnci 2008-2015 yılları arasında % 10,2-12,8 arasında değişmektedir. Çalışma grubumuzda kültürde üreme olan hastaların %21,4'ünde direnç saptanmış olup %7,1 vakada INH direnci; %7,1 vakada INH, RIF ve streptomisin direnci; %7,1 vakada INH ve pirazinamid direnci saptanmıştır. Çalışmamızda kültürde üremesi olan hasta sayısı kısıtlı olmasına rağmen 2000 yılında hastanemizden yapılan 60 vakanın yer aldığı bir çalışmadaki direnç verileriyle benzerdir. Söz konusu çalışmada da INH direnci %6,7; tüm vakalarda direnç %26,7 oranında tespit edilmiştir (104). Ülkemizden yapılan 2014 tarihli bir başka çalışmada ise INH direncine %15 oranda rastlanmıştır (105). Çocuklarda daha çok primer direnç görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda izlemde direnç gelişen hasta olmaması da bu veriyi destekler niteliktedir. Olası dirençli bir erişkinle teması olan vakalarda hastalar mutlaka gözlem altına alınmalı, 3. Basamak bir merkezde tedavi edilmelidir (69).

Hastalarımızın %11,8'ine TB menenjit, endobronşiyal TB ya da paradoksik yanıt görülmesi nedeniyle anti-TB tedaviye ek olarak steroid tedavisi verilmiştir. Tüberküloz menenjiti nedeniyle steroid alan vakaları dahil olduğu 9 çalışmayı içeren bir metaanalizde steroidin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (106). Endobronşiyal TB tanılı hastalarda da solunum yolunda obstrüksiyon yarattığı durumlarda steroid kullanılması önerilmektedir (70). Hastalarımızda steroide bağlı önemli bir yan etki görülmemiştir.

Anti-TB tedavi başlandıktan sonra %2,1 hastada paradoksik yanıt görülmüştür. Santral sinir sistemi TB tutulumu olan bu hastalarda tedavi sonrası nörolojik bulgularda kötüleşme görülmüş olup anti-TB tedaviye ek düzenlenen steroid tedavisine yanıt alınmıştır. Paradoksik yanıtın klinik önemi TB tedavisi başlanan bireylerde tüberküloz tanısının doğruluğundan şüphe ettirebilmesi; ilaç reaksiyonu, tedavinin başarısızlığı (hasta uyumu) veya ikinci bir hastalık şüphesi uyandırmasıdır. Gupta ve arkadaşlarının bildirdiği 10 vakalık bir paradoksik yanıt olan SSS TB

serisinde anti-TB tedavi ve steroid tedavisi düzenlenmesiyle tamamında kısmi veya tam iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (68).

Çocuklar erişkinlere göre kilogram başına daha yüksek dozda ilaç almalarına rağmen ilaçları oldukça iyi tolere etmektedir (55) . Çalışmamızda %11,8 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik ; %2,2 hastada nefrotoksisite; %2,2 oranda bulantı ve kusma görüldüğü saptanmıştır. Donald ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde benzer şekilde çoklu anti-TB tedavisi alan çocuklarda %8-10 oranında karaciğer enzimlerinde geçici yükselme saptanmış, Çocuklarda erişkinlere göre daha az oranda ciddi hepatotoksite görülmekte olduğunu bildirilmiştir (107).

Akciğer TB'li hastaların %75,5'sinin ilk 2 ay içerisinde klinik düzelme gösterdiği; radyolojik düzelmeninse %58,8 oranda 2-6 ay arasında gerçekleştiği görülmektedir. Hastanemizden daha önce yapılan bir çalışmada da uyumlu olarak %76 oranda ilk 2 ayda klinik düzelme görüldüğü, radyolojik düzelmenin ise %78,9 vakada 2-6 ay arasında gerçekleştiği bildirilmiştir (80). Tüberküloz tanılı hastaların izleminde ilk olarak klinik yanıtın alınacağı, radyolojik yanıtın bunu takip edeceği tedavi planlamasında akılda tutulmalıdır. Hastaların %5,4'ünde sekel geliştiği görülmüştür. Bronşektazi 1 (% 2,7) hastada gelişmiş olup bu hastaya lobektomi yapılmış olduğu görülmüştür. Hastanemizden yapılan bronşektazi etiyojisinin değerlendirildiği bir çalışmada da TB'ye bağlı bronşektazinin yıllar içerisinde azalmış olduğu gösterilmiş olup; TB kontrolünün daha iyi olmasıyla ilişkilendirilmiştir (108).

Hasta grubumuzdaki iki hastanın konjenital TB olduğu; çocukların tanısından sonra yapılan değerlendirmeye annelerin TB salpenjit ve TB peritonit tanıları aldıkları görülmüştür. Tüberkülozun en ağır formlarından olan konjenital TB'yi önlemenin ancak erişkin TB'nin uygun tanı ve tedavisiyle mümkündür. Tüberküloz hemen hemen tüm sistemleri tutabilme özelliğine sahip olup farklı şekillerde bulgu verebileceğinden yalnız göğüs hastalıkları hekimleri tarafından değil tüm hekimler tarafından çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Ülkemizde infertilite sebepleri arasında yer alan TB'nin özellikle de kadın doğum hekimleri tarafından akılda tutulması gerekmektedir.

Hastaların tedavi sonuçları değerlendirildiğinde % 91,4 oranda iyileşme; %3,2 oranda reaktivasyon saptanmıştır. Farklı merkezlere izlem amaçlı olarak %4,3 hasta devredilmiş olup; SSS TB'li 1 hasta (%1,1) gelişen nörolojik komplikasyonlara bağlı olarak kaybedilmiştir. S. Pekcan ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde

rekürrens oranı % 3, ölüm oranı %1,1 olarak bildirilmiştir (84). Sağlık Bakanlığı verilerine göre de tüm yaş gruplarında 2005-2014 yılları arasında tedavi başarısı %85-90 arasında değişmekte olup 2014 yılında 0-4 yaş ve 4-14 yaş gruplarında tedavi başarısının %85,3 ve % 88,7 olarak bildirilmiştir (83). Hasta grubumuzda tedaviye uyumsuzluk %2,15 vakada saptanmıştır. Tüberküloz tedavisi, tedaviye uyum sağlanması halinde oldukça yüksek oranda başarılı olmaktadır. Bu amaçla ülkemizde 2006 yılından itibaren uygulanan doğrudan gözetimli tedaviyle hastaların ilacını düzenli ve eksiksiz bir şekilde alması ve tedavisinin tamamlanması amaçlanmaktadır.



6. SONUÇLAR

1. 2005-2015 yılları arasında hastanemizde izlenen TB vaka sayısında daha önceki yıllara göre azalma olduğu görülmektedir.
2. Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 93,8 ay olup yaşları 3 ay ile 206 ay arasında değişmektedir.
3. Vakaların %43'ü hastanemizin coğrafi konumuyla uyumlu olarak İç Anadolu Bölgesinden gelmektedir.
4. Çalışmamızda vakaların %29'unun tüberkülozlu bir erişkinle teması olduğu saptanmıştır.
5. Çalışmamızdaki hastaların %9,7'sinde PİY tanısı mevcuttur.
6. Hastaların başvuru yakınmalarında en sık %45,2 oranda öksürük, %41,9 ateş, %22,6 gece terlemesi, %17,2 kilo kaybı, olduğu görülmüştür.
7. Çalışmada yer alan %21,5 hastanın fizik muayenesinin normal olduğu görülmüştür.
8. Fizik muayenede en sık karşılaşılan patolojik bulgu %25,8 hastada görülen akciğer dinleme bulgusudur.
9. Hastaların %51,6'sında akciğer TB, %33,3'ünde akciğer dışı TB; %15,1'inde ise hem akciğer hem de akciğer dışı TB bulunmaktadır.
10. Akciğer TB'den sonra en sık tanı %16,1 hastada görülen tüberküloz lenfadenittir.
11. Hastaların %72,2'sinde TDT pozitif olarak saptanmıştır.
12. Tüberküloz lokalizasyonlarına göre TDT sonuçlarına bakıldığında akciğer TB'de %88,6 oranında pozitif olduğu; dissemine TB ve ekstrapulmoner TB gruplarında pozitiflik oranının sırasıyla; %21,4 ve %65 olduğu görülmüştür. Tüberkülin deri testi ölçümlerinde tüberküloz lokalizasyonuna göre anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Dissemine TB tanılı hastalarda TDT ölçüm sonucunun daha düşük olduğu görülmüştür.
13. Hastaların %66,7'sinin BCG aşıları olduğu görülmüştür. Aşıları olan hastaların tüberküloz lokalizasyonuna göre dağılımında anlamlı farklılık bulunmamıştır.
14. Akciğer tutulumu olan hastaların akciğer grafisinde %32,6 infiltrasyon; %24,4 lenfadenopati ve %20,4 konsolidasyon izlenmektedir.

15. Akciğer tutulumu olan hastaların toraks BT'sinde %55,1 lenfadenopati, %15,1 konsolidasyon, %15,1 ateletazi görülmüştür.
16. Akciğer grafisi normal olarak değerlendirilen hastaların %66,7'sinde toraks BT'de lenfadenopati saptanmıştır.
17. Toraks BT'sinde miliyer görünüm olan hastaların %30'unun akciğer grafisinde miliyer görünüm saptanmamıştır.
18. Hastaların %20,4'ünde ARB, %16,1'inde PCR ve %15'inde kültür pozitifliği saptanmıştır. Hastaların %40,8'inde üç yöntemden en az birinde pozitiflik saptandığı görülmüştür.
19. Saptanan mikrobiyolojik kanıtlara göre TB lokalizasyonu dağılımında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
20. Tedavide en sık olarak 2 ay HRZ ardından 4 ay HR rejimi kullanılmış olup tedavi süresi ortalama olarak 8,6 aydır (6ay-36 ay).
21. Hastaların %11,8'inde karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, %2,2 hastada nefrotoksisite; %2,2 bulantı kusma saptanmıştır.
22. Akciğer TB'li hasta grubunun %75,5'inde ilk 2 ayda klinik iyileşme görülmüştür. Radyolojik iyileşmenin büyük kısmı ise (%/78,9) 3-6 ay arasında gerçekleşmiştir.
23. Konjenital TB tanılı iki hastanın annesinin ancak çocukların tanısından sonra TB peritonit ve TB salpenjit tanısı almaları mümkün olmuştur.
24. Kültürde üremesi olan hastaların %21'inde anti-TB ilaç direnci saptanmıştır.
25. Tüberküloz menenjit ve endobronşiyal TB tanısı sebebiyle %11,8 hastaya anti-TB tedaviye ek olarak steroid tedavisi verilmiştir.
26. Santral sinir sistemi TB'li iki hastada paradoksik yanıt görülmüş olup; anti-TB tedaviyle beraber düzenlenen steroid tedavisine yanıt alınmıştır.
27. İzlemede %91,4 hastada iyileşme; %3,2 hastada reaktivasyon görülmüş; %4,3 hasta başka merkezlere devredilmiştir.
28. Mortalite yalnızca 1 hastada (%1) nörolojik komplikasyonlara bağlı görülmüştür.

Yapılan çıkarımlar:

- Tüberküloz tanısı alan her çocuğun bulaştırıcı kaynağının bulunarak tedavisinin başlanması ve diğer temaslıların koruyucu tedaviye alınması büyük

önem taşımaktadır. Çocuklarda tüberküloz kontrolü ancak erişkin tüberkülozunun kontrolüyle sağlanabilecektir.

- En sık rastlanan başvuru yakınmaları olan öksürük ve ateş çocukluk çağında pek çok farklı hastalık sebebiyle karşımıza çıkabilmesiyle beraber kronik öksürüğü ve nedeni bilinmeyen ateşi olan çocuklar mutlaka TB yönünden araştırılmalıdır.
- Fizik muayenenin normal olması TB tanısını dışlamada yeterli olmamaktadır.
- Tüberkülin deri testi sonuçları değerlendirilirken TB lokalizasyonu göz önünde bulundurulmalıdır.
- Akciğer grafisinin normal olması klinik bulgular doğrultusunda TB düşünülen vakalarda tanıyı dışlamada yeteli olmayabileceğinden kuvvetli şüphe olan vakalarda radyasyon maruziyetini akılda tutarak toraks BT görüntülemesi yapılması düşünülebilir.
- Çocukluk çağı TB’de mikrobiyolojik kanıt saptanma oranı düşüktür. Hastaların mikrobiyolojik değerlendirilmesinde ARB; kültür ve PCR’ın birlikte kullanıldığında kanıt yakalama oranı artmaktadır.
- Çocukluk çağı TB’yi gösteren tek bir tanısal test bulunmamakta; hastalar ancak öykü, fizik muayene, radyolojik bulgular, TDT, mikrobiyolojik değerlendirmeler doğrultusunda tanı alabilmektedir. Tanı koymada güçlükler olması sebebiyle çocukluk çağı TB’sini anlamaya yönelik çalışmalar büyük önem taşımaktadır.
- Uygun anti-TB tedaviye rağmen klinik bulgularında kötüleşme görülen vakalarda paradoksik yanıt düşünülmelidir.
- Çocuklar anti-TB tedaviyi oldukça iyi tolere etmekte, ciddi yan etkilerle sık karşılaşılmamaktadır.
- Hasta takibinde öncelikli olarak klinik iyileşmenin sonrasında radyolojik iyileşmenin görülüyor olması akılda tutulmalıdır.
- Tüberkülozun tüm hekim grupları tarafından çok iyi biliniyor olması; tüm TB tiplerini engellediği gibi TB’nin en ağır formlarından olan konjenital TB vakalarının görülmesini de engelleyecektir.

- Tüberküloz tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörler tedavi uyumu olup doğrudan gözetimli tedavi TB kontrolü ve ilaç direncinin önlenmesinde çok önemlidir.
- Etkinliğiyle ilgili farklı çalışmalar olmasına rağmen TB ile savaşta daha etkili bir aşı bulunana kadar BCG aşısının yeri tartışılmazdır.



7. KAYNAKLAR

1. Organization WH. Global tuberculosis report 2017: World Health Organization; 2017.
2. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. Clinics in chest medicine. 2005;26(2):295-312.
3. Özçelik U. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Klinik ve Tanı. Tüberküloz: Toraks Kitapları; 2010.
4. Hayman J. Mycobacterium ulcerans: an infection from Jurassic time? The Lancet. 1984;324(8410):1015-6.
5. Başaran AE, Bingöl A. Tüberküloz Tarihi. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences. 2016;12(3):1-4.
6. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omaïs B, Marmiesse M, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of Mycobacterium tuberculosis. PLoS pathogens. 2005;1(1):e5.
7. Barış Yİ. Dünyada tüberkülozun tarihçesi. Toraks Dergisi. 2002;3(3):338-40.
8. Nerlich AG, Haas CJ, Zink A, Szeimies U, Hagedorn HG. Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. The Lancet. 1997;350(9088):1404.
9. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respiratory medicine. 2006;100(11):1862-70.
10. Seber E. Tüberkülozun dünü. ANKEM Derg. 2010;24:52-60.
11. Bingöl A. Tüberkülozun tarihi. Çocukluk çağında tüberküloz Toraks Kitapları. 2017;23(1):1-3.
12. Baris YI, Hillerdal G. Tuberculosis in the Ottoman harem in the 19th century. Journal of medical biography. 2009;17(3):170-3.
13. Barış Yİ. Tüberküloz Tarihi. Klinik Gelişim. 2010;23(3):8-13.
14. Atağ E, Ersu R. Dünyada ve Türkiye'de Çocuk Tüberkülozu. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences. 2016;12(3):5-9.
15. Türkiye'de Verem Savaşı 2015 Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın no:1059.
16. Alp A. Tüberküloz basili ve özellikleri. Toraks Kitapları. 2010(11):48-51.
17. Niederweis M. Mycobacterial porins—new channel proteins in unique outer membranes. Molecular microbiology. 2003;49(5):1167-77.
18. Tanır G. Tüberkülozda Bulaş. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2016;12(3):17-20.
19. Sedat Öktem RE. Tüberkülozun Yayılmasına Neden Olan Çevresel Faktörler ve Alınması Gereken Önlemler. Çocukluk Çağında Tüberküloz: Toraks Kitapları; 2017. p. 125-30.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi Akdağ R, editor 2011.
21. Schaaf H, Michaelis I, Richardson M, Booyesen C, Gie R, Warren R, et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact? The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2003;7(5):426-31.
22. Wood R, Johnstone-Robertson S, Uys P, Hargrove J, Middelkoop K, Lawn SD, et al. Tuberculosis transmission to young children in a South African community: modeling household and community infection risks. Clinical infectious diseases. 2010;51(4):401-8.
23. Yılmaz Ö, Yüksel H. Tüberküloz Patogenezi. Çocukluk Çağında Tüberküloz Toraks Kitapları; 2017. p. 7-11.
24. Bhatt K, Salgame P. Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. Journal of clinical immunology. 2007;27(4):347-62.

25. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(3):679-91.
26. Ngai P, McCormick S, Small C, Zhang X, Zganiacz A, Aoki N, et al. Gamma interferon responses of CD4 and CD8 T-cell subsets are quantitatively different and independent of each other during pulmonary *Mycobacterium bovis* BCG infection. *Infection and immunity*. 2007;75(5):2244-52.
27. A. Matra VK. The Lung. In: K.Abbas FM, editor. *Robbins Basic Pathology 8th edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. p. 479-541.
28. Sevim T. Tüberküloz Patogenezi ve Doğal Seyir. *Klinik Gelişim*. 2007;1(20):5-8.
29. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(10):1078-90.
30. Ma M-J, Yang Y, Wang H-B, Zhu Y-F, Fang L-Q, An X-P, et al. Transmissibility of tuberculosis among school contacts: An outbreak investigation in a boarding middle school, China. *Infection, Genetics and Evolution*. 2015;32:148-55.
31. Yalçın, EG. Çocuk Tüberkülozunda Evreler: Temas, Enfeksiyon, Hastalık. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2016;12(3):14-6.
32. Marais B, Gie R, Schaaf H, Hesselning A, Obihara C, Starke J, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era [State of the Art]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(4):392-402.
33. Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, Camcioglu Y, Parvaneh N, El Azbaoui S, et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunological reviews*. 2015;264(1):103-20.
34. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine*. 1994;73(2):103-9.
35. Punatar AD, Kusne S, Blair JE, Seville MT, Vikram HR. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Journal of Infection*. 2012;65(2):173-9.
36. Tanır G. Çocuk Tüberkülozunda Klinik Özellikler. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2016;12(3):21-7.
37. Starke JR. Tuberculosis. In: Samuel L. Katz AAG, Peter J. Hotez, editor. *Krugman's Infectious Diseases of Children 11th ed: Mosby; 2004*. p. 731-67.
38. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatric respiratory reviews*. 2007;8(2):107-17.
39. Harris VJ, Duda F, Langer SS, Schauf V. Cavitary tuberculosis in children. *The Journal of pediatrics*. 1977;90(4):660-1.
40. Lincoln EM, Davies PA, Bovorn-Kitti S. Tuberculous Pleurisy with Effusion in Children A Study of 202 Children with particular reference to Prognosis. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*. 1958;77(2):271-89.
41. Gündeşlioğlu ÖÖ, Kocabaş E. Çocuklarda Akciğer Dışı Tüberküloz. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2016;12(3):32-8.
42. Marais BJ, Wright CA, Schaaf HS, Gie RP, Hesselning AC, Enarson DA, et al. Tuberculous lymphadenitis as a cause of persistent cervical lymphadenopathy in children from a tuberculosis-endemic area. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006;25(2):142-6.
43. Mezochow A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Current neurology and neuroscience reports*. 2017;17(11):85.
44. Teo HE, Peh WC. Skeletal tuberculosis in children. *Pediatric Radiology*. 2004;34(11):853-60.

45. Özbey H, Tireli G, Salman T. Abdominal tuberculosis in children. *European journal of pediatric surgery*. 2003;13(02):116-9.
46. Sethuraman G, Ramesh V. Cutaneous tuberculosis in children. *Pediatric dermatology*. 2013;30(1):7-16.
47. Lattimer JK, Boyes T. Renal tuberculosis in children. *Pediatrics*. 1958;22(6):1193-200.
48. Gündeşlioğlu ÖÖ, Kocabaş E. Miliyer Tüberküloz (Dissemine Hastalık). *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2016;12(3):28-31.
49. Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. *The Pediatric infectious disease journal*. 1991;10(11):832-6.
50. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(7):415-30.
51. Smith KC. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Current opinion in infectious diseases*. 2002;15(3):269-74.
52. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, Sands L, Green WF, Ewing Jr EP, et al. Congenital tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(15):1051-4.
53. Emiralioglu N, Dogru D, Oguz B, Yalcin E, Ozcelik U, Konuskan B, et al. Congenital tuberculosis after in-vitro fertilization in a woman previously undiagnosed with tuberculosis salpingitis. *Pediatrics & Neonatology*. 2016;57(6):539-40.
54. Naidoo J, Mahomed N, Moodley H. A systemic review of tuberculosis with HIV coinfection in children. *Pediatric radiology*. 2017;47(10):1269-76.
55. Organization WH. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children: World Health Organization; 2014.
56. Özçelik U. Tüberkülin Deri Testi. In: Uğur Özçelik EK, Refika Ersu, Fuat Gürkan, editor. *Çocukluk Çağında Tüberküloz 23: Toraks Kitapları*; 2017. p. 27-9.
57. Gökçay G. Tüberkülin Cilt Testi. *Çocuk Dergisi*.10(1):6-12.
58. Pai M, Riley LW, Colford Jr JM. Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*. 2004;4(12):761-76.
59. Emine Kocabaş ÜÇ. Tüberküloz Tanısında Interferon Gama Salınım Testleri. In: Uğur Özçelik EK, Refika Ersu, Fuat Gürkan, editor. *Çocukluk Çağında Tüberküloz: Toraks kitapları*; 2017. p. 41-50.
60. Güneş A, Haliloğlu M. Çocuk Tüberkülozunda Tanı: Radyolojik Bulgular. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2016;12(3):58-63.
61. Ümit Çelik EK. Çocuk Tüberkülozunda Mikrobiyolojik Tanı. In: Uğur Özçelik EK, Refika Ersu, Fuat Gürkan, editor. *Çocukluk Çağında Tüberküloz. 23: Toraks Kitapları*; 2017. p. 31-40.
62. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*. 2008;8(8):498-510.
63. Berti E, Galli L, Venturini E, De Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC infectious diseases*. 2014;14(1):S3.
64. Hatipoğlu K, Yüksekol İ, Özkan M, Balkan A, Tozkoparan E, Bedirhan İ, et al. Tüberküloz tanısında serum adenozin deaminaz ölçümünün önemi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2003;45(2):165-8.
65. Karaslan A, Ahmet S. Çocuk Tüberkülozunda Tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2016;12(3):64-9.
66. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL. American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America: treatment of tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(4):603.

67. Özçelik HU. Latent Tüberküloz Enfeksiyonunda Tedavi. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2016;12(3):70-3.
68. Gupta M, Bajaj B, Khwaja G. Paradoxical response in patients with CNS tuberculosis. *Journal-association of physicians of India*. 2003;S51:257-60.
69. Yalçın EG. Özel Durumlarda Tedavi. In: Uğur Özçelik EK, Refika Ersu, Fuat Gürkan, editor. *Çocukluk Çağında Tüberküloz*. 23: Toraks kitapları; 2017. p. 73-7.
70. Ersöz DD. Tüberkülozda Kortikosteroid Kullanımı. In: Uğur Özçelik EK, Refika Ersu, Fuat Gürkan, editor. *Çocukluk Çağında Tüberküloz: Toraks Kitapları*; 2017. p. 85,6.
71. Özçelik U. Tüberküloz Kontrolü. In: Uğur Özçelik EK, Refika Ersu, Fuat Gürkan, editor. *Çocukluk Çağında Tüberküloz: Toraks Kitapları*; 2017. p. 119-24.
72. Tezol Ö, Kuyucu N. BCG ve Yeni Tüberküloz Aşılıarı. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2016;12(3):97-104.
73. Trunz BB, Fine P, 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(9517):1173-80.
74. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinical infectious diseases*. 2013;58(4):470-80.
75. Soundarya J, Ranganathan UD, Tripathy SP. Current trends in tuberculosis vaccine. *Medical Journal Armed Forces India*. 2019;75(1):18-24.
76. Kaufmann SH, Weiner J, von Reyn CF. Novel approaches to tuberculosis vaccine development. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;56:263-7.
77. Nieuwenhuizen NE, Kulkarni PS, Shaligram U, Cotton MF, Rentsch CA, Eisele B, et al. The Recombinant Bacille Calmette–Guérin Vaccine VPM1002: Ready for Clinical Efficacy Testing. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1147.
78. Cardona P-J. RUTI: a new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis*. 2006;86(3-4):273-89.
79. von Reyn CF, Mtei L, Arbeit RD, Waddell R, Cole B, Mackenzie T, et al. Prevention of tuberculosis in Bacille Calmette–Guérin-primed, HIV-infected adults boosted with an inactivated whole-cell mycobacterial vaccine. *Aids*. 2010;24(5):675-85.
80. Koyun M. 1992-2001 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde tanı alan tüberküloz vakalarının retrospektif incelenmesi Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2002.
81. Göçmen A, Cengizlier R, Ozcelik U, Kiper N, Senuyar R. Childhood tuberculosis: a report of 2,205 cases. *The Turkish journal of pediatrics*. 1997;39(2):149-58.
82. Karadağ B. Tüberküloz Epidemiyolojisi. In: U.Özçelik EK, R.Ersu, F. Gürkan, editor. *Çocukluk Çağında Tüberküloz* 232017. p. 5,6.
83. Türkiye’de Verem Savaşı 2017 Raporu: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1091.
84. Aslan AT, Pekcan S, Kiper N, Uysal G, Gürkan F, Patiroğlu T, et al. Multicentric analysis of childhood tuberculosis in Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2013;55(2).
85. Kamer İ, Sütçü M, Acar M, Erol OB, Hançerli Törün S, Salman N, et al. Pediatrik tüberküloz: Bir üniversite hastanesinin 5 yıllık deneyimi. *Çocuk Dergisi*.17(2):43-52.
86. Wu X-R, Yin Q-Q, Jiao A-X, Xu B-P, Sun L, Jiao W-W, et al. Pediatric tuberculosis at Beijing children’s hospital: 2002–2010. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1433-e40.
87. Tsai K-S, Chang H-L, Chien S-T, Chen K-L, Chen K-H, Mai M-H, et al. Childhood tuberculosis: epidemiology, diagnosis, treatment, and vaccination. *Pediatrics & Neonatology*. 2013;54(5):295-302.
88. Senanayake M, Mettananda S, De Silva M. Pulmonary langerhans cell histiocytosis masquerading as tuberculosis in an infant. *Annals of tropical paediatrics*. 2011;31(4):316-57.

89. Sharma P, Dhingra KK, Sural S, Mandal AK, Singh T. Langerhans cell histiocytosis masquerading as tuberculosis: A diagnostic dilemma resulting in inappropriate anti-tubercular therapy. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(1):111-3.
90. Haghghatkah H, Jafroodi Y, Taheri MS, Pourghorban R, Dehkordy AS. Multifocal Skeletal Tuberculosis Mimicking Langerhans Cell Histiocytosis in a Child: a Case Report With a Long-Term Follow-Up. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015;17(12).
91. Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2014:a017855.
92. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini B, et al. Pediatric tuberculosis in Italian children: Epidemiological and clinical data from the Italian register of pediatric tuberculosis. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(6):960.
93. Del Castillo-Barrientos H, Centeno-Luque G, Untiveros-Tello A, Simms B, Lecca L, Nelson A, et al. Clinical presentation of children with pulmonary tuberculosis: 25 years of experience in Lima, Peru. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(9):1066-73.
94. Turel O, Kazanci S, Gonen I, Aydogmus C, Karaoglan E, Siraneci R. Paediatric tuberculosis at a referral hospital in Istanbul: Analysis of 250 cases. *BioMed research international*. 2016;2016.
95. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *The Indian journal of medical research*. 2012;135(5):703.
96. Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics*. 1989;84(1):28-35.
97. Wang L, Turner M, Elwood R, Schulzer M, FitzGerald J. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57(9):804-9.
98. Starke JR, Diseases COI. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1763-e73.
99. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemand D, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Archives of disease in childhood*. 1993;69(4):430-2.
100. Kwong JS, Carignan S, Kang E-Y, Muller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis: diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest*. 1996;110(2):339-42.
101. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *The Lancet*. 2005;365(9454):130-4.
102. Li L, Bai L, Yang H, Xiao C, Tang R, Chen Y, et al. Sputum induction to improve the diagnostic yield in patients with suspected pulmonary tuberculosis [Notes from the Field]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1999;3(12):1137-9.
103. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatric respiratory reviews*. 2011;12(1):22-6.
104. Dilber E, Göçmen A, Kiper N, Özçelik U. Drug-resistant tuberculosis in Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2000;42(2):145-7.
105. Cakir E, Erdem E, Ozlu N, Seber E, Gencer S, Kilicaslan Z. Demographic and microbial characteristics and drug resistance of childhood tuberculosis in Istanbul: analysis of 1,541 cases. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2014;8(03):304-9.
106. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(4).
107. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric reports*. 2011;3(2).

108. Satirer O, Yesil AM, Emiralioglu N, Tugcu GD, Yalcin E, Dogru D, et al. A review of the etiology and clinical presentation of non-cystic fibrosis bronchiectasis: A tertiary care experience. *Respiratory medicine*. 2018;137:35-9.



8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 628

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 14 MART 2017 SALI
Toplantı No : 2017/07
Proje No : GO 17/215 (Değerlendirme Tarihi: 14.03.2017)
Karar No : GO 17/215- 19

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. E. Ebru YALÇIN' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Deniz Doğru ERSÖZ, Prof. Dr. Uğur ÖZÇELİK ve Prof. Dr. Nural KİPER ile birlikte çalışacakları, Dr. Ayşe Mete YEŞİL' in uzmanlık tezi olan, GO 17/215 kayıt numaralı, "2005-2015 Yılları Arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında İzlenmekte Olan Tüberküloz Vakalarının İncelenmesi" başlıklı proje önerisi araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAĞLAM (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Nacdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| KATILMADI | |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

Ek 2. Değerlendirme Formu

Tbc Tanı anında

Tanı Tarihi:

Adı soyadı:

Memleket:

Dosya numarası:

Cinsiyet:

Yaş:... ay

VA: (%p)

BOY: (%p)

BMI:

BCG aşısı: var

yok

Tanıda Klinik bulgu:

öksürük

ateş

gece terlemesi

kilo kaybı

iştahsızlık

hemoptizi

kusma

konvülziyon

baş ağrısı

paralizi

gelişme geriliği

diğer...

Tanıda Risk faktörleri:

Tüberkülozlu erişkinle temas

Malnütrisyon

İmmünyetmezlik (.....) Sekonder immünyespresyon (.....)

Göç, seyahat

D vitamini düzeyi :

Tanıda Fizik Muayene bulguları:

Normal

Akciğer dinleme bulguları....

Organomegali

LAP

Eritema nodosum

Scrofuloderma

Diğer...

Tanıda PAAG bulgusu:

Kavitasyon

İnfiltrasyon

Lenfadenopati

Atelektazi

Fissürit

Konsolidasyon

Plevral Efüzyon

Milier görünüm

Normal

Tanıda CT bulgusu:

Kavitasyon

İnfiltrasyon

Lenfadenopati

Atelektazi

Fissürit

Konsolidasyon

Plevral Efüzyon

Milier görünüm

Normal

Tanıda Ab US:

Tanıda Kr MRI:

Tanı anında PPD (mm olarak):...

Tanıda Quantiferon testi:

Tanı anında Ekstrapulmoner tutulum:

CNS-Nörolojik

Gastrointestinal sistem

GÜS

Kas

İskelet

KVS

Lenf nodu

Diğer

Tanıda

ARB (+):

PCR (+):

BACTEC (+):

Mikrobiyolojik pozitifliğin yakalandığı yer:

AMS

İndükte balgam

Spontan balgam

BOS

Plevral sıvı

Asit sıvısı

İdrar

Diğer...

Kaç örnekte pozitiflik saptandığı:

Tanıda kültür direnç paterni:

INH direnci

RIF direnci

Hem INH hem RIF direnci

EM direnci

SM direnci

Diğer...

Tanı

AC Tb:

Miliyer Tb:

Tb menenjit:

CNS Tb:

Tb lenfadenit:

GIS tb:

GÜS Tb:

Kemik Tb:

Cilt/yumuşak doku Tb apsisi:

Cilt Tb:

Karaciğer Tb:

Perikart Tb:

Diğer:

Tanı konulan Hastane:

Şikayetlerin başlangıcı ile tanı anı arasındaki süre:... ay

Aile taramasında saptanan aktif TB'li birey:

İzlem

Tedavide kullanılan ilaçlar:

Tedavi süresi:

Tedavi rejimi:

Tedavide DOT:

Tedavinin yapıldığı yer: Hastane ?

Ev?

Ek kullanılan steroid dozu ve süresi:

İzlemde kültür direnç paterni:

INH direnci

RIF direnci

Hem INH hem RIF direnci

EM direnci

SM direnci

Diğer...

İlaç yan etkileri:

Hepatit

Nöropati

Salgı rengi değişikliği

Optik nörit

Nefrotoksisite

Bulantı-kusma

İştahsızlık

Diğer...

Hepatotoksisite geliştiğinde yapılanlar:...

Hastanın son görülme tarihi:

İzlem süresi:... ay

İzlemde başka komplikasyonlar:

Paradoksik cevap:

Tedavisi:

Sonuç:

İyileşme

İzlemden çıkma

Tedaviyi terk

Reaktivasyon

Erişkine devir