



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2007-2017 YILLARI ARASINDA
AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TANISI İLE TAKİP EDİLEN OLGULARIN
DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak YÜREK

SAMSUN - 2017



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2007-2017 YILLARI ARASINDA
AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TANISI İLE TAKİP EDİLEN OLGULARIN
DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak YÜREK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sema Gülnar ŞENSOY

SAMSUN - 2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve uzmanlık tez çalıŐmalarım boyunca her aŐamada bana yol gösteren, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Sema Gülnar ŞENSOY'a,

Buradaki eğitimim boyunca benimle değerli bilgilerini ve zamanını paylaşan ve eğitimime katkı sağlayan başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma,

Tez çalıŐmam süresince uzakta olsa da tanıştığımız ilk günden itibaren her durumda ve her zorlukta yanımda olan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim eşim Dr. Merve YÜREK'e,

Beni yetiŐtiren, hayatımın en zor günlerinde, öğrencilik ve uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen AİLEME sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Etyoloji.....	3
2.3. Terminoloji: Temas, Enfeksiyon, Hastalık	5
2.4. Epidemiyoloji.....	7
2.5. Bulaş	8
2.6. Patogenez	10
2.7. İmmünite	11
2.8. Klinik Bulgular	13
2.9. Tanı	28
2.10. Bildirim	34
2.11. Tedavi	35
2.12. Önleme	65
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	69
3.1. Radyolojik değerlendirme.....	70
3.2. Mikrobiyolojik değerlendirme	70
3.3. Tedavi ve izlem.....	70
4. BULGULAR.....	72
4.1. Fizik muayene bulguları	82
4.2. Laboratuvar bulguları.....	83
4.3. Radyolojik değerlendirme.....	84
4.4. Mikrobiyolojik değerlendirme	87
4.5. Olgularımızın tedavilerinin değerlendirilmesi	90
5. TARTIŞMA	93
6. SONUÇLAR.....	105
7. KAYNAKLAR	108

KISALTMALAR

ARB	Aside rezistan basil
BCG	Bacille-Calmete-Guerin
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
ÇİD	Çoklu ilaca dirençli
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMB	Etambutol
EZN	Ehrlich-Ziehl-Neelsen
HIV	Human Immuno-deficiency Virus
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografi
INH	İsoniazid
İGST	İnterferon gama salınım testleri
LAP	Lenfadenopati
LTBE	Latent Mycobacterium Tuberculosis Enfeksiyonu
MRG	Magnetik-rezonans görüntüleme
NK	Natural Killer
OMÜ	Ondokuz Mayıs Üniversitesi
PAS	Para-aminosalsilik asit
PPD	Safılaştırılmış protein türevi
PZA	Pirazinamid
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RİF	Rifampisin
SM	Streptomisin
SSS	Santral sinir sistemi
TB	Tüberküloz hastalığı
TDT	Tüberkülin Deri Testi
UV	Ultraviyole

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1. Çocuk tüberkülozunda evrelerin özellikleri ve tedavi.....	6
Tablo 2-2. Enfeksiyondan sonra hastalık gelişme riski	6
Tablo 2-3. Tüberküloz immünopatogenezinde rol alan başlıca hücre tipleri	12
Tablo 2-4. Tüberküloz deri testi yapılması önerilen süt çocukları, çocuklar ve adölesanlar ..	29
Tablo 2-5. Tüberkülin Deri Testinin Değerlendirilmesi	30
Tablo 2-6. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavi rejimleri	36
Tablo 2-7. Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri ..	60
Tablo 2-8. Çocuklarda koruma tedavisi endikasyonları	64
Tablo 4-1. Olguların yaş gruplarına göre kendi içlerinde akciğer dışı TB görülen vaka sayıları	76
Tablo 4-2. Aile taraması sonuçlarına ait frekans dağılımı.....	79
Tablo 4-3. Olgularımızda saptanan semptomlar.....	81
Tablo 4-4. Yaş aralıklarına göre semptomların dağılımı.....	82
Tablo 4-5. Akciğer TB olgularının laboratuvar verileri.....	84
Tablo 4-6. Olguların yaş aralıklarına göre PA akciğer grafisi bulguları	85
Tablo 4-7. Olguların yaş aralıklarına göre AC BT bulguları.....	87
Tablo 4-8. Aside dirençli basil ile TB PZR ve TB kültür arasındaki bağlantının incelenmesi	89
Tablo 4-9. TB kültür ile TB PZR bağlantısının incelenmesi.....	89
Tablo 4-10. Tüberküloz olgularımızın değerlendirilmesi.....	90
Tablo 4-11. İlaç yan etkisine ilişkin frekans dağılımı.....	92

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Tüberküloz basilinin hücre duvarı	3
Şekil 2-2. Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyasıyla boyanmış TB basilleri	4
Şekil 2-3. Tahmini 2015 tüberküloz insidans oranları	8
Şekil 2-4. 13 yaşındaki olgumuzun göğüs radyografisi-plevral tüberküloz	16
Şekil 2-5. Miliyer tüberkülozlu bir bebeğin posteroanterior ve lateral göğüs radyografileri ..	18
Şekil 2-6. Ponsta birden fazla tüberkülozlu olan 3 yaşındaki çocuğun beyin MRG'si	23
Şekil 2-7. Çocuklarda TDT ve IGST testi kullanımına yönelik öneriler	31
Şekil 2-8. Kazeifikasyon nekrozu	33
Şekil 4-1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	72
Şekil 4-2. Olguların geldikleri yere göre dağılımı	72
Şekil 4-3. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı	73
Şekil 4-4. Olguların yıllara göre dağılımı	73
Şekil 4-5. Olguların aylara göre dağılımı	74
Şekil 4-6. Akciğer dışı tüberküloz görülme oranları	75
Şekil 4-7. Olguların yaş gruplarına göre akciğer dışı TB görülme oranları	75
Şekil 4-8. Olguların yaş gruplarına göre kendi içlerinde akciğer dışı TB görülen vaka oranları	77
Şekil 4-9. Olguların evde yaşayan kişi sayısına göre dağılımı	78
Şekil 4-10. Olgularımızın akciğer TB'li hasta ile temas oranı	78
Şekil 4-11. Olgularda fizik muayenede saptanan bulgular	83
Şekil 4-12. Olguların PA akciğer grafilerinde saptanan bulgular	85
Şekil 4-13. Olguların AC BT'lerinde en sık saptanan bulgular	86
Şekil 4-14. Olguların ARB, TB kültür ve TB PZR değerlendirmeleri	88

ÖZET

Amaç: Tüberküloz insanların bilinen en eski hastalıklarından biridir ve günümüzde dünyada enfeksiyona bağlı ölümlerin en sık ikinci nedeni olarak varlığını sürdürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre ülkemizdeki insidansı yüz binde 0-24.9 olan bu hastalık tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmanın amacı ülkemizde çocukluk çağı yaş grubunda da önemli bir sağlık sorunu olan bu hastalığa karşı yürütülen çalışmalara katkıda bulunmak üzere kliniğimizde takip ve tedavi edilen akciğer tüberkülozu tanıli pediatrik olguların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Temmuz 2007-Temmuz 2017 döneminde akciğer tüberkülozu nedeniyle takip ve tedavi edilen 1 ay-18 yaş arası olguların demografik ve klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Akciğer tüberkülozuna akciğer dışı organ tutulumu eşlik eden olgular da değerlendirmeye alınmış, ancak izole akciğer dışı tüberküloz olguları çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Çalışmada yaş ortalaması 8.8 ± 5.7 yıl olan 81 olgu (%63 erkek, %37 kz) değerlendirildi. Olguların %64.1'inde izole akciğer tüberkülozu, %35.9'unda ise akciğer tüberkülozuna eşlik eden akciğer dışı tüberküloz vardı. Akciğer dışı tüberküloz olgularında en sık tüberküloz plörezi (%21), tüberküloz lenfadenit (%6.2), dissemine tüberküloz (%3.7), abdominal tüberküloz (%2.5), tüberküloz menenjit (%1.2) ve tüberküloz artrit (%1.2) saptandı. Akciğer tüberkülozlu olgularımızın %71.6'sında Bacille-Calmette-Guerin (BCG) skarı, %77.8'sinde tüberkülin deri testi pozitifliği saptandı. Olguların %53'ünün tüberkülozlu hasta ile temasları mevcuttu (%30.9 ev içi temas, %9.9 ev dışı temas). Akciğer tüberkülozlu hastalarda yapılan aile taraması sonucunda 10 (%12.3) kişide yeni aktif tüberküloz saptandı. Olguların %91.4'ü semptomatikti ve en sık öksürük (%81.5) ile başvurmuşlardı. Tüm olgularımıza akciğer grafisi çekilmişti ve % 96.3'ünde patolojik bulgu vardı. Olguların %21'inde Aside rezistan basil pozitifliği, %33.8'inde Polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği, %39.5'inde tüberküloz kültür pozitifliği saptandı. ARB negatif gelen 18 (%56.2) olguda TB kültüründe üreme oldu. İlaç yan etkileri incelendiğinde; olgularımızın %8.6'sında yan etki görüldü, ancak gerekli müdahale ile tümü düzeldi. Olgularımızın ikisi (%2.5) kontrollere gelmemiştir, altısının (%7.4) tedavisi halen devam etmektedir ve kalan 73 (%90.1) olgu ise tedavisini tamamlamış ve iyileşmiştir.

Sonuç: Mevcut verilerimize göre tüberküloz bölgemizde hala çok önemli bir problemdir. Tüberkülozun her hastalığı taklit edebileceği ve ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiği unutulmamalıdır. Yeni tanı alan olgularda aile taraması ve gerekli bildirimlerin yapılması öncelikli konulardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer tüberkülozu, çocukluk çağı, Samsun, Karadeniz bölgesi

ABSTRACT

Background: Tuberculosis is one of the oldest diseases of humankind and it is still the second most frequent cause of mortality due to infectious reasons. World Health Organization data suggests that the incidence of tuberculosis in Turkey is 0-24.9 per 100.000, and it is a major public health problem in our country as in the world. The aim of this study is to contribute to the studies against this important public health problem in our country by retrospectively evaluating the demographic and clinical characteristics of pediatric patients diagnosed and treated with pulmonary tuberculosis in our clinic.

Methods: The demographic and clinical data of patients that followed-up at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Pediatrics Department between July 2007-July 2017 with a diagnosis of pulmonary tuberculosis were evaluated retrospectively. Patients with extra-pulmonary involvement along with pulmonary disease were included, but patients with isolated extra-pulmonary disease were excluded.

Results: A total of 81 patients (63% male, 37% female) with a mean age of 8.8 ± 5.7 years were included. 64.1% of cases had isolated pulmonary tuberculosis, and 35.9% had extra-pulmonary involvement with pulmonary tuberculosis. Most frequent extra-pulmonary involvements were tuberculosis pleurisy (21%), tuberculosis lymphadenitis (6.2%), disseminated tuberculosis (3.7%), abdominal tuberculosis (2.5%), tuberculosis meningitis (1.2%), and tuberculosis arthritis (1.2%). 71.6% of our cases with pulmonary tuberculosis had Bacille-Calmette-Guerin (BCG) scars, and 77.8% had positive tuberculin skin test. 53% of cases had a contact with a tuberculosis patient (30.9% in-home contact, 9.9% had out-of-house contact). Family screening of pulmonary tuberculosis patients revealed a new diagnosis of active tuberculosis in 10 (12.3%) patients. 91.4% of cases were symptomatic and most frequent complaint is cough (81.5%). All cases had chest radiography, and 96.3% had pathologic findings. 21% of cases had Acid-resistant bacillus (ARB) positivity, 33.8% had polymerase chain reaction (PCR) positivity, 39.5% had tuberculosis culture positivity. 18 cases (56.2%) with ARB negativity had tuberculosis culture positivity. The adverse event assessment in treatment revealed that 8.6% of cases had adverse events, but all of them had resolved with appropriate intervention. Two patients (2.5%) loss the follow-up, six patients (7.4%) are still on therapy, and remaining 73 patients (90.1%) have completed treatment and cured completely.

Conclusion: Our results suggest that tuberculosis is still an important health problem in our region. Tuberculosis can mimic any disease and must be kept in mind in differential diagnosis. Family screening and reporting new cases is crucial in tuberculosis.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, pediatric age, Samsun, Black Sea region

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz hastalığı (TB) insanlarda bilinen en eski hastalıklardan biridir ve günümüzde de tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde büyük bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Tüberküloz; Human Immuno-deficiency Virus (HIV)'den sonra dünyada enfeksiyon nedeni ile gelişen ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Halen dünya nüfusunun 1/3'ü tüberküloz basili ile enfektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 verilerine göre 2014 yılında dünyada 10,4 milyon yeni tüberküloz olgusu ve 1.8 milyon tüberküloz nedeni ile ölüm olduğu bildirilmiştir. Yine DSÖ verilerine göre ülkemiz tüberküloz insidansının yüz binde 0-24.9 arasında olduğu yerlerden birisidir. Yeni tanı tüberküloz olgularının bir milyonu (%10) on beş yaş altı çocuklarda görülmüştür (1).

Çocuklar genellikle aktif tüberküloz hastalığı olan bir erişkinle ev içi temasla enfekte olur. Basil ile enfekte olduktan sonra TB gelişme riski beş yaş altı çocuklarda yüksektir. Özellikle de bir yaş altı çocukların neredeyse yarısı basille enfekte olduktan sonra hastalanmaktadır ve küçük çocuklarda ağır formlarda hastalık daha sık görülmektedir. Adölesan dönem de tüberkülozun sık geliştiği diğer bir yaş grubudur (2).

Erişkinlerde genellikle yaygın üst lob tutulumu, kaviter lezyonlar olması, basil sayısının çok olması ve efektif balgam verebilmeleri ile laboratuvar olarak basilin gösterilmesi ve tanının konması kolaydır. Çocuklarda ise genellikle nodüler lezyonlar olması, basil sayısının az olması ve etkin balgam verememeleri nedeni bakteriyolojik olarak tanının konması güç olmaktadır. Bu durum da çocuk tüberküloz olgularının gözden kaçmasına ve hastalığa yeterli önemin verilmemesine neden olmaktadır.

Bu çalışmada çocukluk çağındaki tüberküloz çalışmalarına katkıda bulunmak amacı ile Temmuz 2007-Temmuz 2017 tarihleri arasında hastanemizde akciğer tüberkülozu tanısı alan olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların başvuru semptomları, klinik özellikleri, tanı kriterleri, tedavileri, tedavi uyumları ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

TB insanda bilinen en eski hastalıklardan birisidir. Mycobacterium cinsinin 150 milyon yıl önce ortaya çıkmış olması ve Mycobacterium tuberculosis'in Doğu Afrika'da yaklaşık 3 milyon yıl önce mevcut olması bunu doğrulamaktadır. Mycobacterium tuberculosis basilinin filogenetik analizine dayanan son çalışmalar, TB basilinin insanları 70.000 yıldan fazla süredir enfekte ettiğini ileri sürmektedir (3). Tüberküloz ile insanlar arasındaki uzun tarihsel ilişki göz önüne alındığında, tüberkülozun halen dünya çapında enfeksiyon nedeni ile gelişen ölümlerin ikinci sıklıkta nedeni olması şaşırtıcı olmayacaktır.

TB, Mısır'da, mumyalarda Pott bozukluklarının kanıtlarıyla 5000 yıldan daha önce belgelenmiştir. Hindistan ve Çin'de 3300 ve 2300 yıl öncesine ait TB'yi de açıklayan yazılı metinler vardır. Yunanistan'da hastalık phthisis adıyla bilinirdi. Hippocrates, "Of the Epidemics" kitabında şunu yazmıştır: "Tüketim (o yıllarda bu isimle anılıyordu), o sırada hâkim olan hastalıkların en önemlisiydi ve birçok insanın ölümüne neden oldu" (4).

Orta çağda skrofula, Avrupa'daki hükümdarlar tarafından "kraliyet dokunuşu" olarak tasvir edilmiştir (4,5). On sekizinci ve on dokuzuncu yüzyıllarda hastalık Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da epidemik oranlara ulaştı. On dokuzuncu yüzyılın başlarında Rene Ophille Hyacinthe Laennec TB'nin patogenezi ortaya koydu. Jean-Antoine Villemin 1865'de, tüberkülozun bulaşıcı özelliklerini tüberküloz kavitesinden alınan irin ile bir tavşanı aşılıyarak göstermiştir (4). Robert Koch 1882'de, tüberküloz basilinin TB'nin etken maddesi olduğunu ispatladı (6). 1907 yılında Charles Mantoux'un tekniği geliştirmesiyle ve Florence Seibers'in saflaştırılmış protein türevini (PPD) geliştirmesi ile tüberkülin deri testi (TDT) keşfedildi (4).

TB tedavisi, dinlenme, temiz hava ve ev ilaçlarıyla başlamıştır. On dokuzuncu yüzyılın sonlarında ve yirminci yüzyılın başında, TB hastalarının tedavisi için sanatoryumlar geliştirildi. Daha sonra, özellikle kaviter hastalık için, pulmoner kollaps ve terapötik pnömotoraks tedavisi geliştirildi. 1944'de M. tuberculosis'e karşı etkili ilk antibiyotik ve ilk bakterisidal ajan olan Streptomisin üretildi. Ancak yazar George Orwell

Mikobakterilerin hücre duvarlarının lipid içeriklerinin yüksek olması anilin boyalarının geçmesini engeller. Bu nedenle gram boyama yöntemi ile iyi boyanmazlar. Asit rezistansı, özellikle karbol-fuksin, kristal-viole, auramin ve rodamin gibi belli arilmetan boya ile stabil mikolat kompleksleri oluşturma özelliğidir. Bu kompleksler %90 etanol ve hidroklorik asit ile yıkandığında bile uzaklaştırılmazlar. Hücreler Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) veya Kinyoun boya ile boyanınca kırmızı, 21 kristal viole ile boyanınca eflatun mor görünür veya auramin ve rodamin ile boyanınca Truant boyasında olduğu gibi ultraviyole (UV) ışığı altında sarı yeşil floresan verir (10,11). Basiller EZN boyası ile boyanınca mavi zemin üzerinde kırmızı renkte tek tek ya da gruplar halinde çizgiler oluşturmuş olarak görülür (13). Şekil 2-2’de EZN ile boyanmış TB basilleri gösterilmiştir.



Şekil 2-2. Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyasıyla boyanmış TB basilleri

M. tuberculosis'in üremesi yavaş olup replikasyon süresi yaklaşık 12-24 saattir. Gözle görünür koloni büyümesi için geçen süre en az üç hafta, standart solid kültür vasatlarında 4-6 haftadır. En uygun yumurtalı besi yerinde (Löwenstein-Jensen besiyeri) 33-39 °C ısıda, pH 6,5- 6,8'de, %5-10 CO₂'li ortamda çoğalırlar. *M. tuberculosis* olumsuz şartlara oldukça dayanıklı olup +4 °C'de haftalarca, -70 °C'de yıllarca canlılığını korur. Buna karşın +60 °C'de ise 20 dakikada ölmektedir (14,15).

Değişik mikobakterilerin ayrımı boyanma özelliklerine, biyokimyasal ve metabolik karakteristiklerine göre yapılır. Tüm mikobakteriler zorunlu aerobdur. *M. tuberculosis*'in katı ortamda üremesi üç-altı hafta sürmektedir. Bunu takip eden iki-dört hafta da ilaç duyarlılık testleri için gereklidir. Bazı özel mikobakteri türlerinin saptanması için bir grup biyokimya testlerine ihtiyaç vardır (16).

Günümüzde laboratuvar metodlarının gelişmesi ve otomatik radyometrik metodlar ile mikobakteriler için çok daha hızlı kültür, tanımlama ve ilaç duyarlılık testlerine imkân sağlanmıştır. Radyometrik yöntemlerden olan BACTEC'de kontamine olmayan, konsantre örnekler substrat olarak karbon 14 ile işaretli palmitik asit içeren bir şişe vasat ortamına ekilir.

Mikobakterilerin işaretlenmiş asiti metabolize etmesi ile karbondioksit-14 radyoaktivitesinin ölçümünün mümkün olduğu şişede toplanır. Uygun dilüsyonda antitüberküloz ilaçların eklenmesi ile ilaç duyarlılığının araştırılması mümkün olur. Bu yöntemle ilaç duyarlılık testlerinin yapılması bir-üç haftaya kadar kısalabilir. Üreme olduktan sonra yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) analizleri kullanılarak izole mikroorganizmanın suşu hızlı olarak, genellikle 24 saat içinde saptanabilir (16).

2.3. Terminoloji: Temas, Enfeksiyon, Hastalık

Tüberkülozun üç ana majör klinik evresi vardır: Temas, enfeksiyon ve hastalık.

Temasta aktif tüberkülozlu erişkin ya da adölesan hasta ile temas öyküsü vardır, ancak tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gama salınım testleri (İGST) negatiftir. Fizik muayene normaldir. Çocukta hastalığın belirti ve bulguları yoktur. Akciğer grafisi de normaldir. Ancak çocuk enfekte olabilir, fakat henüz TDT veya İGST'lerinin pozitif olması için yeterli zaman geçmemiş olabilir (17).

Enfeksiyon, kişi *M. tuberculosis* içeren damlacık çekirdeklerini inhale edince gelişebilir. Akciğerlerde veya lenfoid dokuda hücre içinde basiller yaşayabilir. Bu evrenin karakteristik özelliği TDT veya İGST testlerinin pozitif olmasıdır. Hastalığın semptom ve bulgusu yoktur. Fizik muayene normaldir. Akciğer grafisi normaldir veya akciğer parankiminde kalsifikasyon veya granülasyon görülebilir (17).

Hastalıkta M. tuberculosis'in yol açtığı semptom veya bulgular veya radyoloji bulguları görünür haldedir (Tablo 2-1) (17).

Tablo 2-1. Çocuk tüberkülozunda evrelerin özellikleri ve tedavisi

	TDT	Akciğer Grafisi	Fizik Bulgular	Koruyucu İlaç Tedavisi	Hastalık Tedavisi
Temas	Negatif	Normal	Normal	Uygundur	-
Enfeksiyon	Pozitif	Çoğunlukla normal	Normal	Uygundur	-
Hastalık	Pozitif	Çoğunlukla bulgu +	Çoğunlukla bulgu +	-	Uygundur

Enfekte olduktan sonra hastalık gelişme riski herkeste aynı değildir. Önceden sağlıklı erişkinlerde enfekte olduktan sonra hastalık gelişme riski yaşam boyunca %5-10 kadardır. Oysa bir yaşından küçük bebeklerin yaklaşık %40'ı enfekte olduktan sonra dokuz ay içinde hastalanır. Bir ile iki yaş arasındaki çocukların %20-25 kadarı, adölesanların ise %10-20 kadarı hastalanır (Tablo 2-2). Bir yaşından küçük çocuklarda enfekte olduktan sonra milier tüberküloz veya santral sinir sistemi tüberkülozu gibi şiddetli formda hastalıkların gelişme riski de yüksektir (2).

Tablo 2-2. Enfeksiyondan sonra hastalık gelişme riski (2)

Primer enfeksiyon yaşı (yıl)	Hastalık gelişmeme oranı (%)	Akciğer hastalığı (%)	Milier ya da Santral sinir sistemi TB (%)
<1	50	30 – 40	10 – 20
1 – 2	75 – 80	10 – 20	2.5
2 – 5	95	5	0.5
5 – 10	98	2	<0.5
>10	80 – 90	10 – 20	<0.5

Başta malnütrisyon olmak üzere hücrenel bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar (diyabet, kronik böbrek yetmezliği), kortikosteroidler veya diğer bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar ile tedavi ve vitamin D yetersizliği gibi faktörler TB enfeksiyonunun hastalığa dönüşme veya TB'nin reaktivasyon riskini artırır (18,19). Kanıtlanmış akciğer tüberkülozu olan çocukların %90'ında TDT pozitifdir.

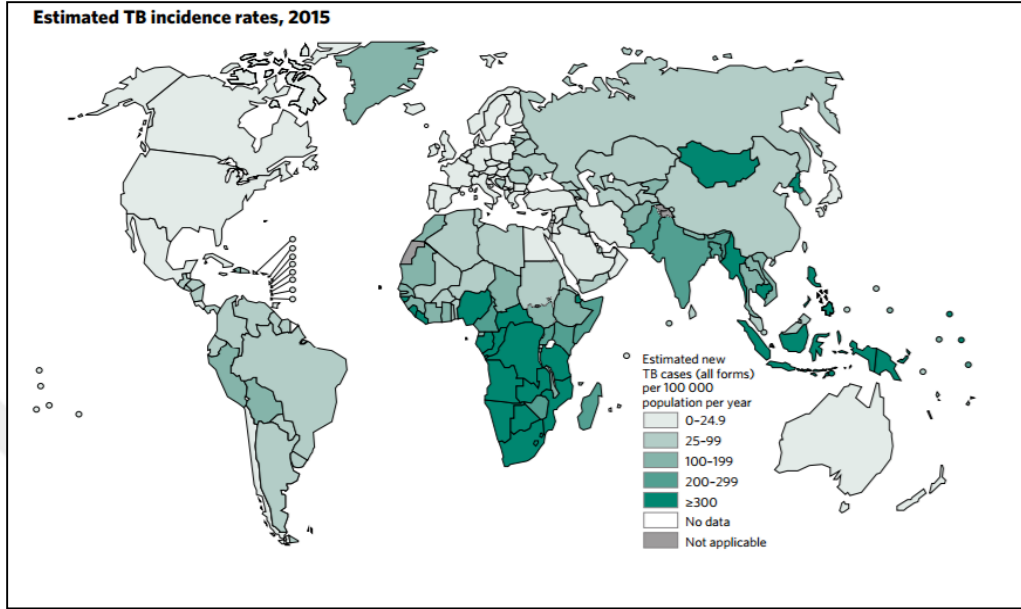
2.4. Epidemiyoloji

Dünya sağlık örgütü verilerine göre tüberküloz, dünyada enfeksiyon kaynaklı ölümlerin ikinci en sık (HIV'den sonra) nedenidir ve dünya nüfusunun neredeyse üçte birinin (2.5 milyar insan) M. tuberculosis ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Tüberküloz vakalarının yaklaşık %95'i gelişmekte olan ülkelerde görülür. Olguların en çok görüldüğü bölgeler Asya, Afrika ve doğu Akdeniz bölgesidir (17). Ülkemiz de DSÖ verilerine göre tüberküloz insidansının yüz binde 0-24.9 arasında olduğu yerlerden birisidir (Şekil 2-3).

DSÖ 2016 verilerine göre 2014 yılında dünyada 10.4 milyon yeni tüberküloz olgusu ve 1.8 milyon tüberküloz nedeni ile ölüm olduğu bildirilmiştir. Yeni tanı tüberküloz olgularının bir milyonu (%10) on beş yaş altı çocuklarda görülmüştür (1). Tüm dünyada 2015 yılında 15 yaş altında 239000 çocuğun tüberküloz nedeni ile öldüğü ve bu ölümlerin %80'inin beş yaş altı çocuklarda meydana geldiği tahmin edilmektedir. Tüberküloz nedeni ile ölen çocukların %96'dan fazlasının tedavi görmediği bildirilmektedir (20).

Tüberkülozun küresel yükü; HIV pandemisi, çoklu ilaca dirençli (ÇİD) tüberküloz gelişimi ve az gelişmiş ülkelerin tanı testlerine ve etkin tıbbi tedaviye erişimindeki güçlükler gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Yeni olguların %60'ı altı ülkede bulunmaktadır. Bunlar azalan sırayla; Hindistan, Endonezya, Çin, Nijerya, Pakistan ve Güney Afrika'dır. Küresel gelişme, bu ülkelerdeki TB korunma ve bakımındaki temel gelişmelere dayanmaktadır. Dünya genelinde, TB insidansındaki düşüş, 2014'den 2015'e sadece yılda %1,5'tir. TB'yi Bitirme Stratejisi'nin ilk kilometre taşına 2020'de ulaşmak için bu düşüş hızının yılda %4-5'e çıkması gerekmektedir. İzoniazid ve rifampisine direnç olması ile tanımlanan çok ilaca dirençli tüberküloz olguları da giderek artmaktadır ve bu olguların büyük kısmı Hindistan, Çin ve eski Sovyetler Birliği ülkelerinde yaşamaktadır.

Yaygın direnç ise izoniazid ve rifampisin yanında florokinolonlara ve enjekte edilebilir üç ilaçtan en az birisine (kanamisin, kapreomisin, amikasin) direnç olmasıdır (17).



Şekil 2-3. DSÖ tahmini 2015 tüberküloz insidans oranları (1)

2.5. Bulaş

M. tuberculosis'in bulaşması, genellikle havadaki M. tuberculosis içeren 1-5 µm çapında damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu ile olur. Bulaş nadiren hastanın enfekte bir artığı veya kontamine bir objeyle de gerçekleşebilir. Hastanın pozitif ARB boyaması, geniş bir üst lob infiltrasyonu veya kavitesi, bol balgam üretimi ve şiddetli öksürüğü olması durumunda bulaş riski daha yüksektir. Hava sirkülasyonunun az olması gibi çevresel faktörler de bulaş riskini artırır. Erişkinlerin çoğunda yeterli kemoterapiye başladıktan birkaç gün ile iki haftaya kadar bulaş riski ortadan kalkar ancak bazı hastalar birkaç haftadan daha uzun süre enfeksiyöz kalır. Tüberkülozlu küçük çocuklar nadiren diğer çocukları veya yetişkinleri enfekte eder. Tüberküloz basili, pulmoner tüberkülozlu çocukların endobronşiyal sekresyonlarında nadiren rastlanır ve öksürük sıklıkla görülmez. Yetişkin tipi kaviter veya endobronşiyal pulmoner tüberkülozlu çocuklar ve adölesanlar ise organizmayı bulaştırabilirler (17). Bazı raporlarda özellikle şiddetli bir klinik tabloya sahip küçük yaşta çoğu çocuğun ev içinde enfeksiyona yakalanmış olduğu ortaya çıkmaktadır

(21). Ancak ilk ve orta öğretim okullarında, anaokullarında, kreşlerde, okul otobüslerinde de bulaş olmaktadır (22,23).

M. tuberculosis nadiren de idrar, pürülan sinüs salgısı gibi enfekte vücut sıvıları ya da şırınga, mide lavaj tüpleri ve bronkoskop gibi enfekte nesnelere ile direkt temas sonucu bulaşabilir. Köpekler de insan tipi tüberküloz basiline duyarlı olduklarından çocuklar için enfeksiyon kaynağı olabilirler (24).

M. bovis ve M. africanum bulaşı da havayoluyla olur. M. bovis, gastrointestinal mukozaya nüfuz edebilir veya çok sayıda organizmanın yutulmasıyla orofarenksin lenfatik dokusunu istila edebilir. M. bovis'in insanda yaptığı enfeksiyon, süt pastörizasyonu ve sığırlar için etkili tüberküloz kontrol programlarının bir sonucu olarak gelişmiş ülkelerde nadirdir (17).

Tüberküloz bulaşmasını etkileyen faktörler vardır. Bunlar; kaynak hasta (indeks vaka), ortam, hedef kişi olarak üç gruba ayrılır.

Kaynak hastada balgamda basil sayısının fazla olması bulaşmayı artırır (Balgamda basil pozitif olan olgular en bulaştırıcıdır). Balgamdan ya da diğer materyallerden aerosol oluşması (öksürük, sulu balgam, nebulizatör kullanımı) bulaşmayı artırır. Basilin canlılığı bulaşmayı artırır (anti-tüberküloz ilaçlarla tedavi sonrası bulaşma azalır). Basilin virülansı bulaşmayı etkiler (7).

Tüberkülozda ortam çok önemlidir. Ortamın havalandırılması basili seyreltir. Havalandırma sisteminin aynı havayı HEPA filtreden geçirmeden ya da UV uygulamadan tekrar geri vermesi bulaşmayı artırır. Ultraviyole, güneş ışığı canlı basil sayısını azaltır. Kaynağa yakın olma karşılaşılacak basili artırır. Aile bireylerinde latent enfeksiyon ve hastalık uzak temaslılara göre daha fazladır (7).

Hedef kişide hastalığa/basile kişisel direnç (önceki hastalık, koruyucu tedavi, BCG, TB dışı mikobakteri enfeksiyonları) bulaşmayı azaltır. Hastalanmayı artıran durumlar ve diğer hastalıklar bulaşmayı artırabilir. Basil kaynağı ile birlikte geçirilen süre artınca bulaşma artar (7).

2.6. Patogenez

Olguların >%98'inde mikroorganizmanın giriş yeri akciğerlerdir. Alveollerin içinde ve alveolar kanallarda basil çoğalır. Basiller alveolar makrofajlarca fagosite edilir ve basillerin çoğu öldürülür. Ancak bazıları aktive olmamış makrofajların içinde yaşamaya devam eder ve lenfatik damarlarla bölgesel lenf nodlarına taşınır. Hiler lenf nodları sıklıkla tutulur. Üst lob odakları da paratrakeal lenf nodlarına drene olabilir. Mikroorganizmanın giriş yerindeki lokal odak ve bölgenin drene olduğu lenf nodundan oluşan kompleks Ghon kompleksidir (primer kompleks). İki-on iki haftada organizma sayıca çoğalırken akciğer parankimindeki ve lenf nodundaki doku reaksiyonu yoğunlaşır ve doku hipersensitivitesi gelişir. Primer kompleksin parankimal kısmı kazeöz nekroz ve enkapsülasyondan sonra sıklıkla fibrozis veya kalsifikasyon ile tamamen iyileşir. Bazen bu kısım büyümeye devam eder ve fokal bir pnömoni ve plörit gelişir. Kazeifikasyon yaygınsa lezyonun merkezi likefiye olur ve komşu bronşa açılır, yerinde de kavite kalır. Bölgesel lenf nodundaki lezyonda da bir miktar fibrozis ve enkapsülasyon gelişir ama burada iyileşme genellikle tam olmaz. Canlı basiller bu odaklarda onlarca yıl kalabilir. Başlangıç enfeksiyonlu çoğu vakada lenf nodları normal büyüklükte kalır. Ancak hiler ve paratrakeal lenf nodları bazen konak inflamatuvar reaksiyonu sonucu önemli ölçüde büyüyebilir ve bölgesel bronşa bası yapabilir. Bronşun dıştan bası ile kısmi obstrüksiyonu distal akciğer segmentinde hiperinflasyona neden olabilir. Tam obstrüksiyon ise atelektazi ile sonuçlanır. Kazeöz nodların bronş duvarını aşındırıp hasar vermesi endobronşial tüberküloz veya fistül gelişimine neden olabilir. Kazeöz materyal bronşta komple obstrüksiyon yaparsa pnömoni ve atelektaziden oluşan kollaps-konsolidasyon lezyonu veya segmental lezyon oluşur (17).

Primer kompleks gelişimi sırasında tüberküloz basili kan ve lenfatik damarlarla vücutta pek çok dokuya dağılır. Retiküloendotelyal sistem organlarına dağılım sıklığı, ama bakteriler en çok akciğer apeksleri, beyin, böbrekler ve kemiklerde çoğalır. Dolaşan basil sayısı çok ve konağın hücrel immün sistemi yetersiz ise dissemine tüberküloz gelişir. Ancak genellikle basil sayısı azdır ve klinik olarak belirsiz olan metastatik odaklar meydana gelir. Bu uzak odaklar genellikle enkapsüle olur, ama akciğer dışı organ tüberkülozunun ve akciğerlerde reaktivasyon tüberkülozunun odakları da olabilirler (17).

Başlangıç enfeksiyon ile klinik olarak görünür hastalık gelişimi için gereken zaman değişkendir. Dissemine ve meningeal tüberküloz genellikle enfeksiyondan sonraki 2-6 ay içinde gelişir. Lenf nodu tüberkülozu ve endobronşial tüberküloz 3-9 ay içinde, kemik

eklem tüberkülozu birkaç yılda gelişir. Böbrek tüberkülozu ise enfeksiyondan sonraki on yılda görünür hale gelir (17). Primer enfeksiyondan sonra bir yıldan uzun zaman sonra gelişen pulmoner tüberküloz sıklıkla enkapsüle lezyonlarda sebat eden basillerin endojen üremesi ile gelişir. Bu reaktivasyon tüberkülozu çocuklarda nadirdir, ancak adölesanlarda ve erişkinlerde sıktır. Reaktivasyon tüberkülozunda sıklıkla oksijenlenmenin ve kan akımının fazla olduğu üst lobların apeksinde infiltrasyon veya kaviteler görülür (17).

2.7. İmmünite

Hücrel immüniteyi olumsuz etkileyen durumlar tüberküloz enfeksiyonunun hastalığa ilerlemesine predispozisyon oluşturur. İnterlökin 12 reseptör beta1 eksikliği ve komple ya da parsiyel interferon gama reseptör 1 zincir eksiklikleri mikobakterilere karşı cevapta hücrel immünitede defekte neden olan nadir spesifik genetik defektlerdir. Konak defansında humoral immünitenin rolü azdır (17).

Enfeksiyondan sonra tüberküloz basilleri alveoller içinde ve alveolar makrofajlarda çoğalır. Mikobakteriyel hücre duvarındaki sülfatidler makrofaj fagozomu ve lizozomların füzyonunu inhibe eder ve mikroorganizma intraselüler enzimlerin destrüktif edici etkisinden kaçır. Enfeksiyondan sonraki 2-12 haftada doku hipersensitivitesi ile birlikte hücrel immünite gelişir. Basiller makrofajların içine girdikten sonra mikobakteriyel antijenleri tanıyan lenfositler çoğalır ve diğer lenfosit ve makrofajları bölgeye çekecek lenfokinleri ve diğer mediatörleri salırlar. Bazı lenfokinler makrofajları aktive eder ve onların mikobakterisidal kapasitelerini arttıracak litik enzimleri yüksek konsantrasyonlarda salmalarına neden olurlar. Helper ve supresör lenfositler immün cevabı modüle ederler. Spesifik hücrel immünitenin gelişimi çoğu kişide başlangıç enfeksiyonun ilerlemesini önler. Başlangıç enfeksiyondaki patolojik olaylar mikobakteriyel antijen yüküne, hücrel immüniteye (hücre içi öldürmeyi arttırır) ve doku hipersensitivitesine (hücre dışı öldürmeyi arttırır) bağlıdır (17,25).

Antijen yükü az ve doku hipersensitivitesi yüksek ise lenfositlerin, makrofajların ve fibroblastların organizasyonu ile granüloma formasyonu oluşur. Hem antijen yükü, hem de doku sensitivitesi yüksek ise granüloma formasyonu daha az organize edilir. Doku nekrozu tam değildir ve kazeöz materyal oluşumu ile sonuçlanır. Genellikle küçük bebeklerde ve immün defisitli olan kişilerde olduğu gibi doku sensitivitesi düşükse reaksiyon diffüzdür ve

enfeksiyon iyi sınırlanamaz. Disseminasyon ve lokal doku hasarına yol açar (17). Tüberküloz immunopatogenezinde rolü olan hücreler Tablo 2-3'te özetlenmiştir.

Tablo 2-3. Tüberküloz immunopatogenezinde rol alan başlıca hücre tipleri (25)

<p>Antijen sunan hücreler (Makrofajlar ve Dendritik Hücreler)</p>	<p>Aktive olmayan monosit ve makrofajların içinde tüberküloz basili çoğalır; aktive makrofajlar tüberküloz basilini yok etmek için çalışırlar. Dendritik hücreler antijen sunumunda rol alan hücrelerdir. Tüberküloz basili antijenleri lenfositlere hem tüberküloz lezyon bölgesinde hem de komşu lenf bezlerinde sunulur.</p>
<p>Lenfositler (CD4T lenfositler, CD8T lenfositler, Tc1 lenfositler, γ/δT lenfositler, B lenfositler)</p>	<p>Lenfositler tüberküloz basiline karşı oluşturulan özgün immünolojik savunma mekanizmasını yürütürler. Antijen sunumu sonrasında aktiveleşen T lenfositler ürettikleri sitokinler aracılığıyla makrofajları aktive ederler. Hangi T lenfosit alt grubu çoğalıyorsa immün yanıt o yönde gelişir. B lenfositler ise spesifik antikor yapımından sorumludur.</p>
<p>Natural Killer Hücreler (NK)</p>	<p>NK hücreleri basil yüklü makrofajları öldürür ve IFN-γ üreterek makrofaj aktivasyonunun devamlılığını sağlarlar. Ayrıca, Th1 profilinde sitokin üretimini arttırmırlar.</p>

2.8. Klinik Bulgular

Tüberkülozun en sık tutulum yeri akciğerlerdir. Ancak akciğer dışı organ tutulumu da çocuklarda sık olarak görülebilir. Akciğer dışı organ tutulum oranı erişkinlerde %15 kadar iken bu oran çocuklarda %25-30 kadardır.

Akciğer tüberkülozu primer akciğer tüberkülozu, progresif primer akciğer tüberkülozu ya da reaktivasyon tüberkülozu şeklinde görülebilir. Akciğer dışı organ tutulumu ise en sık lenf nodu ve plevra tutulumu olmak üzere gastrointestinal sistem, kemik-eklemler, santral sinir sistemi, cilt gibi tüm organlarda gelişebilir.

2.8.1. Primer Akciğer Hastalığı

Akciğer tüberkülozu olan bebekler (0-12 ay) ve ergenlerde belirti ve bulgular daha yüksek oranda görülür. Diğer çocuklarda klinik bulguların görülme oranı daha düşüktür (2). Üç haftadan uzun süren persistan öksürük, birlikte kilo kaybı, gelişme geriliği, ateş, halsizlik, keyifsizlik, aktivitede azalma, diğer tedavilere (antibiyotik, nutrisyonel destek gibi) cevapsızlık durumlarında TB hastalığı düşünülmelidir. Bu semptomların özgülüğü >3 yaş çocuklarda %98.9, <3 yaş çocuklarda %82.6'dır (26,27).

Akciğer odaklarının yaklaşık %70'i subplevraldır ve lokalize plörezi sıktır. Primer pulmoner odaktan basiller lenfatik yollarla bölgesel lenf nodlarına taşınır. Ghon kompleksi oluşur. İlk parankimal inflamasyon genellikle göğüs radyografisinde görülmez ancak hipersensitivite gelişmeden önce lokalize nonspesifik bir infiltrat görülebilir. Akciğerin tüm lob ve segmentleri ilk enfeksiyon için eşit risk altındadır. Olguların %25'inde iki veya daha fazla primer odak vardır. Primer tüberkülozun akciğerdeki ilk işareti bölgesel lenf nodu büyümesidir. Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu geliştikçe, hiler lenf nodları büyümeye devam eder ve bu bazı çocuklarda, özellikle de bebeklerde, bronşu sıkıştırarak tıkanmaya neden olur. Atektazi gelişebilir. Ortaya çıkan radyografik gölgeler konsolidasyon veya segmental tüberküloz olarak adlandırılır. Nadiren, inflame kazeöz nodlar endobronşiyal duvara yapışır ve hasarlandırır. Endobronşiyal tüberküloza veya fistüllere neden olur. Kazeöz oluşum; infiltrasyon ve kollaps sonucu bronşun tamamen tıkanmasına neden olur. Subkarinal lenf nodlarının genişlemesi özofagusun sıkışmasına ve nadiren bronkoözefageal fistülün oluşmasına neden olabilir (17).

Akciğer grafisi bulgusu pozitif olmasına rağmen çocuklarda fizik muayenede belirgin bulgu olmayabilir. Ancak süt çocuklarında fizik muayene bulguları daha çoktur. Paratrakeal lenf bezlerinin büyümesi sonucu bronşial obstrüksiyon gelişen bazı bebekler ve küçük çocuklarda bölgesel hışıltı (wheezing) veya solunum seslerinde azalma, belirgin solunum sıkıntısı gibi bulgular klinik tabloya eşlik edebilir. Çocuklarda lenfo-hematojen yayılım sık olduğundan akciğer dışı organların tutulumu fazla görülür ve bunlara ait klinik bulgular eşlik edebilir.

Çocuklarda tüberküloz kaynaklı bronşiyal tıkanıklık vakalarının çoğu, uygun tedaviyle tam olarak iyileşmektedir. Bazen primer odak veya bölgesel lenf nodlarında rezidüel kalsifikasyon gelişebilir. Kalsifikasyonun görünümü, lezyonun en az 6-12 aylık olduğunu gösterir. Segmentin iyileşmesi skar bırakarak nadiren bronşektaziye neden olabilir (17).

Çocuklarda hiler LAP olmadan lobar pnömoni de gelişebilir. Primer enfeksiyon progresif ve yıkıcı ise, akciğer parankiminin likefaksiyonu, ince duvarlı birincil tüberküloz kavitesinin oluşmasına neden olabilir. Nadiren, akciğerlerde büllöz lezyonlar oluşur ve rüptür olursa pnömotoraksa neden olur. Tüberküloz parankimal odağın kan veya lenf damarına invazyonu, göğüs radyografisinde küçük ve homojen nodüller şeklinde görülen milier paterne yol açar (17).

2.8.2. Progresif Primer Akciğer Hastalığı

Çocukluk çağı tüberkülozunun seyrek fakat ciddi bir komplikasyonu, birincil odak istikrarlı bir şekilde büyüdüğünde ve büyük kazeöz bir merkez geliştirdiğinde ortaya çıkar. Likefaksiyon çok sayıda tüberküloz basili ile birlikte primer kavite oluşumuna yol açar. Büyüyen odak, bronş içine nekrotik yaralara dönüşebilir ve daha fazla intrapulmoner yayılıma neden olabilir. Çocuklarda lokal progresif hastalıkta belirgin belirti veya semptomlar görülür. Yüksek ateş, balgam ile birlikte şiddetli öksürük, kilo kaybı ve gece terlemesi sık görülür. Fiziksel bulgular arasında solunum seslerinin azalması, raller, kavite üzerinde egofoni sayılabilir. Prognoz uygun tedavi ile mükemmeldir (17).

2.8.3. Reaktivasyon Tüberkülozu

Yetişkinlerde akciğer tüberkülozu genellikle vücutta daha önce yerleşmiş bir tüberküloz enfeksiyonunun endojen reaktivasyonu sonucu oluşur. Tüberkülozun bu formu çocukluk çağında nadirdir ancak adölesan dönemde ortaya çıkabilir (17).

İyileşmiş tüberküloz enfeksiyonu olan 2 yaşından küçük çocuklarda reaktivasyon pulmoner hastalık nadirdir ancak 7 yaşından büyükken ilk enfeksiyonu alanlarda daha sık görülür. En sık görülen pulmoner bölgeler; orijinal parankimal odak, lenf nodları veya erken enfeksiyonun hematojen fazında kurulan apikal odaklardır (Simon odakları). Bu tür tüberküloz hastalığı genellikle akciğerlerde sınırlı kalır, zira oluşturulan immün yanıt daha fazla akciğer dışı yayılımı engeller. En sık radyografik bulgular geniş infiltratlar ve üst loblardaki kalın duvarlı kavitelerdir (17).

Reaktivasyon tüberkülozu olan daha büyük çocuklarda, primer akciğer tüberkülozu olan çocuklara göre ateş, anoreksi, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük, hemoptizi ve göğüs ağrısı görülme ihtimali daha yüksektir. Bununla birlikte kavite ve büyük infiltratlar olduğunda bile fizik muayene bulguları genellikle azdır veya yoktur. Çoğu belirti ve semptom, etkin tedaviye başladıktan sonraki birkaç hafta içinde düzelir, ancak öksürük birkaç ay sürebilir. Yüksek oranda balgam üretimi ve öksürüğü varsa bu tür tüberküloz oldukça bulaşıcı olabilir. Prognoz uygun tedavi ile mükemmeldir (17).

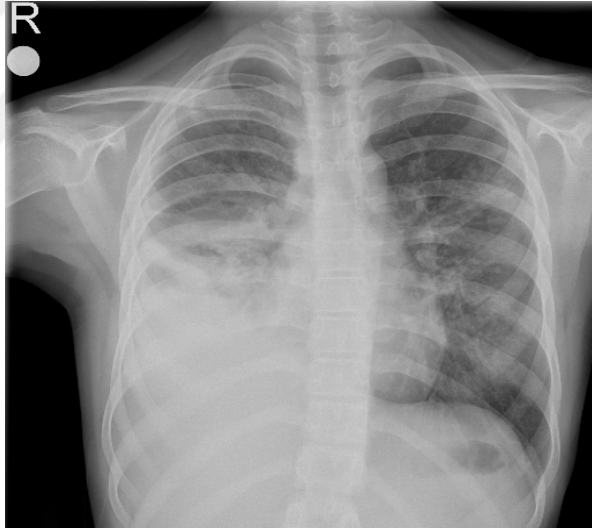
2.8.4. Plevral Efüzyon

Yerel ya da genel olabilen tüberküloz plevral efüzyonları, basillerin subplevral pulmoner odaktan ya da kalsifiye lenf nodundan plevral boşluğa atılmasından kaynaklanır. Primer tüberkülozda asemptomatik lokal plevral efüzyon o kadar yaygındır ki, birincil kompleksin bir parçası olarak düşünülür. Büyük ve klinik olarak önemli efüzyonlar primer enfeksiyondan aylar sonra ortaya çıkar. Tüberküloz plevral efüzyon, 6 yaşından küçük çocuklarda az görülür ve 2 yaştan küçük çocuklarda çok daha nadirdir. Efüzyon genellikle tek taraflıdır, ancak bilateral de olabilir. Radyografik anormallikler genellikle, fizik muayene bulguları veya semptomlardan daha geniş kapsamlıdır (Şekil 2-4) (17).

Tüberküloz plörezinin klinik başlangıcı anidir; düşük ila yüksek ateş, nefes darlığı, derin inspirasyonda göğüs ağrısı ve azalmış solunum sesleri ile karakterizedir. Ateş ve

diğer semptomlar antitüberküloz kemoterapisini başladıktan sonra birkaç hafta daha sürebilir. TDT vakaların yalnızca %70-80'inde pozitifdir. Prognoz mükemmeldir, ancak radyografik olarak düzelme genellikle aylar alır. Uzun süre devam eden efüzyon nedeni ile nadiren skolyoz gelişebilir (17).

Plevral sıvı ve plevral membranın incelenmesi tüberküloz plörezinin tanısını koymada önemlidir. Plevral sıvı genellikle sarıdır, bazen kanlı olabilir. Özgül ağırlık 1.012-1.025, protein seviyesi 2-4 g/dl ve glukoz konsantrasyonu genellikle düşük normal aralıkta (20-40 mg/dL) bulunur. Tipik olarak, mikrolitrede yüzlerce ila binlerce lökosit görülür. Erken dönemde polimorfonükleer hücre baskınlığı, ardından lenfosit hakimiyeti izlenir. Plevral sıvıda ARB boyama nadiren pozitifdir. Sıvı kültürleri vakaların %30'undan daha azında pozitifdir. Plevral membranın biyopsisinde pozitif ARB boyama veya kültür elde edilmesi daha olasıdır ve granülom oluşumu gösterilebilir (17).



Şekil 2-4. 13 yaşındaki olgumuzun göğüs radyografisi-plevral tüberküloz

2.8.5. Perikard Hastalığı

Kalp tüberkülozunun en sık görülen şekli perikardittir. Çocuklarda tüberküloz olgularının %0.5-4'ünde görülür. Perikardit, genellikle subkarinal lenf nodlarından doğrudan invazyon veya lenfatik drenaja bağlı olarak ortaya çıkar. Düşük dereceli ateş, halsizlik ve kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar görülür. Göğüs ağrısı çocuklarda sık

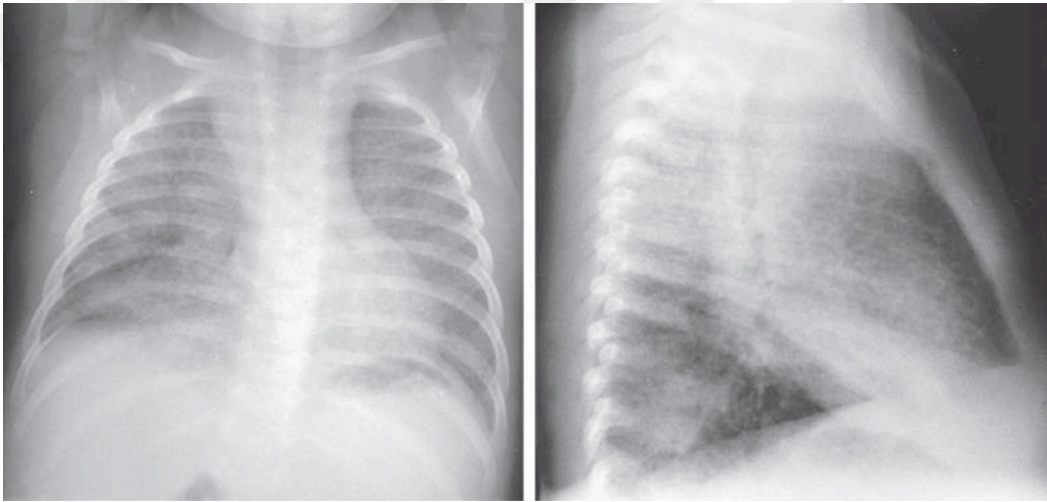
değildir. Pulsus paradoksus ile birlikte perikardiyal sürtünme sesi veya derin kalp sesleri olabilir. Perikard sıvısı tipik olarak seröfibrinöz veya hemorajiktir. Sıvıda ARB boyama pozitifliği nadirdir ancak vakaların %30-70'inde kültürler pozitiftir. Perikardiyal biyopsiden elde edilen kültür verimi daha yüksektir ve granülomların varlığı tanıyı genellikle doğrular. Konstriktif perikardit geliştiğinde kısmi veya komple perikardiyektomi gerekebilir (17).

2.8.6. Lenfohematojen (Yaygın) Hastalık

Tüberküloz basili karaciğer, dalak, deri ve akciğer apeksleri de dahil olmak üzere uzak bölgelere yayılır. Lenfohematojen yayılım genellikle asemptomatiktir. Nadiren bazı hastalarda kan damarı erozyonu sonucu kazeöz bir odaktan kana aralıklı olarak tüberküloz basili salınır, bu durum uzamış hematojen tüberküloza neden olur. Lenfohematojen yayılıma bağlı ortaya çıkan klinik tablo, birincil odaktan uzak bölgelere salınan organizma yüküne ve konakçının bağışıklık tepkisinin yeterliliğine bağlıdır. Klinik tablo akut olabilirse de çoğunlukla organizmanın kan dolaşımına salınmasına eşlik eden ateş ile birlikte yavaş ve uzun sürelidir. Çoklu organ tutulumu yaygındır ve yüzeysel veya derin lenf nodlarında lenfadenit, hepatomegali, splenomegali ve cilt üzerinde papülonekrotik lezyonlara neden olur. Kemikler, eklemler ve böbrekler de etkilenebilir. Menenjit, hastalık seyrinde geç dönemde ortaya çıkar. Erken pulmoner tutulum iyi seyirlidir, ancak diffüz yayılım uzun süren enfeksiyonda görülür (17).

Dissemine tüberkülozun klinik açıdan önemli bir formu, büyük miktarlarda tüberküloz basilinin kan dolaşımına salındığı ve 2 veya daha fazla organın hastalığına neden olduğu milier hastalıktır. Milier tüberküloz, primer enfeksiyonun genellikle ilk 2-6 ayı içinde ortaya çıkar. Bu hastalık biçimi infantlarda ve küçük çocuklarda daha yaygın olmasına rağmen, adölesan ve erişkinlerde daha önceden iyileşmiş primer pulmoner lezyonun parçalanması sonucu görülür. Milier tüberkülozun klinik bulguları, yayılım yapan organizmanın sayısına ve nereye yerleştiklerine göre değişir. Lezyonlar akciğerler, dalak, karaciğer ve kemik iliğinde diğer dokulardan daha büyük ve çok sayıdadır. Miliyer tüberkülozun; infantlarda, immunsuprese veya malnütrisyonu olan hastalarda daha sık görülmesi patogeneizde immün yetmezliğin rol oynadığını gösterir (17).

Miliyer tüberkülozun başlangıcı nadiren şiddetlidir. Daha sıklıkla; anoreksiya, kilo kaybı ve düşük dereceli ateş gibi sinsi bulgularla başlar ve fizik muayene normaldir. Yaygın lenfadenopati ve hepatosplenomegali vakaların yaklaşık %50'sinde birkaç hafta içinde gelişir. Göğüs radyografisinin normal olmasına ve solunum semptomlarının ortaya henüz çıkmamış olmasına rağmen ateş yüksek seyreder. Birkaç hafta içinde akciğer tüberküloz basiliyle dolar ve dispne, öksürük, ral ve hırıltılı solunum gelişir. Miliyer tüberkülozun lezyonları, göğüs radyografisinde ilk görüldüğünde genellikle 2-3 mm'den küçüktür. Küçük lezyonlar, daha büyük lezyonlar oluşturmak ve bazen de geniş infiltratlar oluşturmak üzere birleşirler (Şekil 2-5) (17).



Şekil 2-5. Miliyer tüberkülozlu bir bebeğin posteroanterior ve lateral göğüs radyografileri (17).

Akciğer hastalığı ilerledikçe, alveoler hava blok sendromu; solunum sıkıntısı, hipoksi, pnömotoraks veya pnömomediastinumuna neden olabilir. Peritonit ya da menenjit semptom ve bulguları ilerlemiş hastalığa sahip hastaların %20-40'ında görülür. Miliyer tüberkülozlu bir hastada kronik veya tekrarlayan baş ağrısı genellikle menenjitin, karın ağrısı ya da karında hassasiyet olması tüberküloz peritonitin bir işaretidir. Kutanöz lezyonlar; papulonekrotik tüberkülidler, nodüller veya purpuraları içerir. Koroid tüberkülleri, hastaların %13-87'sinde görülür ve miliyer tüberküloz tanısı için oldukça spesifiktir. Ne yazık ki, TDT dissemine tüberkülozlu hastaların %40'ında reaktif değildir (17).

Dissemine tüberkülozun teşhisi zor olabilir ve klinisyenin hastalıktan şüphelenmesi gerekmektedir. Genellikle hasta sebebi bilinmeyen ateşle karşımıza çıkar. Erken dönemde balgam ya da gastrik aspirat kültürleri düşük hassasiyettir. Karaciğer ve kemik iliği biyopsisinin uygun bakteriyolojik ve histolojik incelemesi erken tanı koymada avantaj sağlar. Hastalık için en önemli ipucu bulaşıcı tüberkülozu olan bir yetişkinle temas öyküsüdür (17).

Doğru tedavi verilse bile miliyer tüberkülozun iyileşmesi yavaştır. Ateş, kemoterapi başlangıcından sonra 2-3 hafta içinde azalır ancak göğüs radyografisi aylarca düzelmez. Bazen kortikosteroidler, özellikle hava bloğu, peritonit veya menenjitli olan hastalarda semptomatik rahatlama sağlar. Erken tanı ve yeterli kemoterapi ile prognoz mükemmeldir (17).

2.8.7. Üst Solunum Yolu Hastalığı

Üst solunum yollarının tüberkülozu gelişmiş ülkelerde nadiren görülürken, gelişmekte olan ülkelerde halen gözlenmektedir. Larenks tüberkülozlu çocuklarda krup benzeri öksürük, boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve disfaji bulunur. Larenks tüberkülozlu çocukların çoğunda geniş üst lob pulmoner hastalığı vardır ancak zaman zaman hastalar normal göğüs radyografisiyle birlikte primer laringeal hastalığa sahiptir. Orta kulaktaki tüberküloz, enfekte pulmoner sekresyonların orta kulağa aspirasyonundan veya daha büyük çocuklarda hematogen yayılımdan kaynaklanmaktadır. En yaygın görülen belirti ve bulgular; ağrısız tek taraflı otore, kulak çınlaması, işitmede azalma, yüz felci ve perfore timpanik membrandır. Preauriküler veya ön servikal lenf nodlarının büyümesi enfeksiyona eşlik edebilmektedir. Kulaktan alınan sıvıdan yapılan ARB boyamasının ve kültürün negatif olmasından ve etkilenen doku histolojisinde granülom olmayan nonspesifik inflamasyon görülmesinden dolayı tanı zordur (17).

2.8.8. Lenf Nodu Tutulumu

Yüzeyel lenf nodlarının tüberkülozu, skrofula olarak adlandırılır ve çocuklarda akciğer dışı tüberkülozun en yaygın şeklidir. Tarihte, skrofulaya genellikle *M. bovis* ile enfekte, pastörize edilmemiş inek sütünün içilmesi neden olmuştur. Mevcut vakaların

çoğu, M. tuberculosis enfeksiyonunun ilk 6-9 ayı içinde ortaya çıkmaktadır, ancak bazı vakalar yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Üst akciğer alanları veya abdomendeki primer bir lezyondan yayılım sonucu tonsiller, ön servikal, submandibular ve supraklaviküler lenf nodları tutulur. Kasık, epitroklear veya aksiller bölgelerdeki lenf nodları tutulumu ciltte veya iskelet sistemi tüberkülozu ile ilişkili bölgesel lenfadenitten kaynaklanır. Lenf nodları lenf nodu hastalığının erken evrelerinde kademeli olarak büyür. Lenf nodları alttaki dokuya yapışık dururlar. Hastalık çoğunlukla tek taraflıdır, ancak lenfatik damarların göğüs ve alt boyundaki çapraz drenajı nedeniyle bilateral tutulum meydana gelebilir. Enfeksiyon ilerledikçe lenf nodu tutulumu artar. Düşük dereceli ateş dışında sistemik bulgu ve semptom genellikle yoktur. TDT genellikle reaktiftir ancak vakaların %70'inde göğüs radyografisi normaldir. Hastalığın başlangıcı bazen daha akuttur; hızlı genişleme, hassasiyet ve lenf nodlarında fluktuasyon ve yüksek ateş vardır (17).

Lenf nodu tüberkülozu tedavi edilmediği bazı durumlarda kendiliğinden iyileşebilir ancak vakaların çoğu nekroza ilerler. Lenf nodu kapsülü parçalanır ve komşu lenf nodlarına enfeksiyon yayılır. Lenf nodu rüptürü sonucu oluşan sinüs traktı genellikle cerrahi olarak çıkarılmayı gerektirir. Tüberküloz lenfadenit ince iğne aspirasyonu ile teşhis edilebilir ve lenf nodları aylarca ya da yıllarca normal boyutlara dönmese de antitüberküloz tedaviye iyi yanıt verir. Lenf nodu hastalığı, sistemik bir enfeksiyonun yalnızca bir parçası olduğu için cerrahi çıkarılma genellikle gerekli değildir ve antitüberküloz ilaçlarla tedavi edilmelidir (17).

Tüberküloz lenfadenitin kesin tanısı, ince iğne aspirasyonu yardımıyla yapılan bakteriyolojik ve histolojik incelemelerle konulur. İnce iğne aspirasyonu ile tanı konulamıyorsa eksizyonel biyopsi önerilir. Mikroorganizma vakaların yalnızca yaklaşık %50'sinde saptanır. Tüberküloz lenfadeniti ayırıcı tanısında bartonella henselae'nin neden olduğu kedi tırmığı hastalığı, tularemi, bruselloz, toksoplazmoz ve piyojenik enfeksiyonlar gibi enfeksiyöz nedenler veya tümör, brankiyal yarık kisti ve kistik higroma gibi nonenfeksiyöz nedenler düşünülmelidir. En sık görülen problem tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarının yaygın olduğu bölgelerde tüberküloz dışı mikobakteri'nin neden olduğu lenfadeniti tüberküloz lenfadenitten ayırmaktır. Her iki durum da normal bir göğüs grafisi ve reaktif TDT ile ilişkilidir. Tüberküloz lenfadenit tanısında en önemli ipucu tüberkülozlu bir erişkinle temas öyküsüdür. Her iki hastalığın da yaygın olduğu alanlarda, hastalığın kesin nedenini belirlemek için doku kültürü gerekebilir (17).

2.8.9. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

Santral sinir sistemi (SSS) tüberkülozu, çocuklarda tüberkülozun en ciddi komplikasyondur ve hızlı ve uygun tedavisi yapılmazsa ölümcüldür. Tüberküloz menenjit, birincil enfeksiyonun lenfohematojen yayılımıyla, serebral korteks veya meninkslerde metastatik kazeöz lezyonların oluşumundan kaynaklanır. Bu başlangıç lezyonu büyür ve az sayıdaki basil subaraknoid boşluğa çıkar. Ortaya çıkan jelatinöz eksuda kortikomeningeal kan damarlarına sızar, inflamasyon, tıkanıklık ve serebral kortekste infarkta neden olur. En sık beyin sapı tutulumu izlenir ve en sık III, VI ve VII. Kraniyal sinirler etkilenir. Eksüda, ventriküler sistem içindeki ve dışındaki beyin omurilik sıvısının (BOS) normal akışını da etkileyerek hidrosefaliye neden olur. Vaskülit, infarkt, serebral ödem ve hidrosefali kombinasyonu, kademeli veya hızlı bir şekilde ortaya çıkan ciddi hasarla sonuçlanır. Elektrolit metabolizmasında bozukluklara neden olan uygunsuz antidiüretik hormon sendromu da tüberküloz menenjitin patofizyolojisinde yer alır (17).

Tüberküloz menenjit, çocuklarda tedavi edilmemiş tüberküloz enfeksiyonlarının yaklaşık %0,3'ünde görülür. En sık 6 ay-4 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Bazen tüberküloz menenjit, subependimal tüberküllerden basilin subaraknoid boşluğa çıkmasıyla yıllar sonra ortaya çıkar. Tüberküloz menenjitin klinik seyri hızlı veya kademeli olabilir. Hızlı ilerleme, bebekler ve küçük çocuklarda daha sık görülür. Daha yaygın olarak belirti ve semptomlar yavaş ilerlemektedir ve üç aşamaya bölünmüştür (17).

Birinci evre genellikle 1-2 hafta sürer ve ateş, baş ağrısı, sinirlilik, uyku hali ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlarla karakterizedir. Fokal nörolojik bulgular yoktur, ancak bebeklerde gelişimsel gerilik görülebilir. İkinci evre hızlı başlar. En yaygın görülen özellikler letarji, ense sertliği, nöbet, pozitif Kernig ve Brudzinski bulguları, hipertoni, kusma, kraniyal sinir felçleri ve diğer fokal nörolojik bulgulardır. Hızlanan klinik kötüleşme genellikle hidrosefali gelişimiyle, intrakraniyal basıncın artmasıyla ve vaskülitle ilişkilidir. Bazı çocuklarda meningeal irritasyon bulguları bulunmamakla birlikte, disoryantasyon, hareket bozuklukları veya konuşma bozukluğu gibi ensefalit bulguları olabilir. Üçüncü evre koma, hemi veya parapleji, yüksek tansiyon, deserebral postür, vital bulguların bozulması ve sonunda ölümlerle karakterizedir (17).

Tüberküloz menenjitin prognozu, tedavinin başlandığı andaki klinik durum ile yakından ilişkilidir. İlk aşamadaki hastaların çoğunda prognoz mükemmelken, 3. evredeki

hastalarda körlük, sağırılık, parapleji, diyabet insipidus veya zeka geriliği gibi kalıcı hasar vardır. İnfantlarda prognoz daha büyük çocuklara göre daha kötüdür. Baziler menenjit, hidrosefalisi veya kranial sinir tutulumu olan ve görünürde başka bir neden saptanamayan her çocukta tüberküloz tedavisi başlanmalıdır. Tanıda, enfeksiyöz tüberküloza sahip bir yetişkinle temas öyküsü çok önemlidir (17).

Tüberküloz menenjitin tanısını koymak erken evrede zor olabilir, klinisyenin dikkatli olması gerekir. Vakaların %50'sinde TDT nonreaktiftir ve çocukların %20-50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Tüberküloz menenjit tanısı için en önemli laboratuvar testi lomber ponksiyon ile alınan BOS'un incelemesi ve kültürüdür. BOS'ta lökosit sayısı genellikle 10-500 hücre/ μ L arasında değişir. Polimorf nükleer lökositler başlangıçta mevcut olabilir, ancak vakaların çoğunda lenfosit baskındır. BOS glukoza tipik olarak <40 mg/dL'dir ancak nadiren <20 mg/dL'dir. Protein seviyesi hafif yüksektir; hidrosefali ve spinal bloğa sekonder olarak belirgin şekilde yüksek (400-5,000 mg/dL) de olabilir. BOS'un özellikleri anormalken, ventriküler BOS inflamasyon ve obstrüksiyonun proksimalinde kaldığından dolayı normal hücre sayısına ve kimyasal özelliklere sahiptir. Evre 1'in başlangıcında BOS'un kimyasal özellikleri, viral aseptik menenjittekinen benzeyebilir ancak birkaç haftada daha şiddetli BOS profiline ilerleyebilir. BOS'ta ARB boyama ve kültürün başarısı incelenen örnek hacmiyle doğrudan ilişkilidir. Az miktardaki örneklerde başarı şansı düşüktür. BOS incelendiğinde, vakaların %30'unda ARB ve %50-70'inde kültür pozitifliği görülür. BOS'ta polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi tanıya yardımcı olabilir. Diğer vücut sıvılarının kültürleri de tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir (17).

Radyografik incelemeler de tüberküloz menenjit tanısında yardımcıdır. Hastaların beyin BT ve MRG'si erken dönemde normal olabilir. Hastalık ilerledikçe; serebral ödem bulguları ile komminükan hidrosefali veya erken fokal iskemi en sık görülen bulgulardır. Hastalık ilerlerken gelişen baziler tutulum, kommunike hidrosefali, serebral ödem, fokal iskemi en sık bulgulardır (17).

SSS tüberkülozunun bir başka belirtisi, klinik olarak beyin tümörüne benzeyen, kazeöz tüberküllerin toplanmasıyla oluşan bir kitle olan tüberkülomdur. Yetişkinlerde tüberküloz en sık supratentorial özelliktedir ancak çocuklarda serebellumun yakınında, beyin tabanında infratentorial özelliktedir (Şekil 2-6) (17). Lezyonlar genellikle tektir ancak bazen multipl olabilir. En sık görülen belirtiler baş ağrısı, ateş, fokal nörolojik

bulgular ve konvülsiyonlardır. TDT genellikle reaktiftir, ancak göğüs radyografisi genellikle normaldir. Cerrahi eksizyon bazen tüberküloму diğer beyin tümörü nedenlerinden ayırmak için gerekebilir. Bununla birlikte, çoğu tüberküloму medikal tedavi ile iyileştiğinden, cerrahi çıkarılmaya gerek yoktur. Kortikosteroidler, genellikle, tedavinin ilk birkaç ayında veya serebral ödemi azaltmak için postoperatif dönemde verilir. Beyin BT veya MRG'de tüberkülomalar genellikle ödemle çevrili lezyonlar olarak görülür. Etkin tedavi alan hastalarda tüberkülomlarda paradoksik olarak büyüme gözlenebilir.



Şekil 2-6. Ponsta birden fazla tüberküloму olan 3 yaşındaki çocuğun beyin MRG'si (17).

Ancak bu durum antimikrobiyal tedavinin başarısız olduğunu göstermez. Tüberküloz menenjitli bir çocuk kötüleştiğinde veya tedavi sırasında focal nörolojik bulgular geliştiğinde bu fenomen dikkate alınmalıdır. Kortikosteroidler, ciddi klinik belirti ve semptomları hafifletebilir. Bu lezyonlar aylarca hatta yıllarca sürebilir (17).

2.8.10. Kemik ve Eklem Tüberkülozu

Tüberküloz komplikasyonlarından biri, omurga tutulumuna neden olan kemik eklem hastalığıdır. Tüberküloz spondilitin klasik görünümü, vertebral cisimlerin tahrip olmasıyla birlikte gibbus deformitesi ve kifoza neden olan Pott hastalığıdır. İskelet tüberkülozu, tüberkülozun geç bir komplikasyonudur ve antitüberküloz tedavinin başarısı

sayesinde nadir görülmektedir. Çocuklarda görülme olasılığı yetişkinlerden daha yüksektir. Tüberküloz kemik lezyonları, piyojenik ve fungal enfeksiyonlara veya kemik tümörlerine benzeyebilir. Çok odaklı tutulum ortaya çıkabilir. Tanıyı doğrulamak için kemik biyopsisi gereklidir. Cerrahi müdahale genellikle iyileşme için gerekli değildir ve prognoz yeterli tıbbi tedavi ile mükemmeldir (17).

2.8.11. Abdominal ve Gastrointestinal Tüberküloz

Oral kavite ve farenks tüberkülozu az rastlanan bir durumdur. En yaygın görülen lezyon bölgesel lenf nodlarının genişlemesiyle birlikte görülen mukozada, damakta veya bademcikte ağrısız ülserlerdir. Parotis bezinin tüberkülozu, endemik ülkelerde nadiren bildirilmiştir. Özofagusun tüberkülozu çocuklarda nadirdir ancak bebeklerde trakeoözofageal fistül ile ilişkili olabilir. Bu tüberküloz formları genellikle yayılmış pulmoner hastalık ve enfeksiyöz solunum sekresyonlarının yutulması ile ilişkilidir. Akciğer hastalığı yoksa mediastinal veya peritoneal lenf nodlarından yayılarak da ortaya çıkabilirler (17).

Tüberküloz peritonit genç erkeklerde sık görülür, adölesan ve çocuklarda nadirdir. Yaygın peritonit, subklinik veya miliyer hematojen yayılımdan kaynaklanabilir. Lokalize peritonit, abdominal lenf nodlarının, bağırsaktaki tüberküloz odaklarının veya genitoüriner tüberkülozun direkt yayılımından kaynaklanır. Nadiren lenf nodları, omentum ve periton hamur gibi düzensiz sert bir kitle olarak palpe edilebilir. Karında ağrı ve hassasiyet, asit, anoreksiya ve düşük dereceli ateş tipik bulgulardır. TDT genellikle reaktiftir. Tanı, parasentez sıvısından yapılan ARB boyama ve kültürle ve laparoskopik biyopsi ile teyit edilebilir, ancak parasentez yapılırken omentuma yapışık bağırsağa girmekten kaçınılmalıdır (17).

Tüberküloz enterit, hematojen yayılımla veya hastanın kendi akciğerlerinden gelen tüberküloz basilini yutmasıyla oluşur. Apendiks ve peyer plaklarının yakınındaki jejunum ve ileum en sık tutulum yerleridir. Tipik bulgular; ağrıya neden olan sığ ülserler, ishal veya kabızlık, kilo kaybı ve düşük ateştir. Mezenterik adenit genellikle enfeksiyonu karmaşık hale getirir. Büyümüş nodlar, bağırsak tıkanıklığına neden olabilir ve omentumu aşındırarak yaygın peritonit oluşturabilir. Tüberküloz enteritin klinik görünümü nonspesifiktir, diyareye neden olan diğer durumları ve enfeksiyonları taklit eder. Kronik

gastrointestinal şikayetlerle birlikte reaktif TDT veya pozitif İGST testi olan bir çocukta hastalıktan şüphelenilmelidir. Biyopsi, ARB boyama ve kültür tanıyı doğrulamak için gereklidir (17).

2.8.12. Genitoüriner Sistem Tüberkülozu

Renal tüberküloz çocuklarda nadirdir, çünkü kuluçka süresi birkaç yıldan daha uzun sürer. Tüberküloz basili lenfohematojen yayılımla böbreklere ulaşır. Miliyer tüberküloz vakalarında ve renal parankimal hastalığı olmayan pulmoner tüberkülozlu bazı hastalarda organizma idrardan izole edilebilir. Gerçek renal tüberkülozda renal parankimde küçük kazeöz odaklar gelişir ve *M. tuberculosis* tübüllere salınır. Böbrek korteksinin yakınında, bakterileri bir fistül yoluyla böbrek pelvisine boşaltan büyük bir kütle oluşur. Enfeksiyon daha sonra üreterlere, prostata veya epididime yayılır. Böbrek tüberkülozu genellikle erken safhalarda klinik olarak sessizdir, sadece steril piyüri ve mikroskopik hematüri vardır. Dizüri, yan veya karın ağrısı, gross hematüri hastalık ilerledikçe gelişir. Diğer bakterilerin oluşturduğu süper enfeksiyon sık görülür ve alttaki tüberkülozun tanınmasını geciktirebilir. Hidronefroz veya üreter striktürleri hastalığı komplike edebilir. *M. tuberculosis* için idrar kültürleri olguların %80-90'ında, ARB boyama %50-70'inde pozitifdir. TDT, hastaların %20'sinde reaktif değildir. Piyelogram ve BT genellikle kitle lezyonlarını, proksimal üreterlerin genişlemesini, küçük dolum defektlerini, üreteral striktür ve varsa hidronefrozu ortaya koyar. Hastalık çoğunlukla tek taraflıdır (17).

Genital sistemin tüberkülozu, prepubertal çocuklarda nadirdir. Bağırsak yolundan ve kemikten direkt yayılımla birlikte, genellikle lenfohematojen yayılımdan kaynaklanır. Adölesan kızlarda primer enfeksiyon sırasında genital bölge tüberkülozu gelişebilir. Fallop tüpleri en sık (vakaların %90-100'ü) tutulum yeridir, onu endometrium (%50), yumurtalıklar (%25) ve serviks (%5) takip etmektedir. En yaygın semptomlar, karın alt kadranda ağrı, dismenore veya amenoredir. Genellikle sistemik bulgular yoktur ve göğüs radyografisi normaldir. TDT genellikle reaktiftir. Adölesan erkeklerde genital tüberkülozun en sık şekli epididimit veya orşittir. Skrotumda tek taraflı, nodüler, ağrısız şişlik görülür. Glans penisin tutulumu oldukça nadirdir. Adölesan erkek veya kız çocukta genital anormallikler ve pozitif TDT genital bölge tüberkülozunu düşündürmelidir (17).

2.8.13. Gebelik ve Yenidoğan

Gebe bir kadında tüberküloz, prematürite riski, fetal büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite ile ilişkilidir. Konjenital tüberküloz nadirdir, çünkü kadınlarda genital tüberkülozun en sık sonucu infertilitedir. Gebelik öncesinde ya da gebelik sırasında gelişen primer enfeksiyon, önceki enfeksiyonun reaktivasyonuna göre daha fazla konjenital enfeksiyon riski yaratır. Konjenital bulaş genellikle plasentadaki bir lezyondan umbilikal ven aracılığıyla gelişir. Tüberküloz basili önce fetal karaciğere ulaşır sonra periportal lenf nodları tutulur. Organizmalar karaciğerden fetüs dolaşımına geçer ve birçok organı enfekte eder. Akciğerdeki basil; doğumdan sonra oksijenizasyon ve pulmoner dolaşım arttığından sessiz kalır. Konjenital tüberküloz, enfekte amniyon sıvısının aspirasyonu veya yutulması ile de oluşabilir. Bununla birlikte, yenidoğan için en yaygın enfeksiyon yolu postnatal dönemde, pulmoner tüberkülozlu erişkinlerden hava yoluyla bulaşır (17).

2.8.14. Perinatal Hastalık

Konjenital tüberküloz semptomları doğumda mevcut olabilir, ancak sıklıkla doğumdan sonra 2. veya 3. haftada başlamaktadır. En yaygın görülen belirti ve semptomlar solunum sıkıntısı, ateş, hepatosplenomegali, yetersiz beslenme, letarji veya irritabilite, lenfadenopati, abdominal distansiyon, gelişme geriliği, kulak akıntısı ve deri lezyonlarıdır. Klinik bulgular, kazeöz lezyonların yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Çoğu bebekte göğüs radyografisi anormaldir, çoğunlukla miliyer patern görülür. Hastalığın başlangıcında akciğer bulguları olmayan bazı bebeklerde daha sonra radyografik ve klinik anomaliler gelişir. Hiler ve mediastinal lenfadenopati ve akciğer infiltrasyonları sık görülür. Yaygın lenfadenopati ve menenjit hastaların %30-50'sinde görülür (17).

Yenidoğanlarda tüberkülozun klinik bulguları bakteriyel sepsis ve sifiliz, toksoplazmoz ve CMV gibi diğer konjenital enfeksiyonların neden olduğu hastalıklar ile benzerdir. Tanı koyarken bakteriyel veya konjenital enfeksiyon bulguları olan, antibiyotik ve destek tedavisine kötü yanıtı, diğer enfeksiyon etkenleri dışlanmış infantlardan şüphelenilmelidir. Konjenital tüberkülozun hızlı teşhisi için en önemli ipucu tüberkülozlu anne veya aile bireyi öyküsüdür. Genellikle, annenin hastalığı yenidoğanda hastalıktan şüphelenilmesinden sonra keşfedilir. Bebekte TDT başlangıçta negatiftir, 1-3 ayda

pozitifleşebilir. Sabah erken saatlerde alınan gastrik aspirattan yapılan pozitif ARB boyama yenidoğan tüberkülozunu gösterir. Orta kulak sıvısı, kemik iliği, trakeal aspirat veya doku biyopsisinden (özellikle karaciğer) yapılan ARB boyama yararlı olabilir. BOS incelenmeli, PZR testi ve kültürü yapılmalıdır. Konjenital tüberkülozun mortalite oranı, gecikmiş teşhis nedeniyle çok yüksektir, erken tanı konulursa ve yeterli kemoterapiye başlanırsa hasta tamamen iyileşir (17).

2.8.15. HIV-Enfekte Çocuklarda Hastalık

HIV ile enfekte çocuklarda tüberküloz vakalarının çoğu gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde de tedavi edilmemiş HIV enfekte olan çocuklarda tüberküloz hastalığı oranı, HIV enfeksiyonu olmayan çocuklardan 30 kat daha fazladır. HIV ile enfekte bir çocukta tüberküloz tanısı koymak zor olabilir çünkü TDT nonreaktif ve İGST negatif olabilir. Kültürle tanı zordur ve tüberküloz ve HIV ilişkili enfeksiyonların klinik özellikleri birbirine benzemektedir. HIV ile enfekte çocuklarda tüberküloz enfeksiyonu daha ciddi, ilerleyicidir. Aynı zamanda akciğer dışı bölgelerde görülme olasılığı daha yüksektir. Radyografik bulgular bağışıklık sistemi normal olan çocuklardaki görünümüne benzer, ancak lobar hastalık ve kavitasyon daha sık görülür. Nonspesifik solunum semptomları, ateş ve kilo kaybı en sık şikayetlerdir. İlaça dirençli tüberküloz oranı HIV ile enfekte olan yetişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir. Tekrarlayan hastalık ve nüks, HIV ile enfekte olan çocuklarda daha sık görülür. Tüberküloz hastalığı hızlı ilerlemiyorsa ve uygun antitüberküloz ilaçlarla tedavi edilirse prognoz genel olarak iyidir (17).

HIV ile enfekte tüberkülozlu çocuklarda ölüm oranı, CD4 lenfosit sayıları azaldıkça yükselir. Yetişkinlerde, tüberküloz enfeksiyonuna karşı konağın immün yanıtı, HIV replikasyonunu hızlandırır ve HIV'in neden olduğu immünsupresyonu artırır. Artan mortalite oranları, tüberkülozdan ziyade ilerleyici HIV enfeksiyonuna bağlıdır. Bu nedenle temas öyküsü olan HIV enfekte çocuklar derhal değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Aynı zamanda tüberküloz hastalığı olan tüm çocuklar HIV enfeksiyonu açısından test edilmelidir (17).

2.9. Tanı

Tanı kriterleri; klinik, bakteriyolojik, histolojik, tüberkulin testi ve radyolojik kriterleri içermektedir.

2.9.1. Tüberkulin Deri Testi (Mantoux testi)

Tüberküloz basili ile enfekte olan birçok kişide gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu gelişimi, TDT'yi yararlı bir tanı aracı haline getirir. Mantoux TDT, Tween 80 ile stabilize edilmiş 0.1 mL saflaştırılmış protein türevinin intradermal enjeksiyonu ile yapılır. Daha önceden enfeksiyonla duyarlı olmuş T hücreleri deriye toplanır. Bu hücrelerden lokal vazodilatasyon, ödem, fibrin birikimine yol açan ve diğer enflamatuar hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlayan lenfokinler salınır. Test sonucunda oluşan endurasyon miktarı, uygulamadan 48-72 saat sonra eğitilmiş bir kişi tarafından ölçülmelidir. Bazı hastalarda, endurasyon 72 saat sonra ortaya çıkabilir; bu da pozitif bir sonuçtur. Tüberkulin veya preparatın diğer bileşenlerine karşı gelişen hızlı hipersensitivite reaksiyonları kısa sürelidir (<24 saat) ve pozitif bir sonuç olarak düşünülmemelidir. Tüberkulin duyarlılığı, organizma inhale edildikten sonra 3 hafta ila 3 ayda (çoğunlukla 4-8 hafta) gelişir (17).

Viral enfeksiyonlar (kızamık, kabakulak, varisella, influenza), canlı virüs aşılarıyla aşılama ve ağır geçirilen tüberküloz hastalığı, çok küçük yaş, kötü beslenme, immünosüpresyon gibi konağa ait faktörler M. tuberculosis ile enfekte çocuğun cilt reaksiyonunu etkileyebilir. Kortikosteroid tedavisi, tüberkulin reaksiyonunu azaltabilir ancak etki değişkendir. Kortikosteroid tedavisi başlangıcında yapılan TDT genellikle güvenilirdir. Tüberküloz hastalığı olan immünkompetan çocukların yaklaşık %10'u (menenjit veya dissemine hastalığı olanların yaklaşık %50'si) başlangıçta saflaştırılmış protein türevine tepki vermez; çoğu antitüberküloz tedaviden birkaç ay sonra reaktif hale gelir. Tüberkulin için yanlış-pozitif sonuçlar, genellikle tüberküloz dışı mikobakteri'nin antijenlerine çapraz sensitizasyon nedeniyledir. Bu çapraz reaksiyonlar aylarca yıllarca kalabilir ve <10-12 mm endurasyon neden olurlar. BCG ile aşılama; kişi özellikle 2 veya daha fazla kez aşılansa, TDT reaksiyonuna neden olabilir. BCG ile aşılanan bebeklerin yaklaşık %50'sinde TDT nonreaktif kalır ve başlangıçta pozitif sonucu olanların reaktivitesi 2-3 yıl içinde azalmaktadır. BCG ile aşılanan daha büyük çocuklar ve

yetişkinlerde tüberkülin reaktivitesi gelişme olasılığı daha fazladır, ancak çoğu aşılardan 5-10 yıl sonra reaktiviteyi kaybeder. Aşıya bağlı endurasyon genelde 10 mm'den küçüktür ama bazen daha fazla da olabilir (17).

Pozitif Mantoux testi sonucunu gösteren en uygun endurasyon boyutu, epidemiyolojik duruma ve risk faktörlerine bağlı olarak değişkendir. Tüberküloz için risk faktörü taşımayan çocuklarda cilt testi reaksiyonları genellikle yalancı pozitif sonuçları gösterir. Rutin olarak çocuklara TDT yapılması önerilmez. Ancak risk altındaki çocuklara önerilir (Tablo 2-4). Bulaşıcı akciğer tüberkülozu bulunan ya da yüksek riskli bir yetişkine maruz kalmak, çocuklar için en önemli risk faktörüdür. Pozitif bir tüberkülin test sonucunun saptanması için reaksiyon büyüklüğü limitleri kişinin enfeksiyon riskine göre değişir (Tablo 2-5). Tüberküloz hastalığına yakalanma riskinin en yüksek olduğu ülkelerde TDT için duyarlılık önemliyken; özgüllük, ilerleme riski düşük kişiler için daha önemlidir (17).

Tablo 2-4. Tüberküloz deri testi yapılması önerilen süt çocukları, çocuklar ve adölesanlar (7)

Hemen TDT yapılması gereken çocuklar
Kesin ya da şüpheli bulaşıcı tüberkülozu olan insanlarla temas edenler
TB hastalığı düşündürülen klinik ya da radyolojik bulguları olan çocuklar
Endemik bölgelerden (Asya, Ortadoğu, Afrika, Latin Amerika, eski Sovyet Rusya ülkeleri) göç eden çocuklar
Endemik bölgelere seyahat eden ve bu bölge yerlileri ile temas eden çocuklar
Yıllık TDT yapılması gereken çocuklar
HIV enfekte çocuklar
Hapse giren adölesanlar

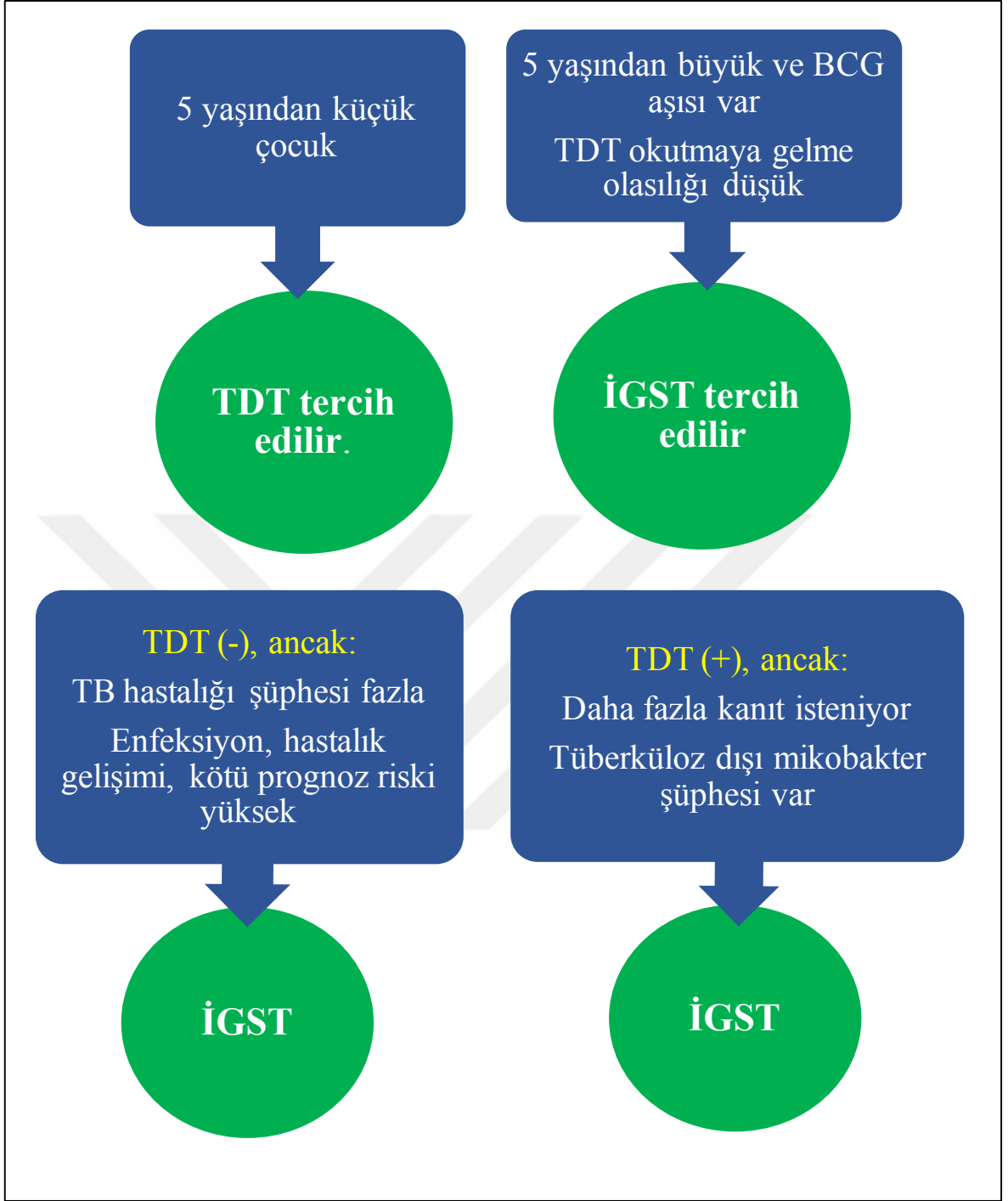
Tablo 2-5. Tüberkulin Deri Testinin Değerlendirilmesi (7)

BCG'lilerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-14 mm	BCG'ye ya da *TDM'lere bağlı olabilir
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
BCG'sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-9 mm	TDM'lere bağlı olabilir
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde ise 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.	
*TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri	

2.9.2. İnterferon- γ Salınım Testleri

İki kan testi (T-SPOT.TB ve QuantiFERON-TB) spesifik *M. tuberculosis* antijenlerine (ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7) yanıt olarak hastanın T hücreleri tarafından IFN- γ oluşumunu tespit eder. QuantiFERON-TB testi, IFN- γ 'nin tam kan konsantrasyonlarını, T-SPOT.TB testi IFN- γ üreten lenfosit/monosit sayısını ölçer. Test antijenleri, mikobakterilerin en büyük grubu olan *M. bovis*-BCG ve *Mycobacterium avium* kompleksinde mevcut değildir, bu nedenle TDT ile karşılaştırıldığında daha az yalancı pozitiflik ve daha yüksek özgüllük beklenir. TDT gibi İGST'ler de tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı ayırımında yardımcı değildir (17). Birkaç çalışma pediatrik T hücre testi verilerini sunmuştur; ama hiç kimse yaşla ilgili performansın bir değerlendirmesini yapmamıştır. Çok küçük çocuklarda ve HIV enfeksiyonu olan bağıışıklık sistemi zayıf toplumlarda performanslarıyla ilgili olarak çekinceler devam etmektedir (28).

Dünya Sağlık Örgütü gelir düzeyi düşük ya da orta derecede olan ülkelerde, çocuklarda TB enfeksiyonu tanısı için İGST'nin TDT yerini almasını önermez. Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisi ile çocuklarda TDT ve İGST kullanımı Şekil 2-7'de belirtilmiştir (29).



Şekil 2-7. Çocuklarda TDT ve İGST testi kullanımına yönelik öneriler (29)

2.9.3. Mikobakteriyel Örneklem ve Kültür

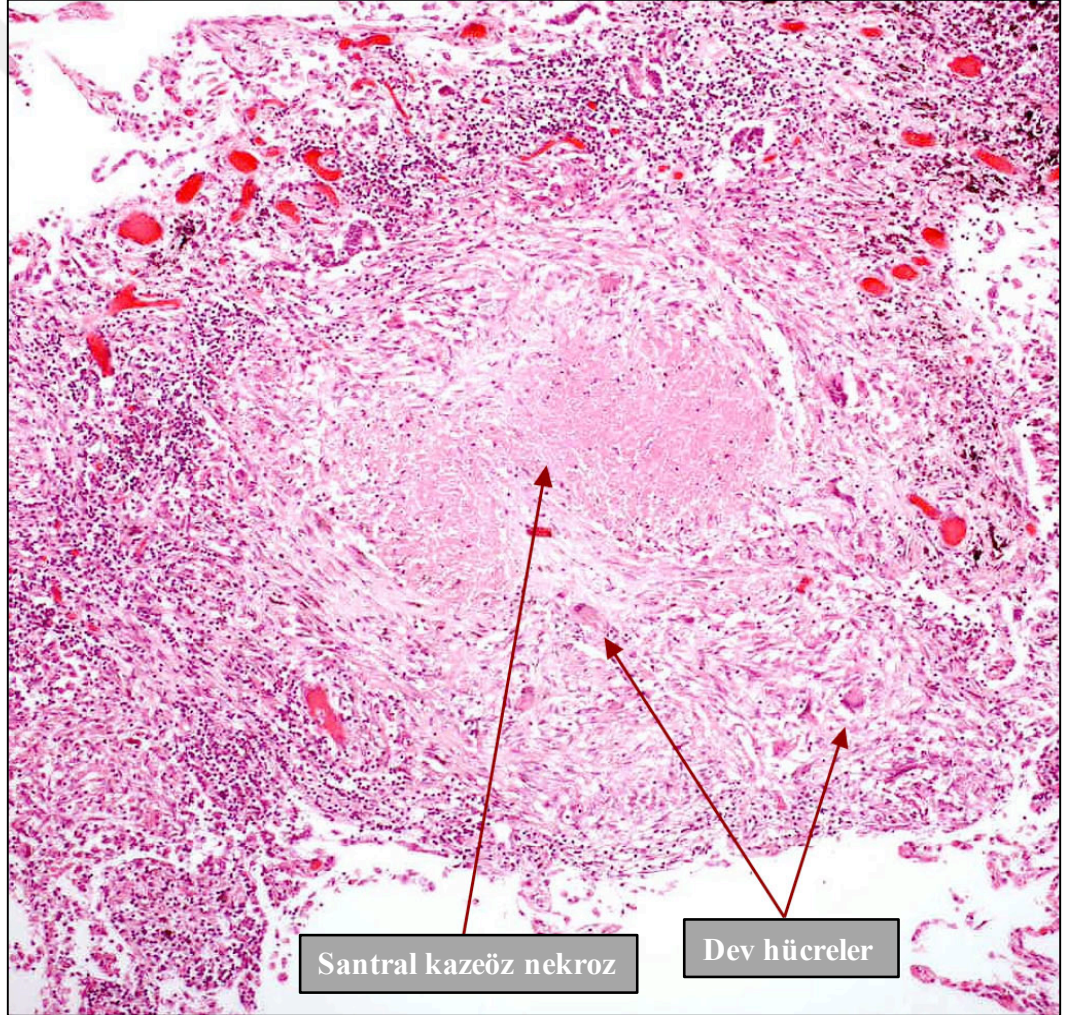
Akciğer tüberkülozunun en spesifik tanısı, *M. tuberculosis*'in klinik bir örnekten izole edilmesidir. Kültür amaçlı balgam numuneleri, balgam verebilecek adölesan ve daha büyük çocuklardan toplanmalıdır. Bir yaştan altındaki çocuklarda balgam, inhale salin ve göğüs perküsyonuyla indüklenerek nazofaringeal aspirasyon ile alınabilir. Balgam indüksiyonu hem kültür hem de ARB boyama için örnek sağlar. Küçük çocuklarda tercih edilen yöntem gece boyu yutulan akciğer sekresyonlarının sabah erken saatte açlık mide suyundan toplanmasıdır (17). Aspirat hem ARB tespiti hem de *M. tuberculosis* izolasyonu için tercih edilir ve en az iki, tercihen üç örnek toplanmalıdır (30). Bununla birlikte, en uygun koşullar sağlansa bile, ardışık 3 kez gastrik aspirat alınan vakaların %50'sinden azında organizma üretilmiştir (17). Ziehl-Neelsen boyası, numunenin her mL'de 10.000 basilden fazla olması durumunda ARB'yi ortaya çıkarabilir. Löwenstein-Jensen besi yeri, radyometrik (Bactec 12B sıvı ortamı) ve radyometrik olmayan (Bactec MGIT 960 sistemi) farklı kültür yöntemleri, paucibacillary durumunda teşhisin doğrulanması için kullanılabilir (31). Negatif kültürler, çocukta tüberküloz tanısını dışlamaz. TB'nin gastrik aspirat alınarak bulaşma riski, küçük yaşta hastalığın paucibacillary doğası nedeniyle, çocuklarda yetişkinlerden daha düşüktür. Yine de, diğer hastalara veya sağlık personeline nozokomiyal bulaşmayı önlemek için sıkı çevresel kontrol önlemleri almak çok önemlidir. Tekniğin negatif basınçlı bir odada yapılması önerilir (17).

Pozitif TDT veya İGST varlığı, tüberküloz ile tutarlı göğüs radyografisi ve tüberkülozlu bir erişkine maruz kalma öyküsü, tüberküloz hastalığının muhtemel tanısı için yeterlidir. Olası bir yetişkin vaka ile temas tespit edildiğinde, temas edilen yetişkin kaynaktan elde edilen izolatan ilaç duyarlılık testi sonuçları çocuğun en iyi tedavi rejimini belirlemek için kullanılabilir. Temas öyküsü bilinmeyen, birden fazla temas ya da ilaca dirençli tüberkülozla temas öyküsü olan hastalarda kültür alınması zorunludur (17).

Akciğer dışı tüberkülozun tanısı, en iyi pozitif bir kültür ile sağlanır. Bununla birlikte, birçok akciğer dışı tüberküloz formunda kültür üreme şansı sadece %25-50'dir. Olası teşhis, klinik belirtiler ve semptomlar, vücut sıvılarının analizi, tüberkülozun radyolojik veya histopatolojik kanıtı ve olası diğer teşhislerin ortadan kaldırılmasıyla konur (17). ARB pozitifliği için 5000-10000/mm³ basil gerekirken, kültürde üreme için 5-10/mm³ basil yeterlidir. ARB örneklerinde basili gösterme olasılığı %10-15; kültürde basil üretme olasılığı %30-40'dır (27,29).

2.9.4. Histopatoloji

Tüberküloz tanısında değişik dokulardan örnek alınabilir. Herhangi bir dokudan alınan biyopsi materyalinde granülatöz inflamasyon görülmesi, özellikle kazeifikasyon nekrozu (Şekil 2-8) içermesi tüberküloz ile uyumlu histopatolojik bulgudur. Granülatöz inflamasyona birçok hastalık neden olabildiği için bu bulgu saptanınca ayırıcı tanı gerekir. Doku preparatlarında Erlich Ziehl Neelsen (EZN) boyası ile basil gösterilebilir. Basil gösterilemeyen durumlarda tüberküloz ekarte edilemez. Doku örneklerinin mikrobiyolojik çalışma için de gönderilmesi önerilir (7).



Şekil 2-8. Kazeifikasyon nekrozu

2.9.5. Nükleik Asit Amplifikasyonu

Tüberkülozlu çocuklarda incelenen temel nükleik asit amplifikasyonu, spesifik DNA sekanslarını mikroorganizmalar için belirteç olarak kullanan polimeraz zincir reaksiyonudur (PZR). Çocukluk çağı tüberkülozunda PZR'nin değerlendirilmesi sınırlı olmuştur. Çocuklarda akciğer tüberkülozu tanısında PZR'nin duyarlılığı %25-83 arasında ve özgüllüğü %80-100 arasında değişir. Negatif bir PZR sonucu asla tüberküloz tanısını ortadan kaldırmazken, pozitif bir PZR sonucu da tanıyı kesinleştirmez (17). Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılarak nükleik asit amplifikasyon testleri; yaşayan basiller ile ölü basilleri ayırt edemez. Bu nedenle, bu testler, başarılı tedaviden sonra bile olumlu sonuçlar vermeye devam etmektedir. PZR testleri kültür pozitif vakaların %95-100'ünde ve kültür negatif vakaların %50-60'ında pozitifdir (32,33).

Xpert MTB/RIF için DSÖ önerileri; GeneXpert MTB/RIF hızlı bir gen amplifikasyon testi; iki saat içinde klinik örneklerde M. tuberculosis varlığını ve rifampisin direncini saptayabilmektedir.

MDR-TB şüphesi olanlarda ve HIV ile birlikteki tüberküloz olgularında kullanılmalıdır. Tüberküloz şüphesi olan tüm çocuklarda başlangıç tanı testi olarak geleneksel mikroskopi ve kültüre tercih edilebilir. Özellikle yayma (-) örneklerde mikroskopiyi takiben kullanılabilir (1).

2.10. Bildirim

Tüberküloz, bildirimi zorunlu A grubu bir hastalıktır. Birinci basamakta tüberkülozdan kuşkulanan çocuk hastalar, tanı için ayrıntılı bir not ile, uzman hekime sevk edilmelidir. Çocuk TB tanısı konulan her hastanın bildirimi, aynı gün, o ilin sağlık müdürlüğüne yapılır. Bildirimde “Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Formu” doldurularak hastanın ve velisinin adı, T.C. kimlik numarası, soyadı, adresi, telefonu, olgu tanısı yazılır. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, Madde 113'te “tüberküloz hastalarını ve TB ölümlerini saptayan hekim, isim ve adresleriyle bildirimlerini yapmak zorundadır. Madde 282'de de yaptırımını üç aydan altı aya kadar hapis ve üç aya kadar meslekten men edilmektir” ifadeleri vardır (7).

2.11. Tedavi

Tüberküloz hastalığının çocuklarda ve adölesanlarda yönetiminin temel prensipleri yetişkinlerle aynıdır. Hızlı etki elde etmek ve tedavi sırasında ikincil ilaç direncinin ortaya çıkmasını önlemek amacıyla çeşitli ilaçlar kullanılır. Rejimin seçimi tüberküloz hastalığının derecesine, konakçıya ve ilaç direnci olasılığına bağlıdır (29). Çocuklarda intratorasik tüberküloz tedavisi, ilk 2 ayda pirazinamid ve etambutol takviye edilen 6 aylık izoniazid ve rifampin rejimidir.

Ekstrapulmoner tüberküloza genellikle az sayıda mikobakteri neden olur. Servikal lenfadenopati de dahil olmak üzere, çocuklarda akciğer dışı tüberkülozun birçok formunun tedavisi, akciğer tüberkülozu tedavisi ile aynıdır. Ancak kemik-eklem tüberkülozu, merkezi sinir sistemi tüberkülozu ve dissemine TB için 6 aylık tedavi rejimi yeterli değildir ve 9-12 ay tedavi gerekmektedir. Kemik ve eklem hastalıklarında cerrahi debridman ve MSS hastalığında ventriküloperitoneal şant, medikal tedaviye yardımcı olabilir. HIV ile enfekte olan çocuklarda tüberkülozun standart tedavisi henüz belirlenmemiştir. Tüberkülozlu HIV seropozitif erişkinler, izoniazid, rifampin, pirazinamid ve etambutol içeren standart rejimlerle başarıyla tedavi edilebilir. Toplam tedavi süresi 6-9 ay veya balgam kültürünün steril hale gelmesinden sonra 6 ay (hangisi daha uzunsa) olmalıdır. Çoğu uzman, HIV ile enfekte olan ve ilaç duyarlı tüberkülozlu çocukların 1-2 ay standart 4 ilaç rejimini ve ardından izoniazid ve rifampini toplamda en az 9 ay boyunca alması gerektiği düşünülmektedir (17).

HIV enfeksiyonu olan çocuklarda antitüberküloz ilaçlara daha sık yan etki gelişir ve tedavi sırasında yakından izlenmelidirler. Rifampin ve bazı antiretroviral ajanların birlikte uygulanması, proteaz inhibitörleri ve nükleotid olmayan reverstranskriptaz inhibitörlerinin subterapötik kan düzeylerine ve rifampinin toksik seviyelere yükselmesine neden olur. Bu ilaçların eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir. HIV ile enfekte çocukların tedavisi genellikle epidemiyolojik ve radyografik bilgilere dayanarak empiriktir. Çünkü çocuklarda HIV'in diğer pulmoner komplikasyonları (Örneğin lenfoid interstisyel pnömoni ve bakteriyel pnömoni) radyografik görünümü tüberkülozdekine benzer olabilir. Tüberküloz dışlanmadığında tedavi düşünülmelidir (17).

Çocuk tüberkülozunda direkt gözetimli tedavi (DGT) mevcuttur. Verem savaş dispanseri hekimi, DGT'nin yeri, zamanı, uygulayıcısını aile ile birlikte ve onlara en uygun

şekilde belirler. DGT sağlık personeli tarafından uygulanamıyorsa bu görev aileden bu sorumluluğu taşıyacak bir kişiye verilir. DGT gözetmeni, ilaçların dozları, olası yan etkileri, tedavinin süresi ve kontroller konusunda bilgilendirilir. DGT gözetmeni ve hasta ya da velisi, ilaç içirilince, günlük olarak DGT formuna imza atarlar (7).

Çocukluk çağı akciğer tüberkülozu, kapalı kazeöz lezyonlarla karakterize genellikle primer enfeksiyonun bir komplikasyonudur. Lezyonlarda basil sayısı azdır. Erişkin tipi kaviteli tüberküloz başlıca ergen yaş grubunda olmak üzere az sayıda olguda görülür. Bu nedenle tedavi sürecinde sekonder ilaç direnci gelişimi azdır ve tedavi başarısı yüksektir. Çocuklar erişkinlere göre tüberküloz ilaçlarını daha iyi tolere ederler. Çocuklara özel ilaç formülasyonlarının olmaması, ilaçların tatlarının çocuklara yönelik düzenlenmemiş olması tedavide güçlük yaratan unsurlardır. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı olgularda önerilen tedaviler Tablo 2-6'da görülmektedir. Çocuklarda ilaç yan etkileri daha az görülür (7).

Tablo 2-6. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavi rejimleri (7)

Tutulmuş yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame Tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı TB	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli – yaygın akciğer TB	2 ay HRZE(S)	4 ay HR
Eklem-Kemik TB Miliyer TB Menenjit TB Konjenital-Neonatal TB Bağışıklığı baskılanmışlarda TB	2 ay HRZE(S)	7-10 ay HR
H: İzoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E: Etambutol, S: Streptomisin		

Retrobulber nörit yapması nedeni ile görme keskinliğini tam ifade edemeyen 6 yaşından küçük çocuklarda etambutolün kullanılması ile ilgili çekinceler vardır. Etambutolün 15-20 mg/kg dozlarında kullanılması ile optik nörit yapıcı etkisinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. Aileler ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirilip onayları alındıktan sonra etambutol kullanılabilir. Tedavinin başlangıcında göz muayenesi yapılmalı ve aylık olarak çocuklar optik nörit açısından sorgulanmalı ve gerekirse göz muayenesi yapılmalıdır. Tüberküloz tedavisi alan çocuklarda birlikte karaciğer hastalığı ve birlikte kullanılan hepatotoksik başka ilaç yoksa tedavi başlangıcında ve izlemde karaciğer fonksiyon testi yapılmasına gerek yoktur. İzonyazidin piridoksin metabolizması üzerine etkisi nedeni ile piridoksin eksikliğinin görülebileceği bazı durumlarda çocuklara ek piridoksin (günde 10 mg) verilmesi gerekir. Piridoksin verilecek çocuklar; malnütrisyonu olanlar, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, epilepsisi olanlar, gebe veya emziren ergenlerdir. Streptomisin alan çocuklar tedavi başlangıcında ve izlemlerde denge, işitme ve böbrek fonksiyonları açısından değerlendirilmeli ve izlenmelidir (7).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından TB ilaçları beş gruba ayrılmıştır (34).

2.11.1. Birinci seçenek oral antitüberküloz ilaçlar

A. İzonyazid (İNH)

İzonyazid (İNH), en yaygın olarak kullanılan antitüberküloz ilaçtır.

- **Etki mekanizması:** Bir ön-ilaç olan İNH, mikolik asit sentezi, fosfolipid sentezi, DNA sentezi ve protein sentezi gibi çeşitli hücre içi hedefleri inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. İNH aktif olarak çoğalan basiller üzerinde etkilidir. KatG genindeki mutasyonların yanı sıra, inhA, kasA, ndh, ahpC genlerindeki mutasyonlar da İNH direnci ile ilişkili bulunmuştur. Aç karnına tek dozda oral olarak alınan ilaç, gastrointestinal sistemden tama yakın emilir ve 1-2 saat içinde maksimum serum konsantrasyonuna (2-5 µg/ml) ulaşır. Bu konsantrasyon tüberküloz basili için minimum inhibitör konsantrasyon (MİC) olan 0.01-0.25 µg/ml'nin çok üzerindedir (35). İlaç tüm vücut sıvıları ve boşluklarına, santral sinir sistemine kolayca penetre olur ve benzer konsantrasyonlarda ulaşır. Serum proteinlerine çok düşük

oranda bağlanır. Plasentayı geçer, anne sütüne geçer. Yarılanma ömrü ortalama 1-3 saattir (36).

- **İlaç dozu:** Erişkinlerde günlük uygulamada 5 mg/kg (maksimum 300 mg), haftada 2 veya 3 gün uygulamada 15 mg/kg (maksimum 900 mg); çocuklarda günlük uygulamada 10-15 mg/kg (maksimum 300 mg), haftada 2 gün uygulamada 20-30 mg/kg (maksimum 900 mg) şeklinde kullanılır (37).
- **Preparatlar:** Ülkemizde 100 ve 300 mg'lık tabletleri bulunmaktadır.
- **Yan etkiler:** İNH genel anlamda iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri, sinir sistemi ve karaciğer üzerinedir.
- **Sinir sistemi toksisitesi:** İNH, piridoksin (Vit B6) metabolizmasını etkileyen bir ilaçtır. Piridoksin, sinir sisteminde görev alan nörotransmitterlerin sentezinde kofaktör olarak rol oynayan bir moleküldür. İNH piridoksin ile birleşerek İNH piridoksin hidrazonları oluşturup, serum ve dokularda piridoksin eksikliğine neden olur. Yavaş asetilleyicilerde risk daha fazladır. Standart günlük erişkin dozu olan 300 mg kullanımda, nörolojik semptomlar nadiren gelişir. Bu nedenle rutin olarak piridoksin verilmesi önerilmez. Yetersiz beslenen hastalara, HIV pozitif, diyabetik, böbrek yetmezliği olan ve özellikle diyalize giren hastalara, kronik alkolizmi olanlara, hamilelere ve epileptik nöbetleri olanlara piridoksin verilmesi önerilmektedir (38). Önerilen piridoksin dozu 25 mg/gündür. Ciddi nörolojik yan etkilerin olması halinde 100-300 mg/gün kullanılabilir (37). En sık görülen sinir sistemi yan etkisi periferik nöropatidir. Sıklıkla çorap eldiven tarzında duyu kaybı ve diken diken olma şeklinde başlar. Genellikle ayaklarda daha belirgindir. Tedavi edilmezse, sakat bırakan pareteziler, ağrı ve güçsüzlüğe yol açacak şekilde ilerleyebilir. Daha nadir görülen nörolojik yan etkiler, toksik ensefalopati, konvülsiyonlar, optik nörit ve atrofi, hafıza zayıflığı, huzursuzluk, uykusuzluk ve psikiyatrik bozukluklardır (36).
- **Karaciğer toksisitesi:** İNH'nin en ciddi yan etkisi karaciğer hasarı ve fatal hepatittir. Görülme sıklığı çok yüksek değildir, ancak yaş arttıkça toksisite riski artmaktadır. Yirmi yaş altında nerdeyse hiç görülmezken, 50-64 yaş arasında görülme sıklığı %2'dir (39,40). Altta yatan karaciğer hastalığı

olması, alkol kullanımı, hepatotoksik ilaç kullanımı ve postpartum dönem hepatotoksisite riskini artıran diğer faktörlerdir. Bu risk faktörlerini taşıyan kişilerde serum transaminaz düzeylerinin takibi önerilmektedir (41). Yüksek riskli kişiler dışında serum transaminazlarının rutin olarak takibi önerilmemektedir. Tedavinin ilk birkaç aylık döneminde serum transaminazlarında asemptomatik yükselmeler olabilmektedir. Normalin üst sınırının beş katına kadar olan yükselmeler latent enfeksiyonun tedavisi için İNH alan hastaların %10-20'sinde görülmüştür (42). Genellikle tedavi kesmeye gerek kalmadan normal değerlere dönüş olur. Rifampisin ile birlikte kullanıldığında hepatotoksisite riski daha yüksektir (43).

- **Gastrointestinal yan etkiler:** Bulantı, kusma, epigastrik hassasiyet çok sık görülmeyen yan etkilerdir.
- **Hipersensitivite reaksiyonları:** Ateş, kaşıntı, morbiliform ve makülopapüler cilt döküntüleri, lenfadenopati, vaskülit gibi hipersensitivite reaksiyonları nadiren görülebilmektedir.
- **Hematolojik reaksiyonlar:** Agranülositoz, sideroblastik veya hemolitik anemi, trombositopeni, eozinofili gelişebilir.
- **Metabolik ve endokrin reaksiyonlar:** Pellegra, hiperglisemi, metabolik asidoz, jinekomasti görülebilir.
- **Lupus benzeri sendrom:** İNH kullanan hastaların yaklaşık %20'sinde antinükleer antikorlar oluşur. Ancak %1'den az olguda ilaç kesmeyi gerektirecek klinik lupus eritematozus oluşur (44).
- **Kontrendikasyonları:** Daha önce İNH'a bağlı ağır hepatit öyküsü olanlarda, herhangi bir etyolojiye bağlı olarak akut karaciğer hastalığı olanlarda ve İNH'a bağlı hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastalarda kullanılmamalıdır (35). İNH, antikonvülzan ilaçlar olan fenitoin ve karbamazepinin metabolizmasını inhibe ederek toksisiteye neden olabilir. Bu nedenle tedavi sırasında fenitoin ve karbamazepin düzeyleri takip edilmelidir ya da yeni kuşak antiepileptikler kullanılmalıdır. Histaminaz enzimini inhibe eden İNH, histaminden zengin gıdalarla birlikte alındığında (ör: peynir, balık) histamin toksisitesine neden olabilir. Ayrıca bir monoamin oksidaz inhibitörü olan iproniazide benzerliği nedeniyle monoamin oksidazı inhibe eder. Monoaminlerden zengin gıdalarla birlikte

alındığında (peynir, şarap gibi) yüzde kızarma ve hipertansif krize neden olabilir. İNH varfarinin antikoagülan etkinliğini artırabilir. Para-aminosalisilik asit, prokainamid, klorpromazin gibi ilaçlar İNH'ın yarılanma ömrünü uzatırken, alkol ve karaciğerde mikrozomal enzim induksiyonu yapan ilaçlar İNH'ın yarılanma ömrünü kısaltır. Antiretroviral ilaçlarla etkileşmemektedir.

- **Gebelikte kullanım:** Gebelikte güvenle kullanılabilir. Postpartum dönemde artmış hepatotoksisite riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Gebelik sırasında kullanıldığında piridoksin desteğiyle verilmelidir (37).
- **Böbrek hastalığında kullanım:** Böbrek hastalıklarında ve yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmaksızın güvenle kullanılabilir (37).
- **Karaciğer hastalığında kullanım:** Stabil karaciğer hastalığında yakın klinik ve laboratuvar izlem yapılarak kullanılabilir (37).

B. Rifampisin (RİF)

İlk olarak 1957 yılında İtalya'da *Streptomyces mediterranei*'den sentez edilen RİF, 1966 yılında klinik kullanıma girmiş ve 1971 yılında FDA onayı alarak standart altı aylık tedavinin temel ilacını olmuştur (45).

- **Etki mekanizması:** RİF, mikobakterinin DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimine bağlanıp, RNA sentezini önlemek yoluyla etki gösterir. Bakterisidal etkilidir. Hızlı çoğalan basillere, hücre içinde çoğalan basillere ve metabolik aktivitesi düşük, yavaş veya aralıklı çoğalan basillere etkili bir ilaçtır. Sterilize edici aktivitesi vardır (46,47).
- **Farmakokinetik:** Oral yoldan alınan doz, gastrointestinal sistemden hızla emilir ve alınışından 1,5-3 saat sonra maksimum serum konsantrasyonlarına (7-14 µg/ml) ulaşır. İlacın yaklaşık %75'i proteinlere bağlanmakla birlikte doku ve hücrelere penetrasyonu oldukça iyidir. İnflame meninkslerden penetre olarak beyin omurilik sıvısında (BOS) tedavi edici konsantrasyonlara ulaşır, ancak inflamasyon olmadığında penetrasyon zayıftır. Primer olarak karaciğerden metabolize edilir.

- **İlaç dozu:** Erişkinlerde 10 mg/kg (maksimum 600 mg) günlük veya haftada 2-3 gün; çocuklarda 10-20 mg/kg (maksimum 600 mg) günlük veya haftada 2 gün (37) şeklinde kullanılır. İntermittan tedavilerde RİF'in maksimum dozu değişmemektedir. Preparatlar: 150 ve 300 mg'lık kapsülleri, 100 mg/5 ml süspansiyon ve 125-250 mg'lık ampulleri bulunmaktadır.
- **Yan etkiler:**
 - **Hipersensitivite reaksiyonları:** Deri döküntüleri ve grip benzeri sendromun yanı sıra ciddi hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Ateş, titreme, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji ve bazı hastalarda hipotansiyon gibi semptomlar gelişebilir. İlacı alımdan sonra saatler içinde ortaya çıkar. Daha çok aralıklı uygulanan tedavi rejimlerinde görülür ve görülme sıklığı %0.4-0.7'dir (48,49). Trombositopeni, hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği ve trombotik trombositopenik purpura gibi ciddi reaksiyonlar, daha nadir (%0.1) görülmektedir (48). Ciddi reaksiyonların gelişmesi halinde ilacın hemen kesilmesi ve tekrar kullanılmaması önerilmektedir (35).
 - **Deri döküntüleri:** Deri döküntüleri ve kaşıntı hastaların %6'sında görülür (50). Sıklıkla kendiliğinden düzelir.
 - **Hepatotoksisite:** Geçici asemptomatik hiperbilirubinemi oluşabilir. Ciddi klinik hepatit tablosu daha çok kolestatik tiptedir (51). İNH ile birlikte kullanıldığında hepatotoksisite riski daha yüksektir (43).
 - **Gastrointestinal reaksiyonlar:** Bulantı, kusma, iştahsızlık, abdominal rahatsızlık hissi ve hafif diyare görülebilir. Bu semptomlar nadiren ilacın kesilmesini gerektirir.
 - **Vücut sıvılarında renk değişikliği:** RİF, idrar, gaita, ter gibi vücut sıvılarını ve yumuşak kontakt lensleri turuncu-kırmızı renge boyar.
- **İlaç etkileşimleri:** RİF, mikrozomal enzimleri indükleyerek birçok ilacın metabolizmasını hızlandırır. Bu ilaçlar: varfarin, kortikosteroidler, oral kontraseptifler, oral hipoglisemik ilaçlar, proteaz inhibitörleri, dijital, β -bloker ve kalsiyum kanal blokörü gibi antiaritmikler, antikonvülzanlar, makrolidler, azol antifungaller, siklosporin'dir (45). HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri, mikrozomal enzimleri inhibe ederek rifampisin eliminasyonunu geciktirip toksisiteyi artırır. Proteaz inhibitörleri ile RİF birlikte kullanıldığında, RİF eliminasyonu azalır

toksosite artarken, proteaz inhibitörlerinin düzeyi azalıp etkinlikleri düşmektedir. Bu nedenle proteaz inhibitörü kullanan HIV pozitif hastalarda, RİF yerine onun bir türevi olan rifabutın (RBT) tercih edilmelidir (52).

- **Gebelikte kullanım:** Gebelikte güvenle kullanılabilir (37).
- **Böbrek hastalığında kullanım:** Böbrek hastalıklarında ve yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmaksızın güvenle kullanılabilir (37).
- **Karaciğer hastalığında kullanım:** Karaciğer hastalığı varlığında ilacın klirensi azalıp serum düzeyi yükselebilir. Ancak kısa süreli tedavi rejimlerinin önemli bir ilacı olması nedeniyle daha sıkı bir klinik ve laboratuvar izleme stabil karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılabilir (37).

Yeni rifamisinler olan rifabutın ve rifapentin özel durumlarda kullanılan birinci sıra antitüberküloz ilaçlardır (37). Rifabutın, antiretroviral tedavi alan HIV pozitif tüberkülozlu hastalarda, ilaç etkileşiminin daha az olması nedeniyle RİF yerine kullanılmaktadır (52). Rifapentin uzun etkili bir rifamisindir. Bazı özel durumlarda, antitüberküloz tedavinin idame fazında, İNH ile birlikte haftada bir kez kullanılabilir. (37).

C. Pirazinamid (PZA)

Modern antitüberküloz tedavinin İNH ve RİF'den sonra en önemli üçüncü ilacı PZA'dır (53). İNH ve RİF'in yanına PZA eklenmesiyle tedavi süresi 9 aydan 6 aya düşmüş ve kür oranları %95'i bulmuştur (54).

- **Etki mekanizması:** PZA'nın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. PZA, nekrotik kazeöz lezyonlar içinde, asidik ortamda yaşayan semidormant basilleri öldürerek, sterilize edici aktivite gösterir (55,56). İlaçlara duyarlı tüberküloz hastalığında PZA'nın 2 aydan daha uzun süre kullanımının ek yarar sağlamadığı bilinmektedir (45). Ancak başlangıçta İNH direnci varlığında PZA'nın 2 aydan uzun süre kullanılması kısmen faydalı olabilmektedir (57). Asit ortamda etkili bir ilaç olması nedeniyle, PZA aktivitesini in vitro test etmek oldukça zordur. Löwenstein-Jensen besiyeri kullanılarak in vitro duyarlılık testi yapılamaz. Ancak 7H12 sıvı besiyerinin kullanıldığı BACTEC yönteminde, başlangıçta pH 6.8 iken

üretilen *M. tuberculosis* izolatları logaritmik çoğalma fazına ulaşıncaya, pH'yı 5.5 yapacak asidik solüsyon ve sonrasında ortama PZA eklenerek, PZA'ya duyarlı ve duyarsız suşlar belirlenebilir (58). Bir ön-ilaç olan PZA, pirazinamidaz enzimi ile aktif formu olan pirazinoik aside çevrilerek etki gösterir. Pirazinamidazı kodlayan gendeki mutasyonlar (*pncA*) PZA'ya dirençten sorumludur (59).

- **Farmakokinetik:** Oral yolla alınan standart doz gastrointestinal sistemden oldukça iyi emilir. Alındıktan 2 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna (50 µg/ml) ulaşır. Yarılanma ömrü 9-10 saattir. Günde tek doz kullanıma uygundur (60). PZA inflamasyon menenkslerden kolayca geçer ve tüberküloz menenjit tedavisinde kullanılır (61). PZA karaciğer enzimleri aracılığıyla pirazinoik aside çevrilip glomerüler filtrasyonla elimine edilir.
- **İlaç dozu:** Erişkinlerde 20-25 mg/kg (maksimum 2000 mg) günlük veya 50 mg/kg (maksimum 3000 mg) haftada 2-3 gün; çocuklarda 15-30 mg/kg (maksimum 2000 mg) günlük veya 50 mg/kg (maksimum 2000 mg) haftada 2 gün şeklinde kullanılır (37).
- **Preparatlar:** 500 mg'lık tabletleri bulunmaktadır.
- **Yan etkiler:**
 - **Hepatotoksisite:** Kullanılan standart dozlarda nadiren gelişmektedir. Kısa süreli rejimlerde kullanılan İNH ve RİF'e PZA eklenmesi hepatotoksisitede belirgin bir artışa neden olmamaktadır (62,63). Hepatotoksisite sıklıkla izole transaminaz yüksekliği şeklindedir. Ciddi olgularda sarılık gelişebilir. PZA'ya bağlı hepatotoksisitede dikkati çeken bir nokta biyokimyasal değerlerin normale dönmesi için gereken sürenin uzunluğudur. İNH ve RİF'e bağlı hepatitte serum transaminaz değerleri 10-14 günde normale dönerken, PZA'da bu süre 4-6 haftayı bulur (45).
 - **Hiperürisemi ve poliartralji:** Bir ön-ilaç olan PZA'nın aktif şekli pirazinoik asit, ürik asitin böbrek tübüllerinden atılımını engelleyerek hiperürisemiye neden olur (64). Ürik asit yükselmeleri sıklıkla asemptomatiktir ve tedavinin devamına engel olmaz (37). PZA'nın kesilmesi nadiren gerekebilir. Bazen poliartralji

hiperürisemiye eşlik edebilir. Artralji, sıklıkla omuzları, dizleri, parmakları, ayak ve ayak bileklerini etkiler (45). Artralji gelişmesi halinde aspirin veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Akut gut artriti daha önceden gut hastalığı olan hastalar dışında nadirdir. Ancak akut gut artriti gelişmesi, PZA kullanımı için kontrendikasyon teşkil eder (65). Günlük kullanımda artralji daha sık, aralıklı rejimlerde daha nadir görülmektedir (66). Serum ürik asit düzeylerinin takibi gerekmez.

- **Cilt reaksiyonları:** Tipik olarak zayıf eritematöz döküntü ile birlikte kaşıntı olur. Nadiren ilaç kesilmesini gerektirir. Antihistaminik ve topikal losyonlarla semptomatik rahatlama sağlanır. Işığa duyarlı dermatite neden olabilir (67).
- **Gastrointestinal yan etkiler:** Bulantı kusma gibi gastrointestinal semptomlar başlangıç evresinde olur, sonradan sıklıkla kaybolur (45).
- **Gebelikte kullanım:** PZA'nın gebelikte kullanımının güvenliği konusunda yeterli veri yoktur. Ancak DSÖ, PZA'nın gebelerde kullanılabileceğini belirtmektedir (68).
- **Böbrek hastalığında kullanım:** Son dönem böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi <30 ml/dk) standart günlük doz haftada 3 gün verilir. Diyalize giren hastalarda, standart günlük doz diyalizden sonra verilmelidir (62,69).
- **Karaciğer hastalığında kullanım:** Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda yakın klinik ve laboratuvar izlem yapılarak kullanılmalıdır (37). Asemptomatik kişilerde serum transaminazları normalin üst sınırının 5 katı kadar artarsa, hepatit semptomları varken transaminazlar yükselirse, ya da serum bilirubin düzeyi artarsa ilaç kesilmelidir (70).

D. Etambutol (EMB)

EMB, sentetik bir antitüberküloz ilaçtır. İlk olarak 1961 yılında antitüberküloz ilaçlara yönelik bir araştırma sırasında sentezlenmiştir (71). 1966 yılında ise tedavide

kullanılması önerilmiştir. İNH, RİF ve PZA'dan oluşan tedaviye eklenmesinin asıl amacı, primer İNH direnci riski yüksek olan olgularda, RİF direnci gelişimini önlemektir.

- **Etki mekanizması:** EMB'nin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. EMB aktif olarak çoğalan bakteriler üzerine etkili bir ilaçtır, ancak erken bakterisidal aktivitesi İNH kadar güçlü değildir (72). Çeşitli sıvı ve katı besiyerlerinde EMB'nin minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) 0.5-2 µg/ml arasında değişirken, minimum bakterisidal konsantrasyonları (MBC) 3.8-60 µg/ml arasında değişmektedir (73). Yani MBC/MIC oranı oldukça yüksek olup, EMB yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etkili bir ilaçtır (74).
- **Farmakokinetik:** Oral olarak alındığında %75-80 oranında emilir. Gıdalarla birlikte alınması emilimini engellemez. Alındıktan 2-3 saat sonra tepe serum düzeyine ulaşır. Tepe serum değerleri alınan doz ile korelidir. 15 mg/kg dozunda alındığında tepe serum değeri 2-4 µg/ml iken, 25 mg/kg dozunda alındığında tepe serum değeri 4-6 µg/ml'dir. Santral sinir sistemi dışında, tüm vücut dokularına hızla ve iyi düzeyde dağılır. Meningeal inflamasyon varlığında dahi BOS'daki ilaç düzeyi serum düzeyinin ancak %10-50'sine ulaşır. EMB büyük ölçüde (yaklaşık %80) böbrekler yoluyla atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olanlarda haftada üç kez, diyaliz yapılıyorsa, diyaliz sonrasında 15-20 mg/kg dozda verilmesi önerilmektedir.
- **İlaç dozu:** Erişkinlerde 15-25 mg/kg (maksimum 1.5 g) günlük veya 45 mg/kg (maksimum 4 g) haftada 2 gün veya 30 mg/kg (maksimum 2.5 g) haftada 3 gün; çocuklarda 15-25 mg/kg (maksimum 1,5 g) günlük veya 50 mg/kg haftada 2 gün (maksimum 4 g) veya 25-30 mg/kg haftada 3 gün (maksimum 2.5 g) şeklinde kullanılır (37,75).
- **Preparatlar:** Ülkemizde 500 mg'lık tabletler halinde pazarlanmaktadır.
- **Yan etkiler**
 - **Optik nörit:** Tek veya her iki gözde görme keskinliğinde azalma, kırmızı- yeşil renk ayırımında bozulma şeklinde belirti verir. 15 mg/kg'ın altındaki dozlarda ortaya çıkmamaktadır. EMB'yi yüksek dozlarda kullananlarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda görülme olasılığı daha fazladır. Tedaviye başlamadan önce hastalara bazal görme keskinliği testi (Snellen kartı ile) ve renk ayırımı testi

(İshihara testi) yapılmalıdır. Yapılan aylık kontrollerde, hasta görmeyle ilişkili semptomlar açısından sorgulanmalıdır. 15-20 mg/kg'dan yüksek doz ilaç kullananlarda, 2 aydan uzun süreyle ilaç kullananlarda ve böbrek yetmezliği olanlarda, görme keskinliği ve renk ayrımı testleri 4-6 haftada bir tekrar edilmelidir. Hastalar görmeyle ilişkili semptom gelişmesi halinde, EMB'yi kesip doktora başvurması konusunda uyarılmalıdır. Optik nörit gelişmesi halinde EMB tamamen tedaviden çıkarılmalıdır. Çocuklarda görme keskinliğinin takibi tam olarak yapılamadığı için EMB'nin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak erişkin tip tüberkülozu olan çocukta, İNH veya RİF'e direnç olasılığı varsa EMB kullanılabilir (37).

- **Periferik nöropati:** Nadiren gelişebilmektedir.
- **Deri reaksiyonları:** İlaç kesilmesini gerektirecek şiddette deri reaksiyonları %0.2-0.7 olguda görülmektedir (76).
- Gastrointestinal intolerans, hiperürisemi ve trombositopeni nadir görülen diğer yan etkilerdir (62).
- **Kontrendikasyonları:** Oküler toksisite gelişmesi halinde EMB kesilmeli ve tekrar kullanılmamalıdır (37).
- **İlaç etkileşimleri:** Alüminyum hidroksitli antiasitlerle birlikte alındığında emilimi azalır (76).
- **Gebelikte kullanım:** Gebelikte güvenle kullanılabilir.
- **Böbrek hastalığında kullanım:** EMB esas olarak böbrekler yoluyla temizlendiği için kreatinin klirensi 70 ml/dk'nın altında olan olgularda doz ayarlaması yapılmalıdır. Hemodiyalize giren hastalarda, EMB 15-20 mg/kg dozunda haftada 3 kere diyaliz sonrasında doğrudan gözetimli tedavi ile verilmelidir (37).
- **Karaciğer hastalığında kullanım:** Karaciğer hastalığı varlığında güvenle kullanılabilir.

2.11.2. İnjeksiyonla uygulanan antitüberküloz ilaçlar (aminoglikozidler ve kapreomisin)

Tüberküloz basiline etkisi olduğu bilinen üç aminoglikozid, streptomisin, amikasin ve kanamisinidir. Aminoglikozidlerin ortak kimyasal yapısı, santral heksoz çekirdeğe glikozidik bağlarla bağlanan amino şekerlerdir. Kapreomisin ise makrosiklik polipeptid yapılı bir antibiyotik olup *Streptomyces capreolus*'tan elde edilmiştir. Aminoglikozid antibiyotik olmamakla birlikte aktivite ve toksisitesi aminoglikozidlere çok benzemektedir (76). Aminoglikozidlerin ve kapreomisinin oral emilimleri iyi olmadığı için parenteral kullanılmaları gerekmektedir.

A. Aminoglikozidler (Streptomisin, Amikasin, Kanamisin)

Streptomisin (SM), kısa süreli tedavi rejimlerinde İNH, RİF ve PZA'ya eklenerek kullanılan birinci sıra antitüberküloz ilaçtır. Ülkemiz gibi İNH direncinin %4'ten yüksek olduğu bölgelerde tedavinin başlangıç döneminde dört ilaçla tedavi (İNH+RİF+PZA+EMB veya SM) önerilmektedir (75). EMB yerine SM kullanıldığında nüks oranlarının biraz daha düşük olduğu (%9'a karşılık %6) bildirilmiştir (45). Amikasin ve kanamisin çok ilaca dirençli tüberküloz olgularının tedavisinde kullanılan ikinci sıra ilaçlardır. Amikasin ve kanamisin arasında çapraz direnç vardır. Ancak SM'e dirençli suşlar amikasin ve kanamisine duyarlıdır (53). Çok daha kolay bulunabilmesi, ilaç kan düzeyinin takip edilmesi gerektiği durumlarda (ör: böbrek yetmezliği) kan düzeyini çalışacak daha çok sayıda laboratuvar olması nedeniyle, amikasin daha çok tercih edilmektedir.

- **Etki mekanizması:** Aminoglikozidler, bakteri ribozomunun 30s alt birimine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak ribozomlarda protein sentezini inhibe ederler. Bakterisidal etkili ilaçlardır. Ribozomun 30s alt biriminin bileşenleri olan 16s rRNA bağlanma ünitesindeki veya S12 ribozomal proteindeki değişiklikler direnç gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (76).
- **Farmakokinetik:** Gastrointestinal sistemden çok az emilebilen aminoglikozidler, sistemik enfeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılırlar. Vücutta ekstrasellüler sıvıda dağılırlar, hücre içlerine giremezler. Menenjit varlığında dahi kan-beyin bariyerini geçişleri zayıftır. Bronşiyal sekresyonlardaki ilaç düzeyleri de düşüktür (53).

Aminoglikozidler esas olarak glomerüler filtrasyonla elimine edilirler. Hemodiyalizle de etkin olarak elimine edilebilirler (77).

- **İlaç dozları:** Kanamisin 15-30 mg/kg/gün tek doz, amikasin 15-25 mg/kg/gün tek doz kullanılması önerilir (78).
- **Preparatlar:** Ülkemizde streptomisin ve amikasin ticari olarak pazarlanmaktadır. Streptomisin 0.5-1g'lık flakonlar halinde; amikasin 100-250-500 mg'lık ampuller ve 100-500 mg'lık flakonlar halinde bulunmaktadır. Kanamisin, yurt dışında 0.5-1 g'lık flakonlar halinde bulunmaktadır.
- **Yan etkiler**
 - **Ototoksisite:** Aminoglikozidlere bağlı ototoksisite %3-10 oranında çıkmaktadır. Ototoksik etki, kohlear (işitme) veya vestibüler (denge) bozukluk şeklinde, nadiren de her ikisi beraber olarak karşımıza çıkabilmektedir. SM daha çok denge bozukluğuna neden olurken; amikasin ve kanamisin işitme bozukluğuna neden olmaktadır. Aminoglikozidlerin kohlear toksisitesinin ortaya çıkmasında genetik predispozisyon önemli bulunmuştur (79). İşitmedeki azalma başlangıçta özellikle yüksek frekanslı seslerde olur; hemen klinik bulgu vermez. Bu nedenle hasta odyogramla izlenmelidir. Böylece işitme kaybı erken dönemde fark edilip klinik bulgu vermeden ilaç kesilebilir. İşitme kaybı sıklıkla geri dönüşümsüzdür. İşitme bozukluğunun yanı sıra kulak çınlaması ve kulakta dolgunluk hissi oluşabilmektedir. Vestibüler toksisite sonucu hastalarda bulantı, kusma, baş dönmesi ve nistagmus gelişebilir. Güçlü diüretiklerle (furosemid, etakrinik asit) birlikte kullanılmaları halinde ototoksisite riski artmaktadır.
 - **Nefrotoksisite:** Aminoglikozidler böbrek proksimal tübül hücrelerinde birikerek zedelenme yapıp, akut tübüler nekrozu taklit eden klinik tabloya neden olurlar. Nefrotoksik etki geri dönüşümlüdür. SM'in nefrotoksisitesi amikasin ve kanamisinden daha azdır. İleri yaşta, sıvı ve potasyum kaybı, bazal kreatinin düzeyleri yüksek olan hastalarda, yüksek total dozlarda ilaç kullanılması halinde ve nefrotoksik ilaçlarla (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, güçlü diüretikler) birlikte kullanıldıklarında

nefrotoksisite riski artmaktadır. Hastalar nefrotoksisite açısından BUN ve kreatinin düzeyleri ile takip edilmelidir (80,81).

- **Nörotoksisite:** Aminoglikozidler yüksek dozlarda kullanıldıklarında, çizgili kaslarda kürar-benzeri zayıf nöromusküler blokaja neden olurlar. Bu etkinin gelişim mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İntravenöz yoldan hızlı injeksiyonla ilaç uygulanması halinde belirgin kas felci olabilir. Eşlik eden hipokalsemi, hipokalemi, myastenia gravis varlığında hastalar bu etkiye daha duyarlı olmaktadır. Aminoglikozidlerin yaptığı nöromusküler blok IV kalsiyum ile geri dönebilmektedir. Ayrıca aminoglikozidler, ağız çevresinde ve ekstremitelerde parestezi yapabilirler. Bu durum özellikle SM uygulandıktan hemen sonra görülebilmektedir. Daha nadir görülen diğer yan etkiler, ateş, ciltte döküntü, kızarıklık, hipokalemi, hipomagnezemidir (62).

- **Kontrendikasyonları:** Aminoglikozidlerin fetüste konjenital işitme kaybı ve nefrotoksisite yapmaları nedeniyle gebelik döneminde kullanımları kontrendikedir.
- **Böbrek hastalığında kullanım:** Böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda artan ototoksisite ve nefrotoksisite nedeniyle, aminoglikozidler dikkatli kullanılmalıdır. Aminoglikozidler hemen tamamen böbrek yoluyla elimine edildikleri için, böbrek yetmezliği olan hastalarda, yaşlılarda ve hemodiyalize giren hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Böyle hastalarda dozu düşürmektense haftada 2-3 kere 12-15 mg/kg dozunda ilaç uygulamak tercih edilmelidir. Böylece konsantrasyona bağımlı bakterisidal etki ortaya çıkabilir. Daha düşük dozlarda ilaç etkinliği azalabilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında, aminoglikozidler diyaliz sonrasında uygulanmalıdır. Bu hem doğrudan gözetimli tedaviye olanak sağlar, hem de ilacın erken eliminasyonunu önler.
- **Karaciğer hastalığında kullanım:** Aminoglikozidler karaciğer hastalığında kullanılabilirler. Ancak ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, hepatorenal sendroma yatkınlık nedeniyle, nefrotoksisite açısından böbrek fonksiyonları çok yakından izlenmelidir (37).

B. Kapreomisin

Kapreomisin esas olarak, aminoglikozidlere de dirençli olan çok ilaca dirençli tüberküloz olgularında kullanılan ikinci grup siklik polipeptit bir ilaçtır. Aminoglikozidlerle benzer yan etki profiline sahip olmakla birlikte, kapreomisinin aminoglikozidleri tolere edemeyen olgularda da kullanılabileceği belirtilmektedir (53). Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte 70s ribozoma bağlanarak protein sentezini bozduğu düşünülmektedir (82). Farmakokinetiği MİC ve MBC değerleri aminoglikozidlerle benzerdir (73). Erişkinlerde 15mg/kg (maksimum 1 g) dozunda, hasta 55 yaşından büyük ise 10 mg/kg (maksimum 750 mg) dozunda; çocuklarda 15-30 mg/kg (maksimum 1 g) dozunda kullanılmaktadır. Kapreomisin ülkemizde bulunmamaktadır. Yurt dışında IM ve IV uygulamaya uygun flakonlar (1 g'lık flakon) halinde pazarlanmaktadır. Ototoksik ve nefrotoksiktir. (83).

Gebelerde kullanımı kontrendikedir. Karaciğer hastalarında güvenle kullanılabilir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ayarlaması gerekir. Yine aminoglikozidlere benzer şekilde dozu düşürmektense, doz aralığını açarak 12-15 mg/kg (maksimum 1 g) dozu haftada 2-3 kere uygulamak tercih edilmelidir.

2.11.3. Florokinolonlar

Florokinolonlar içinde *M. tuberculosis*'e karşı en etkili olanlar moksifloksasin, gatifloksasin ve levofloksasindir (84). Çok ilaca dirençli tüberkülozun tedavisinde, etkili bir ilaç grubu olarak ve çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarının temaslılarında koruyucu tedavi rejimi dahilinde kullanılırlar. Ciprofloksasinin çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (85,86).

- **Etki mekanizması:** Florokinolonlar, bakteriyel topoizomeraz II (veya DNA giraz) ve topoizomeraz IV enzimlerini hedefleyerek DNA sentezini inhibe eden antibiyotiklerdir (87).
- **Farmakokinetik:** Florokinolonlar, gastrointestinal sistemden iyi absorbe edilirler. Oral biyoyararlanımları %70-80 kadardır. Oral olarak alındıktan 1-2 saat sonra kanda maksimum konsantrasyona ulaşırlar. Yarılanma ömürleri etken maddeye göre değişmektedir. Plazma proteinlerine düşük oranda

bağlanırlar. Vücutta yaygın olarak her türlü dokuya dağılırlar. Eliminasyonları büyük oranda değişmeden ve böbrek yoluyladır. Gatifloksasinin ciddi hipo ve hiperglisemiye, yeni gelişen diyabete yol açması nedeniyle, pek çok ülkede satılmamaktadır. Bu nedenle DSÖ'nün acil yenileme kitabında kullanılması önerilen ilaçlar arasında yer almamaktadır. Ancak başka alternatifini olmadığı durumlarda çok yakın takipte tutarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. Sonuç olarak; kullanılacak kinolonlar, levofloksasin, moksifloksasin ve ofloksasindir (86).

- **İlaç dozları:** Antitüberküloz tedavide kullanılması önerilen kinolon dozları şu şekildedir: Ofloksasin 15-20 mg/kg/gün tek doz, levofloksasin 10 mg/kg/gün tek doz, moksifloksasin 7.5-10 mg/kg/gün tek doz, gatifloksasin (400 mg/gün tek doz) (78).
- **Preparatlar:** Ülkemizde bulunan ticari formlar aşağıda belirtilmiştir. Ofloksasin: 200-400 mg film tablet, 200-400 mg flakon Levofloksasin: 500 mg film tablet, 500 mg infüzyon çözeltisi Moksifloksasin: 400 mg film tablet, 400 mg infüzyon çözeltisi
- **Yan etkiler:** Eski kinolonlar olan ofloksasin, siprofloksasin ve levofloksasinin uzun süreli kullanımlarının güvenli olduğu ve iyi tolere edildikleri görülmüştür. Ancak yeni kinolonlar olan gatifloksasin ve moksifloksasinin uzun süreli kullanımda etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli veri yoktur. Çocuklarda kemik kıkırdak gelişimine olan olumsuz etkileri nedeniyle kullanımları önerilmemektedir. Ancak çok ilaca dirençli tüberküloz varlığında kullanımları düşünülebilir.
 - **Gastrointestinal yan etkiler:** Bulantı, kusma, diyare, anoreksiya, dispepsi ve karın ağrısına neden olabilirler. Hastaların %0.5-1.8'inde görülür (37).
 - **Nörolojik yan etkiler:** Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi, senkop, kulakta çınlama, uykusuzluk yapabilirler. Genellikle hafiftir ve geri dönüşümlüdür. Hastaların %0.5'inde görülebilir (37).
 - **Cilt reaksiyonları:** Kızarıklık, döküntü, kaşıntı, fotosensitivite hastaların %0.2-0.4'ünde görülebilmektedir (37).
 - Gatifloksasine bağlı hipo-hiperglisemi, diyabetis mellitus gelişmektedir (86).

- **Diğer yan etkiler:** Tendinit, tendon rüptürü, nöbet gelişimi, QT aralığında uzama, renal disfonksiyon, hipoglisemi, anaflaktik reaksiyonlar.
- **Kontrendikasyonları:** Teratojenik etkileri nedeniyle gebelikte kullanımları kontrendikedir. Kinolonlara aşırı duyarlılık varlığında kullanılmamalıdır.
- **İlaç etkileşimleri:** Alüminyum ve magnezyum içeren antiasitlerle birlikte alındıklarında emilimleri azalır. Antiasitler alındıktan sonraki iki saat içinde kinolonlar kullanılmamalıdır. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte alındıklarında nöbet gelişme potansiyeli artar. Kinolonlar, teofilin ve kafeinin hepatic metabolizasyonunu inhibe eder.
- **Böbrek hastalığında kullanım:** Kinolonlar %80 oranında böbrek yoluyla elimine edilirler. Bu nedenle kreatinin klirensi 50ml/dak'nın altında olması halinde haftada üç gün kullanılmaları önerilmektedir (37). Hemodiyalizle temizlenemedikleri için diyaliz sonrası ek doz verilmesi gerekmez.
- **Karaciğer hastalığında kullanım:** Karaciğer hastalığı varlığında güvenle kullanılabilir.

2.11.4. Oral bakteriyostatik ikinci seçenek antitüberküloz ilaçlar; Tiyonamidler (Etiyonamid, Protiyonamid)

Tiyonamidler, çok ilaca dirençli tüberkülozun tedavisinde kullanılan ikinci sıra antitüberküloz ilaçlardır. Etiyonamid, ilk olarak 1956 yılında sentezlenmiş ve 1959 yılında antitüberküloz etkinliği gösterilmiştir (62). Etiyonamid etil-izonikotinic asid'in tiyonamididir. Etil grubu yerine propil grubunun getirilmesiyle protiyonamid elde edilir. Her iki ilaç da aynı derecede etkilidir.

- **Etki mekanizması:** Yapısal olarak İNH'a benzeyen tiyonamidler, mikolik asit sentezini inhibe ederek etki gösterirler.
- **Farmakokinetik:** Sadece oral yolla kullanılan tiyonamidlerin emilimi oldukça iyidir. 750 mg/gün standart dozda alındığında maksimum plazma konsantrasyonu 1-5 µg/ml'dir (62). Hızla tüm dokulara yayılır. Meninksler inflame olmasa da BOS konsantrasyonu serumla benzerdir. Büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. Çok az bir kısım böbrekten atılır. İlaç dozu:

Optimal günlük doz 15-20 mg/kg (maksimum 1 g)'dır. Tek dozda alınabileceği gibi ikiye de bölünebilir. Sıklıkla 500-750 mg dozda kullanılmaktadır.

- **Preparatlar:** Ülkemizde 250 mg'lık drajeler halinde pazarlanmaktadır.
- **Yan etkiler:**
 - **Gastrointestinal yan etkiler:** Tiyonamidler sıklıkla ağır gastrointestinal yan etkilere neden olmaktadır. Bunlar arasında ağızda metalik tat, bulantı, kusma, iştahsızlık ve karın ağrısı sayılabilir (88). İlaç dozu yavaş yavaş artırıldığında (250 mg doz ile başlanıp, birkaç günde bir 250 mg artırmak şeklinde olabilir) hastalar tarafından daha iyi tolere edilmektedirler. Ayrıca ilacın yemekle birlikte alınması veya yatmadan önce alınması ile semptomlar azaltılabilir.
 - **Hepatotoksisite:** Yapısal olarak İNH'a benzeyen tiyonamidler %2 oranında hepatotoksisiteye neden olabilmektedir (89). Hepatotoksisite geri dönüşümlüdür. Enzimler genellikle 3-6 hafta gibi uzun süreyle yüksek kalır. İlaç kesildikten sonra, bir süre daha yükselmeler görülebilir (90). Tedavi öncesinde ve yapılan aylık kontrollerde karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.
 - **Nörotoksisite:** Periferik nöropati, optik nörit, anksiyete, depresyon, psikoz hastaların %1-2'sinde görülmektedir. İlacı uzun süreli kullananlarda daha sık gelişmektedir (91). Ayrıca postüral hipotansiyona ve konvülsiyona neden olabilir. Piridoksin desteği nörotoksisiteyi azaltır.
 - **Endokrinolojik yan etkiler:** Jinekomasti, alopesi, hipotiroidi, menstruasyon düzeninde bozukluklar ve impotans görülebilmektedir. Etiyonamid alan hastalarda diyabetin kontrolü çok daha zor olmaktadır. Hastalar hipoglisemi atakları açısından uyarılmalıdır. Etiyonamid, PAS ile birlikte kullanıldığında hipotiroidi gelişme olasılığı artmaktadır. Etiyonamid başlanacak hastalara başlangıçta ve sonrasında aylık kontrollerde TSH bakılmalıdır (37).
 - **Diğer yan etkiler:** Deri döküntüsü, trombositopeni, purpura, hipersensitivite reaksiyonları görülebilir.

- **Kontrendikasyonları:** Teratojenik etki nedeniyle gebelerde kullanılmazlar. Ciddi karaciğer hastalığı varlığında ve hipersensitivite reaksiyonu gelişmesi halinde kullanılmamalıdır (34). İlaç etkileşimleri: Antiasitlerle birlikte kullanıldıklarında emilimleri azalabilir. Sikloserin ile birlikte kullanıldığında nörotoksisite yapıcı etkisi artar. Konvülziyonlara neden olabilir. İNH ile birlikte kullanıldığında İNH'in serum konsantrasyonunu artırır. Birlikte kullanıldıklarında diğer antitüberküloz ilaçların yan etkilerini artırır. PAS ile birlikte kullanıldıklarında karaciğer toksisitesi artar ve hipotiroidi gelişimi kolaylaştırır (62).
- **Böbrek hastalığında kullanım:** Kreatinin klirensi 30ml/saat altında olan veya hemodiyalize giren hastalarda doz 250-500 mg/gün olacak şekilde azaltılmalıdır (34,37).
- **Karaciğer hastalığında kullanım:** Altta yatan karaciğer hastalığı varlığında dikkatli kullanılmalıdır. Bazal karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Sonrasında aylık kontrollerde karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Ayrıca hasta hepatotoksisite semptomları açısından uyarılmalıdır (37).

A. Sikloserin

Streptomyces orchidaceus'tan elde edilen bakteriyostatik etkili bir antibiyotiktir. Çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarının tedavisinde kullanılan ikinci grup ilaçlardandır. Ayrıca hepatotoksisite varlığında geçici süreyle non-hepatotoksik rejimin bir üyesi olarak kullanılabilir (37).

- **Etki mekanizması:** Alanin'i alanil-alanin dipeptidine çeviren enzimi kompetatif olarak inhibe ederek, mikobakteriyel hücre duvarının önemli bir bileşeninin oluşumunu önlemek yoluyla etki gösterir (34). Diğer antitüberküloz ilaçlarla çapraz direnç göstermez.
- **Farmakokinetik:** Gastrointestinal kanaldan hızla ve tama yakın emilir. Sadece oral yolla kullanılır ve emilimi oldukça iyidir. Gıdayla birlikte alındığında emilim bir miktar (%70-90) azalabilir. Bu nedenle aç karına alınması tercih edilmelidir. Oral yolla alındıktan 3-4 saatte tepe serum

konsantrasyonuna ulaşır. Hızla tüm dokulara yayılır. BOS'daki konsantrasyonu serumla benzerdir. %60-70 oranında böbreklerden değişmeden itrah edilir.

- **İlaç dozu:** Optimal günlük doz 10-15 mg/kg (maksimum 1 g)'dır. Sıklıkla 500- 750 mg/gün ikiye bölünmüş olarak kullanılmaktadır. Çocuk dozu 15-20 mg/kg/gün tek dozdur (78). Optimal dozu belirlemek için serum konsantrasyonları ölçülebilir. 20-35 µg/ml civarındaki tepe serum konsantrasyonu yeterlidir (37).
- **Preparatlar:** Ülkemizde 250 mg'lık kapsüller halinde pazarlanmaktadır.
- **Yan etkiler:**
 - **Nörolojik ve psikiyatrik yan etkiler:** Baş ağrısı, huzursuzluk, konfüzyon, uyku bozuklukları, kabus görme, agresif davranışlar, paranoid reaksiyonlar, depresyon, intihar girişimi, psikoz, anksiyete, epileptik nöbetler, periferik nöropati, görme bozukluğu yapabilmektedir. Alkol kullananlarda epileptik nöbet gelişme riski artmıştır. 500mg/gün dozunun altında nöbet gelişme sıklığı %3 iken, daha yüksek dozlarda %16'ya ulaşmaktadır (92). 100-200 mg/gün piridoksin desteği ile nörotoksik yan etkiler azalmaktadır. Sikloserin başlanan hastalarda tedaviye piridoksin eklenmelidir (93).
 - Cilt reaksiyonlarına neden olabilir.
- **Kontrendikasyonları:** Epilepsi, depresyon, ciddi anksiyete ve psikozu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ciddi böbrek yetmezliğinde, hipersensitivite reaksiyonu gelişmesi halinde ve tedaviyle eş zamanlı alkol kullananlarda kullanılmamalıdır. İlaç etkileşimleri: Etionamid ve İNH ile birlikte kullanıldığında, onların nörotoksik yan etkilerini artırır. Fenitoin kullanan hastalarda fenitoinin kan düzeyini artırır.
- **Gebelikte kullanım:** Sikloserin plasentayı geçen bir ilaçtır. Gebelikte kullanımının güvenliği konusunda yeterli veri yoktur.
- **Böbrek hastalığında kullanım:** Sikloserin büyük oranda böbrek yoluyla atılan bir ilaç olduğu için, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

- **Karaciğer hastalığında kullanım:** Karaciğer hastalığı varlığında güvenle kullanılabilir. Ancak alkolle ilişkili hepatit varlığında, epileptik nöbet gelişimi riski artmıştır (37).

B. Terizidon

Terizidon iki molekül sikloserinin birleşiminden oluşan bakteriyostatik etkili antibiyotiktir. İlk olarak 1965 yılında Almanya'da üretilen ilaç, 1968 yılında kullanıma girmiştir. Terizidon, bazı ülkelerde sikloserin yerine kullanılmaktadır ve onun kadar etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bu iki ilacın kinik etkinliğini karşılaştıran kinik çalışma yoktur. Bu nedenle, DSÖ öncelikle sikloserinin kullanılmasını önermektedir (86). Sikloserinle benzer etki mekanizmasına sahip olan terizidonun, yan etkileri de sikloserinle benzerdir. Ancak yan etki sıklığının sikloserinden düşük olduğu belirtilmektedir (78). Gastrointestinal yan etkiler oldukça siktir. Baş ağrısı, sersemlik, tremor, konuşma bozukluğu gibi santral sinir sistemiyle ilişkili yan etkilere de neden olur. Psikiyatrik bozukluklar ve konvülsiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, epilepsisi, mental bozukluğu ve kronik alkolizmi olan hastalarda kullanılması kontrendikedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ise dikkatle kullanılması önerilmektedir. Terizidon ve sikloserin arasında çapraz direnç varken, diğer antitüberküloz ilaçlarla arasında çapraz direnç yoktur. 300 mg'lık tabletler halinde bulunan ilaç, 600-900 mg/gün dozunda kullanılmaktadır (37)

C. Para-aminosalsilik asit (PAS)

1946 yılından bu yana kullanılan bakteriyostatik etkili ikinci grup antitüberküloz ilaçtır. Günümüzde çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır.

- **Etki mekanizması:** Folik asit yolağını bloke ederek etki gösterir.
- **Farmakokinetik:** Oral yoldan alındıktan sonra %60-65 oranında emilir. Santral sinir sistemi dışında tüm dokulara oldukça iyi yayılır. Meningeal inflamasyon varlığında BOS'daki ilaç düzeyi, serum düzeyinin %10-50'sine ulaşabilir. Alındıktan 1-2 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Yarılanma ömrü 1 saattir. Karaciğerde metabolize edilen ilacın

asetillenmiş metabolitleri glomerüler filtrasyonla atılır. İlaç dozu: Erişkinlerde 150 mg/kg (8-12 g/gün) iki-üç doza bölünmüş olarak verilir (97). Çocuklarda 200-300 mg/gün 2-4 doza bölünmüş olarak kullanılır.

- **Preparatlar:** Ülkemizde 1g'lık tabletler halinde pazarlanmaktadır.
- **Yan etkiler:**
 - **Gastrointestinal yan etkiler:** PAS kullanımını zorlaştıran en önemli yan etki gastrointestinal irritasyondur. Hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık ve karın ağrısına neden olur. Düşük dozda kullanımla (8 g/gün), tablet yerine granül formunun kullanılmasıyla gastrik yan etkiler azalmaktadır.
 - **Malabsorbsiyon sendromu:** Steatore ve düşük serum folat düzeyleri ile karakterizedir (94).
 - **Hepatotoksisite:** nadir görülmektedir.
 - **Hipotiroidizm:** PAS'ın uzun süreli kullanımında ve etiyonamid ile birlikte kullanılması halinde sıkça görülmektedir. Guatr oluşumuna neden olabilir. Tiroid hormon replasmanı gerektirebilir. İlacın kesilmesi ile tiroid fonksiyonları normale döner (95). Üç aydan uzun süreli tedavilerde hem tedavi öncesinde, hem de tedavi sırasında 3 ayda bir TSH düzeyi takip edilmelidir (37).
 - **Hematolojik yan etkiler:** Protrombin sentezinin inhibisyonu sonucu koagülopatiye neden olabilir (96).
 - **Hipersensitivite reaksiyonu:** Ateş, halsizlik, eklem ağrısı, deri döküntüleri görülebilir.
- **Kontrendikasyonları:** Aspirin allerjisi varlığında, ciddi böbrek yetmezliğinde, hipersensitivite reaksiyonu oluştuğunda kullanılmamalıdır (37).
- **İlaç etkileşimleri:** Digoksin kullanan hastalarda digoksin emilimini azaltır. Digoksin kan düzeyi takip edilmelidir. Etiyonamid ile birlikte kullanıldığında hepatotoksisite ve hipotiroidizm gelişme riski artar. İNH ile birlikte kullanıldığında, İNH'nin asetilasyonunu azaltarak, İNH kan düzeyini artırır.
- **Gebelikte kullanım:** Gebelikte kullanımının güvenliği konusunda yeterli veri yoktur.

- **Böbrek hastalığında kullanım:** İlacın yaklaşık %80'i böbreklerden atılır. Ciddi böbrek yetmezliğinden kullanımından kaçınılmalıdır.
- **Karaciğer hastalığında kullanım:** Karaciğer hastalığı varlığında PAS klirensi önemli ölçüde etkilenmez. Bu nedenle karaciğer hastalığı varlığında standart doz, yakın klinik ve laboratuvar izlem yapılarak verilebilir.

D. Tiasetazon

Tiyosemikarbazon türevi, zayıf etkili, bakteriyostatik bir ilaçtır. Çok ucuz olması nedeniyle 1960'tan sonraki yıllarda özellikle gelişmekte olan ülkelerde İNH ile birlikte kullanılmıştır. Ancak sık ve ciddi yan etkiler nedeniyle kullanımı azalmıştır. Özellikle HIV pozitif hastalarda ciddi cilt reaksiyonlarına yol açması kullanımını sınırlandırmıştır (97). Günümüzde çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tiyonamidlerle arasında çapraz direnç vardır. DSÖ'nün 2006'da yayımladığı "İlaça Dirençli Tüberküloza Programlı Yaklaşım" kitabındaki sınıflamada grup 4 ilaçlar (oral bakteriyostatik ikinci sıra antitüberküloz ilaçlar) arasında yer alırken, 2008 yılında yapılan acil yenilemede grup 5 ilaçlar (etkinliği tam olarak kanıtlanmamış rutin kullanımları önerilmeyen antitüberküloz ilaçlar) arasına sokulmuştur (86). Farmakokinetiği, biyoyararlanımı, metabolizması, yarılanma ömrü, atılımı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Oral yolla kullanılan ilaç standart olarak 150mg/ gün dozunda kullanılmaktadır (98,99). Bulantı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal yan etkilerin yanı sıra hepatotoksisiteye neden olabilir. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinin takip edilmesi önerilmektedir. Akut hemolitik anemi ve kemik iliği depresyonu yapabilir. Kemik iliği depresyonuna bağlı gelişen agranülositoz, genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar. Tedavi sırasında hemogram takibi yapılmalıdır. Eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, Steven-Johnson sendromu gibi ciddi cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Streptomisin ile birlikte kullanıldığında streptomisin vestibüler toksisitesinde artışa neden olur (100). Ülkemizde 150mg'lık tabletler halinde pazarlanmaktadır.

2.11.5. Etkinliği tam olarak kanıtlanmamış, rutin olarak kullanımları önerilmeyen antitüberküloz ilaçlar

Grup 5'te yer alan ilaçlar rutin kullanımları önerilmeyen, etkinlikleriyle ilgili yeterli veri olmayan ve pahalı olan ilaçlardır. DSÖ'nün 2006 yılında yayımladığı "İlaça Dirençli Tüberküloza Programlı Yaklaşım" kitabında bu grupta yer alan ilaçlar, klofazimin, linezolid, amoksisilin/klavulonat ve klaritromisindi (37). 2008 yılında yapılan acil yenilemede daha önce grup 4 ilaçlar arasında yer alan tisetazon bu gruba alındı. Ayrıca imipenem/silastatin ve yüksek doz İNH bu gruba yeni giren ilaçlardı (86). Düşük İNH konsantrasyonlarına direnç varlığında (>%1 basil 0,2 µg/ml'ye dirençli, ancak 1 µg/ml'ye duyarlı) yüksek doz İNH'nin (16-20 mg/kg/gün) kullanılabilceği belirtilmektedir, ancak >1 µg/ml'ye dirençli ise önerilmemektedir (101).

A. Klofazimin

Fenazin türevi kırmızı renkli organik bir boya maddesi olan klofazimin, *M. lepra*'ya karşı bakteriyostatik etkili bir ilaçtır. Ayrıca in vitro olarak *M. tuberculosis*'e etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bazı çok ilaca dirençli tüberküloz olgularında diğer ikinci grup ilaçlarla kombine edilerek tedavide kullanılabilir (102). Etki mekanizması mikobakteriyel DNA'ya bağlanıp mikobakteriyel replikasyon ve büyümeyi inhibe etmek şeklindedir. Çocuklarda kullanım dozu 5 mg/kg/gün tek dozdur (78). 100mg/gün ve altındaki dozlarda oldukça iyi tolere edilmektedir. Oral yolla alınan ilaç %45-62 oranında gastrointestinal sistemden emilir. Emilim yavaştır. Büyük bir oranda değişmeden feçesle atılır. İlacın eliminasyon yarı ömrü değişken olup, bazen 70 gün kadar uzun olabilmektedir. Atılımın yavaş olması nedeniyle vücutta birikebilmektedir. Klofazimin vücutta esas olarak yağ dokusuna, retikuloendotelial sisteme ve makrofajlara dağılır. Makrofajların içine girerek oradaki bakterileri öldürebilir. Yan etkileri, ciltte pembeden kahverengi-siyaha varan renk değişikliği, konjunktiva ve korneada pigmentasyon, kaşıntı, gastrointestinal bozukluklardır (103). Gastrointestinal yan etkiler arasında, kendiliğinden düzelen gastrointestinal intoleransın yanı sıra karın ağrısı, bulantı, kusma gibi daha ciddi belirtiler, hatta bazen intestinal obstrüksiyona kadar varan durumlar görülebilmektedir (104). Gebelik ve emzirme döneminde kullanılması kontrendikedir. Böbrek hastalarında

normal standart dozda kullanılabilir, ancak karaciğer hastalığı olanlarda doz ayarlaması gerekir.

B. Linezolid

Linezolid, ilk olarak geliştirilen ve klinik kullanıma giren oxazolidinone'dur. Oldukça geniş bakteriyel spektrumu olmakla birlikte esas olarak vankomisin dirençli enterokoklar, metisilin dirençli *S. aureus* ve penisilin dirençli streptokoklar dahil aerobik gram pozitifler üzerine etkilidir (105). Mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisinde linezolidle olan klinik deneyimler henüz oldukça azdır. Ancak linezolidle başarıyla tedavi edildiği bildirilen çok ilaca dirençli tüberküloz olguları vardır. Linezolidin uzun süreli kullanılmasıyla gelişen hematopoetik baskılanma, optik ve periferik nöropati ilacın kullanımını sınırlamaktadır (106,107).

Çocuklarda kullanılan tüberküloz ilaçları, dozları ve yan etkileri Tablo 2-7'de özetlenmiştir.

2.11.6. İlaç Dirençli Tüberküloz

İlaç dirençli tüberküloz insidansı, Kuzey Amerika da dahil olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde artmaktadır. İlaç direncinin iki ana tipi vardır. Primer direnç, kişi zaten belirli bir ilaca dirençli olan *M. tuberculosis* ile enfekte olduğunda ortaya çıkar. Sekonder direnç, ilaca dirençli organizmaların tedavi sırasında egemen popülasyon olarak ortaya çıkmasıyla ortaya çıkar. Sekonder ilaç direncinin başlıca sebepleri, hastanın tedaviye uyumsuzluğu veya hekimin yetersiz tedavi reçete etmesidir. Bir ilacın düzensiz kullanımı tüm ilaçların uygunsuz kullanımından daha çok sekonder dirence sebep olur. İkincil direnç, mikobakteri popülasyonunun azlığı nedeniyle çocuklarda nadirdir. Sonuç olarak, çocuklarda ilaç direnci çoğunlukla primerdir ve aynı popülasyondaki yetişkinlerin direnç paterni hakkında da bilgi verir (17).

Tablo 2-7. Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri (7)

İlaç	Çocukta günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
İzoniyazid	10-15 mg/kg	300 mg (tek doz)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, gastrit, periferik nöropati, hipersensitivite
Rifampisin	10-15 mg/kg	600 mg (tek doz)	Salgıların turuncu olması, kusma, hepatit, grip benzeri tablo
Pirazinamid	20-40 mg/kg	2 gr (tek doz)	Hepatotoksisite, hiperürisemi, artralji
Etambutol	15-25 mg/kg	1,5 gr (tek doz)	Kırmızı-yeşil renk ayırım bozukluğu ve görmede azalma ile giden optik nörit; Gastrointestinal yan etkiler
Streptomisin, Amikasin, Kanamisin, Kaproemisin	12-18 mg/kg	1 gr (tek doz)	Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite
Etionamid, protiyonamid	15-25 mg/kg	1 gr (iki dozda)	Gastrointestinal yan etkiler, hepatit
Sikloserin	10-20 mg/kg	1 gr (iki dozda)	Depresyon, nöbet
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800 mg (iki dozda)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg	750 mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg	400 mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Paraaminosalisilik asit	150 mg/kg	12 gr (iki dozda)	Gastrointestinal yan etki

İlaçlara dirençli tüberküloz tedavisi, enfeksiyona neden olan M. Tuberculosis suşunun duyarlı olduğu en az 2 bakterisidal ilaç verildiğinde başarılı olur. Bir çocukta ilaca dirençli tüberküloz düşünüldüğünde, duyarlılık paterni belirlenene ve yeni bir rejim tasarlanıncaya kadar başlangıç olarak 4 veya 5 ilaç uygulanmalıdır. Spesifik tedavi planı, çocuktan veya erişkin kaynaktan elde edilen izolatların duyarlılık test sonuçlarına göre bireyselleştirilmelidir. Rifampin, pirazinamid ve etambutol ile 9 aylık tedavi çocuklarda izoniazide dirençli tüberküloz için genellikle uygundur. İzoniazid ve rifampin direnci olduğunda ÇİD olarak tanımlanır, toplam tedavi süresi 12-24 ay olarak uzatılmalı ve aralıklı rejimler kullanılmamalıdır. Çocuklarda tekli veya çoklu ilaca dirençli tüberkülozun prognozu ilaç direncinin erken tespit edilmesi, uygun ilaçlarla doğrudan gözlem altında tutularak tedavi edilmesi ve destekleyici bir çevre ve ailede olması halinde genellikle iyidir (17).

2.11.7. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler tüberküloz hastalığı olan bazı çocukların tedavisinde yararlıdır. Doku hasarına veya organ işlevinde bozulmaya neden olan inflamatuvar reaksiyonda en faydalıdır. Kortikosteroidlerin; tüberküloz menenjitli hastalarda vaskülit, inflamasyonu ve intrakraniyal basıncı azaltarak uzun dönem mortalite oranlarını ve nörolojik sekelleri azalttığına dair kanıtlar vardır. İntrakraniyal basıncın düşmesi doku hasarını sınırlar ve antitüberküloz ilaçların beyinde sirkülasyonunu sağlar. Kısa süreli kortikosteroid tedavisi, solunum sıkıntısı, lokalize amfizem veya segmental pulmoner lezyonlara neden olan endobronşiyal tüberkülozlu çocuklar için etkili olabilir. Birkaç randomize klinik çalışma, kortikosteroidlerin akut perikardiyal efüzyonla ilişkili semptomları hafifletmesine yardımcı olabileceğini göstermiştir. Kortikosteroidler tüberküloz plevral efüzyonu ve mediasten kayması olan bazı hastaların semptomlarında dramatik düzelmeye neden olabilir. Bununla birlikte, hastalığın uzun dönem seyri muhtemelen etkilenmez. Şiddetli miliyer tüberkülozlu bazı çocuklar, inflamatuvar reaksiyon alveolokapiller bloğa neden olduysa kortikosteroid tedavisi ile dramatik düzelmeye gösterirler. Steroid kullanımında belirli bir standart yoktur. En sık uygulanan rejim oral yoldan 4-6 hafta süreyle 1-2 bölünmüş dozda 1-2 mg/kg/gün prednizondur ve azaltılarak kesilir (17).

2.11.8. Destekleyici bakım

Tedaviyi kabul eden çocuklar ilaçların olabilecek toksik reaksiyonlarını kontrol etmek ve yeterince tedavi alınmasını sağlamak için dikkatle izlenmelidir. Yeterli beslenme önemlidir. Hastalar aylık aralıklarla görülmeli ve bir dahaki ziyarete kadar yetecek ilaç verilmelidir. Klinisyen şüpheli tüberküloz vakalarını rapor etmelidir (17).

Tedaviye bağlılık tüberküloz tedavisinde en büyük sorundur. Hasta ve ailesi, sözlü ve yazılı talimatlarla kendilerinden beklenen şeyleri bilmelidir. Klinisyenin takip etmesi zor olabileceğinden tercihen tedavi gözlemi, yerel sağlık departmanı tarafından yapılmalıdır (17).

2.11.9. Çocuklarda tüberküloz koruyucu ilaç tedavisi

Koruyucu tedavi, bulaştırıcı hasta temaslı ya da latent TB enfeksiyonu olan çocuklara verilir. Koruyucu tedavinin etkinliği %60-90'dır ve etkisinin 19 yıla dek sürdüğü gösterilmiştir. Başlangıçta pozitif olan TDT koruyucu tedavi sonrası halen pozitifdir, genellikle değişiklik beklenmez ve tedavi sonrası TDT kontrolü gerekmez (7)

Çocuklarda koruma tedavisi Tablo 2-8'de belirtilmiştir. Koruma tedavisinde izoniazid (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde en az 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9-12 aydır. Kaynak olgu izoniazid dirençli ise rifampisin 4 ay süreyle (günlük 10mg/kg, maksimum 600 mg) verilir. Sadece İNH ve RİF direnci olan erişkinler ile temaslı çocuklarda pirazinamid ve etambutol ile koruma tedavisi önerilir. İNH, RİF ve EMB direnci de olan durumlarda pirazinamid ve kinolon kombinasyonu ile koruma tedavisi verilir. Bu tedaviler 6-9 ay süreyle verilir. Bağışıklık sistemi normal olanlara 6, baskılanmışlara 9 ay tedavi verilir. İzonyazid tedavisine başlarken ilaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınır (7).

Tablo 2-8. Çocuklarda koruma tedavisi endikasyonları (7)

Bulaştırıcı tüberkülozlu hasta ile yakın teması olan çocuklar (tüberküloz hastası değilse, TDT sonucuna bakılmaksızın koruyucu tedavi verilir)
Tüberküloz hastalığı olmayan TDT pozitif 15 yaş altı çocuklar (latent tüberküloz enfeksiyonu) <ul style="list-style-type: none">• 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)

2.11.10. Latent Mycobacterium Tuberculosis Enfeksiyonu

LTBE tedavisinde şu durumlar dikkate alınmalıdır: infant ve 5 yaşın altındaki LTBE'li çocukların hastalığa ilerleme riski yüksektir. LTBE'si olan tedavi edilmemiş bebeklerde tüberküloz hastalığının gelişme olasılığı %40'a kadar varır. Hastalığa ilerleme riski yaş ilerledikçe azalır. İnfant ve küçük çocuklarda menenjit ve yaygın hastalık gibi hayatı tehdit edici tüberküloz formları daha sık görülür (17).

LTBE için izoniazid tedavisinin, birçok büyük klinik çalışmada çocuklarda yetişkinlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir. İlaç yetişkinlerden daha iyi tolere eden bebek, çocuk ve adolesanlarda izoniazidle ilişkili hepatit riski azdır (17).

Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda LTBE için önerilen rejim 9 aylık izoniazid tedavisidir. Birçok çalışma, izoniazidin 9 aydan kısa kullanımlarında etkinliğinin belirgin bir şekilde azaldığını göstermektedir. Bununla birlikte, uluslararası standart, izoniazid ile 6 ay tedavidir. İzoniazid kullanan ancak başka hepatotoksik ilaç almayan sağlıklı çocuklar için rutin biyokimyasal gözlem ve monitörizasyona ve piridoksin takviyesine gerek yoktur. Avrupa'da rifampin ve izoniazidin 3 aylık rejimi de kullanılmaktadır. Çocuk izoniazidi tolere edemediğinde ya da izoniazide dirençli rifampine

duyarlı bir organizma bulaşmış kişiyle temas ettiğinde bebekler, çocuklar ve ergenlerde LTBE tedavisinde 4-6 ay süreyle tek başına rifampin kullanılmıştır. Bununla birlikte, hiçbir kontrollü klinik çalışma yapılmamıştır. Rifapentin çok uzun yarılanma ömrüne sahip bir rifampisindir ve izoniazid ile birlikte haftada bir uygulama yapılmasına izin verir. Çalışmalar, haftada bir kez alınan 12 doz izoniazid ve rifapentinin LTBE tedavisinde etkili ve 9 ay boyunca alınan günlük izoniazid tedavisi kadar da güvenli olduğunu göstermiştir ve bu rejim 12 yaş ve üstündeki hastalarda American Institute of Pediatrics ve CDC tarafından LTBE tedavisi için önerilir (17).

HIV ile enfekte olan çocuklarda LTBE için standart bir tedavi rejimi yoktur. Günlük izoniazid'in 9 aylık tedavisi önerilir. Çoğu uzman, HIV ile enfekte çocukların izoniazid ile tedavi edildiğinde serum hepatik enzim konsantrasyonlarının rutin olarak izlenmesini ve piridoksin verilmesini önerir. LTBE'li çocuklarda rifampin tedavisinin optimal süresi bilinmemekle birlikte pek çok uzman en az 6 aylık bir rejim önerir (17).

TDT veya İGST negatif olan ancak son zamanlarda potansiyel olarak bulaşıcı tüberküloz hastalığı olan bir yetişkine maruz kaldığını bilinen 5 yaşından küçük çocuklara izoniazid verilmelidir. Bu uygulamaya genellikle pencere profilaksisi adı verilir. Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu (2-3 ay) gelişme zamanı gelince, tedavi edilmemiş bir çocukta ciddi tüberküloz gelişebilir. İkinci test sonucu pozitif çıkarsa, izoniazid tedavisi 9 ay boyunca devam eder, ancak sonuç negatif ise tedavi durdurulabilir (17).

2.12. Önleme

Herhangi bir tüberküloz kontrol programının önceliği yakın temasla enfeksiyon geçişini önlemektir. Tüberküloz hastalığını düşündüren semptomları olan ve bulaşıcı akciğer tüberkülozu şüphesi bulunan bir yetişkinle yakın temasta bulunan tüm çocuk ve erişkinler, tüberküloz enfeksiyonu açısından test edilmeli (TDT veya İGST) ve mümkün olan en kısa sürede incelenmelidir. Ortalama olarak bulaşıcı vakalarla temasta olanların %30-50'si enfektedir, %1'inde de belirgin hastalık vardır. Çocuklar ve özellikle infantlarda enfeksiyon riskinin yüksek olması, şiddetli hastalık formlarının hızla gelişebilme riski nedeniyle temas araştırmalarında öncelik verilmelidir (17).

2.12.1. *Bacille Calmette-Guérin Aşısı*

Tüberküloza karşı mevcut tek aşı BCG aşısıdır. *M. bovis*'in canlı, *attenué* suşudur. İntradermal olarak uygulanır. Orijinal aşı organizması, 13 yıl boyunca her 3 haftada bir alt kültürle zayıflatılmış suşudur (17).

BCG aşısı immün sistemi kuvvetli kişilerde son derece güvenlidir. Yerel ülserasyon ve bölgesel süperatif adenit, aşı uygulananların %0.1-1'inde görülür. Lokal lezyonlar altta yatan konak immün defektlerini göstermez ve aşı tarafından sağlanan koruma düzeyini etkilemez. Çoğu reaksiyon hafiftir ve genellikle kendiliğinden düzelir, ancak bazen kemoterapi gerekir. Süperatif lenf nodlarının cerrahi eksizyonu nadiren gereklidir ve mümkünse kaçınılmalıdır. Osteitis, BCG aşısının artık sık kullanılmayan bazı suşlarının nadir bir komplikasyonudur. Ateş, konvülsiyon, iştahsızlık ve sinirlilik gibi sistemik şikayetler BCG aşılamasından sonra çok nadirdir. Bağışıklığı aşırı baskılanmış hastalar, aşılamadan sonra dissemine BCG enfeksiyonu geliştirebilirler (17).

BCG aşısının, dünya çapında tüberkülozun nihai kontrolü üzerinde çok az etkisi vardır. 5 milyardan fazla doz uygulanmasına rağmen birçok bölgede tüberküloz epidemik kalmıştır. BCG aşısı iletim zincirini önemli ölçüde etkilemez; zira BCG aşılaması ile önlenebilen bulaşıcı pulmoner tüberküloz vakaları bir popülasyondaki enfeksiyon kaynaklarının küçük bir bölümünü temsil eder. BCG aşısının en iyi kullanım alanı, bebeklerde ve küçük çocuklarda hayatı tehdit eden tüberküloz formlarını önlemektir (17).

BCG aşısının Türkiye'de uygulanımı; Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı çerçevesinde doğumdan 2 ay sonra BCG aşısı yapılması önerilir. BCG aşısı yapılmış çocuklara, skar olsun olmasın BCG tekrar yapılmaz. BCG yapılmamış üç aylık ve daha büyük çocuklarda, 6 yaşa kadar önce TDT yapılır ve bunun sonucuna göre aşılama yapıp yapılmayacağına karar verilir. Altı yaşından sonra BCG aşısı önerilmemektedir. BCG diğer aşılarda aynı anda yapılabilir. Canlı virüs aşılıyla birlikte, aynı anda farklı kollardan uygulanabilir. Eğer birlikte uygulanmamışsa, kızamık aşısı önce yapılırsa BCG için dört hafta beklenir, diğer aşılarda beklemek gerekmez. İmmün yetmezliği olan çocuklara BCG yapılmaz (7).

2.12.2. Perinatal Tüberkülozun Önlenmesi

Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığını önlemenin en etkili yolu, annenin ve diğer aile bireylerinin uygun tanı ve tedavisidir. Yüksek riskli gebelere TDT ve IGST testi yapılmalı ve sonucu pozitif olanlara uygun karın koruyucusu ile göğüs radyografisi çekilmelidir. Annenin göğüs radyografisi negatifse ve anne klinik açıdan iyi durumda ise, doğumdan sonra bebek ve annenin ayrılması gerekmez. Çocuk asemptomatikse özel bir değerlendirmeye veya tedaviye ihtiyacı yoktur. Diğer aile bireyleri tüberküloz enfeksiyonu için test edilmelidir (7).

Doğum sırasında annede tüberkülozdan şüphelenilirse, yenidoğan göğüs radyografisi çekilinceye kadar anneden ayrılmalıdır. Annenin göğüs radyografisinde anormallikler varsa, anne balgam incelemesi de dahil olmak üzere iyice değerlendirilinceye kadar bebekten ayrılmalıdır. Annenin göğüs radyografisi anormal ancak öykü, fizik muayene, balgam incelemesi ve radyografik değerlendirmede aktif tüberküloz bulgusu yoksa bebeğin enfeksiyon riskinin düşük olduğunu varsaymak gerekir. Anneye uygun tedavi uygulanmalıdır ve bebek dikkatle izlenmelidir (7).

Annenin göğüs radyografisi veya ARB boyaması mevcut tüberküloz hastalığına dair kanıtlar gösteriyorsa, bebeği korumak için ek adımlar gerekir. Yenidoğanlar için izoniazid terapisi o kadar etkili olmuştur ki, annenin ve bebeğin ayrı tutulması artık zorunlu değildir. Ancak anne hospitalizasyon gerektirecek kadar hastaysa, tedavi uyumsuzluğu varsa veya ilaca dirençli tüberkülozdan şüpheleniliyorsa anne ve bebeğin ayrılması gereklidir (7).

Bebekte aktif hastalık düşünülüyorsa ve TDT negatif ise İNH ile koruma tedavisi (profilaksi) başlanır. Bebek üç aylık olunca tekrar klinik olarak ve TDT ile değerlendirilir. TDT pozitif ise aktif hastalığın olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastalık yoksa, TDT sonucuna bakılmaksızın İNH 6 aya tamamlanır. Koruma tedavisinin altıncı ayının sonunda tekrar TDT yapılır ve negatif bulunursa BCG uygulanır (7).

Anne ve çocuk uygun tedaviyi aldıktan sonra, annenin emzirmesi güvenlidir çünkü ilaç sütte düşük konsantrasyonlarda bulunur. İzoniazid direncinden şüpheleniliyorsa veya annenin tedavi uyumsuzluğu söz konusuysa anne ve bebek ayrılmaya devam edilmelidir. Ayrılma süresi, anneyi nonenfekte hale getirmek için gereken süre kadar olmalıdır (17).

İsoniazidin teratojen olmadığı bilinse de asemptomatik tüberküloz hastalığı olan gebe kadınların tedavisi genellikle doğumdan sonraya ertelenir. Bununla birlikte, semptomatik veya radyolojik olarak tüberküloz bulguları olan gebeler uygun bir şekilde değerlendirilmelidir. Pulmoner tüberküloz anne ve fetusa zararlı olduğundan ve doğumdan sonra bebek için büyük bir tehlike oluşturduğundan gebelerde tüberküloz daima kontrol altında olmalıdır. İlaça duyarlı tüberküloz için en yaygın rejim izoniazid, rifampisin ve etambutoldür. Teratojenik etkileri nedeniyle etionamid ve aminoglikozidlerden kaçınılmalıdır. Pirazinamidin gebelerde güvenliği henüz tam olarak bilinmemektedir (17).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümünde Temmuz 2007- Temmuz 2017 tarihleri arasında akciğer tüberkülozu tanısı konulup izleme alınan 1 ay-18 yaş arasındaki 81 çocuk olgu alındı. Akciğer tüberkülozuna akciğer dışı organ tutulumu eşlik eden olgular da değerlendirmeye alındı. Ancak izole akciğer dışı tüberküloz olguları çalışma dışı bırakıldı.

Akciğer tüberküloz tanısı alan hastalar OMÜ Tıp Fakültesi Arşiv'indeki hasta dosyaları incelenerek belirlendi. Dosyalar geriye dönük olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, başvuru yılı, yaşı, geldiği yer, başvuru yakınmaları ve süreleri, fizik muayene bulguları, radyolojik, laboratuvar ve mikrobiyolojik bulguları, BCG skarı ve tüberkülin deri testi sonucu, aynı evde yaşayan birey sayısı, aile taraması, tedavi ve prognozları kaydedildi.

Akciğer tüberkülozu tanısı en az bir respiratuvar örnekte (balgam veya açlık mide suyu) *M. tuberculosis* üremesi ile konuldu.

Üreme olmayan olgularda:

- Tüberküloz ile uyumlu semptom/bulguların olması,
- Tüberküloz ile uyumlu radyolojik bulguların olması,
- Aktif tüberkülozlu kişi ile yakın temas veya TDT veya İGST pozitifliği
- Anti tüberküloz tedaviye cevap

kriterlerinin en az ikisinin varlığı ile konuldu (108). Plevral tüberkülozu olan hastalar da aynı kriterlere göre değerlendirildi. Lenf nodu, kemik-eklem tutulumu, abdominal tutulum, cilt tutulumu olan olgular tüberküloz ile uyumlu klinik ve histopatolojik bulguların varlığı ile tanımlandı. SSS tüberkülozu tanısı mikrobiyolojik olarak kanıtli akciğer tüberkülozlu olgularda kranial görüntüleme tetkiklerinde tüberküloz veya hidrosefali gibi tüberküloz ile uyumlu bulguların olması ve/veya tüberküloz ile uyumlu beyin omurilik sıvısı bulgularının varlığı ile konuldu.

Tüberkulin deri testinin değerlendirilmesi: 0.1 ml (5 IU) pürifiye protein derivativesinin deri içine uygulamasından 48-72 saat sonra hekim tarafından endürasyonun boyutu ölçülerek kaydedildi. BCG skarı olmayan çocuklarda ≥ 10 mm, BCG skarı olanlarda ≥ 15 mm endürasyon pozitif kabul edildi (7).

3.1. Radyolojik değerlendirme

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden direkt akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi incelemesi değerlendirilmiştir. Ayrıca tüberküloz menenjitli olgularda kraniyal magnetik rezonans görüntülemeleri ve TB artritli olgumuzda diz eklem magnetik rezonans tetkiki değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerde OMÜ Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı resmi raporları esas alınmıştır.

3.2. Mikrobiyolojik değerlendirme

Kültür çalışmaları OMÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında yapılmıştır. Mikrobiyolojik incelemeler için örnekler ağız mide suyu, balgam, bronkoalveolar lavaj, plevral mayi, periton sıvısı ve eklem sıvısından alındı. Örneklerden yapılan yaymaların Ziehl-Neelson boyaması ile ARB arandı. Tüberküloz kültürü için Löwenstein-Jensen besiyeri ve BACTEC-Middle-Brook besi yerleri kullanıldı.

3.3. Tedavi ve izlem

Olguların Halk Sağlığı Müdürlüğüne bildirimleri yapıldı.

Basit akciğer tüberkülozu, tüberküloz lenfadenit veya ağır olmayan akciğer dışı tüberküloz olgularında başlangıçta ilk iki ay üç ilaçla (INH, RIF, PZA) tedavi başlayıp iki ayın sonunda iki ilaca geçerek (INH, RIF) altı aylık tedavi planlandı. Kaviteli yaygın akciğer tüberkülozu olgularına ilk iki ay 4 ilaç (INH, RIF, PZA, ETM / SM) verilip sonra iki ilaçla (INH, RIF) tedavinin 6 aya tamamlanması, Kemik-eklem TB, dissemine TB, SSS TB olgularında ise başlangıçta ilk 2 ay 4'lü tedavi (INH, RIF, PZA, ETM / SM) verilip sonra iki ilaçla (INH, RIF) tedavinin 12 aya tamamlanması planlandı (4). Tedavi

başlangıcında ailelere tüberküloz hastalığı hakkında bilgi verildi. İlaçların olası yan etkileri anlatılarak onamları alındı. İlaçlar verem savaş dispanserlerince temin edildi. Olgular aylık kontrollere çağırıldılar. Takiplerde klinik ve ilaç yan etkileri yönünden değerlendirildiler. Kültür sonuçlarına ve ilaç yan etkilerine göre gerekli tedavi modifikasyonları yapıldı.

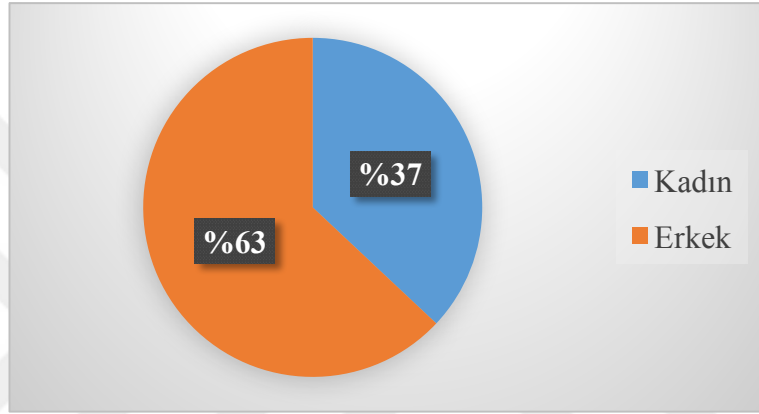
Veriler IBM SPSS (Statistical Package for Social Science) V23 (23. Versiyon) ile analiz edilmiştir. Kategorik verilerin incelenmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Nicel verilerin sunumu aritmetik ortalama±standart sapma (min-mak) şeklinde sunulurken nitel veriler frekans (yüzde) şeklinde sunulmuştur. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Çalışma protokolü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2017/280 sayılı karar ile onaylandı.



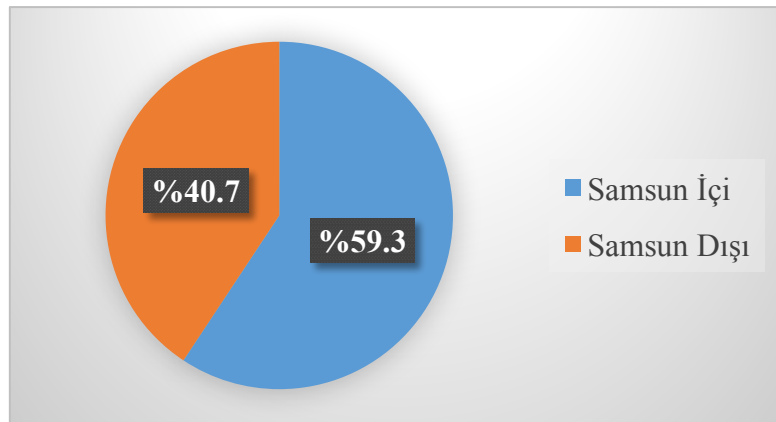
4. BULGULAR

Çalışmaya Temmuz 2007 – Temmuz 2017 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda akciğer tüberkülozu tanısı ile izlenen 81 çocuk olgu alındı. Olguların 30'u (%37) kız, 51'i (%63) erkekti (Şekil 4-1).



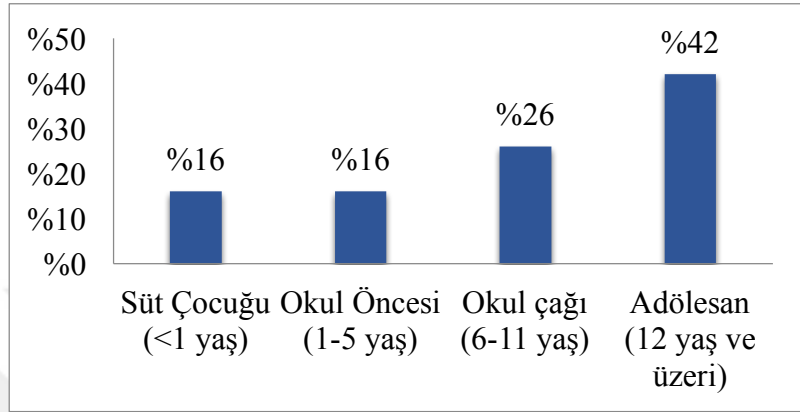
Şekil 4-1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Olgularımızın geldikleri yer dağılımı incelendiğinde; 81 hastanın 48'i (%59.3) Samsun içi, 33'ü (%40.7) Samsun dışından başvurmuştu (Şekil 4-2).



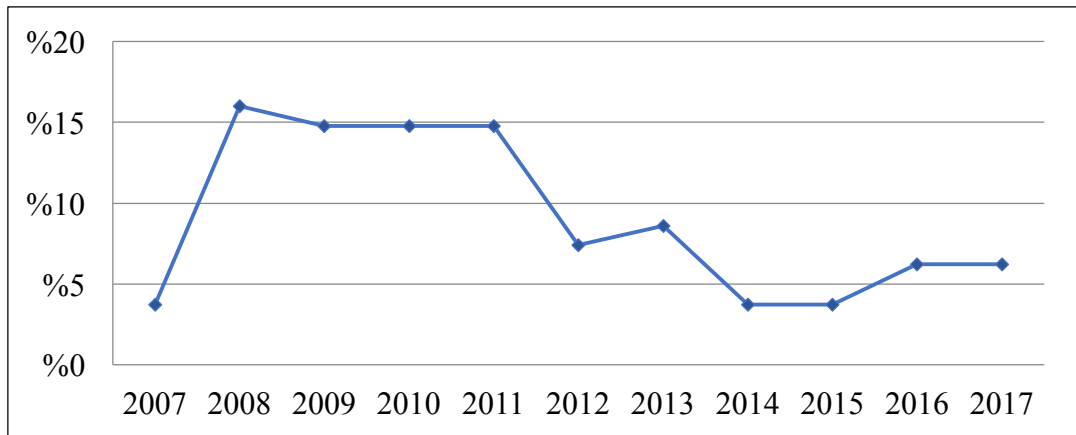
Şekil 4-2. Olguların geldikleri yere göre dağılımı

Hastaların yaş dağılımları incelendiğinde süt çocuğu (<1 yaş) döneminde 13 (%16) olgu, okul öncesi dönemde (1-5 yaş) 13 (%16) olgu, okul çağı döneminde (6-11 yaş) 21 (%26) olgu ve adölesan döneminde (12 yaş ve üzeri) 34 (%42) olgu saptandı (Şekil 4-3). Olguların yaş ortalaması 8.8 ± 5.7 yılı. (ortanca 10.5 yıl; aralık 2-204 ay)



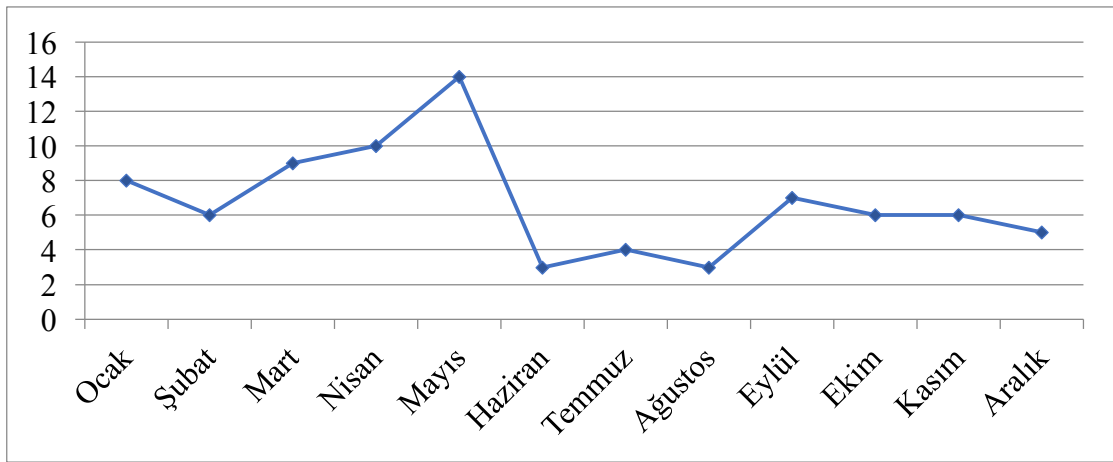
Şekil 4-3. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Olguların yıllara göre dağılımı incelendiğinde ise 2007'nin son beş ayında üç (%3.7) hasta, 2008 yılında 13 (%16) hasta, 2009 yılında 12 (%14.8) hasta, 2010 yılında 12 (%14.8) hasta, 2011 yılında 12 (%14.8) hasta, 2012 yılında altı (%7.4) hasta, 2013 yılında yedi (%8.6) hasta, 2014 yılında üç (%3.7) hasta, 2015 yılında üç (%3.7) hasta, 2016 yılında beş (%6.2) hasta, 2017 yılının ilk yedi ayında beş (%6.2) hasta başvurmuştur (Şekil 4-4).



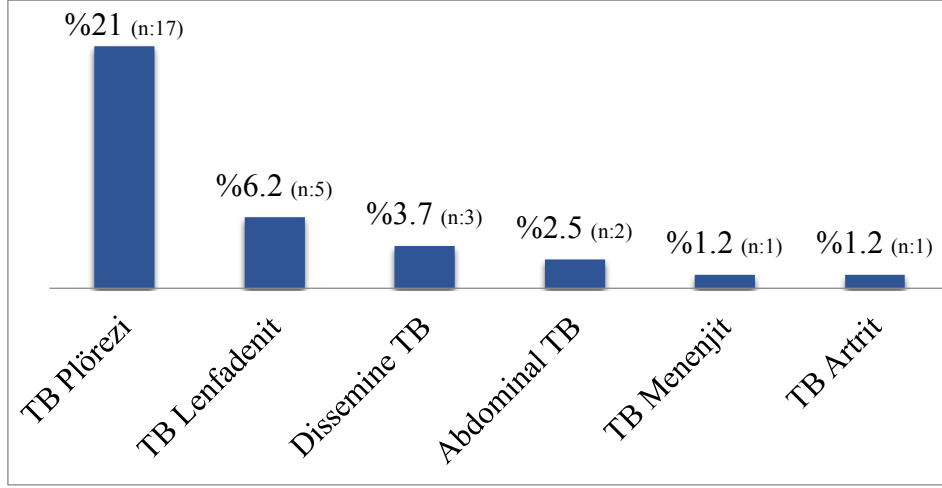
Şekil 4-4. Olguların yıllara göre dağılımı

Olgularımızın başvuru aylarına göre dağılımı incelendiğinde 14 (%17.2) olgu ile en sık Mayıs ayında başvuru olmuştur. İkinci başvuru sıklığı ise 10 (%12.3) olgu ile Nisan ayında, üçüncü başvuru sıklığı Mart ayında dokuz (%11.1) olgu ile olmuştur. Ocak ayında sekiz (%9.8) olgu, Eylül ayında yedi (%8.6) olgu, Şubat, Ekim ve Kasım aylarında altışar (%7.4) olgu, Aralık ayında beş (%6.1) olgu, Temmuz ayında dört (%4.9) olgu, Haziran ve Ağustos aylarında üç (%3.7) olgu başvurmuştur (Şekil 4-5).



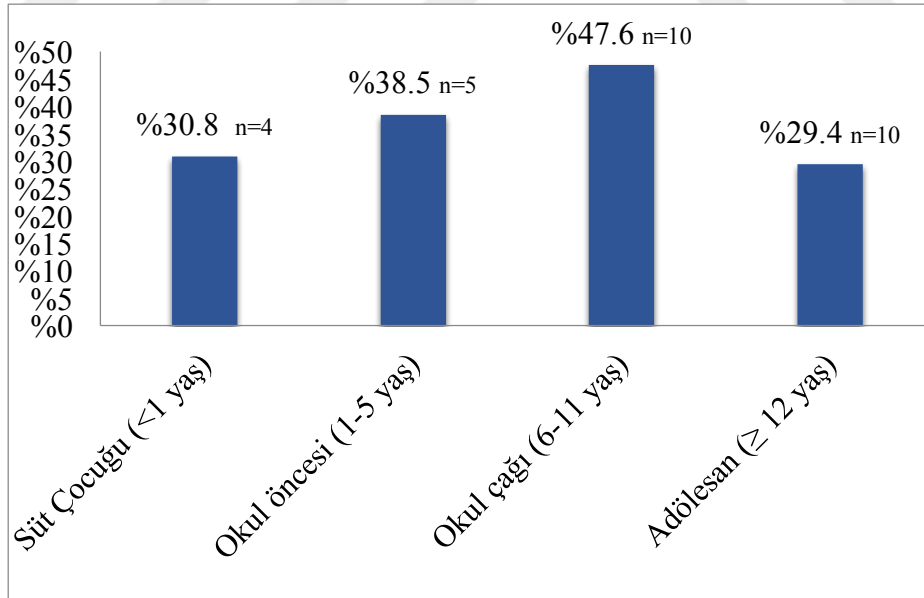
Şekil 4-5. Olguların aylara göre dağılımı

Olgularımızın tüberküloz lokalizasyonları incelendiğinde; 81 hastanın 52'sinde (%64.1) izole akciğer tüberkülozü vardı. Yirmi dokuz (%35.9) hastada ise akciğer tüberkülozuna akciğer dışı tüberküloz eşlik etmekte idi. Akciğer dışı tüberküloz eşlik eden hastalar incelendiğinde 17 (%21) hastada TB plörezi, beş (%6,2) hastada TB lenfadenit, üç (%3.7) hastada dissemine TB, iki (%2.5) hastada abdominal TB, bir (%1.2) hastada TB menenjit, bir (%1.2) hastada TB artrit eşlik etmektedir. Dissemine TB tanısı konulan iki infant hastadan birine AC TB'na abdominal ve SSS tutulumu, diğerine ise cilt, kemik, LAP ve SSS tutulumu eşlik ediyordu (Şekil 4-6).



Şekil 4-6. Akciğer dışı tüberküloz görülme oranları

Yaş dağılımına göre akciğer dışı TB görülme sıklığı bakıldığında; süt çocuğu çağındaki 13 hastanın 4'ünde (%30.8) , okul öncesi çağındaki 13 hastanın 5'inde (%38.5), okul çağındaki 21 hastanın 10'unda (%47.6), adölesan çağındaki 34 hastanın 10'unda (%29.4) akciğer dışı TB eşlik etmektedir (Şekil 4-7).



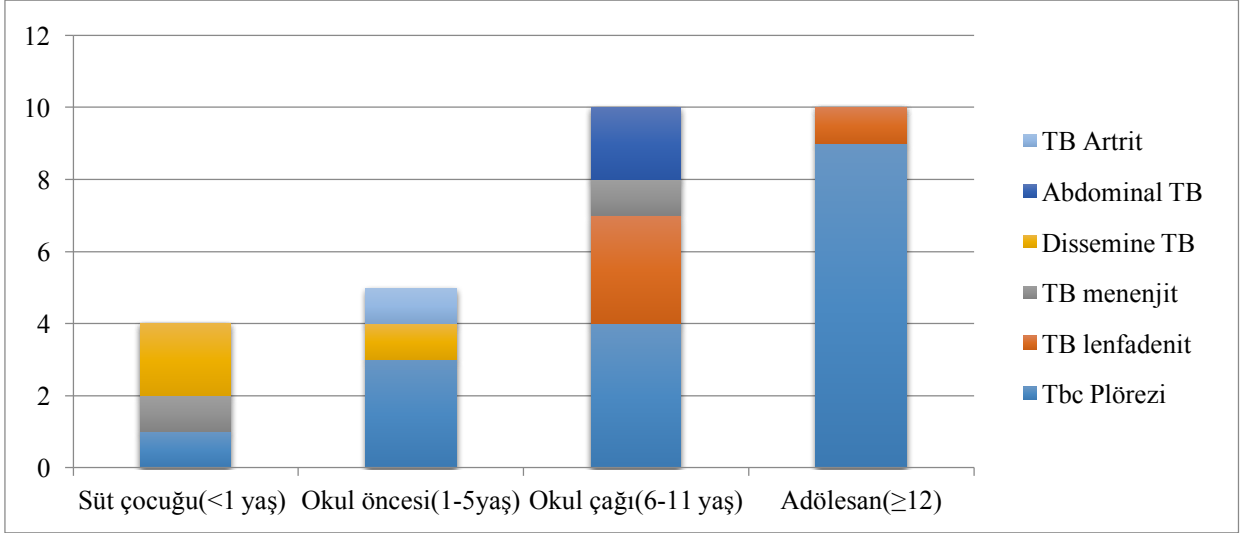
Şekil 4-7. Olguların yaş gruplarına göre akciğer dışı TB görülme oranları

Akciğer dışı TB olgularının yaş gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde; adölesanlarda en sık TB plörezi dokuz (%90) olguda, TB lenfadenit bir (%10) olguda eşlik etmekteydi. Okul çağı dönemindeki hastalarda ise dört (%40) olguda TB lenfadenit, dört (%40) olguda TB plörezi, iki (%20) olguda abdominal TB vardı. Okul öncesi dönemindeki olgularda en sık üç (%60) olguda TB plörezi, bir (%20) olguda dissemine TB, bir (%20) olguda TB artrit saptandı. Süt çocuğu dönemindeki hastalarda ise dissemine TB 2 (%50) olguda, TB menenjit bir (%25) olguda, TB plörezi bir (%25) olguda görülmüştür (Tablo 4-1, Şekil 4-8).

TB plörezi %52.9 ile en sık adölesan çağında, TB lenfadenit %80 ile en sık okul çağı döneminde, dissemine TB % 66.6 ile en sık infant döneminde görülmekteydi.

Tablo 4-1. Olguların yaş gruplarına göre kendi içlerinde akciğer dışı TB görülen vaka sayıları

	Tbc Plörezi (n)	TB lenfadenit (n)	TB menenjit (n)	Dissemine TB (n)	Abdominal TB (n)	TB Artrit (n)	TOPLAM (n)
Süt çocuğu (<1 yaş)	1	0	1	2	0	0	4
Okul öncesi (1-5 yaş)	3	0	0	1	0	1	5
Okul çağı (6-11 yaş)	4	4	0	0	2	0	10
Adölesan (≥ 12)	9	1	0	0	0	0	10
TOPLAM	17	5	1	3	2	1	29

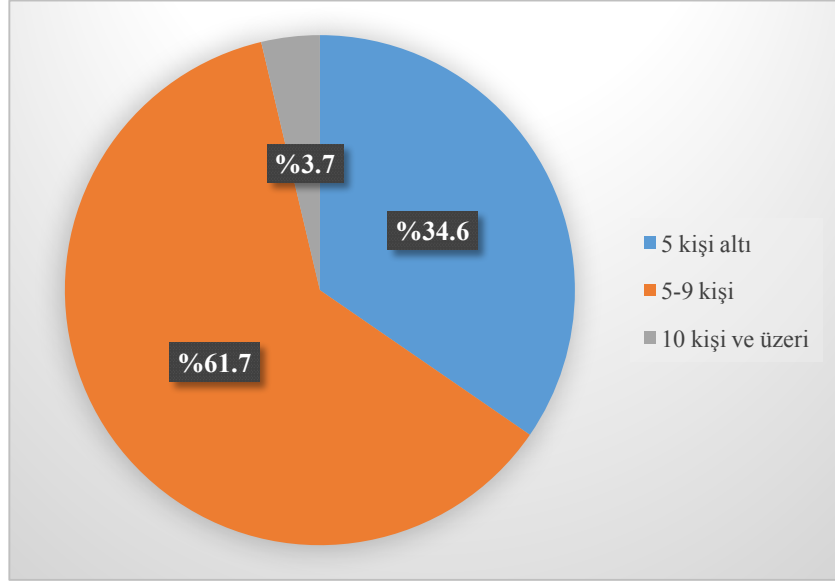


Şekil 4-8. Olguların yaş gruplarına göre kendi içlerinde akciğer dışı TB görülen vaka oranları

Akciğer TB'li 81 hastanın 68'inde (%84) BCG aşısı yapılmış öyküsü vardı ve 58'inde (%71.6) BCG skarı görüldü.

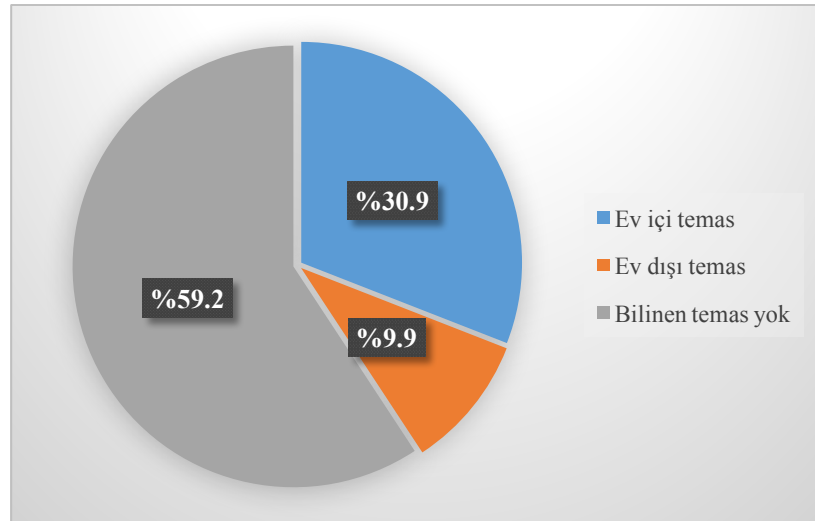
Akciğer TB'li hastaların 63'ünde (%77.8) TDT pozitif olarak saptandı. TDT değeri 16.51 ± 8.66 mm idi (ortanca 18; aralık 0-33 mm). TDT negatif gelen bir (%1.2) hastadan Quantiferon-tb testi gönderildi ve pozitif olarak sonuçlandı.

Olguların evde yaşayan kişi sayısına göre dağılımı; Ev içinde 5 kişi altı yaşayan olgu sayısı 28 (%34.6) idi. Ev içinde 5-9 kişi arası yaşayan olgu sayısı 50 (%61.7), on kişi ve üzeri yaşayan olgu sayısı ise üç (%3.7) idi. Akciğer TB hastalarının ev nüfus sayıları karşılaştırıldığında ≥ 5 kişi sayısı %65.4 bulunmuştur, bu oran < 5 kişi ailesi olan hastalardan ~1,9 kat fazladır (Şekil 4-9).



Şekil 4-9. Olguların evde yaşayan kişi sayısına göre dağılımı

Temas öyküsü çocukluk çağı tüberkülozu tanısı için önemli yere sahiptir. Olgularımızın aktif tüberkülozlu hasta ile temasları araştırıldığında; 25 (%30.9) olguda ev içi temas öyküsü, 8 (%9.9) olguda ev dışı temas (akraba) öyküsü mevcuttu (Şekil 4-10). Dokuz (%11.1) olgunun ise geçirilmiş TB hastaları ile temas mevcuttu.



Şekil 4-10. Olgularımızın akciğer TB'li hasta ile temas oranı

Akciğer TB'li hastaların yapılan aile taraması sonucunda 10 (%12.3) kişide yeni aktif TB saptanmıştır. Bir (%1.2) hastanın annesi, bir (%1.2) hastanın dedesinde ve sekiz (%9.9) hastanın kardeşinde TB pozitifliği saptanmıştır (Tablo 4-2).

Toplamda 43 (%53.1) olguda aktif tüberküloz hastası ile temas öyküsü mevcuttu.

Tablo 4-2. Aile taraması sonuçlarına ait frekans dağılımı

Aile taraması	Var n (%)
Anne	1 (1.2)
Dede	1 (1.2)
Kardeş	8 (9.9)

Aile taramasında aktif TB hastalığı saptanan 10 kişi arasında bakılan; evde 5 kişi altında kalan ailelerde 1 kişi taramada pozitif, 5-9 kişi arası yasayan ailelerde 8 kişi taramada pozitif, 10 kişi ve üzeri yasayan ailelerde 1 kişi taramada pozitif saptandı. Beş kişi altı ev içi nüfusu olan aile taramasında pozitiflik oranı %10 iken beş kişi ve üzeri ev içi nüfusu olan ailelerde tarama pozitifliği %90 idi.

Olgularımızın hastanemize başvuru semptomları incelendiğinde; en sık öksürük 66 hastada (%81.5), ikinci sıklıkta ateş 49 hastada (%60.5) görülmekteydi. Hastaların 52'sinde (%64.2) öksürük süresi 3 haftadan uzundu. Solunum sıkıntısı 29 hastada (%35.8), balgam 27 hastada (%33.3), kilo kaybı 20 hastada (%24.7), boyunda şişlik 17 hastada (%21), halsizlik 15 hastada (%18.5), kusma 13 hastada (%16), gece terlemesi 13 hastada (%16), hemoptizi 10 hastada (%12.3), göğüs ağrısı yedi hastada (%8.6), karın ağrısı altı hastada (%7.4), eklem ağrısı iki hastada (%2.5) ve bilinç bulanıklığı da bir hastada (%1.3) olarak elde edilmiştir. Yedi hasta (%8,6) ise asemptomatik idi (Tablo 4-3).

Bu asemptomatik hastaların;

Birinde (%1.2) babada aktif TB öyküsü vardı, TDT pozitif ve AC BT'de infiltrasyon+lap mevcuttu. Birinde (%1.2) annede yeni aktif TB öyküsü vardı, TDT pozitif ve AC BT'de infiltrasyon mevcuttu.

İkisinde (%2.4) kuzeninde aktif TB öyküsü vardı, birinde TDT ve PZR pozitifliği mevcuttu, diğerinde TDT pozitifliği ve TB kültür pozitifliği mevcuttu.

Üçünde (%3.7) kardeşlerde aktif TB öyküsü vardı, üçünde de TDT pozitifliği, ikisinde AC BT'de infiltrasyon, birinde TB kültür pozitifliği mevcuttu.

Ailede tüberküloz olan olgulardan sadece altı (%7.4) kadarı verem savaş dispanserinden tarafımıza tetkik amacı ile gönderilmişti. Yetmiş beş (%92.6) olgu ise yakınmaları nedeni ile tarafımıza başvurup TB tanısı almıştı.

Olgularımızın ortanca başvuru semptom süresi 20 gün olarak tespit edilmiştir ve maksimum semptom süresi 90 gündür.

Olgularımızın %37'sinde sık hastalanma öyküsü mevcuttu.

Ek hastalığı olanların oranı %12.3'dür. Astım ek hastalığı toplam 3 hastada tespit edilmiştir ve tüm hastaların içinde bu oran %3.7'dir. Ailevi akdeniz ateşi hastalığı olanların oranı ise %2.5 olarak tespit edilmiştir. Febril konvülziyon, kronik hepatit b, anemi, aplastik anemi, otizm/mental retardasyon olan hastaların oranı da %1.2'dir.

Tablo 4-3. Olgularımızda saptanan semptomlar

Semptomlar	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
Öksürük	66	81.5
Ateş	49	60.5
Solunum sıkıntısı	29	35.8
Balgam	27	33.3
Kilo kaybı	20	24.7
Halsizlik	15	18.5
Kusma	13	16
Gece terlemesi	13	16
Boyunda şişlik	11	13.6
Hemoptizi	10	12.3
Göğüs ağrısı	7	8.6
Karın ağrısı	6	7.4
Eklem ağrısı	2	2.5
Bilinç bulanıklığı	1	1.3
Asemptomatik	7	8.6

Olgularımızın başvuru semptomları yas aralıklarına göre değerlendirildiğinde; Adölesanlarda %94.1 ile öksürük, %58.8 ile ateş, %52.9 ile balgam ve %47.1 ile kilo kaybı görüldü. Hastaların %64.2'sinde öksürük süresi 3 haftadan uzundu.

Okul çağındaki olguların %71.4'ünde öksürük en sık semptom olurken, %66.7'sinde ise ateş ikinci sıklıktaki semptomdur.

Okul öncesi dönemindeki olgularımızda en sık öksürük ve ateş %69.2 ile görülmektedir.

Süt çocuğu döneminde öksürük %76.9 ilk sıradadır (Tablo 4-4).

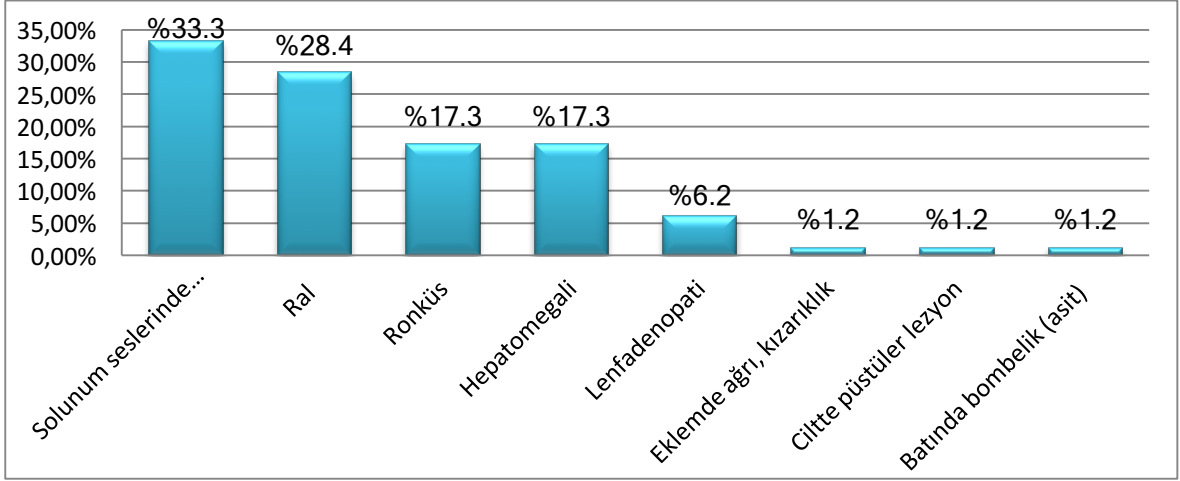
Tablo 4-4. Yaş aralıklarına göre semptomların dağılımı

Semptomlar	Süt çocuğu	Okul öncesi	Okul çağı	Adölesan
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Öksürük	10 (76.9)	9 (69.2)	15 (71.4)	32 (94.1)
Balgam	1 (7.7)	2 (15.4)	6 (28.6)	18 (52.9)
Hemoptizi	0 (0)	1 (7.7)	1 (4.8)	8 (23.5)
Boyunda şişlik	1 (7.7)	0 (0)	7 (33.3)	3 (8.8)
Ateş	6 (46.2)	9 (69.2)	14 (66.7)	20 (58.8)
Solunum sıkıntısı	8 (61.5)	6 (46.2)	4 (19)	11 (32.3)
Kilo kaybı	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (9.5)	16 (47.1)
Gece terlemesi	0 (0)	1 (7.7)	4 (19)	8 (23.5)
Bilinç bulanıklığı	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Halsizlik	0 (0)	0 (0)	2 (9.5)	10 (29.4)
Göğüs ağrısı	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	6 (17.6)

4.1. Fizik muayene bulguları

Olguların fizik muayene bulguları incelendiğinde; olguların %29.6'sında fizik muayene bulgusu yoktu.

Solunum sistemi muayene bulguları olarak; en sık olarak 27 (%33.3) hastada solunum seslerinde azalma mevcuttu, 11 (%13.6) hastanın sağda, 13 (%16) hastanın solda ve üç (%3.7) hastanın her iki tarafta solunum sesleri azalmıştı. Yirmi üç (%28.4) hastada ral, 14 (%17.3) hastada ronküs mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri olarak 14 (%17.3) hastada hepatomegali, yedi (%8.6) hastada hepatomegali + splenomegali, beş (%6.2) hastada lenfadenopati, bir (%1.2) hastada eklemde ağrı, kızarıklık, hareket kısıtlılığı, bir (%1.2) hastada ciltte akıntılı püstüler lezyon (skrofuloderma), bir (%1.2) hastada batında bombelik (asit) mevcuttu (Şekil 4-11).



Şekil 4-11. Olgularda fizik muayenede saptanan bulgular

Olgularımızın hastanede yatış süresi ortalama $18,02 \pm 12,7$ gündü (ortanca değer; 14 gün aralık 3-75 gün).

Olgulardan ikisi (%2.5) ağır solunum sıkıntıları olması nedeni ile başvuru anında yoğun bakıma yatırılmıştı. Bu olgulardan birinde sol akciğerde total atelektazi vardı, dört gün yoğun bakımda yatmıştı. İkinci olguda pnömotoraks mevcuttu, 11 gün yoğun bakımda yatmıştı. Her iki olguda da yapılan incelemeler sonucunda ARB'lerinin pozitif olması ve tüberküloz kültürlerinde üreme olması ile tanı konuldu.

İki (%2.5) olgu yoğun bakım ünitesinden devralındı. Yirmi sekiz (%34.5) olgu çocuk acil servisten, 51 (%63) olgu ise çocuk enfeksiyon polikliniğinden başvurup, çocuk enfeksiyon servisine yatırılmıştı.

4.2. Laboratuvar bulguları

Beyaz küre sonucu normal olan hasta oranı %43.2 iken lökopeni oranı %4.9 ve lökositoz oranı da %51.9 olarak elde edilmiştir.

Hemoglobin sonucu anemik olanların oranı %71.6 iken normal olanların oranı %28.4 olarak elde edilmiştir.

Trombosit değerleri incelendiğinde olguların %53,1'inde trombositoz saptanmıştır, %46.9'unda ise trombosit sayısı normal olarak elde edilmiştir. Trombositopeni olan hasta yoktu.

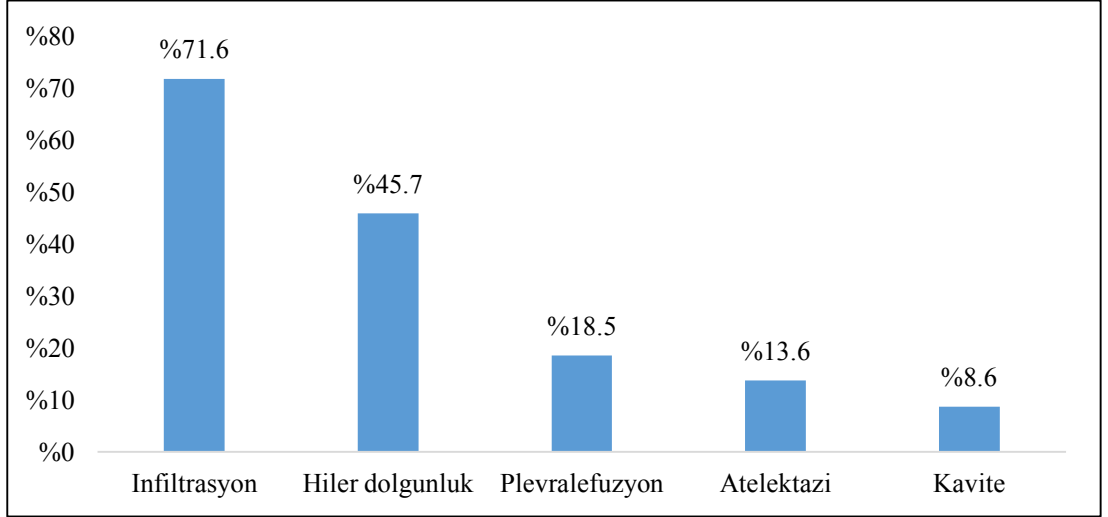
Olguların %75.3'ünde CRP değerleri yüksekti. Sedimentasyon ise olguların %71.6'sında yüksekti (Tablo 4-5).

Tablo 4-5. Akciğer TB olgularının laboratuvar verileri

Veriler	Ortalama \pm SD (aralık)
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	10510 \pm 3990 (2890 – 20200)
Hemoglobin (gr/dL)	11.2 \pm 1.6 (7.1 – 15.2)
Trombosit ($10^3/\text{uL}$)	424110 \pm 147360 (154000 – 891000)
CRP (mg/L)	48.2 \pm 59.8 (0.1 – 313)
ESR (mm/saat)	44.8 \pm 33.4 (1 – 140)

4.3. Radyolojik değerlendirme

Olgularımızın tümüne posteroanterior (PA) akciğer grafisi çekilmişti ve %96.3' anormaldi. Akciğer TB olgularımızın PA Akciğer grafileri değerlendirildiğinde 58 (%71.6) olguda infiltrasyon, 37 (%45.7) olguda hiler dolgunluk, 15 (%18,5) olguda plevral effüzyon, 11 (%13.6) olguda atelektazi, 7 (%8.6) olguda kavite mevcuttu (şekil 4-12).



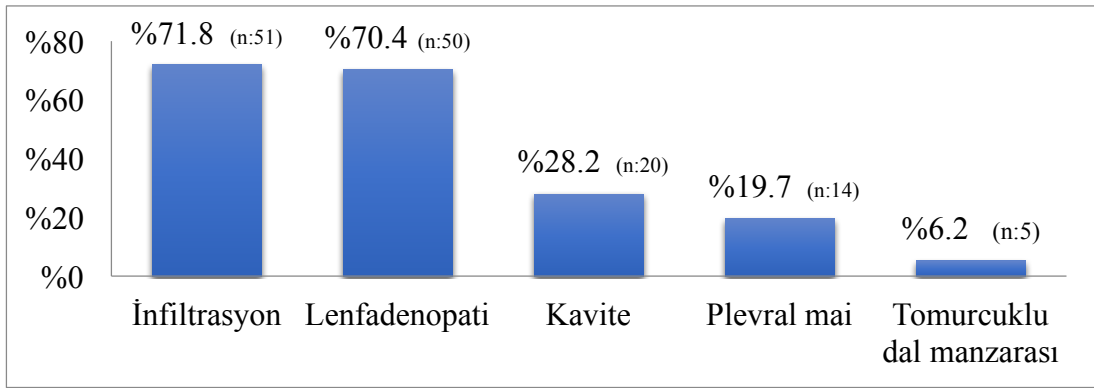
Şekil 4-12. Olguların PA akciğer grafilerinde saptanan bulgular

Yaş aralığına göre olgularımızın PA akciğer grafileri incelendiğinde; süt çocuğu döneminde en sık infiltrasyon %76.9, hiler dolgunluk ise %30.8 oranında görülmektedir. Okul öncesi dönemde en sık %53.8 ile infiltrasyon, %23.1 ile hiler dolgunluk ve plevral efüzyon görülmektedir. Okul çağı döneminde en sık %42.9 ile infiltrasyon bulgusu, %33.3 ile hiler dolgunluk görülmektedir. Adölesan dönemde en sık %94.1 ile infiltrasyon, ikinci sıklıkta %67.6 ile hiler dolgunluk görülmektedir (Tablo 4-6).

Tablo 4-6. Olguların yaş aralıklarına göre PA akciğer grafisi bulguları

Bulgular	Yaş Aralığı				Toplam (n)
	Süt çocuğu (n)	Okul öncesi (n)	Okul çağı (n)	Adölesan (n)	
Hiler dolgunluk	4	3	7	23	37
Plevral efüzyon	1	3	1	10	15
Kavite	0	0	0	7	7
İnfiltrasyon	10	7	9	32	58
Kalsifikasyon	0	0	0	1	1
Atelektazi	1	3	2	5	11

Akciğer BT olgularımızın 71'ine (%87.6) çekilmişti ve 67 (%94.3) olguda anormal bulgular saptanmıştı. Akciğer bilgisayarlı tomografi çekilen 71 hastanın 51'inde (%71.8) infiltrasyon, 50'sinde (%70.4) lenfadenopati, 20 (%28.2) olguda kavite, 14 (%19.7) olguda plevral mai, beş (%6.2) olguda ise tomurcuklu dal manzarası (tree in bud) görülmüştür (Şekil 4-13).



Şekil 4-13. Olguların AC BT'lerinde en sık saptanan bulgular

Olgularımızın yaş aralıklarına göre akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları incelendiğinde ise; süt çocuğu dönemindeki olgularımızda en sık %76.9 ile lenfadenopati, ikinci sıklıkta %69.2 ile infiltrasyon görülmekte, okul öncesi dönemindeki olgularımızda en sık %46.1 ile infiltrasyon, ikinci sıklıkta %30.8 ile lenfadenopati görülmekte, okul çağı dönemindeki olgularımızda en sık %47.6 ile lenfadenopati, ikinci sıklıkta %42.9 ile infiltrasyon görülmekte, adölesan dönemde en sık %79.4 ile infiltrasyon, ikinci sıklıkta ise %76.5 ile lenfadenopati görülmektedir (Tablo 4-7).

Tablo 4-7. Olguların yaş aralıklarına göre AC BT bulguları

Bulgular	Yaş Aralığı				Toplam (n)
	Süt çocuğu (n)	Okul öncesi (n)	Okul çağı (n)	Adölesan (n)	
İnfiltrasyon	9	6	9	27	51
Lenfadenopati	10	4	10	26	50
Kavite	1	1	1	17	20
Plevral mai	1	3	1	9	14
Tomurcuklu dal manzarası	1	-	-	4	5

Yirmi üç (%28.4) olguya Toraks USG yapılmıştır ve 17'sinde (%73.9) plevral sıvı saptanmıştır.

Beyin MR beş (%6.2) hastaya çekilmiş ve ikisi (%40) normal olup, ikisi (%40) tbc menenjit ile uyumlu iken bir (%20) hastada ise tüberküloz saptanmıştır. Diz MR'ı sonucu artrit ile uyumlu olan bir (%1.2) hasta tespit edilmiştir.

Abdomen USG 14 hastaya (%17.3) yapıldı. Altı hastada hepatosplenomegali mevcuttu iki hastada normal bulundu. Üç hastada mezenter lenfadenopati, iki hastada karaciğer parankiminde hipoekoik lezyon, bir hastada karaciğer parankim ekosu da kabalaşma tespit edildi.

4.4. Mikrobiyolojik değerlendirme

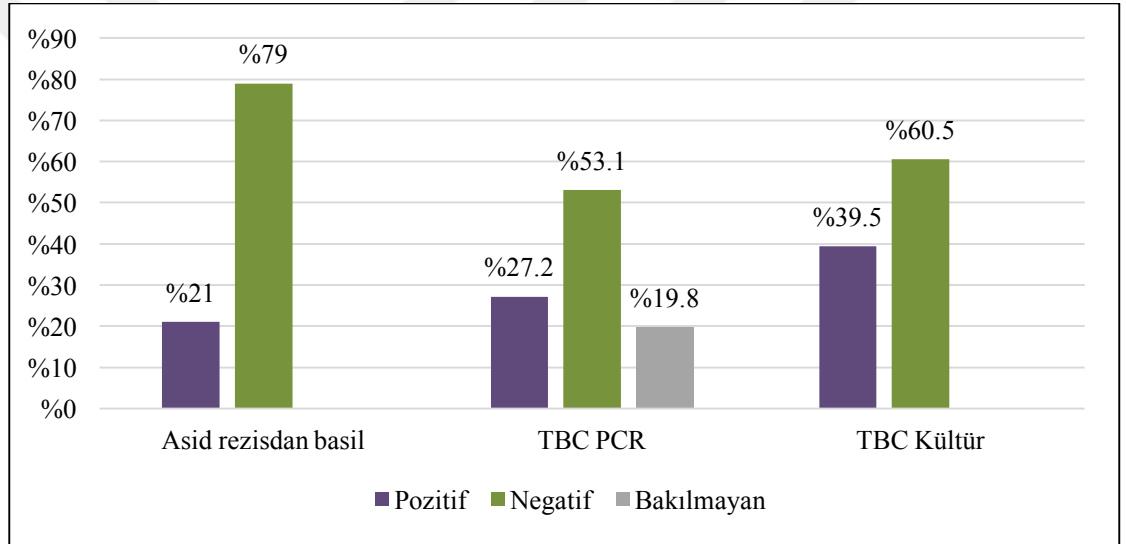
Akciğer TB'li 81 olgumuzun vücut sıvı örneklerinden Asit dirençli basil (ARB) ve TB kültürü gönderilmişti. Örneklerin 38'i (%46.9) açlık mide suyundan, 32'si (%39.5) balgamdan, dokuzu (%11.1) plevral maiden, biri (%1.2) sinovial sıvıdan, biri (%1.2) bronkoalveolar lavajdan gönderildi.

ARB pozitifliği 17 (%21) hastada saptandı. ARB pozitif gelen 17 hastanın örneklerinin sekizi (%47) balgamdan, yedisi (%41.1) açlık mide suyundan, biri (%5.8) plevral maiden, biri (%5.8) sinovial sıvıdan gönderildi (Şekil 14).

Olguların 32'sinde (%39.5) TB kültüründe üreme saptandı (Şekil 4-14).

TB kültüründe üreme olan 32 hastanın sekizinde (%25) ilaç direnci saptandı. Kültürde üreme olanların dördü (%12.5) izole streptomisin dirençli idi, iki (%6.2) olguda çoklu ilaç direnci, birinde (%3.1) izole izoniazid, birinde (%3.1) streptomisin ve izoniazid direnci saptandı. Çoklu ilaç direnci olan iki (%6.2) olgunun birinin amcasında, diğerinin de annesinde çoklu ilaç dirençli TB vardı.

TB PZR 81 hastanın 65'inden (%80.2) gönderilmiştir. PZR gönderilen 65 hastanın 22'sinde (%33.8) PZR pozitif geldi (Şekil 4-14).



Şekil 4-14. Olguların ARB, TB kültür ve TB PZR değerlendirmeleri

ARB, kültür, PZR örneklerinin birbirleri ile bağlantıları incelendiğinde; ARB pozitif gelen 17 hastanın 14'ünde kültürde üreme olmuştur. Ayrıca ARB negatif gelen 18 olguda ise TB kültürde üreme olmuştur. ARB pozitif olan hastaların anlamlı olarak 12'sinde (%80) TB PZR pozitif gelmiştir (Tablo 4-8). Kültürü pozitif olan hastaların %70.4'ünde PZR pozitif olarak elde edilmiştir (Tablo 4-9).

Tablo 4-8. Aside dirençli basil ile TB PZR ve TB kültür arasındaki bağlantının incelenmesi

	Asid rezisdan basil		Test istatistiği	p
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)		
TB PZR				
Pozitif	12 (80)	10 (20)	$\chi^2=18,6$	<0,001
Negatif	3 (20)	40 (80)		
TB Kültür				
Pozitif	14 (82.4)	18 (28.1)	$\chi^2=16,5$	<0,001
Negatif	3 (17.6)	46 (71.9)		

χ^2 :Kikare test istatistiği

Tablo 4-9. TB kültür ile TB PZR bağlantısının incelenmesi

	TB Kültür		Test istatistiği	p
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)		
TB PZR	Pozitif	19 (70.4)	$\chi^2=27,5$	<0,001
	Negatif	8 (29.6)		

χ^2 :Ki kare test istatistiği

TB plörezi altı (%7.4) olguda plevral sıvıdan ADA çalışılmış ve beşinde (%83.3) pozitif bulunmuştur.

Biyopsi yedi (%8.6) hastaya yapılmıştır, iki hastadan karaciğer'den, iki hastadan mezenter lenf nodundan, iki hasta servikal lenf nodundan, bir hastadan sağ supraklavikular bölgeden yapılmıştır. Biopsi sonucunda bu hastalarda granülatöz reaksiyon tespit edilmiştir.

Tablo 4-10. Tüberküloz olgularımızın değerlendirilmesi

	<1 yaş n (%)	1-5 yaş n (%)	6-11 yaş n (%)	≥12 yaş n (%)
Hasta sayısı	13 (16)	13 (16)	21 (25.9)	34 (42)
İzole pulmoner	9 (69.2)	8 (61.5)	11 (52.4)	24 (70.6)
Pulmoner + Ekstrapulmoner	4 (30.8)	5 (38.5)	10 (47.6)	10 (29.4)
ARB pozitifliği	3 (23)	2 (15.3)	3 (14.2)	9 (26.5)
TB PZR pozitifliği	5 (38.5)	3 (23)	2 (9.5)	12 (35.3)
TB Kültür pozitifliği	8 (61.5)	1 (7.7)	5 (23.8)	18 (52.9)
Ailede Tüberküloz	11 (84.6)	9 (69.2)	8 (38.1)	15 (44.1)
Kaviter lezyon	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (4.8)	17 (50)

4.5. Olgularımızın tedavilerinin değerlendirilmesi

Olgularımızın tedavi süresi incelendiğinde; altı (%7.4) olgumuzun tedavileri halen devam etmekteydi. Tedavisi tamamlanan 73 (%90.1) olgunun 52'si (%71.2) 6 ay, beşi (%6.8) 9 ay, 13'ü (%17.8) 12 ay, üçü (%4.1) 18 ay tedavi almıştır. İki (%2.5) olgu kontrollerine gelmemiştir.

On sekiz ay tedavi alan üç olgunun ikisi çoklu ilaç direnci olan olgulardı. Biri ise antitüberküloz ilaç tedavisinin ikinci ayında ilaçlara karşı lökositik vaskülit, lökopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olan adölesan olgu idi. Bu olguda yapılan değerlendirmeler sonucu levofloksasin ve streptomisin ile tedavi toplam 18 aya tamamlandı.

T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi'nin (7) önerdiği gibi tedaviler planlandı.

Kırk dört (%54.3) olguya ise başlangıçta üç ilaçla (İNH+RİF+PZA) tedavi başlandı ve iki ayın sonunda iki ilaca (İNH+RİF) geçilerek tedavinin 6 aya tamamlanması planlandı. Bu olgulardan 40'ı (%49.4) tedaviye düzgün geldi ve tedavi süresini tamamladı, dört (%4.9) olgunun tedavisine devam ediliyor.

Otuz altı (%44.4) olguya başlangıçta dört ilaçla (İNH+RİF+PZA+EMB veya SM) başlanarak ve iki ayın sonunda iki ilaca (İNH+RİF) geçilerek 23 (%28.4) olguda 6 aya, 10 (%12.3) olguda 9-12 aya, üç (%3.7) olguda 18 aya tamamlanması planlandı. Bu olgulardan 32'si (%39.5) tedaviye düzgün geldi ve tedavi süresini tamamlayarak iyileşti. İki (%2.5) olgunun tedavisine halen devam edilmektedir. İki (%2.5) olgu ise takipten çıkmıştı.

Bir (%1.2) olguya beş ilaçla (İNH-RİF-PZA-EMB-SM) tedavi başlandı. Olgumuzun babasında dirençli TB öyküsü mevcuttu, beşli tedavi iki ay sonra ikili (İNH+RİF) tedaviye geçildi ve toplamda 12 aya tamamlandı.

Kültürde üreme olan olgular incelendiğinde; sekiz hastada (%25) ilaç direnci saptandı.

İNH direnci olan iki olguda ilk iki ay İNH, RİF, PZA ve ETM verildi, sonrasında RİF +PZA ile tedavi 9 aya tamamlandı.

Çoklu ilaç direnci olan iki (%6.2) olgumuza sekonder anti-TB (levofloksasin, amikasin, klofazimin, sikloserin, linezolid) başlanarak toplamda 18 aya tamamlandı.

Olgularımızın ilaç yan etkileri incelendiğinde; olguların yedisinde (%8.6) görüldü.

İki (%2.5) olguda izoniazide bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozulma görüldü. İlk hastaya İNH tedavisi 1 hafta ara verildikten sonra KCFT değeri normale döndükten sonra tekrar başlandı ve sorun olmadı. İkinci hastaya ise ara verildikten sonra İNH tekrar başlandı ama sonrasında KCFT bozukluğu devam edince İNH kesilip RİF+PZA+EMB tedavileri toplamda altı aya tamamlandı.

İsoniazid'e bağlı lökopeni görülen bir hastanın (%1.2) ise tam kan sayımı takibi yapılarak kontrollü şekilde İNH'a devam edildi (Tablo 4-11).

Pirazinamid'e bağlı KCFT bozukluğu iki (%2.4) olguda görölmüştü ve PZA tedavisi kesilip ilk olguya INH+RİF başlandı toplamda dokuz aya tamamlandı, ikinci olguya ise PZA kesilip SM eklendi ve tedavi toplamda altı aya tamamlandı.

Pirazinamide bağlı döküntü bir (%1.2) olguda gelişmişti, PZA tedaviden çıkarıldı ve INH+RİF+EMB tedavileri altı aya tamamlandı (Tablo 4-11).

Bir (%1.2) olgumuzda ise RİF, PZA, EMB tedavisine bağlı lökositoklastik vaskülit, lökopeni, KCFT bozukluğu saptandı. İNH, SM ve levofloksasin ile tedavi 18 aya tamamlandı.

Tablo 4-11. İlaç yan etkisine ilişkin frekans dağılımı

Yan etki	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
Yok	74	91.3
İzoni yazide bağlı KCFT yüksekliği	2	2.5
Pirazinamid'e bağlı KCFT yüksekliği	2	2.5
İzoni yazide bağlı lökopeni	1	1.2
Pirazinamid'e bağlı döküntü	1	1.2
KCFT yüksekliği, lökopeni, lökositoklastik vaskülit, döküntü	1	1.1

Sonuç olarak 81 hastadan altısının (%7.4) tedavisi sürmektedir. Yetmiş beş (%92.6) hastanın ikisi (%2.5) kontrollere gelmemiştir, kalan 73 (%90.1) olgu ise tedavisini tamamlamış ve iyileşmiştir.

5. TARTIŞMA

Tüberküloz ülkemizde ve dünyada önemini koruyan çok eski bir bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya nüfusunun üçte birinin M. tuberculosis ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ verilerine göre ülkemiz tüberküloz insidansının yüz binde 0-24.9 arasında olduğu yerlerden birisidir. Yine DSÖ 2016 verilerine göre, 2014 yılında dünyada 10.4 milyon yeni tüberküloz olgusu ve 1.8 milyon tüberküloz nedeni ile ölüm olduğu bildirilmiştir. Yeni tanı tüberküloz olgularının bir milyonu (%10) on beş yaş altı çocuklarda görülmüştür (1).

Çocuklar genellikle aktif tüberküloz hastalığı olan bir erişkinle ev içi temasla enfekte olur. Beş yaş altı çocuklarda enfekte olduktan sonra tüberküloz hastalığı gelişme riski yüksektir. Özellikle de bir yaş altı çocukların tüberküloz basili ile enfekte olduktan sonra neredeyse yarısı hastalanmaktadır ve küçük çocuklarda ağır formlarda hastalık daha sık görülmektedir. Adölesan dönem de tüberkülozun sık geliştiği diğer bir yaş grubudur (2).

Erişkinlerde tüberküloz tanısını koymak daha kolaydır. Erişkinlerde kaviter lezyonların sık olması, bol basil üretmesi, yaygın üst lob infiltrasyonu, güçlü öksürük ve balgam çıkarma gibi nedenlerle basil saptanabilmekte ve kesin tanı konulabilmektedir. Çocuklarda ise lezyon genellikle nodülerdir, basil sayısı azdır ve çocuklar güçlü öksürememekte ve genellikle balgam verememektedir. Erişkinlerin %90 kadarında kültürlerde pozitiflik saptanırken çocuk olguların ancak %20-40'ında kültürlerle tanı doğrulanabilmektedir (109). Bu durum çocuk olguların gözden kaçmasına ve çocukluk çağında tüberküloza yeterli önemin verilmemesine yol açmaktadır.

Çocukluk çağında tüberküloz tanısı genellikle aktif tüberkülozlu erişkin ile temas öyküsü, hastalık ile uyumlu klinik ve radyolojik bulguların olması ve TDT pozitifliği üçlüsü ile konulmaktadır. Mikrobiyolojik tetkikler ile de tanı doğrulanmaya çalışılır.

Tüberküloz en sık akciğerleri tutmakla birlikte her organda tutulum olabilir ve tüberküloz her hastalığı taklit edebilir. Hastaların prognozunda ise erken tanı ve uygun tedavi büyük önem taşımaktadır.

Akciğer tüberkülozlu çocuklarda klinik tablonun, tanı kriterlerinin ve tedavi ve prognozun değerlendirilmesini amaçladığımız bu çalışmaya Temmuz 2007-Temmuz 2017 tarihleri arasında hastanemizde akciğer tüberkülozu tanısı konulan 81 olgu alındı.

Çalışmamızdaki olguların %37'si kız, %63'ü erkekti. Literatür incelendiğinde cinsiyetler arasında önemli bir fark olmamakla birlikte erkek olguların biraz daha fazla olduğu gözlenmektedir (110-114). Sağlık Bakanlığı'nın Türkiye'de verem savaşı 2014 raporu incelendiğinde de olguların %49.7'sinin kız, %50.3'ünün erkek olduğu görülmüştür.

Yaş grupları incelendiğinde; olgularımızda yaş ortalaması $8,8\pm 5,7$ yıl idi. En sık başvuru %42 ile adölesan dönemde olmuştu, ancak olguların %32'sini de beş yaş altı çocuklar oluşturuyordu. Bir yaşından altındaki olgular da tüm olguların %16'sını oluşturmaktaydı. Bunun da bu olgularda immün sistemin yeterince gelişmemiş olması nedeni ile basil ile enfekte olduktan sonra hastalık gelişme riskinin yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Adölesan dönem de çocuklarda tüberküloz basili ile enfekte olduktan sonra hastalık gelişme riskinin yüksek olduğu bir yaş grubudur (115). Tilahun ve ark.larının (116) ve Kamer ve ark.larının (110) çalışmalarında da yine en fazla olgu adölesan dönemde saptanmıştı. Tilahun ve ark.larının (116) çalışmasında süt çocuklarında hastalık görülme oranı çalışmamıza göre daha düşüktü. Kamer ve ark.larının (110) çalışmasında ise çalışmamıza benzer şekilde olguların %11.8'ini süt çocukluğu dönemi olgular oluşturuyordu. Yaş ortalaması diğer çalışmalarda da çalışmamıza benzer şekilde 7.5-9.8 yıl arasında idi (110-112).

Tüberkülozlu olgu ile temas özellikle çocuklarda hastalığın oluşmasında ve yayılımında en önemli aşamalardan biridir (113). Çocukların enfeksiyonu daha çok erişkinlerden aldıkları bilindiğinden, çocukluk çağı tüberkülozu erişkinlerdeki TB kontrol programlarının etkinliğinin bir göstergesidir ve kaynak olgunun saptanması çevresindeki diğer kişilerde enfeksiyon ve hastalık gelişiminin saptanması ve önlenmesi açısından önemlidir (7,114). Çalışmamızda; olguların %30.9'unda ev içi, %9.9'unda ise ev dışı aktif tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü vardı. Ayrıca yapılan aile taramalarında olguların %12.3'ünde ailede yeni tüberküloz olgusu saptandı. Böylece toplamda olguların %53.1'inde tüberkülozlu olgu ile temas mevcuttu.

Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü; %31.6 ile %57 arasında tespit edilmiş olup, ev içi temas öyküsü de %34 ile %77 arasında değişmektedir (97,110,112,117-121).

Çalışmamızda bir yaşından küçük çocukların %84.6'sında, okul öncesi dönemindeki olguların %69.2'sinde, okul çağı dönemindeki olguların %38.1'inde, adölesan dönemdeki olguların ise %44.1'inde ailede aktif TB öyküsü mevcuttu. Küçük bebeklerde aile içinde tüberkülozlu olgu bulunma oranının bu kadar yüksek olma nedeninin bu yaş grubunda enfekte olduktan sonra hastalık gelişme riskinin çok yüksek olmasına ve küçük bebeklerin daha kapalı bir yaşam biçimi olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ailede tüberküloz olan olguların çoğunluğu bize öksürük yakınmaları olması nedeni ile başvurmuştu. Olguların sadece altısı (%7.4) Verem Savaş Dispanserince ailede tüberküloz tanısı konan birey olması nedeni ile tarafımıza yönlendirilmişti. Dispanserlerde tanı konan hastaların aile bireyelerine tarama yapılma oranı arttıkça ve özellikle küçük çocuklarda profilaksi ve tedavi değerlendirme oranları arttıkça küçük bebeklerde hastalık saptanma ve ağır hastalık gelişme oranı azalacaktır. Özellikle çoklu ilaç direnci saptanan olguların çevresindeki küçük bebeklerin takibi ve profilaksi açısından değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Çoklu ilaç dirençli tüberküloz olan iki küçük bebeğin birinde akciğer tutulumuna kemik, cilt, lenf nodu ve santral sinir sistemi tutulumu eşlik ediyordu. Diğerinde ise ağır akciğer tüberkülozu ve plevral efüzyon mevcuttu.

Çoğu araştırma, temas taramasının yeni vaka tespiti için çok yararlı olduğunu gösterir ve önerir (88). Wang ve ark.ları (122) TB hastaları ile temas eden 4595 hane hakkında tarama yaparak 284 (%6.2) yeni aktif TB hastası saptadılar. Batra ve ark.larının (123) çalışmasında da TB hastaları ile temas eden 6613 kişi tarandı ve 121 (%1.9) yeni aktif TB vakası bulundu. Nehir ve ark.larının (97) çalışmasında da aile taraması sonucu %8.4 oranında yeni aktif TB olgusu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olgularımızın aile taramaları sonucu %12.3 gibi daha yüksek bir oranda yeni aktif tüberküloz olgusu saptandı.

Pediyatrik vakalarda TB belirtileri çoğunlukla nonspesifiktir. Çocuklarda özellikle 2-3 haftadan uzun süren persistan öksürük, beraberinde kilo kaybı, gelişme geriliği, ateş, halsizlik, keyifsizlik, aktivitede azalma eşlik etmesi ve antibiyotik, nutrisyonel destek gibi diğer tedavilere cevapsızlık durumlarında TB hastalığı akla gelmelidir. Bu semptomların

özgüllüğü >3 yaş çocuklarda %98.9, < 3 yaş çocuklarda %82.6 olarak bildirilmiştir (27,29).

Çalışmamızda olguların %91.4'ü semptomatik idi. Olgularımızda semptomlar değişken olmakla beraber %81.5'i öksürük, %60.5'i ateş, %53.1'i solunum sıkıntısı, %24.7'si kilo kaybı, %18.5'i halsizlik, %16'sı gece terlemesi ile başvurmuştu. Öykü derinleştirildiğinde olguların %64.2'sinde 3 haftadan uzun süren öksürük şikayeti mevcuttu.

Türel ve ark.larının (124) çalışmasında da benzer şekilde olguların %92'si semptomatik idi ve olguların %69.5'inde 3 haftadan uzun öksürük mevcuttu. Ateş de ikinci sırada saptandı. Huang ve ark.larının (125) ve Yunda ve ark.larının (111) çalışmalarında da en sık semptomlar öksürük ve ateş idi. Huang ve ark.ları (125) olgularının %89'unun, Bayhan ve ark.ları da (117) %85.3'ünün semptomatik olduğunu bildirdi. Pontual ve ark.larının (126) yaptığı çalışmada; olguların %76.9'u ateş, %73'ü kilo kaybı, %53.8'i öksürük, %25'i solunum sıkıntısı ile başvurmuştu. Cruz ve ark.larının (115) yaptığı çalışmada ise olguların %79'u semptomatik idi ve %63'ü ateş, %60'ı öksürük, %30'u kilo kaybı ile başvurmuştu.

Olgularımızın %12.3'ünde hemoptizi mevcuttu ve hemoptizi ile başvuranların %80'i adölesan dönemde idi. Cruz ve ark.larının (115) çalışmasında; olguların %8'inde hemoptizi mevcuttu ve hepsi adölesan döneminde idi. Diğer çalışmalarda da olguların %2.7-13'ünde hemoptizi bildirilmiştir (112,126,127).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada en sık semptom olarak öksürük saptanmıştır. Fakat bazı çalışmalarda ateş daha sık bulunmuştu (126). Özellikle çocuklarda persistan öksürük, ateş, lenfadenopati, kilo kaybı gibi nonspesifik bulgular, klinisyeni TB hastalığı açısından şüphelendirmelidir. Çalışmamız ve diğer çalışmalarda görüldüğü gibi olgularda semptom olmadığı halde tüberküloz saptanabilir. Özellikle yeni tanı aktif tüberkülozlu olgu ile yakın temas eden ve tüberkülin deri testi pozitif olan çocuklarda yakınmaları olmasa bile aside dirençli basil aranması ve tüberküloz kültürü gibi gerekli tetkiklerin yapılması erken tanı açısından çok önemlidir.

Tüberküloz hastalığı sıklıkla akciğer TB olarak görülür fakat akciğer dışındaki organlarda tutulabilir. Özellikle çocuklarda akciğer dışı organ tutulumu erişkinlere göre daha sık olmaktadır. Bizim çalışmamızda da akciğer TB'li olguların %35.9'una akciğer

dışı TB eşlik etmekteydi. Akciğer dışı TB olarak %21'inde TB plörezi, %6.2'sinde TB lenfadenit, %3.7'sinde dissemine TB, %2.5'inde abdominal TB, %1.2'sinde TB menenjit ve %1.2'sinde TB artrit eşlik etmekteydi.

Dissemine TB tanısı konulan iki bebek hastadan birinde AC TB'na abdominal ve SSS tutulumu, diğerinde ise cilt, kemik, LAP ve SSS tutulumu eşlik ediyordu. TB artritli olgumuz okul öncesi dönemde, abdominal TBli olgularımız okul çağı döneminde, TB lenfadenitli olgularımız daha çok okul çağı döneminde (%80), TB plörezili olgularımız daha çok adolesan dönemde (%53) görülmekteydi. Diğer çalışmalarda ise akciğer tüberkülozuna akciğer dışı organ tutulumu olguların %6-20'sinde eşlik ediyordu ve en sık tutulum yerleri lenf nodları ve plevra idi (111,121,124,128,129).

Bizim olgularımızda lenf nodu tutulumunun pleural tutulumdan daha az olmasının hastanemizin üçüncü basamak bir merkez olması, lenf nodu tutulumu olan olguların daha çok diğer merkezlerde takip ediliyor olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Dissemine tüberkülozlu olgularımız küçük bebeklerde saptandı. Bu durumun da bu yaş grubunda immün sistemin yeterince gelişmemiş olması ve yayılımın daha sık olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

TB hastalığı düşünülen olguların ayrıntılı şekilde fizik muayenesi yapılmalıdır. Akciğerin fizik muayenesinde raller, ronkusler, akciğer seslerinde azalma ve egofoni saptanabilir. Konsolidasyon varlığında bronşiyal sesler duyulabilir. Özellikle küçük çocuklarda büyümüş lenf nodlarının hava yollarına basısı ile ronkuslar, düzelmeyen akciğer bulguları ve solunum sıkıntısı görülebilir. Tanı anında akciğerlerde fizik bulgu saptanamayan olgular da olabilir (7). Akciğer dışı organ tüberkülozu varsa ona ait bulgular saptanabilir.

Olgularımızın %29.6'sının fizik muayenesi normaldi ve en sık muayene bulgusu solunum sisteminde mevcuttu. Olgularımızın %33.3'ünde solunum seslerinde azalma, %28.4'ünde raller, %17.3'ünde ronkusler mevcuttu. Diğer sistem muayenelerimizde ise; %17.3'ünde hepatomegali, %6.2'sinde lenfadenopati, %1.2'sinde eklemde ağrı, kızarıklık, hareket kısıtlılığı, %1.2'sinde ciltte akıntılı püstüler lezyon, %1.2'sinde hastada batında bombelik (asit) mevcuttu

Literatüre bakıldığında; Türel ve ark.larının (124) yaptığı çalışmada; olguların %45'inde fizik muayene normaldi, %32'sinde ral, %22.9'unda solunum seslerinde azalma

mevcuttu. Tsui ve ark.larının (130) yaptığı çalışmada; olguların %32.1'inde fizik muayene normaldi. Bayhan ve ark.larının (96) yaptığı çalışmada; olguların %84.6'sı normaldi, %7.7'sinde ral, %7.7'sinde ronkus bulunmuştu.

Çalışmamızda solunum sıkıntısı daha çok küçük çocuklarda görüldü. Ayrıca solunum sıkıntısı ile acile başvurup yoğun bakıma yatırılan iki adölesan hastamız vardı. Biri yurttan kalıyordu; sol akciğerde total atelettazisi mevcuttu, yapılan bronkoskopi'de sol ana bronşta pıhtı bulundu. Öykü derinleştirildiğinde bir iki aydır öksürüğünün olduğu ve hemoptizisinin olduğu öğrenildi. Diğerinin ise akciğer grafisinde pnömotoraks mevcuttu. Akciğer BT'sinde kavite saptandı. Her iki olguda da TDT pozitif bulundu ve açlık mide suyu örneklerinde tüberküloz basili üredi. Nadiren de olsa TB hastalarının yoğun bakım gerektirecek böyle ani ve ağır bir klinik tablo ile başvurabilecekleri akılda tutulmalı ve ayırıcı tanıda tüberküloz her zaman akılda tutulmalıdır.

Pozitif bir TDT reaksiyonu, M. tuberculosis ile primer enfeksiyonun bir işaretidir. TB basili ile enfekte kişilerde geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu meydana gelir (131). TDT değerlendirmesinde yanlış-negatif ve yanlış-pozitif elde edilebilir. Yalancı negatif TDT, malnütre olgularda, immün süpresif durumu olanlarda, veya şiddetli enfeksiyonlara sahip çocuklarda görülebilir. Yalancı pozitif TDT sonuçları, özellikle BCG aşılmasının ardından ve TB dışı mikobakterilerle de ortaya çıkabilir (132).

Son yıllarda M. bovis'te bulunmayan ve M. tuberculosis'e özgü antijenlere karşı hastanın T hücreleri tarafından interferon gama üretilmesi esasına dayanan interferon gama salınım testleri geliştirilmiştir. Bu testler de hastanın M. tuberculosis ile enfekte olup olmadığını göstermede yardımcıdır. Ancak maliyeti yüksek testlerdir. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda; TDT pozitifliği %69.6 ile %91 arasında değişmektedir (111,112,117,125,133,134). Çalışmamızda TDT literatürle uyumlu şekilde olguların %77.8'inde pozitif idi.

İnterferon gama salınım testi çalışmamızda sadece bir hastada uygulandı. Bu hasta plörezisi olan ve kuvvetle tüberküloz düşünülen, ancak TDT negatif olan bir hasta idi. İnterferon gama salınım testi pozitif çıktı ve daha sonra da hastanın balgam kültüründe M. tuberculosis üredi. Amerikan Pediatri Akademisi de beş yaşından küçük çocuklarda TDT yapılmasını, beş yaşından büyük ve BCG aşısı olan, TDT'yi ölçtürmeye gelme olasılığı

düşük olan, TDT negatif ama tüberküloz şüphesi fazla olan çocuklarda interferon gama salınım testlerinin yapılmasını önermektedir (135).

Tüberkülozda görüntüleme tetkikleri enfeksiyonun tespiti ve yayılımı açısından büyük önem taşımaktadır. Akciğer grafisi, akciğer tüberkülozunun saptanması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat çocuklarda göğüs radyografisinde duyarlılık ve özgüllük düşüktür (113,114,116). Bizim çalışmamızda akciğer grafisi tüm olgularımıza çekilmişti ve %96.3'ünde patolojik bulgu mevcuttu. En sık görülen bulgular infiltrasyon (%71.6), hiler dolgunluk (%45.7), plevral efüzyon (%18.5) ve kavite (%8.6) idi. Yunda ve ark.larının (111) çalışmasında da; akciğer grafilerinin %84.7'sinde patolojik bulgu vardı ve en sık saptanan bulgu %67.7 ile infiltrasyon idi. Olguların %8.5'inde lenfadenopati, %6.8'inde plevral efüzyon mevcuttu %1.7'sinde kavite görülmekteydi. Bayhan ve ark.larının (117) çalışmasında da en sık bulgu %62.2 ile infiltrasyon idi ve olguların %35.2'sinde hiler dolgunluk, %0.8'inde de kavite saptandı. Diğer çalışmalarda da akciğer grafilerinde en sık bulgu infiltrasyon ve lenfadenopati olarak bildirilmiştir (112,136).

Akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki lenf nodlarını, kaviteleri, tomurcuklu dal manzarasını göstermede akciğer grafisine göre daha duyarlıdır. Ancak radyasyon ve maliyet nedeni ile her hastada önerilmemekte olup, klinik olarak tüberküloz şüphesi fazla, ancak akciğer grafisinin yetersiz kaldığı durumlarda çekilmektedir (137).

Çalışmamızda olguların %87.6'sına akciğer BT çekilmişti ve akciğer grafisinde saptanandan daha yüksek oranda lenf adenopati ve kavite saptanmıştı. Ayrıca beş (%6.2) olgumuzda akciğer BT'de tomurcuklu dal manzarası mevcuttu.

Yunda ve ark.larının (111) yaptığı çalışmada; Akciğer BT olguların %68.8'ine çekilmişti ve %80.9'unda anormal bulgu mevcuttu. Olguların %54.7'sinde infiltrasyon, %4.7'sinde kavite mevcuttu. Bayhan ve ark.larının (117) yaptığı çalışmada; olguların %80.6'sında infiltrasyon, %72.4'ünde lenfadenopati, %2.5'inde kavite görülmektedir. Güleç ve ark.larının (138) çalışmasında; olguların %72.5'inde lenfadenopati, %54.9'unda, infiltrasyon, %13.7'sinde plevral efüzyon mevcuttu. Tsui ve ark.larının (130) yaptığı çalışmada; olguların % 40'ına akciğer BT çekilmiş olup %61.5'inde lenfadenopati, %59.6'sında infiltrasyon, %23'ünde kavite saptanmıştır. Ceylan ve ark.ları da (139) olguların %77'sinde infiltrasyon, %43.5'inde lenfadenopati, %20.8'inde kavite saptadı.

Tsui ve ark.larının (130) yaptığı çalışmada; akciğer BT'de kavitasyon olan olguların %91.6'sı adölesan hastalardı. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kavitasyon olan olguların büyük çoğunluğu adölesan dönemeydi. Süt çocuğu döneminde de bir (%5) olgumuzda kavite görüldü. Ayrıca çalışmalarımızda akciğer grafileleri normal olarak değerlendirilen olguların aile öyküsü ve klinik bulguları mevcuttu ve açlık mide suyu örneklerinde tüberküloz basili üremiştii.

Çocuk tüberkülozu olguları mikrobiyolojik yönden değerlendirildiğinde 10 yaş üstü çocuklarda ARB ve kültür pozitifliği daha yüksekti (140). Bu sonuçlar daha küçük yaştaki çocuklarda uygun örnek toplanmasındaki zorluklara ve zayıf basil özelliğine bağlanmaktadır. M. tuberculosis kültürünün farklı toplama yöntemlerine göre verimi değerlendirildiğinde; gastrik lavaj %40-92, balgam %20-30, bronkoalveolar lavaj %4-43 olarak raporlanmıştır (141). TB şüphesi olan büyük çocuklardan daha çok balgam örneği alınmakta iken, daha küçük çocuklarda balgam veremedikleri için sabah erken saatte açlık mide suyu alınması önerilmektedir. Alınan örneğin yayma mikroskopi incelenmesi, endemik bölgelerdeki temel tanı testidir (142). Herhangi bir vücut sıvısı veya dokusundan M. tuberculosis üretilmesi ise TB hastalığında tanıda altın standarttır.

Çalışmalarımızda olgularımızda ARB pozitifliği %21 idi. ARB pozitif gelen örneklerin % 47'si balgamdan, %41.1'i açlık mide suyundan alınmıştır. TB kültürü olguların %39.5'inde pozitif bulundu. PZR testi olgularımızın %80.5'ine çalışılmıştı ve o%33.8 oranında pozitif saptandı. Kültür pozitif olgularımızın %56.2'si adölesan dönemde, %25'i süt çocuğu döneminde idi. Adölesan olgularımızda kaviter tüberküloz sıklı. Bu durum bu olgularda kültürde üreme oranımızın literatüre göre iyi olmasında rol oynamış olabilir. Ayrıca tüberküloz düşünölen tüm olgularımız hastaneye yatırıldı ve efektif balgam veremeyen olgularda sabah erken saatte açlık mide suyu örnekleri alındı.

Ayrıca tüberküloz laboratuvarında sürekli bu konuda deneyimli bir kişinin çalışıyor olmasının da sonuçlarımızda etkili olduğunu düşünöyoruz.

Ölkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda; ARB pozitifliği %14.8 ile %31 arasında, PZR pozitifliği %19.7 ile 66.3, M. tuberculosis kültür pozitifliği ise %14.8 ile %58 arasında bildirilmiştir (110,111,116,128,129,140,143,144).

Ayrıca ARB negatif gelen 18 (%56.2) olgumuzda TB kültüründe üreme saptandı. Alınan örneklerde ARB pozitif gelmesi için mm³'te 5000-10000 basil gerekirken, TB

kültüründe üremesi olması için mm³'te 5-10 basil yeterlidir (29). Bu nedenle ARB negatif gelse de mutlaka TB kültür ekimi yapılmalıdır.

Olgularımız BCG aşısı yönünden değerlendirildiğinde %71.6'sında BCG skarının olduğu görüldü. Ülkemizdeki diğer çalışmalarda da olguların %70.6-97.4 kadarında BCG skarı olduğu bildirilmektedir (110,112,113). Gelişmekte olan ülke olmamız ve TB insidansının yüksek olması nedeniyle, Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı' çerçevesinde doğumdan 2 ay sonra BCG aşısı yapılması önerilmektedir. BCG aşısının akciğer tüberkülozunda koruma oranı değişken olmakla birlikte özellikle hayatı tehdit eden milier TB, menenjit TB gibi durumların gelişmesini azalttığı bilinmektedir. BCG'nin koruyuculuğu, ülkemizde erişkinlerde %72.7 iken 0-6 yaş grubunda %85'tir (145).

Tüberkülozlu olgular serviste izlenirken izolasyon da önemli bir durumdur. Küçük çocuklarda daha çok nodüler lezyonlar olması, basil sayısının az olması ve güçlü öksürememeleri nedeni ile bulaştırıcılık düşüktür. Genel olarak on yaşından küçük çocukların bulaştırıcı olmadığı düşünülür (135). Ancak kaviter tüberkülozu olan, ARB pozitif olan ve yaygın infiltrasyonu olan özellikle adölesan olguların bulaştırıcı olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca hasta bebek olsa bile yanında kalan refakatçinin bulaştırıcı aktif tüberkülozlu bir hasta olma olasılığı da akılda tutulmalıdır. Biz de hastalarımızı odada tek yatırarak izole ettik ve bulaştırma riski olan olguların odalarına girişte filtre edici maskelerin kullanılmasına, hijyen önlemlerine ve havalandırmaya dikkat ettik. On yıllık hasta takibi süresince sağlık personelimize bulaş olgusu görülmedi.

Olguların evde yaşayan kişi sayısına göre dağılımı incelendiğinde ise çalışmamızda; olguların %34.6'sında ev içinde 5 kişiden az, %61.7'si 5-9 kişi arası insan yaşıyordu. Olguların %3.7'sinde ise ev içinde 10 ve üzeri kişi yaşamaktaydı.

Akciğer TB hastalarının ev nüfus sayıları karşılaştırıldığında ≥ 5 kişi sayısı %65.4 bulunmuştur, bu oran < 5 kişi ailesi olan hastalardan $\sim 1,9$ kat fazladır. Kalabalık ev ortamı ve kalabalık yaşam basil maruziyetini arttırdığından, TB hastalığı gelişimi açısından önemlidir.

Tüberküloz hastalığı bildirim zorunlu bir hastalıktır. Çok ilaçla uzun süre tedavi gerekmesi tüberküloz tedavisinin zor yanıdır ve tedavi uyumsuzluklarına neden olmaktadır. Düzensiz ve yetersiz ilaç kullanımı da hem hastalığın ve bulaştırıcılığın

sürmesine, hem de ilaçlara karşı direnç gelişimine yol açmaktadır. Tüberküloz olgularında ideal olarak direk gözetim altında tedavi önerilmektedir. Biz de tüm olgularımızın bildirimini yaptık ve ilaçları verem savaş dispanserlerince karşılandı. Olgularda tedavi düzenlenirken hastanın yaşı, enfeksiyonun yaygınlığı, tutulum alanları, ilaca direnç olasılığı göz önüne alınmaktadır.

Hastalarımıza öneriler doğrultusunda sadece basit akciğer tüberkülozu, tüberküloz lenfadenit veya ağır olmayan akciğer dışı tüberküloz olgularında başlangıçta ilk iki ay üç ilaçla (INH, RIF, PZA) tedavi başlayıp iki ayın sonunda iki ilaca geçerek (INH, RIF) tedavi 6 aya tamamlandı. Kaviteli yaygın akciğer tüberkülozu olgularına ilk iki ay dört ilaç (INH, RIF, PZA, EMB / SM) verilip sonra iki ilaçla (INH, RIF) tedavi 6 aya tamamlandı. Eklem-kemik TB, dissemine TB, TB menenjit, konjenital TB olanlarda ve bağışıklığı baskılanmış olgularda ilk 2 ay 4'lü tedavi (INH, RIF, PZA, EMB / SM) verilip sonra iki ilaçla (INH, RIF) tedavi 9-12 aya tamamlandı. Çok ilaca dirençli tüberkülozu olan iki olguya ikinci hat ilaçlar da kullanılarak çok ilaçla tedavi 18 aya tamamlandı (4). Olgularımızın %54.3'ünde üçlü (INH, RIF, PZA) tedavi, %44.4'üne dördü (INH, RIF, PZA, EMB veya SM) tedavi, bir (%1.2) olgumuza ise babada ilaç dirençli TB olduğu için beşli (INH, RIF, PZA, EMB, SM) tedavi başlandı. İlaç kullanımında düzensizlikler olan olgularda, INH direnci olan olgularda veya ilaç yan etkisi gelişen olgularda gerekli modifikasyonlar yapıldı. Sonuç olarak tedavisi tamamlanan olgularımızın %71.2'si altı ay, %6.8'i dokuz ay, %17.8'i 12 ay, %4.1'i ise 18 ay tedavi almıştır. On sekiz ay tedavi alan üç olgunun ikisi çoklu ilaç direnci olan olgulardı. Diğerleri ise antitüberküloz ilaç tedavisinin ikinci ayında ilaçlara karşı lökositoklastik vaskülit gelişen, lökopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulması olan adolesan olgu idi.

Kültürlerde üreme saptanan 32 olgunun 8'inde (%25) ilaç direnci saptandı. SM direnci %12.5, INH direnci %3.1, ÇİD ise %6.2 oranında saptandı. ÇİD-TB'li iki bebek hastamızın birinin annesinde, diğerinin amcasında ÇİD-TB mevcuttu. Diğer çalışmalarda da SM direnci %12-18.3 oranında, INH direnci %6.7-15 arasında bildirilmiştir (112,133,146).

Standart anti-TB ilaç tedavileri çocuk hastalar arasında oldukça iyi tolere edilir ve nadiren hayati tehlike oluşturan ciddi yan etkilere neden olur. Çalışmamızda yedi olguda (%8.6) yan etki görüldü. İki (%2.3) olguda INH'e bağlı karaciğer enzimlerinde bozulma mevcuttu, takiplerde birinde değerler normale gelince INH tedavisi tekrardan başlandı.

İzoniazid'e bağı lökopeni görülen bir hastanın (%1.2) ise tam kan sayımı takibi yapılıarak kontrollü şekilde İNH'a devam edildi. İki (%2.3) olguda PZA'ya bağı karaciğer enzimlerinde bozulma meydana geldi ve iki olguda da PZA kesilip tedavi düzenlendi. Bir (%1.2) olguda PZA'e bağı döküntü gelişmişti, PZA tedaviden çıkarıldı. Bir (%1.2) olguda ise lökositoklastik vaskülit, lökopeni karaciğer enzimlerinde bozulma görüldü ve olguya ikinci seçenek anti TB tedavisi başlandı. Çalışmamızda hepatotoksisite en sık görülen yan etki olarak bulundu. Günal ve ark.ları (147) olgularının %3'ünde geçici karaciğer enzim bozukluğu, Bayhan ve ark.ları (117) olgularının %9.7'sinde yan etki ve %1.3'ünde tedavi değişikliği bildirdiler.

Tüberkülozlu olgularda tedavide en büyük problem çok ilaç ile uzun süre tedavi gereksinimi olmasıdır. Bu durum da tedavide uyum sorunlarına yol açabilmektedir. Çalışmamızda; olgularımızın ikisi (%2.5) tedaviyi yarıda bırakıp başka merkeze başvurdu, altısının (%7.4) ise tedavisi şu an devam etmektedir. Tedavisine uyum sağlayan, kontrollerine düzgün şekilde gelip tedavi süresini tamamlayan 73 (%90.1) olgumuz ise tamamen iyileşmiştir. Relaps veya sekel gelişen olgumuz olmamıştır. Tüberkülozlu olgularda tedaviye uyumun sağlanması aileler ile iyi bir iletişim kurulması, hastalık ve hastalığın komplikasyonları, ilaç yan etkileri, tedaviye uyumun prognoz açısından öneminin iyi anlatılması ve uygun tedavi ile hastalığın tamamen iyileşebileceğinin anlatılması çok önemlidir. Ayrıca hastalar kontrollere geldiğinde aynı hekimle diyalog kurabilmelerinin ve bir problem olduğunda gerekli düzenlemelerin yapılmasının da tedaviye uyum açısından çok önemli olduğunu d ş n yoruz.

Sonuç olarak tüberküloz bölgemizde hala çok önemli bir problemdir. Tüberkülozun her hastalığı taklit edebileceği ve ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiği unutulmamalıdır. Özellikle 2-3 haftadan uzun süren öksürüğü olan ve buna kilo kaybı, iştahsızlık, ateş gibi bulgular eşlik eden ve non spesifik tedavilerle düzelmeyen çocuklarda tüberküloz tanıda düşünülmelidir. Çocuklarda basil sayısının az olması nedeni ile tüberküloz tanısının laboratuvar olarak her zaman doğrulanamayacağı ve özellikle küçük çocuklarda ailede aktif tüberkülozlu hasta ile temas öyküsünün çok önemli olduğu unutulmamalıdır. Yine özellikle küçük bebeklerde basille enfekte olduktan sonra hastalık gelişme ve dissemine hastalık gelişme riskinin çok yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.

Erişkin bir hastaya tüberküloz tanısı konuğunda çevresindekilerin taranması ve gerekli olgularda profilaksi ya da tedavi başlanması çok önemlidir. Yine tüberküloz tanısı

konulan olguların bildiriminin yapılması, olguların yakın takibi prognoz açısından büyük önem taşımaktadır.



6. SONUÇLAR

- Akciğer tüberkülozlu çocuklarda klinik tablonun, tanı kriterlerinin ve tedavi ve prognozun değerlendirilmesinin amaçlandığı bu çalışmaya Temmuz 2007- Temmuz 2017 tarihleri arasında hastanemizde akciğer tüberkülozu tanısı konulan 81 olgu alındı.
- Olgularımızın %63'ü erkek, %37'si kız idi. %59.3'ü Samsun'dan, %40.7'si Samsun dışından başvurmuştu.
- Olguların yaş ortalaması 8.8±5.7 yıldı. %16'sı süt çocuğu döneminde, %16'sı okul öncesi dönemde, %26'sı okul çağı döneminde, %42'si ise adölesan döneminde idi.
- Olgularımızın başvuru aylarına göre dağılımı incelendiğinde; En sık Mayıs (%17.2), Nisan (%12.3), Mart (%11.1) ve Ocak aylarında (%9.8) başvuru olmuştu.
- Olgularımızın tüberküloz lokalizasyonları incelendiğinde; Olguların %64.1'inde izole akciğer tüberkülozu vardı. Olguların %35.9'unda ise akciğer tüberkülozuna akciğer dışı tüberküloz eşlik etmekte idi.
- Akciğer dışı tüberküloz eşlik eden hastalar incelendiğinde; En sık TB plörezi (%21), TB lenfadenit (%6.2), dissemine TB (%3.7), abdominal TB (%2.5), TB menenjit (%1.2) ve TB artrit (%1.2) saptandı.
- TB plörezi en sık adölesan çağında, TB lenfadenit en sık okul çağı döneminde, dissemine TB ise en sık süt çocukluğu döneminde görüldü.
- Akciğer TB'li olgularımızın %71.6'sında BCG skarı vardı, %77.8'sinde TDT pozitif olarak saptandı. TDT negatif gelen bir (%1.2) hastadan interferon gama salınım testi çalışıldı ve pozitif olarak sonuçlandı.
- Olgularımızın %53'ünde tüberkülozlu hasta ile temasları mevcuttu. %30.9'unda ev içi temas, %9.9'unda ev dışı temas mevcuttu. En sık olarak süt çocuğu döneminde (%84.6) TB hastası ile temas öyküsü mevcuttu.
- Ayrıca Akciğer TB'li hastaların yapılan aile taraması sonucunda; 10 (%12.2) kişide yeni aktif TB saptanmıştır. Bir (%1.2) hastanın annesi, bir (%1.2) hastanın dedesinde, sekiz (%9.8) hastanın kardeşinde yeni aktif TB olgusu saptandı.
- Akciğer TB hastalarının ev nüfus sayıları karşılaştırıldığında ≥ 5 kişi sayısı, < 5 kişi ailesi olan hastalardan ~1,9 kat fazla idi.
- Asemptomatik olan yedi (%8.6) olgu vardı. Bu asemptomatik hastaların;

- ✓ Birinde (%1.2) babada yeni aktif TB öyküsü vardı. Hastanın TDT pozitifliği ve AC BT'de infiltrasyon ve lenf adenopati mevcuttu.
 - ✓ Birinde (%1.2) annede yeni aktif TB öyküsü vardı, TDT pozitifliği ve AC BT'de infiltrasyon mevcuttu.
 - ✓ İkisinde (%2.4) kuzeninde yeni aktif TB öyküsü vardı, birinde TDT ve PZR pozitifliği mevcuttu, diğerinde TDT pozitifliği ve TB kültür pozitifliği mevcuttu.
 - ✓ Üçünde (%3.7) kardeşlerde yeni aktif TB öyküsü vardı, üçünde de TDT pozitifliği, ikisinde AC BT'de infiltrasyon, birinde TB kültür pozitifliği mevcuttu.
- Olgularımızın %91.4'ü semptomatikti ve en sık öksürük (%81.5) ile başvurmuşlardı. Hastaların %64.2'sinde öksürük süresi 3 haftadan uzundu. Diğer semptomlar olarak ateş %60.5, solunum sıkıntısı %53.1, kilo kaybı %24.7, hemoptizi %12.3 oranında görüldü.
 - Tüberkülozlu olgularımız genellikle uzun süren öksürük, ateş gibi yakınmalarla başvurmuş ve çocuk enfeksiyon servisinde yatırılarak izlenmiştir. Ancak iki adölesan olgu ani gelişen şiddetli solunum sıkıntısı ile başvurarak çocuk yoğun bakım servisine yatırılmıştır. Birinde sol akciğerde total atelektazi, diğerinde sağ akciğerde pnömotoraks olan bu hastalar daha sonra tüberküloz tanısı almışlardır. Nadir de olsa hastaların bu kliniklerle de başvurabileceği akılda tutulmalı ve ülkemiz gibi tüberkülozun sık görüldüğü yerlerde tüberküloz ayırıcı tanıda daima düşünülmelidir.
 - Olgularımızın %29.6'sında fizik muayene bulgusu yoktu. En sık %33.3'ünde solunum seslerinde azalma, %28.4'ünde ral, %17.3'ünde ronküs, %17.3'ünde hepatomegali mevcuttu.
 - Yirmi sekiz (%34.5) olgu çocuk acil servisten, 51 (%63) olgu ise çocuk enfeksiyon polikliniğinden çocuk enfeksiyon servisinde yatırılmıştı. İki (%2.5) olgu ise ani gelişen solunum sıkıntısı ile başlangıçta çocuk yoğun bakım servisine yatırılmıştı.
 - Tüm olgularımıza akciğer grafisi çekilmişti ve % 96.3'ünde patolojik bulgu vardı. İnfiltrasyon %71.6'sında, hiler dolgunluk %45.7'sinde, plevral efüzyon %18.5'inde, kaviter lezyon %8.6'sında mevcuttu.
 - Akciğer BT olgularımızın %87.6'sına çekildi ve %94.3'ünde anormal bulgular saptanmıştı. En sık infiltrasyon (%71.8) ve lenfadenopati (%70.4) saptandı. En sık

adölesan dönemdeki olgularda olmak üzere olguların %28.2'sinde kaviter lezyon gözlemlendi.

- ARB pozitifliği olguların %21'inde, PZR pozitifliği %33.8'inde, TB kültür pozitifliği ise %39.5'inde saptandı. ARB negatif gelen 18 (%56.2) olguda TB kültüründe üreme oldu. Kültürde üreme olan olgular incelendiğinde; sekiz hastada (%25) ilaç direnci saptandı.
- Olgularımızda TC Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi önerileri doğrultusunda tedavi planlandı. Olgularımızın %90.1'i düzenli takiplere gelerek tedavilerini tamamladı ve iyileşti. Olguların %7.4'ü düzenli kontrollere gelmekte olup klinik tabloları iyi şekilde tedavileri sürmektedir. Olgularımızın sadece %2.5'i başka merkezlere gitmiştir.
- İlaç yan etkileri incelendiğinde; olgularımızın %8.6'sında yan etki görüldü. İki (%2.5) olguda İsoniazid'e bağlı karaciğer fonksiyonlarında bozulma görüldü. Bir (%1.2) olguda izoniazide bağlı lökopeni görüldü. İki (%2.4) olguda Pirazinamide bağlı karaciğer fonksiyonlarında bozulma görüldü. Bir (%1.2) olguda PZA'e bağlı döküntü gelişmişti. Ancak gerekli düzenlemelerle olguların tümü düzeldi.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/(accessed on january 23, 2017)
2. Cruz AT, Starke JR. Pediatric Tuberculosis. *Pediatr Rev* 2010; 31:13-26.
3. Comas I, Coscolla M, Luo T, et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nat Genet* 2013;45:1176–82.
4. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006;100:1862–70.
5. Bynum H. Getting it in the neck: the special case of scrofula. In: *Spitting blood*. United Kingdom: Oxford University Press; 2012. p. 33–9.
6. Koch R. Die aetiologie der tuberculose, a translation by Berna Pinner and Max Pinner with an introduction by Allen K. Krause. *Am Rev Tuberc* 1932;25:285–323.
7. Akdağ, R. (2011). *Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi*. Ankara: Başak Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri Ltd. Şti.
8. Lin S-Y, Desmond EP. Molecular diagnosis of tuberculosis and drug resistance. *Clin Lab Med* 2014;34:297–314.
9. Parker T, Deverden B (Ed): *Topley Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity* 1990; 2: 74-97.
10. Starke J R, Krugman S, Katz S L, Gershan A A, Wilfert C M. Tuberculosis. *Infectious Diseases of Children*, St Louis:CV Mosby Co. (10th ed) 1998: 571-604.
11. Witebsky F G, Conville P S. The laboratory diagnosis of mycobacterial diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 359-376.
12. Çağlayan V. Hastane çalışanlarında latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında tüberkülin cilt testi ile Quantiferon-tb testinin karşılaştırılması, Uzmanlık tezi, İstanbul 2006
13. Barış İ. Son bilgiler ışığı altında tüberküloz. *İnfeksiyon Bülteni* 1996: 1: 23-29.

14. Zahra T, Jerrold J, Einer R; Mycobacterium tuberculosis and other mycobacteria. In: Mandel GL (ed): Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill-Livingstone; 1995; 2229.
15. Kocabaş A. Akciğer Tüberkülozu. İliçin G,Ünal S, Biberoglu K, Akalin S(ed): Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, 1996; 456-476.
16. Wilfert C, Hotez P. Tuberculosis In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds.) Krugman's Infectious Disease of Children 11th ed St. Louis Missouri: Mosby; 2006; 731-762.
17. Hatzenbuehler L, Starke J. Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis) [*Chapter 215*]. In: Kliegman R, Behrman R, Nelson W, eds. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:1445-1461.
18. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161(4 Pt 2):S221-47.
19. Karyadi E, West CE, Shultink W, et al. A double-blind, placebo controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. Am J Clin Nutr 2002; 75:720-7.
20. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis HS, et al. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. Lancet Glob Health 2017;5:e898
21. Cruz AT, Starke JR. (2007). Clinical manifestations of tuberculosis in children. Paediatr Respir Rev 8:107–17.
22. Rose C, Zerbe G, Lantz S, Bailey W. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 603-609.
23. Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh. Br J Dis Chest 1984; 78: 317-329.
24. Starke JR, Smith KC. Tuberculosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Elsevier 2004: 1337-1379.
25. Dannenberg AM Jr, Tomaszefski JF Jr. Pathogenesis of pulmonary Tuberculosis. Fishman AP. Fishman's pulmonary diseases and disorders 4th Edition. New York, Mc Graw- Hill Company. 2008; 2247-71.

26. Childhood TB. Training toolkit. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2014. Available at: <http://www.who.int>.
27. Faddoul, D. (2015). Childhood Tuberculosis. *Advances in pediatrics*, 62(1), 59-90.
28. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al. (2007). Effect of HIV-1 infection on T-cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 175:514–20.
29. Kimberlin, D., Brady, M. T., Jackson, M. A., & Long, S. S. (2015). Red book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics.
30. Singh M, Moosa NV, Kumar L, Sharma M. (2000). Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Ind Pediatr* 37:947–51.
31. Siddiqi S, Ahmed A, Asif S, et al. (2012). Direct drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis for rapid detection of multidrug resistance using the Bactec MGIT 960 system: a multicenter study. *J Clin Microbiol* 50:435–40
32. Sarmiento OL, Weigle KA, Alexander J, et al. (2003). Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 41:3233–40.
33. Papaventsis D, Ioannidis P, Karabela S, et al. (2012). Impact of the Gen-Probe Amplified MTDVR test on tuberculosis diagnosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 16:384–90
34. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361.
35. Zhang Y. Isoniazid. In: *Tuberculosis*, William N. Rom, Stuart M. Garay (eds), 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; 739-58.
36. Bartman K. Isoniazid. In: Bartman K, ed. *Antituberculosis drugs: handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1998; 113-34.
37. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
38. Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980; 61: 191-6.

39. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a US Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 117: 991-1001.
40. Comstock GW, Edwards PQ. The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin skin reactors. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 573-7.
41. Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: Its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993; 159: 560-4
42. Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology and probably pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84:181-92.
43. Steele MA, Burk RF, Desprez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest* 1991; 99: 465-71.
44. Rothfi eld TG, Bierer WF, Garfi eld JW. Isoniazid induction of antinuclear antibodies. *Ann Intern Med* 1978; 88: 650-2
45. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. Tüberküloz kemoterapisi, doğrudan gö- zetimli tedavi dahil. Çeviren: Ş. Özkara. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; 271-321.
46. Vernon AA. Rifamycin antibiotics, with a focus on newer agents. In: *Tuberculosis*, William N. Rom, Stuart M. Garay (eds), 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; 759-71.
47. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin-resistant mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993; 341: 647-50.
48. Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 361-9.
49. Zierski M, Bek E. Side-effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis: a controlled clinical study. *Tubercle* 1980; 61: 41-9
50. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1735-8.
51. Sanders WEJ. Rifampin. *Ann Intern med* 1976; 85: 82-6.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus:

- principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47 (RR-20): 1-58.
53. Allen BW, Mitchison DA, Chan YC, et al. Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1983; 64: 111-8.
 54. Bass JB, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
 55. Girling DJ. The role of pyrazinamide in primary chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1984; 65: 1-4.
 56. Heifets LB, Lindholm-Levy PJ. Is pyrazinamide bactericidal against *Mycobacterium tuberculosis*? *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 250-2.
 57. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to shortcourse chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 133:423-30
 58. Heifets LB, Iseman MD. Radiometric method for testing susceptibility of mycobacteria to pyrazinamide in 7H12 broth. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 200-4.
 59. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause of resistance to antituberculous drug pyrazinamide in *tubercle bacillus*. *Nat Med* 1996; 2: 662-7.
 60. Conte JE, Golden JA, Duncan S, et al. Intraoulmonary concentrations of pyrazinamide. *Antimicrob Agent Chemother* 1999; 43: 1329-33.
 61. Ellard GA, Humphries MJ, Gabriel M, et al. Penetration of pyrazinamide into the cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *Br J Med* 1987; 294: 284-5.
 62. Chan ED, Chatterjee D, Iseman MD, Heifets LB. Pyrazinamide, ethambutol, ethionamide, and aminoglycosides. In: *Tuberculosis*, William N. Rom, Stuart M. Garay (eds), 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; 773-89.
 63. Pilheu JA, DeSalvo MC, Koch O. Liver alterations in antituberculosis regimens containing pyrazinamide. *Chest* 1981; 80: 720-4.
 64. Ellard G, Haslam R. Observations on the reduction of the renal elimination of urate in man caused by the administration of pyrazinamide. *Tubercle* 1976; 57: 97-103.
 65. Cullen JH, Early LJ, Fiore JM. The occurrence of hyperuricemia during pyrazinamideisoniazid therapy. *Am Rev Tuberc* 1956; 74: 289-92.

66. Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/ British Medical Research Council. Adverse reactions to short course regimens containing streptomycin, isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin in Hong Kong. *Tubercle* 1976; 57: 81-95.
67. Girling DJ. Adverse effects of antituberculous drugs. *Drugs* 1982; 23: 56-74.
68. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. WHO/CDC/TB/2003.313.
69. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, et al. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1580-4.
70. American Thoracic Society Update. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/ CDC recommendations-United States, 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1319-20
71. Thomas JP, Baughn CD, Wilkinson RG, Shepherd RG. A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: ethambutol (dextro-2,2'-(ethylendiimino)-di-1-butanol). *Am Rev Respir Dis* 1961; 83: 891-3.
72. Liss RH. Bactericidal activity of ethambutol against extracellular *Mycobacterium tuberculosis* and bacilli phagocytized by human alveolar macrophages. *S A Med J* 1982; 62: 15-9.
73. Heifets LB, Iseman MD, Lindholm-Levy PJ. Ethambutol MICs and MBCs for *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 927-32.
74. Telenti A, Philip WJ, Sreevatsan S, et al. The emb operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nat Med* 1997; 3: 567-70.
75. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye’de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Ankara, 2003.
76. Doster B, Murray FJ, Newman R, Woolpert SF. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 177-90
77. McHenry MC, Wagner JG, Hall PM, et al. Pharmacokinetics of amikacin in patients with impaired renal function. *J Infect Dis* 1976; 134: 343-8.

78. Seddon, J. A., Hesselring, A. C., Marais, B. J., McIlleron, H., Peloquin, C. A., Donald, P. R., & Schaaf, H. S. (2012). Paediatric use of second-line anti-tuberculosis agents: a review. *Tuberculosis*, 92(1), 9-17.
79. Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, et al. Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 1997; 18: 173-8.
80. Gatell JM, Ferran F, Araujo V, et al. Univariate and multivariate analyses of risk factors predisposing to auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1383-7.
81. Hudson LD, Sbarbaro JA. Twice weekly tuberculosis chemotherapy. *J* 1973; 223: 139-43.
82. Chopra I, Brennan P. Molecular action of anti-mycobacterial agents. *Tuber Lung Dis* 1998; 78: 89-98.
83. Hesling CM. Treatment with capreomycin, with special reference to toxic effects. *Tubercle* 1969; 50: 39-41.
84. Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, et al. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs* 2007; 67: 2077-99.
85. Drlica K, Lu T, Malik M, Zhao X. Fluoroquinolones as antituberculosis agents. In: *Tuberculosis*, William N. Rom, Stuart M. Garay (eds), 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; 791-807.
86. WHO/HTM/TB/2008.402. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis emergency update.
87. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishal WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 432-42.
88. Weinstein HJ, Hallet WY, Sarauw AS. The absorption and toxicity of ethionamide. *Am Rev Respir Dis* 1962; 86: 576-8.
89. Philips S, Tashman H. Ethionamide jaundice. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87: 896-8.
90. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Chest Med* 1989; 10: 341-53.
91. Narang RK. Acute psychotic reaction probably caused by ethionamide. *Tubercle* 1972; 53: 137-8.
92. Swash M, Roberts AH, Murnaghan DJ. Reversible pellagra-like encephalopathy with ethionamide and cycloserine. *Tubercle* 1972; 53: 132-6.

93. Bianchi S, Felder E, Tiepolo U. Terizidone. A new Schiff base of D-cycloserine. *Farmaco (Prat)* 1965; 20: 366-71.
94. Jacobus DP. Para-amino-salicylic acid: Multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Washington DC.
95. Crofton J. Drug treatment of tuberculosis. I. Standart chemotherapy *BMJ* 1960; 2: 370-3.
96. Bayhan, G. I., Ekşioğlu, A. S., Çelik, B. K., & Tanir, G. (2011). Pulmonary tuberculosis in infants less than one year old: implications for early diagnosis. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 59(1), 36-42.
97. Nehir S, Şensoy G. Ocak 2005-Şubat 2010 tarihleri arasında hastanemizde izlediğimiz tüberkülozlu çocukların retrospektif değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun 2010.
98. Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, FloryM. Thiacetazone: in vitro activity against *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle* 1990; 71: 287-91.
99. Sen PK, Chatterjee R, Saha JR, Roy HS. Thiacetazone concentration in blood related to grouping of tubercular patients: its treatment, results, and toxicity. *Indian J Med Res* 1974; 62: 557-64.
100. Miller AB, Fox W, Tall R. An international cooperative investigation into thiacetazone side effects. *Tubercle* 1966; 47: 33-74.
101. Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, et al. A randomized controlled trial of high dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 139-45.
102. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784-91.
103. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of clofazimine. A review. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 74-85.
104. Üsküdar O, Köksal D, Köksal AŞ. Partial intestinal obstruction due to clofazimine in a patient with multi-drug resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 703-4.
105. Ballow CH, Jones RN, Biedenbach DJ, et al. A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 75-83.

106. Fortun J, Martin-Davilla P, Navas E, et al. Linezolid for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 180-5.
107. Von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB)-a report of ten cases. *J Infect* 2006; 52: 92-6.
108. Graham, S. M., Cuevas, L. E., Jean-Philippe, P., Browning, R., Casenghi, M., Detjen, A. K., ... & Marais, B. J. (2015). Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update. *Clinical Infectious Diseases*, 61(suppl_3), S179-S187
109. Starke JR, Cruz AT. The Global Nature of Childhood Tuberculosis. *Pediatrics* 2014; 133 (3): e725-7
110. Kamer, İbrahim, et al. "Pediatrik tuberkuloz: Bir üniversite hastanesinin 5 yıllık deneyimi." 43-52.
111. Yunda, L. F. I., Sepúlveda, E. V. F., Herrera, K. C. M., & Moreno, G. C. (2017). Pulmonary tuberculosis in a Pediatric Reference Hospital in Bogotá, Colombia. *The International Journal of Mycobacteriology*, 6(3), 258.
112. Şen, Velat, et al. "Akciğer tuberkülozlu çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi." *Dicle Tıp Dergisi* 41.3 (2014).
113. Mandal, N., Anand, P. K., Gautam, S., Das, S., & Hussain, T. (2017). Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis: An insight review. *Critical Reviews in Microbiology*, 43(4), 466-480.
114. Kolsuz M. Risk Gruplarında Aktif Olgu Bulma ve Temaslı Taraması. *Türk Toraks Derneği*.2010;11:253-274.
115. Cruz AT, Hwang KM, Birnbaum GD, Starke JR Adolescents with tuberculosis: a review of 145 cases. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 937–941.
116. Tilahun, G., & Gebre-Selassie, S. (2016). Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: a five-year retrospective analysis. *BMC public health*, 16(1), 612.
117. Bayhan, G. İ., Tanır, G., Metin, Ö., Şimsek, H., Aydın-Teke, T., Öz, F. N., & Aydın, Z. G. G. (2015). Pediatric tuberculosis in Turkey: a review of 8-years period in a tertiary care hospital. *Turkish Journal of Pediatrics*, 57(5).
118. Lee MS, Leung CC, Kam KM, et al. Early and late tuberculosis risks among close contacts in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:281-287.

119. Abdullah, K. U. R. T., POYRAZOĞLU, G., TURGUT, M., AKARSU, S., KURT, A. N. Ç., AYDIN, M., ... & AYGÜN, A. D. (2006). Tüberküloz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 11(1), 055-057.
120. Schaaf, H. S., Marais, B. J., Whitelaw, A., Hesselning, A. C., Eley, B., Hussey, G. D., & Donald, P. R. (2007). Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC infectious diseases*, 7(1), 140.
121. Gencer, H., Dalgıç, N., Kafadar, İ., Kabakçı, D., & Öncül, Ü. (2015). Retrospective Evaluation of 35 Pediatric Tuberculosis Cases Proven by Histopathological and/or Microbiological Analysis. *J Pediatr Inf*, 9, 97-101.
122. Wang PD, Lin RS. Tuberculosis transmission in the family. *J Inf* 2000; 41: 249-251
123. Batra S, Ayaz A, Murtaza A, et al. Childhood tuberculosis in household contacts of newly diagnosed TB patients. *PLoS One* 2012; 7: 1-7.
124. Turel, O., Kazancı, S., Gonen, I., Aydogmus, C., Karaoglan, E., & Siraneci, R. (2016). Paediatric tuberculosis at a referral hospital in istanbul: Analysis of 250 cases. *BioMed research international*, 2016.
125. Huang YF, Nong BR, Chuang CM, Hsieh KS, Liu YC. Ten-year experience of children with tuberculosis in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 516-520.
126. de Pontual, L., Balu, L., Ovetchkine, P., Maury-Tisseron, B., Lachassinne, E., Cruaud, P., ... & Gaudelus, J. (2006). Tuberculosis in adolescents: A French retrospective study of 52 cases. *The Pediatric infectious disease journal*, 25(10), 930-932.
127. AHARMIM, M., BOUTI, K., SOUALHI, M., HANIM, F. Z., Karima, M. A. R. C., ZAHRAOUI, R., ... & IRAQI, G. (2014). Pediatric Tuberculosis at Moulay Youssef University Hopsital–Morocco. *International Journal of Medicine and Surgery*, 1(1), 17-22.
128. Galli, L., Lancella, L., Tersigni, C., Venturini, E., Chiappini, E., Bergamini, B. M., ... & Corsi, L. (2016). Pediatric tuberculosis in Italian children: Epidemiological and clinical data from the Italian register of pediatric tuberculosis. *International journal of molecular sciences*, 17(6), 960.
129. Cakir, E., Erdem, E., Ozlu, N., Seber, E., Gencer, S., & Kilicaslan, Z. (2014). Demographic and microbial characteristics and drug resistance of childhood

- tuberculosis in Istanbul: analysis of 1,541 cases. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8(03), 304-309.
130. Tsui, T. K., Lam, D. S. Y., & Li, A. M. Retrospective review of paediatric pulmonary tuberculosis from two local hospitals in Hong Kong.
 131. Hsu, K. H. (1983). Tuberculin reaction in children treated with isoniazid. *American Journal of Diseases of Children*, 137(11), 1090-1092.
 132. Larsson, L. O., Bentzon, M. W., Lind, A., Magnusson, M., Sandegård, G., Skoogh, B. E., & Bo4thius, G. (1993). Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. Part 5: a study of school children in an inland rural area. *Tubercle and Lung Disease*, 74(6), 371-376.
 133. Ayçiçek, A., Aktaş, G., & Çelen, Ö. (2006). Şanlıurfa ilindeki 69 çocuk tüberkülozu vakasının klinik, radyolojik ve epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49, 205-212.
 134. Bozabalı, S., Olukman, Ö., & Cangar, Ş. (2016). Çocukluk Çağı Tüberkülozlu Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 11(1).
 135. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, & Pickering, L. K. (2012). Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics.
 136. Arpaz, S., Keskin, S., Kıtır, G., Sezgin, N., & Uçan, E. S. (2001). Tüberkülozlu çocuk hastalarımızın geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi*, 2(1), 27-33.
 137. Shingadia D. Tuberculosis in childhood. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6: 161-171.
 138. Gülec SG, Telhan L, Koçkaya T, et al. Description of pediatric tuberculosis evaluated in a referral center in Istanbul Turkey. *Yonsei Med J* 2012; 53: 1176-1182
 139. Ceylan, I., Er, A., Kuzdan, C., AKman, C., Ünlü, H. B., & ŞİRANCI, R. Çocukluk Çağı Akciğer Tüberkülozunda Bilgisayarlı Tomografi Bulguları.
 140. Pekcan S, Tana Aslan A, Kiper N, et al. Multicentric analysis of childhood tuberculosis in Turkey. *Turk J Pediatr* 2013; 55: 121-129.
 141. Swaminathan, S., & Rekha, B. (2010). Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clinical Infectious Diseases*, 50(Supplement_3), S184-S194.

142. Ruiz Jimenez M, Guillen Martın S, Prieto Tato LM, et al. (2013). Induced sputum versus gastric lavage or the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *BMC Infect Dis* 13:222.
143. Buonsenso D, Lancella L, Delogu G, et al. A twenty-year retrospective study of pediatric tuberculosis in two tertiary hospital in Rome. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1022-1026.
144. Ladeira I, Correia AM, Dias J, et al. Confirming the diagnosis of tuberculosis in children in Northern Portugal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 531-533.
145. Koçoğlu F. Tüberküloz Sorununun Çözümünde Günümüzde Uygulanan Kontrol Yöntemlerinin Etkinliği. In: Kocabaş A. (Ed). *Tüberküloz, Kliniği ve Kontrolü*. Emel Matbaası, Ankara. 1991: 439-443.
146. Dilber E, Gocmen A, Kiper N, Ozcelik U (2000) Drug-resistant tuberculosis in Turkish children. *Turk J Pediatr* 42: 145-147.
147. Günal S, Yang Z, Agarwal M, et al. Demographic and microbial characteristics of extrapulmonary tuberculosis cases diagnosed in Malatya, Turkey, 2001-2007. *BMC Public Health* 2011; 11: 54.