



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

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK GÖĞÜS
POLİKLİNİĞİNDEN TÜBERKÜLOZ NEDENİYLE TAKİP VE
TEDAVİ EDİLEN OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emrah BAŞAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2016



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

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK GÖĞÜS
POLİKLİNİĞİNDEN TÜBERKÜLOZ NEDENİYLE TAKİP VE
TEDAVİ EDİLEN OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emrah BAŞAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İlhan TAN

DİYARBAKIR-2016

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde geçirdiğim 4 sene boyunca gerek bilimsel manada gerekse tıp biliminin vazgeçilmezlerinden olan ahlaki erdemler anlamında bana pek çok katkıları olan bütün hocalarıma teşekkür ederim. Teorik bilginin de ötesinde hastaya yaklaşımla ilgili pek çok pratiği ve uygulama becerilerini kendilerinden öğrendiğim klinik şeflerime teşekkür ederim. Öğrendiklerimizle beraber hayatı da paylaştığımız, özellikle dönem arkadaşlarım başta olmak üzere beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Sağlık hizmetlerinin sunulması bir ekip işi olmasından, bu ekip içerisinde yer alan ve görevini hakkıyla yaptığı gibi görevinin dışında pek çok fedakarlığı da yapan bütün hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. İlhan Tan'a teşekkür ederim. Yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İsmail Yıldız'a teşekkür ederim.

Dr. Emrah BAŞAK

ÖZET

Amaç: Tüberküloz, neredeyse insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olmasına ve yüz yıldan uzun bir süredir etkeni bilinmesine rağmen halen ciddi mortalite ve morbidite sebebidir. Dünya nüfusunun üçte biri bu hastalık ile enfektedir ve tüberkülozlu hasta sayısı gittikçe artmaktadır. Çocukluk çağı tüberkülozunun tanısı erişkin hastalara göre daha zordur. Çalışmamızda hastaların hangi yaş aralığında, hangi şikayetlerle başvurduğunun bilinmesi amaçlanmıştır. Ayrıca tanı koyma yöntemlerimizi ve tedavi başarımızı değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç-yöntem: Çalışmaya 2011 yılının Haziran Ay'ı ile 2016 yılının Haziran Ay'ı arasında Dicle Üniversitesi Çocuk Göğüs Polikliniğine başvuran, 0 – 18 yaş aralığındaki tüberküloz tanılı hastalar cinsiyet farkı gözetmeksizin alındı. Hastaların tüberküloz tanısı alıp almadığına ve tedavi başlanıp başlanmadığına epikriz, laboratuvar, patoloji ve radyoloji kayıtları beraber incelenerek karar verildi. Hastalar ile ilgili yaş, cinsiyet, anne ve babalarının eğitim durumu, ailelerinin gelir durumu, evlerinde sigara içilip içilmediği, evlerinde tüberküloz tedavisi alan başka hasta olup olmadığı, kişisel risk faktörleri, eşlik eden hastalıkları, daha önce aldıkları tedaviler, hastalığın tutulum yeri, başvuru semptomları, erişkin ile temas, PPD, BCG, sedimantasyon, mide açlık sıvısında, balgamda ve bronkoalveolar lavaj sıvısında ARB, kültür, TBC PCR, akciğer grafisi, bilgisayarlı göğüs tomografi, patoloji sonuçları ve aldıkları tedaviler ele alındı.

Bulgular: Çalışmamız 109 hasta ile yapılmıştır. Hastalarımızın yaşları 1-17 yıl arasında olup; yaş ortalaması $10,58 \pm 4,4$ yıl idi. Hastaların %50,5'i (n=55) erkek %49,5 (n=54) kız idi. Hastaların %24'ü (n=26) köyde, %26'sı (n=28) ilçede %50'si (n=55) ilde yaşıyordu. Hastaların %69,7'sinin (n=76) geliri düşük (1300 liranın altında), %29,4'ünün (n=32) gelir düzeyi orta (1300 lira ile 3500 lira arasında), yalnızca %0,9'unun (n=1) gelirin yüksek (3500 liranın üzerinde) idi. Anne ve babaların eğitim düzeyi düşük idi. Evlerin %58,3'ünde sigara içiliyordu, %41,7'sinde içilmiyordu. Hastaların %23,9'unda (n=26) aile içi, %2,8'inde (n=3) aile dışı temas saptandı. Hastalar en çok %63,3 ile (n=69) öksürük, %36,7 ile (n=40) ateş

şikayetiyle başvurmuşlardı. En çok tutulum yeri %78,9'u (n=86) ile akciğer tüberkülozu idi. Hastaların %60,5'inde (n=66) PPD; %44'ünde (n=48) BCG skarı pozitif. En çok grafi bulgusu %29,4 ile hiler, mediastinal LAP, %15,6 ile parankimal infiltrasyon, %13,8 ile hiler veya mediastinal LAP'a eşlik eden parankimal infiltrasyon; en çok tomografi bulgusu ise %33,9 ile (n=37) hiler, paratrakeal ve mediastinal LAP idi. Herhangi bir yöntemle ARB bakılan 85 hasta vardı, bunlardan %12,9'unda tanesinde (n=11) en az bir yöntemle ARB saptanmıştı. Kültür çalışılan 82 hastanın %17'sinde (n=14) kültürde üreme saptandı. PCR çalışılan 36 hastanın %33,3'ünde (n=11) pozitif sonuç elde edildi. 12 hastaya biyopsi ile tanı konulmuştu. Hastaların çoğunluğu 6, 9 ve 12 ay tedavi almıştı, tedaviye uyum %90 idi, tam iyileşme %81,6 idi.

Sonuç: Tüberküloz eğitim ve sosyoekonomik düzeyi düşük, kalabalık ailelerde ciddi bir halk sağlığı problemidir. Aile içi ve dışı temas çocuklar için risk faktörüdür. Tanıda altın standart olan kültürde üretme yoluyla teşhis oranı düşüktür, bu yüzden alternatif tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bilgisayarlı tomografi ve patoloji tüberküloz tanısında yararlıdır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, asidorezistant basil, tüberkülin deri testi, akciğer grafisi

ABSTRACT

Objective: Even though tuberculosis is an illness as old as the history of humanity and its determinant has been known for more than a century, it is still a serious cause of mortality and morbidity. One third of the world's population is infected with this illness and the number of patients with tuberculosis is increasing. The diagnosis of childhood tuberculosis is more difficult than those of adult patients. The goal of our study is to understand which patients consult for the illness in which age span and with which complaints. Besides, it is also conducted to evaluate our diagnosis methods and treatment success.

Methods: The patients with tuberculosis diagnostics, who consulted to Dicle University Pediatric Chest Polyclinic between June 2011 and June 2016, and were aged between 0 and 18 years old, were included in the study regardless of their gender. The determination of whether patients received tuberculosis diagnosis and their treatment was started was decided following the co-investigation of epicrisis, laboratory, pathology, and radiology records. The following parameters were taken into account: Patients' age and gender, their mother and father's educational status, economical status of family, smoking situation at home, the presence of other members of the family who might have received tuberculosis treatment, personal risk factors, accompanying illnesses, previously received treatments, involvement location, consulting symptoms, contact with the adult, PPD, BCG, sedimentation, ARB, culture, and TBC PCR in gastric hunger fluid, phlegm and bronchoalveolar lavage fluid, chest radiography, computed chest tomography, pathology results and the treatments they received.

Results: There were a total of 109 patients in our study. Our patients were aged between 1-17 years old with a mean age of $10,58 \pm 4,4$ years. 55 of the patients (50,5%) were male, and 54 of them (49,5%) were female. 24% of the patients (n=26) lived in village, 26% of them (n=28) lived in town, while 50% of them (n=55) lived in city. 69.7% of the patients (n=76) had low economic status (monthly income under 1300 liras), while economic status for 29.4% of them (n=32) was medium

(between 1300 and 3500 liras), and it was high (more than 3500 liras) for 0.9% of the patients (n=1). The educational status of the parents was low. Smoking occurred in 58,3% of the houses while this was not case in 41,7% of the houses. 23,9% of patients (n=26) had domestic contact, and 2,8% of them (n=3) had non-domestic contact. The patients had consulted most with the complaints of cough (63,3%, n=69) and fever (36,7%, n=40). The most common involvement location was pulmonary tuberculosis with a percentage of 78,9 (n=86). PPD was positive in 60,5% of the patients (n=66), while 44% of them (n=48) had BCG scar. The most common graphy finding was hilar mediastinal LAP (29,4%), parenchymal infiltration (15,6%), parenchymal infiltration accompanying to hilar or mediastinal LAP (13,8%); the most common tomography finding was hilar, paratrachial and mediastinal LAP (33,9%, n=37). There were 85 patients for whom ARB was examined with any method, and ARB was detected with at least one method in 11 of these patients (12,9%). Reproduction in culture was found in 17% of the patients (n=14). A positive result was obtained from 33,3% of 36 patients (n=11) on whom PCR was investigated. 12 patients had been diagnosed with biopsy. The most of the patients had 6, 9, and 12 months of treatment, compliance to therapy was 90%, and full recovery was 81,6%.

Conclusion: Tuberculosis is still a serious public health problem in overcrowded families with lower educational and socio-economic backgrounds. Domestic and non-domestic contacts are risk factors for children. The rate for diagnosis through production in culture, a golden standard in diagnostics, is low, therefore there is a need for alternative diagnosis methods. Computed tomography and pathology is beneficial in the diagnosis of tuberculosis.

Key Words: Tuberculosis, acidfast basil, tuberculin skin test, chest radiography

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tüberkülozun Tarihçesi	2
2.2. Terminoloji	3
2.3. Etiyoloji	5
2.4. Epidemiyoloji	6
2.5. Bakteriyoloji	10
2.6. Bulaşma	12
2.7. İmmünopatogenez	14
2.7.1. Primer Enfeksiyon	15
2.7.2. Postprimer Tüberküloz	18
2.8. Tüberkülozun Klinik Formları	19
2.8.1. İntratorakal Tüberküloz Formları	19
2.8.1.1. Primer Akciğer (Pulmoner) Tüberkülozu	19
2.8.1.2. Progresif Akciğer Tüberkülozu	20
2.8.1.3. Kronik (Reaktivasyon) Akciğer Tüberkülozu	21
2.8.1.4. Plevra Tüberkülozu	21
2.8.1.5. Miliyer Tüberküloz	22
2.8.1.6. Perikard Tüberkülozu	23
2.8.2. Ekstratorakal Tüberküloz Formları	23
2.8.2.1. Lenf Bezi Tüberkülozu (Tüberküloz Lenfadenit)	23
2.8.2.2. Batın Tüberkülozu	24

2.8.2.3. Renal Tüberküloz	24
2.8.2.4. Deri Tüberkülozu	25
2.8.2.5. Kemik-Eklem Tüberkülozu	25
2.8.2.6. Tüberküloz Menenjit	26
2.8.2.7. Genitoüriner Sistem Tüberkülozu	28
2.8.2.8. Göz ve Kulak Tüberkülozu	28
2.8.2.9. Konjenital Tüberküloz	29
2.9. Tanı	29
2.9.1. Tüberkülin Deri Testi (TDT)	29
2.9.2. Radyolojik İnceleme	34
2.9.3. Bakteriyolojik İnceleme	37
2.9.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	39
2.9.5. Enzim Saptanmasına Yönelik Yeni Testler	40
2.9.6. Seroloji	40
2.9.7. İmmünolojik Temele Dayalı Yeni Testler	40
2.9.8. Histopatolojik Yöntem	42
2.10. Tedavi	42
2.10.1. Koruyucu Tedavi	42
2.10.2. Tüberküloz Tedavisi	43
2.10.3. Tüberkülozlu Anneden Doğan Bebek	49
2.10.4. İlaç Direnci	49
2.10.5. BCG (Bacille Calmette Guerin) Aşısı	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	77
7. KAYNAKLAR	79

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfalar

Şekil 1. Tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığının gelişimi	5
Şekil 2. 1990'dan bu yana tüberküloz insidans, prevalans ve mortalitesi	7
Şekil 3. Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesi ve Dünya Ortalaması TB İnsidans hızları, 2002-2009	8
Şekil 4. Tahmini tüberküloz insidans oranı	9
Şekil 5. Yeni olgular, önceden tedavi görmüş olgular ve toplam olgularda olgular hızları, 2005-2012	10
Şekil 6. ARB hücre duvarı yapısı	12
Şekil 7. Tüberkülin deri testi (TDT) pozitif olan çocuğun değerlendirilmesi	34
Şekil 8. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı	55
Şekil 9. Ailelerin gelir durumu	56
Şekil 10. Anne – baba eğitim durumu	56
Şekil 11. Tüberküloz hastalarının evlerinin ısınma şekli	57
Şekil 12. Tüberküloz hastalarının evlerinde sigara içilme durumu	57
Şekil 13. Tüberküloz hastalarının temas öyküsü	58
Şekil 14. TB tedavisinden önce en çok kullanılan ilaçlar	58
Şekil 15. Tutulum yerlerine göre tüberküloz oranları	60
Şekil 16. Tüberküloz PCR sonuçları	66

TABLO LİSTESİ

Sayfalar

Tablo 1. Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler	4
Tablo 2. Çocuklarda tüberküloz aşamaları	5
Tablo 3. Yıllara göre yeni olgu sayıları ve olgu hızları, 2005 – 2012	9
Tablo 4. PPD'nin yanlış negatif olduğu durumlar	31
Tablo 5. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre tüberkülin deri testinin yorumlanması	32
Tablo 6. Tüberkülin deri testi sonuçlarının değerlendirilmesi	33
Tablo 7. Primer ve postprimer tüberkülozun radyolojik bulguları	36
Tablo 8. PPD ve IFN- γ bağlı testlerin karşılaştırılması	41
Tablo 9. Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozlar ve yan etkileri	47
Tablo 10. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavi rejimleri	48
Tablo 11. Hastaların başvuru semptomları	59
Tablo 12. Yaş aralığına göre tüberküloz formlarının karşılaştırılması	60
Tablo 13. Tüberküloz nedeniyle hastanemizde yapılan yatışlar	61
Tablo 14. Tüberküloz formlarına göre yatış sayıları	62
Tablo 15. Tüberküloza eşlik eden hastalıklar	62
Tablo 16. Tüberküloz formlarına göre sedimentasyon pozitifliğinin karşılaştırılması	63
Tablo 17. Tüberküloz hastalarının akciğer grafi bulguları	64
Tablo 18. Hastaların toraks BT sonuçları	65
Tablo 19. Akciğer grafisi normal olan hastaların tüberküloz kültüründe üreme oranlarının karşılaştırılması	66

RESİM LİSTESİ

Sayfalar

- Resim 1.** Mikobakterilerin erlich ziehl neelsen (EZN) boyama görüntüsü 11
- Resim 2.** Tüberküloz immünopatogenezi 16



KISALTMALAR

ADA	:Adenozin deaminaz
ARB	:Asidorezistant basil
BAL	:Bronkoalveolar lavaj
BCG	:Bacille Calmette-Guerin
BT	:Bilgisayarlı tomografi
CFP-10	:Kültür Filtrat Protein 10
ÇİD	:Çok ilaca direnç
DGTS	:Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi
DM	:Diyabetes Mellitus
DSÖ	:Dünya sağlık örgütü
E	:Etambutol
ESAT-6	:Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6
EZN	:Ehrlich – Ziehl – Neelsen
H	:İzoniiazid
HIV	:Human Immundeficiency Virus
HRCT	:High-resolution computed tomography
IFN- γ	:İnterferon gama
IGRA	:İnterferon Gamma Release Assay
INH	:İzoniiazid
MAS	:Mide açlık suyu
PMNL	:Polimorfonükleer lökositler
PPD	:Pürified protein derivative
R	:Rifampisin
RD1	:Region of Difference-1
TB	:Tüberküloz
TDT	:Tüberkülin deri testi
YİD	:Yaygın ilaç direnci
Z	:Pirazinamid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı tüberkülozu ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan sağlık problemlerindendir. Spesifite ve sensitivitenin yüksek olduğu testlerin yokluğu tanıda gecikmeye neden olmaktadır. Çocukluk çağında tüberküloz tanısı yetişkinlere göre daha zordur. Bunda hastalığın bulgularının non spesifik olması ve kültür pozitiflik oranının daha az olması önemli etkenlerdendir. Bu yüzden çocukluk çağı tüberkülozu tanısında halen tüberkülozlu bir erişkin ile temas öyküsü, tüberkülin cilt testi pozitifliği ve eşlik eden anlamlı klinik ve radyolojik bulguların varlığı altın standart olmaya devam etmektedir. Dolayısıyla tüberküloz tanısı koymada hastalıktan şüphelenmek en önemli basamaklardandır. Bu da çocuk hastaların hangi şikayetlerle başvurabileceğini bilmenin ve bu konuda farkında olmanın önemini ön plana çıkarmaktadır.

Bu çalışmada hastalığın yaşa, cinse, anne ve babanın eğitim durumuna göre dağılımı değerlendirildi. Ailenin sosyodemografik yapısının tüberküloz gelişimi ve tedaviye yanıt üzerinde etkisi değerlendirildi. Hastaların nasıl tüberküloz tanısı aldığı değerlendirildi, tanı testlerinin gerekliliği ve yeterliliği tartışıldı. Ayrıca klinik, laboratuvar, radyoloji ve patolojinin korelasyonu değerlendirildi; birbirine üstünlüğü ele alındı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tüberkülozun Tarihçesi

Tüberküloz, neredeyse insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır. Bunca yıldır var olmasına rağmen halen yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Hastalık hakkındaki bilgiler çok eskilere dayanır. Milattan önce 3000 yıllarında, Nil Nehri kıyılarındaki Dra'Abu el-Naga'da yaşayan, kanlı balgam çıkardığı için rahipler tarafından büyü ile tedavi edilmeye çalışılan bir kız çocuğunun mumyası incelendiğinde tüberküloz olduğu saptanmıştır. Yine M.Ö. 1000 yılında yaşamış bir rahip olan Nesperahan'ın mumyası incelendiğinde, tüberkülozun kemik tutulumu olan Pott absesi olduğu anlaşılmıştır. Pott hastalığı yüzünden Milattan önce 700 yılında ölen Peru'lu çocuk Hacienda Agua Salada'da mezarında oturtularak gömülmesi için özel bir sistem yapılmıştır. Çocuğun böbreğinde, karaciğerinde ve perikardında tüberküloz tespit edilmiştir. Burada bahsedilen her üç mumyada da hem M. Tuberculosis basili gösterilmiş hem de polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile basilin DNA'sı ortaya çıkarılmıştır. Peruda bulunan 140 mumyanın yedisinde tüberküloz tespit edilmiştir (1).

Günümüzde hem korunma hem de tedavi anlamında etkin mücadele edilebilen ve bizim dilimizde "ince hastalık" olarak da bilinen bu hastalığa geçmişte pek çok farklı isimler verilmiştir. Yakalanan kişiyi eriterek öldürdüğü için "Tüketim Hastalığı", soldurarak öldürdüğü için "Beyaz ölüm" veya "Beyaz Veba" denilmiştir. Yine asırlar boyu pek çok insanın ölümüne yol açtığı için "Ölümün Kaptanı" denilmiştir. Hırıltılı nefes alıp vermeye ve öksürükle balgam atmaya yol açtığından dolayı Romalılar bu hastalığa "Phtisis" adını vermişlerdir (2).

Milattan önce 460 yılında Hipokrat hastalığın belirtilerini tanımlamışsa da hastalık hakkında 19 yüzyıla kadar önemli mesafeler kaydedilememiştir (3).

Ondokuzuncu yüzyıl başlarında Schönlein ilk defa klinik bir antite olarak tarif etmiştir. (4) Tüberküloz (TB) terimi ilk defa Laennec tarafından kullanılmıştır. 1781-1826 yılları arasında yaşamış olan Dr. Rene Laennec'in çalışmaları, hastalığın tanınmasında, sebebinin bilinmesinde ve tedavi edilmesinde büyük adımların atılmasına katkı sağlamıştır. Steteskopun keşfi ile çeşitli akciğer hastalıklarının belirtileri olan sesleri, postmortem çalışmalarla birleştirilerek pek çok akciğer

hastalığının klinik ve patolojisinin bir arada anlatıldığı 393 sayfalık meşhur kitabını yazmıştır. Yine onunla beraber çalışan Boyle, 900 otopsi finin değerlendirildiği kitabını 1810 yılında yayınlamıştır (5).

Hastalık hakkındaki bu gelişmelere rağmen hastalığın bir enfeksiyon hastalığı olduğunun anlaşılması, 1882 yılında Robert Koch'un balgamda tüberküloza basilini göstermesi ile olmuştur. 1895'te Roentgenin X ışınlarını keşfi ve 1898'de Bouchard ve Beclere'nin bunu akciğer radyodiyagnostiğine uygulaması da hastalığın anlaşılmasında önemli aşamalar olmuştur. Yirminci yüzyılın ortalarında BCG aşısı ve tüberküloz ilaçlarının bulunması ile hastalık ile etkin mücadele edilmeye başlanmıştır (2).

2.2. Terminoloji

Tüberkülozun patofizyolojisi komplikedir. Kişinin tüberküloz basili ile karşılaşmasından aktif hastalık geçirmesine kadar geçen sürede tanı testlerinin sağladığı fayda da değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle hangi aşamada hangi tanı testinin daha çok işe yaradığının bilinmesi gerekmektedir. Günümüzde çok sayıda uzman, tüberkülozu karşılaşma (temas), enfeksiyon ve hastalık olarak üç ana aşamaya ayırır.

TB ile temas: Çocuğun akciğer tüberkülozu şüpheli veya kanıtlanmış olan erişkin veya ergen ile temasıdır. Bunun önlenmesi çocuklarda TB'nin önlenmesinde en önemli basamaktır (6). Bunun için tüberkülozlu birey ile yakın temasta bulunan çocuğun tüberkülin cilt testi, akciğer grafisi ve fizik muayene ile araştırılması gerekmektedir. En sık temas evdeki bakıcılar, okul, gündüz bakım evleri ve diğer kapalı alanlarda gerçekleşir (7). Bu dönemde çocukta herhangi bir semptom yoktur, Purifiye protein derivesi (PPD) negatiftir, akciğer grafisi normaldir. PPD pozitifleşmesi için 6 hafta-3 ay süre gerekmektedir. Özellikle 5 yaş altındaki çocuklar PPD pozitifleşmesi olmadan dissemine TB geliştirebilmektedirler. Bundan dolayı teması olan 5 yaş altındaki çocuklar muhakkak tedavi edilmelidirler. (4, 8)

Tablo 1. Tüberküloz Basilinin Bulaşmasını Etkileyen Faktörler (9)

Kaynak hasta
• Balgamda basil sayısının fazla olması bulaşmayı artırır (yayma pozitifliği en fazla bulaştırır).
• Balgamdan ya da diğer materyallerden aerosol oluşması (öksürük, sulu balgam, nebülizatör kullanımı) bulaşmayı artırır.
• Basilin canlılığı bulaşmayı artırır (anti-tüberküloz ilaçlarla bulaşma azalır).
• Basilin virülansı bulaşmayı etkiler.
Ortam
• 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 karşılaşılan basili artırır (aile bireylerinde latent enfeksiyon ve hastalık uzak temaslılara göre daha fazladır).
Hedef kişi
• Hastalığa/basile kişisel direnç (önceki hastalık, koruyucu tedavi, BCG, TB dışı mikobakteri enfeksiyonları) bulaşmayı azaltır. □
• Hastalanmayı □ arttıran durumlar ve diğer hastalıklar bulaşmayı arttırabilir.
• Basil kaynağı ile birlikte geçirilen süre artınca bulaşma artar.

TB enfeksiyonu: İn hale edilen TB basili akciğerler ve ilgili lenf nodlarında intraselüler yerleşir. Enfeksiyonun işareti, pozitif tüberkülin cilt testi varlığıdır. Bu dönemde hastalığa ait semptom ve bulgu yoktur, akciğer filmi normal olmakla birlikte akciğer parankim veya lenf nodunda granulom ya da kalsifikasyon bulguları da olabilir. Bu aşamada çocuklarda hastalığı önlemek amaçlı izoniyazit (INH) tedavisi başlanmalıdır.

TB Hastalığı: Tüberküloza bağlı semptomların veya bulguların veya radyolojik kanıtların ortaya çıkması ile olur. İmmun sistemi sağlam TB basili ile enfekte bireyde %5-10 TB hastalığı gelişebilmektedir. Enfeksiyondan 2-3 sene sonra hastalık geliştirme oranı yarıya düşmektedir (10). Bağışıklığı sağlam, tüberküloz enfeksiyonu nedeni ile tedavi almamış erişkin bir bireyin tüm yaşamı boyunca

tüberküloz hastalığı geliştirme riski %5-10 iken, bu oran aynı koşullardaki HIV enfeksiyonu olan erişkinlerde ise yıllık %5-10'dur.

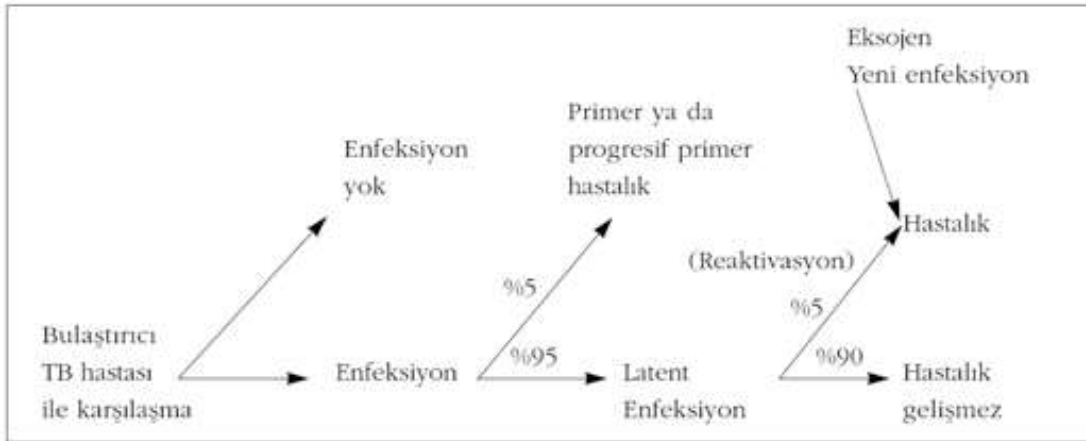
Tablo 2. Çocuklarda tüberküloz aşamaları (11).

Aşama	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
Deri testi	Negatif	Pozitif	Pozitif (%90)
Fizik muayene	Normal	Normal	Genellikle anormal*
Göğüs radyografisi	Normal	Genellikle normal#	Genellikle anormal+
Tedavi	<5 yaş. ise	Her zaman	Her zaman
İlaç sayısı	Bir	Bir	Üç veya dört

* Akciğer tüberkülozu olan büyük çocukların %50 kadarında normal fizik muayene bulguları vardır.

Kalsifikasyon ve küçük grantlomlar hastalık lehine değil, enfeksiyon lehine değerlendirilir.

+ Akciğer dışı tüberkülozu olan bazı çocuklarda göğüs grafileri normaldir.



Şekil 1. Tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığının gelişimi (9)

2.3. Etiyoloji

Mikobakteriler hareketsiz, sporsuz, aerop, pleomorfik, katalaz üreten, dallanabilen, zayıf olarak gram pozitif boyanan 1-5 mm uzunluğunda, tipik olarak silindirik şeklinde ve hafif olarak eğimli çubuklardır. Mikroskop altında bazıları boncuk gibi dizilmiş halde, bazen kümeleşmiş halde görülür. Mikobakterinin bütünlüğünü sağlayan hücre duvarı, onun çok sayıdaki göze çarpan biyolojik özelliklerini belirler. Hücre duvarı önemli kısmı proteinler ve karbonhidratlara bağlı olan %20-60 oranında lipid içerir. İçerisinde peptidoglikan tabaka bulunmasından

dolayı gram pozitif bakterilere benzerlik gösterir. Büyümesi yavaştır, katı ortamda çoğalma zamanı 14-24 saattir.

Mycobacterium tuberculosis kompleksi içerisinde beş mikobakteri bulunur: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. africanum*. Bunlar Actinomycetales sınıfından olup Mycobacteriaceae ailesindedir. Tüberküloz basili denince insanlardaki TB'nin en önemli sebebi ise *M. tuberculosis* kastedilir (12, 13) Mikobakterilerin çeşidi, onların boyanma özelliklerine ve biyokimyasal ve metabolik karakteristiklerine göre anlaşılır.

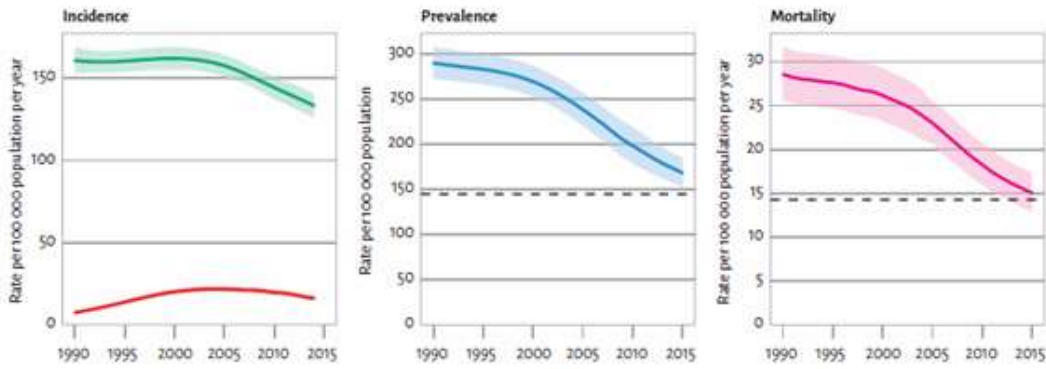
2.4. Epidemiyoloji

DSÖ 2009 yılı raporunda yer aldığına göre; dünyadaki tüberkülozlu hasta sayısı 1990 yılında 6.6 milyon iken 2000 yılında 8.3 milyon, 2006 yılında 9.24 milyon ve 2007 yılında 9.27 milyondur. Belirtilen yıllarda giderek artan bir seyir izleyen tüberkülozlu hasta sayısındaki bu artış, tüberküloz kontrol programlarındaki eksiklikler ile beraber HIV enfeksiyonu, göçler, yoksulluk, savaş gibi durumlara bağlanmıştır. 2007 yılında belirtilen bu hasta sayısının %55'i Asya'da, %31'i Afrika'da yaşamaktadır. Yine bu 9.27 milyon hastanın %15'ine denk gelen 1.37 milyonu HIV pozitif olgulardan oluşmaktadır. HIV pozitif hastaların da %90'ı Afrika ve Güneydoğu Asya'da yaşamaktadır. Ancak sayısal olarak bu artışa rağmen, dünyanın artan nüfusuyla oranlandığında, yeni vaka sayısındaki artış hızında azalma tespit edilmektedir. Pik yaptığı zaman 2004 yılı olup bu yılda insidans yüz binde 140'tır. 2007'de ise insidans yüz binde 139'dur. 2006 yılında prevalans yüz binde 210 iken 2007'de yüz binde 206'dır (14).

DSÖ'nün yayınladığı raporda, 2015 yılının, tüberküloz ile savaşın dönüm noktası olduğu vurgulanır. Bu yıl binyıl kalkınma hedefleri kapsamında belirlenen son tarihtir. İki açıdan da geçiş yılıdır: Birincisi Bin Yıllık Kalkınma Hedeflerinden Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerine geçildi. İkincisi de Tüberkülozu Durdurma Stratejisinden Tüberkülozu Bitirme Stratejisine geçildi.

DSÖ'nün en son yayınladığı 2015 yılı raporuna göre tüm dünyada 9.6 milyon tüberküloz hastası bulunmaktadır. Bunların 5.4 milyonu erkek, 3.2 milyonu kadın, 1 milyonu ise çocuklardan oluşmaktadır. 1.2 milyon olguda HIV pozitif saptanmıştır. HIV pozitif olguların %74'ü Afrika bölgesindedir. 2014 yılında insidans yüz binde

133'tür. 2000 yılından bu yana insidans %1.5 düşüş göstermiştir. 1990 yılından bu yana tüberküloza bağlı mortalite %47 oranında azalarak %16'lara geriledi. Prevalans 2014 yılında %174 saptanarak 1990 yılına göre %42 düşüş gözlemlendi. Etkili tüberküloz tanı ve tedavisi ile yaklaşık 43 milyon kişinin hayatı kurtuldu. Ancak yine de 2014 yılında tüberküloz nedeniyle 1.5 milyon insan hayatını kaybetti. Bunların 1.1 milyonu HIV negatif olgulardan oluşmakta iken 0.4 milyonu HIV pozitif olgulardan oluşmakta idi. Ölenlerin 890000'i erkek, 480000'i kadın ve 140000'i çocuk idi (15).



ŞEKİL 4. 1990 dan bu yana tüberküloz insidans, prevalans ve mortalitesi (15)

10 Haziran 2010'dan beri Ülkemizde de tüberküloz kontrolü için DSÖ tarafından uygulanan küresel kontrol programı ile aynı paralelde ve standartlarda ulusal kontrol programı olarak beri Tüberkülozu Durdurma Stratejisi uygulanmaktadır.

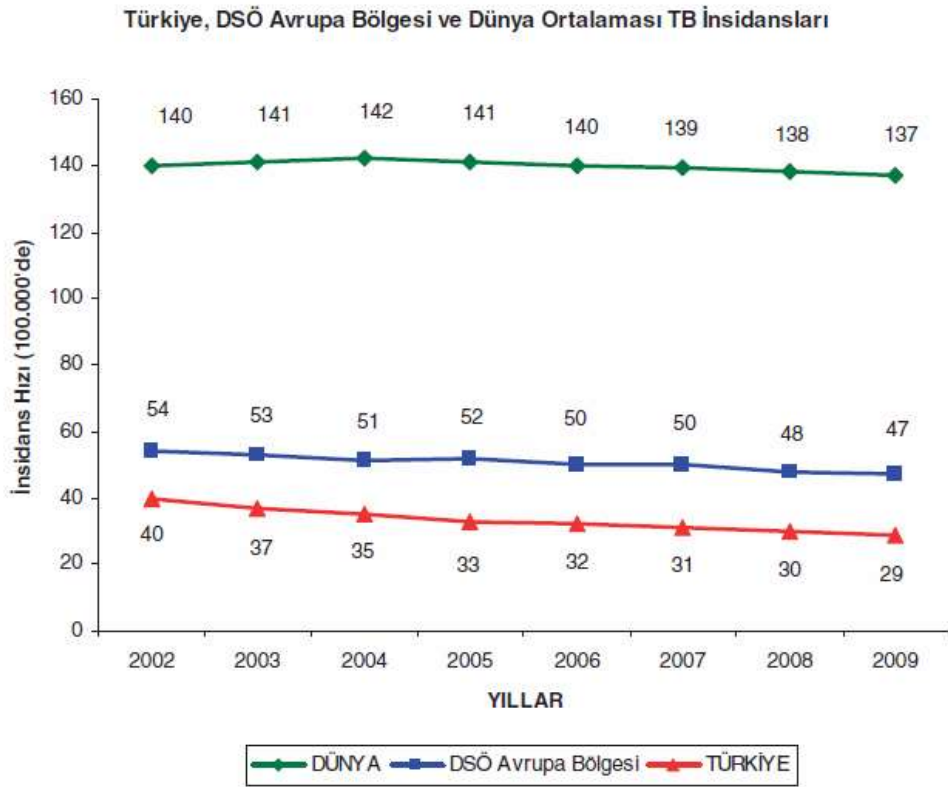
Tüberkülozu Durdurma Stratejisi'nin bileşenleri şunlardır:

- A) Kaliteli Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DGTS) uygulanması ve yaygınlaştırılması
- B) Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB), TB/HIV birlikteliği ve diğer risk gruplarının sorunlarının öne çıkartılması
- C) Sağlık sisteminin güçlendirilmesine katkı sağlanması
- D) Sağlık-bakım hizmeti veren tarafların verem mücadelesine dahil edilmesi
- E) TB hastalarının ve toplumun verem mücadelesine katılımlarının artırılması

F) TB ile ilgili bilimsel araştırmaların yapılmasının sağlanması ve desteklemesi

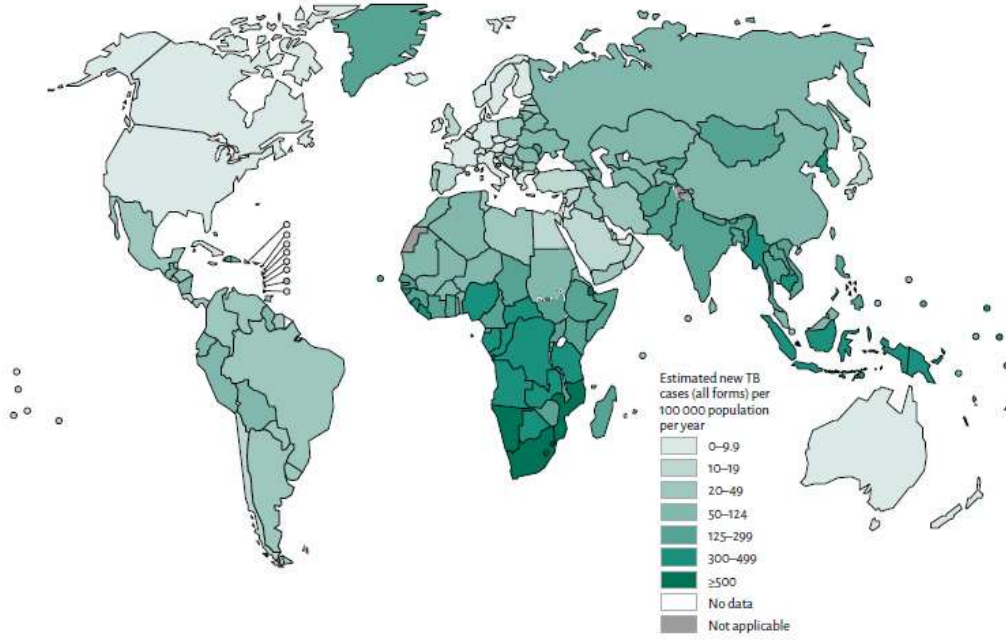
Türkiye, tüberkülozla mücadele konusunda Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılı hedeflerine ulaşmıştır. Ayrıca ülkemiz bugün itibarıyla DSÖ'nün belirlediği kriterlere göre eliminasyon fazına girmiş bulunmaktadır.

Ülkemiz DSÖ'ye göre Avrupa bölgesinde yer almaktadır ve bölge ortalamasından daha iyi verilere sahiptir.



Şekil 3. Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesi ve Dünya Ortalaması TB insidans hızları, 2002-2009 (DSÖ verileri)

Estimated TB incidence rates, 2014



Şekil 4. Tahmini tüberküloz insidans oranı (15)

Türkiye'nin tüberküloz insidans hızı 2000 yılında 100000'de 33, 2010 yılında 100000'de 25; 2012 yılında 100000'de 22; 2014'te 100000'de 18 olarak gittikçe azalan bir seyir izlemiştir.

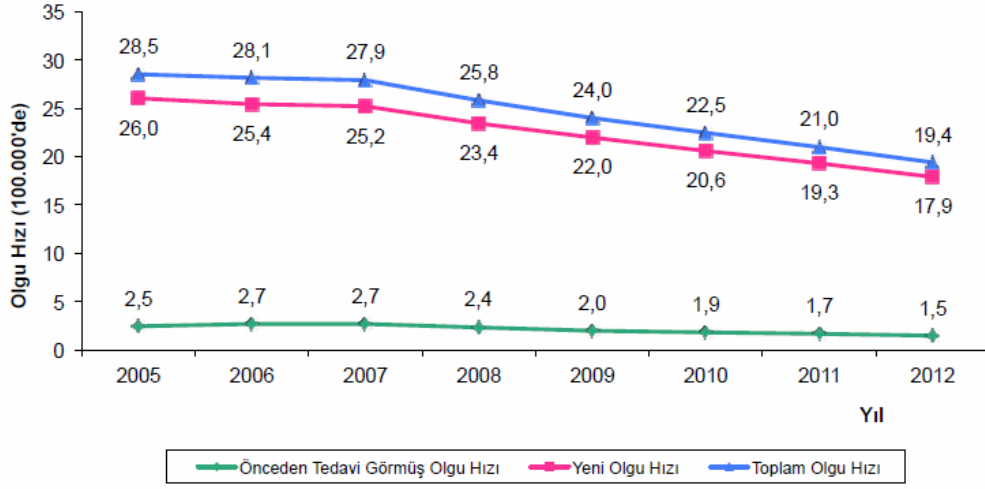
Tablo 3. Yıllara göre yeni olgu sayıları ve olgu hızları, 2005 – 2012 (16)

Yıllar	Nüfus*	Yeni olgu sayısı	Yeni olgu hızı** (100.000 nüfusta)	Olgu hızındaki yıllık değişim, %***
2005	72.065.000	18.753	26,0	-
2006	72.974.000	18.544	25,4	-2,3
2007	70.586.256	17.781	25,2	-0,9
2008	71.517.100	16.760	23,4	-7,0
2009	72.561.312	15.943	22,0	-6,2
2010	73.722.988	15.183	20,6	-6,3
2011	74.724.269	14.417	19,3	-6,3
2012	75.627.384	13.535	17,9	-7,2

*2005 ve 2006 yıllarında TÜİK'in nüfus projeksiyonları, 2007 yılından itibaren adrese dayalı nüfuslar kullanılmıştır.

**Yeni olgu hızı: Yeni olgu sayısı / Nüfus x 100.000

***Yıllık yüzde değişim: (O yılın olgu hızı-Bir önceki yılın olgu hızı) / Bir önceki yılın olgu hızı x 100

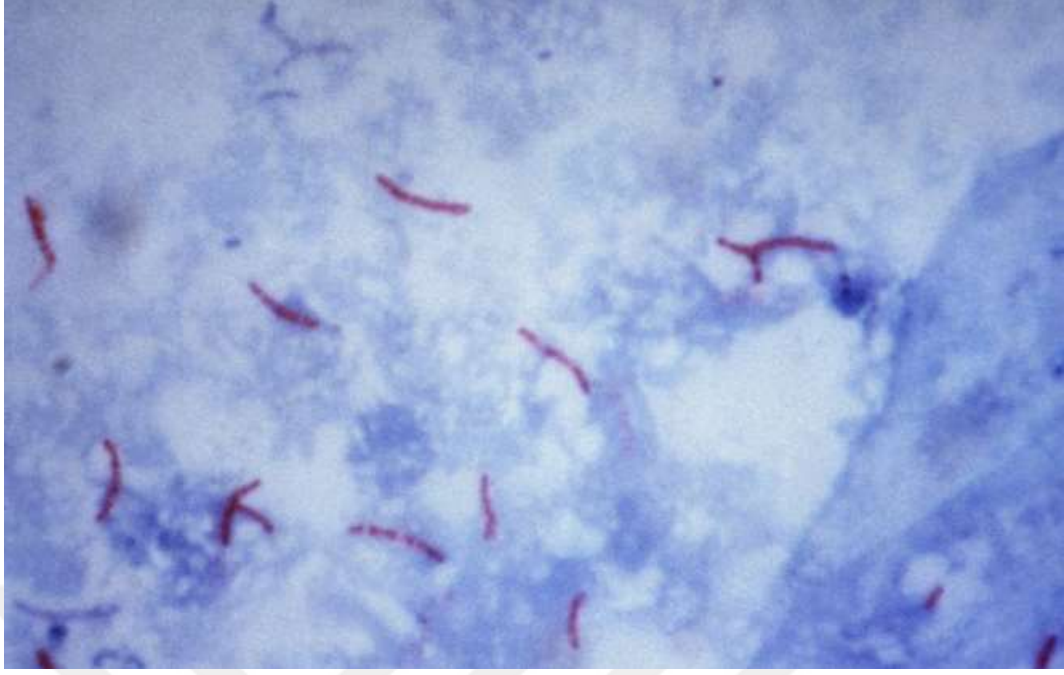


Şekil 5. Yeni olgular, önceden tedavi görmüş olgular ve toplam olgularda olgu hızları, 2005-2012 (16)

2.5. Bakteriyoloji

Mycobacterium tuberculosis Actinomycetales takımının, Mycobacteriaceae familyasının tek cinsi mycobacterium türüdür. Mycobacterium cinsi kendi içinde üçe ayrılır: *M. tuberculosis* kompleksi, *Mycobacterium leprae*, Non-tuberculosis-mycobacterium.

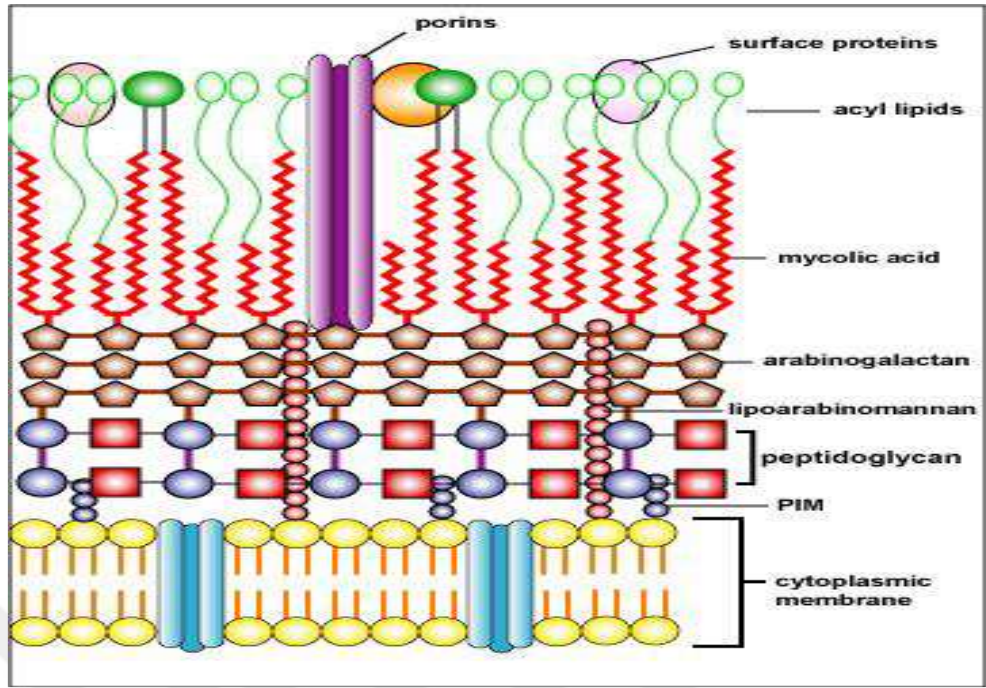
Mikobakteriler hareketsiz, sporsuz, aerop, pleomorfik, katalaz üreten, dallanabilen, zayıf olarak gram pozitif boyanan 1-5 mm uzunluğunda, tipik olarak silindir şeklinde ve hafif olarak eğimli çubuklardır. Mikroskop altında bazıları boncuk gibi dizilmiş halde, bazen kümeleşmiş halde görülür. Mikobakterinin bütünlüğünü sağlayan hücre duvarı, onun çok sayıdaki göze çarpan biyolojik özelliklerini belirler. Hücre duvarı önemli kısmı proteinler ve karbonhidratlara bağlı %20-60 oranında lipid içerir. Lipid içeriği gram (+) bakterilerde %0,5, gram (-) bakterilerde %3 iken, mikobakterilerde bu derece yoğun lipid içeriğinden dolayı % 95 etil alkol ve % 3 hidroklorik asit tarafından dekolarize edilemez. Bu yüzden aside dirençli bakteriler (ARB, Asido Rezistan Bakteri) olarak anılırlar (17). Bunların dışındaki tüm bakteriler bu şekilde dekolarize edilebilirler.



Resim 1. Mikobakterilerin Erlich Ziehl Neelsen (EZN) boyama görüntüsü (18)

Mikobakterilerin büyümeleri yavaştır. Katı ortamda 14 – 24 sattir. Bunun sebebi, mumsu kapsülden dolayı metabolik değişimin yavaş olması olarak izah edilir.

Mikobakterilerin hücre duvar yapısı komplekstir. Temel yapısı peptidoglikandır. Bu yapı bakteriye şeklini verir, aynı zamanda hücre duvarına bütünlük ve sertlik kazandırır. Ancak mikobakterilere daha spesifik olan, arabinose ve galaktozdan oluşan, arabinogalaktandan yapılan lipopolisakkaritlerdir. Bu yapı, mikolik asitlere kovalent bağlarla bağlıdır. Mikolik asit, hücre duvar kalınlığından ve bir ölçüde mikobakterilerin aside dirençli olmalarından sorumludur. Yine mikolik asitler trehalose gibi şekerlerle bağlandığında kord faktörünü oluştururlar, bu da hem bakterinin virülansından sorumludur hem de fagositlerin göçünü engelleyerek kronik granümatöz hastalıklar oluşurmasında rol oynar.



Şekil 6. ARB hücre duvarı yapısı (Doc Kaiser's Microbiology'den alınmıştır)

Mikobakteriler yavaş büyür ve yavaş ürerler. Herhangi bir bakteri için bölünme zamanı ortalama bir saat iken mikobakteriler için 15 – 20 saattir. Gözle görünür koloni oluşumu için en az 3 hafta geçmelidir. Standart kültür ortamında bu süre 4 – 6 haftadır. İlaç duyarlılık testleri için ise en az 2 – 4 hafta daha gereklidir.

Mikobakteriler olumsuz koşullara oldukça dayanıklıdır. +4 °C'de haftalarca, -70 °C'de yıllarca canlılığını korur. +60 °C'de 20 dakikada ölürler (19).

2.6. Bulaşma

Hasta kişinin herhangi bir şekilde (öksürerek, hapşırarak, derin soluyarak, konuşarak) etrafa saçtığı damlacık çekirdekleri, havada saatlerce asılı kalabilir. Bu parçacıkların kişiyi enfekte edebilmesi için akciğerlere ulaşması gerekir. Çapları 1 – 10 mikron olan parçacıklar alveollere ulaşır. Çap küçüldükçe hem havada kalma oranı artar hem de akciğerlere ulaşma oranı daha fazla olur (20, 21).

Çeşitli durumlar tüberkülozun bulaştırıcılığını artırır. En fazla balgamda ARB pozitif, kaviter lezyonlara sahip kişiler, daha sonra larinks tüberkülozu olan kişilerin bulaştırıcılığı yüksektir. Hasta kişinin öksürmesi, konuşmasından daha fazla bulaşma sebep olur. Konuşma ile 0-210, öksürme ile 0-3.500 ve hapşırma ile 4.500-

1.000.000 partikül oluşur. Bir kez öksürme ile oluşturulan partikül miktarı, ortalama 5 dakika konuşma ile oluşturulan miktara eşittir (20). Yine öksürüğü arttıran manevralar (bronkoskopi, balgam atılması için öksürtme çabaları, entübasyon gibi) havaya saçılan basil miktarını artırır. Ayrıca solunum sekresyonlarının karakteri ve hacmi de bulaştırıcılığı etkiler. İnce ve sulu sekresyonlar, visköz müküse göre göre daha kolaylıkla solunabilir büyüklükte partiküllere parçalanabilirler. Minik damlacıklar havada hızla kurur ve geriye akciğerlere girip hastalığa yol açan çok küçük damlacık çekirdekleri kalır. Bunun gibi kişinin tedavi durumu bulaşı etkiler. Pratik olarak 2 – 3 haftalık tedavi ile bulaştırıcılık ortadan kalkar. Yine ortamın havasız olması ve yeterince gün ışığı görmemesi, uzun süreli ve yakın temas, temas eden kişinin immün sistemi de bulaştırıcılığı etkileyen faktörler arasındadır (21).

Tüberküloz bulaşı nadiren de olsa başka şekillerde de olabilir. Transplasental yolla; idrarla, deriye açılan boşluklardan pürülan drenaj ile temas gibi durumlarda da olabilir. Yine akciğer ve karaciğer gibi organ transplantasyonları sonrasında da gelişen tüberküloz vakaları bildirilmiştir (12).

Çocuklardaki tüberkülozun asıl kaynağı hasta erişkinlerdir. Çocuk hastaların bulaştırıcılık oranları erişkinlere göre çok düşüktür. Bunda çocukların sekresyonlarının az olması ve etkin öksürüklerinin çok olmaması etkilidir. Çocuk hasta saptanırsa, bunun kaynağının tanı almış olsun veya olmasın yüksek bir ihtimalle erişkin olduğu unutulmamalıdır (12).. Hangi çocukların bulaştırıcılığının yüksek olduğu ile ilgili olarak Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention =CDC) yayınlanmış rehberi, akciğer grafisinde kavite veya yaygın infiltrasyonu olan, produktif öksürüğü olan veya bronkoskopi gibi yüksek riskli bir girişim uygulanmış olan TB şüpheli çocuk ve adölesanlar izole edilmelidir (11).

İnfekte çocukta enfeksiyon gelişmesi, çocuğun yaşına, immünite durumuna göre değişkenlik arz eder. 1 yaş altındaki çocuklarda bu risk %43, 1-5 yaş arasında %24, adolesanda %15, erişkinde %10'un altındadır. İmmuniteyi baskılayan hastalığı olan (Hodgkin hastalığı, HIV, steroid kullanımı, diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği) ve malnütrisyonu olanlarda risk artmıştır (22).

2.7. İmmünopatogenez

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi olarak tanımlanan bakteriler tarafından oluşturulan, pek çok organı tutabilen ve tuttuğu organa göre çok farklı semptomlara yol açabilen kronik, nekrotizan bir hastalıktır.

Dünya nüfusunun üçte birinin tüberküloz ile enfekte olmasına rağmen her yıl ortalama 9 milyon kişide hastalık gelişmesi, pek çok kişinin immün sisteminin bu hastalık ile mücadele etmede yeterli olduğunu gösterir. Bu da hastalığın immünopatogenezinin anlaşılmasının önemini ortaya koyar.

Tüberküloz hastalığı, temelde iki dönemlidir: Primer enfeksiyon ve reenfeksiyon. Primer enfeksiyon, daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmamış birinin, bir şekilde basili almasıyla gelişen immünolojik süreçleri kapsar. Bu süreçte kişilerin %90 – 95'i asemptomatiktir ve herhangi bir bulgu vermez veya bu dönem hafif üst solunum yolu enfeksiyonu gibi atlatılır. Bu dönemde doğru zamanda bakılırsa ve pozitifleşmesine herhangi bir engel yoksa tek bulgu PPD pozitifliğidir. Kalan %5'lik gibi az bir kısımda ise akciğer veya akciğer dışı organ tüberkülozları gelişir. Bunlar; akciğer tüberkülozu, tüberküloz lenfadenopati, miliyer tüberküloz, TB menenjit, TB perikardit, renal TB gibi şekillerde karşımıza çıkabilir. Primer enfeksiyon sırasında ortaya çıkan hastalık "*Primer Tüberküloz*" veya "*Primer enfeksiyonun Progresyonu*" olarak tanımlanmaktadır (23, 24).

Primer enfeksiyon iyileştikten bir süre sonra hastalığın herhangi bir nedenle tekrar ortaya çıkması ise "*Post Primer Tüberküloz*" veya "*Erişkin Tipi Tüberküloz*" olarak tanımlanır. Bununla ilgili iki mekanizma öne sürülmektedir; ya alınan basilin endojen özelliklerinden kaynaklı, yıllarca kişinin vücudunda düşük metabolizma ile ve immün sistemden kaçarak yaşamını devam ettirerek, günü geldiğinde de herhangi bir sebeple tekrar metabolik aktivite kazanmasıyla oluşur. Buna "*Endojen Reaktivasyon*" denilir. İkinci mekanizma ise "*Eksojen Reaktivasyon*" olarak adlandırılır ki, daha önce primer enfeksiyonu geçiren kişinin dışardan yeni basil olarak hastalanmasıdır. Bugün için post primer tüberküloz vakalarının çoğunun endojen reaktivasyon ile gerçekleştiği düşünülüyorsa da, yapılan moleküler epidemiyolojik çalışmalar özellikle yüksek prevalanslı toplumlarda, risk altındaki kişilerde eksojen reaktivasyon yolunun da önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Ancak bu konunun netleşmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (25, 26).

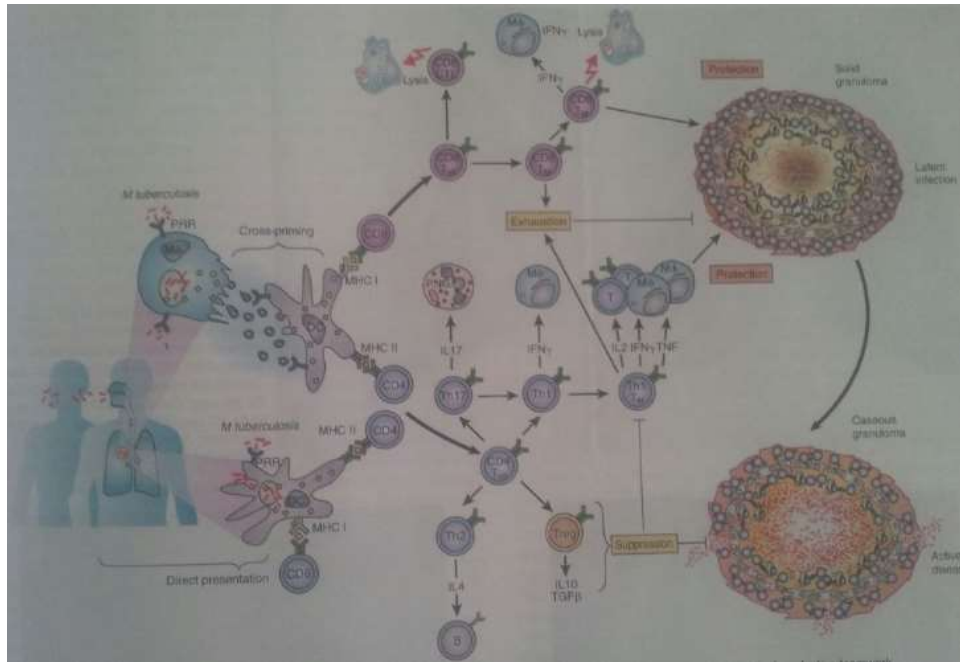
2.7.1. Primer Enfeksiyon

Daha önce hiç tüberküloz basili ile karşılaşmamış birisine PPD testi yapılırsa tüberkülin reaksiyonu negatif saptanır. Buna normerji denir. Böyle bir birey, tüberküloz basili ile karşılaşır %30 oranında primer enfeksiyon gelişir. Bu bireylerde PPD pozitifleşir ancak klinik bulgu veya semptom izlenmez. Primer enfeksiyon gelişenlerin ancak %10'unda hastalık gelişir (27). Kimlerde enfeksiyon, kimde hastalık gelişeceği ise konağın direnci ile basilin virülansı arasındaki dengeye bağlıdır.

Hasta kişi öksürme, hapşırma gibi yollarla, içerisinde basillerin olduğu partikülleri etrafa saçar. Partiküllerin su kısmı buharlaşınca geri kalan kısmına damlacık çekirdeği denilir. Bunlar havada saatlerce kalabilirler. Bu çekirdekler, aynı ortamı paylaşan sağlıklı kişi tarafından inhale edilince kişiye basil bulaşmış olur. Alınan basiller, akciğerlerin bazalindeki alveollara kadar ilerler ve oradaki makrofajlar ve nötrofillerce fagosite edilir. Bundan sonra üç ihtimal söz konusudur; ya alınan basiller makrofajlar tarafından tamamen yok edilir, ya inhibe edilir veya basiller makrofajların içinde çoğalır. Hem makrofajın içerdiği enzimler ve mikrobisit gücü, hem de karşılaşılan basilin virülansı hangi seçeneğin gelişeceğinin belirlenmesinde etkili olur. Eğer karşılaşılan basil sayısı az ve virülansı da düşükse makrofaj tamamen basili yok edebilir, bu durumda enfeksiyon gelişmez. Basil ile karşılaşılan durumların çoğu bu şekilde sonuçlanır. Eğer makrofajlar basilleri yok edemezse basiller makrofajların içerisinde logaritmik olarak artar, makrofajı parçalar; ortamdaki diğer makrofajlar basilleri fagosite eder, yine basiller çoğalarak makrofajı parçalar. Bu olayların bu şekilde devam etmesiyle ortamdaki basil sayısı hızla artar, makrofajların parçalanmasıyla da ortamda kemotaktik faktörler birikir, makrofajlar ve monositler ortamda birikir. İzleyen gün ve haftalarda makrofajlar epitelooid histiyositlere dönüşür ve Langerhans dev hücrelerini oluşturur. Bunların oluşturduğu odağın etrafını da lenfositler çevreler, böylece “*tüberkül*” veya “*granülom*” olarak adlandırılan ilk tüberküloz lezyonu oluşur. (28-30).

Primer odakta çoğalan basiller öncelikle en yakınlarında bulunan lenf bezlerine yerleşerek lenfadenite neden olur, lenf bezlerinde granüloamatöz doku gelişir. Primer odak ve bölgesel lenfadenit ikilisi “primer odak” veya “Gohn kompleksi” olarak adlandırılır. Bölgesel lenf bezinde dolaşan basiller lenfatik

dolaşıma katılır ve lenfohematojen yolla tüm organizmaya dağılır. Bu aşamada immünolojik koruma mekanizması harekete geçmiştir. Makrofajlar interlökin sentezleyip ortama salmışlardır. İnterlökin 1 tüberküloz immünitesinde belirleyici olan T lenfositlerinin aktivasyonunda rol oynamaktadır. CD4 T lenfositlerinin rol oynadığı hücrel immünite, makrofaj aktivasyonunu sağlar. T lenfositlerinin iki alt tipi vardır: CD4 ve CD8. Bu ikisi de tüberküloz immünitesinde rol oynar. CD8 T lenfositler gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, basil yüklü aktive olmamış makrofajların yıkımından ve kazeöz nekroz oluşumundan sorumludurlar. T lenfositleri tüberküloz basilinin antijeni ile karşılaştığından itibaren interlökin 2 salgılayarak CD4 hücrelerinin çoğalmasını sağlar. CD4 T hücrelerinin iki alt tipi bulunmaktadır. CD4+ Th1, hücrel, yani tüberküloza karşı asıl etkili olan immünitede rol oynar. CD4 Th1 hücreleri interferon γ salgılar, bu da makrofajları aktif hale getirir. Aktive makrofaj ve lenfositlerden salınan tumor necrosis factor α , IL-6, IL-8, IL-12 gibi sitokinler, hücrel immün yanıtı sağlar. Makrofajlar tarafından salınan IL-12, immün yanıtta rol oynayan en önemli sitokindir. CD4 lenfositlerden IFN- γ yapımını stimüle eder. Burada bahsedilen süreç sonucunda, yukarıda sözü edilen tüberkül veya granülom olarak adlandırılan yapı oluşur. Tüberkülün ortasında gelişen kazeifikasyon nekrozu, tüberkülozun patognomonik bulgusudur (Resim 2).



Resim 2. Tüberküloz immünopatogenezi (31).

Buraya kadar bahsedilen süreç, basilin normerjik bir organizmaya girişinden 3 – 8 haftaya kadar olan kısımda gerçekleşir. Bu süreç sonunda hücrel immünite ve geç aşırı duyarlılık gelişmiştir (32). Bu aşamada en önemli özellik, daha önce negatif olan PPD testinin pozitifleşmesidir. Klinik olarak hafif ateş, öksürük, halsizlik gibi non spesifik bulgular görülebilir. Radyolojik olarak hiler veya paratrakeal lenf nodu saptanması uyarıcı olmalıdır.

Primer enfeksiyonun bu evrelerinde basiller kan yoluyla başta akciğerlerin apeksi olmak üzere vücudun oksijenden zengin bölgelerine yerleşirler. Bu bölgelere yerleşen basiller dormant yani uykudadırlar. Ölmezler, ancak hastalık da yapmadan yaşamlarına devam ederler. İleride oluşabilecek postprimer tüberkülozun endojen kaynağı haline gelebilirler. Bunun dışında böbrek korteksleri, kemik epifizleri, epididim, overler gibi bölgelere de yerleşebilirler. Bunlar da ileride oluşabilecek ekstrapulmoner veya hematojen tüberküloza yol açabilirler.

Primer tüberküloz enfeksiyonu, olguların %90-95'inde kontrol altına alınır ve sessiz seyreder (33, 34). Ancak %5-10'unda Primer tüberküloz hastalığına dönüşür. Bunun klinik bulguları ateş, öksürük, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik gibi bulgulardır. Bunun yanında hipersensitivite sonucu başka bulgular da gelişebilir; eritema nodozum, fliktenli keratokonjonktivit ve Pons tipi romatizma gibi. Ayrıca lenf noduna baskı yaptığından wheezing ile de hasta başvurabilir.

Primer tüberküloz hastalığının radyolojik teşhisinde hiler, paratrakeal lenfadenopati çok önemlidir. Akciğer grafisi normal olan olguların toraks tomografisi ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Akciğer grafisi normal olan olguların %50'sinde mediastinal lenfadenopati saptanmıştır. Primer tüberkülozda balgamda veya mide suyunda basil bulma olasılığı %20'den azdır. Ancak PCR yöntemi ile tanı koyma olasılığı primer enfeksiyonda %39, hastalıkta %83'dür (35).

Primer tüberkülozun komplikasyonları arasında en sık rastlanılan lenfadenopatilerin bronşa bası yapması veya fistülize olması sonucu gelişen atelettazi, epitüberküloz gibi bronş komponentleridir. Primer tüberkülozun en korkulan formu ise miliyer tüberküloz, tüberküloz menenjitidir. Bir diğer ihtimal de primer odağın kazeifikasyon nekrozu ile kaviteleşmesi ve progresif primer tüberküloz ortaya çıkmasıdır.

Primer tüberküloz sonrası ortaya çıkan en önemli formlardan biri de plörezidir. Bunun gelişmesi için basilin veya protein komponentinin plevraya ulaşarak tüberkülin allerjisi oluşturması şarttır. Erken çocukluk çağlarında %14 oranında gelişirken, 14 – 30 yaşları arasında %70 oranında plörezi görülebilmektedir (33).

Primer tüberküloza, en çok 5 – 7 yaşlarında rastlandığı için çocukluk tipi tüberküloz da denmektedir.

2.7.2. Postprimer Tüberküloz

Primer enfeksiyon esnasında lenfohematojen yolla akciğerlerin apeksine yerleşen ve dormant şeklinde düşük metabolizma ile yaşamını sürdüren basillerin yıllar sonra yeniden reaktive olmasıyla oluşan tüberküloz şeklidir. Akciğerde olursa akciğer tüberkülozu veya reaktivasyon tüberkülozu; diğer organlarda olursa ekstrapulmoner tüberküloz tipleri ortaya çıkar.

Postprimer tüberkülozun patognomonik özelliği, likefaksiyon ve kavite oluşumudur. Bu esnada lenfohematojen yayılım pek olmaz; daha çok bronş yoluyla akciğerin diğer alanlarına yayılma gerçekleşir.

Akciğer tüberkülozu, akciğer grafisinde genellikle akciğerin apeks bölgesine denk gelen, klavikulanın alt veya üstünde, hava sıvı seviyesi olmayan ince cidarlı bir kavite şeklinde görülür. Daha sonra bronkojen yayılım olur ve kronik akciğer tüberkülozu ortaya çıkar.

Reaktivasyon, genellikle tek taraflıdır. Ancak her iki akciğer üst loblarında aynı anda da görülebilir. Daha çok sağ üst lobda görülür. Dinlemekle akciğerler normal olabilir. Radyolojik olarak akciğer tüberkülozundan şüphelenilen olgularda mutlaka ARB bakılmalıdır. Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı basilin görülmesi veya üretilmesi ile konur.

Akciğer tüberkülozunun tanısında PPD belirleyici değildir. Aktif akciğer tüberkülozlu olguların %20'sinde PPD negatif bulunabilir. Keza milyer TB, menenjit TB gibi formlarda PPD negatif bulunabilir.

Patogeneizde BCG'nin yeri şöyle izah edilmektedir; BCG aşısı yapıldığında kişide tüberkülin immünitesi oluşmaktadır. Böylece basille karşılaşan makrofajlar basili daha kolay fagosite ederler ve sınırlarlar. BCG aşısı yapılsa bile primer

tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı oluşabilir. Ancak hematojen yayılım sonucu gerçekleşen miliyer TB ve TB menenjitin ortaya çıkması ve bu tablolara bağlı ölüm oranları azalmaktadır. BCG, postprimer tüberkülozun ortaya çıkmasına engel olmamaktadır. Özellikle eksojen reenfeksiyonda koruyuculuğu saptanmamıştır.

Sütlerin pastörize edilmesi ile gastrointestinal sistem tüberkülozuna ve servikal lenfadenite yol açan m. bovis enfeksiyonları oldukça azalmıştır.

Tüberkülozda bulaştırıcı olarak kabul edilen kişiler, yayma pozitif olgulardır. Yayma negatif olgular, epidemiyolojik olarak anlamsız kabul edilirler. Bu nedenle tedavi ile direkt basili negatif saptanan kişiler, yatmalarını gerektirecek başka herhangi bir durum yoksa taburcu edilebilirler.

2.8. Tüberkülozun Klinik Formları

Tüberküloz, çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Aseptomatik, ayakta başvuran vakalardan mortal olabilecek kadar geniş klinik spektruma sahiptir. Yine pek çok organı tutabildiğinden, tüberküloz vakaları birbirinden çok farklı şikayetlerle hastaneye başvururlar.

Çocukluk çağındaki tüberkülozda görülen klinik bulgular genellikle öksürük, ateş, hırıltı, iştahsızlık, kilo kaybı, terleme gibi çoğu zaman non spesifik bulgulardır. Klinik tablo genellikle çok gürültülü değildir, yavaş ilerler. Ekstrapulmoner tüberkülozda ise tutulan organa göre şikayetler gelişir (36).

Çocukluk çağı tüberkülozları intratorakal ve ekstratorakal olarak iki ana başlık altında incelenebilir.

2.8.1. İntratorakal Tüberküloz Formları

2.8.1.1. Primer Akciğer (Pulmoner) Tüberkülozu

Bu dönemin genellikle klinik olarak çok anlamlı bulgusu yoktur. İlerleyen dönemlerde hastalığın bulguları başlarsa da genellikle non spesifiktir. Çoğunlukla bu dönemde tanı konması, daha önce negatif olan PPD'nin pozitifleşmesi ile olur. Bu aşamada yakalanan bir çocuğa hastalığı bulaştıran yetişkinin saptanması için aile taraması yapılmalıdır.

Küçük çocuklarda ve adölesanlarda bulgular daha belirgin olurken okul çağındaki çocuklar hastalığı genellikle daha sessiz geçirirler (12). En sık görülen

bulgu ateştir, sıklıkla subfebril olup nadiren 39-40°C'ye varır. 2-3 haftaya kadar ateş sürebilir. Bunun dışında halsizlik, iştahsızlık, tartı alımında duraksama ve kilo kaybı gibi bulgular görülebilir. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, ishal de tabloya eklenebilir (37).

İnfantlarda en sık görülen semptomlar, non prodüktif öksürük ve dispnedir. Daha nadir olarak ateş, gece terlemesi, iştahsızlık gibi bulgular da görülebilir. Tartı alımında duraksama, kilo kaybı ile başvuran infantlar da vardır (12).

Akciğer muayenesi genellikle doğaldır, ancak bazen lenf nodlarının basısına bağlı gelişen bulgular saptanabilir (37).

Radyolojik olarak çoğunlukla akciğer grafisinde büyümüş lenf nodları vardır, parankimal lezyonlar pek saptanmaz. Lenf bezlerine ait görünüm, göğüsteki lenfatik drenajın daha çok soldan sağa olması nedeniyle akciğerin sağ üst paratrakeal alanda saptanır. Bu dönemde görece önemsiz olan başlangıç odağına göre, göreceli olarak büyük ölçülerde ve önemde adenit vardır. Gelişen bulguların çoğu lenf bezleri ile ilişkilidir. Büyüme neticesinde yaptıkları bası sonucu atelektazi, veya segmental hiperareasyon geliştirebilir. Özellikle bronş çapları zaten küçük olan 2 yaşından küçük çocuklarda, hiler lenfadenopatilerin bronşa bası yapması ve içeriğinin kazeöz materyalle dolması neticesinde kollaps – konsolidasyon tablosu gelişebilir. Bazen bu durumlarda bronşa boşalan kazeöz materyalin fazla olmasından dolayı çocuk asfikside kalarak aniden kaybedilebilir. Fizik muayene ile radyolojik bulgular her zaman korele değildir. Bazen fizik bulgular çok az olmakla birlikte akciğer grafisinde geniş gölge saptanabilir.

Büyümüş lenf bezleri, bası yaptığı yere göre farklı semptomlara sebep olabilir. Örneğin paratrakeal bölgeye bası yaparak stridor ve bitonal (çatallı) öksürüğe neden olabilir. Subkarinal bezlere bası ile yutma güçlüğüne neden olabilir (37).

2.8.1.2. Progresif Akciğer Tüberkülozu

Primer akciğer tüberkülozunun ağır bir komplikasyonudur. Primer odak hızla genişler ve yaygın kazeifikasyon nekrozu oluşur. Bu nekroz odağında bol miktarda basil bulunur. Bu yüzden böyle hastalar çocuk dahi olsalar çevre için bulaştırıcı kabul edilirler. Enfeksiyon primer odaktan diğer akciğer alanlarına yayılabilir ve çeşitli

komplikasyonlara yol açabilir. Bronkoplevral fistül, pnömotoraks, kazeöz pnömotraks gelişebilir. Diğer nadir bir komplikasyon da büyümüş lenf nodunun subklavien vene bası yapması sonucu el ve kolda ödem gelişmesidir. Yine lenf bezinin bölgesel arterlere boşalması gelişebilecek diğer komplikasyonlar arasındadır (37).

Progresif akciğer tüberkülozunun klinik tablosu oldukça ağırdır. Yüksek ateş, orta veya ağır öksürük, balgam, iştahsızlık, halsizlik, dispne, takipne izlenebilecek bulgular arasındadır. Muayenede raller işitilebileceği gibi solunum seslerinde azalma, kaviter lezyonun olduğu yerde matite de alınabilir (12, 38).

2.8.1.3. Kronik (Reaktivasyon) Akciğer Tüberkülozu

Erişkin tüberkülozu olarak da bilinir, çocuklarda nadiren görülür. Genellikle yıllar önce inhale edilmiş ve kişinin immün sistemi tarafından bastırılmış olan basilin endojen reaktivasyon ile tekrar aktive olması ile oluşur (12). Bunun yanında prevlansı yüksek olan bölgelerde eksojen reaktivasyon yoluyla da gelişebilir.

Klinik olarak nedeni açıklanamayan ateş, öksürük, göğüs ağrısı, balgam, hemoptizi, halsizlik, kilo kaybı, terleme ile kendini gösterebilir. Tanısı PPD, akciğer grafisi, toraks tomografisi, balgam, açlık mide suyu veya bronkoalveoler lavaj sıvısında basilin görülmesi veya üretilmesi ile konur. Direkt bakıda ARB görülmesi veya kültürde üretilmesi altın standarttır. Radyolojik olarak daha çok üst bölgeleri tutan bir infiltrasyon ve kavite oluşumu gözlenebilir (37).

2.8.1.4. Plevra Tüberkülozu

Plevranın altındaki basillerin plevraya yayılmasıyla gerçekleşir. İlk enfeksiyondan 3-6 ay sonra görülür. Ateş, göğüs ağrısı, öksürük, solunum sıkıntısı izlenir. Hastanın genel durumu diğer akut bakteriyel enfeksiyonlara göre daha iyidir ve verdiği anamnez daha uzun sürelidir. Plevral efüzyona yol açabilir, bu durumda fizik muayenede oskültasyonda solunum sesleri azalmış ve perküsyonda matite alınır. Tek taraflı ise bir tarafta sinüs kapalı, mediasten karşı tarafa itilmiş olarak saptanır. Plevral efüzyon genellikle tek taraflı izlenir, ancak %5 oranında çift taraflı da gözükülebilir. 2 yaşından önce nadir görünür, genellikle 5 yaşından sonra izlenir. Erkeklerde daha sık izlenir ve segmental lezyona eşlik etmez. Torasentez, tanısız

işlemlerin esasını oluşturur. Torasentezde seröfibrinöz (saman renginde), eksüda niteliğinde, glikozu düşük, proteini yüksek ve lenfosit içeren sıvı izlenir. Tüberküloz basili az miktarda olduğundan direk bakıda genellikle izlenmez. Plevral sıvı kültürlerinde pozitiflik oranı %30'un altındadır. Plevradan yapılan "punch" biyopsi, tanısal anlamda oldukça yararlıdır. Tedaviye en çabuk yanıt veren formdur (37).

2.8.1.5. Miliyer Tüberküloz

Dissemine tüberkülozun en sık rastlanan formudur, hem akciğer hem akciğer dışı tutulum söz konusudur. Bol miktarda basilin herhangi bir nedenle hematojen yolla yayılmasıyla gerçekleşir. Primer enfeksiyondan 2 – 6 ay sonra görülür. Daha çok 0-4 yaş arası çocuklarda, immün sistemi baskılanmış olanlarda görülür. Çocuklarda kazeöz odağın komşu kan damarlarına açılması veya damar duvarındaki tüberkülün kazeifiye olarak dolaşıma bol miktarda basil vermesi ile gerçekleşirken; yetişkinlerde eski bir tüberküloz lezyonunun yeniden alevlenmesi ve kan damarlarında erozyon oluşumu veya tüberküloz lezyonu içeren bir organda yapılan cerrahi işlemde sonra gerçekleşir. Bu esnada pek çok odağa yayılım gerçekleşerek TB menenjit ve diğer organ tutulumları olabilir (39).

Klinik olarak akut başlangıç olabilmesine karşın sıklıkla başlangıç sinsidir. Genellikle organizmaların yayılımı esnasında gelişen ateş ataklarına eşlik eden uzun bir süreç söz konusudur. İlk belirtiler halsizlik, iştahsızlık, hafif ateştir. Birkaç hafta içerisinde olguların yaklaşık yarısında generalize lenfadenopati ve hepatosplenomegali, yüzeysel ve derin nodlarda lenfadenit veya deride aniden ortaya çıkan papülo-nekrotik tüberkülidler gelişebilir (37). Birkaç hafta sonra akciğer tüberküllerle dolar. Öksürük, dispne, wheezing gelişir, fizik muayenede raller duyulur. Alveolar blokaj gelişirse dispne ve wheezing artar, siyanoz da gelişebilir. Vakaların %75'inde göz dibinde miliyer tüberküloza spesifik bir bulgu olan koroid tüberküller gelişir (12).

Akciğer grafisi başlangıçta normal olabilir ancak sıklıkla "kar yağdı manzarası" denilen retikonodüler patern izlenir. Diğer grafi bulguları geniş infiltrasyon, interstisyel infiltrasyon, plevral efüzyondur. Bu kadar ağır bir tabloya rağmen vakaların yaklaşık yarısında PPD'nin negatif olduğu unutulmamalıdır. Balgam yaymasında ARB saptanması nadirdir, %80 olguda negatiftir.

Tanı için grafide miliyer görünüm ve diğer organların tutulumu yardımcıdır. Transbronşiyal biyopsi veya bronkoalveolar lavaj sıvı incelemesi tanıda yardımcı olabilir. Karaciğer ve kemik iliği biyopsisi yapılırsa granülomlar izlenebilir.

2.8.1.6. Perikard Tüberkülozu

Çocuklarda tüberkülozun tedavi edilmemiş olgularında %0.4 gibi nadir bir oranda izlenir. Basilin perikarda yayılımı ya kazeöz subkarinal lenf nodlarından direk invazyonla veya lenfatik drenaj yoluyla gerçekleşir. Perikardın viseral ve pariyetal yapraklan arasında hemorajik sıvı toplanması ve granülasyon dokusu oluşumu ile sonlanır. Perikardda seröfibrinöz (ekokardiyografi ile hasta ayakta dururken ipe dizilmiş boncuk görünümü) veya serohemorajik vasıfta sıvı toplanır. Hafif ateş, halsizlik, iştahsızlık görülebilir (12). Fizik muayenede perikard frotmanı saptanabilir. Perikardiyal sıvı fazla ise kalp sesleri derinden gelir, taşikardi ve nabız aralığında azalma da izlenebilir. Yoğun fibrozis gelişirse konstrüktif perikardit izlenebilir.

Tanıda rutin tüberküloz testlerinin yanı sıra ekokardiyografi, perikard ponksiyonu yardımcı olur. Gerekirse perikard biyopsisi yapılabilir (37).

2.8.2. Ekstratorakal Tüberküloz Formları

2.8.2.1. Lenf Bezi Tüberkülozu (Tüberküloz Lenfadenit)

Çocuklardaki ekstratorakal tüberkülozun en sık görülen formu, yüzeysel lenf nodları tüberkülozudur. Eskiden daha çok *M. bovis* içeren pastörize edilmemiş süt ürünlerinin içilmesine bağlı gelişirdi; günümüzde ise primer tüberkülozun hematojen yayılımı veya tonsil ve adenoidlerden lokal yayılım ile olmaktadır. *M. tuberculosis* ile başlayan enfeksiyondan 6-9 ay sonra görülür.

Klinik olarak bir veya birden fazla lenf nodunda ağrısız, orta sertlikte şişlik görülür. Genellikle ön ve arka servikal zincir ve supraklavikuler lenf nofları tutulur. Servikal tutulum “scrofula” olarak adlandırılır.

Olguların çoğunda PPD pozitifdir. Balgam incelemesi, TB kültürü negatiftir. Tanı genellikle lenf bezinin patolojik incelemesinde kazeifiye granülomatöz dokunun saptanmasıyla konulmaktadır (40-42).

2.8.2.2. Batın Tüberkülozu

M. bovis'in sütle bulaşmasıyla meydana gelir. Sütlerin pastörize edilmesinden dolayı sıklığı çok azalmıştır. Submandibuler veya servikal lenfadenopatilere sebep olabilir.

Tonsiller TB'de ağrısız şişlik olarak başlar, sonrasında ülserleşebilir veya sarı bir nodül bırakabilir ve lenfadenopatiler gelişir.

Özefagus TB çocukluk çağında nadir görülür. Büyümüş mediastinal lenf bezlerine bağlı gelişen disfajinin nadir sebepleri arasındadır (43).

TB basili bağırsak duvarını penetre ettikten sonra Peyer plakları veya apendikse yerleşir. Mezenter lenfadenit yaparak lokal ülserlere yol açabildiği gibi peritonit de yapabilir. (44) Genelde semptom vermez, başka sebepten dolayı çekilen grafide kalsifikasyon saptanması veya batın ameliyatları esnasında saptanır.

Dalak lenfohematojen yayılım sırasında etkilenebilir. Nadiren kazeifikasyon ve sonrasında kalsifikasyon görülebilir (45). Retiküloendotelial sisteminde karaciğer çoğu zaman etkilenir, miliyer ve konjenital TB dışında genelde karaciğer bulguları semptom vermez. Miliyer TB'de hepatomegali saptanırken konjenital TB'de hem hepatomegali hem de splenomegali saptanabilir (46).

TB peritonit genç erkeklerde görülür, küçük çocuklarda görülmesi nadirdir. Periton diyalizi görülme sıklığını artırır. Bunun dışında primer intestinal odaktan, mezenterik lenfadenit veya salpenjite bağlı da gelişebilir (47). Başlangıçta hafif karın ağrısı ve duyarlılık vardır. Asit ve hafif bir ateş sıklıktır. Palpasyonda büyümüş lenf nodları palpe edilebilir, karın karakteristik olarak hamur gibidir. Ayırıcı tanıda en çok maligniteler unutulmamalıdır. (48). Aspirasyon sıvısının glukoz oranının kan glukozuna oranı TB'ye bağlı asiti diğer nedenlerden ayırabilir (49). PPD genellikle pozitifdir.

2.8.2.3. Renal Tüberküloz

Miliyer tüberkülozlu pek çok vakada ve akciğer tüberkülozu olan vakaların bazılarında idrarda tüberküloz basili saptansa da renal tüberküloz çocuklarda nadirdir. Genellikle primer enfeksiyondan 4-5 yıl sonra görülür. Nedeni açıklanamayan piyüri ve hematürilerde akılda bulundurulmalıdır.

Hematojen yayılım ile glomerüllere tüberküller dolarak kazeifiye, akıcı lezyonlara yol açar, oradan da tübüllere akış olur. Nadiren kapsüllü, kazeöz bir kitle gelişerek kalsifiye olabilir veya renal piramid ile korteks arasındaki zondan böbrek pelvisine açılıp kaviter lezyona yol açabilir. Enfeksiyon genellikle bilateraldir ancak unilateral de olabilir. Mesaneye de yayılım gösterebilir.

Hastanın şikayetleri genelde siliktir, geç dönemlere kadar hastalığın özgün bulguları gelişmez. Karın ağrısı, dizüri, hematüri ile başvurur.

Tanıda PPD çoğu vakada pozitifdir. Uygun şekilde alınırsa idrarda ARB gösterilebilir, kültürde üretilir. Bu çocukların idrarları yüksek oranda bulaştırıcı olmasından, idrarları steril olana kadar izole edilmelidirler (12, 37).

2.8.2.4. Deri Tüberkülozu

Deri tüberkülozu genellikle basillerin hematojen yolla yayılmasıyla gelişir. Bunun dışında primer odak deri de olabilir. Basiller ayak tabanındaki lezyonlar veya sinek ısırığı gibi travmatize alanlardan inoküle olabilir. İnisyel deri lezyonu çoğunlukla etrafında inflamasyon olmadan yavaş gelişen ülserlere dönüşen küçük, ağrısız nodüllerdir. Etrafında küçük satellit lezyonlar da görülür. Başlangıçtan 3-8 hafta sonra bölgesel lenf nodlarında ağrısız bir şişme görülür, bunlar deriye fistülize olursa scrofuloderma denen tablo gelişir.

Deri tüberkülozu olan olguların %10'unda aşırı duyarlılık sonucu eritema nodozum denilen tablo gelişir. Genellikle genç kızlarda izlenen bu tabloda genellikle tibialar üzerinde, bunun dışında bazen uylukta, el bileklerinde, ön kolda yerleşen büyük, derin ve ağrılı, endüre nodüllerle beraber ateş ve sistemik toksisite bulguları gözlenir. Nodüller pembe renkten giderek mor renge dönerler. Tüberkülozlu çocuklarda eritema nodozumun altında yatan kesin neden aşırı duyarlılık olduğundan bu hastalara PPD uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır. Eritema nodozum tedavi edilmezse 12 ay içinde iyileşir. Ancak bazen "lupus vulgaris" denilen, yüzde izlenen kronik, ilerleyici bir forma da dönüşebilirler (12, 37).

2.8.2.5. Kemik-Eklem Tüberkülozu

Primer enfeksiyon sırasında basillerin lenfohematojen yolla yayılması sonucu veya kazeöz bölgesel lenf nodlarından doğrudan yayılma yoluyla gerçekleşir.

Enfeksiyondan sonra hastalığın ortaya çıkmasına kadar geçen süre değişkendir. Örneğin daktilitiste bu süre 1 ay gibi kısa bir süre iken kalça tüberkülozunda ise birkaç yıl sürebilir.

Enfeksiyon metafizden başlar, epifize yayılır ve yumuşak dokuda abse oluşturur, genellikle eklemi de içine alır. En sık tutulan kemikler vertebralardır. Bunların tutulumuna Pott hastalığı denir. Vertebraların destrüksiyonu ön yüzlerinde çökmeye ve kifoza neden olur (Gibbus). Çocuklarda izlenen başlıca semptomlar düşük derecede ateş, irritabilite, postür bozukluğu, özellikle geceleri artan rahatsızlık, belirgin hassasiyet olmadan sırt ağrısı, basıya bağlı gelişen semptomlardır. En sık eklem tutulumu monoartrit şeklinde olur, kalça eklemine tutulumudur (37).

İskelet sistemi tüberkülozu, *M.tuberculosis* ile enfekte olduğu bilinen ve kemik eklem bulguları izlenen çocuklarda, nedeni açıklanamayan kemik ve eklem lezyonlarında akılda tutulmalıdır.

Kemik eklem tüberkülozlu hastaların %90'ında PPD pozitifdir. BT ve MR tanıya yardımcı tetkikler olmakla birlikte bunlarda tüberküloz için karakteristik lezyon izlenmez. Eklem sıvılarında veya kemik biyopsilerinde basil üretilebilir. Sinovyal biyopsilerde granülomlar izlenir.

Tedavide çoğu vakada primer kemoterapi yeterli olmaktadır. Omurga stabilizasyonu gereken vakalar gibi seçilmiş vakalarda cerrahi gerekebilir.

2.8.2.6. Tüberküloz Menenjit

Tüberküloz basilinin genellikle lenfohematojen yolla, nadiren de komşuluk yoluyla santral sinir sistemine ulaşmasıyla gerçekleşir. Sıklıkla beyin veya meninkslerde yerleşmiş olan küçük kazeifiye bir odakta kaynaklanır. Tüberkülozun en korkulan formu olup çocuklarda tedavi edilmemiş olguların %0,3-4 kadarını oluşturur. En sık 6 ay 4 yaş arasındaki çocuklarda görülür (50).

Santral sinir sistemine ulaşan tüberküloz basilleri metastatik odaklar şeklinde yerleşerek kazeifiye olurlar. Basiller giderek çoğalır ve lezyonlar genişler. Kazeöz odak enkapsüle olursa "tüberkülom" gelişir. Bunlar tek veya birden fazla sayıda olabilir. Beyin tümörü gibi bulgu verebilirler. Bazen de asemptomatik olurlar (51).

Beyin veya meninkslerde yerleşmiş olan kazeöz odak, basili direk olarak subaraknoid aralığa salar. Bu da meningeal arter ve venlerin duvarını infiltre eden

klan, jelatinöz yapıda eksudaya neden olur. Eksudanın beyin bazal kısmında toplanması, sıklıkla 3., 6., 7. Sinir ve optik kiazmanın tutulumunu açıklar. Kalın eksuda ve yapışıklıklar nedeniyle BOS akımı bozulur ve bu durum hidrosefaliye yol açabilir (12, 37).

TB menenjitin belirti ve bulguları genellikle yavaş bir seyirle ortaya çıkar ancak bazen özellikle süt çocukları ve küçük çocuklarda hızlı da gelişebilir. Sıklıkla hastalığın üç dönemi olduğu kabul edilir. Birinci aşamada ateş, baş ağrısı, huysuzluk, irritabilite, uyku hali, halsizlik gibi nonspesifik bulgular vardır. Nörolojik belirtiler henüz ortaya çıkmamıştır ancak infantın gelişimsel basamaklarında duraklama veya gerileme görülebilir. Genellikle 1-2 hafta sürer. İkinci dönem; aniden başlar ve letarji, kusma, ense sertliği, pozitif Kernig ve Brudzinski bulguları, nöbetler, hipertoni, kusma, kranial sinir tutulumu veya diğer fokal nörolojik bulgulara neden olur. Bazı çocuklarda bu dönemde ensefalon tutulumuna bağlı konuşma bozukluğu, anormal hareketler, oryantasyon güçlüğü gibi bulgular ön plandadır. Üçüncü aşama ölüm veya ağır nörolojik sekellerle neticelenen aşamadır. Göze çarpan bulguları koma, hemipleji veya parapleji, hipotansiyon, dekortike veya deserebre postür, yaşam bulgularında değişikliklerdir. Papil ödemi sadece hastalığın klinik olarak geç döneminde belirtilmiştir. Hastalığın seyrinde uygunsuz ADH salınımına bağlı hiponatremi ve volüm yüklenmesi gelişebilir (12, 37, 52).

Tüberküloz menenjitli hastaların yalnızca %50'sinde PPD pozitif olarak saptanır. Tanıda BOS incelemesi oldukça önemlidir. BOS genellikle berraktır fakat basıncı yüksektir. Her mm³ için 50-500 beyaz küre içerir. Erken dönemde PMNL hakimiyeti varken iken, daha sonra lenfosit hakimiyeti olur. Hastalığın erken döneminde bakılan BOS glikoz düzeyi normalin alt sınırında olabilirken, üçüncü döneminde bakılırsa düşük saptanır. BOS'un protein içeriği hastalığın başlarında normal olabilir fakat giderek çok yüksek konsantrasyonlara ulaşır. BOS'ta ARB saptanması ancak vakaların %50'sinde mümkün olmaktadır. TB PCR tanıda faydalı olabilir ancak negatif olması hastalığı ekarte ettirmez. ADA düzeyinin pozitif olmasının sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi düşüktür. Menenjit bulguları olan, BOS glikozu düşük, proteini yüksek saptanan, lenfositik pleositoz saptanan hastalarda, başka yerlerde tüberküloz bulgusu da varsa tüberküloz için ampirik tedavi başlanmalıdır. Beyin BT veya MR bulguları başlangıçta normal olabilmesine rağmen

hastalığın ilerleyen dönemlerinde baziller tutulum ve komünikan hidrosefali ile birlikte serebral ödem veya fokal iskemi en sık gözlenen bulgulardır. Tüberkülomlar da görülebilir (52).

Prognozu etkileyen en önemli faktör, tedaviye hangi aşamada başlandığıdır. Birinci aşamada tedavi başlanmışsa yanıt çok iyidir ve sekel gelişimi neredeyse hiç yoktur. Ancak tedaviye üçüncü aşamada başlanmışsa ölüm veya körlük, sağırılık, mental retardasyon, parapleji, diyabetes insipitus, hidrosefali gibi komplikasyonların gelişimi sıktır (53).

2.8.2.7. Genitoüriner Sistem Tüberkülozu

Puberte öncesi kızlarda ve erkeklerde nadir görülür. Seks yoluyla bulaştığı ileri sürülmüşse de ispat edilememiştir. Lenfohematojen yol ile yayılım söz konusudur. Olguların %40-75'inde beraberinde akciğer bulguları vardır. Lokal semptomlar ön plandadır, sistemik şikayetler nadirdir. Sık görülen semptomlar arasında dizüri, hematüri, sık idrara çıkma ve yan ağrısı vardır. Bununla beraber tutulum yerine göre semptomlar değişebilir. Kadınlarda başlangıç yakınmaları pelvik ağrı, menstrüel düzensizlik, infertilite olabilir. Sıklıkla fallop tüpleri tutulurken bunu endometrium, overler ve serviks izler. Kadınlarda kronik genital sistem tüberkülozu infertilite nedenidir. Erkeklerde tek taraflı, nodüler, ağrısız veya hafif ağrılı skrotal kitle genitel tutulumun en sık görülen şekli iken prostatit, orşit, epididimit yakınmaları da olabilir. Glans penisin tutulumu çok nadirdir.

Genitoüriner sistem tüberkülozlu hastaların %90'ında idrar analizi normaldir. Esas bulgu piyüri ve hematüridir. Steril piyürilerin ayırıcı tanısında tüberküloz akılda tutulmalıdır. Sıklıkla negatif olsa da üç gün üst üste sabah ilk idrarda bakılması idrarda ARB saptanma olasılığını arttırır (40, 54-56).

2.8.2.8. Göz ve Kulak Tüberkülozu

Çocuklarda göz tüberkülozu oldukça nadirdir. Sıklıkla konjunktiva ve kornea tutulur. Tek taraflı kızarıklık ve göz yaşarmasına preaurikular, sub mandibular ve servikal lenf nodlarında büyüme eşlik edebilir.

Kulak tüberkülozu primer odaktan orta kulağa metastataz şeklinde görülebilir. Ağrısız kulak akıntısı izlenmesi sıktır. Enterik organizmalar kontaminasyon sonucu

akıntı pis kokulu hale gelebilir. Bu hastalık hemen her zaman tek taraflıdır. Büyük çocuklar kulak çınlamasından yakınabilirler. Kulak zarı genellikle yaygın şekilde hasarlanmıştır. Karakteristik olarak merkezde büyük bir perforasyon veya birkaç küçük perforasyon görülür. Tanısı güçtür. Akıntıdan bakılan yayma ve kültürler sıklıkla negatiftir. Ayrıca tutulan dokular histolojik olarak sıklıkla granülom formasyonu göstermez, akut ve kronik iltihabı gösterir (53).

2.8.2.9. Konjenital Tüberküloz

Umblikal ven yoluyla veya doğum esnasında infekte amniyon sıvısının yutulması veya bulaşması ile anneden bebeğe bulaşır. Çok nadir görülen bir tablodur. Primer lezyon karaciğerdedir ve porta hepatisin çevresindeki lenf bezleri şişer. Genellikle akciğer ve mezenter lenf bezleri enfeksiyona katılmazlar.

Hastalık belirtileri genellikle doğumun 2-3. Haftasında ortaya çıkar. Ateş, solunum sıkıntısı, huzursuzluk, emme güçlüğü, hepatosplenomegali, karında şişlik, deri lezyonları sık görülen bulgular arasındadır. Erken dönemde akciğer grafisi normal olsa da ilerleyen dönemlerde %50 vakada miliyer görünüm saptanır (37, 51).

2.9. Tanı

Çocuklarda tüberküloz tanısı gerek semptom ve bulguların daha az spesifik olması gerekse de tetkiklerin yapılmasında teknik olarak karşılaşılan zorluklar nedeniyle erişkine göre daha zordur. En uygun test, balgamda asit-fast boyama ile basilin gösterilmesidir. Pek çok tanı yöntemine rağmen halen tanılarının çoğu enfekte erişkin ile temas öyküsü, klinik bulgu ve yakınlıklar ve pozitif PPD ile konmaktadır. Özellikle temas öyküsü, çocuktaki enfeksiyon veya hastalıkla ilgili güçlü şekilde koreledir (57).

2.9.1. Tüberkülin Deri Testi (TDT)

Tüberkülin deri testi, *M. Tuberculosis* enfeksiyonunun belirlenmesinde ve epidemiyolojik araştırmalarda eskiden beri kullanılan bir testtir. Tüberkülin deri testi mikroorganizmanın bazı antijenik bileşenlerine karşı oluşan gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonudur. 1891'de Robert Koch sıvı kültür örneklerinde kültür filtratının ısı ile inaktivasyonu yoluyla tüberkülin adı verilen *M.Tuberculosis*

komponentini elde etti. Elde ettiği tüberkülini infekte bireylerde cilt içine uyguladığında reaksiyon geliştiğini gözlemledi. Daha sonra 1930'lu yıllarda tüberkülinin amonyum sülfat ile çöktürülmesiyle aktif protein fraksiyonu olan saflaştırılmış protein derivesi (*tuberculin purified protein derivative-PPD*) üretildi. Tüberküloza ait anamnez, klinik ve/veya radyolojik bulgular varsa PPD hastalığa yaklaşım konusunda yardımcı olur.

Tüberkülin deri testinin uygulanmasında kullanılan standart test metodu Mantoux yöntemidir. Mantoux deri testinde ön kolun iç yüzeyine intradermal olarak 0.1 mL PPD solüsyonu uygulanır. Daha önceden duyarlanmış olan T lenfositleri injeksiyon yerinde lenfokin salınımına neden olur. Bu lenfokin salınımı lokal vazodilatasyon, endürasyon, ödem, fibrin depolanması ve diğer inflamatuvar hücrelerin bölgeye göç etmesine yol açar. Antijenin enjekte edilmesinden en az 24 saat sonra ciltte endürasyon, vezikülasyon ile karakterize reaksiyon izlenir. Tipik olarak tüberküline karşı yanıt 5-6 saat içinde başlar ve maksimum yanıt (endürasyon) 48-72 saat içinde ortaya çıkar ve günler içinde giderek azalır. Uygulamanın doğru olduğunun göstergesi, test uygulanırken deride yuvarlak, keskin sınırlı, soluk 6-10 mm çapında mercimek büyüklüğünde bir kabarıklık oluşmasıdır. Test doğru olarak uygulanmamış ise ilk yerden birkaç cm uzağa tekrar uygulanmalıdır (12).

PPD'nin kullanımını kısıtlayan durumlar mevcuttur; cilt reaksiyonunun değerlendirilmesinin subjektif olması, tekraralarda farklı sonuçlar çıkması, ürünün bozulması bunlardan bir kaçıdır. PPD latent tüberküloz enfeksiyonları için tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bunlara tanı konulmasının amacı, reaktivasyon için yüksek riskli olan ve tedaviden fayda görebilecek olguların saptanması ve gerekli tedavilerin başlanmasıdır.

Tüberküloz hastalığı vakaların %80'inde latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde olmaktadır. PPD'nin sensitivitesi yüksek olmasına karşın reaktivasyon olasılığını belirlemede spesifitesi oldukça düşüktür, çünkü latent enfeksiyon ile aktif hastalığı ayırt edemez. Ayrıca yanlış negatif olduğu durumlar da siktir. PPD pozitif saptanan immünkompetan latent enfeksiyonlu olguların sadece % 5'inde hastalık gelişmektedir (54, 58).

Deri testi eğitimli sağlık çalışanları tarafından 48-72 saat sonrasında değerlendirilmelidir. Eğer 48-72 saat içinde deri testi değerlendirilemezse, pozitif

reaksiyonlar bir hafta içerisinde değerlendirilebilir, negatif sonuçlar için tekrar testin yapılması gerekir. Enjeksiyon yerinde oluşan endürasyon tüberküline karşı oluşan reaksiyondur. Endürasyonun çapı kolun uzun aksına dik olarak ölçülmelidir. Test ölçülürken eritem ölçülmemelidir. Tüm reaksiyonlar milimetre olarak kaydedilmelidir, hatta negatif reaksiyonlar bile 0 milimetre olarak kaydedilmelidir (59). Tüberkülin cilt testi ülkemizde sağlık bakanlığı verem savaş dairesi tarafından belirlenen kriterlere göre yorumlanmaktadır.

Tablo 4. PPD'nin yanlış negatif olduğu durumlar (60)

Biyolojik (düzeltilemez)
İnfeksiyonlar
Aktif tüberküloz hastalığı
Diğer bakteriyel infeksiyonlar (tifoid ateş, bruselloz, tifus, lepra, boğmaca)
HIV infeksiyonu (özellikle CD4 sayısı<200)
Diğer viral infeksiyonlar (kızamık, kabakulak, su çiçeği)
Fungal infeksiyon (blastomikozis)
Canlı virüs aşısı (kızamık, kabakulak, polio)
İmmünsüpresif ilaçlar (kortikosteroid, TNF inhibitörleri ve diğerleri)
Metabolik hastalıklar: KBY, ağır malnütrisyon, stres (cerrahi, yanık)
Lenfoid organ hastalıkları
Yaş: 6 aydan küçük çocuklar ve yaşlılar
Teknik (düzeltilebilir)
Tüberkülin materyali
Uyumsuz saklama
Kontaminasyon, uygunsuz dilüsyon, kimyasal denatürasyon
Uygulama
Çok az miktarda veya derine tüberkülin injekte edilmesi
Enjektöre çekildikten 20 dk'dan sonra uygulanması
Değerlendirme
Değerlendirenin deneyimsizliği
Hatalı kayıt

Bununla beraber testin yalancı pozitif olduğu durumlar da vardır. Bu durum genellikle tüberküloz dışı mikobakteriler ile enfeksiyona bağlı çapraz reaksiyon veya

BCG aşılmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çapraz reaksiyonun hangi mikobakteriye ait olduğunu belirlemek mümkün değildir. Ancak şu durumlarda m. tuberculosis olma ihtimali artmaktadır:

1. Endürasyon çapının büyük olması,
2. Tüberkülozlu birey ile temasın olması,
3. Ailede tüberküloz hastalığı öyküsü olması veya ülkede tüberküloz enfeksiyonu prevalansının yüksek olması,
4. Aşı ile test arasında uzun bir süre olmasıdır.

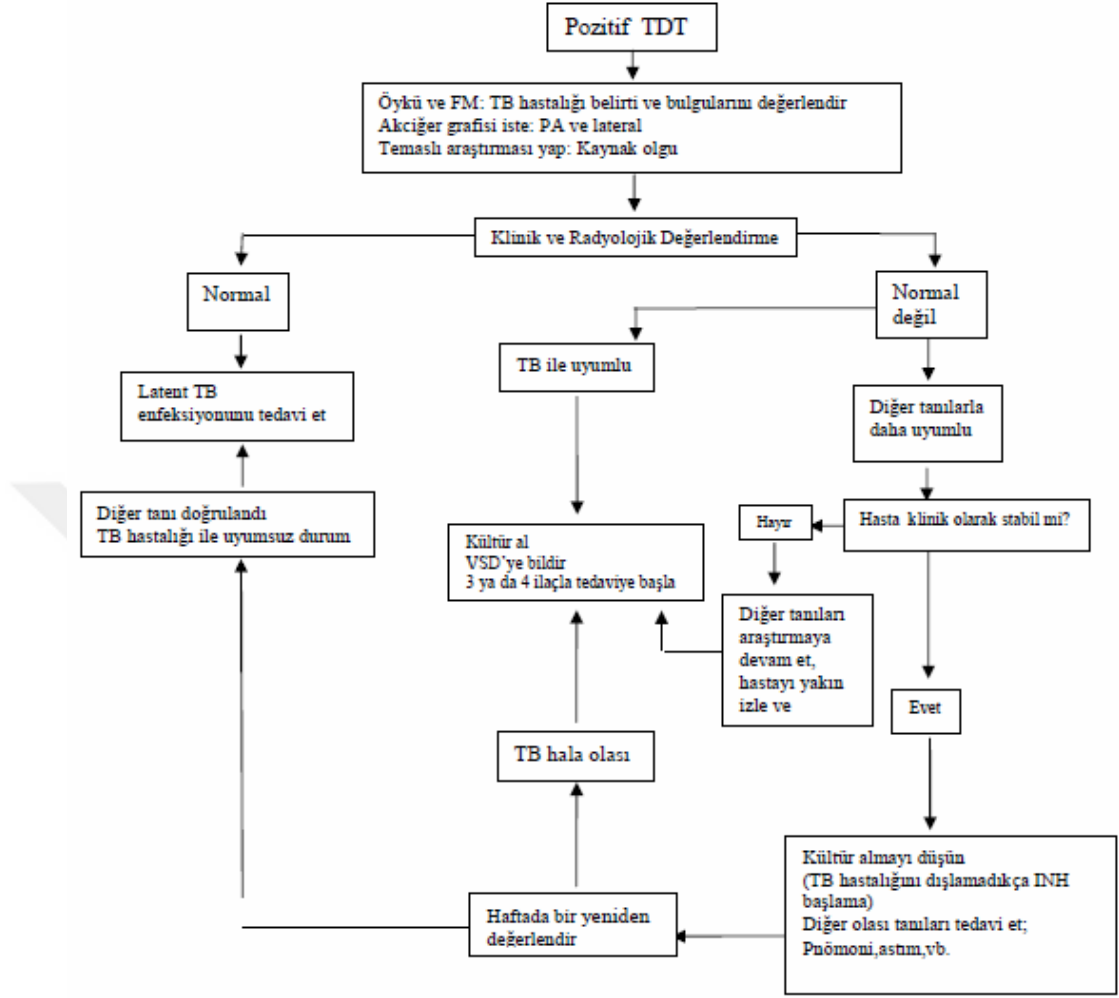
Aşıya bağlı yanlış pozitiflik zaman geçtikçe azalır ve 10 yıldan daha uzun sürmesi beklenmez (61). BCG ile aşılanmış çocuklarda PPD yanıtları 3 mm ile 19 mm arasında değişebilir. Aşı sonrasında oluşan PPD reaksiyonu aşının koruyuculuğunu göstermez.

Tablo 5. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre tüberkülin deri testinin yorumlanması (20)

BCG skarı olmayan bireyler
0-5 mm □ Negatif
6-9 mm □ şüpheli, test tekrarlanır; 6-9 mm ise negatif, >10 mm ise pozitif
>10 mm □ Pozitif
İmmünsüpresif hatalarda >5 mm pozitif olarak değerlendirilir.
BCG skarı olan bireyler
0-5 mm □ Negatif
6-14 mm □ BCG aşısına bağlı
>15 mm □ Pozitif

Tablo 6. CDC (US Center of Disease Control and Prevention) tüberkülin deri testi sonuçlarının değerlendirilmesi (62)

Çap(mm)	Pozitif kabul edildiği durumlar
≥ 5 mm	HIV
	Aktif hasta ile sıkı temas
	Akciğer grafisinde eski tüberküloz bulguları
	İmmünpresen hastalar: TNF- α inhibitörleri, kemoterapi, organ nakli, steroid tedavisi
≥ 10 mm	Reaktivasyon riski yüksek olan olgular: silikozis, KBY, DM, malignensi (lösemi, lenfoma, baş-boyun, akciğer kanserleri), düşük ağırlıklı, jejunoleal bypass, madde bağımlıları
	4 yaşından küçük çocuklar
	Hastalık insidansının yüksek olduğu bölgelerde doğanlar (>25/100000)
	Hapishane, bakım evleri, ıslahevlerinde yaşayanlar, evsizler, mikobakteriyoloji laboratuvarı çalışanları
≥ 15 mm	Sağlıklı bireyler



Şekil 7. Tüberkülin deri testi (TDT) pozitif olan çocuğun değerlendirilmesi (9)

2.9.2. Radyolojik İnceleme

Çocukluk çağı tüberkülozunun tanısında akciğer grafisi yardımcı olabilir (63).

Çocuklarda primer akciğer tüberkülozunda en sık akciğer grafi bulgusu, fokal parankimal odak ve hiler lenfadenopatidir (64). Parankimal değişikliklerden en sık segmental havalanma artışı, atelektazi, alveoler konsolidasyon, plevral efüzyon, ampiyem ve nadiren fokal kitle izlenebilir (65).

Primer tüberküloz sıklıkla tek parankimal konsolidasyon olarak izlenir, multilober olması daha nadir karşılaşılan bir durumdur. Opasite tipik olarak

homojendir ve kenarları iyi sınırlı değildir. Bakteriyel pnömoniden beraberinde lenadenopati bulunması, sistemik bulguların daha az toksik oluşu ve klasik antibiyoterapiye yanıt vermemesiyle ayrılır (66).

Atelektazi, endobronşial hastalığa bağlı gelişebileceği gibi lenf nodu basısına bağlı olarak da gelişebilir. Yapıları gereği bronşlara olan basıdan daha kolay etkilenmeleri sebebiyle 2 yaş altı çocuklarda daha sık izlenir. En sık üst lob anterior segment ve orta lob medial segmentte izlenir. Lenf bezi küçülüp bası ortadan kalkıncaya kadar atelektazi devam eder (67).

Lenfadenopati tek basına olabileceği gibi parankimal konsolidasyon veya atelektazi ile birlikte de izlenebilir. Çocuklarda %96 gibi yüksek oranda saptanır ve erişkinlere oranla daha sıktır (68, 69). En sık izlendiği alan sağ paratrakeal bölge ve hiluslardır. Bununla beraber subkarinal bölgede ve aortikopulmoner pencerede de izlenebilir. %31 oranında bilateraldir (70, 71).

Çocuklarda genellikle iyi sınırlı nodüler görünümünden çok hiler belirginlik olarak izlenir. Tüberküloz lenfadenitler parankimal hastalığa göre daha yavaş iyileşir. Genellikle 6. ay ve sonrasında kalsifiye olur (71).

TB plevrit, primer enfeksiyonun geç bulgularındandır. Plevral efüzyon küçük çocuklarda nadiren, adölesanlarda ve erişkinlerde ise daha sık olarak izlenir ve genellikle tek taraflıdır (70, 71). Uygun tedavi ile hızlı iyileşme gerçekleşir. Tedavi sonrasında plevral kalınlaşma ve kalsifikasyon sekel olarak kalabilir. Nadiren komplike olabilir ve gerçek ampiyeme dönüşebilir. Diğer komplikasyonlar arasında bronkoplevral fistül, kosta ve kemik erozyonları ve plörokutanöz fistül yer alır (72).

Akciğer grafisinde 2-3 mm çaplı nodüllerin izlendiği miliyer görünüm ise daha çok 2 yaşından küçük çocuklar, yaşlılar ve immün sistemi baskılanmış kişilerde rastlanır.

Postprimer tüberkülozda ise en sık izlenen akciğer bulgusu kavitasyondur. Büyüyen bir tüberkülün havayoluna açılması ile oluşur. Tüberkül pulmoner arteri erode ederse psödoanevrizma gelişir. Bunun sonucunda ölümcül hemoptiziler görülebilir (73).

Tablo 7. Primer ve postprimer tüberkülozun radyolojik bulguları (74)

Primer	Reaktivasyon
Alt loblar sık tutulur	Üst lob,alt lob süp.segment
Parankimal infiltrasyon	Kavitasyon
LAP	Fibronodüler hastalık
Plevral efüzyon	Plevral kalınlaşma/skar
Atelektazi	Bronşiektazi
Miliyer görüntüm	Hiler çekinti
	Hacim kaybı

Bilgisayarlı tomografi özellikle HRCT (High-resolution computed tomography) tüberküloz tanısında kullanılmaktadır. Konsolidasyon, endobronşiyal tüberküloz, santral nekrozun eşlik ettiği lenf nodu büyümesi, kavitasyon, infeksiyonun endobronşiyal yayılımını temsil eden silik nodüller, infeksiyonun milier yayılımını temsil eden iyi sınırlı nodüller, plevral efüzyon ve akciğer tüberkülozunu takiben meydana gelen bronşektazinin saptanmasında HRCT faydalıdır. Bunun dışında TB menenjit, tüberküloz gibi santral sinir sistemi hastalıklarında da yardımcı olabilir (65).

Aktif tüberkülozun HRCT ile tanısında en önemli bulgu infeksiyonun endobronşiyal yayılımı sonucu gelişen “tomurcuklanan ağaç” (tree-in-bud) görünümüdür. Bu görüntüyü 2-10 mm çaplı silik nodül veya nodül kümeleri, yani sentrilobüler nodüller ve/veya dallanan sentrilobüler opasiteler oluşturur.

Miliyer tüberküloz HRCT’de yaygın, çok ince, retiküler veya retikülonodüler pattern şeklinde izlenir. Uniform büyüklükte, 1-4 mm çaplı nodüller intralobüler alan, interlobüler septum ve subplevral ve perivasküler bölge yerleşimlidirler.

Aktif tüberküloz varlığında HRCT görüntülerinde hiler ve mediastinal LAP büyümesi sık görülür. Primer hastalıkta lenf nodu büyümesi, reaktivasyona göre daha sıklıkla görülmektedir. Lenf nodları genellikle sağ paratrakeal ve trakeobronşiyal bölgede izlenir.

HRCT’de plevral tutulum da izlenebilir. Aktif tüberkülozlu hastalarda plevral effüzyon görülebilir ve bu bulgu çoğunlukla pariyetal plevrada kalınlaşma ile birlikte görülür. Ampiyemde daha çok visseral plevral kalınlaşma görülmektedir. Uzun süreli plevral kalınlaşması olan hastalarda kalsifikasyon meydana gelebilir.

BT’de tanımlanan rezidüel loküle plevral sıvı koleksiyonu ve kronik plevral kalınlaşma sıklıkla latent basilin yerleşme yeri olabilir. Postprimer tüberkülozlu hastalarda apikal plevral kalınlaşma ve ekstraplevral yağ kalınlaşması yaygın olarak izlenir (20, 60, 74, 75).

2.9.3. Bakteriyolojik İnceleme

Tüberküloz tanısında gerek erişkinlerde gerekse çocuklarda balgamda ARB saptanması ve mikobakterinin kültürde üretilmesi altın standarttır. ARB saptanması basit, hızlı ve ucuz bir tekniktir. Sensitivitesi %20-80 arasında değişmektedir (76). Duyarlılığı düşük olmakla birlikte daha ileri tetkikler sonuçlanıncaya kadar sonucun pozitif olması oldukça değerlidir.

Pulmoner tüberküloz şüphesi olan vakalarda üç gün üst üste sabah balgam alınarak ARB boyama ve kültür için laboratuvara gönderilmelidir. 10 yaşından küçük çocuklar genellikle balgam veremediğinden gerekli durumlarda onlardan mide açlık suyu (MAS) alınır. MAS, sabah çok erken saatte, en az 8 saatlik açlık sonrası, yutulan solunum sekresyonları henüz midenin içindeyken alınmalıdır. Mide asidini nötralize edip basilin yaşamını uzatmak için 50-70 ml steril distile su mideye verilip geri çekilmelidir. Teknik olarak zor ve rahatsızlık verici olan bu yöntem, en ideal şartlarda en uygun şekilde bile yapılırsa çocukların %30-40’ında, infantların %70’inde pozitif sonuç verir. Seçilmiş vakalarda bronkoskopi ile bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında da ARB bakılabilir. Ancak çoğu çalışmada MAS’tan elde edilen sıvıda ARB pozitifliği oranı, bronkoskopi ile elde edilen BAL sıvısına göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır (77). Bunun dışında idrar, deyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, lenf nodu aspiratları, eklem sıvısından da ARB aranabilir ancak bunlarda pozitiflik oranı çok düşüktür.

Balgam örneği EZN ile boyanarak mikroskopta incelenir. Bu boyamada mikobakteriler mavi zeminde kırmızı basiller olarak izlenir. Floresan mikroskopide auramine boya kullanılması sonucunda mikobakteriler karanlık zeminde sarı floresan

veren basiller görünür. Direkt boyalı preparasyonlarda, balgamda mililitrede 5.000-10.000 basil varlığında pozitif sonuç alınabilir (78).

Basiller EZN ile boyandıktan sonra mikroskopta en az 300 saha taranmalıdır. Bu alanların hepsinde 1-2 tane basil şüpheli olarak değerlendirilir. 100 alanda 1-9 basil (+), 10 alanda 1-9 basil (++) , her alanda 1-9 basil (+++) , her alanda 10'dan fazla basil görülmesi (++++) olarak yorumlanır.

Akciğer tüberkülozlu vakalarda asıl bulaştırıcı vakalar yayma pozitif vakalardır. Kaviteli akciğer lezyonları yaklaşık 200 milyon basil içerdiği için bu tür lezyonlara sahip vakalardan alınan balgam örneğinde genellikle ARB pozitif olarak saptanır. Bu yüzden bu vakaların kontrolü tüberküloz kontrolünde oldukça önemlidir. Klinik örnek içerisindeki yemek artıkları, boya parçacıkları, lamdaki çizikler, atipik bakteriler veya nokardiyalar, laboratuvar bulaşı gibi nedenlerden dolayı ARB yanlış olarak pozitif saptanabilir. Öte yandan örneğin yetersiz oluşu, iyi muhafaza edilememesi, okuma hataları, kayıt hataları ve deneyimsiz personel gibi nedenlerden dolayı yanlış negatif sonuçlara rastlanabilir.

ARB pozitifliği mikobakterilerle özdeşleşmişse de bunların dışında da ARB pozitif olan mikroorganizmalar mevcuttur. Bunlar arasında *Rhodococcus*, *Nocardia* türleri ve *Legionella micdadei* gibi mikobakteri dışı organizmalar ile *Cryptosporidium* kistleri, *Isospora*, *Cyclospora* ve *Microsporidium* sporları yer alır (79).

Kültürde mikobakterinin üretilmesi, tüberküloz tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Üreme oranı %30-40'ı geçmez. Alınan örneklerden yapılan yaymalardan ARB boyası ve mikobakteri kültürü yapılmalıdır.

Kültür yöntemleri, tüberküloz basillerinin üremesine, türünün belirlenmesine, antibiyograma ve epidemiyolojik çalışmaların yapılmasına olanak sağlar. Kültürde mikobakterilerin üretilmesi için hasta örneklerinin mililitresinde 10-100 canlı basilin olması yeterlidir. Balgamda ARB ve kültür pozitifliği nisbeten daha yüksek olan erişkin hastaların kültür antibiyogram sonuçları, çocuk hastanın tedavisini yönlendirme de yardımcı olmaktadır.

M.tuberculosis genel üretim besiyerlerinde üretilemez; özgün besiyerlerine ihtiyaç duyulur. Bölünme süresi 18-24 saate gibi uzun bir süredir. Bu yüzden diğer bakterilere göre kültürde üremesi uzun zaman alır. Kültürde üremenin değerlendirme

süresi 6-8 haftaya kadar uzayabilmektedir. Yumurta veya agar bazlı besiyerlerinde üreme en erken 21 günde fark edilir. Bununla beraber üremenin 7-11 gün gibi daha erken sürelerde tespit edildiği modern otomatize sistemlere adapte edilmiş sıvı bazlı besiyerleri de mevcuttur. En yaygın kullanılan katı besiyeri yumurta bazlı Löwestein-Jensen besiyeri, sıvı besiyeri ise BACTEC 460 radyometrik sistemidir. Biyogüvenlikli gelişmiş laboratuvar düzeneklerine duyulan ihtiyaç, rutin mikobakteri kültür uygulanmasını sınırlı hale getirmektedir (78).

2.9.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinden en sık kullanılanıdır. Özgün DNA sekansları mikroorganizmanın varlığını göstermek için belirteç olarak kullanılmaktadır.

Testin spesifite ve sensitivitesi tanıda tek başına kullanılabilir kadar güvenli değildir, diğer tanı yöntemleri ile birlikte destekleyici olarak kullanılabilir. Erişkinlerde laboratuvarlar arasındaki farklara göre sensitivite ve spesifitesi %90 civarındadır (80). Bununla beraber test performansı referans laboratuvarlar arasında bile değişkendir ve yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar oldukça sıktır. Çocuklarda ise bu oran farklı çalışmalarda birbirinden farklı bulunmuştur; sensitivitesi %25-83 ve spesifitesi % 80-100 arasında değişmektedir (81).

Tüberküloz tanısında PCR yöntemi hızlı sonuç vermesine karşın çeşitli nedenlerden dolayı kullanımı kısıtlıdır. Negatif sonuç hastalığın elimine etmeye yaramadığı gibi pozitifliği de hastalığı kanıtlamaz. Bu yöntem daha çok bağışıklığı baskılanmış, özellikle HIV pozitif olguların değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Aynı zamanda akciğer dışı tüberküloz enfeksiyonlarının tanısının kanıtlanması için faydalı olabilir.

PCR yöntemi, genotiplendirme ve ilaç direnci saptanmasına olanak sağlamaktadır. Değişik PCR teknikleriyle TB DNA sekansları elde edilmektedir. En sık mikobakteriel IS6110 sekansı kullanılmaktadır. Hızlı tanı koymak için geliştirilen ve bir PCR yöntemi olan Xpert MTB/RIF testi 2 saat içinde örnekte *M.tuberculosis* varlığını ve aynı zamanda RIF direnci olup olmadığını saptamaktadır. Bu testin duyarlılığı yayma pozitif örneklerde %99, yayma negatif örneklere %90 olarak

bulunmuştur. Şimdilik yaygın olarak kullanılmamasının sebebi pahalı olması, ciddi deneyim gerektiren personel ve alt yapı gerektirmesidir (82-84).

2.9.5. Enzim Saptanmasına Yönelik Yeni Testler

Adenozin deaminaz (ADA) pürin metabolozimasında görevli bir enzimdir. Tüberkülozlu hastaların plevral sıvılarında, beyin omurilik sıvısında, plazmasında ve serumunda ADA aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (85). Plevral sıvıda ADA düzeyinin 40 U/L'nin üzerinde olması anlamlıdır. PCR pozitifliği ile beraber ADA düzeyinin yüksek olması sensitiviteyi %90'ın üzerine çıkarmaktadır (86).

ADA T lenfositlerin olgunlaşması, çoğalması ve farklılaşması arasında ilişki vardır. Bu durum özellikle T lenfositlerin çoğalmasıyla meydana gelen hücrel immün cevabın uyarılmasında, makrofaj aktivitesinin, ADA aktivitesinin artmasıyla gösterilmiştir (87).

2.9.6. Seroloji

Yapılan pek çok araştırmaya rağmen tüberküloz tanısında şu ana kadar uygun bir serolojik tetkik bulunamamıştır.

2.9.7. İmmünolojik Temele Dayalı Yeni Testler

Tüberküloz basilinin mikroskopta saptanması ve kültürde üretilmesi oldukça zor olmasından, hastalığın tanısının konulmasında immünolojik testlerin araştırılmasına sebep olmuştur. Günümüzde en sık kullanılan test halen PPD olmasında karşın son yıllarda *M. bovis*, BCG suşları ve sadece *M. tuberculosis* genomunda yer alan RD1 gen segmentinin saptanması ve bu gen segmenti ürünlerine özgün immün yanıtların ölçülebiliyor olması, tüberküloz teşhisinde yeni bir testlerin geliştirilebileceği fikrini doğurmuştur. Artmış IFN- γ üretimi TB enfeksiyonu için bir göstergedir (88).

İlk olarak IFN- γ araştırmasına dayalı testler geliştirildi. Bu testler, tüberküloz antijenleri ile duyarlı hale getirilmiş kişilerin T-hücrelerinin, mikobakteriyel antijenlerle karşılaştıklarında IFN- γ üretmesi ilkesine dayanmaktadır (89). İlk klinik kullanıma giren testlerde stimulan antijen olarak PPD kullanılmışsa da, daha yeni testlerde *M. tuberculosis*'e özgül antijenler olan ESAT-6, CFP-10 ve antijen 7.7

(RV2645)'yi kullanılmaktadır (88, 89). *M. tuberculosis* genomunun RD1 (Region of Difference-1) bölgesinde lokalize genler tarafından kodlanan bu proteinler, anlamlı olarak PPD'ye kıyasla *M. tuberculosis*'e daha özgüdür. Çünkü bu antijenler BCG alt zinciriyle veya *M. marinum*, *M. cansasii*, *M. flavescens* ve *M. szulgai* hariç diğer TB dışı mikobakteri türleri ile paylaşılmamaktadır.

Son 10 yılda yapılan çalışmalarla IFN- γ araştırmasına dayanan 4 tane test geliştirilmiştir, bunların genel adı Interferon Gamma Release Assay (IGRA)'dir;

1. Quantiferon-TB test (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia),
2. T SPOT-TB test (Oxford Immunotec, Oxford, UK),
3. Quantiferon-TB Gold (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia)
4. Quantiferon-TB Gold (In-Tube metod).

Tablo 8. PPD ve IFN- γ bağlı testlerin karşılaştırılması (88, 90, 91)

Özellikleri	PPD	IFN- γ Bağlı Testler
Duyarlık	% 75-90	% 80-95
Özgüllük	% 70-95	% 95-100
BCG ile çapraz reaksiyon	Var	Daha az
NTM'ler ile çapraz reaksiyon	Var	Daha az
Test pozitifliği ile izlem sürecinde aktif TB gelişim riski ilişkisi	Orta-güçlü ilişki	Yetersiz veri
TB ile temas ilişkisi	Var	Var
Güvenilirlik	Var	Kanıt yok
Booster etkisi	Var	Yok
Yan etki	Nadir	Nadir
Hasta vizite	İki	Bir
Maliyet	Düşük	Pahalı
Laboratuvar alt yapısı	Gerekmez	Gerekli
Testin sonuçlanma hızı	2-3 gün	1-2 gün
Personel ihtiyacı	Var	Var

2.9.8. Histopatolojik Yöntem

Tüberküloz basili aktif tutulum alanlarında histolojik olarak karakteristik granümatöz inflamatuvar reaksiyon gelişmesine sebep olarak kazeöz ve nonkazeöz tüberküller oluşturur. Mikroskopik tüberküller bir araya gelerek multiple granülomlar oluşturduğunda makroskopik görülebilen boyutlara ulaşabilmektedir.

Granülom formasyonunun erken evresi olan eksüdatif ve kazeöz fazda tüberküloz basili genellikle asit-fast boyalarıyla ortaya konabilmektedir. Ancak geç evre olan fibrokalsifik dönemlerde basil görmek çok olanaklı değildir. Histopatolojik incelemede rutin boyama olan Hematoksilen Eozin ile boyamada epiteloid ve multinükleer dev hücrelerle çevrili santral kazeifikasyon nekrozundan oluşan tüberküller görülmektedir. Ancak tüm tüberküller santral kazeifikasyon nekrozu göstermeyebilir. Bu yüzden kazeifikasyon nekrozu olsun ya da olmasın granülom varlığında basilleri göstermek için özel histokimyasal boya olan asit-fast boyalar uygulanmaktadır.

2.10. Tedavi

Çocuklarda tüberküloz tedavisi erişkine göre daha başarılıdır. Çocuk yaş grubunda ilaçlar daha iyi tolere edilir, ilaç yan etkileri daha az görülür ve direnç gelişimi daha nadirdir. Tedavinin zorlukları ise çocuklara özel ilaç formulasyonlarının olmaması, tatlarının çocuklar için düzenlenmemiş olmasıdır.

2.10.1. Koruyucu Tedavi

Bulaştırıcı hasta ile yakın teması olan veya latent tüberküloz enfeksiyonu geçiren çocuklara verilir. PPD pozitif olan 15 yaş altı çocuklar, tüberküloz hastası değilse koruma tedavisi başlanır. PPD pozitifliği için BCG aşısı olmayanlarda 10 mm ve üzeri; BCG aşısı olanlarda 15 mm ve üzeri; bağışıklığı baskılayan herhangi bir hastalığı olan veya bağışıklığı baskılayacak dozda ilaç alan hastalarda 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. Bağışıklığı baskılayacak ilaç dozu 15 mg/kg/gün veya daha fazla dozda 2-4 hafta boyunca prednizolon veya eş değeri dozdur. Hastalıklardan ise malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya retikuloendotelyal sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma), HIV pozitifliği v.b. durumlar da bağışıklığı baskılar. Yine tüberkülozlu anneden doğan bebeklere ve

PPD konversiyonu olan kişilere de (arada BCG yapılmamış olmak kaydıyla son iki yıl içerisinde PPD en az 6 mm artan ve pozitifleşenler) koruma tedavisi başlanır.

Koruma tedavisi başlanmadan önce kişinin tüberküloz hastası olmadığını emin olunmalıdır. Bu yüzden anamnez veya fizik muayenede tüberküloz şüphesi olan hastalar ileri tetkik edilmelidir. Hastalık varsa ona yönelik; yoksa endikasyon varlığında koruyucu tedavi başlanır. Daha önce tüberküloz tedavisi almış kişilerde temas durumunda tekrar koruyucu tedaviye gerek yoktur.

Koruyucu tedavi olarak 10 mg/kg/günden (maksimum 300 mg) 6 ay izoniyazid verilir. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9-12 aya kadar uzatılabilir. Kaynak olgu izoniyazide dirençli ise 4 ay süreyle 10 mg/kg'dan (maksimum 600 mg) rifampisin de verilebilir. Eğer ikisine de direnç söz konusu ise pirazinamid ve etambutol kombinasyonu ile korunma sağlanırken HR direnci ile beraber etambutol direnci de söz konusu ise pirazinamid – kinolon kombinasyonu verilir. Bu durumlarda yine normal çocuklarda süre 6 ay iken bağışıklığı baskılanmış çocuklarda 9 aydır.

Koruyucu tedavi başlanan hastalar 2-3 ayda bir kontrole çağrılır. Kontrollerde tüberküloz hastalığına ve ilaç yan etkilerine ait sorgulama ve fizik muayene yapılır, gerekirse hastalığa yönelik ileri tetkikler yapılabilir. Bunun dışında ilaç başlanan çocuklar ve aileleri yan etkiler açısından bilgilendirilir ve gelişmesi durumunda derhal başvurmaları önerilir. İzoniyazide bağlı hepatotoksisite nadir geliştiğinden, ek bir karaciğer hastalığı olmayanlarda karaciğer enzim değerlerinin rutin olarak izlenmesine gerek yoktur.

Koruyucu tedavinin etkinliği %60-90'dır ve etkisinin 19 yıla kadar sürdüğü gösterilmiştir. Tedavi başlangıcında PPD pozitif ise genellikle tedavi bitiminde de pozitifdir, değişiklik beklenmez. Tedavi sonrası PPD kontrolüne de gerek yoktur.

2.10.2. Tüberküloz Tedavisi

Tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci seçenek ilaçlar izoniyazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisindir. Bunun dışında ikinci seçenek ilaçlar (kanamisin, amikasin, kapreomisin, etyonamid, protionamid, sikloserin, terizidon, PAS, ofloksasin, moksifloksasin ve levofloksasin) ve deneysel ilaçlar

(klofazimin, thiasetazon, linezolid) da vardır. Bu ilaçların etki mekanizmasına ve yan etkilerine kısaca değinilecektir.

İzoniyazid: 1952'den beri kullanımda olup tüberküloz tedavisinin ana ilacıdır. Mikolik asit sentezine etki eder, yüksek düzeyde bakterisidal etkili olup tüm vücut sıvılarına ve dokulara dağılır. Plazma yarı ömrü, genetik olarak hızlı asetilatörlerde 1 saatten az, yavaş asetilatörlerde ise 3 saatten fazladır. Çoğunlukla idrarla 24 saatte ve genellikle inaktif metabolitler şeklinde atılır. Aç karna, diğer tüberküloz ilaçları ile beraber alınmalıdır.

Önerilen dozlarda genellikle iyi tolere edilir. Tedavinin ilk zamanlarında sistemik ya da deride aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir. Uykululuk ve letarji, uygulama saati değiştirilerek veya hasta ile konuşup güvence verilerek çözülebilir. Periferik nöropati piridoksin verilerek (günde 10 mg) önlenir. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde optik nöropati, konvülsiyon, toksik psikoz görülebilir, bu durumda tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Semptomatik hepatit nadir görülür, ancak önemlidir, ilacın kesilmesini gerektirebilir. Karaciğer enzimlerindeki sınırlı yükselmeler önemsiz olup tedavi devam ederken düzelebilir.

Bunun dışında sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri sendrom, pellegra, anemi, artralji, yüksek monoamin içeren besinlerle monoamin zehirlenmesi gibi durumlarla çok nadir de olsa karşılaşılabilir.

Kontrendikasyonları arasında karaciğer fonksiyon bozukluğu ve izoniyazide aşırı duyarlılık sayılabilir.

Karbamazepin, asetominofen, valproat, disulfram, serotonerjik antidepresanlar, warfarin ve teofilin gibi bazı ilaçların metabolizması ile etkileşerek plazma düzeylerini yükseltebilir.

Rifampisin: Nükleik asit sentezini (RNA) inhibe ederek etki eder. Sterilize edici etkisi en güçlü ilaçtır. Bakterisidal etkisi de vardır. Yağda çözünür. Oral alımı izleyerek hızla emilir, doku ve sıvılara dağılır. Meninkslerde inflamasyon varsa, önemli miktarda beyin omurilik sıvısına geçer. Tek 600 mg dozu, 2-4 saatte serumda 10ug/ml zirve konsantrasyon oluşturur ve yarı ömrü 2-3 saattir. Enterohepatik dolaşımdan yaygın olarak tekrar tekrar geçer ve karaciğerdeki deasetilasyon ile metabolitleri oluşur ve gayta ile atılır.

Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce, diğer tüberküloz ilaçları ile birlikte verilir.

Rifampisin genellikle iyi tolere edilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler ve kaşıntılı veya kaşıntısız döküntülere neden olabilir. Serum transaminaz ve bilirübin düzeylerinde orta derecede artış yapabilir. Doza bağlı hepatit yapabilir ve bu durum ölümcül seyredebilir. Bu nedenle günlük maksimum doz olan 600 miligramı geçmemek önemlidir. Aşırı duyarlılık ve aktif, stabil olmayan, sarılık ile beraber olan karaciğer hastalıklarında kullanımı kontrendikedir.

Rifampisin, karaciğer enzimlerini uyararak karaciğerde metabolize olan ilaçlara olan ihtiyacı artırır. Bu ilaçlar beraber kullanıyorsa ilgili tedaviler yeniden gözden geçirilmeli ve revize edilmelidir. Bunlar arasında anti inflamatuvar ilaçlar, hormon tedavileri, kardiyovasküler ilaçlar vardır.

Uzun bir ara verildikten sonra tekrar rifampisin tedavisine başlanırsa ciddi immünolojik reaksiyonlar görülebilir. Böbrek yetmezliği, hemoliz ya da trombositopeni gelişebilir. Bu durumda ilaç derhal kesilir ve bir daha kullanılmaz.

Takibinde karaciğer hastalığı olanlarda karaciğer fonksiyon testlerinin takibi gereklidir. Vücut sıvılarını turuncuya boyadığı konusunda bilgi verilmelidir.

Pirazinamid: Sentetik nikotinamid analogudur. Özellikle asidik ortamlarda etkilidir. Bakterisidiyal etkisi zayıftır, kuvvetli sterilize edici aktiviteye sahiptir. Özellikle makrofaj içi olmak üzere nisbeten asidik hücre içi ortamda ve akut inflamasyon bölgelerinde etkilidir. Bu yüzden akut enflamatuvar değişikliklerin yoğun olduğu ilk iki ayda etkisi fazladır.

Gastrointestinal sistemden hızla emilir ve bütün doku ve sıvılara dağılır. Tepe plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır ve plazma yarı ömrü 10 saattir. Esas olarak karaciğerde metabolize olur ve büyük oranda idrarla atılır.

Yiyeceklerle alındığında emilimi azaldığından, aç karna, diğer tüberküloz ilaçları ile birlikte alınmalıdır.

Gastrointestinal intolerans görülebilir. Nadiren bazı hastalar deride hafif kızarmadan yakınabilirler. Tedavinin erken dönemlerinde serum transaminaz düzeylerinde orta derecede artışa neden olması sık görülür. Böbrek tübüllerinden sekresyonu engellemesi nedeniyle hiperürisemi yaparsa da genellikle semptomsuz olup tedaviye gereksinim olmaz. Nadiren allopurinol tedavisi gerektiren gut ortaya

çıkır. Genelde omuzda görülen, basit analjeziklerle düzelen artralji ortaya çıkabilir. Özellikle aspirine yanıt iyidir. Hiperürisemi ve artralji yan etkileri, ilacın aralıklı verilmesi ile genellikle düzelir. Sideroblastik anemi ve fotosensitif dermatit yan etkileri nadirdir.

Etambutol: 1,2-etandiaminin bir sentetik benzeridir. Bütün tüberküloz formlarının tedavisinde yeri vardır. 15 mg/kg/gün dozunda esas olarak bakteriyostatik olup çok yüksek konsantrasyonlarda bakterisidaldir. Eskiden beri esas kullanım amacı, diğer ilaçlara direnç gelişimini önlemek olmuştur.

Gastrointestinal kanaldan hemen emilir. Plazma düzeyi 2-4 saatte zirve yapar ve yarılanma ömrü 3-4 saattir. İdrarda değişmeden ve inaktif karaciğer metabolitleri olarak atılır. Yaklaşık %20'si hiç değişmeden gayta ile atılır. Kreatin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

En önemli yan etkisi optik nörittir. Bir ya da iki gözde renkli görme ya da görme keskinliğinde bozulmaya neden olabilir. Erken dönemde fark edilip ilaç kesilirse bu etki geri dönüşümlüdür ancak erken farkedilmezse geri dönüşümsüz olabilir. Önerilen dozlarda 2-3 ay kullanılmasıyla bu görme toksisitesi nadirdir. Bacaklarda periferik nörit de yapabilir. Diğer nadir yan etkileri arasında deri reaksiyonları, hepatit, artralji sayılabilir.

Streptomisin: Aminoglikozid grubu bir antibiyotiktir. Tüberküloz basiline etkili olduğu gibi gram negatif basillere de etkilidir. Bakterisidal etkilidir. Bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Temel kullanım yeri ilaca dirençli tüberküloz vakalarıdır. Bunun dışında inflame meninksleri iyi geçtiğinden TB menenjit tedavisinde ve yaygın hastalık gibi hayatı tehdit eden durumlarda da kullanılabilir.

Derin intramüsküler veya intravenöz kullanılabilir. Enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, şişlik, steril abse oluşabilir. Enjeksiyondan sonra ağız kenarında hissizlik ve ürperme olabilir. Deride aşırı duyarlılık reaksiyonlarında neden olabilir.

Streptomisinin en önemli toksisitesi sekizinci kranial sinirin işitsel ve vestibuler parçaları üzerinedir. Ancak önerilen dozlarda bu yan etkileri nadirdir. İşitme kaybı, vertigodan daha azdır. Sekizinci kranial sinirde hasar meydana gelirse kulak çınlaması, ataksi, vertigo ve sağırılık olabilir. Bu etkiler genelde tedavinin ilk 2 ayında görülür ve ilacın kesilmesiyle geri döner. Renal toksisite çok daha az

sıklıktadır. Oligüri, anüri, albüminür oluşur ya da idrarda tübüler silendirler görülürse ilaç kesilmeli ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Diğer nadir yan etkileri arasında hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni ve lipid reaksiyonlar sayılabilir. Bebeklerinde %30'a kadar varan oranda ağır işeme kaybı gelişeceğinden streptomisin kullanımı gebelerde kontrendikedir.

Çocuklarda tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve belirgin yan etkileri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Tablo 9. Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozlar ve yan etkileri

İlaç	Çocukta günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
İzoniyazid	10-15 mg/kg	300mg (tek doz)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, gastrit, periferik nöropati, hipersensitivite
Rifampisin	10-15 mg/kg	600mg (tek doz)	Salgıların turuncu olması, kusma, hepatit, grip benzeri tablo
Pirazinamid	20-40 mg/kg	2gr (tek doz)	Hepatotoksisite, hiperürisemi, artralji
Etambutol	15-25 mg/kg	1,5gr (tek doz)	Optik nörit; Gastro-intestinal yan etkiler
Streptomisin, Amikasin, Kanamisin, Kapreomisin	12-18 mg/kg	1gr (tek doz)	Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite
Etyonamid, Protiyonamid	15-25 mg/kg	1gr (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etkiler, hepatit
Sikloserin	10-20 mg/kg	1gr (iki dozda)	Depresyon, nöbet
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800mg (iki dozda)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg	750mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg	400mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Paraaminosalisilik asit	150 mg/kg	12gr (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etki

Çocuklarda tüberküloz formuna göre seçilecek tedavi rejimi şöyledir:

Tablo 10. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavi rejimleri

Tutulmuş yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı tüberküloz	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 Bağımsızlığı baskılanmışlarda TB	2 ay HRZE(S)	7-10 ay HR

H: İzonyazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E:Etambutol, S:Streptomisin

Etambutolun görme keskinliğini tam ifade edemeyen 6 yaş altı çocuklarda kullanımı ile ilgili çekinceler varsa da, uygun dozda kullanılmasıyla (15-20 mg/kg) bu yan etkinin görülme etkisinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. WHO, uygun dozlarda etambutolün güvenle kullanılabileceğini bildirmiştir. Aileler ilaç konusunda bilgilendirildikten ve onamları alındıktan sonra tedavide kullanılabilir. Tedavinin başlangıcında göz muayenesi yapılmalı ve aylık olarak optik nörit açısından çocuklar sorgulanmalı, gerekirse göz muayenesi tekrarlanmalıdır.

İzonyazid, piridoksin metabolizması üzerine etki ettiğinden dolayı bazı durumlarda tedaviye (günde 10 mg) eklenmelidir. Piridoksin verilmesi gereken durumlardan bazıları şunlardır: Malnütrisyonu olanlar, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, epilepsisi olanlar, gebeler veya emziren ergenler.

Streptomisin alan çocuklar görme, işitme ve denge problemleri açısından tedavi başlangıcında ve takipte değerlendirilmelidir.

Tüberküloz tedavisi alan çocuklarda, ek bir karaciğer hastalığı yoksa ve hepatotoksik başka bir ilaç kullanılmayacaksa tedaviye başlarken ve takipte karaciğer fonksiyonlarını rutin olarak izlemeye gerek yoktur.

Nüks ve tedaviyi terkten dönen hastadaki tedavi rejimi şöyledir: 2 ay HRZES 1 ay HRZE 5 ay HRE. Bu hastaların tedavileri üniversitelerin veya eğitim – araştırma hastanelerinin çocuk hastalıkları kliniğinde yapılmalıdır.

Çocuklarda kortikosteroid kullanımı kısıtlı durumlarda gereklidir. Bunlar: TB menenjit, TB perikardit, hipoksi ile giden miliyer tüberküloz, endobronşiyal tüberküloz ve bası semptomlarına neden olan lenf nodu tüberkülozudur. Tedavide 1-2 mg/kg'dan prednizolon başlanır, 2 hafta bu dozda verildikten sonra 4-8 haftada azaltılarak kesilir (92-96).

2.10.3. Tüberkülozlu Anneden Doğan Bebek

Bu bebeklerde konjenital tüberküloz araştırılır. Bunun için fizik muayene, akciğer grafisi, PPD, MAS, gerekirse lomber ponksiyon örneğinden yayma ve kültür yapılır. Bebek hasta ise tedavi başlanır. Plasentanın histopatolojik ve mikrobiyoloji incelemesi de önerilir. Bebekte aktif hastalık düşünülmüyorsa ve PPD negatif ise H profilaksisi başlanır. Üç aylık olduğunda tekrar klinik olarak değerlendirilir ve PPD yapılır. PPD pozitif ise aktif hastalık araştırılmalıdır. Hastalık yoksa PPD sonucuna bakılmaksızın tedavi 6 aya tamamlanır. Koruma tedavisinin 6. ayında PPD tekrarlanır ve negatif ise BCG aşısı yapılır. Sosyal koşullar uygun ise annenin tedavi aldığı ilk 2 hafta boyunca bebek anneden ayrı tutulur, bu süre zarfında annenin sütü sağılır ve bebeğe verilir. Ancak koşullar uygun değilse bebek annenin yanında kalır, anne cerrahi maske takarak emzirir.

2.10.4. İlaç Direnci

Bu Tüberkülozda ilaç direnci ile kavramlar şunlardır:

İlaca dirençli olgu: En az bir tüberküloz ilacına dirençli basille hastalanmış olgu.

Yeni olgularda ilaç direnci (primer ilaç direnci) : Daha önce tüberküloz ilacı kullanmamış ya da bir aydan daha az süre kullanmış hastada görülen ilaç direnci.

Tedavi almış olgularda ilaç direnci (Edinsel ya da sekonder ilaç direnci): Daha önce bir aydan uzun süre kullanılan ilaca karşı yeni gelişen direnç. Tedavi başlanamadan ilaca duyarlılık çalışılmamışsa direncin ne zaman geliştiği bilinemez.

Çok ilaca direnç (ÇİD) : İzoniazid ve rifampisine birlikte direnç olmasıdır. Başka ilaçlara da direnç söz konusu olabilir.

Yaygın ilaç direnci (YİD): ÇİD'e ek olarak, bir kinolona ve bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.

İlaç direnci, tüberküloz basilinin genetik mutasyonları sonucu ortaya çıkar. Bu durum doğada çok nadirdir ve genellikle tedavide yapılan hatalar veya ihmallerden dolayı gelişir. Dirençli tüberküloz hastaları da bulaştırıcı olduğundan bu durum aynı zamanda bir halk sağlığı problemidir.

Çocuklarda çok ilaca dirençli veya kronik tüberkülozlu yetişkinle temas, tedavi başarısızlığı ve tekrarlayan tedavilerde çok ilaca dirençli (Rifampisin ve İzoniyazide direnç) tüberküloz düşünülmeli ve tanı ve tedavi ona göre yönlendirilmez. Bu olgular üçüncü basamak hastanelerdeki çocuk kliniklerinde tedavi edilmelidir. Tedavileri gözlem altında yapılır. Dirençli tüberküloz tedavisi yapan merkezlere konsulte edilir. Ülkemizde bu konuda İstanbul, Ankara ve İzmir'deki 4 göğüs hastalıkları, eğitim ve araştırma hastanesi görevlendirilmiştir. Bu merkezler, TB hastalarını değerlendirmede, doğru tedavi rejimini belirlemede, yan etkilerle baş etmede bilgi ve deneyime sahiptirler. Ayrıca, bu merkezlerin hastaları uzun süre yatırmak ve cerrahi uygulamak için olanakları vardır (97).

İlaça dirençli olgularda tedavide başarılı olunması için *M. tuberculosis* türünün duyarlı olduğu, enazından iki bakterisidal ilaç verilmelidir (98).

İzoniazide direnç varlığında genellikle dördüncü ilaç etambutal veya streptomisindir. Tedavi süresi genellikle izoniazid veya rifampisinden biri kullanıldığında en azından dokuz-on iki ay; eğer iki ilaca birden direnç varsa en azından 18-24 aya uzatılmalıdır (99, 100).

2.10.5. BCG (Bacille Calmette Guerin) Aşısı

Adını kendisini geliştiren Calmette-Guerin adlı iki Fransız araştırmacıdan alır. 1920'li yıllarda geliştirilen bu aşı, şimdiye kadar tüberküloza karşı elde edilen

tek aşıdır. Aşının elde edildiği M. bovis suşu, 1908 yılında başlanan çalışmalarla 13 yıl boyunca, safralı ve gliserinli patates üzerinde 230 defa kültürden kültüre aktarılarak üretildi. Aşının intradermal formu ilk olarak 1927 yılında üretildi, etkinliğinin görülmesi üzerine 1948'de DSÖ tarafından tüm dünyada aşılama kampanyaları başlatıldı (101).

BCG aşısı basilin kanla ve lenfatik sistemle yayılmasını engeller. Bu yüzden hastalıktan çok, hastalığın hayatı tehdit eden formları olan miliyer TB, menenjit ve dissemine formlarının gelişmesini önlemede faydalıdır. BCG aşısının akciğer tüberkülozuna karşı etkinliği konusunda görüş birliği yoktur (101). Akciğer tüberkülozunu önlemede metaanalizlerde %50 etkili bulunmuştur. BCG'nin koruyuculuğu, ülkemizde erişkinlerde %72,7; 0-6 yaş grubunda %85 bulunmuştur (102).

BCG aşısının uygulama zamanları açısından ülkeler arasında farklılıklar vardır. DSÖ, HIV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde süt çocukluğu döneminde tek doz aşılamaı önermektedir (103). Ülkemizde tek doz şeklinde doğumdan 2 ay sonra uygulanmaktadır. Aşı yapılan çocuğa skar izi olsun olmasın tekrar aşı yapılmaz. 3 aylıktan daha büyük çocuklarda 6 yaşa kadar önce PPD yapılır, sonucuna göre aşı yapılıp yapılmayacağına karar verilir. 6 yaşından büyüklere PPD yapılmaz.

İmmün yetmezliği olanlarda BCG aşısı uygulanmaz. Kızamık aşısı yapılmışsa 4 hafta beklendikten sonra BCG uygulanır. Onun dışında diğer aşılarla aynı anda farklı kollardan uygulanabilir.

BCG aşısı tekniğine uygun olarak intradermal uygulanmalıdır. Doğru yapıldığı takdirde uygulama sonrası aşı yerinde 5-6 mm çapında papül oluşur, 20-30 dakikada kaybolur. Aynı yerde 3-4 hafta sonra nodül oluşur. Nodül kızarır, 6. Haftaya doğru hafif şekilde akar. 8. Haftada kabuk bağlar ve sonrasında kabuğu düşerek skar bırakır, yaşam boyu bu iz kalır.

BCG, komplikasyonları az olan bir aşıdır. Gelişen komplikasyonlar ise genellikle uygulama esnasında yapılan teknik hatalardan veya kişinin bağışıklık sisteminin zayıf olmasından kaynaklıdır. En sık rastlanan komplikasyonlar aksiller ve servikal lenfadenopatiler ve lokal apselerdir. Lenfadenopatiler genellikle aşıdan 1-2 ay sonra görülür, bazen 8-12 ay sonra da görülebilir. Süpüre olmayanlarda

herhangi bir tedavi gerekmez, genellikle kalsifiye olurlar. Süpüre olursa iğne ile aspire edilebilir veya drenaj sağlanabilir. Çok büyük olursa cerrahi olarak çıkarılabilir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde yaygın hastalığa dönüşebileceğinden, LAP'ların izlenmesi gerekir.

BCG'nin komplikasyonu olarak keloid de gelişebilir. Deriden kabarık, geniş, yüksek hasır örgüsü görüntüsü olan bu komplikasyonun, genetik nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir.

Koch fenomeni (erken aşı reaksiyonu), BCG aşısının komplikasyonlarından biridir. Aşıdan bir hafta sonra aşı yerinde akıntı, yara, şişlik oluşmasıdır. Kişinin daha önce basil ile karşılaştığını gösterir (104). Bu yüzden 3 aylıktan büyük çocuklarda aşı yapmadan önce PPD yapılmalıdır.

Bunlar dışında kalan komplikasyonlar nadirdir. Bunlar arasında aşı yerinde lupus vulgaris, özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde aşı suşuyla sistemik tüberküloz enfeksiyonu, osteomyelit, diffüz lenfadenit, hepatosplenomegali ve genitoüriner lezyonlar sayılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2011 yılının Haziran Ayı'ndan başlanarak 2016 yılının Haziran Ayı'na kadar Dicle Üniversitesi Çocuk Göğüs Polikliniğine başvuran, 0 – 18 yaş aralığında olan, tüberküloz tanısı konarak tedavi başlanan 109 vaka cinsiyet farkı gözetmeksizin alındı. Kayıtların yetersizliğinden dolayı tüberküloz tanısı net olmayanlar çalışmadan çıkarıldı. Yalnızca izoniazid profilaksisi başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nin klinik uygulamaları ve iyi laboratuvar uygulamaları etik kurallarına uyuldu. Çalışmaya başlamadan önce Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Poliklinikte tüberküloz şüphesiyle araştırılan; ön tanısı *A15 Solunum Yolları Tüberkülozu, Bakteriyolojik Ve Histolojik Olarak Kanıtlanmış, A18 Organların Tüberkülozu, Diğer B90.9 Solunum Sistemi Tüberkülozu Ve Tanımlanmamış Tüberkülozların Sekelleri* olan hastaların içinden tüberküloz tanısı konan ve tedavi başlanan hastalar seçildi. Hastaların tüberküloz tanısı alıp almadığına ve tedavi başlanıp başlanmadığına epikriz, laboratuvar, patoloji ve radyoloji kayıtları beraber incelenerek karar verildi. Hastalarda yaş, cinsiyet, indeks vaka, annenin eğitim durumu, babanın eğitim durumu, tutulum yeri, başvuru semptomları, erişkin ile temas, PPD, BCG, sedimantasyon, mide açlık sıvısında, balgamda ve bronkoalveolar lavaj sıvısında ARB, kültür, TB PCR, bilgisayarlı göğüs tomografisi, patoloji sonuçları, aldıkları tedaviler gibi veriler ele alındı. Ayrıca ailenin gelir durumu, aynı evde yaşayan birey sayısı, anne ve babanın eğitim durumları, nerede ikamet ettikleri, evin ısınma şekli, evde sigara içilip içilmediği ve evde toplam kaç tüberküloz hastasının olduğu değerlendirildi.

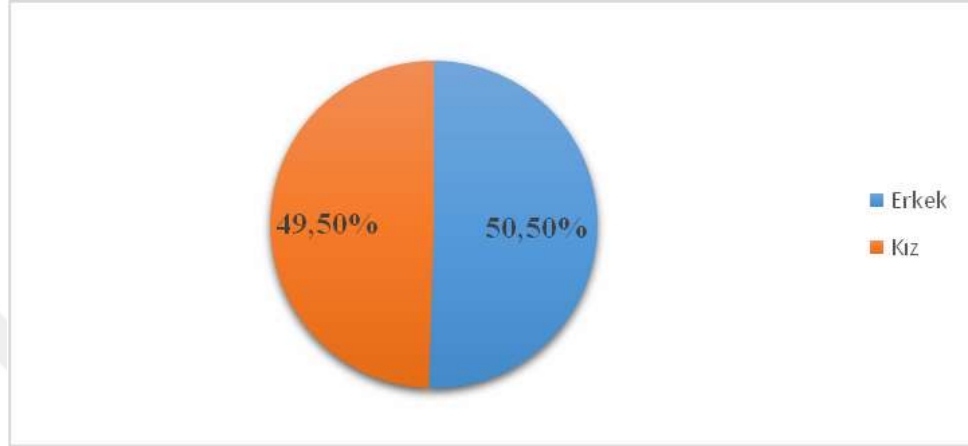
Elde edilen verilerin analizi IBM SPSS 21.0 for Windows istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi ve normal dağılıma uygun oldukları görüldü. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde, nominal değişkenler için ise olgu sayısı ve sıklık biçiminde gösterildi. Sürekli değişken grupları Student t-testi, nominal değişkenler ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu testleriyle karşılaştırıldı. Verilerin dağılımı normal

olduğundan aralarındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Göğüs Polikliniği Haziran 2011 - Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran hastalarla yapılan çalışmamızda olguların %50,5'i (n=55) erkek %49,5'i (n=54) kız idi (Şekil 8).

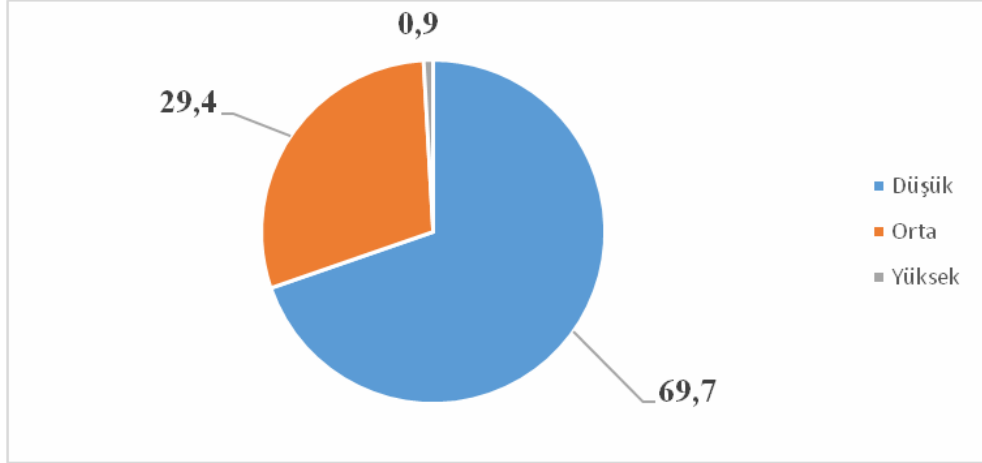


Şekil 8. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Olguların yaşı 1 ile 17 arasında değişmekte idi. Ortalama yaş $10,58 \pm 4,4$ yıl olarak saptandı. Akciğer TB'li olguların yaş ortalaması $11,6 \pm 3,9$ yıl akciğer dışı olguların yaş ortalaması $9,25 \pm 4,5$ yıl akciğer ve akciğer dışı olguların yaş ortalaması ise $13,5 \pm 3,8$ yıl idi.

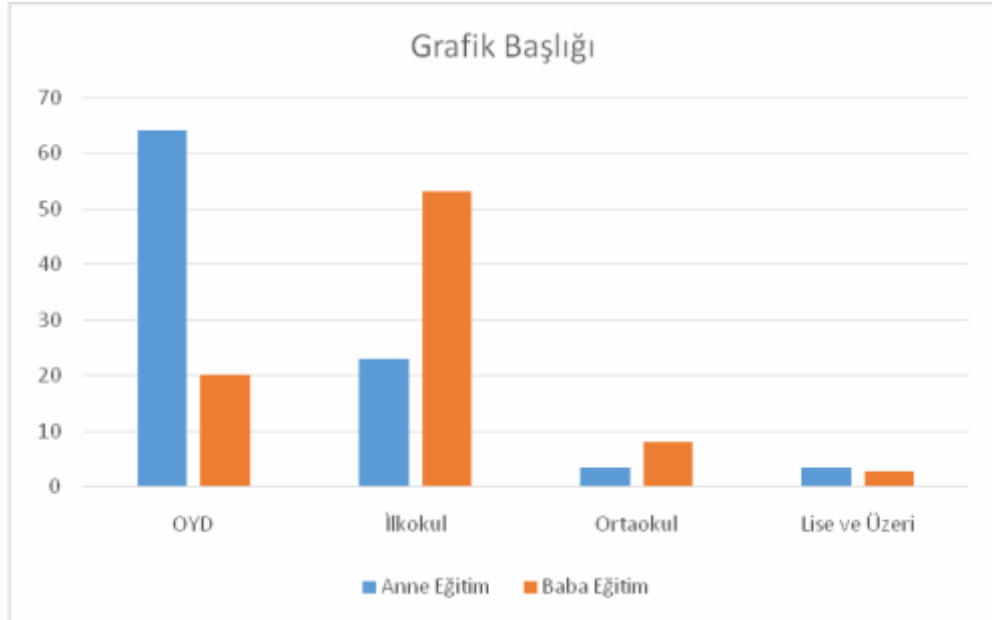
Olguların tanı aldıkları anda ikamet ettikleri yerler incelendiğinde %24'ü (n=26) köyde, %26'sı (n=28) ilçede %50'si (n=55) ilde yaşıyordu. Başvuru şekilleri incelendiğinde de %16,5'sinin verem savaş dispanserleri tarafından yönlendirildiği, %61,4'ünün devlet hastaneleri veya eğitim araştırma hastanelerinden, %14,6'sının bireysel başvuruda bulunduğu ve %7,5'inin de özel hastaneler tarafından yönlendirildiği görüldü.

Olguların sosyo ekonomik özellikleri incelendiğinde aynı evde yaşayan birey sayısı 4 ile 20 arasında değişmekte olup ortalama $7,6 \pm 2,6$ idi. Gelir durumları değerlendirildiğinde ise %69,7'sinin (n=76) gelirinin düşük (1300 liranın altında), %29,4'ünün (n=32) gelir düzeyinin orta (1300 lira ile 3500 lira arasında) olduğu, yalnızca %0,9'unun (n=1) gelirinin yüksek (3500 liranın üzerinde) olduğu görüldü (Şekil 9).



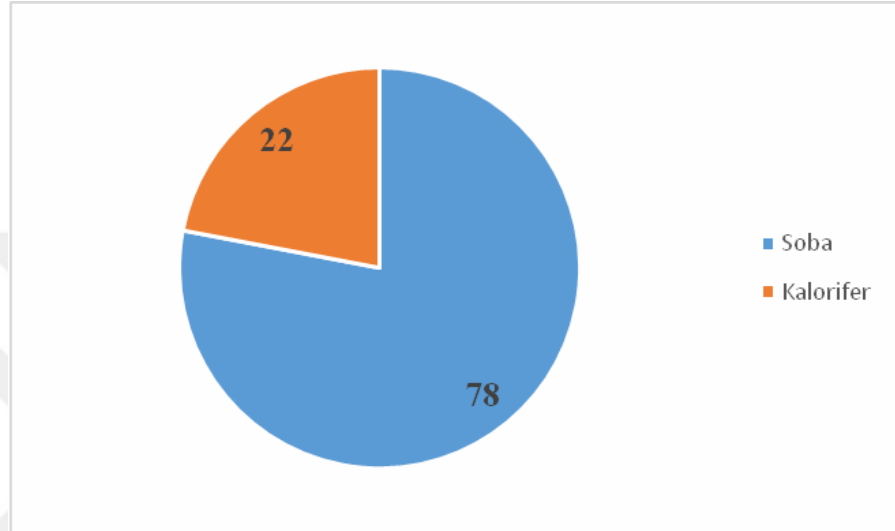
Şekil 9. Ailelerin gelir durumu

Annelerin %64,2'i (n=70) okuryazar değil (OYD), %23'ü (n=25) ilkököl mezunu, %3,6'sının ortaokul, %3,4'ü lise ve üzeri düzey mezunu olarak saptandı. Babaların %20,1'i (n=22) okuryazar değildi, %53,2'si (n=58) ilkököl mezunu, %8,2'sinin (n=9) ortaokul mezunu, %18,5'inin (n=20) lise ve üzeri düzey mezunu idi (Şekil 10).

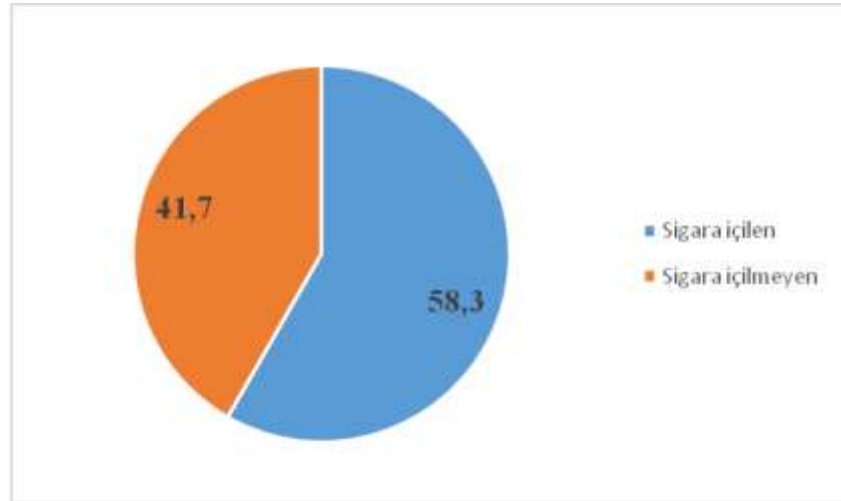


Şekil 10. Anne - baba eğitim durumları

Evlerin %78'i (n=85) odun veya kömür sobası ile , %22'si (n=24) kalorifer ile ısıtıyordu (Şekil 11). Evlerin %62,1'i müstakil, %37,9'u apartman dairesiydi. Evlerin %58,3'ünde sigara içiliyordu, %41,7'sinde içilmiyordu. Tedavi sonrası relaps izlenen 5 hastanın üçünün evinde sigara içildiği görüldü (Şekil 12).



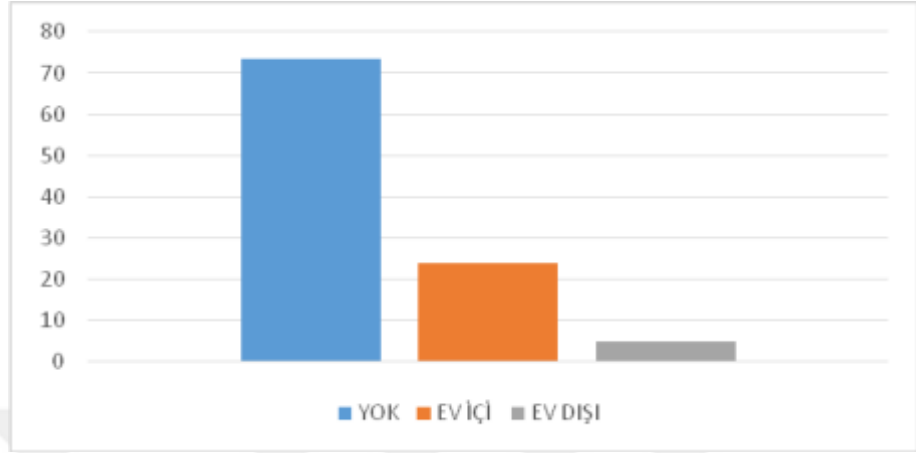
Şekil 11. Tüberküloz hastalarının evlerinin ısınma şekli



Şekil 12. Tüberküloz hastalarının evlerinde sigara içilme durumu

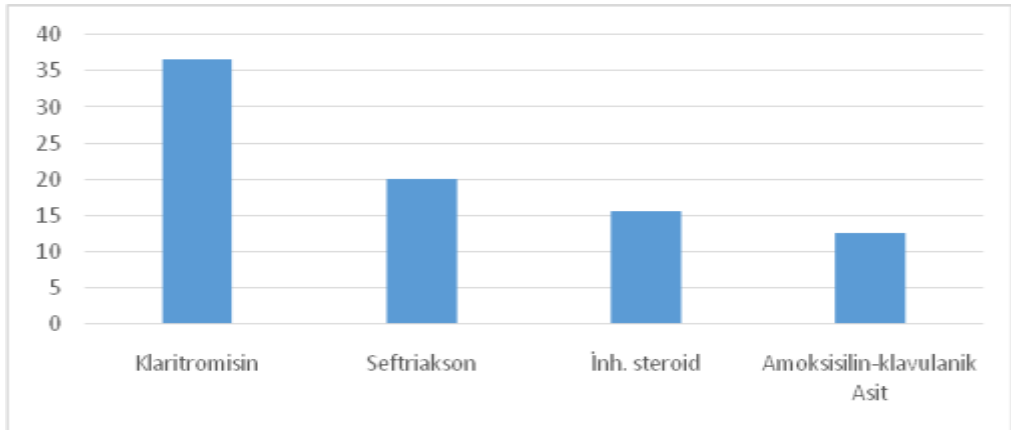
Olguların %73,4'ünde (n=80) bilinen bir erişkin teması yoktu, %23,9'unda (n=26) aile içi, %2,8'inde (n=3) aile dışı temas saptandı (Şekil 13). Çocukta

tüberküloz saptanan bütün aileler tarama amaçlı verem savaş dispanserine gitmişlerdi.



Şekil 13. Tüberküloz hastalarının temas öyküsü

Olguların %62,4'ü tüberküloz tedavisinden önce non spesifik bir tedavi almış, %37,6'sı ise almamıştı. En çok aldıkları tedaviler %36,6 ile (n=40) klaritromisin, %20,1 ile (n=22) seftriakson, %12,5 ile (n=14) amoksisilin-klavulanik asit idi (Şekil 14). %5,5 (n=16) hastada vankomisin, %4,6 (n=5) hastada amikasin, %3,7 (n=4) hastada meropenem, %2,8 (n=3) hastada sefotaksim, %1,8 (n=2) hastada sefazol, %0,9 (n=1) hastada steroidli pomad, %0,9 (n=1) hastada asiklovir, %0,9 (n=1) hastada albendazol, %0,9 (n=1) hastada amfoterisin-B kullanıldığı görüldü. Ayrıca %15,6 ile (n=17) inhale steroid, %0,9 (n=1) hastada PPI kullanıldığı görüldü.



Şekil 14. TB tedavisinden önce en çok kullanılan ilaçlar

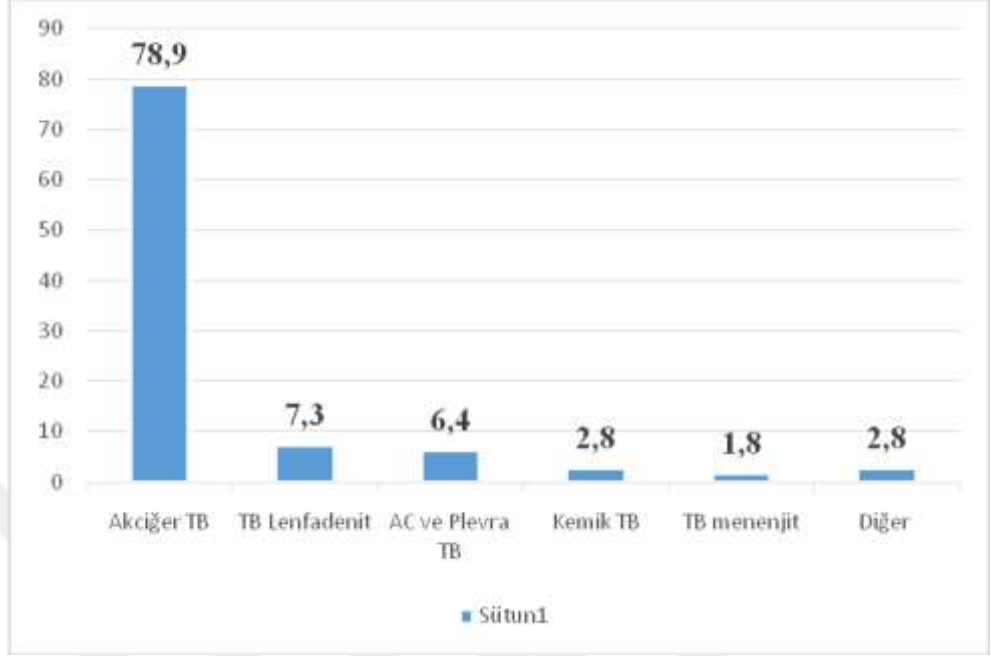
Tutulum yerlerine göre değişmekle birlikte %63,3 ile (n=69) öksürük, %36,7 ile (n=40) ateş, %18,3 ile (n=20) balgam, %13,7 ile (n=15) nefes darlığı, %11,9 ile (n=13) kanlı balgam çıkarma, %10 ile (n=11) kilo kaybı, %9,2 ile (n=10) terleme en sık yakınmalardı. Semptomların dağılımı Tablo 11’de verilmiştir. Hastaların %2,8’inin (n=3) herhangi bir şikayeti yoktu, aile taramasında PPD pozitif saptanarak yönlendirilmiş ve tarafımızca yapılan ileri tetkiklerle TB tanısı konmuştu.

Tablo 11. Hastaların başvuru semptomları

Semptom	n	%
Öksürük	69	63,3
Ateş	40	36,7
Balgam	20	18,3
Nefes darlığı	15	13,7
Ağızdan kan gelmesi	13	11,9
Kilo kaybı	11	10
Terleme	10	9,2
Boyunda şişlik	6	5,5
Hırıltı	5	4,6
Karın ağrısı	3	2,8
Göğüs ağrısı	3	2,8
Yan ağrısı	3	2,8
Yok	3	2,8
Ciltte döküntü	2	1,8
Kusma	1	0,9
Ayakta kitle	1	0,9
Kulak akıntısı	1	0,9
Baş ağrısı	1	0,9

Olgular tutulum yerlerine göre sınıflandırıldığında %78,9’u (n=86) akciğer tüberkülozu, %7,3’ü (n=8) toraks dışı lenfadenit, %6,4’ü (n=7) akciğer ve plevra,

%2,8'i (n=3) kemik, %1,8 (=2) menenjit, %2,8 (n=3) diğerleri olarak saptandı (Şekil 15).



Şekil 15. Tutulum yerlerine göre tüberküloz oranları

Hastalar tutulum yerlerine göre akciğer, akciğer dışı ve akciğer + akciğer dışı TB olarak, yaş aralığına göre de 0-4 yaş, 5-12 yaş ve 13-18 yaş olarak sınıflandırıldı. Yaş aralığına göre tutulum yerleri açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı (p=0,767).

Tablo 12. Yaş aralığına göre tüberküloz formlarının karşılaştırılması

Yaş Aralığı		Tüberküloz Formu			P değeri
		AC TB	AC Dışı TB	AC + AC dışı TB	
0-4 yaş	Sayı	10	2	2	0,767
	%	71,4%	14,3%	14,3%	
5-12 yaş	Sayı	41	7	4	
	%	78,8%	13,5%	7,7%	
13 - 18 yaş	Sayı	35	3	5	
	%	81,4%	7,0%	11,6%	

Olguların yaşadığı evde tüberküloz tedavisi alan birey sayısı incelendiğinde %15,6'sında (n=17) bir kişi, %5,5'inde (n=6) iki kişi tedavi alıyordu. Bunlara evde INH profilaksisi başlananlar dahil edilmedi.

Hastalardan 104 tanesi (% 95,4) daha önce INH profilaksisi almamışken 5 tanesi (%4,6) INH profilaksisi almıştı. Bu hastalardan 4'ü son 3 yıl içinde, 1 tanesi de 10 yıl önce profilaksi almıştı.

Hastanemizde tüberküloz nedeniyle yapılan yatışlar temel alınarak yapılan değerlendirmede hastaların %43,1'inin hiç yatmadığı, %34,9'unun (n=38) bir kez, %9,2'sinin (n=10) iki kez, %3,7'sinin (n=4) üç kez, %9,2'sinin (n=10) dört ve daha fazla yatış yaptığı görüldü.

Tablo 13. Tüberküloz nedeniyle hastanemizde yapılan yatışlar

Yatış Sayısı	Sayı	Yüzde
Hiç Yatmamış	47	43,1
Bir	38	34,9
İki	10	9,2
Üç	4	3,7
Üçten Fazla Yatış	10	9,2
Total	109	100,0

Hastalar tutulum yerlerine göre akciğer, akciğer dışı ve akciğer + akciğer dışı olarak üç gruba ayrıldıktan sonra hastanede yatış sayıları değerlendirildiğinde Akciğer TB vakalarının hastanede yatmama oranı ve bir kez yatış oranlarının yüksek olduğu; AC+AC dışı TB olgularının hastaneye 3 den fazla yatış sayılarının fazla olduğu dikkat çekti.

Tablo 14. Tüberküloz formlarına göre yatış sayıları

Tüberküloz Formu		Yatış Sayısı				
		Yok	1 Yatış	2 Yatış	3 Yatış	3'ten fazla Yatış
Ac TB	Sayı	41	28	9	2	6
	%	47,7%	32,6%	10,5%	2,3%	7,0%
Ac dışı TB	Sayı	4	7	0	1	0
	%	33,3%	58,3%	,0%	8,3%	,0%
Ac + ac dışı TB	Sayı	2	3	1	1	4
	%	18,2%	27,3%	9,1%	9,1%	36,4%

Hastaların tüberküloz için taşıdıkları riskler incelendi, %1,8'inde (n=2) steroid kullanımı, %1,8'inde (n=2) kistik fibrozis, %1,8'inde (n=2) çölyak, %0,9'unda (n=1) immün süpresif ilaç kullanımı, %0,9'unda (n=1) immün yetmezlik saptandı. Ayrıca vertebra tüberkülozu saptanan hastanın kemik kırığı vardı.

Tüberküloza eşlik eden hastalıklar incelendiğinde %6,4 ile (n=7) ile birinci sırada astım izlendi. Diğer hastalıkların oranları Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Tüberküloza eşlik eden hastalıklar

Eşlik Eden Hastalık	Sayı	Yüzde
Yok	85	78,0
Astım	8	7,3
Konjenital Kalp Hastalığı	3	2,7
JRA	2	1,8
Çölyak	2	1,8
Kistik fibrozis	2	1,8
Kartagener sendr.	1	,9
MMR	1	,9
Hipotiroidi	1	,9
ITP	1	,9
FMF	1	,9
Rikets	1	,9
İmmün yetmezlik	1	,9
Total	109	100,0

Hastaların PPD sonuçları incelendiğinde Hastaların %60,5'inde (n=66) pozitif saptandı. Anergik olan 15 hasta mevcut idi, en yüksek değer ise 38 mm ile TB lenfadenit olarak saptandı. PPD ortalaması $11\pm 8,7$ mm idi.

Hastaların BCG aşılıları incelendiğinde %44'ünün (n=48) BCG skarının pozitif olduğu görüldü. TB menenjit geçiren 2 hastanın BCG aşısı olmadığı görüldü.

Hastaların 73 tanesinde sedimantasyon çalışılmıştı. Çalışılan hastaların sonuçları değerlendirildiğinde ortalama $20,41\pm 14,1$ (2-66) mm/saat olarak saptandı.

Hastalar akciğer TB, akciğer dışı TB ve akciğer + akciğer dışı TB olarak üç gruba ayrıldıktan sonra sedimantasyon değerlerinden 10 mm/saatin üstündekiler pozitif, 10 mm/saat ve altındakiler negatif kabul edilerek yapılan karşılaştırmada, her üç tüberküloz formları arasında sedimantasyon pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0,354).

Tablo 16. Tüberküloz formlarına göre sedimantasyon pozitifliğinin karşılaştırılması

Sedimantasyon		Ac TB	Ac Dışı TB	Ac + Ac Dışı TB	P değeri
Negatif	Sayı	17	3	5	0,354
	%	68,0%	12,0%	20,0%	
Pozitif	Sayı	37	7	4	
	%	77,1%	14,6%	8,3%	
Toplam	Sayı	54	10	9	
	%	74,0%	13,7%	12,3%	

Hastaların tümüne akciğer grafisi çekilmişti. En çok grafi bulgusu %29,4 ile hiler, mediastinal LAP, %15,6 ile parankimal infiltrasyon, %13,8 ile hiler veya mediastinal LAP'a eşlik eden parankimal infiltrasyon idi. Hastaların %27,5'inde herhangi bir grafi bulgusu izlenmedi.

Tablo 17. Tüberküloz hastalarının akciğer grafi bulguları

Radyolojik Görünüm	n (sayı)	%
Hiler, mediastinal LAP	32	29,4
Normal	30	27,5
Parankimal infiltrasyon	17	15,6
Hiler, mediastinal LAP + parankimal inf.	15	13,8
Miliyer patern	6	5,5
Kavitasyon	4	3,7
Plevral efüzyon	3	2,8
Atelektazi	2	1,8
Total	109	100,0

Hastaların 69 tanesine BT incelemesi yapılmıştı. Radyoloji anabilim dalının raporları incelendiğinde BT’de en çok izlenen bulgular %33,9 ile (n=37) hiler, paratrakeal ve mediastinal LAP, %20,2 ile (n=22) tomurcuklanmış ağaç görünümü, %14,6 ile (n=16) nodül, %13,7 ile (n=15) ile bronşektazi idi. Hastaların BT sonuçları tablo 18’de verilmiştir. Bunun dışında TB menenjitli bir olgunun bakılan kraniyal MR’ında ensefalit lehine bulgu saptanmıştı.

Tablo 18. Hastaların toraks BT sonuçları

Radyolojik Görünüm	n	%
LAP (hiler, paratrakeal, mediastinal)	37	33,9
Tomurcuklanmış ağaç	22	20,3
Nodül	16	14,7
Bronşektazi	16	14,7
Konsolidasyon	8	7,3
Kavitasyon	7	6,3
Mozaik perfüzyon	5	4,6
Atelektazi	4	3,7
Buzlu cam	4	3,7
Plevral efüzyon	2	1,8
Plevral kalınlaşma	2	1,8
Normal	2	1,8

Akciğer grafisi normal olan 30 hastanın 13 tanesine BT çekilmedi, diğer 2 hastanın BT sonuçları da normal saptandı. Geri kalan 15 hastada tüberküloz lehine bulgu saptandı.

Hastaların mikrobiyoloji sonuçları değerlendirildiğinde toplamda 28 hastaya MAS çalışıldı, bunların 24 tanesi akciğer TB iken 4 tanesi akciğer ve akciğer dışı TB idi. Hastaların %14,2 (n=4) MAS'ta ARB pozitif saptanmıştı. Yine 65 tane hastaya balgamda ARB incelemesi yapılmış olup bunların %12,3'ünde (n=8) balgamda ARB tespit edilmişti. 36 hastada ARB tespiti için bakılan BAL tetkiklerinden yalnızca 1 tanesinde (%2,7) ARB saptanmıştı. ARB tespit edilen hastalar yalnızca AC tüberkülozu olan hastalardı.

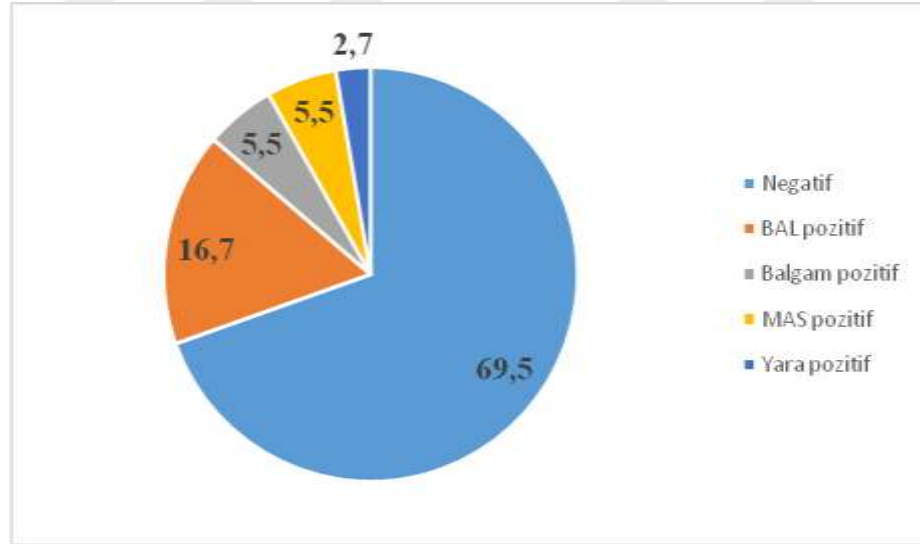
Tüberküloz kültürü çalışılan 82 hastanın sonuçları incelendiğinde hastaların %17'sinde (n=14) kültürde üreme olduğu görüldü. Üremelerin 6 tanesi balgamda, 3 tanesi BAL sıvısında, 2 tanesi MAS'ta, 2 tanesi hem BAL hem balgamda, 1 tanesi de hem MAS hem balgamda üremişti.

Akciğer grafisi normal saptanan hiçbir hastanın tüberküloz kültüründe üreme olmadığı görüldü. Hastalar akciğer grafi bulgularına göre, grafi bulgusu olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldıktan sonra kültürde üremeler karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,024).

Tablo 19. Akciğer grafisi normal olan hastaların kültüründe üreme oranlarının karşılaştırılması

Grafik Bulgusu	Üreme Durumu		P değeri
	Üreme Yok	Üreme Var	
Yok	19	0	0,024
Var	49	14	
Total	68	14	

Tüberküloz PCR çalışılan 36 hastanın %33,3'ünde (n=11) tanesinde pozitif sonuç elde edilmişti. Olguların 6 tanesinde BAL sıvısında, 2 tanesinde MAS'da, 2 tanesinde balgamda, 1 tanesinde yara akıntısında PCR pozitif saptanmıştı (Şekil 16).



Şekil 16. Tüberküloz PCR sonuçları

Akciğer tüberkülozu olan 6, kemik tüberkülozu olan 1 hastamızda kültür antibiyogram çalışılmıştı. Akciğer tüberkülozlu 4 hastadan alınan materyalde üreyen basiller INH ve R duyarlı, 2 hastaninkinde üreyenler INH dirençli R duyarlı idi.

Kemik tüberkülozlu hastanın yara akıntısında üreyen basilde ise INH ve R direnci saptandı. Hastalarda antibiyogram çalışma yöntemleri 3 hastada hem tüberküloz kültürü hem PCR, 1 hastada yalnızca tüberküloz kültürü, 3 hastada ise yalnızca PCR idi.

Olguların 13 tanesinde biyopsi yapılmış, 1 tanesinde de sitoloji çalışılmıştı. Patoloji anabilim dalının yazdığı raporlar incelendiğinde 12 tanesi tüberküloz açısından tanısal anlam taşıyordu. Lenf bezinden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve plevral efüzyondan yapılan ve akut infalamasyon saptanan sitolojik inceleme tanısal değildi. Bunun dışında 10 hastanın sonucu kazeifiye granülomatöz reaksiyon lehine sonuçlanmıştı. Bunlardan 5 tanesi TB lenfadenit, 2 tanesi kemik TB, 1 tanesi akciğer tutulumu ile birlikte olan TB lenfadenit, 1 tanesi akciğer tutulumu ile birlikte olan TB peritonit, 1 tanesi akciğer tutulumu ile birlikte olan TB plevrit idi. Diğer 2 hasta cilt tüberkülozu olup birinde scrofuloderma lehine, diğerinde ise papilonekrotik tüberküloid lehine bulgu saptanmıştı.

Hastaların tedavi süreleri 6 ay ile 4 yıl arasında değişiyordu. Olguların %63,3'ü 6 ay, %12,8'i 9 ay, %14,7'si 12 ay, %14,7'si 12 ay tedavi almıştı. Olgular akciğer TB, akciğer dışı TB ve akciğer + akciğer dışı TB olarak üç kısma ayrıldıktan sonra tedavi süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,079) Tedavi sonucunda hastaların %81,6'inde (n=89) tam iyileşme, %15,5 (n=17) oranında akciğerde sekel geliştiği görüldü. %0,9 hastada (n=1) beyin absesi, %0,9 hastada (n=1) hidrosefali gelişti. %0,9 hastada (n=1) eksitus görüldü, bu hastada akciğer tüberkülozuna eşlik eden JRA mevcuttu. Hastaların %4,6'sında (n=5) sonradan relaps izlendi.

5. TARTIŞMA

Tüberküloz neredeyse insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olmasına ve etkin mücadele için pek çok çaba harcanmasına rağmen günümüzde halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada tüberkülozlu olgu sayısı her geçen yıl artmaktadır ve bu olguların önemli bir kısmı yoksulluk, savaş, göç, açlık gibi sorunların olduğu gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Çocuk yaş tüberküloz prevalansı, bir ülkedeki halk sağlığı hizmetlerinin önemli bir göstergesidir. Çocuklardaki tüberkülozun kaynağı genellikle yetişkin tüberküloz hastalarıdır, bu yüzden çocuk hastalara tanı konması, indeks olguların saptanmasına da yardımcı olacaktır.

Ülkemizin çeşitli yerlerinde yapılan çalışmalarda çocuk olguların cinsiyet dağılımlarında kızların oranı %29 ile %56,2 arasında; erkeklerin oranı ise %43,8 ile %71 arasında değişmektedir (105-109). Bizim çalışmamızda olguların %49,5'i kız, %50,5'i erkekti ve olgularımızın cinsiyet dağılımı literatür ile uygunluk gösteriyordu.

Çocuklardaki tüberkülozun yaş aralığı incelendiği çalışmalarda beş yaş altı çocuklarda ve adölesanlarda hastalığın daha fazla görüldüğü izlenmiştir. Özellikle küçük bebekler, immün sistemin henüz yeterinde gelişmemiş olmasından dolayı basil ile karşılaştıktan sonra hastalık gelişme ihtimali daha yüksektir. Bizim çalışmamızda hastaların yaşı 1 ile 17 yıl arasında değişmekte ve yaş ortalaması 10,5 yıl olarak saptandı. Olgularımızın %12,8'i 5 yaş altı olarak saptandı. Ülkemizde Isparta'da yapılan bir çalışmada yaş ortalaması bizim çalışmamıza benzer olarak 9,7 olarak saptanmıştır (110). Yaş aralığı ile ilgili Samsun'da yapılan bir çalışmada 5 yaş altı çocukların oranı %28,2 olarak tespit edilmiştir. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda ise bu oran Kanada'da %24, İngiltere'de %31, Tayvan'da %51,6 olarak saptanmıştır (109,111-113). Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızdaki bu düşük oran, tüberküloz hastalarının hastanemize geç yönlendirilmesi ve başka tanılarla uzun süre tedavi edilmesine bağlı olabilir.

Tüberkülozun pek çok formu olmakla beraber en çok izlenen formu akciğer tüberkülozudur. Bizim çalışmamızda bu oranı %78,9 olarak saptadık. Bunun dışında benzer çalışmalarda Isparta'da yapılan bir çalışmada bu oran %24,6, Samsun'da yapılan diğer bir çalışmada 47,9 olarak saptanmıştır (109, 110). Bizdeki verilerin yüksek olmasını çalışmaya latent tüberküloz hastalarını dahil etmememize ve

değerlendirdiğimiz hastaların yalnızca çocuk göğüs polikliniğinden takip edilen hastalar olmasına bağlamaktayız.

Tüberkülozun kesin tanısına yönelik testlerin yetersizliği, özellikle çocuklarda tüberküloz tanısında erişkin temas öyküsünün önemini arttırmaktadır. 2004 yılında Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada bu oran %24,2 olarak saptanmış. İzmir'de yapılan başka bir çalışmada ise %59 oranında saptanmıştır (114, 115). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %26,6'sında temas öyküsü mevcuttu, bunlardan %23,9'u ev içi temas iken %2,8'i ev dışı idi. Çalışmamızın sonucu literatüre uygundu. Ancak ev dışı temasın oranı düşüktü. Bunu düşüklük ailede bir bireyde hastalık tespit edilince bütün aile bireylerinin kontrole gitmesine, ancak aile içerisinde tespit edilmeyince yurt arkadaşları, okul arkadaşları, komşular gibi diğer potansiyel risk taşıyan kişilerin araştırılmamasına bağlı olabilir.

DSÖ'nün 2013 yılında yayınladığı rapora göre dünya genelinde insidans, prevalans ve mortalitenin en yüksek olduğu bölgeler Afrika ve Güney Doğu Asya bölgeleri gibi sosyoekonomik düzeyin ve eğitim düzeyinin düşük olduğu yerlerdir. **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.** Bizim çalışmamızda da tüberkülozlu çocukların ailelerini incelediğimizde bununla uyumlu olduğunu gördük. Ailelerin gelir düzeyi incelendiğinde %69,7'sinin düşük gelir düzeyine sahip olduğu görüldü. Yine anne-babaların eğitim durumları incelendiğinde annelerin %64,2'sinin okuryazar olmadığı, %23'ünün ilkokul mezunu olduğu; babaların %20,1'inin okuryazar olmadığı, %53,2'sinin ilkokul mezunu olduğu görüldü. Isparta'da yapılan bir çalışmada düşük gelir düzeyine sahip ailelerin oranı %38,5 olarak saptanmış. Annelerin %64,6'sı, babaların %46'sı ilkokul mezunuymuş. Manisa ilinde yapılan bir çalışmada ise tüberküloz hastalarının annelerinin %95, babalarının %90,4 oranında ilkokul mezunu olduğu görülmüş (110, 116).

Kalabalık aile tüberküloz için risk faktörlerindedir. Çalışmamızda ailelerin birey sayısının 4 ile 20 arasında değiştiğini, aynı evde yaşayan birey sayısının 7,6 kişi olduğunu saptadık. Ankara'da 100 hasta ile yapılan benzer bir çalışmada ailelerin %60'ında birey sayısının 5-12 arasında olduğu görülmüş (117).

Sigaranın tüberküloz gelişimi ve tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Enfeksiyonu ve aktif tüberküloz gelişimin etkilediği gibi mortaliteyi de arttırdığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %58,3'ünün evinde sigara içiliyordu. Relaps izlenen

5 hastadan 3'ü evinde sigara içilen olgulardı. İstanbul'da yapılan bir çalışmada tüberküloz hastalarında sigara içme oranı bizimkine benzer olarak %56 olduğu görülmüştür (118). Leyla Yağcı Tuncer ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sigara içenlerin içmeyenlere göre daha çok yayma pozitif olduklarını tespit etmişlerdir (119). Çocuk tüberkülozunun kaynağının genellikle erişkin tüberkülozu olduğu düşünüldüğünde bu durumun önemi daha da artmaktadır. Sigara maruziyetinin mortaliteye etkisine ilişkin ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çocuk yaş grubu tüberkülozunda ortaya çıkan semptomlar, hastalığın görüldüğü yaşa ve tutulum yerine göre değişkenlik arz eder. İnfantlarda en sık görülen semptomlar, non prodüktif öksürük ve dispnedir. Daha nadir olarak ateş, gece terlemesi, iştahsızlık gibi bulgular da görülebilir. Küçük çocuklarda ve adölesanlarda bulgular daha belirgin olurken okul çağındaki çocuklar hastalığı genellikle daha sessiz geçirirler **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı..** En sık görülen bulgu ateştir. Bunun dışında öksürük, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi gibi bulgular görülebilir.

Çalışmamızda en çok izlenen semptomlar öksürük (%63,3), ateş (%36,7), balgam (%18,3), nefes darlığı (%13,7), kanlı balgam (%11,9) idi. Yapılan diğer çalışmalarda öksürük % 53,8-90, ateş % 27-82, balgam çıkarma % 17-41, nefes darlığı % 12-25 oranında saptanmıştır (106-108, 120). Olgularımızın semptom dağılımını literatür ile uygunluk göstermekte idi.

Yapılan çalışmalarda PPD pozitiflik ortalaması %47,5 ile %75 arasında değişmektedir (105, 108, 113, 122, 124). Bizim çalışmamızda literatüre uygun olarak hastalarımızın %60,5'inde PPD pozitif saptandı.

PPD'nin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. Tek başına PPD pozitifliği *M. tuberculosis* ile enfeksiyonu gösterir, hastalığın varlığını göstermeye yetmez. Anlamlı klinik bulguların varlığında özellikle temas öyküsü de mevcut ise pozitifliği hastalığı göstermede değerlidir.

PPD, diğer mikobakteri enfeksiyonlarında da yanlış pozitif olabilir. Bu yüzden tanı için spesifite ve sensitivitesi daha yüksek olan testlere ihtiyaç vardır. Bunun için immünolojik temele dayalı yeni testler geliştirilmeye devam etmektedir. Son 10 yılda interferon gama ilişkili dört test geliştirilmiştir. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri daha yüksektir, BCG ve non tüberküloz mikobakterilerle çapraz

reaksiyon geliştirme oranları daha azdır. Fakat bazı özel durumlar dışında rutin kullanılmamaktadır (90, 91, 125).

Çocuklarda primer akciğer tüberkülozunda en sık akciğer grafi bulgusu, fokal parankimal odak ve hiler lenfadenopati'dir (64). Bunun dışında havalanma artışı, atelektazi, miliyer görünüm, alveoler konsolidasyon, plevral efüzyon, ampiyem ve nadiren fokal kitle izlenebilir. Erişkinlerde reaktivasyon tüberkülozu için karakteristik görünüm olan kavitasyon, çocuklarda çok nadir görülür. Görüldüğü durumlar da ya adölesanlardaki reaktivasyon tüberkülozu veya çok küçük çocuklardaki ağır tüberkülozlardır.

Samsun'da 2010 yılında 71 çocuk hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği beş yıllık bir çalışmada grafi bulguları, olguların %39,5'inde bronkopnömonik infiltrasyon, %23,9'unda plevral efüzyon, %22,5'inde hiler-mediastinal lenfadenopati, %4,2'sinde atelektazi, % 2,8'sinde miliyer görünüm, %1,4'ünde kavitasyon saptanmış. Olguların %25,3'ünde de akciğer grafi normal olarak değerlendirilmiş **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı..** Elazığ'da Yapılan bir çalışmada parankim infiltrasyonu %64 oranında, hiler dolgunluk %56 oranında, hiler LAP %10 oranında, kaviter lezyon ise %2 oranında saptanmış (107).

Bizim çalışmamızda olguların %29,4'unda hiler, mediastinal LAP, %15,6'sında parankimal infiltrasyon, %13,8'inde ile hiler veya mediastinal LAP'a eşlik eden parankimal infiltrasyon, %5,5'inde miliyer patern, %3,7'sinde kavitasyon, %2,8'inde plevral efüzyon, %1,8'inde atelektazi saptandı. Hastaların %27,5'inde herhangi bir grafi bulgusu izlenmedi.

Bilgisayarlı tomografi, özellikle akciğer grafisi normal veya şüpheli olan tüberküloz hastalarının tanısında yardımcı olabilir. Hiçbiri tüberküloza spesifik olmasa da BT'deki pek çok görünüm tüberkülozu düşündürülebilir. Özellikle infeksiyonun endobronşial yayılımı sonucu gelişen tomurcuklanan ağaç görünümü aktif tüberkülozun tanısında çok önemlidir. Bunun dışında BT konsolidasyon, endobronşiyal tüberküloz, santral nekrozun eşlik ettiği lenf nodu büyümesi, kavitasyon, infeksiyonun endobronşial yayılımını temsil eden silik nodüller, infeksiyonun milier yayılımını temsil eden iyi sınırlı nodüller, plevral efüzyon ve akciğer tüberkülozunu takiben meydana gelen bronşektazinin saptanmasında faydalıdır.

Bizim çalışmamızda izlenen BT bulguları %33,9 (n=37) ile hiler, paratrakeal ve mediastinal LAP, %20,3 (n=22) ile tomurcuklanmış ağaç görünümü, %14,7 (n=16) ile nodül, %14,7 (n=16) ile bronşektazi, %7,3 (n=8) ile konsolidasyon, %6 (n=7) ile kavitasyon, %4,6 (n=5) ile mozaik perfüzyon, %3,7 (n=4) ile atelektazi %3,7 (n=4) ile buzlu cam %1,8 (n=2) ile plevral efüzyon, %1,8 (n=2) ile plevral kalınlaşma idi. Hastaların %1,8'inin (n=2) çekilen BT'sinde herhangi bir bulgu yoktu. Akciğer grafileri normal ancak tüberküloz şüphesi olan 30 hastanın 17 tanesine toraks BT bakılmış, bunların %88,2'sinde (n=15) tüberküloz lehine bulgu saptanmıştı. Bu bulgular hiler veya mediastinal LAP, bronşektazi, nodül, tomurcuklanmış ağaç, atelektazi ve mozaik perfüzyon idi.

Yurt içinde yapılan benzer çalışmalardan, Kayseri'de yapılan bir çalışmada, temas öyküsü olup da akciğer grafisi normal veya şüpheli olan 48 olgu değerlendirilmiş, %81,2 oranında hiler lenfadenopati veya parankimal lezyon saptanmış (126). Elazığ'da yapılan bir çalışmada 39 tüberküloz hastasından 22 tanesine BT çekilmiş, bunların 17 tanesinde tüberküloz lehine (lenfadenopati, kavitasyon, kalsifikasyon, miliyer görünüm, plevral efüzyon) bulgu saptanmış (107). Samsun'da yapılan çalışmada 71 hastanın %54,9'sinde tanesine (n=39) BT incelemesi yapılmış olup bunlardan %92,3'ünde tüberküloz lehine anlamlı bulgu (bronkopnömonik infiltrasyon, plevral efüzyon, lenfadenopati, atelektazi, miliyer görünüm, kavitasyon) saptanmış (109).

Yurt dışında yapılan bir çalışmada, akciğer grafileri normal olan 15 tüberküloz enfeksiyonlu hastaya toraks BT bakılmış olup %60'ında patolojik boyutta lenfadenopati tespit edilmiş (127). Pastrana ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada, tüberküloz enfeksiyonu olan olguların yarısından fazlasının çekilen BT'sinde büyümüş lenf nodları tespit edilmiş. Diğer bir çalışmalarında, özellikle asemptomatik olup akciğer grafisi normal veya şüpheli olan olgularda hiler veya mediastinal lenf nodlarının ve akciğerdeki küçük infiltrasyonların tespitinde BT'nin daha faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (128).

Çocuk hastalarda bilgisayarlı tomografiye başvurulmasını kısıtlayan yüksek doz radyasyon ve özellikle küçük çocuklarda çekim zorluğu gibi durumlar mevcuttur. Bu yüzden tüberküloz hastalarında temas öyküsü, anlamlı klinik bulgu ile beraber akciğer grafisinde tüberkülozu destekleyen bulgular varlığında tomografiye

gerek duyulmayabilir. Ancak tüberküloz düşünülen hastalarda akciğer grafisi normal veya şüpheli ise, özellikle hastalığın erken teşhisi açısından BT'ye başvurulmasında fayda olabilir.

Tüberküloz tanısında vücut sıvılarında ARB gösterilmesi ve kültürde üretilmesi altın standarttır. Ancak çocuklarda balgam veya mide açlık suyunda ARB gösterilmesi çok zordur. On yaşından küçük çocuklar balgam veremediklerinden onlardan sabah erken saatlerde MAS alınır. Bu işlem sabah erken saatlerde, en az sekiz saatlik açlık sonrası, yutulan solunum sekresyonları henüz midenin içindeyken alınmalıdır. On yaşından büyük olup balgam verebilenler çocuklar da yeterince güçlü öksüremeyip balgamlarını yutabilmektedir. Ayrıca çocuklardaki tüberküloz genellikle kaviter olmayıp nodüler olduğundan basil sayısı az olur, bu durum da ARB pozitifliği oranını düşürmektedir. Direkt boyalı preparasyonlarda, balgamda mililitrede 5.000-10.000 basil varlığında pozitif sonuç alınabilir (78). Tüberküloz tanısında ARB için alınan örneklerden mikobakteri kültürü de yapılmalıdır. Kültür yöntemleri, tüberküloz basillerinin üremesine, türünün belirlenmesine, antibiyograma ve epidemiyolojik çalışmaların yapılmasına olanak sağlar. Kültürde mikobakterilerin üretilmesi için hasta örneklerinin mililitresinde 10-100 canlı basilin olması yeterlidir. Balgamda ARB ve kültür pozitifliği nisbeten daha yüksek olan erişkin hastaların kültür antibiyogram sonuçları, çocuk hastanın tedavisini yönlendirme de yardımcı olmaktadır.

Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda ARB pozitifliği %14 ile %69,2 arasında değişmekte, kültür pozitifliği de %7,6 ile %75,8 arasında değişmektedir (111-113, 123, 129-133).

Bizim çalışmamızda herhangi bir yöntemle ARB bakılan 85 hasta vardı, bunların %12,9'unda (n=11) en az bir yöntemle ARB saptanmıştı. Hastaların 28 tanesinden MAS alınmış, bunların %14,2'sinde (n=4) ARB saptanmıştı. Yine 65 hastaya balgamda ARB incelemesi yapılmış olup %12,3'ünde (n=8) balgamda ARB tespit edilmişti. 36 hastada ARB tespiti için bakılan BAL tetkiklerinden yalnızca %2,7'sinde tanesinde (n=1) ARB saptanmıştı, aynı hastanın balgamında da ARB saptanmıştı. Tüberküloz kültürü çalışılan 82 hastanın sonuçları incelendiğinde %17'sinde hastada (n=14) kültürde üreme olduğu görüldü. Üremelerin 6 tanesi

balgamda, 3 tanesi BAL sıvısında, 2 tanesi MAS'ta, 2 tanesi hem BAL hem balgamda, 1 tanesi de hem MAS hem balgamda üremiştir.

Çalışmamızda ARB ve tüberküloz kültür pozitifliği literatür bilgileri ile benzerlik gösteriyordu. Yine benzer çalışmalarda olduğu gibi MAS ve balgamda ARB pozitifliği, BAL'daki ARB pozitifliğinden belirgin derece yüksekti (134, 135).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinden en sık kullanılanıdır. Testin spesifite ve sensitivitesi tanıda tek başına kullanılabilir kadar güvenli değildir, diğer tanı yöntemleri ile birlikte destekleyici olarak kullanılabilir. Çocuklarda testin sensitivitesi %25-83 ve spesifitesi %80-100 arasında değişmektedir. Tüberkülozun hiçbir klinik ve radyolojik bulgusunun olmadığı çocuklarda %39 oranında pozitiflik saptandığı da bildirilmiştir (81). Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece ARB pozitifliği durumlarında kullanılması onaylanmıştır.

Yapılan çalışmalarda klinik olarak tüberküloz teşhisi konulan çocuklarda PCR pozitifliği oranı %40-60 arasında iken standart kültürle karşılaştırmada ise bu oran %30-40 arasında saptanmıştır (136-138). Ayçiçek A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tüberkülozun klinik ve laboratuvar bulgularının olduğu dört çocukta birinde PCR pozitif saptanmış (106). Isparta'da yapılan bir çalışmada ise PCR çalışılan 47 hastanın hiçbirinde pozitiflik saptanmamış (110). Samsun'da yapılan bir çalışmada ise 71 olgunun 31'inden PCR için örnek gönderilmiş beşinde (%16,1) pozitif saptanmış (109).

Bizim çalışmamızda 36 hastada PCR çalışılmıştı; 6 hastada BAL sıvısında, 2 hastada MAS'ta, 2 hastada balgamda, 1 hastada yara akıntısında olmak üzere toplamda 11 hastada (%33,3) pozitif saptanmıştı. Çalışmamızın sonuçları literatüre uygundu. Burada dikkat çeken hususlardan biri, BAL ile alınan örneklerde ARB pozitifliği düşük olmakla birlikte PCR pozitifliğinin yüksek çıkmasıdır. PCR yönteminin ilaç direncini belirleme özelliği de artı yönlerindedir.

Histopatoloji, tüberküloz tanısında önemli yöntemlerden biridir. Tipik granülomatöz görünümün tanısal değeri yüksektir.

Samsun'da yapılan çalışmada, tüm olgular ele alındığında olguların %21,1'ine; yalnızca akciğer dışı tüberkülozu olgularına göre %37,8'ine biyopsi ile tanı

konulmuş. Tüberküloz lenfadenit, abdominal tüberküloz, kemik, perikard ve cilt tüberkülozu olgularının hepsinde biyopsi pozitif saptanmış (109).

Yurt içi ve yurt dışında yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde histopatolojik tanı % 5.7 ile % 63.4 arasında saptanmıştır (113, 120, 122, 123).

Bizim çalışmamızda 14 hastadan patolojik yöntem çalışılmıştı, bunlardan 12 tanesi tüberküloz açısından tanısal anlam taşıyordu. Bütün olgular ele alındığında bu oran %11 iken, akciğer dışı ve akciğer + akciğer dışı olgulara göre bu oran %52,2 idi. Lenf bezinden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve plevral efüzyondan yapılan ve akut infalamsiyon saptanan sitolojik inceleme tanısal değildi. Bunun dışında 10 hastanın sonucu kazeifiye granümatöz reaksiyon lehine sonuçlanmıştı. Bunlardan 5 tanesi TB lenfadenit, 2 tanesi kemik TB, 1 tanesi akciğer tutulumu ile birlikte olan TB lenfadenit, 1 tanesi akciğer tutulumu ile birlikte olan TB peritonit, 1 tanesi akciğer tutulumu ile birlikte olan TB plevrit idi. Diğer 2 hasta cilt tüberkülozu olup birinde scrofuloderma lehine, diğerinde ise papilonekrotik tüberküloid lehine bulgu saptanmıştı. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uygunluk göstermekteydi.

Hastalarımızın %62,4'ü tüberküloz tedavisinden önce non spesifik bir tedavi almıştı. En çok kullanılan ilaçlar %36,6 ile klaritromisin, %20,1 ile seftriakson, %12,5 ile amoksisilin-klavulanik asit idi.

Sistemik steroidin tüberküloz riskini arttırdığı bilinmektedir. Ancak inhale steroid ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır. Bahçeciler NN ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada inhale steroidin tüberküloz riskini arttırmadığı saptanmıştır (139). İstanbul'da 2014 yılında 171 hasta ile yapılan bir çalışmada yüksek doz (400 mcg üstünde) inhale steroid alan orta astımlı hastalarda TB görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (140). Kore'de 2013 yılında Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4139 hastaya bakılmış, inhale kortikosteroid kullanımının doza bağlı olarak tüberküloz riskini arttırdığı görülmüş (141).

Çalışmamızda hastaların %15,6'sı inhale steroid kullanmıştı. Fakat çalışmamızda inhale kortikosteroid kullanım süresi ve dozu ile tüberküloz gelişimi arasında ilişki ele alınmadı.

Çalışmamızda kültür antibiyogram bakılan dört hastanın bir tanesinde INH direnci, diğerinde hem INH hem rifampisin direnci vardı. Diğer ARB pozitif hastaların antibiyogram çalışmaları yapılmadığından değerlendirilemedi.

Çalışmamızda olguların %63,3'ü 6 ay, %12,8'i 9 ay, %14,7'si 12 ay, %14,7'si 12 ay tedavi almıştı.

Dünya sağlık örgütü çocuklarda tedaviyi tamamlama oranını %85 olarak önermiştir. Isparta'da yapılan bir çalışmada hastaların %89,2'si tedaviyi tamamlamış, geriye kalanlar ise tamamlamamıştı (110). Ankara'da yapılan çalışmada olguların %18,2'sinin kontrollere düzgün gelmediği ve tedavisini aksattığı görülmüş (105). Samsun'da yapılan bir çalışmada ise olguların %85,9'u öngörülen sürede hastanede veya verem savaş dispanserinde tedavisini tamamlamıştı (109).

Çalışmamızda hastaların tedaviye uyumları değerlendirildiğinde %90'ı kontrollere gelmiş ve tedavisini tamamlamıştı. Üç hasta ilaçlarını düzensiz kullanmış, üç hasta ileri merkeze sevk edilmişti. İki hasta tedavi bitimine kadar hiç kontrole gelmemişti. İki hastanın da tedavileri sürmekteydi.

Tedavi sonucunda hastaların %81,6'sında tam iyileşme, %15,5'inde akciğerde sekel, bir hastada beyin absesi, bir hastada hidrosefali görüldü. Bir hastanın eksitus olduğu görüldü, bu hastada akciğer tüberkülozuna eşlik eden JRA mevcuttu. Hastaların 5 tanesinde (%4,6) sonradan relaps izlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Polikliniğinden Haziran 2011 ile Haziran 2016 yılları arasında takip ve tedavi edilen tüberküloz olgularının epikriz ve laboratuvar verileri değerlendirilerek yapılan retrospektif çalışmanın sonuçları şöyledir:

- Çalışmaya 5 yılda tanı ve tedavi alan 109 tüberküloz hastası dahil edildi.
- Olguların %50,5'i (n=55) erkek %49,5'ü (n=54) kız olarak saptandı.
- Olguların yaşları 1-17 yıl arasında olup; yaş ortalaması $10,58 \pm 4,4$ yıl olarak saptandı. Beş yaş altı olguların oranı %12,8 idi. Beş yaş altı hastaların oranının düşük olması bu hastaların hastanemize geç yönlendirilmesi ve başka tanılarla uzun süre tedavi edilmesine bağlı olabilir.
- Hastalığın saptandığı zamanda hastaların %24'ü (n=26) köyde, %26'sı (n=28) ilçede %50'si (n=55) ilde ikamet ediyordu.
- Olguların %69,7'sinin (n=76) gelir düzeyi düşük, %29,4'ünün (n=32) gelir düzeyi orta, yalnızca %0,9'unun (n=1) gelirinin yüksek idi. Yoksullukla mücadele tüberküloz ile mücadelenin önemli bir bileşenidir.
- Evlerin %58,3'ünde sigara içiliyordu, %41,7'sinde içilmiyordu; %78'i (n=85) odun veya kömür sobası ile, %22'si (n=24) kalorifer ile ısıniyordu. Tüberküloz gibi sigara da ciddi bir halk sorunudur.
- Olguların %23,9'unda (n=26) aile içi, %2,8'inde (n=3) aile dışı temas saptandı. Tüberküloz saptanan olguların aile taraması yapılması gerektiği gibi okul, yurt gibi kalabalık ortamlarda bulunanlarda buralardaki diğer potansiyel risk taşıyan kişilerin de araştırılması gerekmektedir.
- Hastalar en çok %63,3 ile (n=69) öksürük, %36,7 ile (n=40) ateş şikayetiyle başvurmuşlardı.
- En çok tutulum yeri %78,9'u (n=86) ile akciğer tüberkülozu idi. Bizdeki çalışmada yalnızca çocuk göğüs polikliniğinde takip edilen hastalar ele alındığından akciğer tüberkülozlu hasta oranı yüksek saptanmıştır.
- Olgularda tüberküloza en çok eşlik eden hastalık %6,4 ile (n=7) ile astım idi.
- Hastaların %60,5'inde (n=66) PPD; %44'ünde (n=48) BCG skarı pozitif.

- En çok grafi bulgusu %29,4 ile hiler, mediastinal LAP, %15,6 ile parankimal infiltrasyon, %13,8 ile hiler veya mediastinal LAP'a eşlik eden parankimal infiltrasyon idi.
- En çok tomografi bulgusu %33,9 ile (n=37) hiler, paratrakeal ve mediastinal LAP idi.
- Akciğer grafileri normal ancak tüberküloz şüphesi olan 17 hastaya toraks BT bakıldı, bunların %88,2'sinde 15 (n=) tüberküloz lehine bulgu saptandı. Tüberküloz düşünülen hastalarda akciğer grafisi normal veya şüpheli ise, özellikle hastalığın erken teşhisi açısından BT faydalı olabilir.
- Herhangi bir yöntemle ARB bakılan 85 hastanın %12,9'unda (n=11) en az bir yöntemle ARB saptanmıştı. MAS'ta ARB pozitifliği %14,2 balgamda %12,3 iken BAL'da %2,7 oranında saptandı.
- Hastaların %17'sinde (n=14) kültürde üreme saptandı.
- Akciğer grafisi normal olan hiçbir hastada ARB tespit edilmemiş ve kültürde üreme saptanmadı.
- PCR çalışılan 36 hastanın %33,3'ünde (n=11) pozitif sonuç elde edildi. Bu sonuçların %16,7'sini BAL ile alınan materyalde PCR pozitifliği oluşturmaktaydı.
- Olguların 12 tanesine biyopsi ile tanı konulmuştu. Bütün olgular ele alındığında bu oran %11 iken, akciğer dışı ve akciğer + akciğer dışı olgulara göre bu oran %52,2 idi.
- Hastaların çoğunluğu 6, 9 ve 12 ay tedavi almıştı, tedaviye uyum %90 idi, tam iyileşme %81,6 idi. Hastanemizde tedavilerin tamamlanma oranı DSÖ'nün önerdiği oranını %85'in üzerinde idi.

7. KAYNAKLAR

1. **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**Lein AD, Von Reyn CF. In vitro cellular and cytokine responses to mycobacterial antigens: Application to diagnosis of tuberculosis infection and assessment of response to mycobacterial vaccines. Am J Med Sci 1997; 313: 364-71.
2. Barış Y.İ. Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi. Toraks Dergisi, 2002;3:338-40.
3. Haggard A. Doctor In History. Dorset Press. New york 1989.
4. Starke JR. Tuberculosis. Feigen & Cherry's Text Book of Pediatric Infectious Diseases 6th ed, 2009;1426-1469.
5. Daniel TM. Captain of Death:The Story of Tuberculosis. Rochester, New York:University of Rochester Press, 1997.
6. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Controlling tuberculosis in the United States. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 1169-1227.
7. Dewan P. K, Banouvong H, Abernathy N. ve ark. A tuberculosis outbreak in a private-home family child care center in San Francisco, 2002 to 2004. Pediatrics 2006; 117: 863-869.
8. Drobac PC, Shin SS, Huamani P, ve ark. Risk factors for in-hospital mortality among children with tuberculosis: the 25-year experience in Peru. Pediatrics. 2012; 130: 373.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi Ankara, 2011.
10. Selwyn P, Hartel D, Lewis V. ve ark. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med. 1989; 320: 545-550.
11. Krugman'ın Çocuklarda Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı Starke JR. Tüberküloz 11. Baskı 2006; 731-733.
12. Wilfret 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; p. 731-762.
13. Munoz FM, Starke JR. Tüberküloz. In: Nelson Pediatri. Akçay T, Eds. Cilt 1, 17 th Ed, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2008: p. 958-972.

14. WHO. Global tuberculosis control : epidemiology, strategy, financing. World Health Organization, 2009.
15. WHO. Global tuberculosis report. World Health Organization 2015.
16. Türkiye’de Verem Savaş Raporu 2014.
17. Barış İ. Son bilgiler ışığında Tüberküloz. İnfeksiyon Bülteni 1996;1:23-29.
18. http://health.state.tn.us/images/TB_Smear.jpg.
19. Kocabaş A. Akciğer Tüberkülozu. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S (ed): Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, 1996: 456–76.
20. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Ankara, 2003.
21. Özkara Ş. Sağlık Kurumlarında Tüberküloz bulaşması ve korunma. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun. 2003: 243-250.
22. Köse M. Çocukluk çağı akciğer tüberkülozu. Clinic Pediatri Dergisi 2008. Cilt:3 Sayı:6.
23. Cardona P-J, Manzano JR. On the nature of Mycobacterium tuberculosis-latent bacilli. Eur Respir J 2004; 24:1044-1051.
24. WHO. TB/HIV. A clinical manual, 2004. World.
25. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implication of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. Epidemiol Infect 1997;119:183-201.
26. Van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. N Engl J Med 1999; 341:1174-9.
27. Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu. İçinde Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editör. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1. 2002; 538-591.
28. Dannenberg AM Jr. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. Rev Infect Dis 1989; 11:369-378.
29. Dannenberg AM Jr. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. Immunol Today 1991; 12:228-233.
30. Iseman MD. A clinician’s guide to tuberculosis. Philadelphia :Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 63-96.

31. Kaufman SHE, Hussey G, Lambert PH: New vaccines for tuberculosis. *Lancet* 375:2110-2118, 2010.
32. Moulding T. Pathogenesis, pathophysiology, and immunology. In: Schlossberg D. Editor. *Tuberculosis*. Praeger Publisher, 1983; 21-38.
33. Sabar İR. *Ftizyoloji*. Günelp Matbaası. İstanbul, 1965.
34. Sözer K. *Tüberküloz. Akciğer Hastalıkları*. İstanbul. 1987; 87-124.
35. Scheinmann P, Refaburt L, Delacourt C, Bourgeois M. *Paediatric Tuberculosis*. In: Wilson R. Editor. *Tuberculosis*. European Respiratory Monography 1997; 4: 144-174.
36. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*.2007;8:107-117.
37. Çokuğraş H. Çocuklarda tüberkülozun klinik tabloları. İ.Ü.C.T.F. Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu, 30 Nisan 1999, İstanbul:81-88.
38. Smith S, Jacobs RF, Wilson CB: Immunobiology of childhood tuberculosis; A window on the ontogeny of cellular immunity. *Journal of Pediatrics* 1997; 131: 16-26.
39. Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu In: Topçu Wilke A, Söyletir G, Doğanay M,(ed). *İnfeksiyon Hastalıkları 1*. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; 396-443.
40. American Thoracic Society, Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Crit Care Med* 2000;161:1376-1395.
41. 75. Lazarus A A, Thilagar B.Tuberculous Lymphadenitis. *Dis Mon* 2007;53:10-15.
42. Cagatay AA, Caliskan Y, Aksoz S, Gulec L, Kucukoglu S, Cagatay Y,Berk H, Ozsut H, Eraksoy H, Calangu S, et al. Extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults. *Scan J Infect Dis* 2004; 36:799-806.
43. Özbey H, Tireli GA, Salman T. Abdominal tuberculosis in children. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 116–119.
44. Andronikou S, Welman C.J, Kader E. The CT features of abdominal tuberculosis in children. *Pediatr. Radiol*. 2002; 32: 75-81.
45. Kohli V, Kumar L, Kataria S. Multiple hepatosplenic tuberculous abscesses in an eight-year-old boy. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 1996; 15: 178-179.

46. Maharaj B, Leary W.P, Pudifin D.J. A prospective study of hepatic tuberculosis in 41 black patients. *Q. J. Med.* 1987; 242: 517-522. 175.
47. Colditz G, Berkey C.S, Mosteller F. ve ark. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: Meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
48. Kedar R.P, Shah P.P, Shivde R.S. ve ark. Sonographic findings in gastrointestinal and peritoneal tuberculosis. *Clin. Radiol.* 1994; 49: 24-29.
49. Wilkins E.G.L. Tuberculous peritonitis: Diagnostic value of the ascitic/blood glucose value. *Tubercle* 1984; 65: 47-52.
50. Starke JR, Munoz FM. Tuberculosis (Mycobacterium Tuberculosis) In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 1240-1254.
51. Yalçın I. Tüberküloz. In: Neyzi O, Ertuğrul T. (ed). *Pediatric 3. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2002:523-532.
52. Jacobs RF, Starke JR. Mycobacterium Tuberculosis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG eds. *Pediatric Infectious Diseases*. New York, Churchill Livingstone 1998, 8881-904.
53. Krugman'ın Çocuklarda Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı 2006 ;731-733.
54. Mc Graw Hill. Tuberculosis. Harrison's 17 th Edition. 2008: 1006-1038.
55. Singh S. Tuberculosis. *Current Anaesthesia & Critical Care* (2004) 15, 165–171.
56. Cek M, Lenk S, Naber K G, Bishop M C, Bjerklund Johansen T E, Botto H, Grabe M, Lobel B, Redorta J P, Tenke P. EAUGuidelines for the Management of Genitourinary Tuberculosis *European Urology* 2005;48;353-362.
57. Elner JJ, Hinman AR, Dooley SW, Fischl MA, Sepkowitz KA, Goldberger MJ. Tuberculosis symposium: emerging problems and promise. *Journal of Infection Diseases* 1993; 168: 537-551.
58. Horsburgh R, Rubin E.J. Latent Tuberculosis Infection in the United States. *N Engl J Med.* 2011;364:1441-1448.
59. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, et al. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M bovis. *J Bacteriol* 1996;178:1274-82.

60. Pai M, Menzies R. Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Adult
<http://www.uptodate.com>.
61. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:491-96.
62. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49.
63. Eamranond P, Jaramillo E. Tuberculosis in children: Reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. *International Journal of Tuberculosis Lung Diseases* 2001; 5: 594-603.
64. Marais BJ, Obihara CC, Gie RP. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. *Archives Diseases Childhood* 2005; 90: 1166-1170.
65. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infection Diseases* 2003; 3: 624-632.
66. Buckner CB, Walker CW. Radiologic manifestations of adult tuberculosis. *J Thorac Imag* 1990; 5:28-37.
67. Frostad S. Segmental atelectasis in children with primary tuberculosis. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease* 1959; 79:597-605.
68. Woodring JW, Vandiviere HM, Fried AM, et al. Update: The radiographic features of pulmonary tuberculosis. *Am J Roentgenol* 1986; 148:497- 506.
69. Palmer PES. Pulmonary tuberculosis- Usual and unusual radiographic presentations. *Semin Roentgenol* 1979; 14:204-42.
70. Lamont AC, Cremin BJ, Pelteret RM. Radiological patterns of pulmonary tuberculosis in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1986; 16:2- 7.
71. Leung AN, Müller NL, Pineda PR, et al. Primary tuberculosis in childhood: Radiographic manifestations. *Radiology* 1992; 182:87-91.
72. Hulnick DH, Naidich DP, McCauley DI. Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography. *Radiology* 1983; 149:759-65.
73. Remy J, Lemaitre L, Lafitte JJ, et al. Massive hemoptysis of pulmonary arterial origin: Diagnosis and treatment. *Am J Roentgenol* 1994; 396-8.

74. Philip A. LoBue, Antonino Catanzaro. The diagnosis of tuberculosis Disease-a-Month. 1997;43(4):185-246.
75. Tozkoparan E, Deniz Ö, Ciftci F, Bozkanat E, Bicak M, Mutlu H, Ors F, Bilgic H, Demirci N. The Roles of HRCT and Clinical Parameters in Assessing Activity of Suspected Smear Negative Pulmonary Tuberculosis. Archives of Medical Research 36 (2005) 166–170.
76. Wallis RS, Pai M, Menzies D, Doherty TM, Walzl G, Perkins MD, et al. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. Lancet 2010; 375: 1920-1937.
77. Krugman Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı 2006:734-749.
78. Peterson R. Molecular Epidemiology of Tuberculosis. Karolinska Institutet, Sweden, 2009.
79. Somoskovi A, Hotaling JE, Fitzgerald M, O'Donnell D, Parsons LM, Salfinger M. Lessons from a proficiency testing event for acid-fast microscopy. Chest 2001; 120:250-257.
80. American Thoracic Society: Rapid diagnostic tests for tuberculosis: What is the appropriate use? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 15: 1804-1814.
81. Delacourt C, Poveda JD, Churean Q et al. Use of poly-merase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. J Pediatr 1995;126:703-709.
82. Alp A. Tüberkülozun laboratuvar tanısında güncel durum: review. Hacettepe Tıp Dergisi 2011; 42: 28-33.
83. Drobniowski FA, Caws M, Gibson A, Young D. Modern Laboratory diagnosis of tuberculosis. The Lancet Infect Dis. 2003;3:141-147.
84. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampine resistance. N Engl J Med 2010; 48:2495-2501.
85. Hatipoğlu K, Yüksekol İ, Özkan M, Balkan A, Tozkoparan A, Bedirhan İ, ve ark. Tüberküloz tanısında serum adenozin deaminaz ölçümünün önemi. Gülhane Tıp Dergisi 2003; 45: 165-168.
86. Mishra OP, Kumar R, Ali Z. ve ark. Evaluation of polymerase chain reaction and adenosine deaminase assay for the diagnosis of tuberculous effusions in children. Arch Dis Child 2006; 91: 985–989.

87. Kiper N. Çocukluk çağı akciğer tüberkülozu. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun 2003: p. 106-114.
88. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infectious Diseases* 2004; 4: 761-776.
89. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356: 1099-1104.
90. Celik U, Kocabas E. New diagnostic tool of tuberculosis: interferon-gamma assays. *Tuberk Toraks* 2007; 55(1): 108-117. .
91. Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S. Clinical Utility of Interferon Gamma Assay in the Diagnosis of Tuberculosis. *J Am Board Fam Med* 2007; 20(6):540-547.
92. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis *Am J Respir Care Crit Care Med*; 2003;167:603-62.
93. Cruz AT, Starke JR. Pediatric Tuberculosis. *Pediatr Rev* 2010; 31:13-26.
94. World Health Organization. Rapid Advice. Treatment of Tuberculosis in Children. 2010.
95. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Pediatr Resp Rev* 2011; 12:22-26.
96. Özkara Ş. Tüberkülozda koruyucu tedavi. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. *Toraks Kitaplar*, 2010, İstanbul: s. 586-597.
97. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Fourth Global Report. Geneva: World Health Organization, 2008.
98. Passannante M, Gallagher C, Reichman L. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a Delphi study. *Chest* 1994; 106: 431-434.
99. Park MM, Davis AL, Schluger NW. Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993: prolonged survival with appropriate therapy. *American Journal Respiratory Care Medicine* 1996; 153: 317-324.

100. 127. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *New England Journal Medicine* 1995; 333: 907-911.
101. Yalçın S. Tüberküloz aşılıarı. *Katkı Dergisi* 2006;28(5 6):554-572.
102. Koçođlu F. Tüberküloz Sorununun Çözümünde Günümüzde Uygulanan Kontrol Yöntemlerinin Etkinliği. In: Kocabaş A. (Ed). *Tüberküloz, Kliniđi ve Kontrolü*. Emel Matbaası, Ankara. 1991: 439-443.
103. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Pickering LK, ed 2000 Red Book: Report of the Committe an Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grave Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000: 593-613.
104. Gocmen A, Kiper N, Ertan U, et al. Is the BCG test of diagnostic value in tuberculosis? *Tuber Lung Dis.* 1994;75:54-57.
105. Uysal G, Oflaz M.B. S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tüberküloz tanısı ile izlenen hastaların değerlendirilmesi. Ankara 2005.
106. Ayçiçek A, Aktas G. Sanlıurfa ilindeki 69 çocuk tüberkülozu vakasının klinik, radyolojik ve epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49: 205-212.
107. Kurt A, Poyrazođlu G. Tüberküloz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuar özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2006; 11: 55-57.
108. Arpaz S, Keskin S ve ark. Tüberkülozlu çocuk hastalarımızın geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi Cilt 2, sayı 1 Nisan 2001*.
109. Nehir S. Ocak 2005- Şubat 2010 tarihleri arasında hastanemizde izlediğimiz tüberkülozlu çocukların retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Samsun 2010.
110. Gün G, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Enfeksiyon Kliniğinde tüberküloz tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Isparta 2013.
111. Phongsamart W, Kitai I, Gardam M, Wang J, Khan K. A population-Based study of Tuberculosis in children and adolescents in Ontario. *The Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:416-419.

112. Abubakar ı, Laundry M T, French C E, Shingadia D. Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: Arch. Dis. Child. 2008; 93:1017-1021.
113. Wong KS, Chiu CH, Huang YC, Lin TY. Childhood and adolescent tuberculosis in northern Taiwanese institutional experience during 1994-1999. Acta Pediatr 2001; 90:943-947.
114. Ateş G, Ataman A, Ekinci Ş. Diyarbakır 1 no'lu verem savaşı dispanserinde 2004 yılında tedaviye alınan tüberküloz olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2007; 12(1): 59-61.
115. Coşar H, Onay H, Bayram N, Özkınay F. Tüberkülozlu 44 çocuk hastanın epidemiyolojik, klinik ve prognoz yönünden değerlendirilmesi. Çocuk Enfeksiyon Dergisi 2008; 2: 1-6.
116. Şakar A, Göktalay T., Dağyıldızı L, Yıldırım ÇA, Yorgancıoğlu A. Manisa ilinde okul çağı çocuklarında tüberküloz taraması. Toraks Dergisi 2003; 4(1): 38-42.
117. Bektaş Aydın H, Akdemir N, Akciğer tüberkülozu olan hastaların hastalıklarına ilişkin bilgi düzeyleri, Toraks Dergisi, 2005;6(3):235-24.
118. Kıpman Şinasi E, Tüberküloz tedavisi esnasında hepatotoksisite gelişen hastalarda ast, alt enzim düzeylerinin normale dönme süresini etkileyen faktörler.
119. Yağcı Tuncer L, Akkaya E, Güngör S, Yalçınsoy M, Mihmanlı A ve ark, Sigara kullanımının tüberküloz seyrine etkisi, İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2009; Cilt 23, Sayı 3.
120. Pontual L, Balu L, Ovetchkine P. Et al. Tuberculosis in adolescents. Pediatr infect Dis J 2006; 25: 930-932.
121. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, ve ark. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta analysis of the published literature. JAMA 1994; 271:698-702.
122. Tinsa F, Essadda L, Futouri Z. Extrapulmonary tuberculosis in children: a study of 41 cases. La Tunisie medicale-2009; 87: 693-698.
123. Uysal G, Gursoy T, Güven A, Gunindi F, Cuhaci B. Clinical features of extrapulmonary tuberculosis in children. Saudi Med J 2005; 5: 750-753.

124. Şirin F. 1995-1999 yılları arasında SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi' nde görülen tüberküloz olgularının retrospektif incelenmesi. Uzmanlık tezi, Ankara 2000.
125. Pai M. Riley interferon gamma assays in immunodiagnosis of tuberculosis review lancet inf.2004; 4: 761-776.
126. Uzun K, Okkes I, Sukru D. Chest radiography and thoracic computed tomography findings in children who have family members with active pulmonary tuberculosis. Eur.J of Rad. 2003; 48: 258-262.
127. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, et al. Computed tomography with normal chest radiography in tuberculous infection. Archives Diseases Childhood 1993; 69: 430-432.
128. Pastranaa DG, Blanchard AC. Should pulmonary computed tomography be performed in children with tuberculosis infection without apparent disease? An Pediatr (Barc) 2007; 67(6): 585-593.
129. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. Pediatrics 1994; 94: 1-7.
130. Camcıoğlu Y. Tüberküloz Epidemiyolojisi ve İmmunitesi In: Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi 2004; 2: 210-213.
131. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA, Extrapulmonary tuberculosis in children . Arch Dis Child 2000; 83: 342-346. X
132. Arnold L, Ben J, Peter R. A critical Look at the diagnostic value of culture confirmation in childhood tuberculosis. Journal of Inf 2005; 12: 37-40.
133. Mark N. Lobato, Ann M. Loeffler, Karen F. Detection of mycobacterium tuberculosis in gastric aspirates collected from children:Hospitalization is not necessary. Pediatrics 1998; 102; e40.
134. Abadco D. ve Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. Pediatr. Infect. Dis. J. 1992; 11: 735-738.
135. Chan S, Abadco D, Steiner P. Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. Pediatr. Infect. Dis. J. 1994; 13: 506-509.

136. Starke J, Ong L, Eisenach K. Detection of M. tuberculosis in gastric aspirate samples from children using polymerase chain reaction. *American Review Respiratory Diseases* 1993; 147: 801-802.
137. Smith K, Starke J, Eisenach K, Ong L, Denby M. Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1996; 97: 155-160.
138. Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatric Pulmonology* 1999; 28: 344-351.
139. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, et al. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:215-8.
140. Muhammed K. Çocukluk çağı kronik hastalıklarda tüberküloz tanı kriterleri karşılaştırılması. Yan dal uzmanlık tezi, İstanbul 2014.
141. Lee CH, Kim K, Hyun MK. ve ark. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax*. 2013; 68(12): 1105-1113.