



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**2018-2023 YILLARI ARASINDA HASTANEMİZ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NE
BAŞVURAN VE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ ALAN
HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zehra Yazı

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL 2024**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**2018-2023 YILLARI ARASINDA HASTANEMİZ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NE
BAŞVURAN VE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ ALAN
HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zehra Yazı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Karaaslan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024

TEŞEKKÜR

Bizlere sunmuş olduğu eğitim ve çalışma ortamı nedeniyle hastanemiz Başhekimini Sayın Prof. Dr. Recep DEMİRHAN'a,

Eğitimimize her anlamda büyük katkıları bulunan, klinik bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, iyi bir hekim olmamız için çaba sarf eden, her konuda yardımını esirgemeyen çok değerli hocam Klinik Eğitim sorumlumuz, Sayın Prof. Dr. Yasemin AKIN'a,

Enfeksiyon hastalıkları hakkında teorik ve pratik bilgileri, deneyimleri ve hastaya titizlikle yaklaşımı ile bizlere rehberlik eden; akademik bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan ve tez projemin başından beri yardımlarını ve zamanını esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe KARAASLAN'a,

Teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşarak uzmanlık eğitimime katkı sağlayan Klinik İdari Sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Yakup ÇAĞ'a,

Neonatoloji hakkında her türlü teorik, pratik, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, uzmanlık eğitimimde kılavuzluk eden Sayın Doç. Dr. Fatma KAYA NARTER'e, Sayın Prof. Dr. Emel ALTUNCU'ya, Sayın Doç. Dr. Fatma ÇAKMAK ÇELİK'e,

Enfeksiyon hastalıkları konusunda bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, hasta yaklaşımında detaylı ve titiz olmayı öğreten Sayın Doç. Dr. Ceren ÇETİN'e

Yenidoğan yönetimi, pratik yaklaşımları ile tüm bilgi ve tecrübelerini paylaşan Sayın Uzm. Dr. Bahtışen TOPÇU ve Sayın Uzm. Dr. Tuba KASAPBAŞI GÖK'e,

Başta Çocuk Yoğun Bakım yaklaşımı olmak üzere, kendisinden öğrendiğim pek çok değerli bilgi ve deneyim için Sayın Uzm. Dr. Ufuk YÜKSELMİŞ'e

Teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşarak uzmanlık eğitimime katkı sağlayan Sayın Doç. Dr. Safiye Güneş SAĞER, Sayın Uzm. Dr. Nuran KÜÇÜK ve eğitimim boyunca emeğini esirgemeyen tüm uzmanlarıma,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım her zaman yanımda olan çok sevgili eşkıdemlerim ve dostlarım Dr. Merve AKÇAY, Dr. Fatma MİŞ, Dr. Damla

BEYTORUN, Dr. Tuğçe BİLEK, Dr. Elif Çiğde HASKA'ya, beraber çalıştığımız tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimizin çalışan tüm hemşire ve personeline,

Bu uzun yolda, büyük bir özveri, sabır ve fedakarlıkla bugüne gelmemi sağlayan, desteklerini ve güvenlerini her daim yanımda hissettiğim canım annem Ayşe YAZI'ya, canım babam Dr. Sadettin YAZI'ya, çok sevdiğim kardeşlerim Dt. Hatice Betül YAZI, Dt. Zeynep YAZI ÇAKIR ve Hicret YAZI'ya ve iyi bir hekim olmamı isteyen ve desteğini her zaman hissettiğim canım dedeme ve anneanneme teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Zehra YAZI

İstanbul, 2024



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TÜBERKÜLOZ ve TARİHÇESİ.....	2
2.2. TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.2.1. Dünya’da Tüberküloz	3
2.2.2. Türkiye’de Tüberküloz	5
2.2.3. Çocuklarda Tüberküloz	6
2.3. TÜBERKÜLOZ ETYOLOJİSİ VE PATOGENEZ	7
2.4. TÜBERKÜLOZ İMMÜNOLOJİSİ	9
2.5. ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZ EVRELERİ.....	10
2.5.1. Temas	11
2.5.2. Enfeksiyon (Latent TB Enfeksiyonu).....	11
2.5.3. Hastalık.....	11
2.6. ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZUNDA KLİNİK	12
2.6.1. Primer Akciğer Tüberkülozu	12
2.6.2. İlerleyici Akciğer Tüberkülozu	13
2.6.3. Reaktivasyon Akciğer Tüberkülozu	13
2.6.4. Erişkin ve Çocuklarda Akciğer Tüberkülozu Arasındaki Farklar	14
2.6.5. Plevra Tüberkülozu	15
2.6.6. Tüberküloz Perikarditi	15
2.6.7. Dissemine-Miliyer Tüberküloz	16
2.6.8. Tüberküloz Lenfadeniti	16
2.6.9. Abdominal Tüberküloz	17
2.6.10. Deri Tüberkülozu	17
2.6.11. İskelet Sistemi Tüberkülozu.....	18
2.6.12. Genitoüriner Tüberküloz	18
2.6.13. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu	19

2.7. ÖZEL DURUMLAR	19
2.7.1 Konjenital Tüberküloz	19
2.7.2 HIV Enfekte Çocukta Tüberküloz	20
2.8. TANI YÖNTEMLERİ	20
Tüberkülin Deri Testi (TDT).....	21
İnterferon Gama Salınım Testi (IGST)	22
Radyolojik Bulgular	23
Laboratuvar Bulguları	24
2.8. BİLDİRİM	25
2.9. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ	25
İlk Seçenek Olan İlaçlar.....	28
Koruyucu Tedavi	30
Hastalık Tedavisi.....	32
İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavisi	33
Tedavide Kortikosteroidlerin Kullanımı	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ	34
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMAN	34
3.3. ETİK KURUL ONAYI	34
3.4. ÇALIŞMA KAPSAMINA ALINMAYAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	34
3.5. ÇALIŞMA VERİLERİ	35
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	35
4.BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKÇA	72

KISALTMALAR DİZİNİ

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

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo I: Çocukluk Çağı Tüberküloz Evrelerinin Özellikleri.....	10
Tablo II: Bağışıklığı Baskılanmamış Çocuklarda Yaşa Bağlı Olarak Primer Enfeksiyonun Hastalığa İlerleme Riski.....	12
Tablo III: Erişkinlerde ve Çocuklarda Görülen Akciğer Tüberkülozu Arasındaki Farklar	14
Tablo IV: Tüberkülozda Tanısal Yaklaşım Aşamaları	21
Tablo V: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre TDT Pozitiflik Kriterleri	22
Tablo VI: Çocuklarda IGST ve TDT Kullanımı Açısından Öneriler	23
Tablo VII: Çocukluk Çağında Birinci Seçenek Olarak Kullanılan Tüberküloz İlaçları ve Dozları.....	26
Tablo VIII: Çocukluk Çağında İkinci Seçenek Olarak Kullanılan Tüberküloz İlaçları ve Dozları.	26
Tablo IX: Tüberküloz Tedavisi Sırasında Kullanılan İlaçların Olası Yan Etkileri ...	28
Tablo X: Sağlık Bakanlığı Tarafından Çocuklarda Koruyucu Tedavi Endikasyonları.....	31
Tablo XI: Çocuklarda Yeni Olgularda Akciğer ve Akciğer Dışı TB Tedavi Rejimleri.....	32
Tablo XII: Başvurulan Yıla Göre Hasta Sayılarının Dağılımı	37
Tablo XIII: Hastaların Cinsiyet ve Yaş (Ay) Dağılımı Özellikleri	38
Tablo XIV: Hastaların Aşılama Durumuna Göre Dağılımı	39
Tablo XV: Örnek Alınan Yerlerin Dağılımı.....	40
Tablo XVI: Tüberküloz ARB, PCR ve Kültür Örneklerinin Alındığı Yerlerin ve Sonuçlarının Dağılımı	41
Tablo XVII: TDT Yapılan Hastalar ve Sonuçlarının Dağılımı	42
Tablo XVIII: IGST Yapılan Hastalar ve Sonuçlarının Dağılımı.....	43
Tablo XIX: Tedavi Başlanan Hastaların Akciğer Grafisinde Bulgu Saptanma Oranları	43
Tablo XX: BT Çekilen Hastalarda Bulgu Saptanma Oranları ve Saptanan Bulguların Dağılımları	44
Tablo XXI: Tüberküloz Tutulum Yerlerinin Dağılımı	45

Tablo XXII: Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Hastaların Yatış Süreleri	45
Tablo XXIII: Tedavi Alan Hastalarda Ek Hastalık Bulunma Oranı	46
Tablo XXIV: Steroid Tedavisi Alan Hastaların Oranı	46
Tablo XXV: Tedavi Alan Hastaların Anti HIV Sonucu Oranları	46
Tablo XXVI: Tedavi Alan Hastaların Laboratuvar Bulgularının Referans Aralığına Göre Karşılaştırılması	46
Tablo XXVII: Tedavi Alan Hastalarda Yan Etki Görülme Oranları	49
Tablo XXVIII: Yan Etki Görülen Hastalarda Ürik Asit ve KCFT Yüksekliği Görülme Oranları ve Karşılaştırılması	49
Tablo XXIX: Akciğer Tutulumu Olanlar ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tutulumu Olanların Karşılaştırılması	50
Tablo XXX: Akciğer Tutulumu Olanlar ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tutulumu Olanların Görüntüleme Bulguları Açısından Karşılaştırılması	51
Tablo XXXI: Akciğer Tutulumu Olanlar ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tutulumu Olanların IGST ve PPD Sonuçları Açısından Karşılaştırılması	52
Tablo XXXII: Akciğer Tutulumu Olanlar ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tutulumu Olanların Ek Hastalık ve Yan Etkiler Açısından Karşılaştırılması	53
Tablo XXXIII: Akciğer Tutulumu Olanlar ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tutulumu Olanların Laboratuvar Bulgularının Referans Aralığına Göre Karşılaştırılması	54
Tablo XXXIV: Tüberküloz Tedavisi Alan 5 Yaş Altı ve 5 Yaş Üstü Hastaların Karşılaştırılması	57
Tablo XXXV: Beş Yaş Altı ve 5 Yaş Üstü Hastaların Laboratuvar Bulgularının Referans Aralığına Göre Karşılaştırılması	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Ülkelere Göre Tahmini Tüberküloz İnsidans Oranları, 2022	4
Şekil 2: Türkiye’de de Yıllara Göre Tüberküloz İnsidansı, 2005-2018	5
Şekil 3: Türkiye’de Yaş Gruplarına Göre Yeni Tüberküloz Olgu Hızları, 2005-2018..	6
Şekil 4: Hastaların Başvurduğu Yıllara Göre Dağılımı	37
Şekil 5: Hasta Sayılarının Cinsiyete Göre Dağılımı	38
Şekil 6: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	39
Şekil 7: Örneğin Alındığı Yerlerin Dağılımı.....	40
Şekil 8: TDT ve IGST Yapılan Hastaların Sonuçlarının Dağılımı	43



ÖZET

Giriş ve Amaç: Tüberküloz dünyada ve ülkemizde önemli sağlık sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir. Çocuk hasta grubunda erken tanı ve etkili tedavi tüberküloz ile mücadelede oldukça önem taşımaktadır. Tanıda temas öyküsü, tüberkülin deri testi (TDT) pozitifliği, mikrobiyolojik ve radyolojik bulguların varlığı değerlendirilmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde tanı alıp tedavi gören tüberküloz hastalarının başvuru yılı, yaşı, cinsiyeti, laboratuvar ve radyolojik verileri, TDT sonuçları, kültür, PCR ve ARB sonuçları, tedavi rejimleri, hastalığın akciğer ve akciğer dışı yerleşim yerlerine göre dağılımı incelenerek tüberküloz hastalığının özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, Ocak 2018 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında tüberküloz tedavisi alan 45 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda yaş ortalaması 116,73 ay olan 45 hasta (%57,78'i kız, %42,2'si erkek) değerlendirilmiştir. Hastaların yaş grubuna göre dağılımına bakıldığında en sık 12 yaş üzeri olan adolesan grupta hasta sayısı fazla saptanmıştır. Tanı alan hastaların %80'i aşıldır. Hastaların %57,78'inde akciğer tutulumu, %42,2'sinde akciğer dışı tüberküloz tutulumu görülmektedir. Akciğer dışı tüberküloz tutulumlarından en sık %26,67 hastada lenf nodu tüberkülozu görülmektedir. Hastaların %71,1'ine BT çekilmiş ve çekilen BT'lerin %75'inde bulgu saptanmış olup en sık saptanan bulgu (%53,13) konsolidasyondur. Ortalama tedavi süresi 7,58 aydır. Tedavi süreleri değerlendirildiğinde, akciğer dışı tüberküloz tutulumu olan grubun tedavi süresi, akciğer tutulumu olan gruba kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tedavi alan hastaların %57,78'inde yan etki görülmüştür.

Tartışma ve Sonuç: Çocuk yaş grubunda tüberküloz tanısında ve erken tedavisinde hekimin şüphesi büyük önem taşımaktadır. Toplumda tüberküloz vakalarının kontrol altına alınması için erişkin hastalar kadar çocuk hastaların da dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, tedavi, çocuk, pediatri

ABSTRACT

Introduction and Objective: Tuberculosis continues to be a significant health issue both globally and in Turkey. Early diagnosis and effective treatment are crucial in combating tuberculosis, especially in the pediatric patient group. Diagnosis involves evaluating the history of contact, the positivity of the tuberculin skin test (TST), and the presence of microbiological and radiological findings. In the present study, we aimed to determine the characteristics of tuberculosis by examining the year of admission, age, gender, laboratory and radiological data, TST results, culture, polymerase chain reaction (PCR) and acid-fast bacillus (ARB) results, treatment regimens, and the frequency of pulmonary and extrapulmonary localizations among tuberculosis patients who were diagnosed and treated in our clinic.

Materials and Methods: Forty-five patients who were treated for tuberculosis at the University of Health Sciences Hamidiye International Medical Faculty Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital Pediatric Health and Diseases Clinic between January 2018 and July 2023 were retrospectively evaluated.

Results: The mean age of the patients was 116.73 months. Of the patients, 57.78% were female 42.2% and were male. The distribution by age group showed that the highest number of patients was in the adolescent group, aged over 12 years. Among the diagnosed patients, 80% had been vaccinated. Pulmonary involvement was observed in 57.78% of the patients, while extrapulmonary involvement was seen in 42.2%. Among the cases with extrapulmonary involvement, lymph node tuberculosis was the most common, observed in 26.67% of the patients. Computed tomography (CT) was performed on 71.1% of the patients, and findings of tuberculosis were detected in 75% of these CT scans, with consolidation being the most common finding, present in 53.13% of cases. The average duration of treatment was 7.58 months. When treatment durations were compared, it was found that cases with extrapulmonary involvement had statistically significantly longer treatment duration than the group with pulmonary involvement. Side effects were observed in 57.78% of the treated patients.

Discussion and Conclusion: In the diagnosis and early treatment of tuberculosis in the pediatric age group, the physician's attentiveness and vigilance is

of great importance. In order to control tuberculosis cases in the community, pediatric patients should be evaluated as carefully as adult patients.

Keywords: Tuberculosis, treatment, child, pediatrics



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz dünyada ve ülkemizde en önemli sağlık sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda dünyada her yıl 10 milyondan fazla kişinin tüberküloz hastalığına yakalandığı bildirilmektedir (1).

Tüberküloz aerosol yoluyla bulaşan *Mycobacterium tuberculosis* etkeninin dokuda kazeifikasyon nekrozu içeren tipik granülomlar oluşturmasıyla karakterize, çoğunluk ile akciğer tutulumu olmakla birlikte hemen hemen her organ ve dokuyu etkileyen bakteriyel bir kronik enfeksiyon hastalığıdır (2,3).

Her yıl 7,5 milyon çocuk tüberküloz ile enfekte olmakta ayrıca yine her yıl 1,1 milyon çocuk tüberküloz hastalığına yakalanmaktadır. Bu da global tüberküloz yükünün %12'sini temsil etmektedir (1,4).

Erişkin hastalarda tüberküloz kendini kilo kaybı, gece terlemesi, ateş gibi klasik semptomlar ile gösterirken pediatrik hastalarda hastalığın ortaya çıktığı yaşa bağlı olarak klinik farklılık göstermektedir. Pediatrik hastada farklı ortaya çıkabilecek tutulum yerleri sebebi ile risk faktörleri bulunan ve başka nedenler ile açıklanamayan farklı organ tutulumlarını düşündüren semptom ve bulguları olan her çocukta tüberküloz akılda tutulmalıdır (5).

Bu çalışmada 2018 ve 2023 yılları arasında hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve tüberküloz tedavisi alan hastaları retrospektif olarak ele almayı, yaş gruplarına göre vaka sıklığını ve tutulum yerlerini tanımlamayı, yapılan laboratuvar testlerinin sonuçlarını karşılaştırmayı, tedavi alan hastaların prognozlarını, tedavi amacıyla verilen ilaçların yan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TÜBERKÜLOZ ve TARİHÇESİ

Tüberküloz tarih boyunca insan hayatını tehdit eden önemli bir hastalık olarak yerini almıştır. Tarihte bahsedilen tüberküloz hakkında ilk bilgiler milattan önce 3000 yıllarına uzanmaktadır (6,7). Benzer şekilde Hindistan’da M.Ö 3300 yıl öncesi, Çin’de ise 2300 yıl öncesinden tüberküloz ile ilgili bilgiler anlatan yazılı metinler mevcuttur (8). Ayrıca M.Ö 2400 yıllarına ait olduğu düşünülen Mısır’da incelenen mumyalarda da pott hastalığı deformitesini düşündüren bulgular saptanmış olup incelenen mumyalardan alınan numunelerde bulunan mikobakteriyel DNA’nın *Mycobacterium tuberculosis*’e ait olduğu doğrulanmıştır (9,10). Yine benzer şekilde Peru’da bulunan mumyalanmış dokularda da *M. Tuberculosis* DNA’sı elde edilmiştir (11). Hipokrat (MÖ 460-370) tüberküloz için eserlerinde dönemin yaygın görülen ve ölümcül hastalığı olarak ‘‘phthisis’’ adı ile bahsetmiştir (12).

Tüberküloz günümüze kadar devam eden tarihsel süreçte ‘‘tüketim hastalığı’’ (consumption), ‘‘beyaz ölüm’’ (whitedeath), ‘‘beyaz veba’’ (whiteplaque), ‘‘ölümün kaptanı’’ (captain of the death), ‘‘phthisis’’ ve dilimizde kullandığımız ‘‘ince hastalık’’ gibi farklı isimlerle anılmıştır (7).

Tüberkülozun enfeksiyon kaynaklı bir hastalık olabileceği ilk kez Benjamin Marten tarafından 1790 yılında öne sürülmüştür (13). Jean-Antoine Villemin, 1865’te yaptığı deneyde, bir insanın tüberküloz kavitesinden alınan irin sıvısını bir tavşana enjekte etmiş ve tavşanın 3 ay sonra yapılan otopsisinde geniş bir tüberküloz bulgusu tespit etmiştir. 1882 yılında Hermann Heinrich Robert Koch tarafından tüberküloz basili olan *Mycobacterium tuberculosis* kompleksini keşfetmiştir (14).

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısının çalışmaları, ilk olarak 1900’lerin başında Albert Calmette ve Camille Guérin tarafından gerçekleştirilmiş ve 1921’de Paris’te uygulanmaya başlanmış, kısa süre sonra da tüm Avrupa’da yaygın bir şekilde kullanılmıştır (15).

Türkiye’de ilk kez Prof. Dr. Refik Güran tarafından 1926 yılında BCG aşısı oral yol ile kullanılmıştır. Avrupa’dan yeni aşı uygulama teknikleri öğrenen sağlık ekipleri BCG aşısı üretimine başlamış ve 1948 yılında ise Prof. Dr. Tefvik Sağlam tarafından deri içi aşısı ilk kez uygulanmıştır (16).

1944 yılında Albert Schatz, Elizabeth Bugie ve Selman Waksman tüberküloza karşı bakterisidal etkili ilk ajan olan streptomisini geliştirdiklerini duyurmuşlardır (17). Streptomisinin keşfini p-amino salisilik asit, isoniazid, pirazinamid, sikloserin, etambutol, rifampisin gibi antitüberküloz ilaçların keşfi izlemiştir.

2.2. TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ

2.2.1. Dünya’da Tüberküloz

Her yıl 10 milyondan fazla kişinin tüberküloz hastalığına yakalandığı bildirilmektedir, dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin tüberküloz ile enfekte olduğu bilinmektedir (1,4). 2022’de yeni teşhis konulan küresel insan sayısı 7,5 milyon olarak rapor edilmekte. Bu rakam DSÖ’nün 1995 yılında küresel tüberküloz izlemelerinin başlamasından bu yana en yüksek rakam olarak belirtilmektedir (1).

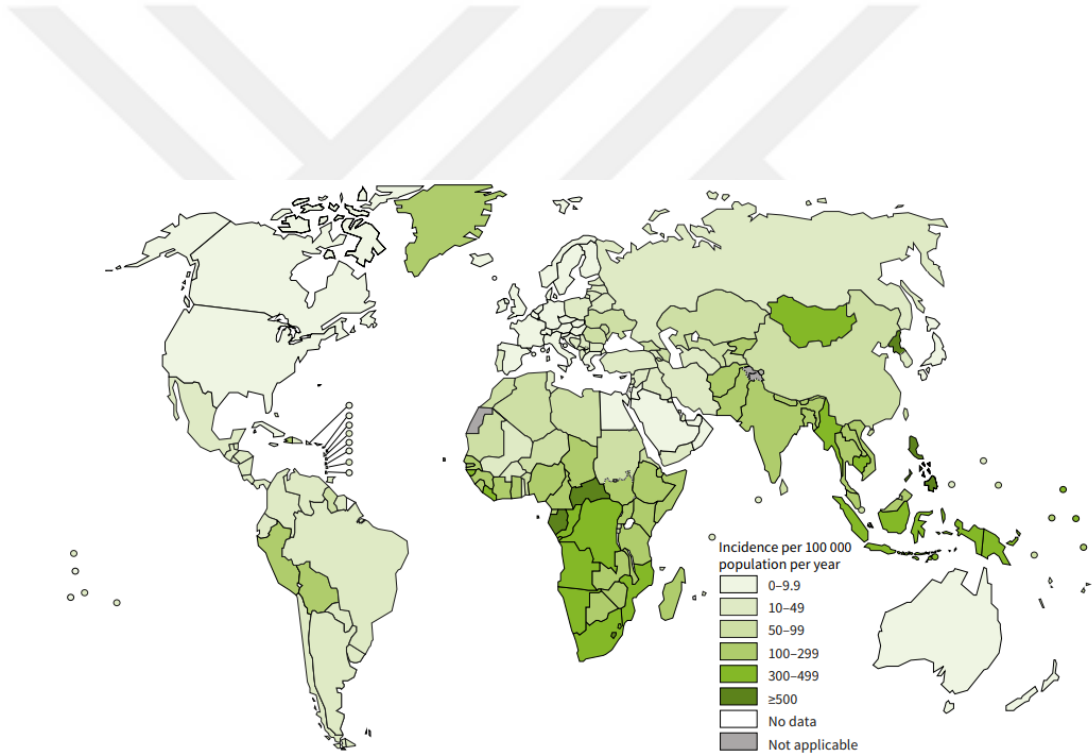
DSÖ 2022 yılı verilerine göre tüberküloz vakalarının dünya genelinde %87’sini oluşturan otuz ülke bulunmaktadır. Vakaların yüzdesine bakıldığında üçte ikisini Hindistan (%27), Endonezya (%10), Çin (%7,1), Filipinler (%7), Pakistan (%5,7), Nijerya (%4,5), Bangladeş (%3,6) ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti (%3,0) olarak bu sekiz ülke oluşturmaktadır (1).

2022 yılında tüberküloz tanısı alan hastaların %55’i erkek, %33’ü kadın ve %12’sinin çocuk (0-14 yaş arası) olduğu bildirilmektedir (1).

Çocuklarda tüberküloz hastalığının dağılımını tahmin etmekte zorluğa neden olan bir dizi faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında standart bir vaka tanımının eksikliği, kesin tanı koyma zorlukları, küçük çocuklarda extrapulmoner hastalığın daha yaygın olması ve yetişkinlere kıyasla tüberkülozlu çocuklara verilen halk sağlığı önceliğinin sınırlı olması yer almaktadır (5).

2022'de, COVID-19'den sonra tek bir enfeksiyon etkeninin neden olduğu ölümlerde dünya genelinde tüberküloz ikinci sırada yer almaktadır. Tüberkülozun resmi olarak neden olduğu küresel ölüm sayısı 2022'de (1,13 milyon), HIV/AIDS'in neden olduğu ölümlerin (0,63 milyon) yaklaşık iki katı olduğu DSÖ verilerinde belirtilmektedir (1).

DSÖ verilerine göre 2022'de HIV negatif kişiler arasında tüberkülozun neden olduğu ölümler incelendiğinde ölümlerin %52'sini erkekler, %32'si kadınlar ve %16'sını çocuklar oluşturmaktadır. HIV pozitif kişilerde görülen tüberküloza bağılı ölüm sayıları incelendiğinde ise ölümlerin %47'si erkekler, %35'ini kadınlar ve %18'ini çocuklar oluşturmaktadır olduğu görülmektedir (1).

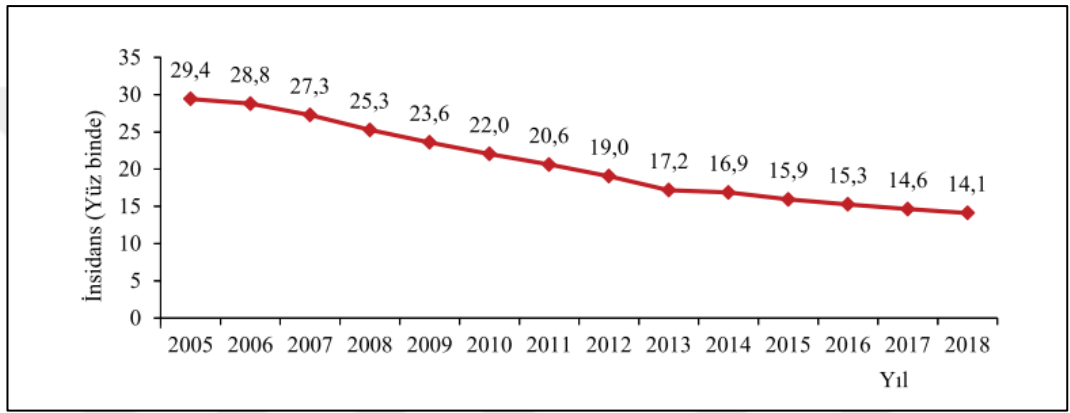


Şekil 1: Ülkelere göre tahmini tüberküloz insidans oranları, 2022

(World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023.)

2.2.2. Türkiye’de Tüberküloz

Ülkemizdeki Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı'nın başarılı bir şekilde uygulanmasıyla her yıl hasta sayısında azalma görülmektedir. 2005'te 20.535 olan tüberküloz hasta sayısı, 2019'da 11.401'e ve 2020'de 8.925'e düşmüştür. Aynı şekilde, 2005'te yüz binde 29,4 olan insidans hızı, 2020'de 10,6'ya düşmüştür. Bu, 2005'e göre toplam olgu hızında %56,5'lik bir azalmaya denk gelmektedir (18).

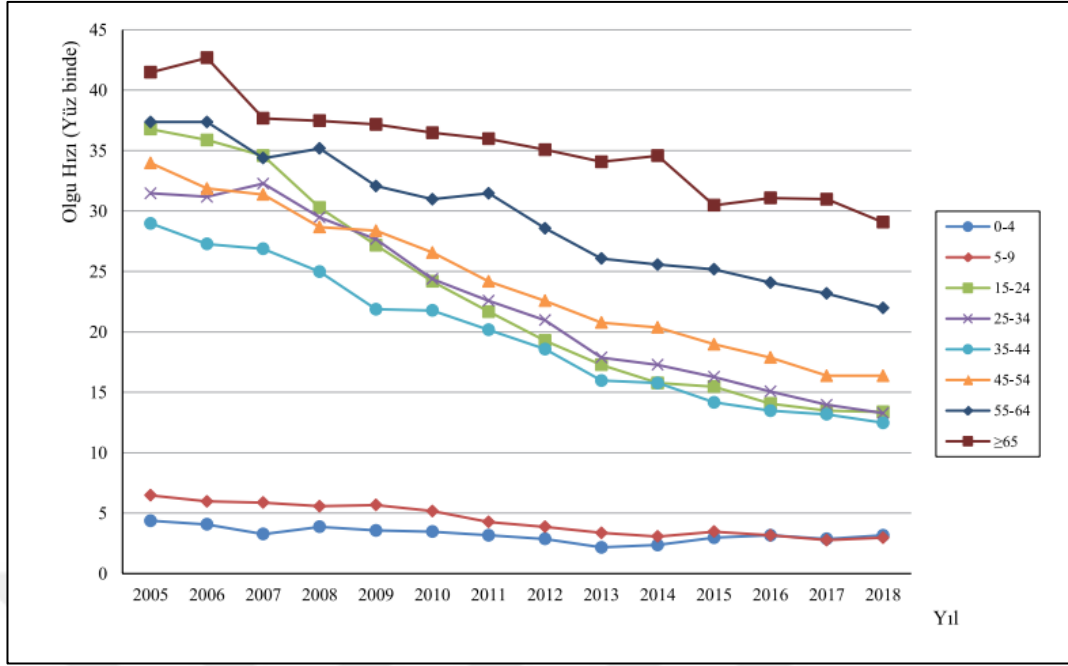


Şekil 2: Türkiye’de de yıllara göre tüberküloz insidansı, 2005-2018

(Türkiye’de verem savaşı 2020 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, Ankara 2020.)

Tüberküloz olgu hızında, 2005 ile 2018 arasında önemli bir azalma gözlemlenmiştir. Bu düşüş, özellikle %63,6 oranında olan 15-24 yaş grubunda en belirgin şekilde meydana gelmiştir (18).

T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı verilerine göre 2018 yılında, en fazla tüberküloz olgusuna sahip üç ilimiz İstanbul (n= 3528), İzmir (n= 613) ve Bursa (n= 577) olarak belirlenirken, en az olgu sayısına sahip üç ilimiz ise Bayburt (n= 3), Tunceli (n= 4) ve Gümüşhane (n= 6) olarak sıralanmıştır (18).



Şekil 3: Türkiye’de de yaş gruplarına göre yeni tüberküloz olgu hızları, 2005-2018 (18)

(Türkiye’de verem savaşı 2020 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, Ankara 2020.)

2.2.3. Çocuklarda Tüberküloz

Çocukluk çağı tüberkülozu, geçmişte genellikle göz ardı edilmiş bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Bu durum, tanısının zor olması, halk sağlığı gündemlerinde yeterince yer almaması ve benzer enfeksiyonların yaygınlığının yüksek olması gibi nedenlerle açıklanabilir. Bu sebeplerle, çocukluk çağı tüberkülozunun prevalansını belirlemek zor hale gelmiştir ve literatürde bu konuda sınırlı veri bulunmaktadır (5).

DSÖ’nün 1989 raporunda, yaklaşık olarak her yıl 1,3 milyon yeni çocukluk çağı tüberkülozu vakası olduğu (15 yaş altı) ve bu hastalık nedeniyle her yıl 450,000 çocuğun hayatını kaybettiği belirtilmiştir (19). DSÖ verilerine göre 2022 yılı tüberküloz verilerinde tahmin edilen 7,5 milyon yeni tüberküloz olgusundan 1.3 milyonunu (%12) 15 yaş altı çocuklar oluşturduğu belirtilmektedir (1).

2.3. TÜBERKÜLOZ ETYOLOJİSİ VE PATOGENEZ

Mycobacterium tuberculosis kompleksi, *M.bovis*, *M.africanum*, *M.microti* ve *M.canetti* olmak üzere beş çeşit mikobakteriden oluşur; ancak insanlarda tüberküloza neden olan en önemli mikobakteri türü *Mycobacterium tuberculosis*'tir.

Tüberküloz basilleri spor oluşturmeyen, pleomorfik, immobil, zayıf gram pozitif, eğri çomaklardır. Löwenstein-Jensen besiyerinde üreyebilen zorunlu aerobik bakteriler, karbon kaynağı olarak gliserol ve azot kaynağı olarak amonyum tuzlarını kullanır; en iyi üreyebildikleri sıcaklık ise 37-41°C (98,6-105,8°F) aralığındadır. Lipidden zengin olan hücre duvarı sayesinde antikor ve komplemanın bakterisidal etkisine karşı direnç oluşturabilir (2).

Mikobakterilerin yavaş çoğalma özelliği, bölünme zamanlarının 12-24 saat olmasından kaynaklanır. Klinik örneklerin solid sentetik besi yerinde üremesi genellikle 3-6 hafta sürerken, ilaç duyarlılık testleri için ek 2-4 hafta gerekebilir. BACTEC gibi radyasyon duyarlı likid besi yerlerinde ise üreme süresi genellikle 1-3 hafta içinde tamamlanırken, ilaç duyarlılık testleri 3-5 gün sürebilir. Mikobakterilerin çoğalması görüldükten sonra var olan mikobakterilerin türleri yüksek basınçlı likid kromatografi analizi ya da DNA problemleri kullanılarak belirlenebilir (2).

Tüberküloz enfeksiyonu, genellikle alveollere ulaşabilen, havada asılı kalan ve 1-5 mikron çapına sahip olan bir veya daha fazla canlı tüberküloz basilinin bulunduğu partiküllerin solunmasıyla bulaşır (3). Çoğunlukla çocuklarda *M. Tuberculosis* enfeksiyonu evlerinde yakın temas kurdukları kişiler tarafından bulaşmaktadır. Ancak bunun dışında okullarda, bakım evlerinde, okul otobüslerinde, spor merkezlerinde de salgınlar olabilmektedir (2).

Çocukların endobronşiyal sekresyonlarında az miktarda basil bulunması ve öksürük kuvvetlerinin damlacık oluşturacak kadar güçlü olmaması nedeniyle, genellikle bulaştırıcı olmadıkları kabul edilir. Ancak, erişkin tip kaviter ve endobronşiyal tüberküloz tanısı konmuş çocuklar ve ergenler bulaştırıcı olabilirler (20).

Akciğer vakaların %98'inden fazlasında tüberküloz etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*'in giriş yeridir, enfekte bir kişinin üst solunum yollarındaki silli mukoza hücrelerinden atılmasına rağmen, sadece bir kısmı alveollere kadar ulaşabilen damlacıklar halinde bulunur (2).

Mycobacterium tuberculosis ile daha önce teması olmayan ve bağışıklık sistemi sağlam olan bireylerde, konak immün yanıtının ana unsurları doku hipersensivitesi ve hücrel immünitedir.

İlk olarak doğal bağışıklık sistemi bileşenleri olan makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler gibi savunma mekanizmaları devreye girer. Alveoler makrofajlar tarafından mannoz reseptörleri aracılığıyla tanınan *Mycobacterium tuberculosis* makrofaj içerisine alınır, endozomal maturasyonunu durdurarak ve asidik pH'nin oluşumunu bozarak etkili bir fagositoz oluşumunu engeller ve basiller kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlayabilir (21).

Basilin ilk yerleştiği yer olan ve aynı zamanda primer inflamasyon alanı olarak da bilinen inflamasyon alanı Ghon odağı olarak da adlandırılır, bu alan o bölgedeki akciğer enfeksiyonunu ve o bölgeyi drene eden lenf nodunu içerir (2).

Tüberküloz basilleri, önce alveollerde ve alveolar duktuslarda çoğaldıktan sonra aktif olmayan makrofajlar tarafından lenfatik damarlar aracılığıyla bölgesel lenf nodlarına taşınır. Bu nedenle, primer enfeksiyon akciğerde olmasına rağmen genellikle bölgesel lenf nodları da etkilenir. Akciğer parankimi ve lenf bezlerinde oluşan doku reaksiyonunda 2-12 hafta içerisinde artış oluşur. Ardından organizmaların sayısında artış oluşup dokuda hipersensivite gelişir (2).

Primer kompleksin parankimal kısmı, fibrozis ve kalsifikasyon ile iyileşirken, buna bağlı olarak kazeoz nekroz ve enkapsülasyon oluşur. Eğer kazeifikasyon fazla ise, lezyonun merkezinde kavite oluşabilir; oluşan bu kavite, en yakın bronşa açılabilir (22).

Bölgesel lenf nodundaki enfeksiyon odağı fibrozis ve enkapsülasyon ile iyileşebilir, ancak akciğer parankimindeki lezyon tam olarak gerilemeyebilir. *M. Tuberculosis* bu odaklar içerisinde uzun süre kalabilmektedir (2).

Primer kompleksin oluşumu sırasında tüberküloz basili lenfohematojen yolla farklı organlara da yayılabilir ve eğer konakçı immün sistem cevabı yetersiz ise dissemine tüberküloza da neden olabilir (2,23). *M. tuberculosis*'in dissemine enfeksiyon riskinin HIV ile enfekte kişilerde çok daha fazla olduğu bilinmektedir (2).

2.4. TÜBERKÜLOZ İMMÜNOLOJİSİ

Genele bakıldığında *M. Tuberculosis* ile enfekte kişilerin büyük bir kısmında hiçbir zaman hastalık klinik olarak ortaya çıkmaz. Bu durum konağın doğal ve kazanılmış immün yanıtının tüberküloz enfeksiyonun üzerindeki etkisini göstermektedir (24).

Doğal immün yanıt, vücudun mikroorganizma ayırt etmeden verdiği tepkilerdir. Solunum yolu fiziksel bariyeri, alveolar makrofajlar, nötrofiller, doğal öldürücü (NK) hücreler, mast hücreleri, kompleman sistemi, tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler, D vitamini, toll benzeri reseptörler gibi moleküller doğal immünite de rol alır (25,26).

Doğal immün yanıtın esas hücresi makrofajlardır. Makrofaj içerisine alınan basiller reaktif oksijen ara ürünlerine (Reactive Oxygen Intermediates, ROI) direnç, asit pH oluşumunun engellenmesi ve fagolizozom oluşumunun engelleyerek kontrolsüz çoğalmaya başlarlar (21,27).

Doğal immün yanıt savunmada genellikle yetersiz kalabilir. *M. tuberculosis*'e verilen tepki aslında makrofajlar ve T helper hücre popülasyonunun arasındaki ortak yanıtın bir sonucudur. CD4⁺ T lenfositler hem immün sistem hücrelerini hem de interferon gama salınımı uyarır. İnterferon gama salınımı sonrası aktive olan makrofajlar TNF (Tümör nekrozis faktör) sitokinleri aracılığı ile monositlerin epiteloid histiyositlere dönüşümüne aracılık sağlar. TNF- α granülom oluşumunda rol oynar. CD8⁺ T lenfositlerin temel görevi ise hedeflenmiş hücre ölümünü gerçekleştirmektir. Fagosit edilmiş ancak öldürülememiş basillerin antijenleri MHC-1 aracılığı ile CD8⁺ T lenfositlerine sunulur. Böylece hedeflenmiş enfekte olan hücrenin ölümü sağlanır (2,28,29).

Basilin ilk yerleştği yer olan ve aynı zamanda primer inflamasyon alanı olarak da bilinen inflamasyon alanı ghon odağı olarak da adlandırılır (2). Bu odakta yer alan basiller belli bir süre çoğalmaya devam edebilirler. Hücre dışına çıkan basiller makrofaj ve monositleri uyarak bölgeye toplanmasına sebep olur ardından bu hücreler epiteloid histiyosit ve langerhans dev hücrelerine dönüşür. Lenfositlerin de bu odak etrafında bir araya gelmesi ile tüberkül veya granülom meydana gelir. HIV+ hastalarda da olduğu gibi Th1 yanıtının yetersiz olduğu durumlarda granülom oluşumunda bozukluk meydana gelebilir. Primer ghon odağında çoğalan basillerin o bölgedeki lenf nodlarına yayılması sonucunda ghon kompleksi oluşur. Lenf nodlarından lenfohematojen yolla yayılan basiller farklı kliniklere yol açabilirler (2,26,30).

2.5. ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZ EVRELERİ

Çocuklarda tüberküloz temel olarak temas, enfeksiyon ve hastalık olmak üzere üç evreden oluşmaktadır (31).

Tablo I: Çocukluk çağı tüberküloz evrelerinin özellikleri (31)

	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
TDT	Negatif	Pozitif	Pozitif (%50-85)
Akciğer Grafisi	Normal	Genellikle normal*	Genellikle bulgu vardır**
Fizik Muayene	Normal	Normal	Genellikle bulgu vardır***
Koruyucu ilaç tedavisi	Gereklidir	Gereklidir	-
Hastalık tedavisi	-	-	Gereklidir

* Enfeksiyon evresinde bakılan akciğer grafisinde veya bilgisayarlı tomografi görüntülerinde, lenf nodu veya kalsifikasyonlar görülebilir.

** Ekstrapulmoner tüberküloz tanısı alan çocuk hastaların bakılan akciğer grafisi normal olabilir.

*** Bazı pulmoner tüberküloz tanısı alan çocuklarda yapılan fizik muayene normal iken, bakılan akciğer grafisinde bulgu olabilir.

2.5.1. Temas

Çocuklarda çoğunluk ile erişkin ya da ergen bir akciğer tüberkülozlu hastanın bulunduğu ortamda basillerin inhalasyonu ile temas gerçekleşir. Genellikle hane halkı ile ev içi temas çoğunluktadır ancak okul, kreş, bakım evi gibi kapalı alanlarda da gerçekleşebilir.

Temas sonrası çocuklarda bakılan tüberkülin deri testi (TDT) negatif olabilir, akciğer grafisi ve fizik muayenesinde de bulgu saptanmayabilir.

Çocuk *M. Tuberculosis* basilini inhale ettikten sonra TDT pozitifleşmesi ortalama 2-12 hafta süreceğinden temas durumunda negatiftir (31–33).

2.5.2. Enfeksiyon (Latent TB Enfeksiyonu)

Çocukta inhale edilen basiller akciğerde primer odakta çoğalırlar ardından bu primer odağa yakın lenf bezlerine ve yine lenfohematojen yolla organ ve dokulara taşınırlar (2). Bu olaylar genellikle çocukta subklinik seyreder. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ile bu kazeöz lezyonlar sınırlı bir hale gelir ve tüberküloz basilleri bu bölgede canlı kalmaya devam edebilirler.

Latent tüberküloz enfeksiyonu evresinde tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gama salınım testi (İGST) pozitifleşir. Yine bu evrede yapılan fizik muayene ve bakılan akciğer grafileri normal olabileceği gibi, parankimde ya da lenf nodlarında kalsifikasyonlar görülebilir.

Bu evredeki çocukların bulaştırıcılığı yoktur ancak koruyucu tedavi başlanmamış çocukların hasta olma olasılığı mevcuttur (31,34).

2.5.3. Hastalık

M.Tuberculosis basilinin oluşturduğu enfeksiyon sınırlandırılmaz ve akciğer parankiminde basilin çoğalmaya devam eder. Vücudun da oluşturduğu immünolojik

yanıt ile akciğer parankiminde infiltrasyon ve lenf bezlerinde büyüme gerçekleşerek hastalık ortaya çıkar.

Çocuğun enfekte olduğu yaş ne kadar küçükse, hastalığın gelişme riski o kadar yüksektir. Tablo II 'de bağışıklığı baskılanmamış yaşa bağlı olarak risk oranları gösterilmiştir (5,31).

Tablo II: Bağışıklığı baskılanmamış çocuklarda yaşa bağlı olarak primer enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski (5)

	Primer enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski	Akciğer TB	Miliyer veya Menenjit TB
0-12 ay	%50	%30-40	%10-20
1-2 yaş	%20-25	%10-20	%2-5
2-5 yaş	%5	%5	<%0,5
5-10 yaş	%2	%2	<%0,5
10 yaş üstü	%10-20	%10-20	<%0,5

Bağışıklık sistemi tüberküloz basiline karşı yanıtta rol oynaması nedeni ile bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda meydana gelecek hastalığın da riski artmaktadır. Diyabet, kronik böbrek yetmezliği, malnütrisyon, HIV enfeksiyonu ve kortikosteroid gibi immunsupresif ilaç kullanım durumlarında Tüberküloz enfeksiyonunun hastalığa dönüşmesi ve tüberküloz hastalığı reaktivasyon ihtimalinin arttığı bilinmektedir (5,34).

2.6. ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZUNDA KLİNİK

2.6.1. Primer Akciğer Tüberkülozu

Çocuklarda tüberküloz en sık pulmoner tüberküloz veya intratorasik lenfadenopati ile kendini ortaya çıkarır. Akciğer tüberkülozunda iki haftadan uzun

süren öksürük, ateş, kilo kaybı, gelişim geriliği gibi bulgular ortaya çıkabilir ama pek çok çocuk asemptomatik olarak seyredebilir. İnfant ve adolesanlarda semptomlar daha sık görülürken, okul çağındaki çocuklarda herhangi bir şikayet olmadan sadece radyolojik bulgularla saptanan sessiz bir hastalık ortaya çıkabilir (32).

Genellikle nonspesifik bulgular ile seyreden hastalığın diğer akciğer hastalıklarından ayrımında tüberküloz temas öyküsü olması ve tüberkülin deri testinin (TDT) pozitif olması önemlidir (35).

Bu hastaların büyük çoğunluğunun akciğer muayenesi doğaldır, ancak beraberinde oluşan lenfadenopatilerin oluşturduğu bronşiyal obstrüksiyon ile hışıltı (wheezing), takipne, solunum sıkıntısı gelişebilir. Yine lenfadenopatilerin bronşa yapacağı kısmi obstrüksiyon ile akciğerin belli bölgelerinde havalanma artışı ve atelektaziler gelişebilir (31,32).

2.6.2. İlerleyici Akciğer Tüberkülozu

İlerleyici pulmoner tüberküloz, oluşan primer odağın gerileyip kalsifiye olması yerine daha da büyüyerek kazeöz merkez oluşturması ile meydana gelir. Hasta bu şekilde bulaştırmacı hale gelir. Kazeöz merkez likefiye olarak komşu bronşa açılır, böylece primer kavite oluşur. Tüberküloz basilleri tüm akciğere ve hatta plevral alana da yayılabilir. Nadir de olsa bu büyüyen odak plevra boşluğuna açılır ve bronkoplevral fistül veya kazeözpiyopnömotoraksa neden olabilir (36).

Yüksek ateş, şiddetli öksürük, iştahsızlık, kilo kaybı gibi primer pulmoner tüberküloza göre daha şiddetli bir klinik tablo vardır. Yapılan fizik muayenede belirgin bulgular görülür (32,37).

2.6.3. Reaktivasyon Akciğer Tüberkülozu

Daha önce tüberküloz ile enfekte olmuş kişide, dokuda uykuda olan (dormant) basilin tekrar aktive olması ya da basile tekrar maruz kalınması ile hastalık belirtileri ortaya çıkar. Bu erişkinde görülen bir tüberküloz şeklidir. Reaktivasyon, primer

enfeksiyon sırasında akciğerde kanlanmanın daha iyi olduğu üst loblara yerleşen basillerin oluşturduğu Asmann ve Simon odaklarından kaynaklanır. Oluşan bu odaklarda yoğun basil içeriğinden dolayı bulaştırmıcılık da fazladır (38).

Hastalarda ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi şikayetler sık görülür (5,38).

2.6.4. Erişkin ve Çocuklarda Akciğer Tüberkülozu Arasındaki Farklar

Çocuklarda ve erişkinlerde bağışıklık sistemindeki farklılıktan dolayı tüberküloza bağlı gelişen belirti ve bulgulara farklılıklar gözlenebilir.

Erişkinlerde ve çocuklarda görülen akciğer tüberkülozu arasındaki farklar tablo III'te belirtilmiştir.

Tablo III: Erişkinlerde ve çocuklarda görülen akciğer tüberkülozu arasındaki farklar (39)

	Erişkin	Çocukluk çağı
Klinik	Öksürük, ateş, hemoptizi, iştahsızlık ve kilo kaybı sık	Primer enfeksiyon sırasında bulgular silik
Balgamda ARB pozitiflik oranı	%70	%5
Tüberküloz kültür pozitifliği	Balgamda %90	Mide açlık suyu %30-40
Akciğerde yerleşim	Apikal, üst loblar	Periferik, sıklıkla orta ve alt loblar
İyileşme	Fibrozis	Kalsifikasyon
Lenf bezleri	Nadir	Sık
Yayılma eğilimi	Nadir	Sık
Bulaştırmıcılık	Sık	Nadir
Kavite	Sık	Nadir

2.6.5. Plevra Tüberkülozu

Plevra tüberkülozu, ektrapulmoner tüberkülozun lenfatik tutulumdan sonraki en sık ikinci şeklidir. Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde tanı konulamamış her plevral efüzyonu olan hastada plevra tüberkülozu akılda tutulmalıdır (40).

Hastalar klinik olarak ateş, öksürük, göğüs ağrısı ile başvururlar. Plevra tüberkülozu erişkinlerde genellikle reaktivasyon akciğer tüberkülozu ile ilişkili iken çocuklarda çoğunlukla primer akciğer tüberkülozu sonrası ortaya çıkar. Çocuklarda en sık adölesan grupta görülür (41).

Plevra tüberkülozu, tüberküloz basili ile enfekte hastanın plevral boşluktaki mikobakterilere ve antijenlerine karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun bir etkisi olabilir veya primer pulmoner hastalık sırasında subplevral alanda bulunan bir odağın plevral boşluğa açılması ile ortaya çıkabilir.

Plevral sıvı genellikle lenfositlerden oluşur ve eksuda formundadır. Plevra tüberkülozu tanısı için plevral alandan alınan örneklerde *Mycobacterium tuberculosis*'in saptanması ya da kazeifiye granülomların histolojik olarak gösterilmesidir (40,42).

Ayrıca plevra tüberkülozu olan hastalarda alınan plevral sıvı örneğinde adenozin deaminaz düzeyinin 40 U/L'nin üzerinde olması da tanı koymak açısından yardımcı olmaktadır (40).

2.6.6. Tüberküloz Perikarditi

Tüberküloz perikarditi tüberkülozun en önemli komplikasyonlarından biridir. Tanısını koymak genellikle zordur ve tanı koymak sıklıkla gecikebilir (43).

Tüberküloz perikarditi genellikle ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, göğüs ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar ile ortaya çıkabilir. Aynı şekilde tüberküloz perikarditi olan çocuk hastalarda öksürük, ateş, gelişim geriliği gibi spesifik olmayan semptomlar ile başvururlar (43,44).

Hastaların az bir kısmı ise hastalığın geç evresi olan konstriktif perikarditin tipik ortaya çıkan bulguları ile başvurabilirler.

Tüberküloz perikarditinde yapılan fizik muayene de ayrıca juguler venöz basınçta artış, hepatomegali, batında asit ve periferik ödem görülebilir (45).

Tanı perikard sıvısında *Mycobacterium tuberculosis* saptanması veya histolojik incelemede kazeifiye granülomun saptanması ile konur (46).

2.6.7. Dissemine-Miliyer Tüberküloz

Miliyer tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis*'in hematojen yolla yayılımından kaynaklanan hastalık durumudur.

Miliyer tüberkülozun klinik bulguları genellikle subakut ve kronik seyreder. Hastalarda çoğunluk ile büyüme gelişme geriliği, nedeni bilinmeyen ateş veya bir ya da birden fazla organ tutulumuna bağlı bulgular görülebilir. Bu hastalarda gece terlemeleri sıktır (47).

Akciğer tutulumu olan miliyer tüberkülozlu hastalarda öksürük, solunum sıkıntısı, hipoksi görülebilir.

Yine hastalık akut şekilde çoklu organ yetmezliği, septik şok, akut respiratuar distress sendromu (ARDS) oluşturarak ölümcül seyredebilmektedir (48,49).

Miliyer tüberkülozun en yaygın tutulum bölgeleri akciğer, lenfatik sistem, karaciğer, kemik ve eklemler, merkezi sinir sistemi ve adrenal bezdir, tutulum bölgesine göre oluşan klinik tablo değişmektedir (48).

2.6.8. Tüberküloz Lenfadeniti

Tüberküloz lenfadeniti çocuklarda görülen akciğer dışı tüberkülozun en sık görülen formlarından biridir. Servikal bölgede gelişen tüberküloz lenfadeniti skrofula olarak adlandırılır (50).

Tarihsel olarak bakıldığında *M. bovis* tüberküloz lenfadenitin yaygın bir etkeniydi, ancak gelişmiş ülkelerde yapılan pastörizasyon ve hayvancılık programları bu enfeksiyonun kaynağını belirgin ölçüde azaltmıştır (51). Günümüzde *M. tuberculosis* tüberküloz lenfadenitin en sık görülen etkenidir (50).

Tüberküloz lenfadeniti olan hastalar çoğunluk ile küçük ağrısız, yavaş büyüyen birkaç adet servikal lenf nodu ile başvurur (52). Hastaların çok büyük kısmında TDT pozitif saptanır (53). Ancak kesin tanı için histolojik ve mikrobiyolojik çalışma yapılabilmesi amacı ile eksizyonel biyopsi yapılması gerekmektedir (52).

2.6.9. Abdominal Tüberküloz

Abdominal tüberkülozun spesifik bulguları olmaması tanı koymakta zorluk oluşturmakta, bu da oluşan komplikasyonlarda artışa sebep olmaktadır (54).

Gastrointestinal sistem, periton, lenf nodları ve solid organların tutulumu olabilir. En sık tutulum ileoçekal bölgede görülür (55).

Abdominal tüberküloz kişide, mevcut latent tüberkülozun reaktivasyonu veya tüberküloz mikobakterileri basillerinin yutulması ile meydana gelebilir. Ayrıca aktif tüberküloz odağından hematogen yayılım ile, tüberküloz ile enfekte komşu odaktan direk yayılım ile ve lenfatik kanallar yolu ile de bulaş olabilir (54).

2.6.10. Deri Tüberkülozu

Oldukça nadir görülen deri tüberkülozu, gerçek kutanöz tüberküloz ve tüberkülid olarak iki gruba ayrılabilir.

Gerçek kutanöz tüberküloz basilin deriye doğrudan girmesi ile ya da *M. tuberculosis* ile enfekte odaktan lokal veya hematogen yol ile yayılması sonucu gelişebilir. Tüberkülid ise *M. tuberculosis* antijenlerine karşı vücudun oluşturduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucu oluşan cilt bulgularıdır (56,57).

TDT pozitif olabilir ancak kesin tanı için biyopsi ve kültür gereklidir (56).

2.6.11. İskelet Sistemi Tüberkülozu

İskelet sistemi tüberkülozunun en sık görülen şekli vertebra tutulumunun olduğu Pott hastalığıdır. Ancak çocuklarda en sık spondilit, artrit, osteomyelit formları görülmektedir (58,59).

Çocuklarda, tüberkülozun kemik ve eklem tutulumu erişkinlere kıyasla daha fazladır, bunun sebebi yaş küçüldükçe kemikte epifiz bölgesindeki kanlanma miktarında olan artıştır (59).

İskelet sistemi tüberkülozu çoğunluk ile lenfohematojen yayılım sonucu oluşmakta iken ayrıca enfekte kemik veya dokudan direk yayılım ile de oluşabilmektedir.

Klinik ve radyolojik bulgular değerli olsa da kesin tanı için yetersizdir. Kesin tanı için patolojik ve mikrobiyolojik inceleme gereklidir (60).

2.6.12. Genitoüriner Tüberküloz

Genitoüriner tüberküloz primer akciğer odağındaki basillerin lenfohematojen yolla yayılması sonrası meydana gelir. Başlangıçta spesifik semptomlar oluşmaz. Piyüri, hematüri, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi, noktüri, yan ağrısı ve ateş gibi semptomlar görülebilir.

Tanı için idrar mikobakteriyel kültürü veya idrarda *M. tuberculosis* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği bakılabilir (61).

Adölesan döneminden sonra ise, erkeklerde tüberküloz prostatı, seminal vezikülü, epididimi, testisleri, penisi etkileyebilir. En sık epididimit görülür. Kadınlarda ise tüberküloz fallop tüplerini, endometriyumu, yumurtalıkları etkileyebilir. Tüberküloz şüphesi olan durumlarda tanı için biyopsi ve mikobakteriyel kültür yapılması gerekmektedir (61,62).

2.6.13. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

Santral sinir sistemi tüberkülozu; menenjit, intrakranial tüberküloz ve spinal araknoidit olarak üç klinik şekilde görülür (63).

Tüberküloz, vücutta dissemine tüberküloz sırasında tüberküllerin bir araya gelerek oluşturdukları granülomatöz odaklardır. Spinal tüberküloz araknoidit, omurilik veya meninkslerdeki granülomatöz odaklardan meydana gelir, sinir kılıfında eksudatif enflamatuvar yanıt oluşur (64,65).

Tüberküloz menenjiti açısından özellikle yaşı küçük çocuklarda ve HIV pozitif hastalar yüksek risk oluşturmaktadır. Çoğunluk ile halsizlik, ateş, baş ağrısı gibi semptomlar oluştururken, klinik olarak stupor, koma ve ölüme kadar ilerleyebilir.

Tanı açısından hastadan alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri önemlidir. Örneklerde lenfositik pleositoz, glukozun düşük olması ve protein oranının yüksek olması belirgindir. Ayrıca BOS örneğinden çalışılan aside dirençli boyama, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), BOS kültür çalışılması kesin tanı açısından önemlidir.

Kranial bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRI) görüntülemeleri hastalığın komplikasyonlarını ve progresyonunu anlamak açısından değerlidir (63).

2.7. ÖZEL DURUMLAR

2.7.1 Konjenital Tüberküloz

Oldukça nadir görülmektedir. Anneden bebeğe plasenta veya umbilikal ven ile hematojen yolla veya tüberküloz basili ile enfekte amniyotik sıvının fetus tarafından aspire edilmesi veya yutulması ile oluşabilir.

Solunum sıkıntısı, ateş, beslenme güçlüğü, hepatomegali, splenomegali, düşük doğum ağırlığı gibi yenidoğan dönemi sepsisi ile benzer klinik bulgulara neden olabilir (66).

2.7.2 HIV Enfekte Çocukta Tüberküloz

İnsan bağışıklığı yetmezliği virüsü (HIV) kişide immün sistemi baskılayarak tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyonlarda artışa sebep olabilir. Çocuklarda HIV enfeksiyonunun klinik belirtileri spesifik değildir. Daha küçük yaşlarda oral kandidiyazis, pnömoni, gelişme geriliği gibi bulgular ortaya çıkarabilir (67).

HIV ile enfekte hastaların, CD4 sayısından bağımsız olarak interferon gama testi veya tüberkülin deri testi ile latent tüberküloz durumu açısından tarama yapılması gerekmektedir.

HIV ile enfekte çocuklarda, perinatal bulaş var ise ilk olarak 3-12 ay arasında olmak üzere her yıl, daha büyük çocuk ve ergenlerde de HIV enfeksiyonu tanısı aldıktan sonra her yıl düzenli tüberküloz taraması yapılması gerekmektedir (68,69).

2.8. TANI YÖNTEMLERİ

Çocuklarda tüberküloz tanısını koymak, erişkinlerle kıyaslandığında daha zor olabilmektedir. Çocuklarda ortaya çıkan semptomlar spesifik olmamakla birlikte, başka hastalıklar ile de karışabilir.

Şüpheli klinik bulguları olan her çocuk, bulaştırıcılığı olan bir hasta ile temas öyküsü var ise veya tüberkülozun endemik olduğu bir bölgede ikamet ediyor veya 1 aydan uzun seyahat öyküsü varsa tüberküloz açısından şüpheli değerlendirilmelidir. Özellikle temas öyküsü olan, 5 yaşından küçük, beslenme yetersizliği ve HIV enfeksiyonu gibi immunsupresyon oluşturan bir durumu olan hastalar tüberküloz açısından yüksek riskli kabul edilmelidir (4,70).

Tablo IV: Tüberkülozda tanısal yaklaşım aşamaları (4)

- 1) Öykü (hastanın temas durumunu, tüberküloz ile ilgili olabilecek belirti ve bulgularını içeren)
- 2) Fizik muayene (sistem muayenesi ve hastanın büyüme ve gelişimini değerlendiren)
- 3) Akciğer Grafisi (ulaşılabiliriyorsa)
- 4) TDT ve/veya İGST
- 5) Bakteriyolojik değerlendirilme (yapılması mümkünse)
- 6) HIV testi (enfeksiyon prevalansı yüksek bölge ise)

Tüberkülin Deri Testi (TDT)

Tüberküloz basilinin keşfinden sonra Robert Koch çalışmalarına devam ederek *M. tuberculosis* kültürü ekstre filtratlarından elde edilen sıvı olan tüberkülinin subkutan verilmesini önermiştir, ancak bu uygulama tedavi yöntemi olarak kabul edilmemiştir. Ancak bu uygulamalar sırasında tüberkülinin tüberkülozu olmayan kişilere uygulandığında herhangi bir semptom oluşturmadığı görülmüştür, böylece tüberkülin uygulanmasının enfekte kişi ve sağlıklı kişilerin ayırt edilmesinde kullanılabileceği görülmüştür. 1930'ların başlarından itibaren TDT tarama testi olarak kullanılmaya başlanmıştır (71,72).

TDT, *M. tuberculosis* enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkabilen mikobakteriyel protein antijenlerine karşı oluşan gecikmiş tip aşırı duyarlılığın bir yanıtıdır.

M. tuberculosis'ten elde edilen 0.1 ml 5 tüberkülin ünitesi PPD ön kol iç yüzeyine intradermal olarak uygulanır. Ülkemizde de en sık kullanılan bu yönteme Mantoux yöntemi adı verilir. Değerlendirme için en uygun zaman uygulama sonrası 48-72 saattir. Değerlendirme sırasında ölçüm için kızarıklık değil endurasyon ölçümü yapılmalıdır (71,73).

Tablo V: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre TDT pozitiflik kriterleri (31)

BCG aşı skarı olan kişilerde	
Endürasyon 0-5 mm arasında ise	Negatif kabul edilir.
Endürasyon 6-14 mm arasında ise	Negatif kabul edilir. (BCG aşısında bağlı)
Endürasyon 15 mm üzerinde ise	Pozitif kabul edilir.
BCG aşı skarı olmayan kişilerde	
Endürasyon 0-5 mm arasında ise	Negatif kabul edilir.
Endürasyon 6-9 mm arasında ise	Şüpheli kabul edilir, test bir hafta sonra tekrar edilir. Yine benzer sonuç görülür ise negatif kabul edilir.
Endürasyon 10 mm üzerinde ise	Pozitif kabul edilir.
İmmüsupresif kişilerde TDT 5 mm üzerinde ise de pozitif olduğu kabul edilir.	

TDT'nin negatif olduğu durumlarda yanlış negatiflik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Kişiyi ait ek hastalıklar, immüsupresyon yapan durumlar, enfeksiyonlar, canlı aşı uygulamaları ile birlikte teknik olarak test materyalinin uygunsuz uygulanması ve değerlendirilmesi de TDT yanlış negatiflik sonucuna neden olabilir. TDT pozitifliği durumunda ileri değerlendirme yapılması gerekmektedir (71).

İnterferon Gama Salınım Testi (IGST)

IGST, hücre aracılı bağışıklık yanıtını ölçen in vitro bir kan testidir. *M. tuberculosis*'e maruz kalma sonrası ortaya çıkabilecek olan antijenler tarafından uyarılan T hücresinin interferon- gamma salınımının ölçülmesidir (74).

Pozitif IGST sonucu enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilebilir, negatif sonuç ise enfeksiyonu kesin olarak dışlayamaz, hastanın diğer klinik bulguları ile beraber değerlendirmek gerekmektedir. Bu nedenle immüsupresif çocuklarda IGST sonuçları yanlış negatiflik açısından dikkatli değerlendirilmelidir.

Tablo VI: Çocuklarda IGST ve TDT kullanımını açısından öneriler (39,76)

TDT uygula ○ Çocuk 5 yaşından küçük ise
IGST uygula, TDT isteğe bağlı uygulanabilir ○ Çocuk BCG aşıllı ve 5 yaşında veya 5 yaşından büyük ise ○ Çocuk 5 yaşında veya 5 yaşından büyük ancak TDT okunması için başvuru olasılığı düşük ise
TDT ve IGST her iki testin uygulanabileceği durumlar ○ IGST sonucu belirsiz veya geçersiz ise* ○ TDT ve IGST negatif olmasına rağmen TB hastalığı açısından klinik olarak şüphenin devam etmesi ve çocuğun kötü prognoz açısından yüksek riske sahip olması
İlk uygulanan TDT pozitif olmasına rağmen, IGST uygulanacak durumlar ○ Çocuk 5 yaşına veya 5 yaşından büyük ve BCG aşıllı, Tüberküloz hastalığı ve kötü prognoz açısından risk faktörü yoksa, yalancı pozitifliği dışlamak için, Yine hastanın tedavisini başlamak için ek kanıta ihtiyaç duyulduğunda

**Herhangi birinin pozitif olması anlamlı kabul edilir.*

IGST, TDT ile kıyaslandığında benzer duyarlılık gösterir, ancak tüberküloz enfeksiyonu tanısı için IGST daha yüksek bir özgüllük sağlar (75).

Günümüzde en sık kullanılan IGST içerisinde; T SPOT.TB testi (T-SPOT; Oxford Immunotec, Abington, United Kingdom) ve QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT GIT; Cellestis/Qiagen, Carnegie, Australia)'dır.

Radyolojik Bulgular

Çocukluk çağında özellikle intratorasik tüberküloz açısından ön-arka ve yan akciğer grafilerinin görüntülenmesi önemlidir (77).

Çocuklarda çoğunluk ile primer tüberküloz hastalığı görülür. Primer pulmoner tüberküloz hastalığının radyolojik bulgularında hiler, mediastinal, subkarinal, paratrakeal lenfadenopati görülür. Lenfadenopati ilerledikçe mevcut komşu hava yollarına yaptığı bası ile hava yollarında obstrüksiyon yaparak konsolidasyon, atelektazi, bazı bölgelerde havalanma artışı yapabilir. Ayrıca hematojen yayılımın bir etkisi olarak akciğerde miliyer tutulum oluşabilir (31,39).

Ergenlerde ise, tüberkülozun radyolojik bulguları erişkinler ile benzerlik göstermektedir. Daha çok akciğer üst lobda olmak üzere konsolidasyon, kavitasyon, atelektazi, plevral efüzyon izlenir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ek ayrıntılı inceleme için kullanılabilir. Akciğerde oluşan kavitasyonlar, bronşektaziler, endobronşial tutulumlar akciğer grafisine kıyasla BT görüntülemelerinde daha rahat değerlendirilebilir. Ancak rutin görüntülemeler arasında yer almaz (70).

Tüberkülozun santral sinir sistemi tutulumlarında kranial BT ve manyetik rezonans görüntülemeleri (MRI) ile değerlendirilme yapılması gerekmektedir (76).

Laboratuvar Bulguları

Çocuklarda yapılan mikrobiyolojik yöntemler temel olarak mikobakteriyel kültür, moleküler testler ve asite dirençli basil yaymasıdır. Mikobakteriyel kültür temel olarak tanı açısından en hassas yöntemdir ve şüphelenilen tüm klinik durumlarda örneklerden kültür bakılmalıdır ancak kültürün net sonuç vermesi en az bir aya yakın sürebilmektedir. Kültürde pozitiflik oluşması için gerekli olan süre basilin yüküne bağlıdır (74).

Alınan balgamdan yapılan yaymaların incelenmesinde aside dirençli basillerin (ARB) mikroskopik olarak saptanması tüberküloz tanısı için hem hızlı hem de ucuz bir yöntemdir. Ancak yaymalarda ARB basillerin saptanması için ml'de yaklaşık 10.000 basil olması gerekmektedir (78).

Nükleik asit amplifikasyon testleri içerisinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) en sık kullanılan formudur (79).

Beş yaştan altındaki çocuklarda yeterince balgam alınamaması sebebi ile kültür için en uygun materyal sabah aç karna alınan mide içeriği örneğidir. Ergenler ise çoğunlukla uygun balgam örneği verebilmektedir. Ayrıntılı değerlendirme gerektiği durumlarda bronkoskopi ile alınan bronkoalveoler lavaj örneğinden de kültür çalışması yapılabilmektedir (39,80).

Adenozin deaminaz (ADA) pürin katabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda tüberküloz tanılı hastaların beyin omurilik sıvısı, periton, plevral sıvı gibi vücut sıvılarında enzim düzeyinde artış olduğu görülmüştür. Özellikle tedaviye yanıtın izlenmesi açısından önemlidir (40,76).

2.8. BİLDİRİM

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan rehber doğrultusunda tüberküloz hastalığı bildirim zorunlu olan A grubu hastalıklar içerisinde yer almaktadır. Tüberküloz tanısı konulan her hastanın bildirim formu 24 saat içerisinde il sağlık müdürlüğüne bulaşıcı hastalıklar bildirim formu doldurularak iletilmesi gerekmektedir (31).

2.9. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Çocukluk çağı tüberküloz tedavisi ile erişkin çağı tüberküloz tedavisi arasında farklılıklar görülmektedir. Hastanın yaşı küçüldükçe tüberkülozun tüm vücutta hızla yayılarak ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabileceğinden tedaviye hızla başlanması gerekmektedir.

Tablo VII: Çocukluk çağında birinci seçenek olarak kullanılan tüberküloz ilaçları ve dozları (31,39)

İlaç	Günlük Doz	Günlük alınabilecek maksimum doz
Rifampisin	10-15 mg/kg	600 mg/gün
Pirazinamid	20-40 mg/kg	2 gr/gün
İzoniyaizid	10-15 mg/kg	300 mg/gün
Streptomisin	15-20 mg/kg	1 gr/gün
Etambutol	15-25 mg/kg	1.5 gr/gün

Çocuklarda sekonder ilaç direnci gelişme riski erişkinlere göre daha azdır, ayrıca ilaç yan etkileri açısından erişkinlere kıyasla ilaçları daha rahat tolere edebilirler (31,81).

Tablo VIII: Çocukluk çağında ikinci seçenek olarak kullanılan tüberküloz ilaçları ve dozları (31,39)

İlaç	Günlük Doz	Günlük alınabilecek maksimum doz
Amikasin	15-20 mg/kg	1 gr/gün
Kanamisin	15-20 mg/kg	1 gr/gün
Levofloksasin	7.5-10 mg/kg	750 mg/gün
Siprofloksasin	10-20 mg/kg	1.5 gr/gün
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800 mg/gün
Kapreomisin	15-20 mg/kg	1 gr/gün
Moksifloksasin	7.5-10 mg/kg	400 mg/gün
Etiyonamid	15-20 mg/kg	1 gr/gün
Sikloserin	10-20 mg/kg	1 gr/gün
Paraaminosalisilik Asit (PAS)	150 mg/kg	12 gr/gün

Tablo IX: Tüberküloz tedavisi sırasında kullanılan ilaçların olası yan etkileri (31,39)

İlaç	Olası yan etkileri
İsoniazid	Hepatotoksisite, hepatit, karaciğer enzimlerinde yükselme, periferik nöropati, hipersensivite, hematolojik bozukluklar, methemoglobinemi.
Pirazinamid	Hepatotoksisite, artralji, hiperürisemi, gastrit, dermatit.
Rifampisin	Vücut salgılarının turuncu renkte olması, hepatotoksisite, hepatit, karaciğer enzimlerinde yükselme, kusma, grip benzeri semptomlar, hematolojik bozukluklar (anemi, lökopeni, trombositopeni)
Streptomisin	Ototoksisite, nörotoksisite (işitme ve denge bozuklukları), nefrotoksisite, döküntü, agranülositoz, anemi, trombositopeni.
Etambutol	Kırmızı yeşil renk ayırımında azalma, optik nörit, gastrointestinal sistem yan etkileri
Etyonamid	Hepatit, gastrointestinal sistem yan etkileri
Aminoglikozidler	Ototoksisite, nörotoksisite, nefrotoksisite
Kinolonlar	Gastrointestinal yan etkiler, kıkırdak büyümesi üzerine baskılayıcı yan etki
Sikloserin	Konvülsiyon, psikiyatrik yan etkiler
Paraaminosalisilik Asit	Gastrointestinal yan etkiler, hepatotoksik

İlk Seçenek Olan İlaçlar

İsoniazid (INH): İsoniazid, çocuklarda tüberküloz tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan biridir. INH antimikrobiyal etkisini hücre duvarı sentezinde rol alan mikolik asit sentezini inhibe ederek seçici bakterisidal etki oluşturmaktadır. *M. tuberculosis* için INH minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) genellikle 0,03 ile 0,125 mcg/ml arasında değişmektedir (82).

INH oral uygulamalarında emilimi iyidir, beyin omurilik sıvısı dahil olmak üzere tüm vücut dokularına ve sıvılarına yaygın olarak dağılır.

Çocuklarda 10-15 mg/kg/gün günde tek doz (maksimum doz 300 mg/gün) olacak şekilde oral uygulanır (31).

En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir, INH metabolitleri nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Hastaların çoğunda hepatik yan etkiler tedavinin ilk iki ayı içerisinde meydana gelmektedir. Hepatotoksisite açısından karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalarda INH tedavisi dikkatli kullanılması gerekmektedir (2,83).

INH ayrıca sinaptik nörotransmitter sentezinde rol alan B6 vitamini (piridoksin) ile yarışır. Böylece periferik nöropati, parestezi, ataksi gibi yan etkiler oluşabilmektedir.

INH başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir, böbrek yetmezliği durumunda nöropati riski artabilmektedir. Yine immunsupresyon durumu olan veya yetersiz beslenme durumu olan çocuklarda da nöropati riski artabilmektedir, B6 vitamini takviyesi alınması bu risklerin ortaya çıkmasını azaltabilmektedir (84).

Rifampisin (RIF): Rifampisin, tüberküloz tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılan ilaçların içerisinde yer almaktadır. RIF etkisini bakteriyel RNA polimerazı (RNAP) inhibe ederek gösteren etkili ve önemli anti-tüberküloz ilaçlarından biridir (31,85).

RIF'in tüberküloz hastalığı üzerindeki etkinliği INH ile benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. RIF'in küçük çocuklarda kullanım kolaylığı olması ve INH göre daha düşük hepatotoksisite oluşturma oranları nedeni ile daha iyi tolere edilebilmektedir (86,87).

Rifampisin, INH direnci olan ancak rifampisine duyarlı tüberküloz enfeksiyonu düşünülen çocukların tedavisinde tercih edilebilmektedir (88).

İlaç 10-20 mg/kg/gün tek dozda (maksimum 600 mg/gün) kullanılmaktadır. İlaç alımının ardından hızlıca tüm vücuda yayılır, vücut salgılarının turuncu renge boyanması, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, ateş, grip benzeri bulgular oluşturma gibi yan etkiler yapabilmektedir (31,39).

Pirazinamid (PZA): Pirazinamid, nikotinamidin sentetik analogudur. Dar bir etki spektrumuna sahip olup, tüberküloz tedavisinde birinci seçenek olan ilaçlar ile birlikte çoğunluk ile kombinasyon halinde kullanılır. PZA karşı gelişen hızlı direnç nedeni ile *M. tuberculosis* 'e karşı tekli tedavi olarak kullanılmamaktadır (89).

Beyin omurilik sıvısı dahil olmak üzere dokulara ve vücut sıvılarına hızlı bir şekilde yayılmaktadır. Çocuklarda ilaç 20-40 mg/kg/gün (maksimum dozu 2 gr/gün) dozunda kullanılmaktadır (31).

PZA en sık görülen yan etkileri, gastrointestinal intolerans, hepatotoksisite ve asemptomatik hiperürisemidir. Tedavi almakta olan hastaların izlemlerinde karaciğer fonksiyonlarının dışında böbrek fonksiyonları, serum ürik asit ölçümleri yakın takip edilmelidir (31,39).

Etambutol (EMB): Tüberküloz tedavisinde çoğunlukla diğer ilaçlar ile birlikte kombine kullanılmaktadır. Etki mekanizması çok iyi bilinmese de hücre duvarında bulunan arabinozil transferaz enzimini inhibe ederek bakteriyosidal etki oluşturmaktadır.

İlaç doza bağlı olarak optik nörit, görmede kırmızı yeşil renk ayırımında azalma, gastrointestinal yan etkilere neden olabilmektedir. Çocuklarda 15-25 mg/kg (maksimum 1,5 gr/gün) dozunda kullanılmaktadır. Yan etkileri nadir gözüküyor olsa da görme ile ilgili bozulma durumlarında ilaç kesilmelidir (31,39).

Koruyucu Tedavi

Koruyucu tedavi, bulaştırıcı olduğu bilinen bir hasta ile temaslı olan ancak hastalık saptanmayan veya latent tüberküloz tanısı konulan çocuk hastalara başlanmaktadır.

Sağlık Bakanlığı tarafından çocuklarda koruyucu tedavi endikasyonları şu şekilde belirtilmiştir (31,70).

Tablo X: Sağlık bakanlığı tarafından çocuklarda koruyucu tedavi endikasyonları (31,70)

Erişkin bulaştırıcı TB hastası ile yakın teması olan ve aktif hastalığı olmayan çocuklar (TDT hastalık tanısına destek olması amacı ile bakılabilir)
Erişkin TB hastası ile teması olmayan, TDT pozitif saptanan ve aktif hastalığı olmayan çocuklarda; • 5 yaşından küçük tüm çocuklara • 5 yaşından büyük ama BCG aşısı olmayanlar • 5 yaşından büyük, BCG aşısı var ancak TDT pozitif ise (yalancı pozitiflik açısından IGST istenebilir, ancak yapılamıyor ise) profilaksi uygulanır
İmmünesupresif çocuklarda TDT istenir; • TDT 5 mm üzerinde ve çocukta aktif hastalık yok ise 9 ay süre ile profilaksi uygulanır • TDT 5 mm altında ise yalancı negatiflik açısından IGST istenir, IGST pozitifliği durumunda aktif hastalık yok ise profilaksi başlanır
Tüberkülozlu anneden doğan aktif hastalığı bulunmayan bebekler
TDT konversiyonu olan hastalar (arada BCG aşısı olmamış ancak son iki yıl içinde TDT’de en az 6 mm artış olması ve pozitifleşmesi)

Koruyucu tedaviye başlamadan önce çocuklarda aktif hastalık açısından ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir, şüpheli tüberküloz hastalığı durumunda bakteriyolojik olarak araştırma yapılması gerekmektedir.

Koruma tedavisinde INH 10 mg/kg/gün tek dozda (maksimum 300 mg/gün) başlanır ve 6 ay süre ile devam edilir. İmmünesupresif çocuklarda ise bu süre 9 aydır. TB kaynağı INH dirençli ise hastaya koruyucu tedavi olarak RIF 10 mg/kg/gün (maksimum 600 mg) dozunda 4 ay boyunca verilir (31,39,70).

Hastalık Tedavisi

Çocukluk çağı tüberkülozu erişkin tipi tüberkülozdan farklı olarak primer enfeksiyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Erişkin tip tüberkülozda görülen yüklü basil içeren kaviteli lezyonların bulunmaması sebebi ile sekonder ilaç direnci daha az görülmektedir. Ancak erişkin tipi kaviter lezyonlar ergenlik dönemi sonrası çocuk hastalarda görülebilmektedir.

Tablo XI: Çocuklarda yeni olgularda akciğer ve akciğer dışı TB tedavi rejimleri (31)

Tüberküloz tutulum yeri	Başlangıç dönemi tedavi rejimi	İdame tedavi rejimi
Kaviteli, yaygın ya da ARB pozitif akciğer tüberkülozu Ağır akciğer dışı tüberküloz Miliyer tüberküloz Konjenital-Neonatal tüberküloz	2 ay boyunca İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol	4 ay boyunca İzoniazid, Rifampisin
Akciğer tüberkülozu Tüberküloz lenfadeniti Ağır olmayan akciğer dışı TB	2 ay boyunca İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid	4 ay boyunca İzoniazid, Rifampisin
İmmüsupresif çocuklarda tüberküloz	2 ay boyunca İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol	7-10 ay boyunca İzoniazid, Rifampisin
Kemik-eklem tüberkülozu Tüberküloz Menenjit	2 ay boyunca İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol	10 ay boyunca İzoniazid, Rifampisin

Çocuk hastalarda ilaç yan etkileri erişkinlere kıyasla daha az görülmektedir. Hastalarda özellikle etambutol başlanacak olan hastalara tedavi başlangıcında göz muayenesi yapılması gerekmektedir. Ayrıca izoniazidin piridoksin metabolizması

üzerine etkisi sebebi ile piridoksin eksikliği oluşabilecek durumlarda hastaya ek piridoksin tedavisi verilmesi gerekebilmektedir.

İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavisi

Çocuklarda en sık görülen ilaca dirençli bir mikroorganizma ile enfekte olmanın sonucunda görülen primer dirençtir. Çocuklarda, ilaca dirençli tüberküloz ile enfekte bir erişkinle temas durumunda, tedavi başarısızlığı, tekrarlayan tedavi ihtiyaçları ve ilaç direnci yüksek bir bölgeden seyahat öyküsü durumlarında ilaca dirençli tüberküloz akılda tutulmalıdır. Bu hastaların tedavileri üçüncü basamak hastane kliniklerinde gözlem altında yapılır.

Tedavide Kortikosteroidlerin Kullanımı

Çocuklarda bazı akciğer dışı tüberküloz ve ağır akciğer tüberküloz kliniği durumlarında, tüberkülozun oluşturduğu şiddetli inflamatuvar yanıtın sebep olduğu hasarı azaltmak için kortikosteroidler kullanılabilir.

Çocuklarda tüberküloz menenjit, tüberküloz perikarditi, hipoksi oluşturan miliyer tüberküloz ve yine hipoksiye sebep olabilecek şekilde büyümüş ve bası oluşturan lenf nodları olması durumunda kortikosteroid tedavisi başlanabilmektedir. Genellikle prednizolon 1-2 mg/kg dozunda başlanır, tedavinin 2. haftasından sonra doz azaltılmaya başlanır, tedavi hastanın kliniğine göre 4-8 haftaya tamamlanarak kesilir (31,90).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ayaktan ve yatarak takip edilerek tüberküloz tedavisi alan 1 ay-18 yaş çocuk hastaların dahil edildiği retrospektif tanımlayıcı çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMAN

Araştırmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, 1 Ocak 2018 ile 30 Temmuz 2023 tarihleri arasında ayaktan ve yatarak takip edilen 1 ay-18 yaş arası çocuk hastalar alındı.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.08.2023 tarih ve 2023/514/255/10 karar numaralı etik kurul onayından geçmiştir.

3.4. ÇALIŞMA KAPSAMINA ALINMAYAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Bir aydan küçük ve 18 yaşını doldurmuş hastalar, tüberküloz profilaksi tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.5. ÇALIŞMA VERİLERİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne 1 Ocak 2018 ile 30 Temmuz 2023 yılları arasında başvuran ve tüberküloz tedavisi başlanan 1 ay-18 yaş arası 45 hasta mevcuttu.

Hastaların verilerine Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi sistem verileri geriye dönük incelenerek ulaşılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, aşılanma durumları, TDT sonuçları, IGST sonuçları, alındıysa mide açlık suyu sonuçları, akciğer grafisi ve varsa BT bulguları, hemogram, biyokimya, C-reaktif protein sonuçları, hastaneye yatıp yatmadıkları ve ne kadar süre tedavi aldıkları ve ilaç yan etkileri kaydedildi.

Tüberkülin deri testi yapılan hastalarda, aşısız çocuklarda 10 mm'nin, aşıli çocuklarda 15 mm'nin ve bağışıklığı baskılanmış çocuklarda 5 mm ve üzerinde olan değerler pozitif kabul edildi. Hastalardan üç gün üst üste açlık mide suyu alınmıştır. Alınan örneklerden direk basil incelenmesi (ARB), Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), tüberküloz kültürü çalışılmıştır. Lenf nodu tüberkülozunda biyopsi örneği, tüberküloz menenjitinde beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği, plevral efüzyonda plevral sıvı örneği, tüberküloz artritinde ponksiyon materyali değerlendirilmiştir.

Radyolojik değerlendirmede Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi radyoloji raporları esas alınmıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range, sıklık ve yüzde dağılımları) yanı sıra Shapiro-Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U

testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



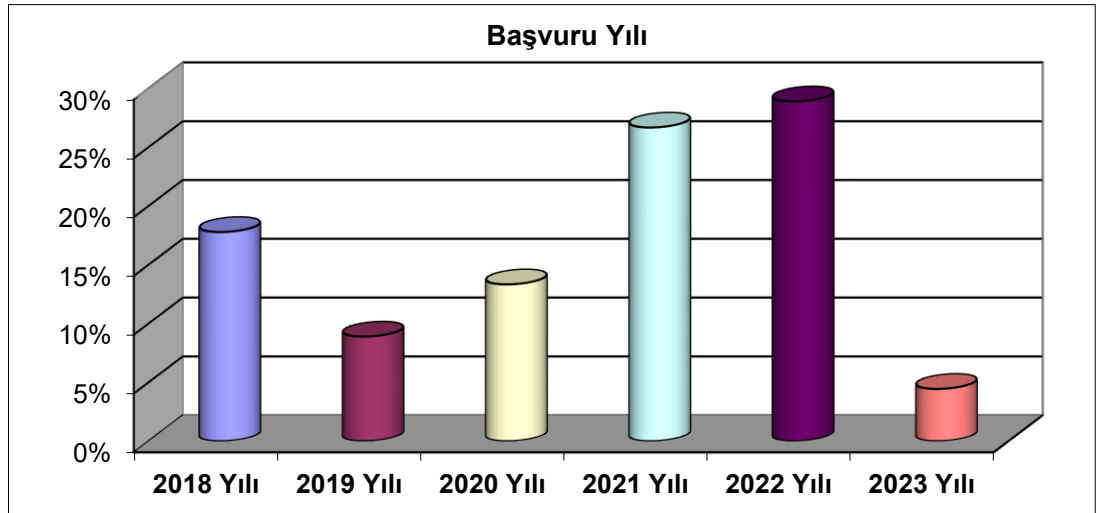
4.BULGULAR

Çalışmada 1 Ocak 2018 ile 30 Temmuz 2023 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yatarak ve ayaktan takip edilen 45 hasta yer almıştır.

Hasta sayılarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde 8 (%17,78) hasta 2018 yılında, 4 (%8,89) hasta 2019 yılında, 6 (%13,33) hasta 2020 yılında, 12 (%26,67) hasta 2021 yılında, 13 (%28,89) hasta 2022 yılında ve 2 (%4,44) hasta 2023 yılında başvurmuştur (Tablo XII), (Şekil 4).

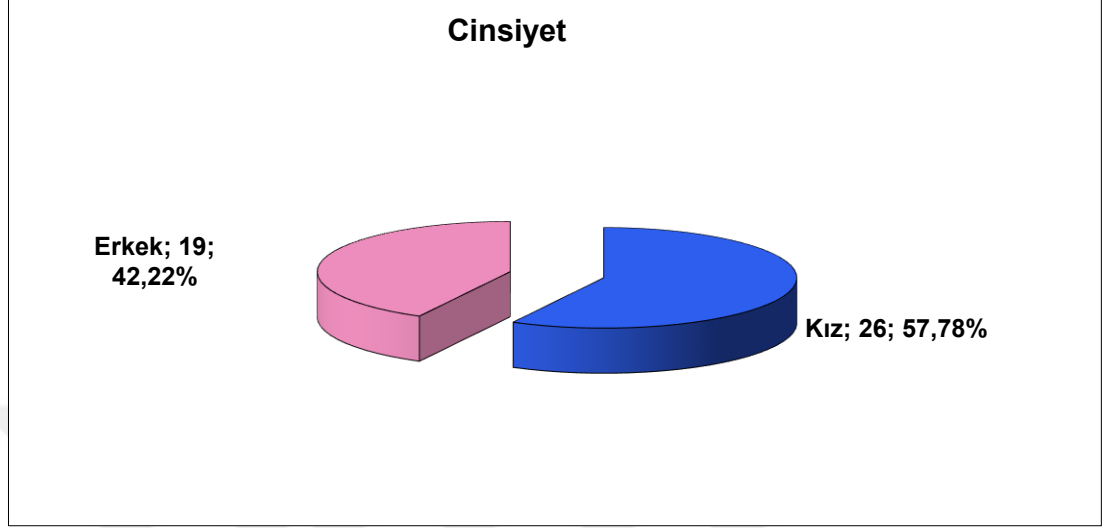
Tablo XII: Başvurulan Yıla Göre Hasta Sayılarının Dağılımı

		n	%
Başvurulan Yıl	2018	8	17,78
	2019	4	8,89
	2020	6	13,33
	2021	12	26,67
	2022	13	28,89
	2023	2	4,44



Şekil 4: Hastaların Başvurduğu Yıllara Göre Dağılımı

Çalışmamıza alınan hastaların 26'sı (%57,78) kız çocuklardan, 19'u (%42,22) erkek çocuklardan oluşmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5: Hasta Sayılarının Cinsiyete Göre Dağılımı

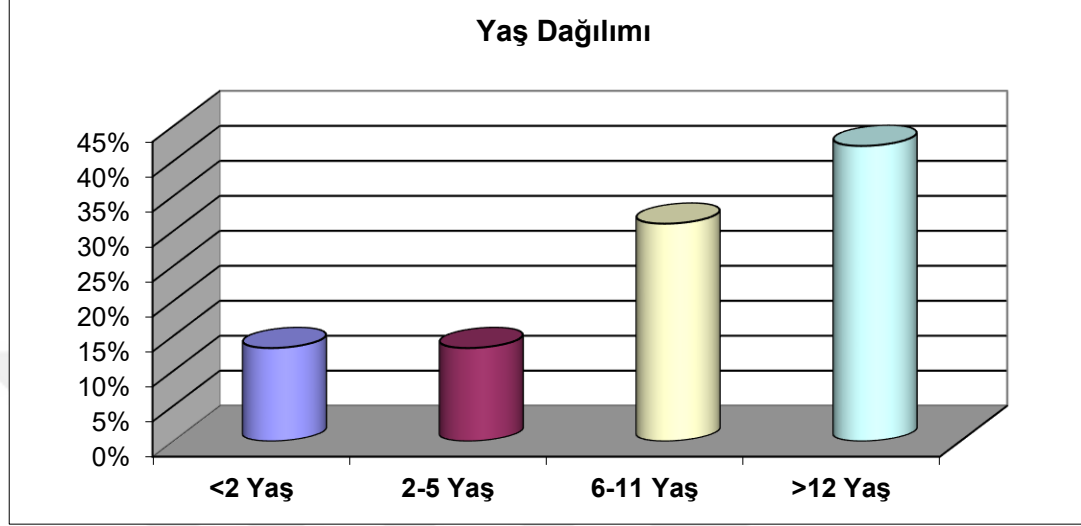
Tüm hasta grubunun yaş ortalaması $116,73 \pm 64,46$ ay, medianı 130 ay, minimum 10 ay maksimum 213 aydır (Tablo XIII).

Erkek çocukların yaş ortalaması $119,96 \pm 66,92$ ay, medianı 132,5 aydır. Yaş dağılımına bakıldığında minimum 12 ay, maksimum 213 aydır. Kız çocukların yaş ortalaması $112,32 \pm 62,47$ ay, medianı 128 aydır. Yaş dağılımında minimum 10 ay, maksimum 207 aydır (Tablo XIII).

Tablo XIII: Hastaların Cinsiyet ve Yaş (Ay) Dağılımı Özellikleri

	Kız	Erkek	Tüm Hasta Grubu
N	26 (%57,78)	19 (%42,22)	45 (%100)
Ortalama $\pm$ SS	119,96 $\pm$ 66,92	112,32 $\pm$ 62,47	116,73 $\pm$ 64,46
Yaş (ay) Median	132,5	128	130
Minimum	12	10	10
Maximum	213	207	213

Hastalarımızın yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında, 2 yaş altı 6 (%13,33) hasta, 2-5 yaş arasında 6 (%13,33) hasta, 6-11 yaş arasında 14 (%31,11) hasta ve 12 yaş üstünde 19 (%42,22) hasta bulunmuştur (Şekil 6).



Şekil 6: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Hastaların aşılama durumuna bakıldığında 36 (%80) hasta aşı, 9 (%20) hastanın aşısız olduğu bulunmuştur (Tablo XIV).

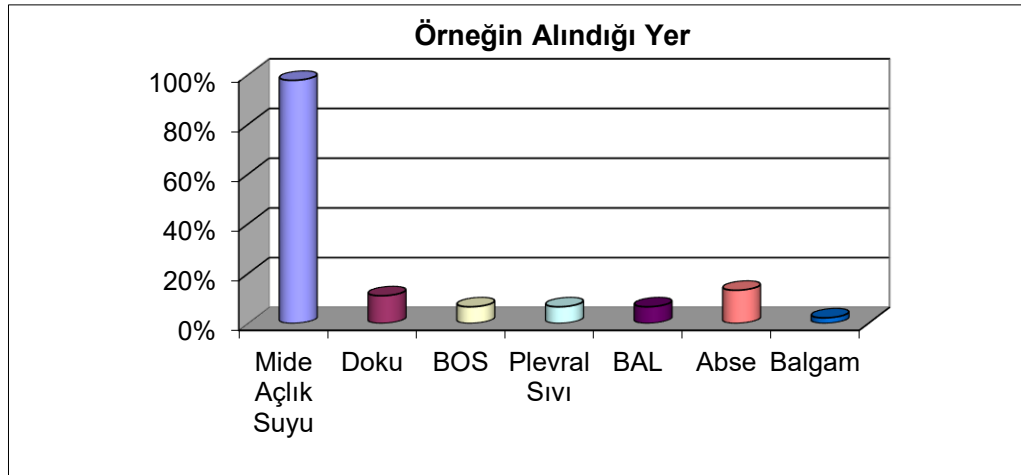
Tablo XIV: Hastaların Aşılama Durumuna Göre Dağılımı

		n	%
Aşı Durumu	Aşısız	9	20,00
	Aşılı	36	80,00

Örneğin alındığı yer dağılımı incelendiğinde mide açlık suyu alınan 44 (%97,78) hasta, doku örneği alınan 5 (%11,11) hasta, BOS örneği alınan 3 (%6,67) hasta, plevral sıvıdan örnek alınan 3 (%6,67) hasta, BAL' dan örnek alınan 3 (%6,67) hasta, apsedan örnek alınan 6 (%13,33) hasta, balgam örneği çalışılan 1 (%2,22) hasta olarak belirlenmiştir (Tablo XV), (Şekil7).

Tablo XV: Örnek Alınan Yerlerin Dağılımı

Örneğin Alındığı Yer	n	%	
Mide Açlık Suyu	Yok	1	2,22
	Var	44	97,78
Doku	Yok	40	88,89
	Var	5	11,11
Lenfadenopati	Yok	33	73,33
	Var	12	26,67
Beyin Omurilik Sıvısı	Yok	42	93,33
	Var	3	6,67
Plevral Sıvı	Yok	42	93,33
	Var	3	6,67
Bronkoalveoler lavaj	Yok	42	93,33
	Var	3	6,67
Apse	Yok	39	86,67
	Var	6	13,33
Balgam	Yok	44	97,78
	Var	1	2,22



Şekil 7: Örneğin alındığı Yerlerin Dağılımı

Tedavi alan hastalarda tüberküloz ARB, PCR ve kültür örneğinin alındığı yerlerin dağılımı ise aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo XVI).

Tablo XVI: Tüberküloz ARB, PCR ve Kültür Örneklerinin Alındığı Yerlerin ve Sonuçlarının Dağılımı

			n	%
Mide Açlık Suyu	ARB	Negatif	43	97,73
		Pozitif	1	2,27
	PCR	Negatif	32	72,73
		Pozitif	12	27,27
	TBC Kültür	Negatif	37	84,09
		Pozitif	7	15,91
Balgam	ARB	Pozitif	1	100,00
	PCR	Pozitif	1	100,00
	TBC Kültür	Pozitif	1	100,00
Doku	ARB	Negatif	5	100,00
		Pozitif	2	50,00
	PCR	Negatif	2	50,00
		Pozitif	2	50,00
	TBC Kültür	Negatif	4	80,00
		Pozitif	1	20,00
Beyin Omurilik Sıvısı	ARB	Negatif	3	75,00
		Pozitif	1	25,00
	PCR	Negatif	2	50,00
		Pozitif	2	50,00
	Kültür	Negatif	4	100,00
		Pozitif	2	50,00
Plevral Sıvı	ARB	Negatif	3	100,00
		Pozitif	1	33,33
	PCR	Negatif	2	66,67
		Pozitif	2	66,67
	Kültür	Negatif	3	100,00
		Pozitif	1	33,33
Bronkoalveolar Lavaj	ARB	Negatif	2	66,67
		Pozitif	1	33,33
	PCR	Negatif	2	66,67
		Pozitif	1	33,33
	Kültür	Negatif	2	66,67
		Pozitif	1	33,33
Apse	ARB	Negatif	4	80,00
		Pozitif	1	20,00
	PCR	Negatif	3	100,00
		Pozitif	3	50,00
	TBC Kültür	Negatif	3	50,00
		Pozitif	3	50,00

ARB: Aside rezistan basil PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu TBC: Tüberküloz

Tedavi alan hastalar değerlendirildiğinde mide açlık suyu örneği alınan hastalarda ARB pozitifliği 1 (%2,27), PCR pozitifliği 12 (%27,27), TBC kültür pozitifliği 7 (%27,27) bulunmuştur (Tablo XVI).

Balgam örneği bakılan bir hastada ARB pozitifliği 1 (%100), PCR pozitifliği 1 (%100), TBC Kültür pozitifliği 1 (%100) bulunmuştur (Tablo XVI).

Doku örneği bakılan 5 hastada ARB tüm hastalarda negatif saptanırken, PCR pozitifliği 2 (%50) hastada, TBC kültür pozitifliği 1 (%20) hastada bulunmuştur (Tablo XVI).

Beyin omurilik sıvısından (BOS) örnek alınan 4 hastadan, ARB pozitifliği 1 (%25) hastada, PCR pozitifliği 2 (%50) hastada saptanırken TBC kültür pozitifliği bakılan tüm hastalarda negatif bulunmuştur (Tablo XVI).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) ile örnek alınan 3 hastadan, ARB pozitifliği 1 (%33,33), PCR pozitifliği 1 (%33,33), TBC Kültür pozitifliği 1 (%33,33) hastada bulunmuştur (Tablo XVI).

Apse örneği alınan 3 hastanın bakılan ARB pozitifliği 1 (%20) hastada, PCR tüm hastalarda negatif, TBC kültür ise 3 (%50) hastada pozitif bulunmuştur (Tablo XVI).

Hastalarımızın tümüne TDT yapılmış, yapılanların 34'ünde (%75,56) pozitif olarak değerlendirilmiştir (Tablo XVII).

Tablo XVII: TDT Yapılan Hastalar ve Sonuçlarının Dağılımı

		n	%
TDT yapıldı mı?	Hayır	0	0
	Evet	45	100,00
	Negatif	11	24,44
	Pozitif	34	75,56
TDT			

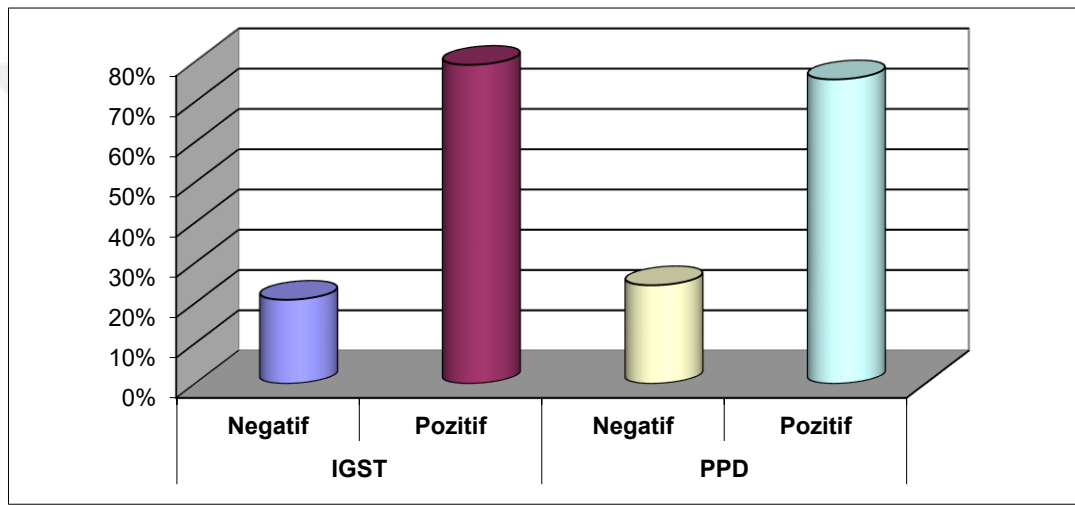
TDT: Tüberkülin Deri Testi

Hastalarımızın 24'üne (%53,33) IGST yapılmış, yapılanların 19'unda (%79,17) test sonucu pozitif olarak belirlenmiştir (Tablo XVIII), (Şekil 8).

Tablo XVIII: IGST Yapılan Hastalar ve Sonuçlarının Dağılımı

		n	%
IGST yapıldı mı?	Hayır	21	46,67
	Evet	24	53,33
	Negatif	5	20,83
IGST	Pozitif	19	79,17

IGST: İnterferon gama salınım testi



Şekil 8: PPD ve IGST Yapılan Hastaların Sonuçlarının Dağılımı

Hastalarımızın tümüne Akciğer grafisi çekilmiş, çekilenlerin 26'sında (%57,78) bulguya rastlanmıştır (Tablo XIX).

Tablo XIX: Tedavi Başlanan Hastaların Akciğer Grafisinde Bulgu Saptanma Oranları

		n	%
Akciğer Grafisi Çekildi mi?	Var	45	100,00
Akciğer Grafisinde Bulgu	Yok	19	42,22
	Var	26	57,78

Hastalarımızın 32'sine (%71,11) bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmiş, çekilenlerin 24'ünde (%75) bulgu saptanmıştır. BT bulgusu dağılımı incelendiğinde; 17 (%53,13) hastada konsolidasyon, 7 (%21,88) hastada plevral sıvı, 8 (%25) hastada parankimal mediastinal lenfadenopati, 6 (%18,75) hastada kavitasyon saptanmıştır (Tablo XX).

Tablo XX: BT Çekilen Hastalarda Bulgu Saptanma Oranları ve Saptanan Bulguların Dağılımları

		n	%
	Yok	13	28,89
	Var	32	71,11
Bilgisayarlı Tomografi Çekildi mi?			
	Yok	8	25,00
	Var	24	75,00
Bilgisayarlı Tomografide Bulgu			
	Yok	21	46,67
	Var	22	48,89
Bilgisayarlı Tomografi Bulgusu			
	Yok	15	46,88
	Var	17	53,13
	Konsolidasyon		
	Yok	25	78,13
	Var	7	21,88
BT	Plevral Sıvı		
	Yok	24	75,00
Bulgusu	Var	8	25,00
	Parankimal Mediastinal Lenfadenopati		
	Yok	26	81,25
	Var	6	18,75
	Kavitasyon		
	Yok	6	18,75
	Var	6	18,75

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Hastalarımızı akciğer tutulumu olanlar ve akciğer dışı tutulumu olanlar olarak değerlendirdiğimizde, 26 (%57,78) hasta akciğer tutulumu varken, 19 (%42,22) hastada akciğer dışı tutulum yerleri gözlenmiştir (Tablo XXI).

Akciğer dışı tutulum yerlerinin dağılımına baktığımızda ise 12 (%26,67) hastada lenfadenopati (LAP), 1 (%2,22) hastada abdominal intestinal tüberküloz, 4 (%8,89) hastada iskelet sistemi tutulumu, 2 (%4,44) hastada santral sinir sistemi tutulumu görülmüştür (Tablo XXI).

Tablo XXI: Tüberküloz Tutulum Yerlerinin Dağılımı

		N	%
Tutulum Yeri	Akciğer	26	57,78
	Diğer	19	42,22
Tutulum Yeri	Akciğer	26	57,78
	Lenfadenopati	12	26,67
	Abdominal İntestinal Tüberkülozu	1	2,22
	İskelet Sistemi	4	8,89
	Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu	2	4,44

Tüm hastaların tedavi süresi (ay) ortalaması $7,58 \pm 3,25$ ay, median değeri 6 ay, minimum 6 ay, maksimum 18 ay bulunmuştur.

Tüm hastalarımız yatarak tedavi görmüştür. Serviste takibi yapılan hastaların yatış gün ortalaması $20,07 \pm 13,72$ gün, median değeri 16 gündü. Hastaların servis takibi minimum 5 gün, maksimum 69 gündü.

Servis yatışlarına ek olarak yoğun bakım ünitesinde takip edilen 4 (%8,89) hasta vardır. Hastaların yatış gün ortalaması $30,75 \pm 23,34$ gün, median 27,5 gündü. Hastalar yoğun bakım ünitesinde minimum 6 gün, maksimum 62 gün takip edilmiştir (Tablo XXII).

Tablo XXII: Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Hastaların Yatış Süreleri

	N	Ort $\pm$ SS	Median	Minimum	Maximum
Yoğun Bakım Yatış Gün Sayısı	4	$30,75 \pm 23,34$	27,5	6	62
			n	%	
Yoğun Bakım Yatışı	Yok		41	91,11	
	Var		4	8,89	

Hastalarımızın 4'ünde (%8,89) ek hastalık bulunmaktadır (Tablo XXIII).

Tablo XXIII: Tedavi Alan Hastalarda Ek Hastalık Bulunma Oranı

Ek Hastalık		n	%
	Yok	41	91,11
	Var	4	8,89

Hastalar içerisinde 4 (%8,89) hasta steroid tedavisi almıştır (Tablo XXIV).

Tablo XXIV: Steroid Tedavisi Alan Hastaların Oranı

Steroid Tedavisi		n	%
	Yok	41	91,11
	Var	4	8,89

Tüberküloz tedavisi alan hastaların Anti HIV sonuçları değerlendirildiğinde tüm hastaların Anti HIV sonucu negatif olduğu görülmüştür (Tablo XXV).

Tablo XXV: Tedavi Alan Hastaların Anti HIV Sonucu Oranları

Anti HIV		n	%
	Negatif	45	100,00

Hastalarımızın laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, hemoglobin ortalaması $11,55 \pm 1,49$ g/dl, median değeri 11,5 g/dl, minimum 8,4 g/dl, maksimum 15,3 g/dl olarak hesaplandı (Tablo XXVI).

Lökosit ortalaması $9203,56 \pm 4217,14$ $10^3/uL$, median değeri 8160 $10^3/uL$, minimum 3400 $10^3/uL$, maksimum 22110 $10^3/uL$ idi. Nötrofil ortalaması $4769,76 \pm 3032,08$ $10^3 /uL$, median değeri 4200 $10^3 /uL$, Lenfosit ortalaması $2962,44 \pm 1965,39$ $10^3 /uL$, median değeri 2470 $10^3 /uL$, minimum 880 $10^3 /uL$, maksimum 12300 $10^3 /uL$ idi (Tablo XXVI).

Tablo XXVI: Tedavi Alan Hastaların Laboratuvar Bulgularının Referans Aralığına Göre Karşılaştırılması

	N	Ort±SS	Median	Minimum	Maximum
Lökosit (10³/uL)	45	9203,56±4217,14	8160	3400	22110
Hemoglobin (g/dl)	45	11,55±1,49	11,5	8,4	15,3
Nötrofil (10³/uL)	45	4769,76±3032,08	4200	1268	17790
Lenfosit (10³/uL)	45	2962,44±1965,39	2470	880	12300
Eozinofil (10³/uL)	45	267,11±286,63	150	0	1200
Bazofil (10³/uL)	45	28,67±26,59	20	0	100
Monosit (10³/uL)	45	685,11±368,53	610	200	2040
MPV (µm3)	45	8,98±1,3	9,1	6,8	12,2
		334155,56±112008,9			
Trombosit (10³/uL)	45	2	340000	128000	668000
C-reaktif protein (mg/dL)	45	17,28±28,04	3,3	0,2	126,9
Üre (mg/dl)	45	21,56±9,13	19	6	59
Kreatinin (u/L)	45	0,41±0,17	0,41	0,11	0,9
Laktat dehidrogenaz (u/L)	45	272,44±79,31	263	105	507
Total Bilirubin (mg/dl)	45	0,35±0,21	0,29	0,09	1
Direkt Bilirubin (mg/dl)	45	0,12±0,06	0,1	0,04	0,36
Gama glutamil transferaz (U/l)	45	21,13±19,38	15	7	117
Alkalen fosfataz (U/l)	45	184,27±89,44	198	59	447
Sedimentasyon (mm)	44	28,43±25,59	16,5	2	86
Prokalsitonin (µg/L)	32	0,19±0,38	0,061	0,03	2,11
Adenozin Deaminaz	1	19,8±.	19,8	19,8	19,8
Tedavi Öncesi AST (u/L)	45	28,53±16,66	26	7	88
Tedavi Öncesi ALT (u/L)	45	22,89±15	19	5	74
Tedavi Öncesi Ürik Asit Değeri(mg/dl)	45	4,09±1,35	3,8	1,6	7,4
Tedavide En Yüksek Ürik Asit Değeri (mg/dl)	45	7,13±2	7,6	2,4	12,2
Tedavide En Yüksek ALT (u/L)	45	40,56±47,37	24	12	260
Tedavide En Yüksek AST (u/L)	45	58,51±121,61	33	14	836

MPV: Ortalama trombosit hacmi, AST:Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz

Eozinofil ortalaması $267,11 \pm 286,63 \text{ } 10^3/\text{uL}$, median değeri $150 \text{ } 10^3/\text{uL}$, minimum $0 \text{ } 10^3/\text{uL}$, maksimum $1200 \text{ } 10^3/\text{uL}$ iken, bazofil ortalaması $28,67 \pm 26,59 \text{ } 10^3/\text{uL}$, median değeri $20 \text{ } 10^3/\text{uL}$, minimum $0 \text{ } 10^3/\text{uL}$, maksimum $100 \text{ } 10^3/\text{uL}$ idi. Monosit ortalaması $685,11 \pm 368,53 \text{ } 10^3/\text{uL}$, median değeri $610 \text{ } 10^3/\text{uL}$, minimum $200 \text{ } 10^3/\text{uL}$, maksimum $2040 \text{ } 10^3/\text{uL}$ idi. PLT ortalaması $334155,56 \pm 112008,92 \text{ } 10^3/\text{uL}$, median değeri $340000 \text{ } 10^3/\text{uL}$, minimum $128000 \text{ } 10^3/\text{uL}$, maksimum $668000 \text{ } 10^3/\text{uL}$ bulunmuştur (Tablo XXVI).

CRP ortalaması $17,28 \pm 28,04 \text{ mg/dL}$, median değeri $3,3 \text{ mg/dL}$, minimum $0,2 \text{ mg/dL}$, maksimum $126,9 \text{ mg/dL}$ olarak bulundu (Tablo XXVI).

Sedimentasyon ortalaması $28,43 \pm 25,59 \text{ mm/saat}$, median değeri $16,5 \text{ mm/saat}$, minimum 2 mm/saat , maksimum 86 mm/saat ti. Prokalsitonin ortalaması $0,19 \pm 0,38 \text{ } \mu\text{g/L}$, median değeri $0,061 \text{ } \mu\text{g/L}$, minimum $0,03 \text{ } \mu\text{g/L}$, maksimum $2,11 \text{ } \mu\text{g/L}$ bulunmuştur (Tablo XXVI).

Üre ortalamasına bakıldığında $21,56 \pm 9,13 \text{ mg/dl}$, median değeri 19 mg/dl , minimum 6 mg/dl , maksimum 59 mg/dl iken kreatinin ortalaması $0,41 \pm 0,17 \text{ mg/dl}$, median değeri $0,41 \text{ mg/dl}$, minimum $0,11 \text{ mg/dl}$, maksimum $0,9 \text{ mg/dl}$ bulunmuştur (Tablo XXVI).

Hastalarımızın tedavi öncesi bakılan ürik asit değerleri ortalaması $4,09 \pm 1,35 \text{ mg/dl}$, median değeri $3,8 \text{ mg/dl}$, minimum $1,6 \text{ mg/dl}$, maksimum $7,4 \text{ mg/dl}$ idi. Tedavi sırasında görülen en yüksek ürik asit değerleri ortalaması $7,13 \pm 2 \text{ mg/dl}$, median değeri $7,6 \text{ mg/dl}$, minimum $2,4 \text{ mg/dl}$, maksimum $12,2 \text{ mg/dl}$ olduğu görüldü (Tablo XXVI).

Hastalarımızın total bilirubin ortalaması $0,35 \pm 0,21 \text{ mg/dl}$, median değeri $0,29 \text{ mg/dl}$, minimum $0,09 \text{ mg/dl}$, maksimum 1 mg/dl idi. Direkt bilirubin ortalaması $0,12 \pm 0,06 \text{ mg/dl}$, median değeri $0,1 \text{ mg/dl}$, minimum $0,04 \text{ mg/dl}$, maksimum $0,36 \text{ mg/dl}$ ve GGT ortalaması $21,13 \pm 19,38 \text{ U/L}$, median değeri 15 U/L , minimum 7 U/L , maksimum 117 U/L , ALP ortalaması $184,27 \pm 89,44 \text{ U/L}$, median değeri 198 U/L , minimum 59 U/L , maksimum 447 U/L bulunmuştur (Tablo XXVI).

Tedavi sırasında görülen en yüksek ALT değeri ortalaması $40,56 \pm 47,37 \text{ U/L}$, median değeri 24 U/L , minimum 12 U/L , maksimum 260 U/L iken, tedavi sırasında görülen en yüksek AST değeri ortalaması $58,51 \pm 121,61 \text{ U/L}$, median değeri 33 U/L , minimum 14 U/L , maksimum 836 U/L olarak bulunmuştur (Tablo XXVI).

Tablo XXVII: Tedavi Alan Hastalarda Yan Etki Görülme Oranları

		n	%
Yan Etki	Yok	19	42,22
	Var	26	57,78
Ürik Asit Yüksekliği	Yok	22	48,89
	Var	23	51,11
KCFT Yüksekliği	Yok	35	77,78
	Var	10	22,22

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

Tedavi alan 26 (%57,78) hastada yan etki görüldü. 23 (%51,11) hastada ürik asit yüksekliği, 10 (%22,22) hastada karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo XXVII).

Tablo XXVIII: Yan Etki Görülen Hastalarda Ürik Asit ve KCFT Yüksekliği Görülme Oranları ve Karşılaştırılması

		Yan Etki		Yan Etki	p
		Görülmeyenler		Görülenler	
Tedavi Öncesi Ürik Asit Değerleri (mg/dl)	Ort±SS	3,79±0,97		4,32±1,56	0,363*
Tedavide En Yüksek Ürik Asit Değerleri (mg/dl)	Ort±SS	5,33±1,26		8,44±1,28	0,0001*
Ürik Asit Yüksekliği	Yok	19	100,00%	3	11,54%
	Var	0	0,00%	23	88,46%
KCFT Yüksekliği	Yok	19	100,00%	16	61,54%
	Var	0	0,00%	10	38,46%

*Bağımsız t testi +Ki Kare testi , KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

Tedavi alan hastalar içerisinde yan etki görülmeyen ve yan etki görülen grupların tedavi öncesi bakılan ürik asit değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,363) (Tablo XXVIII).

Yan etkilerin gözlemlendiği grupta tedavide bakılan en yüksek ürik asit değerleri ortalamaları yan etki görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001) (Tablo XXVIII).

Yine benzer şekilde yan etkilerin gözlemlendiği grupta KCFT yüksekliği varlığı, yan etkilerin olmadığı grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,002) (Tablo XXVIII).

Tablo XXIX: Akciğer Tutulumu Olanlar ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tutulumu Olanların Karşılaştırılması

		Akciğer Tutulumu Olanlar		Akciğer Dışı Tutulum Olanlar		p
Yaş (ay)	Ort±SS	128,54±69,11		100,58±55,2		0,103*
Cinsiyet	Kız	17	65,38%	9	47,37%	0,227+
	Erkek	9	34,62%	10	52,63%	
	Aşısız	7	26,92%	2	10,53%	
Aşı Durumu	Aşılı	19	73,08%	17	89,47%	0,174+
Yoğun Bakım Ünitesi Yatış Gün Sayısı	Ort±SS	15±12,73		46,5±21,92		0,121‡
	Median (IQR)	15 (4,5-21,5)		46,5 (23,25-52,75)		
	Ort±SS	21,31±13,06		18,37±14,76		
Servis Yatış Günü	Median (IQR)	20,5 (12-27)		14 (10-24)		0,210‡
	Ort±SS	6,58±1,7		8,95±4,29		0,029‡
Tedavi Süresi (Ay)	Median (IQR)	6 (6-6)		6 (6-12)		
	Median (IQR)	6 (6-6)		6 (6-12)		
Mide Açlık Suyu ARB	Negatif	25	96,15%	18	100,00%	0,401+
	Pozitif	1	3,85%	0	0,00%	
	Pozitif	11	42,31%	1	5,56%	
Mide Açlık Suyu PCR	Negatif	15	57,69%	17	94,44%	0,001+
	Pozitif	11	42,31%	1	5,56%	
	Pozitif	11	42,31%	1	5,56%	
Mide Açlık Suyu TBC Kültür	Negatif	20	76,92%	17	94,44%	0,118+
	Pozitif	6	23,08%	1	5,56%	
	Pozitif	6	23,08%	1	5,56%	

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi, ARB: Aside rezistan basil, TBC: Tüberküloz

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,103 p=0,227), (Tablo XXIX).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan grupların aşılama durumunun dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,174), (Tablo XXIX).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan grupların servis yatış günleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,210$), (Tablo XXIX).

Akciğer dışı tutulumu olan grubun tedavi süresi (ay) ortalamaları, akciğer tutulumu olan grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,029$), (Tablo XXIX).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan grupların mide açlık suyu ARB, PCR pozitiflik durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,401$), ($p=0,029$), (Tablo XXIX).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan grupların mide açlık suyu TBC kültür dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,118$), (Tablo XXIX).

Tablo XXX: Akciğer Tutulumu Olanlar ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tutulumu Olanların Görüntüleme Bulguları Açısından Karşılaştırılması

		Akciğer Tutulumu		Akciğer Dışı Tutulum		P+
	Yok	4	15,38%	15	78,95%	0,0001
	Var	22	84,62%	4	21,05%	
Akciğer Grafisinde Bulgu	Yok	2	8,70%	6	66,67%	0,001
	Var	21	91,30%	3	33,33%	
Bilgisayarlı Tomografide Bulgu	Yok	7	30,43%	8	88,89%	0,003
	Var	16	69,57%	1	11,11%	
Konsolidasyon	Yok	16	69,57%	9	100,00%	0,061
	Var	7	30,43%	0	0,00%	
Plevral Sıvı	Yok	18	78,26%	6	66,67%	0,496
	Var	5	21,74%	3	33,33%	
Parankimal Mediastinal Lenfadenopati	Yok	17	73,91%	9	100,00%	0,089
	Var	6	26,09%	0	0,00%	
Kavitasyon	Yok					
	Var					

+Ki Kare testi

Tedavi alan tüm hastaların akciğer grafileri değerlendirilmiştir. Akciğer dışı tutulumu olan hasta grubunda akciğer grafisinde bulgu varlığı, akciğer tutulumu olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$), (Tablo XXX).

Akciğer dışı tutulumu olan hasta grubunda bilgisayarlı tomografide bulgu varlığı, akciğer tutulumu olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,001$), (Tablo XXX).

Akciğer dışı tutulumu olan hasta grubunun bilgisayarlı tomografide konsolidasyon varlığı akciğer tutulumu olan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,003$), (Tablo XXX).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan grupların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde plevral sıvı varlığı, dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,061$), (Tablo XXX).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan grupların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde parankimal mediastinal lenfadenopati varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,496$), (Tablo XXX).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan grupların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde kavitasyon varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,089$), (Tablo XXX).

Tablo XXXI: Akciğer Tutulumu Olanlar ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tutulumu Olanların IGST ve TDT Sonuçları Açısından Karşılaştırılması

		Akciğer Tutulumu		Akciğer Dışı Tutulum		p+
IGST	Negatif	2	18,18%	3	23,08%	0,769
	Pozitif	9	81,82%	10	76,92%	
TDT	Negatif	4	15,38%	7	36,84%	0,098
	Pozitif	22	84,62%	12	63,16%	

+Ki Kare testi, IGST: İnterferon gama salınım testi, TDT: Tüberkülin deri testi

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının TDT pozitifliği ve IGST pozitifliği varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,098$), ($p=0,769$), (Tablo XXXI).

Tablo XXXII: Akciğer Tutulumu Olanlar ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tutulumu Olanların Ek Hastalık ve Yan Etkiler Açısından Karşılaştırılması

		Akciğer Tutulumu		Akciğer Dışı Tutulum		p+
	Yok	24	92,31%	17	89,47%	
Ek Hastalık	Var	2	7,69%	2	10,53%	0,741
	Yok	11	42,31%	8	42,11%	
Yan Etki	Var	15	57,69%	11	57,89%	0,989
	Yok	12	46,15%	10	52,63%	
Ürik Asit Yüksekliği	Var	14	53,85%	9	47,37%	0,668
	Yok	19	73,08%	16	84,21%	
KCFT Yüksekliği	Var	7	26,92%	3	15,79%	0,375

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının ek hastalık varlığı açısından dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,741$), (Tablo XXXII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının yan etki varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,989$), (Tablo XXXII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının ürik asit yüksekliği varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,668$), (Tablo XXXII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının KCFT yüksekliği varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,375$), (Tablo XXXII).

Tablo XXXIII: Akciğer Tutulumu Olanlar ve Akciğer Dışı Tüberküloz Tutulumu Olanların Laboratuvar Bulgularının Referans Aralığına Göre Karşılaştırılması

		Akciğer Tutulumu Olanlar	Akciğer Dışı Tutulumu Olanlar	p
		Ort±SS	Ort±SS	
Lökosit (10 ³ /uL)	Median (IQR)	9015,77±4348,67 7850 (6375-9800)	9460,53±4133,62 8160 (6630-10460)	0,421‡
Hemoglobin (g/dl)	Ort±SS	11,41±1,61	11,75±1,33	0,280*
Nötrofil (10 ³ /uL)	Ort±SS	4306,12±2066,52	5404,21±3975,73	
	Median (IQR)	3940 (2625-5552,5)	4400 (2950-6160)	0,597‡
	Ort±SS	2726,54±2274,65	3285,26±1437,28	
Lenfosit (10 ³ /uL)	Median (IQR)	1975 (1500-3287,5)	3000 (2300-3790)	0,033‡
	Ort±SS	246,15±265,83	295,79±318,09	
Eozinofil (10 ³ /uL)	Median (IQR)	145 (60-422,5)	160 (90-450)	0,558‡
	Ort±SS	26,92±27,24	31,05±26,22	
Bazofil (10 ³ /uL)	Median (IQR)	20 (0-40)	30 (0-40)	0,432‡
	Ort±SS	675,38±363,18	698,42±385,32	
Monosit (10 ³ /uL)	Median (IQR)	605 (422,5-910)	630 (490-720)	0,739‡
MPV (µm ³)	Ort±SS	8,95±1,18	9,02±1,48	0,872*
Trombosit (10 ³ /uL)	Ort±SS	336923,08±106916,39	330368,42±121512,33	0,679*
C-reaktif protein (mg/dL)	Ort±SS	25,85±33,38	5,55±11,1	
	Median (IQR)	8,05 (3,09-43,55)	3,02 (0,4-3,5)	0,003‡
	Ort±SS	21,88±10,06	21,11±7,92	
Üre (mg/dl)	Median (IQR)	19 (14,75-26,25)	21 (16-26)	0,936‡
	Ort±SS	0,42±0,16	0,39±0,19	
Kreatinin (mg/dl)	Median (IQR)	0,435 (0,29-0,515)	0,34 (0,25-0,48)	0,421‡
	Ort±SS	29,42±17,18	27,32±16,31	
AST (u/L)	Median (IQR)	28 (16,25-38)	23 (19-31)	0,704‡
	Ort±SS	24,27±18,11	21±9,39	
ALT (u/L)	Median (IQR)	19 (11,75-31,25)	18 (15-27)	0,945‡
LDH (u/L)	Ort±SS	286,19±89,78	253,63±59,45	0,260*
Total Bilirubin (mg/dl)	Ort±SS	0,34±0,22	0,36±0,22	0,845*
Direkt Bilirubin (mg/dl)	Ort±SS	0,12±0,07	0,11±0,05	0,936*
	Ort±SS	22,46±22,27	19,32±14,93	
GGT (U/l)	Median (IQR)	16 (11-25,25)	13 (11-22)	0,612‡
	Ort±SS	163,04±95,04	213,32±73,95	
ALP (U/l)	Median (IQR)	133 (87,75-235)	209 (164-252)	0,036‡
Sedimentasyon (mm/saat)	Ort±SS	32,6±27,5	22,95±22,36	
	Median (IQR)	21 (8,5-60)	15 (10-35)	0,331‡
Prokalsitonin (µg/L)	Ort±SS	0,15±0,18	0,27±0,59	
	Median (IQR)	0,07 (0,05-0,12)	0,05 (0,04-0,21)	0,284‡
Tedavi Öncesi Ürik Asit (mg/dl)	Ort±SS	3,92±1,33	4,33±1,39	0,269*
Tedavide En Yüksek Ürik Asit	Ort±SS	7,30±2,06	6,89±1,95	0,621‡
	Ort±SS	39,08±38,75	42,58±58,25	
Tedavide En Yüksek ALT (u/L)	Median (IQR)	24,5 (17,5-41,75)	22 (20-37)	0,854‡
	Ort±SS	45,81±33,16	75,89±184,58	
Tedavide En Yüksek AST (u/L)	Median (IQR)	36,5 (22,75-55,5)	31 (24-42)	0,535‡

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, GGT:Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, AST:Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının lökosit ve hemoglobin değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,421$), ($p=0,280$), (Tablo XXXIII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının nötrofil değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,597$), (Tablo XXXIII).

Akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının lenfosit değerleri ortalamaları akciğer tutulumu olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,033$), (Tablo XXXIII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının eozinofil ve bazofil değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,558$), ($p=0,432$), (Tablo XXXIII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının PLT değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,679$), (Tablo XXXIII).

Akciğer dışı tutulumu olan grubun c-reaktif protein (CRP) ortalamaları akciğer tutulumu olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,003$), (Tablo XXXIII).

Akciğer dışı tutulumu olan grupta olan hastaların alkalen fosfotaz (ALP) değeri ortalamaları akciğer tutulumu olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,036$), (Tablo XXXIII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının prokalsitonin değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,284$), (Tablo XXXIII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının üre ve kreatinin değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,936$), ($p=0,421$), (Tablo XXXIII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının tedavi öncesi bakılan AST ve ALT değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,704$), ($p=0,945$), (Tablo XXXIII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,845$), ($p=0,936$), (Tablo XXXIII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının tedavi öncesi bakılan ürik asit ve tedavi sırasında bakılan en yüksek ürik asit değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,269$), ($p=0,621$), (Tablo XXXIII).

Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının tedavi sırasında bakılan en yüksek ALT ve AST değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,854$), ($p=0,535$), (Tablo XXXIII).

Çalışmaya alınan hastalar 5 yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta grupları olarak değerlendirildiğinde cinsiyet ve aşılama dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,964$), ($p=0,178$), (Tablo XXXIV).

Beş yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının servis yatış günleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,09$), (Tablo XXXIV).

Beş yaş üstü olan hasta grubunun tedavi süresi (ay) ortalamaları 5 yaşından küçük hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,009$), (Tablo XXXIV).

Tablo XXXIV: Tüberküloz Tedavisi Alan 5 Yaş Altı ve 5 Yaş Üstü Hastaların Karşılaştırılması (devam ediyor)

		<5 Yaş		>5 Yaş		p
Cinsiyet	Kız	7	58,33%	19	57,58%	0,964+
	Erkek	5	41,67%	14	42,42%	
Aşı Durumu	Aşısız	4	33,33%	5	15,15%	0,178+
	Aşılı	8	66,67%	28	84,85%	
Yoğun Bakım Yatış Gün Sayısı	Ort±SS	39±20,22		6±.		0,181‡
	Median (IQR)	31 (24-62)		6 (-.)		
Servis Yatış Günü	Ort±SS	25,67±16,79		18,03±12,08		0,09‡
	Median (IQR)	25 (12,75-33)		16 (10-23,5)		
	Ort±SS	9,42±4,1		6,91±2,65		
Tedavi Süresi (Ay)	Median (IQR)	7,5 (6-12)		6 (6-6)		0,009‡
Mide Açlık Suyu ARB	Negatif	11	100,00%	32	96,97%	0,559‡
	Pozitif	0	0,00%	1	3,03%	
Mide Açlık Suyu PCR	Negatif	8	72,73%	24	72,73%	1+
	Pozitif	3	27,27%	9	27,27%	
Mide Açlık Suyu TBC Kültür	Negatif	8	72,73%	29	87,88%	0,234+
	Pozitif	3	27,27%	4	12,12%	

‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi †Fisher's Gerçeklik testi, ARB: Aside rezistan basil, TBC: Tüberküloz, PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Beş yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografide bulgu saptanma dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,964), (p=0,346), (Tablo XXXIV).

Beş yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının bilgisayarlı tomografide konsolidasyon varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,838), (Tablo XXXIV).

Beş yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının bilgisayarlı tomografide plevral sıvı varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,459), (Tablo XXXIV).

Beş yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının bilgisayarlı tomografide parankimal mediastinal lenfadenopati ve kavitasyon varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,346), (p=0,601), (Tablo XXXIV).

Tablo XXXIV: Tüberküloz Tedavisi Alan 5 Yaş Altı ve 5 Yaş Üstü Hastaların Karşılaştırılması (*devam ediyor*)

		≤5 Yaş		>5 Yaş		p
Akciğer Grafisinde Bulgu	Yok	5	41,67%	14	42,42%	0,964
	Var	7	58,33%	19	57,58%	
Bilgisayarlı Tomografide Bulgu	Yok	3	37,50%	5	20,83%	0,346
	Var	5	62,50%	19	79,17%	
Konsolidasyon	Yok	4	50,00%	11	45,83%	0,838
	Var	4	50,00%	13	54,17%	
Plevral Sıvı	Yok	7	87,50%	18	75,00%	0,459†
	Var	1	12,50%	6	25,00%	
Parankimal Mediastinal Lenfadenopati	Yok	7	87,50%	17	70,83%	0,346†
	Var	1	12,50%	7	29,17%	
Kavitasyon	Yok	7	87,50%	19	79,17%	0,601†
	Var	1	12,50%	5	20,83%	

+Ki Kare testi †Fisher's Gerçeklik testi

Beş yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının TDT pozitifliği ve IGST pozitifliği varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,464), (p=0,088), (Tablo XXXIV).

Tablo XXXIV: Tüberküloz Tedavisi Alan 5 Yaş Altı ve 5 Yaş Üstü Hastaların Karşılaştırılması (*devam ediyor*)

		≤5 Yaş		>5 Yaş		p
IGST	Negatif	3	42,86%	2	11,76%	0,088†
	Pozitif	4	57,14%	15	88,24%	
TDT	Negatif	2	16,67%	9	27,27%	0,464+
	Pozitif	10	83,33%	24	72,73%	
Ek Hastalık	Yok	11	91,67%	30	90,91%	0,937†
	Var	1	8,33%	3	9,09%	
Yan Etki	Yok	5	41,67%	14	42,42%	0,964+
	Var	7	58,33%	19	57,58%	
Ürik Asit Yüksekliği	Yok	8	66,67%	14	42,42%	0,150+
	Var	4	33,33%	19	57,58%	
KCFT Yüksekliği	Yok	7	58,33%	28	84,85%	0,058+
	Var	5	41,67%	5	15,15%	

+Ki Kare testi †Fisher's Gerçeklik testi, IGST: İnterferon gama salınım testi, TDT: Tüberkülin deri testi, KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

Beş yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının ek hastalık varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,937$), (Tablo XXXIV).

Beş yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının yan etkilerinin varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,964$), (Tablo XXXIV).

Beş yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının yan etkileri içerisinde ürik asit yüksekliği ve KCFT yüksekliği varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,150$), ($p=0,058$), (Tablo XXXIV).

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde 5 yaş üstünde olan hasta grubunun lökosit sayısı ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,026$), (Tablo XXXV).

Beş yaş üstünde olan hasta grubunun hemoglobin ortalamaları 5 yaş altı olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$), (Tablo XXXV).

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta gruplarının nötrofil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,817$), (Tablo XXXV).

Beş yaş üstünde olan hasta grubunun lenfosit sayısı ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,001$), (Tablo XXXV).

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta gruplarının eozinofil ve bazofil ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,316$), ($p=0,773$), (Tablo XXXV).

Beş yaş üstünde olan hasta grubunun monosit sayısı ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,001$), (Tablo XXXV).

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta gruplarının PLT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,259$), (Tablo XXXV).

Tablo XXXV: Beş Yaş Altı ve 5 Yaş Üstü Hastaların Laboratuvar Bulgularının Referans Aralığına Göre Karşılaştırılması

		≤5 Yaş	>5 Yaş	p
	Ort±SS	11361,67±5385,43	8418,79±3478,8	
Lökosit (10³/uL)	Median (IQR)	9410 (7655-14050)	7400 (6350-9635)	0,026‡
Hemoglobin (g/dl)	Ort±SS	10,29±0,89	12,01±1,41	0,0001*
	Ort±SS	5366,67±4257,66	4552,7±2495,5	
Nötrofil (10³/uL)	Median (IQR)	4300 (2462,5-6250)	4090 (2880-5505)	0,817‡
	Ort±SS	4610±2772,24	2363,33±1132	
Lenfosit (10³/uL)	Median (IQR)	4410 (2477,5-5212,5)	2080 (1550-3000)	0,001‡
	Ort±SS	332,5±327,14	243,33±272,01	
Eozinofil (10³/uL)	Median (IQR)	250 (80-472,5)	120 (75-425)	0,316‡
	Ort±SS	24,17±20,21	30,3±28,67	
Bazofil (10³/uL)	Median (IQR)	25 (0-40)	20 (5-40)	0,773‡
	Ort±SS	1014,17±488,62	565,45±222,04	
Monosit (10³/uL)	Median (IQR)	860 (630-1265)	570 (400-700)	0,001‡
MPV (µm³)	Ort±SS	8,56±1,19	9,14±1,32	0,275*
Trombosit (10³/uL)	Ort±SS	381833,33±138630,2	316818,18±97375,71	0,259*
C-reaktif protein (mg/dL)	Ort±SS	14,63±24,98	18,25±29,38	
	Median (IQR)	3,58 (1,575-14,6)	3,3 (3,01-25,35)	0,653‡
	Ort±SS	17,58±6,33	23±9,63	
Üre (mg/dl)	Median (IQR)	18 (12,5-21,75)	21 (16-27)	0,092‡
	Ort±SS	0,22±0,05	0,48±0,14	
Kreatinin (mg/dl)	Median (IQR)	0,23 (0,17-0,25)	0,46 (0,37-0,555)	0,0001‡
Tedavi Öncesi AST (u/L)	Ort±SS	39,5±21,58	24,55±12,65	
	Median (IQR)	34,5 (26,5-49,25)	21 (16,5-31)	0,011‡
Tedavi Öncesi ALT (u/L)	Ort±SS	25,5±10,85	21,94±16,29	
	Median (IQR)	21 (17,25-31,75)	18 (12,5-24)	0,083‡
LDH (u/L)	Ort±SS	307,92±80,59	259,55±75,98	0,01*
Total Bilirubin (mg/dl)	Ort±SS	0,27±0,1	0,38±0,24	0,191*
Direkt Bilirubin (mg/dl)	Ort±SS	0,11±0,04	0,12±0,07	0,767*
	Ort±SS	20,92±15,95	21,21±20,71	
GGT (U/l)	Median (IQR)	14,5 (9,5-26,75)	15 (11,5-23,5)	0,807‡
	Ort±SS	217±82,53	172,36±90,06	
ALP (U/l)	Median (IQR)	227,5 (152,25-259,75)	164 (89-234,5)	0,098‡
	Ort±SS	27±25,59	28,97±25,98	
Sedimentasyon (mm)	Median (IQR)	18 (9,25-34,5)	15,5 (9,25-53,25)	0,937‡
	Ort±SS	0,36±0,66	0,13±0,18	
Prokalsitonin (µg/L)	Median (IQR)	0,112 (0,067-0,3065)	0,06 (0,04-0,097)	0,054‡
Tedavi Öncesi Ürik Asit	Ort±SS	3,12±0,85	4,45±1,33	0,004*
Tedavide En Yüksek Ürik Asit (mg/dl)	Ort±SS	6,09±2,01	7,51±1,88	0,059*
Tedavide En Yüksek ALT (u/L)	Ort±SS	55,25±71,39	35,21±34,97	
	Median (IQR)	24,5 (17,75-48,5)	21 (18-37)	0,382‡
Tedavide En Yüksek AST (u/L)	Ort±SS	113,33±228,23	38,58±29,86	
	Median (IQR)	42 (37,25-68,25)	30 (22-42)	0,006‡

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, GGT:Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfat, AST:Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta gruplarının CRP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,653$), (Tablo XXXV).

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta gruplarının üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,092$), (Tablo XXXV).

Beş yaş üstünde olan hasta grubunun kreatinin değeri ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$), (Tablo XXXV).

Beş yaş üstünde olan hasta grubunun tedavi öncesi bakılan AST değeri ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,011$), (Tablo XXXV).

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta gruplarının tedavi öncesi bakılan ALT değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,083$), (Tablo XXXV).

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta grubunun total bilirubin ve direkt bilirubin değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,191$), ($p=0,767$), (Tablo XXXV).

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta grubunun GGT ve ALP değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,807$), ($p=0,098$), (Tablo XXXV).

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta grubunun sedimentasyon ve prokalsitonin değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,937$), ($p=0,054$), (Tablo XXXV).

Beş yaş üstü olan hasta grubunun LDH değeri ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,01$), (Tablo XXXV).

Beş yaş üstü hasta grubunun tedavi öncesi bakılan ürik asit düzeyi ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,004$), (Tablo XXXV).

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta grubunun tedavi sırasında gözlenen en yüksek ürik asit değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,059$), (Tablo XXXV).

Beş yaş üstü hasta grubunun tedavi sırasında bakılan en yüksek AST değeri ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,006$), (Tablo XXXV).

Beş yaş altında olan ve beş yaş üstü olan hasta grubunun tedavi sırasında gözlenen en yüksek ALT değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,382$), (Tablo XXXV).



5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 10 milyondan fazla kişinin tüberküloz hastalığı tanısı aldığı bildirilmektedir. Mevcut hasta grubunun içerisinde pediatrik yaş grubunda görülen tüberküloz vakaları önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çocukluk çağında hastalık tanısının konmasındaki zorluk, akciğer dışı tüberküloz tutulumlarının da sık görülmesi gibi durumlar nedeni ile çocukluk çağında görülen tüberküloz vakalarını değerlendirmek zor hale gelmiştir. Bu nedenle literatürde de kısıtlı veri bulunmaktadır (1,5).

Ülkemizde uygulanan başarılı programlar sayesinde her yıl hasta sayılarında azalma olduğu görülmektedir. Türkiye Verem Savaş Dairesi'nin açıkladığı raporlara göre 2020'de hasta sayısı 8.925'e gerilemiş olup, insidans hızı yüz binde 10,6'ya düşmüştür (18). Bizim de Ocak 2018 ve Temmuz 2023 yılları arasında hastanemize başvuran ve tüberküloz tedavisi alan 45 hastayı dahil ettiğimiz çalışmamızda hastalarımızı başvuru yıllarına göre değerlendirdiğimizde en çok tedavi alan hasta sayısının 2021 ve 2022 yıllarında olduğunu gördük. Türkiye Verem Savaş Dairesi'nin açıkladığı raporlar ile karşılaştırıldığında tedavi alan hasta sayısındaki artışın uyumsuz olmasının nedeni hastanemize başvuran hasta oranlarının değişkenlik göstermesi ile açıklanabilmektedir.

Türkiye Verem Savaşı 2020 Raporu'na göre 2020 yılında tespit edilen on beş yaşın altındaki 392 vakanın %45,4'ü (n=178) erkek, % 54,6'sı (n=214) kızdır (18). Yine ülkemizde İzmir ilinde Tatar ve arkadaşları tarafından 67 çocuk hastanın dahil olduğu bir çalışmada hastaların 32'sinin (% 47,7) kız, 35'inin (% 52,2) erkek olduğu saptanmıştır (96). Meksika'da yapılan ve 127 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise vakaların 74'ü (%58) erkek, 53'ü (%42) kız olduğu saptanmıştır (97). Bizim çalışmamızda ise cinsiyet dağılımına baktığımızda literatür ile uyumlu olarak çalışmaya alınan tedavi başlanan hastaların 26'sı (%57,78) kız, 19'u (%42,22) erkek çocuklardan oluşmaktadır.

Ülkemizde yapılan Coşar ve arkadaşlarının 2003 ve 2016 yılları arasında tüberküloz tanısı almış 44 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında yaş ortalamasının 7,02 yıl olduğu belirtilmiştir (91). Aynı zamanda hastanemiz ile aynı ilde bulunan bir

merkezde tüberküloz tanısı alan 236 çocuk hastanın değerlendirilmesi ile yapılan çalışmada hastaların yaş ortalaması 94,39 ay olarak bulunmuş ve hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde adolesan yaş grubunda tüberküloz hastalığı sıklığının (%32,2) fazla olduğu görülmüştür (92). Kanada’da 2013 ve 2016 yılları arasında 200 tüberküloz tanısı alan çocuk hastanın değerlendirilmesi ile yapılan çalışmada hastaların yaş dağılımına bakıldığında 1 yaş altında 28 (%14), 1-4 yaş arası 82 (%41), 5-9 yaş arası 36 (%18) hasta, 10 yaş üzerinde ise 54 (%27) hasta olduğu saptanmış ve hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu 1-4 yaş arası olarak belirlenmiştir (98). Bizim çalışmamızda ise tedavi alan hastalar değerlendirildiğinde hastaların yaş ortalaması 116,73 ay olarak saptandı. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımını incelediğimizde ise 12 yaş üzeri 19 hasta (%42,22) ile adolesan gruptaki hasta sayısını fazla olarak saptadık.

Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşısı tüberküloza karşı koruma sağlamak amacıyla 80 yılı aşkın süredir kullanılmakta olup, dünya genelinde çocukların %90’ından fazlası bu aşı ile aşılanmaktadır (99). DSÖ tüberküloz riski yüksek olan ülkelerde doğum sonrası kısa bir süre sonra aşı yapılmasını önermekte olup, ülkemizde de 2. ayda BCG aşısı yapılması önerilmektedir (31,70). Türkiye’de İstanbul’da bulunan bir üçüncü basamak hastanede 216 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların %79,6’sının aşılı olduğu belirtilmiş (93). Yine Tezol ve arkadaşlarının 77 hasta üzerinde yaptığı çalışmada aşılı hasta oranı %41,5 olarak bulunmuştur (94). Bizim çalışmamızda da hastaların aşılama durumunu değerlendirdiğimizde hastaların 36’sının (%80) aşılı ve 9 (%20)’unun aşısız olduğu görülmüştür. Colditz ve arkadaşları tarafından yapılan 14 prospektif ve 12 vaka kontrol çalışmasının değerlendirildiği meta analizde, BCG aşısının tüberküloza karşı koruyuculuğu ve tüberküloza bağlı ölümlere karşı etkinliği incelenmiştir. Bu meta analize göre, BCG aşısının tüberküloz riskini ortalama %50 oranında azalttığı, tüberkülozdan ölümlerin bildirildiği yedi çalışmada %71 oranında koruyucu etki gösterdiği ve menenjit hakkında rapor veren beş çalışmada ise %64 oranında koruyucu bir etki sağladığı belirtilmiştir (100).

İmmüsupresyon oluşturan durumlardan olan HIV pozitifliği kişide tüberküloz hastalığı oranlarında artışa sebep olmaktadır. Gelişmemiş ülkelerde HIV pozitifliği durumu tüberküloz hastalığında mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (67, 95). Tüberküloz ve HIV yükünün yüksek olduğu ülkelere biri olan Güney Mozambik’te

Moon ve arkadaşlarının 933 tüberküloz tanılı çocuk hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 565 (%62) çocuk hastanın HIV pozitif olduğu belirtilmiştir (101). Çalışmamızda hastaların tamamı HIV pozitiflik durumu açısından değerlendirildi. Tüm hastalar HIV negatif olarak sonuçlandı. Türkiye Verem Savaşı 2020 Raporu'na göre 2020 yılında kaydedilen 8.925 hastadan 7.142'sine (%80) HIV testi bakılmış olup, sadece 87 hastada (%1) HIV pozitifliği görülmüştür (18).

TDT'nin yanlış negatif olduğu durumlar olabilmekle birlikte, TDT pozitifliği durumunda ileri değerlendirme yapılması gerekmektedir. Yine benzer şekilde IGST sonucunun pozitif saptanması enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilebilir, negatif sonuçlanması ise enfeksiyonu kesin olarak dışlayamaz, hastanın diğer klinik bulguları ile beraber değerlendirmek gerekmektedir (74). Alam ve arkadaşları tarafından 2017 ve 2018 yılları arasında bir pediatri kliniğinde 76 tüberküloz tanısı alan hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların 51'inde (%67,1) TDT pozitifliği olduğu belirtilmiştir (102). New York'da 207 çocuk hastanın TDT ve IGST sonuçlarının analiz edildiği bir çalışmada negatif sonuçlanan TDT ve IGST arasında uyum olduğu ancak TDT sonucu pozitif saptanan hastaların yalnızca %23'ünün IGST pozitif olduğu belirtilmiştir (103). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tedavi alan tüm hastalara TDT uygulanmıştır ve yapılanların 34'ünde (%75,56) pozitif olarak değerlendirilmiş olup, hastaların 24'üne (%53,33) IGST yapılmış, yapılanların 19'unda (%79,17) test sonucu pozitif olarak belirlenmiştir.

Ülkemizde Verem Savaş Raporu'nda belirtilen verilere göre 2005 ve 2020 yılları arasında değerlendirilen tüberküloz olguları içerisinde akciğer tüberkülozu tutulumunun daha fazla olduğu görülmektedir. Raporda 2020 yılında tespit edilen tüberküloz vakalarının %65'inin akciğer tüberkülozu olguları olduğu belirtilmiştir (18). Borges ve arkadaşlarının 2008 ve 2019 yılları arasında 12 yıl boyunca üçüncü basamak bir hastaneye başvuran ve tüberküloz tanısı alan 145 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında hastaların 76'sının (%52,4) akciğer tüberkülozu, 69'unun %47,6 akciğer dışı tüberküloz tanısı aldığı belirtilmiştir. Akciğer dışı tüberküloz tutulumları arasında ise en sık tüberküloz lenfadeniti (n=26), ikinci sırada ise iskelet sistemi tüberkülozu olgularının (n=15) olduğu belirtilmiştir (104). Çin'de Zheng ve arkadaşları tarafından 2012 ve 2021 yılları arasında 3193 tüberküloz tanısı alan hastanın klinik ve epidemiyolojik profillerinin araştırıldığı çalışmada, hastaların

%51,05’inde pulmoner tüberküloz, %15,16’sında ise ekstrapulmoner tüberküloz saptandığı belirtilmiş olup ekstrapulmoner tüberküloz olguları incelendiğinde ise en sık görülen formun tüberküloz menenjitisi (%39,05), ikinci sırada ise plevra tüberkülozu (%29,75) olduğu belirtilmiştir (105). Çalışmamızda ise tüberküloz tanısı alan 45 hasta içerisinde 26 hastada (%57,78) akciğer tutulumu varken, 19 hastada (%42,22) akciğer dışı tüberküloz tutulumu görülmüştür. Akciğer dışı tüberküloz tutulumları incelendiğinde ise en sık tüberküloz lenfadeniti (%26,67) saptanmıştır.

Morris ve arkadaşlarının 2013 ve 2016 yılları arasında 200 tüberküloz tedavisi alan çocuk hastanın değerlendirilmesi ile yaptığı çalışmada hastaların ortalama tedavi süresinin 26 hafta olduğu, tüberküloz menenjitisi vakalarında ortalama tedavi süresinin 48 hafta olduğu saptanmış olup, takip edilen hastaların %51’inin ortalama 14 gün boyunca hastanede takip edildiği bildirilmiş. Ayrıca toplam 11 hastanın yoğun bakım ünitesinde takip edildiği ve bu hastaların 7’sinde (%54) merkezi sinir sistemi tutulumu olduğu belirtilmiştir (98). Portekiz’de tüberküloz tedavisi alan 145 çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların tedavi süreleri karşılaştırıldığında akciğer dışı tüberküloz tanısı alan hastaların tedavi sürelerinin daha uzun olduğu saptanmış (104). Ülkemizde Güneydoğu Anadolu bölgesinde Erat ve arkadaşları tarafından yapılan 47 çocuk hastanın retrospektif değerlendirildiği çalışmada hastaların tedavi sürelerine bakıldığında hastaların %78,7’sinin tedavisi süresinin 6 aya tamamlandığı, miliyer tüberküloz, iskelet sistemi tüberkülozu ve santral sinir sistemi tüberkülozu tanıları ile takip edilen %17 hastada tedavi süresinin 12 aya tamamlandığı belirtilmiştir (106). Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tedavi protokolleri Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi rehberine göre düzenlenmiş olup hastaların tamamında tedavi süresinde hastane yatış öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama hastane yatış süresi ise 20 gün olarak saptandı. Ayrıca çalışmamızda servis yatışına ek olarak yoğun bakım ünitesi takibi gereken 4 hasta olmuştur. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda akciğer dışı tutulumu olan vakalarda tedavi süresinin akciğer tutulumu olan grup ile kıyaslandığında daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca 5 yaş üstü olan hasta grubunun tedavi süresi ortalamasının 5 yaşından küçük hasta grubunun tedavi süresi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Radyolojik değerlendirme tüberküloz tanısı açısından oldukça önemlidir. Ulaşılabilir, ucuz ve klinik olarak etkin yönlendirme yapabilmesi açısından iki yönlü akciğer grafisi tüberküloz tanısı alan hastalarda görüntüleme yöntemleri arasında ilk sırayı almaktadır. Movahedi ve arkadaşları tarafından 2006 ve 2016 yılları arasında 90 tüberküloz tanısı alan hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların 80'ine (%89) akciğer grafisi çekildiği ve bu hastaların 32'sinde (%35,5) akciğer grafisinin normal olarak değerlendirildiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada takip edilen 80 hastadan 29'unda bilgisayarlı tomografi ile ileri inceleme yapılmış ve bu hastalardan 27'sinde (%30) BT'de bulgu saptandığı belirtilmiştir (107). Ülkemizde Ege Bölgesinde yapılan ve 41 çocuk hastanın geriye dönük incelendiği çalışmada hastaların tümünün akciğer grafisi ile değerlendirildiği, çekilen akciğer grafilerinde ise en sık bulgunun konsolidasyon (n=23) olduğu belirtilmiştir (108). Yaptığımız çalışmada tüm hastalar akciğer grafisi ile değerlendirilmiş olup, çekilen akciğer grafilerinin 26'sında (%57,78) bulgu saptanmıştır. Hastaların 32'sine (%71,11) bilgisayarlı tomografi çekilmiş ve çekilenlerin 24'ünde (%75) bulgu saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak bizim hastalarımızda da akciğer grafilerinde en sık görülen bulgu konsolidasyon olmuştur.

Hepatotoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite gibi yan etkileri olabilen antitüberküloz ilaçları pediatrik yaş grubunda erişkin hastalara kıyasla kilogram başına daha yüksek dozlarda kullanılmasına rağmen daha iyi tolere edilmektedir (70). Yaptığımız çalışmada tedavi alan hastalar yan etki görülmesi açısından incelediğinde 26 hastada (%57,78) yan etki görüldüğü, bunların 23'ünde (%51,11) ürik asit yüksekliği, 10'unda (%22,22) karaciğer fonksiyon testlerinde artış olduğu saptanmıştır. Ohkawa ve arkadaşları tarafından Japonya'da 117 tüberküloz tedavisi alan çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testi değerleri normal olan 99 çocuk hastanın tedavi sırasında 8'inde hepatotoksisite geliştiği belirtilmiştir. Hepatotoksisite gelişen 8 hastanın tamamının 5 yaşından küçük ve hepatotoksisite gelişen çocukların anlamlı derecede daha genç olduğunu belirtilmiştir (109). Bizim yaptığımız çalışmada ise 5 yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta grupları incelendiğinde yan etkileri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Donald ve arkadaşları tarafından antitüberküloz ilaçlara bağlı hepatotoksisitenin özellikle çocuklardaki görülme sıklığına dair yayınlanmış verilerin değerlendirilmesi ile yapılmış meta analizde, antitüberküloz tedavisi alan çocukların

%8’inde anormal karaciğer fonksiyon testi sonuçları geliştiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada çocuklarda erişkinlere kıyasla yan etki oluşumunun daha az oranda olduğu belirtilmiştir (110).

Tüberküloz hastalarında anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni, trombositoz gibi hematolojik değişiklikler görülebileceği gibi bu değişiklikler diğer enfeksiyöz durumlarda da oluşabilmesi sebebi ile tanı açısından önemi kısıtlıdır. Benzer şekilde akut faz reaktanlarında da artış görülebilir, bu laboratuvar değerleri yardımcı olsa da değerlerin normal olması kesin tanıyı dışlamamaktadır. Çalışmamızda tanı alan hastaların ortalama lökosit sayısı $9203 \text{ } 10^3/\text{uL}$, nötrofil sayısı $4769 \text{ } 10^3/\text{uL}$, lenfosit sayısı $2962 \text{ } 10^3/\text{uL}$ idi. Ayrıca CRP ortalaması $17,28 \text{ mg/dL}$, sedimantasyon $28,4 \text{ mm/saat}$, prokalsitonin $0,19 \text{ } \mu\text{g/L}$ saptanmış ve artış olduğu görülmüştür. Aygün ve arkadaşlarının yaptığı ve 216 çocuk hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirildiği çalışmada hastaların ortalama CRP değeri $11,56 \text{ mg/dL}$, sedimantasyonu $35,8 \text{ mm/saat}$, lökosit sayısı $9050 \text{ } 10^3/\text{uL}$ olarak saptanmıştır. Hastaların %44’ünde sedimantasyonda ve CRP’de artış görülürken, %20,4’ünde lökositoz saptandığı belirtilmiştir (93). Yine benzer şekilde İran’da 90 hastanın retrospektif değerlendirilmesi ile yapılan bir çalışmada hastaların 24’ünde (%27) lökositoz, 3’ünde (%3) lökopeni görüldüğü belirtilmiştir, ayrıca 1 hastada (%1) nötrofili, 39 hastada (%43) nötropeni, 52 hastada (%59) lenfositoz ve 9 hastada (%10) lenfositopeni saptanmıştır (107). Çalışmamızda hastaları akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hastalar olarak değerlendirdiğimizde akciğer dışı tutulumu olan hastaların lenfosit değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine benzer şekilde 5 yaş üstü ve 5 yaş altı tüberküloz tanısı alan hastalar değerlendirildiğinde 5 yaşının altındaki hasta grubunun lökosit sayısı ortalaması 5 yaş üstü hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak tüberküloz tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bizim de tek merkez olarak yaptığımız çalışmamızda pediatrik yaş grubunda tüberküloz hastalığının hala yüksek oranlarda tanı aldığını görmekteyiz. Çocuk yaş grubunda tüberküloz tanısında ve erken tedavisinde hekimin şüphesi büyük önem taşımaktadır. Toplumda tüberküloz vakalarının kontrol altına alınması için erişkin hastalar kadar çocuk hastaların da dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi Kartal Dr. Lütü Kırdar Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, Ocak 2018 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen hastaların dosya verileri değerlendirilerek yapılan çalışmanın sonuçları şu şekildedir;

1. Retrospektif olarak yaptığımız çalışmada Ocak 2018 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında kliniğimizde takip ve tedavi edilen yaşları 1 ay- 18 yaş arası 45 hasta değerlendirmeye alındı.
2. Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 116,7 ay olup yaşları 10 ay ile 213 ay arasında değişmektedir. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, en sık görülen yaş grubunun 12 yaş üstü olduğu ve bu grupta 19 hasta (%42,22) bulunduğu görülmüştür. Hastaların 2 yaş altında olduğu grupta 6 (%13,33) hasta bulunmaktadır. Aynı şekilde, 2-5 yaş arasında da 6 (%13,33) hasta vardır.
3. Çalışmada hastaların 26'sı (%57,78) kız çocuklardan, 19'u (%42,22) erkek çocuklardan oluşmaktadır.
4. Çalışmada tedavi alan hastaların aşılama durumuna bakıldığında 36 (%80) hasta aşı, 9 (%20) hasta aşısızdır.
5. Tedavi alan tüm hastalara TDT uygulanmıştır ve yapılanların 34'ünde (%75,56) pozitif olarak değerlendirilmiş olup, hastaların 24'üne (%53,33) IGST yapılmış, yapılanların 19'unda (%79,17) test sonucu pozitif olarak belirlenmiştir.
6. Çalışmada 26 (%57,78) hastada akciğer tutulumu varken, 19 (%42,22) hastada akciğer dışı tutulum yerleri gözlenmiştir. Akciğer dışı tutulumu olan TBC hastaları incelediğinde en sık 12 (%26,67) hastada TBC lenfadeniti görülmüştür.
7. Tüm hastalar yatarak tedavi görmüştür. Serviste takibi yapılan hastaların yatış gün ortalaması 20,07 gündür ayrıca servis yatışlarına ek olarak yoğun bakım ünitesinde takip edilen 4 (%8,89) hasta vardır.
8. Çalışmada hastaların 4'ünde (%8,89) ek hastalık mevcuttur.
9. Tedavi alan hastalar içerisinde 4 (%8,89) hasta steroid tedavisi almıştır.

10. Çalışmada tedavi alan 26 (%57,78) hastada yan etki görülmüştür, hastaların 23'ünde (%51,11) ürik asit yüksekliği, 10'unda (%22,22) karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme olmuştur.
11. Çalışmada akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan TBC hastalarının aşılama durumunun dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.
12. Akciğer dışı tutulumu olan hastaların tedavi süresi (ay) ortalamaları, akciğer tutulumu olan grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,029$).
13. Akciğer dışı tutulum olan hastalarda bakılan mide açlık suyunda PCR pozitifliği varlığı akciğer tutulumu olan hasta grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,029$) ancak akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan grupların mide açlık suyu TBC kültür dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,118$).
14. Hastaların tümüne akciğer grafisi çekilmiş ve çekilenlerin 26'sında (%57,78) bulguya rastlanmış olup hastaların 32'sine (%71,11) bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmiş, çekilenlerin 24'ünde (%75) bulgu saptanmıştır. BT bulgusu dağılımı incelendiğinde en sık 17 (%53,13) hastada konsolidasyon saptanmıştır.
15. Tedavi alan tüm hastaların akciğer grafileri değerlendirilmiştir. Akciğer dışı tutulumu olan hasta grubunda akciğer grafisinde bulgu varlığı, akciğer tutulumu olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$), benzer şekilde akciğer dışı tutulumu olan hasta grubunda bilgisayarlı tomografide bulgu varlığı da akciğer tutulumu olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,001$).
16. Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının IGST ve TDT pozitifliği varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,769$), ($p=0,098$).
17. Akciğer tutulumu olan ve akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının yan etki varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,989$).

18. Akciğer dışı tutulumu olan hasta gruplarının lenfosit değerleri ortalamaları akciğer tutulumu olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,033$). Akciğer dışı tutulumu olan grubun c-reaktif protein (CRP) ortalamaları akciğer tutulumu olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,003$). Akciğer dışı tutulumu olan grupta olan hastaların alkalen fosfotaz (ALP) değeri ise akciğer tutulumu olan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,036$).
19. Çalışmamızda 5 yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının aşılama durumları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,178$).
20. Beş yaş üstü olan hasta grubunun tedavi süresi (ay) ortalamaları 5 yaşından küçük hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,009$).
21. Beş yaş altı ve 5 yaş üstü olan hasta gruplarının IGST ve TDT pozitifliği varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,088$), ($p=0,464$).
22. Beş yaş üstünde olan hasta grubunun lökosit sayısı ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,026$). Yine benzer şekilde 5 yaş üstünde olan hasta grubunun lenfosit sayısı ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$).
23. Beş yaş üstünde olan hasta grubunun monosit sayısı ortalamaları 5 yaş altı hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$).

7. KAYNAKÇA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023: World Health Organization; 2023
2. Robert M, Nathan J at all. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st addition, Pfiladelphia, Elseiver, 2020; 1(242):1568-1569.
3. Tanır G. Tüberkülozda Bulaş. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2016;12(3):17-20.
4. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 (Resolution WHA67.1, Agenda item 12.1). Geneva: World Health Assembly; 2014
5. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004 Mar;8(3):278-85. PMID: 15139465.
6. Daniel TM. Captain of Death. The Story of Tuberculosis. University of Rochester Press. Rochester New York, 1997.
7. Barış İ. Dünya’da Tüberkülozun Tarihçesi. Toraks Dergisi. 2010; 3:1-16.
8. Tuberculosis. in: Brothwell D. Sandison A.T. Diseases in antiquity. A survey of the diseases, injuries and surgery of early populations. Charles C. Thomas, Springfield, IL1967.
9. Zimmerman MR. Pulmonary and osseous tuberculosis in an Egyptian mummy. Bull N Y Acad Med. 1979; 55(6):604-8.
10. Nerlich AG, Haas CJ, Zink A, Szeimies U, Hagedorn HG. Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. Lancet. 1997 Nov 8;350(9088):1404. doi: 10.1016/S0140-6736(05)65185-9.
11. Roberts, Charlotte A., and Jane E. Buikstra. The bioarchaeology of tuberculosis: a global perspective on a re-emerging disease. University Press of Florida, 2003.
12. Coar T. The aphorisms of Hippocrates with a translation into Latin, and English. Birmingham, AB: Gryphon Editions 1982.
13. DanDoetsch RN. Benjamin Marten and his “New Theory of Consumptions”. Microbiol Rev 1978; 42: 521–28.
14. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respir Med. 2006 Nov;100(11):1862-70. doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.006. Epub 2006 Sep 1. PMID: 16949809.
15. Herzog H. History of tuberculosis. Respiration. 1998;65(1):5-15. doi: 10.1159/000029220.
16. Yenel F. Türkiye’de son yüzyılda akciğer tüberkülozu tedavisinde aşamalar. Cerr Tıp Fak Derg 1981;12:266-70.
17. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. 1944. Clin Orthop Relat Res. 2005 Aug;(437):3-6. doi: 10.1097/01.blo.0000175887.98112.fe. Erratum in: Clin Orthop Relat Res. 2005 Dec;441:379. PMID: 16056018.

18. Türkiye’de verem savaşı 2020 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, Ankara 2020.
19. World Health Organization. Expanded program on immunization. Update august, 1989. Geneva, Switzerland: WHO, 1989.
20. Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, Booysen CN, Gie RP, Warren R, et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 May;7(5):426-31. PMID: 12757042.
21. Natarajan A, Beena M, Devnikar A et al. A systemic review on tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*. Online. 2020; 67(3):295–311.
22. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology*. 1999 Feb;210(2):307-22. doi: 10.1148/radiology.210.2.r99ja34307.
23. Barnes HL, Barnes LR. The Duration of Life in Pulmonary Tuberculosis with Cavity. *Trans Am Climatol Clin Assoc*. 1928;44:39-55. PMID: 21408948.
24. Comstock GW. Epidemiology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Mar;125(3 Pt 2): 8-15. doi: 10.1164/arrd.1982.125.3P2.8.
25. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3. doi: 10.1126/science.1123933.
26. Yüce A. Tüberküloz immünolojisi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis Special Topics* 2008; 1 (2): 31-41.
27. Öner Eyüboğlu F. Tüberküloz immünolojisi: Tüberküloz. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z (editörler). İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010: 71-78.
28. Ngai P, McCormick S, Small C, Zhang X, Zganiacz A, Aoki N, et al. Gamma interferon responses of CD4 and CD8 T-cell subsets are quantitatively different and independent of each other during pulmonary *Mycobacterium bovis* BCG infection. *Infect Immun*. 2007 May;75(5):2244-52. doi: 10.1128/IAI.00024-07.
29. A. Matra VK. The Lung. In: K.Abbas FM, editor. *Robbins Basic Pathology* 8th edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. p. 479-541.
30. Orme IM, Cooper AM. Cytokine/chemokine cascades in immunity to tuberculosis. *Immunol Today*. 1999 Jul;20(7):307-12. doi: 10.1016/s0167-5699(98)01438-8.
31. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi Koca F, editor 2019.
32. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2007 Jun;8(2):107-17. doi: 10.1016/j.prrv.2007.04.008.
33. Drobac PC, Shin SS, Huamani P, Atwood S, Furin J, Franke MF, et al. Risk factors for In hospital mortality among children with tuberculosis: the 25-year experience in Peru. *Pediatrics*. 2012 Aug;130(2):e373-9. doi: 10.1542/peds.2011-3048.
34. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*. 2000 Jun 9;49(RR-6):1-51. PMID: 10881762. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection.

- Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161(4 Pt 2):S221-47.
35. 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;731-762.
 36. Harris VJ, Duda F, Langer SS, Schauf V. Cavitary tuberculosis in children. *The Journal of pediatrics*. 1977;90(4):660-1.
 37. Mayock RL, MacGregor RR. Diagnosis, prevention and early therapy of tuberculosis. *Dis Mon*. 1976 May;22(8):1-60. doi: 10.1016/s0011-5029(76)80006-5.
 38. Starke JR. Tuberculosis. In: Samuel L. Katz AAG, Peter J. Hotez, editor. *Krugman's Infectious Diseases of Children* 11th ed: Mosby; 2004; p731-67.
 39. Çocukluk Çağında Tüberküloz, Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F ve ark, *Toraks Kitapları Sayı 23*; Türk Toraks Derneği, Nobel Tıp Kitabevleri, Temmuz 2017, 7-13, 27-67, 85-91, 107-17.
 40. Zhai K, Lu Y, Shi HZ. Tuberculous pleural effusion. *J Thorac Dis*. 2016 Jul;8(7):E486-94. doi: 10.21037/jtd.2016.05.87.
 41. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sánchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest*. 1999 Jan;115(1):26-30. doi: 10.1378/chest.115.1.26.
 42. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010 Apr;15(3):451-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01723.x.
 43. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1376-95. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.16141.
 44. Obihara NJ, Walters E, Lawrenson J, Garcia-Prats AJ, Hesseling AC, Schaaf HS. Tuberculous Pericardial Effusions in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Dec 3;7(4):346-349. doi: 10.1093/jpids/pix087.
 45. Fowler NO, Manitsas GT. Infectious pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 1973 Nov-Dec;16(3):323-36. doi: 10.1016/s0033-0620(73)80004-0.
 46. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation*. 2005 Dec 6;112(23):3608-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543066.
 47. Proudfoot AT, Akhtar AJ, Douglas AC, Horne NW. Miliary tuberculosis in adults. *Br Med J*. 1969 May 3;2(5652):273-6. doi: 10.1136/bmj.2.5652.273.
 48. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis*. 1990 Jul-Aug;12(4):583-90. doi: 10.1093/clinids/12.4.583.
 49. Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, Rodriguez C. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1987;13(3):175-82. doi: 10.1007/BF00254701.
 50. Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2011 Sep;53(6):555-62. doi: 10.1093/cid/cir454.

51. Kazwala RR, Daborn CJ, Sharp JM, Kambarage DM, Jiwa SF, Mbembati NA. Isolation of *Mycobacterium bovis* from human cases of cervical adenitis in Tanzania: a cause for concern? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 Jan;5(1):87-91. PMID: 11263522.
52. Mert A, Tabak F, Ozaras R, Tahan V, Oztürk R, Aktuğlu Y. Tuberculous lymphadenopathy in adults: a review of 35 cases. *Acta Chir Belg*. 2002 Apr;102(2):118-21. doi: 10.1080/00015458.2002.11679277.
53. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, Magnussen H, Kirsten DK. Assessment of lymph node tuberculosis in northern Germany: a clinical review. *Chest*. 2002 Apr;121(4):1177-82. doi: 10.1378/chest.121.4.1177.
54. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 28;20(40):14831-40. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14831.
55. Rath P, Gambhire P. Abdominal Tuberculosis. *J Assoc Physicians India*. 2016 Feb;64(2):38-47. PMID: 27730779.
56. Dias MF, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Nascimento LV, Nery JA, Azulay DR. Update on cutaneous tuberculosis. *An Bras Dermatol*. 2014 Nov-Dec;89(6):925-38. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142998. Erratum in: *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb;90(1):143. Nascimento, Leninha Valério do [removed]. PMID: 25387498.
57. Chen Q, Chen W, Hao F. Cutaneous tuberculosis: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019 May-Jun;37(3):192-199. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.008.
58. Teo HE, Peh WC. Skeletal tuberculosis in children. *Pediatr Radiol*. 2004 Nov;34(11):853-60. doi: 10.1007/s00247-004-1223-7.
59. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1376-95. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.16141.
60. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Jimenez R, Sobrino B, Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur Spine J*. 2013 Jun;22 (Suppl):579-86. doi: 10.1007/s00586-012-2348-2.
61. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0015-2016.
62. Tzelios C, Neuhausser WM, Ryley D, Vo N, Hurtado RM, Nathavitharana RR. Female Genital Tuberculosis. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Oct 21;9(11):ofac543. doi: 10.1093/ofid/ofac543.
63. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017 Mar;5(2). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0044-2017.
64. Garg RK, Malhotra HS, Gupta R. Spinal cord involvement in tuberculous meningitis. *Spinal Cord*. 2015 Sep;53(9):649-57. doi: 10.1038/sc.2015.58.

65. Harder E, Al-Kawi MZ, Carney P. Intracranial tuberculoma: conservative management. *Am J Med.* 1983 Apr;74(4):570-6. doi: 10.1016/0002-9343(83)91011-2.
66. Shao Y, Hageman JR, Shulman ST. Congenital and Perinatal Tuberculosis. *Neoreviews.* 2021 Sep;22(9):e600-e605. doi: 10.1542/neo.22-9-e600.
67. World Health Organization. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018.
68. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA; Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014 Jan;58(1):e1-34. doi: 10.1093/cid/cit665.
69. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32 ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021.
70. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 Oct;10(10):1091-7. PMID: 17044200.
71. Gökçay G. Tüberkülin Cilt Testi. *Çocuk Dergisi.* 10(1):6-12.
72. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis.* 1993 Dec;17(6):968-75. doi: 10.1093/clinids/17.6.968.
73. Duboczy bo, brown bt. Multiple readings and determination of maximal intensity of tuberculin reaction. *Am Rev Respir Dis.* 1961 Jul;84:60-8. doi: 10.1164/arrd.1961.84.1.60.
74. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017 Jan 15;64(2):111-115. doi: 10.1093/cid/ciw778.
75. Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W, et al. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Aug;30(8):694-700. doi: 10.1097/INF.0b013e318214b915.
76. Starke JR. Interferon release assay for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014; 134:1763-73.
77. Gwee A, Pantazidou A, Ritz N, Tebruegge M, Connell TG, Cain T, et al. To x-ray or not to x-ray? Screening asymptomatic children for pulmonary TB: a retrospective audit. *Arch Dis Child.* 2013 Jun;98(6):401-4. doi: 10.1136/archdischild-2013-303672.
78. Kunkel A, Abel Zur Wiesch P, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 13;16:282. doi: 10.1186/s12879-016-1617-9.
79. Sarmiento OL, Weigle K, William C et al. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis

- of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(7):3233- 3240.
80. Goussard P, Croucamp R, Bosch C, Demers AM, Morrison J, Mfingwana L, et al. Diagnostic utility of bronchoalveolar lavage in children with complicated intrathoracic tuberculosis. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Jul;56(7):2186-2194. doi: 10.1002/ppul.25405.
81. Özçelik U. Çocuklarda tüberküloz tedavisi. 21.yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
82. Schön T, Jurén P, Giske CG, Chryssanthou E, Sturegård E, Werngren J, et al. Evaluation of wild-type MIC distributions as a tool for determination of clinical breakpoints for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Oct;64(4):786-93. doi: 10.1093/jac/dkp262.
83. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020 Feb 14;69(1):1-11. doi: 10.15585/mmwr.rr6901a1.
84. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998 Oct 30;47(RR-20):1-58.
85. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. *Cell*. 2001 Mar 23;104(6):901-12. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00286-0.
86. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):454-463. doi: 10.1056/NEJMoa1714284.
87. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283.
88. Finnell SM, Christenson JC, Downs SM. Latent tuberculosis infection in children: a call for revised treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):816-22. doi: 10.1542/peds.2008-0433.
89. Lamont EA, Dillon NA, Baughn AD. The Bewildering Antitubercular Action of Pyrazinamide. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020 Mar 4;84(2):e00070-19. doi: 10.1128/MMBR.00070-19.
90. Ersöz DD. Tüberkülozda Kortikosteroid Kullanımı. In: Uğur Özçelik EK, Refika Ersu, Fuat Gürkan, editor. *Çocukluk Çağında Tüberküloz: Toraks Kitapları*; 2017. p. 85,6.
91. 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
92. Kamer İ, Sütçü M, Acar M, et al. Pediatric tuberculosis: A 5-year experience from a Turkish tertiary pediatric hospital. *Tuberculin Skin Test in Children*. 2017;17:43– 52.

93. Aygün D, Yıldırım T, Öner ÖB, Şiraneci R. Evaluation of clinical and laboratory characteristics of childhood tuberculosis. *Turk Pediatri Ars.* 2020 Sep 23;55(3):236-243. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.02438.
94. Göçmen A, Cengizlier R, Özçelik U, Kiper N, Senuyar R. Childhood tuberculosis: a report of 2,205 cases. *Turk J Pediatr.* 1997;39:149–58.
95. Makoni A. Evaluation of the isoniazid preventive therapy (IPT) program in Shurugw District. Midlands Province. Zimbabwe. *BMC Research Notes.* 2015;8:476- 485.
96. Tatar D, Alptekin S, Coşkunol İ, Aydın M, Arslangiray S. İzmir Eşrefpaşa verem savaş dispanserinde 1995-2000 yılları arasında izlenen çocukluk çağı tüberküloz olgularının Retrospektif analizi. *Solunum Hsatalıkları* 2002; 13: 94-100.
97. Saldaña NG, Parra MM, Olguín HJ, Bejarano JIC, Soto MP, Jiménez FT. Tuberculosis in Children in a Pediatric Hospital in Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Nov 22;106(1):75-79. doi: 10.4269/ajtmh.20-1482.
98. Morris SK, Giroux RJP, Consunji-Araneta R, Stewart K, Baikie M, Kakkar F et al. Epidemiology, clinical features and outcomes of incident tuberculosis in children in Canada in 2013-2016: results of a national surveillance study. *Arch Dis Child.* 2021 Dec;106(12):1165-1170. doi: 10.1136/archdischild-2021-322092.
99. Ritz N, Hanekom WA, Robins-Browne R, Britton WJ, Curtis N. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis. *FEMS Microbiol Rev.* 2008 Aug;32(5):821-41. doi: 10.1111/j.1574-6976.2008.00118.x.
100. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA.* 1994 Mar 2;271(9):698-702. PMID: 8309034.
101. Moon TD, Nacarapa E, Verdu ME, Macuácuá S, Mugabe D, Gong W et al. Tuberculosis Treatment Outcomes Among Children in Rural Southern Mozambique: A 12-year Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Oct;38(10):999-1004. doi: 10.1097/INF.0000000000002435.
102. Alam T, Abbas Z, Gillani S, Mustafa SH, Ali SM, Khan M. Comparison Of Positivity Of Tuberculin Skin Test With Diagnostic Bcg In Children Suffering From Tuberculosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2020 Apr-Jun;32(2):204-207. PMID: 32583995.
103. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):30-7. doi: 10.1542/peds.2007-3618. PMID: 19117857.
104. Borges M, Rocha AP, Veiga de Macedo C, Milheiro Silva T, Gouveia C, Candeias F et al. Tuberculose em Idade Pediátrica: Experiência de 12 Anos num Centro Terciário de Referência em Portugal [Pediatric Tuberculosis: 12 Years of Experience in a Tertiary Referral Center in Portugal]. *Acta Med Port.* 2022 Jan 6;35(5):367-375. doi:10.20344/amp.16474.

105. Zheng H, Xiao J, Yang H, Li F, Guo Y, Wang Y, Li D, Chen H, Wang X, Li H, Shen C. Epidemiology of tuberculosis among children in Beijing, China, 2012-2021. *Epidemiol Infect.* 2024 Mar 13;152:e44. doi: 10.1017/S0950268824000414.
106. Tuğba E , Abdullah S, Halil A, Tuğba Meliha Fatma E. Evaluation of Childhood Tuberculosis Cases: Single Center Experience. *Journal of Harran University Medical Faculty* 2022;19(1):159-163. DOI: 10.35440/hutfd.1085197
107. Movahedi Z, Mahmoudi S, Banar M, Pourakbari B, Aziz-Ahari A, Ramezani A et al. Pediatric tuberculosis in Iran: a review of 10-years study in an Iranian referral hospital. *Acta Biomed.* 2022 May 11;93(2):e2022035. doi: 10.23750/abm.v93i2.11018.
108. Seren A, Sevtap K, Göksel K, Nejat S, Eyüp Sabri U. The Retrospective Evaluation of Our Childhood Tuberculosis Cases: *Toraks Dergisi*, 2001;2(1):27-33
109. Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, Kiuchi C, Takahashi S, Kondo S, Echizen H, Ogata H. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Aug;72(2):220-6. doi: 10.1067/mcp.2002.126175.
110. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatr Rep.* 2011 Jun 16;3(2):e16. doi: 10.4081/pr.2011.e16. PMID: 21772953; PMCID: PMC3133498.