



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI VE TÜBERKÜLOZ
ENFEKSİYONU TANILARI İLE TAKİPLİ OLAN
HASTALARDAKİ ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞÇE İBİŞ**

İSTANBUL-2019



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR SADİ KONUK SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TÜBERKÜLOZ HASTALIğI VE TÜBERKÜLOZ
ENFEKSİYONU TANILARI İLE TAKİPLİ OLAN
HASTALARDAKİ ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
DEğERLERİNİN KARşILAşTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TUğÇE İBİş**

**TEZ DANIşMANI
DOÇ. DR. NEVİN HATİPOğLU**

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Nevin HATİPOĞLU'a, Sn. Doç. Dr. Sami HATİPOĞLU'na, Sn. Prof. Dr. Esra ŞEVKETOĞLU'na, Sn. Doç. Dr. Özgül SALİHOĞLU'na teşekkür ederim. Tez çalışmalarını beraber yürüttüğüm gerek bilgi gerek deneyimlerinden faydalandığım tanışmaktan, beraber çalışmaktan gerçekten zevk aldığım, yardımlarını desteğini unutamayacağım, tez danışmanım Doç. Dr. Nevin HATİPOĞLU'na tekrar en içten teşekkürlerimi sunarım. Beraber çalıştığımız değerli başasistanlarımıza, bu süreçte, zor şartlarda her zaman maddi ve manevi desteğini arkamda hissettiren eşkıdemlerime ve uyumla, saygıyla beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Asistanlık süresince anlayışıyla, sevgisiyle ve saygısıyla her zaman yanımda olan ve tez yazım süresince teknik yardımlarından dolayı sevgili eşim Mustafa İBİŞ'e, her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemde maddi manevi desteğini esirgemeyen, her kararında arkamda duran, beni yetiştiren canım annem ve canım babama, her zaman anne yarısı olan, her derdimde mutluluğumda yanımda olan canım teyzeme ve sevgili kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Tuğçe İBİŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
I. GİRİS VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
II.A. TÜBERKÜLOZ	2
II.A.1. Tarihçe	2
II.A.2. Epidemiyoloji	5
II.A.3. Terminoloji	6
II.A.4. Bakteriyoloji	8
II.A.5. Bulasma	9
II.A.6. Patogenez	11
II.A.7. Tüberkülozun Klinik Formları	15
II.A.7.a. Akciğer Tüberkülozu	15
1. Primer Akciğer (Pulmoner) Tüberkülozu	15
2. Plevral Efüzyon	17
3. Progressif Primer Akciğer Tüberkülozu	17
4. Kronik (Reaktivasyon) Akciğer Tüberkülozu	18
II.A.7.b. Akciğer Dışı Tüberküloz Hastalığı	18
1. Perikard Tüberkülozu	18
2. Dissemine Tüberküloz	19
3. Lenf Bezi Tüberkülozu	20
4. Batın Tüberkülozu	20
5. Periton Tüberkülozu	20
6. Renal Tüberkülozu	21
7. Deri Tüberkülozu	21

8. Kemik- Eklem Tüberkülozu	22
9. Tüberküloz Menenjit	22
10. Konjenital Tüberküloz	23
11. Genitoüriner Sistem Tüberküloz	24
12. HIV Enfeksiyonu İle İlişkili Hastalık	24
II.A.8. Tanı	25
II.A.8.a. Öykü ve Klinik Skolama	25
II.A.8.b. Tüberkülin Deri Testi (Mantoux) ve Değerlendirilmesi	26
1. Tüberkülin cilt testinin yalancı pozitif reaksiyon verdiği durumlar	30
2. Tüberkülin cilt testinin yalancı negatif reaksiyon verdiği durumlar	31
II.A.8.c. İmmünolojik Temele Dayalı Yeni Tanı Testleri	32
1. İnterferon-Gama Salınım Testleri (IGST)	32
2. Hematolojik İncelemeler	33
3. Histolojik İncelemeler	34
4. Radyolojik İncelemeler	34
II.A.8.d. Tanısal Mikobakteriyoloji	35
1. Asit-Fast Boyama ve Kültür	35
2. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)	36
3. DNA'nın Parmak İzi (DNA Fingerprinting)	36
4. Serolojik Testler	36
5. Enzim Saptanmasına Yönelik Testler	37
II.A.9. Tedavi	37
II.A.9.a. Antitüberküloz İlaçlar	40
II.A.9.b. Temas Durumunda Tedavi	44
II.A.9.c. Enfeksiyon Durumunda Tedavi	45
II.A.9.d. Hastalık Durumunda Tedavi	45
II.A.9.e. İlaç Direnci	47
II.A.9.f. BCG Asılaması	48
III. GEREÇ VE YÖNTEM	50
III.A. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	51
III.A.1. Tüberküloz hastalığı Grubuna Dahil Edilme Kriterler	51
III.A.2. Latent Tüberküloz Grubuna Dahil Edilme Kriterleri	52

III.A.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	52
III.B. Biyokimyasal Analiz	52
III.C. İstatistiksel İnceleme Yöntemleri	53
IV. BULGULAR	53
V. TARTISMA	62
VI. SONUÇLAR	66
VII. KAYNAKLAR	67
VIII. EKLER	75



ÖZET

Giriş ve Amaç: Tüberküloz hastalığı ve tüberküloz enfeksiyonu tanılarında, Ortalama Trombosit hacmi (OTH) değerlerinin karşılaştırılarak tanının desteklenmesinde, inflamatuvar belirteç olarak OTH'nin önemini saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Eylül 2013 ile Mart 2018 tarihleri arasında hastanemiz çocuk enfeksiyon hastalıkları biriminde, klinik özellikler ve radyoloji bulguları ile tüberküloz hastalığı olarak değerlendirilen, ayrıca –yapılabildiyse– özgün mikrobiyolojik incelemeyle tüberküloz tanısı desteklenen 0-18 yaş hastalar ve yine aynı tarihlerde çocuk enfeksiyon birimine, tüberküloz enfeksiyonu tanısıyla takibe alınan ve başvuruda herhangi bir ek hastalık göstermeyen 0-18 yaş sağlıklı kişilerin tetkikleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyetleri, tanı tarihi, tüberkülin cilt testi sonucu, tutulum yeri, ko-morbidite durumu, tüberküloz kültür pozitifliği, lökosit, trombosit, OTH, CRP ve sedimantasyon sonuçları, hasta dosyaları ve laboratuvar sonuçlarından elde edildi. Hastalar, tüberküloz hastalığı olanlar ve latent tüberküloz enfeksiyonu olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak incelemeye alınmıştır. Çalışmaya katılan olguların %61,8'inin (n=202) 6-17 yaş, %10,4'ünün 0-1 yaş, %27,8'inin 2-5 yaş arasında olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya katılan olguların %47,7'sine tüberküloz ve %52,3'üne (n=171) LBTİ (Latent Tüberküloz Enfeksiyonu) tanısı konduğu gözlenmiştir. Olgular arasında akciğer ve akciğer dışı tüberküloz hastalığı görülme sıklığı birbirine yakın saptanmıştır, %40,3'ünde akciğer (AC) tüberkülozu, %44,8'sinin AC dışı Tüberküloz, %14,7'sinde Akciğer ve AC dışı tüberküloz tutulum olduğu gözlenmiştir. Olguların %30,7'sinde (n=99) komorbidite olduğu gözlenmiştir. Tüberküloz ve LTBi'a en çok eşlik eden hastalığın astım olduğu (%13) gözlenmiştir. Akciğer tüberküloz olgularının sadece %8,1'inde (n=7) mikrobiyoloji sonuçlarının pozitif olduğu gözlenmiştir. Yaş gruplarına göre olgularda akciğer tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun yanında yaşları 0-1 arasında olan olgularda

mediastinal tüberküloz lenfadenit görülme oranı, yaşları 5-17 arasında olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,012$; $p<0,05$). Tüberküloz tanısı konan olguların ESH ve CRP değeri, LTBI tanısı konan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Tanılara göre olguların lökosit, trombosit ve OTH ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Olguların yaş dağılımı ile OTH ölçümleri arasında pozitif yönlü (yaş arttıkça OTH değeri artan) anlamlı bir ilişki bulunmuştur fakat CRP ölçümleri ile OTH ölçümleri arasında infalmasyonu destekleme açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Latent tüberküloz ve tüberküloz hastalığının ayırımında, OTH'nin yararlı olduğunu gösteren anlamlı bir veri elde edilmemiştir. Birer akut faz belirteci olan CRP ve ESH tüberküloz hastalarında, LTBI'ye göre daha yüksek ölçüm değerinde bulunarak hastalık tanısına yönlendirici olmuştur. Ancak OTH bu iki grup arasında bu ayrımı yapmamıza olanak sunmamaktadır. Diğer bir deyişle OTH, tüberküloz hastalığında diğer inflamasyon durumlarındaki kadar değişime uğramamaktadır.

Anahtar Kelimeler: c-reaktif protein, latent tüberküloz enfeksiyonu, ortalama trombosit hacmi, tüberküloz

ABSTRACT

Objective: It is aimed to determine the importance of mean platelet volume as an inflammatory marker in the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection by comparing the mean platelet volume values.

Materials and Methods: In the Pediatric Infectious Diseases Department of our hospital between September 2013 and March 2018, the diagnosis of tuberculosis disease and latent tuberculosis infection were retrospectively reviewed.

Results: The ages and gender of the patients included in the study, date of diagnosis, tuberculin skin test result, co-morbidity, tuberculosis culture positivity, leukocyte, platelet, MPV, CRP and sedimentation results were obtained from patient files and laboratory results. The patients were divided into two groups as patients with tuberculosis disease and those with latent tuberculosis infection. It was observed that %61,8 (n = 202) of the cases were between 6-17 years old, %10,4 were between 0-1 years and %27,8 were between 2-5 years of age. It was observed that %47,7 of the patients were diagnosed with tuberculosis and %52,3 (n = 171) with LBTI (Latent Tuberculosis Infection). The incidence of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis disease was similar. Pulmonary tuberculosis was observed in %40, pulmonary tuberculosis in %44,8, pulmonary and extrapulmonary tuberculosis involvement in %14,7. Comorbidity was observed in %30,7 (n = 99) of the cases. It was observed that asthma (%13) was the most common disease with tuberculosis and LTBI. It was observed that only %8,1 (N:7) of cases of pulmonary tuberculosis had positive microbiological results. No statistically significant difference was found between the rates of pulmonary involvement in cases according to age groups. In addition, the incidence of mediastinal tuberculosis lymphadenitis in patients between ages 0-1 was significantly lower than in patients between ages 5-17 ($p=0.01$; $p<0.05$). The ESR and CRP values of the cases diagnosed with tuberculosis were significantly higher than those of the cases diagnosed with LTBI ($p=0.001$). According to the diagnosis, leukocyte, platelet and oth measurements of the patients did not differ statistically. There was a positive correlation between age distribution

and mean platelet volume measurements, but there was no significant correlation between CRP and mean platelet volume measurements.

Conclusion: In the separation of latent tuberculosis and tuberculosis, OTH was shown to be useless. CRP and Esh have been guiding the diagnosis of tuberculosis patients by measuring higher than LTBI. However, OTH does not allow us to differentiate between these two groups. In other words, OTH does not change as much as other inflammations in tuberculosis disease.

Key Words: c-reactive protein, latent tuberculosis infection, mean platelet volume, tuberculosis

SİMGE VE KISALTMALAR

SİMGE	AÇIKLAMA
ABD	: Amerika Birlesik Devletleri
ARB	: Aside Dirençli Basil
BCG	: Bacille Calmette Guerin
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CFP-10	: Culture Filtrate Protein
DSÖ	: Dünya Saglık Örgütü
ESAT-6	: Early Secreted Antigenic Target 6kDa Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HIV	: Human İmmunodefficiency Virus
INF- γ	: Gamma Interferon
LTBİ	: Latent Tüberkuloz Enfeksiyonu
MDR-TB	: Çok İlacı Dirençli Tüberküloz
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPD	: Purified Protein Derivative= Saflastırılmış Protein Türevi
QTF	: QuantiFERON-TB
TB	: Tüberküloz
TCT	: Tüberküloz Cilt Testi
TDM	: Tüberküloz Dışı Mikobakteri
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1	: DSÖ Küresel Tüberküloz Raporu 2017 Türkiye Profili	6
Tablo 2	: DSÖ Küresel TB Raporunda 2017 Tahminleri	6
Tablo 3	: Çocuklarda Tüberküloz Aşamaları	7
Tablo 4	: Tüberküloz Bulaşının Etkileyen Faktörler	11
Tablo 5	: Reaktivasyon Tüberkülozu Riskini Artıran Faktörler	18
Tablo 6	: Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi (TCT) Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri	28
Tablo 7	: TCT'nin Yalancı Negatif Olduğu Durumlar	31
Tablo 8	: Çocukluk Tüberkülozunda Evrelerin Özellikleri ve Tedavi	38
Tablo 9	: Türkiye'de Koruyucu İlaç Tedavisi Verilmesi Gereken Risk Grupları	39
Tablo 10	: Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları	43
Tablo 11	: Demografik Özelliklerin Dağılımı	53
Tablo 12	: Hastalara İlişkin Özelliklerin Dağılımı	54
Tablo 13	: Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı	54
Tablo 14	: Demografik Özelliklere Göre Tüberküloz ve LTBI Hastalarının Dağılımı	55
Tablo 15	: Tanılara Göre PPD, Lökosit, Trombosit, OTH, ESH ve CRP Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	55
Tablo 16	: Tüberküloz Grubunda OTH ile Yaş ve CRP Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	58
Tablo 17	: Tüberküloz Grubunda Komorbiditeye Göre Yaşların Değerlendirilmesi	59
Tablo 18	: Tüberküloz Grubunda Yaşlara Göre Komorbidite Dağılımının Değerlendirilmesi	60
Tablo 19	: Tüberküloz Grubunda Yaşlara Göre Tutulum Yerlerinin Değerlendirilmesi	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: Mycobacterium Tuberculosis Hücre Duvarı	9
Şekil 2	: Tüberkülin Cilt Testi (TCT) Pozitif Olan Çocuğun Değerlendirilmesi	30
Şekil 3	: Tüberküloz ve LTBİ Olanlar Arasında PPD Dağılımı	57
Şekil 4	: Tüberküloz ve LTBİ Olanlar Arasında Sedimentasyon Karşılaştırması	57
Şekil 5	: Tüberküloz ve LTBİ Olanlar Arasında CRP Karşılaştırması	58
Şekil 6	: Tüberküloz Tanılı Olgularda Yaş ile OTH Arasındaki ilişkinin Dağılımı	59
Şekil 7	: Tüberküloz Hastalarında Yaşlara Göre Mediastikal Tüberküloz Lenfadenit Dağılımı	61

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz, enfeksiyon hastalıkları içinde dünyada en yaygın olarak görülenidir. Her toplumsal yapıda bildirilmekle birlikte yaşam koşulları iyi olmayan ortamlardaki bireyler arasında daha sık görülür. Malnutrisyon, kızamık ve HIV enfeksiyonları gibi konağın bağışıklık sistemini bozan durumlar tüberküloz hastalığına zemin hazırlar. Tüberküloz enfeksiyonu bu tür riskli bireylerde ve küçük çocuklarda ağır hastalığa neden olabilir. Dünya Sağlık Örgütü 2018 raporunda ,2017 yılında tahmin edilen 10 milyon tüberküloz vakasının yüzde 10'unun 15 yaş altı çocuklar arasında gerçekleştiği tahmin edilmektedir. DSÖ, kız ve erkek çocuklar benzer oranda etkilendiğini ve 15 yaşın altındaki çocuklarda Tüberküloz nedeniyle 234.000 ölüm olduğunu tespit etmiştir (HIV ile enfekte çocuklarda 40.000) (18).

Tüberküloz'un aktivitesini belirlemek için kültürde basil üretilmesinden daha güvenilir bir test olmasa da bu durumlardaki hastalarda mevcut inflamasyonu yansıtan bazı biyokimyasal parametreler tanı aşamasında destek sağlayabilir. Tüberküloz, hücrel bir bağışıklık yanıtı ile karakterize, bulaşıcı bir hastalıktır. *Mycobacterium tuberculosis* vücuda girdiğinde makrofaj ve lenfositleri aktive eder ve hücrel bağışıklık yanıtını oluşturan sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-8 VE IL-12) salınımına neden olur. Bu sitokinlerin arasında özellikle TNF- α ve IL-6 trombopoetik hücrelerin olgunlaşmasını ve trombositlerin dolaşıma katılmasını sağlar (7).

Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombositlerin boyutunu yansıtır. Rutin bir otomatik kan sayımı sırasında ölçülebilir. OTH'nin trombositlerin fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8, 9). OTH'nin önemi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi bazı kronik inflamatuvar bozukluklarda bir inflamasyon faktörü olarak vurgulanmıştır. Çeşitli enfeksiyöz hastalıklarda da inflamatuvar bir belirteç olarak araştırılmış, rotavirüs gastroenteritinde negatif belirteç, hepatit B, akut apandisit ve sepsis ile pozitif bir belirteç olarak incelenmiştir.

Bu çalışmada aktif tüberküloz hastaları ile latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) olan hastaların, tam kan sayımında kolayca ölçülebilen OTH değerlerini

karşılaştırarak, inflamasyondaki rolü ve tanı aşamasında kullanılabilirliğini göstermek amaçlanmıştır. Aynı zamanda, OTH'nin diğer inflamasyon belirteçleri (ESH ve CRP) ile ilişkisi araştırılmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

II.A. TÜBERKÜLOZ

II.A.1. Tüberkülozun Tarihçesi

İnsanlık tarihi kadar eski bir tarihi olan tüberküloz hakkında ilk bilgiler M.Ö. 3000 yıllarında Nil nehri kenarındaki Dra Abu-El Naga isimli kasabada yaşamış olan ve kanlı balgam çıkararak ölen genç bir kızıdan öğrenilmiştir (1). Milattan bin yıl önce yaşamış olan rahip Nesperehan'ın mumyasında Pott apsesi denilen vertebra tüberkülozu görüldüğü ortaya çıkarılmıştır (1, 2). Verem hastalığının kliniğini Roma İmparatorluğu döneminde hekimlik yapmış olan iki kişiden öğreniyoruz. (1, 3) Dr. Aretaus, intermittant ateş ve terleme ile birlikte, genel bitkinliğin de mevcut olduğuna işaret etmektedir. Verem hastalığına birçok isim verilmiştir. İnsanları eriterek öldürdüğü için “Tüketim hastalığı” anlamındaki “Consumption”, hastaları soldurarak yok ettiği için “Beyaz Ölüm” veya “Beyaz Veba” ve çok insanın yaşamını sonlandırdığı için de “Ölümün Kaptanı (Captain of the Death) diye anılırdı. Romalılar bu hastalığı, hırıltılı nefes alıp verme ve öksürükle balgam atma anlamındaki “Phytisis” adını koydular (1, 5). Bizim dilimizde ise “İnce Hastalık” en çok kullanılan tanımdır. İnsanlarda hastalık yapması sığırların ehlileştirilmesiyle başlamıştır. Büyük baş hayvanları ile yaşamaya başlayan insanlar, hayvanların sütü ve etiyle ilk kez “Sığır tipi verem basili olan Mycobacterium Bovis ile karşılaşmışlardır. Önceleri bu mikropla lenf bezlerinde kemiklerde yaptığı verem hastalığı görülüyordu. İnsanlara bulaşan bu tür mikrop sonradan değişerek en çok akciğerlerde verem hastalığı yapmaya başlamıştır. İnsanlardaki bu tür mikrop sonradan değişerek İnsan tipi Verem mikrobu (Mycobacterium Humanus) haline gelmiştir (9,10). Beyaz Veba isimli kitabın yazarı Thomas Domandy veremin ortaya çıkmasında sadece basilin yetmediğini, kötü barınma koşulları, yetersiz beslenme, aşırı nüfus artışı, göç ve hava kirliliğinin de katkısı olduğunu yazmaktadır (1). Verem

tarihi hakkında araştırma yapanlar İsa'nın doğumundan önceki ve sonraki asırlarda tüberkülozun belirli dalgalanmalar yaptığını ortaya çıkarmışlardır. Bu tür dalgaların oluşmasında, bağışıklık sistemi, sosyo-ekonomik olaylar ve hastalığın doğal seyrinin etkisi vardır. Bunlar arasında nüfus artışı, gelir, yoksulluk ve sanayi devrimi önemli etki göstermiştir. Tüberkülozun kavite ve skar dokusuna sebep olduğunu gösteren ilk hekim olan Padua Üniversitesinden Giovanni Battista Morgagni (1682-1771)'dir (1). XIX. yüzyılın başlarında Avrupa nüfusunun %70'inin veremli olduğu biliniyordu. Manchester fabrikalarında çalışan, göçmen İrlandalıların birçoğu genç yaşta veremden ölmüşlerdir. Eşi de Tüberkülozdan ölen, DuBois bu duruma, "Verem epidemisi kapitalist toplumun insafsız emek sömürsünü nedeniyle ödemek zorunda olduğu kefarettir" demektedir (1). Verem hastalığının 18 ve 19. Yüz yıl Avrupalının sanatçı ve yoksul kesimini kırıp geçirmesi mezarlık edebiyatı ve şairliğinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Verem hastalığının salgın yaptığı yüz yıllarda tedavi yöntemleri korkunç olduğu kadar da gülünçtür. Hastalığın sebebi bilimsel olarak bilinmediği için piyasaya çıkan şarlatan hekimler, tedavi için hastalardan kan alma, müshil ilacı verme veya lavmanla forforik asit, eter, digitalis, karbonik asit, afyon gibi ilaçları kullanılıyorlardı. İngiltere'nin Hippocrates'i olarak bilinen Thomas Sydenheim vereme at ile gezinmenin yararlı olduğunu söylemekteydi. Taze kan içmenin tüberküloz tedavisinde yeri olduğu dahi o dönemde söylenmiştir. XIX yüz yılın sonlarında ve XX. Yüz yılda veremli hastaların izolasyonu düşünülerek bunun için dağlık yerlerde sanatoryumlar yapılmaya başlamıştır. Çoğu fakir olan hastalar için hapisane gibi evler kullanılıyordu Zengin olanlar İsviçre'nin Davos ve St. Moritzde şehirlerinde yapılan sanatoryumları tercih ediyorlardı (1, 4). Bunların sayesinde ilaç sanayi ve bankacılık sektörü hızla gelişmişti. Verem hastalığının tanınması, sebebinin öğrenilmesi ve tedavisinde ileri adımların atılması Paris'teki Necker hastanesinde çalışanlar gibi kendisi de veremli olan Rene Laennec'in çalışmaları ile ortaya çıkmıştır. Laennec, Napoleon'un İmparatorluğun doktoru için "Tıbbı inanmam fakat Corvisart'a inanırım" dediği hocanın yanında yetişmişti. Üniversite hocası, bilim adamı, otör, editör, çok iyi bir klinisyen olan Laennec tüberkülozun bütün klinik formlarını gün yüzüne çıkarmıştır. 19. yüz yılın ikinci on yılında sağlığı bozulmuş ve kendi tabiriyle Paraxysms Asthma diye değerlendirdiği sağlık sorunu sonradan üzerine ateş yükselmesi de eklenince, Reenfeksiyon Tipi

Tüberküloz olduğu anlaşılmıştır. Öksürük nöbetleri üzerine eklenen ateş ve ishal onu iyice zayıflatmıştır. Eskiden tüberkülozlu hastaların bazılarında durdurulamayan ishal ile Perde kapınıyordu. Laennec, önceleri paroxysms astma tanısı ile tedavi edilmişse de hastalığının reenfeksiyon tipi tüberküloz olduğu anlaşılmış ve çalışma arkadaşları olan Boyle ve Marie Francois-Xavier gibi tüberkülozdan ölmüştür.

Tüberküloz basili ilk kez 1882 yılında Robert Koch isimli bir kasaba doktoru, eşi Emmy'nin, kendisine yaş günü hediyesi olarak verdiği mikroskopla gösterdi. Aynı mikroorganizmayı vereme yakalanmış herkeste verem mikrobunu gösterdi ve sonunda "Tüberküloz bulaşıcı, korunabilir ve iyileştirilebilir bir hastalıktır" tezini yayınladı. Bu buluşunu, Almanya, Fransa ve İngiltere'deki tıbbi toplantılarda bilim heyetlerine sundu (1). Tüberkülozun sebebini bulan Koch, onun aşısını da bulmak istedi ve bunun için "Koch'un Lymph"ı veya Old Tuberculin' ismi verdiği aşığı üretti. Koch ile birlikte çalışanlar, bu solüsyonla hayvanlarda ve insanlarda aşı şeklinde kullanarak eklem ve kemik tüberkülozlu 38 olguda tedavi ettiklerini fakat sonraki deneylerde Old tuberkülinin akciğer vereminin tedavisinde aynı başarıyı göstermediği ortaya çıktı (1, 5). Daha önce suçiçeği aşısı üretiminde, yılan zehirlenmesine karşı anti-serum tedavisinde, tropikal hastalıklar üzerine çok sayıda çalışmada bulunan Calmette ve Guérin, birlikte verem aşısını bulmaya yönelik araştırmalar yapmaya başladılar. Amaçları, vereme karşı bağışıklık kazandıracak ama virülansı düşük bir mikrobakterium üretmektir. Bir inekten elde ettikleri virülan bir tüberküloz mikrobunu patates, sığır safrası ve gliserinden oluşan yapay bir ortama –kültüre- ektiler. Yirmi yıl süren 230 paşajdan sonra istedikleri sonuca vardılar. Sonunda yaşamını sürdüren, ancak hastalık yapma gücünü yitiren bir bakteri elde ettiler. Bilim çevreleri, bağışıklık yapma özelliği ile bu bakteriye Bacille Calmette-Guérin (BCG) adını verdiler (6). Başarılı ilk çalışma 1 Temmuz 1921 de Paris'te başladı. Paris Belediye Hastanesinde anneleri tüberkülozlu olan 600 çocuk aşılandı. Hiçbiri hastalanmayınca, aşı uygulanması hızla yayıldı. Ancak Almanya'nın Lubeck kentinden aşılana 249 çocuktan 73'ü tüberkülozdan ölmüştü. Herkes tekrar laboratuvara kapandı. Uygulamalar ve tüm kayıtlar titizlikle didid didik incelendi. Sonunda, Almanya'nın Lubeck kentindeki çocuk hastanesine gönderilen BCG aşısı şuşunun içine virülan verem basili karıştırıldığı anlaşıldı. Böylece Calmette ve Guérin'in suçsuzluğu kabul edildi. BCG aşısı dünyanın birçok yerinde, Avrupa

lkelerinde, ABD’de yaygın olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştı. Türkiye’de, zamanın Verem Savaş Genel Müdürü olan Hamdi Aan ve ekibi daēda bayırda yaptığı tarama ve aşılama ile 60 milyonun üstünde tüberkülin cilt testi negatif kişiye BCG aşısı yapılmış ve önemli yan etkiye rastlanmamıştır.

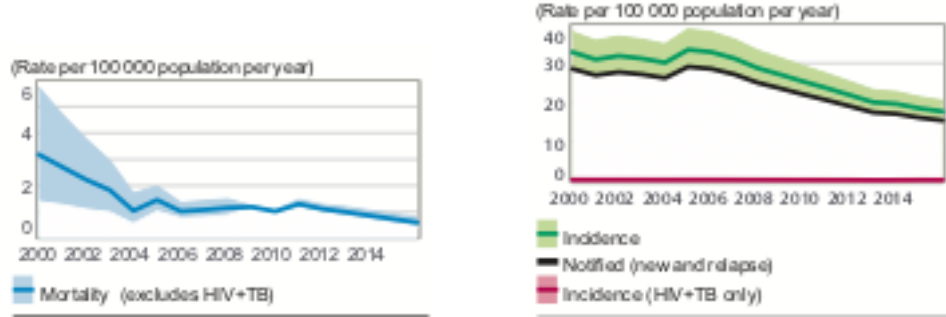
II.A.2. Tüberkülozun Epidemiyolojisi

Çocuklarda tüberküloz hastalıēının yükünü tahmin etmek, standart bir vaka tanımının olmayışı, kesin tanı koymadaki zorluk, küçük çocuklarda ekstrapulmoner hastalık sıklığı nedeniyle zordur. 2018 raporunda, Dünya Saēlık rgt (DSÖ), yaşa göre yeni ve nüks vakaları içeren küresel tüberküloz verilerini yayınlamıştır. Türkiye’de Tüberküloz mortalitesi yüz binde 0,51, insidans yüz binde 17 tahmin edilmiştir. DSÖ 2017 yılında tahmin edilen 10 milyon tüberküloz vakası vakasının yaklaşık 1 milyonunun (yüzde 10) 15 yaş altı çocuklar arasında gerekleřtiēini tahmin etmektedir; bu olgular arasında erkek ve kız ocuk oranları birbirine yakın olduēu görülmüştür (18). 2018 yılında, DSÖ, 15 yaşın altındaki çocuklarda tüberküloz nedeniyle 234.000 ölüm olduēunu tahmin etmiştir (HIV ile enfekte ocuklarda 40.000) (18). Bu lmler tüm tüberküloz ölümlerinin yüzde 15’ini (ocuklarda tahmini vaka oranından daha yüksek) temsil etmekte ve bu yaş grubunda daha yüksek bir ölüm oranı olduēunu göstermektedir (18).

Beş yaşın altındaki çocuklar, tüberküloz epidemiyolojisini anlamak için önemli bir demografik grubu temsil eder, çünkü tüberküloz sıklıkla gizli enfeksiyondan hastalıēa hızlı bir şekilde ilerler ve miliyer tüberküloz ve menenjit gibi ciddi hastalık belirtileri bu yaş grubunda daha yaygındır.

Küresel Tüberküloz 2016 Raporunda Türkiye’nin 2015 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 18 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,94 olarak verilmiştir (11). Küresel Tüberküloz 2017 Raporunda ise Türkiye’nin 2016 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 18 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,61 olarak verilmiştir (18). Tüm verem olgularının yaklaşık %7’si çocuklarda ve çocuklardaki hastalıēa baēlı ölümlerin %80’i beş yaş altındaki grupta meydana geldiēi görülmüştür. Bu raporda aynı zamanda 0-14 yaş arası insidans yüz binde 1,5 ‘dir (kız çocuklar 0,7, erkek çocuklarda 0,79 olup, oranları birbirine yakındır.) (18).

Tablo -1: DSÖ Küresel TB Raporu 2017 Türkiye Profili (18).



Tablo -2: DSÖ Küresel TB Raporunda 2017 Tahminleri (18).

Türkiye

Nüfus 2017

81 milyon

TB yükünün tahminleri *, 2017	Sayı (binlerce)	Oranı (100.000 nüfus başına)
Mortalite (HIV + TB hariç)	0,41 (0,37-0,46)	0,51 (0,45-0,57)
Ölüm oranı (sadece HIV + TB)	0,017 (0,013-0,023)	0,02 (0,02-0,03)
İnsidans (HIV + TB dahil)	14 (12-16)	17 (14-19)
İnsidans (sadece HIV + TB)	0,1 (0,088-0,12)	0,13 (0,11-0,15)
İnsidans (MDR / RR-TB) **	0,6 (0,48-0,74)	0,74 (0,59-0,91)

Yaş ve cinsiyete göre tahmini TB insidansı (binlerce) *, 2017			
	0-14 yaş	> 14 yıl	Genel Toplam
Dişiler	0,69 (0,67-0,72)	5,1 (4,7-5,6)	5,8 (5,3-6,4)
Erkekler	0,76 (0,73-0,78)	7 (6,2-7,7)	7,8 (6,9-8,6)
Genel Toplam	1,4 (1,4-1,5)	12 (10-14)	14 (12-16)

II.A.3. Terminoloji

Tüberkülozun patofizyolojisi komplikedir ve enfeksiyon ile hastalık arasındaki gecikme olması da kesin olayları daha belirsiz hale getirir. Birçok uzman günümüzde tüberkülozu karşılaşma (temas), enfeksiyon ve hastalık olarak üç ana aşamaya ayırır (Tablo 3).

Tablo 3: Çocuklarda Tüberküloz Aşamaları (9).

Aşama	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
Deri testi	Negatif	Pozitif	Pozitif
Fizik muayene	Normal	Normal	Genellikle anormal*
Göğüs radyografisi	Normal	Genellikle normal#	Genellikle anormal+
Tedavi	<5 yaş ise	Her zaman	Her zaman
İlaç sayısı	Bir	Bir	Dört

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

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

+ Akciğer dışı tüberkülozu olan bazı çocuklarda göğüs grafileri normaldir.

Karşılaşmanın anlamı, çocuğun enfeksiyöz akciğer tüberkülozu şüpheli veya kanıtlanmış olan kişi ile anlamlı temasıdır. Çocuklarda tüberküloz vakalarının önlenmesinde en önemli aktivite temaslı araştırmasıdır (9). Bu tüberkülozdan şüphelenilen kişiler ile yakın temastaki bireylerin tüberkülin cilt testi, akciğer grafisi ve fizik muayene ile araştırılmasından oluşur. Bir çocuğun sıklıkla hastalık ile teması ev içinde olmakla birlikte; okul, bakımevi veya diğer kapalı alanlarda da olabilir. Temas aşamasında, tüberkülin cilt testi negatif, akciğer grafisi normaldir ve çocukta hastalığın semptom ve belirtileri yoktur. Çünkü çocuğun *M. tuberculosis* içeren damlacıkları inhale ettikten sonra tüberkülin cilt testinin pozitifleşmesi üç ay kadar süre alabilir. Bazı temaslı çocuklarda enfekte olabilmelerine karşılık, hiçbir test bunu saptayamaz. Küçük çocuklar temas aşamasında, cilt testi pozitifleşmeden hızla gelişebilecek olan diseminasyon ve meningeal tüberkülozun önlenmesi için genellikle tedavi edilirler. Enfeksiyon, birey *M. tuberculosis* içeren damlacıkları inhale ettiğinde gelişir. Basil akciğerlerde ve ilişkili lenf dokusunda hücrelerin içerisinde yerleşir.

Çocukta hastalığa ait semptom ve bulgu yoktur. Tüberküloz enfeksiyonunun isareti reaktif (pozitif) tüberkülin cilt testidir. Akciğer grafileri normaldir veya akciğer parankimi veya lenf nodlarında yalnız kalsifikasyon ve/veya granülom görünümü vardır. Hastalık *M. tuberculosis*'e bağlı semptom veya bulguların veya radyolojik kanıtların ortaya çıkması ile görülür. Bağışıklığı sağlam, tüberküloz enfeksiyonu nedeni ile tedavi almamış erişkin bir bireyin tüm yaşamı boyunca

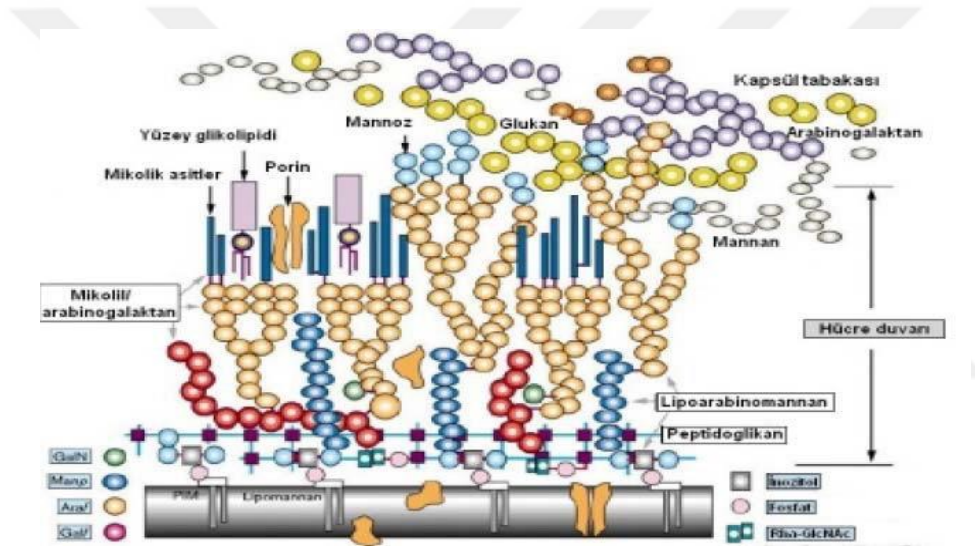
tüberküloz hastalığı geliştirme riski %5-10'dur. Tüberküloz enfeksiyonu olan ve aynı zamanda tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu olan erişkinlerde ise tüberküloz hastalığı geliştirme riski yıllık %5-10'dur.

II.A.4. Bakteriyoloji

Tüberküloz basili *Mycobacteriaceae*'ların *Actinomycetales* sınıfındandır. Mikobakteriler 1-5 mm uzunluğunda, çok biçimli, hareketsiz, spor oluşturmayan, aerop, aside dirençli mikroorganizmalardır. Aside dirençlilik basilin hücre duvarının fazla lipid içermesi ile ilgilidir. Bu özellik basilin boya almasını da güçleştirir. Mikobakteriler özel hücre duvarı yapıları nedeniyle oldukça yavaş ürerler. Replikasyon süreleri 15-20 saattir. Gözle görünür koloni oluşması için geçen süre en az 3 hafta, standart kültür ortamında genellikle 4-6 haftadır. Yumurtalı besiyerinde (Löwenstein–Jensen besiyeri) optimal 33–39°C ısıda, pH 6,5-6,8'de, %5–10 CO₂'li ortamda çoğalırlar. Olumsuz koşullarda oldukça dayanıklıdırlar ve bu özellikleri ile uzun süre canlı kalabilirler. +4°C'de haftalarca, -70°C'de yıllarca canlılığını korurlar. +60°C'de 20 dakikada ölürler. Tüberküloz enfeksiyonu "*Mycobacterium tuberculosis* kompleksi" olarak adlandırılan ve benzer antijenik özellikler taşıyan bir grup mikroorganizmayla meydana gelir. Bu grupta *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* ve *Mycobacterium canetti* bulunur ve yalnızca klinik özellikleri ya da rutin laboratuvar testlerine dayalı olarak ayırt edilemez. *M. tuberculosis* insanda en sık hastalık yapan tüberküloz basildir; *M. bovis* ile de nadiren hastalık görülebilir.

Tüberküloz enfeksiyonu en sık insandan insana havada asılı duran ve 10 µm'den küçük aerosol denen, içinde 1-3 adet basil taşıyan küçük solunum salgılarının solunması şeklinde bulaşır. Basil taşıyan damlacıklar aktif tüberkülozlu bir hastanın öksürmesi veya aksırması ile havaya yayılır. Balgamda aside dirençli basil (ARB) ne kadar yoğunsa bulaşıcılık da o kadar fazladır. Havayolu dışında bulaşma nadirdir. Sindirim sisteminden bulaş, çiğ süt içildiğinde söz konusudur. Bu durumda etken genellikle *M. bovis*'tir, vücuda bademcikler ve ağız mukozası yoluyla girer. İntrauterin bulaşma çok nadir görülen bir durumdur, ancak annede plasentayı da ilgilendiren yaygın tüberküloz hastalığında oluşabilir. *M. tuberculosis* basiliyle deri veya konjonktiva teması, bronkoskoptan veya enjektör ucu batması yoluyla

bulaşmaya da nadir olarak rastlanır. Tüberkülozda kuluçka dönemi basilin vücuda girmesinden **tüberkülin cilt testinin** (TCT) pozitifleşmesine kadar geçen süredir. Bu süre genellikle 4-6 haftadır, 2 hafta kadar kısa, 12 hafta kadar uzun olabilir. Tüberküloz ile **temas** sonucunda bakteriler vücuda girerse bakteriler tamamen yok edilebilir. Basiller tamamen yok edilemezse ancak olay sınırlanırsa bağışıklık bırakan bir **enfeksiyon** şeklinde sonuçlanabilir; bu durumda TCT pozitifleşir, ancak bunun dışında klinik bulgu yoktur. Konağın savunma mekanizmaları enfeksiyonu sınırlayamazsa basilin yerleşim gösterdiği organa ait klinik yakınma ve bulgular gelişir ki buna **tüberküloz hastalığı** denir.



Şekil -1: Mycobacterium Tuberculosis hücre duvarı.

II.A.5. Bulasma

Tüberkülozda kişiden kişiye bulaş, 1-5 mikron arasında havada asılı kalan basillerin solunması ile oluşur. Öksürme, şarkı söyleme, damlacık ile basillerin yayılımını kolaylaştırır. Nadiren bulaşma idrar, deriye açılan boşluklardan pürülan drenaj gibi enfekte vücut sıvıları ile direkt temas sonucu görülebilir. Akciğer ve larenks tüberkülozu, kaviter akciğer tüberkülozu, balgamda ya da açlık mide suyundan ARB'nin pozitif saptaması çevreye tüberkülozun saçılımında en önemli risk faktörleridir. Bu olgularda tüberküloz bulaşını etkileyen bazı faktörler olduğu belirtilmiştir, kaynak olgu, çevresel faktörler, karşılaşma süresi ve yoğunluğu ile

tüberküloz basiline ve hedef kişinin özellikleri sayılabilecek faktörler arasındadır (Tablo 4) (19). İzole ekstrapulmoner tüberküloz hastaları bulaşıcı değildir; ancak bu hastalar yine de akciğer ve laringeal tüberküloz açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Ekstrapulmoner tüberkülozlu immün sistemi baskılanmış hastalarda, akciğer grafisi normal olsa bile, ARB yayma ve kültür için negatif balgam örnekleri ile kanıtlanmadıkça akciğer tüberkülozu olduğu varsayılmalıdır.

Yaygın epidemiyolojik çalışmalarla primer tüberkülozlu çocukların nadiren diğer çocukları ve erişkinleri enfekte ettiğini göstermiştir (16). Tüberküloz basili göreceli olarak akciğer tüberkülozu olan çocukların endobronşial salgılarında seyrek ve çocuklarda etkin öksürme genellikle yoktur. Tüberkülozlu küçük çocuklar öksürse bile nadiren balgam çıkartırlar ve enfeksiyöz partiküllerin havada asılı kalması için uygun boyutlarda oluşması için gerekli olan öksürük gücünden yoksundurlar. Eğer bir çocukta tüberkülozun bulastığı saptanmışsa, bu hemen hemen değişmez bir şekilde tanı koyulmamış bir akciğer tüberkülozlu erişkindendir. Enfektivite pediatrie birkaç klinik durumda düşünülmelidir. Akciğerlerinde yaygın infiltrasyon ve kavileri olan, akciğer tüberkülozunun reaktivasyon formuna sahip çocuklar ve adölesanlar diğerleri için potansiyel olarak enfeksiyöz kabul edilmelidir. Amerika birleşik devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention =CDC) yayınlanmış olan rehberinde de tüberkülozlu çocuklar ve adölesanların potansiyel olarak enfeksiyöz olarak kabul edilmeleri gerektiğini söyler. Bir hastanede akciğer grafisinde kavite veya yaygın infiltrasyonu olan, produktif öksürüğü olan veya bronkoskopi gibi yüksek riskli bir girişim uygulanmış olan tüberküloz şüpheli çocuk ve adölesanlar izole edilmelidir (17). Enfekte olan çocukta tüberküloz hastalığı gelişme olasılığı yaşla ilgilidir. 1 yaş altındaki çocuklarda bu risk %43, 1-5 yaş arasında %24, adolesanda %15, erişkinde %10'un altındadır. Malnütrisyon ve immunitiyi baskılayan hastalığı olanlarda (Hodgkin hastalığı, HIV, diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği) hastalık riski artmıştır (20).

Tablo 4: Tüberküloz bulaşının etkileyen faktörler (19).

1-KAYNAK OLGUNUN ÖZELLİKLERİ: *Aside dirençli basil pozitif balgam çıkarma miktarı *Aerosol oluşturma potansiyeli (öksürük, aksırık, konuşma vb) * Tüberkülozun klinik formu *Tüberküloz tedavisi alıp almadığı
2- ÇEVRESEL FAKTÖRLER Havalandırma, ultraviyole, güneş ışığı
3- KARŞILAŞMA SÜRESİ VE BASİL YOĞUNLUĞU
4- MİKROORGANİZMANIN ÖZELLİKLERİ
5- HEDEF KİŞİNİN ÖZELLİKLERİ *Geçirilmiş tüberküloz öyküsü *Riski arttıran faktörlerin varlığı (HIV pozitifliği, Kortikosteroid kullanım, DM) *BCG aşısının olup olmadığı

II.A.6. Patogenez

Dünyada görülen halen en sık 10 hastalık arasında bulunan tüberküloz, *M. tuberculosis* kompleksi basilleri tarafından oluşturulan ve basiller ile konağın inflamatuvar hücrelerinin ilişkilerine bağlı olarak gelişen, kronik granülomatöz bir enfeksiyondur. Enfeksiyon, genellikle inhalasyon ile alınan, içinde 1-3 basil içeren, 1-5 mikron büyüklüğündeki damlacık partiküllerin üst solunum yolunun fiziksel engellerini aşarak alveollere ulaşmasıyla başlar. Enfeksiyon veya hastalığın oluşup oluşmaması, konağın direnci ile basilin virülansı arasındaki dengeye bağlıdır. Konağın tüberküloza karşı yanıtında da hem doğal hem de kazanılmış immünite rol oynamaktadır (21). *Mycobacterium tuberculosis*, başlangıçta yok edilebilir, basillere karşı kazanılan immün yanıtla enfeksiyon kontrol altına alınabilir (%70) veya primer enfeksiyonu takiben çoğalarak, primer tüberküloz (%30) oluşturabilir. Primer enfeksiyon sırasında sessiz hale geçen basiller, yıllar sonra çoğalmaya başlayabilir ve reaktivasyonla sekonder tüberküloza neden olabilirler. Primer enfeksiyon, bir latent dönemden sonra (yıllar veya onlarca yıl) herhangi bir yaşta aktifleşebilmekte ve en sık havalanmanın yoğun olduğu akciğerin üst bölgelerinde olmak üzere diğer organlarda sekonder tüberküloza neden olabilmektedir. Konağın basil antijenlerine karşı oluşturduğu immünolojik yanıtlar (hücrel immünite ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu), hastalığın tipini belirlemektedir. Akciğer tüberkülozunun

immünopatogenezi, ilk enfeksiyondan kavite oluşumuna kadar evrelendirilmektedir (21).

1.Evre: Baslangıç evresi

Basil alındıktan sonraki birinci haftayı kapsar ve inhale edilen damlacık çekirdeğindeki basiller konağın alveollerinde depolanır (22). Lezyon bölgesinde alveoler makrofajlar toplanarak inflamatuvar bir yanıt gelişir. Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen basilin, virulans özelliklerine ve alveoler makrofajların mikrobisidal gücüne bağlı olarak basiller sindirilir veya zayıf alveoler makrofajlarda çoğalarak enfeksiyonu başlatır (21).

2. Evre: Logaritmik çoğalma ve simbiyosis:

Bu evre 2-3. haftaları kapsar. Makrofajlar tarafından yok edilemeyen basiller hücre içinde logaritmik olarak hızla çoğalmaya başlar, çoğalan basiller makrofajları parçalayarak hücre dışına çıkar, ortamdaki diğer makrofajlar tarafından fagosite edilir, onların içinde de çoğalmaya başlar ve aynı olaylar tekrarlanır. Basiller bu dönemde sadece hücre içinde çoğalabilme yeteneğine sahiptir. Bu olayların devam etmesiyle ortamdaki basil sayısı hızla artar, kemotaktik faktörlerin de etkisiyle makrofajlar, monositler bu bölgede toplanır. İzleyen gün ve haftalarda epitelioid histiyositlere dönüşür ve langerhans dev hücrelerini oluşturur. Bunların oluşturduğu odak lenfositler tarafından çevrelenir ve böylece “tüberkül” veya “granülom” olarak tanımlanan ilk tüberküloz lezyonu oluşur (22, 23). Primer odakta çoğalan basiller önce bölgesel lenf bezlerine ulaşarak lenfadenite neden olur ve lenf bezinde granümatöz doku gelişir. Primer odak ve bölgesel lenfadenit ikilisi “Primer Kompleks” veya “Gohn Kompleksi” olarak tanımlanır. Bölgesel lenf bezinde çoğalan basiller lenfatik dolaşıma karışır ve lenfo-hematojen yolla tüm organizmaya primer odaktan bağımsız uzak bölgelere dağılır (22, 23).

3.Evre: Kazeöz odak oluşumu ve immunolojik kontrol

Basillerin logaritmik çoğalmaları durduğu zaman başlar. Hem hücresel immunité hem de gecikmiş tip aşırı duyarlılık gelişir ve PPD pozitifleşir. Yaklaşık olarak 3 hafta sürer. Spesifik immun yanıtın gelişimiyle birlikte primer odak, lenf

bezi ve diğerk uzak odaklardaki lezyonlar gerilemeye ve rezorbe olmaya başlar, basillerin çoğalması kontrol altına alınır, lenfo-hematojen yayılım durdurulur (22, 23).

Tüberküloz patogeneğinde oluşan her iki immün yanıt da T lenfositlerle ilişkilidir. CD4⁺ T (Th1) lenfositlerin rol oynadığı hücreselel immünite makrofaj aktivasyonunu sağlar. CD8⁺T (Th2) lenfositlerin rol oynadığı gecikmiş tip aşırı duyarlılık ise basil yüklü aktive olmamış makrofajların yıkımından ve kazeöz nekroz oluşumundan sorumludur (23). Makrofajlar, interlökin-1 (IL-1) sentez edip salgırlarlar. IL-1 T lenfositlerin aktivasyonunda rol oynar. T lenfositler de tüberküloz basilinin antijeni ile karşılaştığı andan itibaren interlökin-2 (IL-2) salgırlarlar. IL-2 ile spesifik CD4⁺ T helper 1 (Th1) hücreleri daha fazla aktive olur ve çoğalırlar. CD4⁺ Th1 alt grubu INF- γ salgılayarak makrofajları aktif hale getirir. INF- γ , makrofajlardan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) salınımını uyarır. TNF- α , interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-12 (IL-12)'nin etkisiyle granülom formasyonu ve tüberkül denilen spesifik bir lezyon gelişir. Aktive makrofajlar, epiteloide histiositler ve lenfositlerin oluşturduğu tüberkülün amacı basilleri sınırlamak, çoğalma ve yayılmalarını önlemektir. Tüberkülün ortasında gelişen kazeifikasyon nekrozunun oluşması organizmanın basili tanıdığını ve yapılan immünolojik mücadelenin başarılı olduğunu gösterir. Basiller kazeöz odaklar içinde yıllarca yaşayabilirler (23). İmmün yanıt geliştiğinde, ilk tüberküloz lezyonu granülom içinde kazeöz nekroz oluşur. Bu küçük kazeöz merkez genişleyebilir, tamamen iyileşebilir veya stabilize edilebilir. Tüberküloz basilleri kazeöz materyal içinde yaşayabilirler. Ancak oksijen basıncının ve pH'ın düşük oluşu ve lokal yağ asidi birikimi nedeniyle inhibe edilmiş durumdadırlar ve çoğalamazlar. Buna karşın basiller nekrozun çevresinde bulunan granülasyon dokusu içindeki, aktivasyonu zayıf makrofajlar içinde kolayca çoğalabilirler. Benzer şekilde kazeöz materyal makrofajlar için de uygun değildir ve kazeöz odak içine makrofajlar giremez. Bu nedenle kazeöz nekroz odağının genişleyip genişlemeyeceğı, çevresindeki makrofajların aktivasyonu ile ilişkilidir. Kazeöz odaktan kaçan basiller çevredeki makrofajlar tarafından tutulur. Bu makrofajların öldürme yeteneğı iyi değilse basiller makrofaj içinde logaritmik olarak çoğalırlar ve kazeöz nekroz genişler, aksi takdirde makrofajlar basili yok eder ve lezyon küçülür (22, 23). Eğer basil çoğalması ve

immunolojik olaylara bağılı doku yıkımı olmaz ve enfeksiyon kontrol altına alınırsa bu aşamada primer enfeksiyon dönemi sona erer ve mevcut lezyonlar iyileşir. Tüberküloz enfeksiyonu iyileştikten sonra bir veya daha fazla sayıda solid veya semisolid kazeöz odaklar akciğer içinde kalır. Bu odaklarda metabolik aktiviteleri olmayan sessiz basillerin bulunduğu düşünülmektedir. Bu basiller yaşamın herhangi bir döneminde aktivite kazanabilme potansiyeline sahiptir (22, 23).

4. Evre: Hücresel immun cevap ile gecikmiş tip aşırı duyarlılık arasındaki etkileşim evresi

Granülomlarda kazeöz odağın etrafında toplanan aktif makrofajlar, kazeöz odaklardan kaçan basilleri fagosit ederek hızla sindirirler. Aktif makrofajların yakaladığı basiller çoğalmayı sürdürürse, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı tekrarlanarak doku harabiyeti artar. Eğer kazeöz odak erimezse, hücresel immün yanıt tarafından primer enfeksiyonun ilerlemesi durdurulur. Akciğerlerdeki kazeöz odaklar ve lenfo-hemotojen yolla vücudun diğer bölgelerine ulaşan basillerin oluşturdukları küçük kazeöz odaklar makrofajlar tarafından temizlenir. Büyük kazeöz odaklar ise bir fibröz kapsülle çevrilerek izole edilir (tüberküloz).

İmmün sistemi baskılanmış kişilerde oluşan kazeöz odaklardan kaçan basiller, inaktif veya düşük aktivitedeki makrofajlar tarafından fagosit edilir, fakat sindirilemezler. Bu makrofajların basil çoğalmasını durdurabilmesi için, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtının tekrarlanması gerekir. Bu yanıt tekrarlandıkça kazeöz nekrozlar genişler ve primer tüberküloz oluşur. Lenfo-hematojen yolla basiller akciğerden vücudun diğer kısımlarına yayılır ve pulmoner ven duvarında oluşan kazeöz odağın açılması ile miliyer ve dissemine tüberküloz gelişir (21).

5. Evre: Kavite oluşum evresi

Hücresel immün yanıt ile primer tüberkülozun kontrol edilemediği kişilerde, primer tüberküloz endojen reaktivasyonla veya ekzojen reenfeksiyonla ilerleyerek yıllar sonra gelişen kaviter lezyonlar oluşur (sekonder tüberküloz). Primer tüberkülozun ilerlemesi, makrofajlardan salınan hidrolitik enzimlerin protein ve lipitleri hidrolize etmesi ile granülom ortasındaki kazeumun erimesi, liquefaksiyon ve

kavitasyon ile sonuçlanır (21). Bu likefiye materyal basillerin çoğalabilmeleri için uygun bir ortamdır ve bu kez basiller hücre dışında hızla çoğalmaya başlar. Basiller çoğaldıkça lezyon alanı büyür ve komşu bronşa açılır. Bu şekilde kavite oluşur ve basiller bronşiyal yolla hem diğer akciğer alanlarına hem de dış ortama yayılır. Kavite içine giren oksijen, basillerin daha hızlı çoğalmalarına neden olur. Basiller, hücre dışında erimiş materyal içinde çoğalarak eriyikle birlikte akciğerin diğer bölgelerine yayılırlar (23).

II.A.7. ÇOCUKLARDA TÜBERKÜLOZUN KLİNİK FORMLARI

Tüberküloz gürültülü bir klinik tablo oluşturmayan subakut kronik bir enfeksiyondur. Çocukluk çağında tüberküloz; ateş, öksürük, hırıltı, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, terleme ve ekstrapulmoner hastalıkta tutulan organa özgü bulgular görülür (24). Bulgu ve semptomlar daha az spesifiktir ve çocuklarda tüberküloz görülmesi, toplumda tanı konulmamış bir enfeksiyon kaynağından, yakın bulaşmayı gösterir (25). Çocukluk çağı tüberkülozu; intratorakal ve ekstratorakal tüberküloz formları olarak iki ana başlık altında toplanabilir (26).

II.A.7.a Akciğer Tüberkülozu

1. Primer akciğer tüberkülozu (Hiler lenfadenit veya lenfadenit olmadan primer parankimal hastalık),
2. Tüberküloz plevral efüzyonu,
3. Progresif primer akciğer tüberküloz (pnömoni, endobronşial hastalık),
4. Kronik akciğer tüberküloz (kaviter, fibrotik, tüberküloma),

1. Primer akciğer (Pulmoner) tüberkülozu

Primer pulmoner kompleks, primer parankimal odak ve ona eşlik eden lenfadenitten oluşur. Primer odak genellikle subplevral yerleşim gösterir, bu nedenle lokalize bir plörezi de primer enfeksiyona sıklıkla eşlik eder. Vakaların yaklaşık %25'inde iki ya da daha fazla sayıda primer odak vardır. Akciğerdeki primer odağın küçük olmasına ve genellikle radyolojik olarak belirlenememesine karşın bölgesel lenfadenit çoğu kez büyük hacimlidir. Birçok vakada parankimal infiltrat ve adenit

erken dönemde düzelir. Vakaların çoğu iz bırakmadan kaybolur ya da 6-12 ay içinde kalsifiye lezyonlar ortaya çıkar (Ghon kompleksi). Bu lezyonlar inaktiftir, ancak alevlenmeler gösterebilir.

Bazı çocuklarda ise primer kompleks gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açar ve hiler lenf bezleri büyümeye devam eder. Büyüyen lenf bezleri özellikle sütçocuklarında bronşlara bası yaparak obstrüksiyon belirtilerine neden olur. Hiler lenfadenopatiyi izleyerek akciğerlerde hiperinflasyon ve daha sonra da atelektazi gelişmesi sık görülür. Bu durumda oraya çıkan radyolojik görüntü lenfadenit konsolidasyonu veya segmental tüberkülozdur. Yabancı cisim aspirasyonunda da benzer radyolojik bulgu alınır.

İltihaplı lenf bezlerinin kazeifiye olarak bronş duvarına açılması diğer bir olasılıktır. Bu durum endobronşiyal tüberküloza neden olur, bu süreç ile bronşlarda tam ya da kısmi obstrüksiyon gelişebilir. Endobronşiyal tutulum genellikle ana bronşlar ya da üst büyük dallarda görülür. Endobronşiyal tüberküloz sadece segmenter atelektazi şeklinde bulgu verebilir; en sık sağ orta lob ve üst lob ön segmentte görülür. Tanıda bronkiskopi yararlıdır. Tüberküloza bağlı bronşiyal obstrüksiyon gelişen vakalar tedavi ile genellikle tam olarak iyileşir, 6-12 ay içinde primer fokusta veya bölgesel lenf bezinde kalsifikasyon gelişir. Nadir olarak atelektazi alanlarına uyan yerlerde fibröz endürasyon kalabilir.

Tüberküloz, çocuklarda nadir olarak adenopati olmaksızın lobar pnömoni tablosuyla ortaya çıkabilir. Alt loblar daha sık etkilenir. Bu durumda çok nadiren primer enfeksiyon odağında lezyon ilerleyerek kazeifiye olur ve ince duvarlı primer tüberküloz kavitesi oluşur.

Primer akciğer tüberkülozlu çocukların birçoğunda, özellikle büyükçe çocuklarda radyolojik bulgu olmasına karşın klinik bulgu saptanamaz. Kuru öksürük ve hafif dispne en sık görülen semptomlardır. Ateş, iştahsızlık, aktivitede azalma, kilo almada yavaşlama veya duraklama, büyükçe çocuklarda bazen gece terleme yakınması olabilir. Sütçocuklarında hışıltı (wheezing), bazen de belirgin solunum yetersizliği gelişebilir (78).

2. Tüberküloz plevral efüzyonu

Tüberkülozda plevrada sıvı toplanması lokalize, yaygın, tek ya da çift taraflı olabilir. Lokalize efüzyon çoğu kez primer akciğer tüberkülozuna eşlik eden bir bulgudur. Yaygın efüzyon ise genellikle 2 yaşından büyük çocuklarda görülür ve primer enfeksiyondan 3-6 ay sonra gelişir. Ateş, göğüs ağrısı, nefes almada zorluk gibi belirtilerle kendini belli eder. Torasentez ile plevra boşluğundan eksüda niteliğinde bir sıvı (sarı, bulanık renkli, protein konsantrasyonu yüksek, şekeri düşük) elde edilir. Prognoz genellikle iyidir (78).

3. Progresif primer akciğer tüberkülozu

Çocuklarda tüberkülozun nadir, ancak ağır bir komplikasyonudur. Primer odağın büyümesi ve büyük kazeöz bir lezyon durumuna gelmesi sonucu görülür. Kazeöz nekroz sıklıkla tüberküloz için tipik olsa da sifiliz, histoplazmoz, kriptokokkoz ve koksidioidomikoz gibi durumlarda da saptanabilir. Akciğer filminde bronkopnömoni ya da lobar pnömoni görünümü vardır. Kazeifikasyon ince duvarlı bir kavite ile sonuçlanabilir. Valv benzeri bir mekanizma ile hava kaviteye girer, ancak çıkamaz ve bir tansiyon kavitesi oluşur. Nekrotik değişikliklerle komşu bronş zedelenir ve bu durum enfeksiyonun akciğerin diğer bölümlerine yayılmasına neden olur (bronşiyal yayılma). Lezyon plevra boşluğuna açılırsa bronkoplevral fistül ve piyopnömotoraks gelişir. Perikard ve mediastinumda yayılma da olabilir.

İlerleyici hastalık daima semptomatiktir. Yüksek ateş, şiddetli öksürük, zayıflama, gece terlemesi görülür. Balgam çıkaran çocuklar bulaştırıcı olabilir. Solunum sesleri azalmış olabilir, raller, matite alınabilir. Tedavisiz bırakılan vakalarda ölüm oranı yüksektir. Uygun tedavi ile prognoz iyidir.

Akciğerlerde tüberkülozun primer odağı yuvarlak kapsüllü “coin” lezyon şeklinde görülebilir ve “tüberkülom” olarak adlandırılan bu görünümün başka patolojilerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Bronşiektazi parankim yıkımı ve fibrozuna bağlı primer ya da reaktivasyon tüberkülozu sonrası gelişen bir komplikasyondur. Primer tüberküloz odağının stafilokok, klebsiella ya da başka bakterilerle süperenfeksiyonunda klinik ve radyolojik bulgular ilerleyici primer akciğer tüberkülozu tablosuna benzer (78).

4. Kronik (reaktivasyon) akciğer tüberkülozu:

Reaktivasyon tüberkülozu konakçıda sessiz halde bekleyen basilin aniden çoğalmaya başlamasıyla birlikte gelişen bir klinik tablodur. Reaktivasyon tüberkülozunda bilinen en önemli risk faktörü bağışıklık sisteminin baskılanmasıdır. Reaktivasyon tüberkülozu riskini artıran bağışıklık sisteminin baskılanması ile ilgili durumlar Tablo 5’de gösterilmiştir (27).

Tablo 5. Reaktivasyon TB Riskini Artıran Faktörler (27).

1. HIV enfeksiyonu ve AIDS
2. Son dönem böbrek yetmezliği
3. Diabetes mellitus
4. Malign lenfoma
5. Kortikosteroid kullanımı
6. Biyolojik ajan tedavileri (Anti-TNF)

Tüberkülozun bu formu genellikle lokalize kalır. Lezyon küçük bir pnömoni alanı olarak başlar, kavite gelişimine doğru ilerleme gösterir. Öksürük, ateş, göğüs ağrısı, kilo kaybı, hemoptizi gibi belirtiler görülebilir. Hemoptizi ilerlemiş hastalıkta ve endobronşiyal erozyona bağlı gelişir. Hastalar bulaştırıcı olabilir. Uygun tedavi ile prognoz iyidir (78).

II.A.7.b Akciğer Dışı Tüberküloz

1. Perikard tüberkülozu:

Perikard tutulumu tüberkülozun kalpte oluşturduğu iltihabın en sık şeklidir. Tedavi edilmemiş çocuk tüberkülozunda perikardit %0,4-4 oranında görülür. Perikarda yayılım genellikle doğrudan invazyon ya da kazeöz subkarinal lenf bezlerinin perikarda açılıp boşalmasıyla olur. Viseral ve pariyetal perikard yapraklarında granülasyon dokusu gelişir. Perikard boşluğunda seröfibrinöz veya kanlı bir sıvı toplanır. Yapraklar arasında fibrin gelişerek konstriktif perikardite yol açabilir. Semptomlar özgül değildir. Çoğu kez hafif ateş, iştahsızlık, halsizlik, göğüs

ağrısı vardır. Tanı radyografi, ekokardiyografi, deri testi, sıvı aspirasyonu, gerekirse perikard biyopsisi ile konur. Erken dönemde antitüberküloz ilaçlarla birlikte kortikosteroid verilmesi sonucu prognoz iyidir (78).

2. Miliyer (Dissemine) tüberküloz:

Primer enfeksiyondan 2-6 ay sonra, bol miktarda basilin hematojen yoldan yayılması ile miliyer tüberküloz gelişir. Bu yayılım sırasında tüberküloz menenjit ya da başka organlarda tüberküloz odakları ortaya çıkabilir. Miliyer tüberküloz daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda görülür (28, 26).

Miliyer tüberkülozun klinik bulguları değişkendir. Dissemine olan organizmaların yüküne ve yerleştiği yere bağlıdır. Belirtiler bazen anidir ve çocuğun genel durumu hızla kötüleşebilir. Sıklıkla başlangıç sinsidir (29, 26). İlk belirtiler halsizlik, iştahsızlık ve hafif ateştir. Bu dönemde anormal fizik muayene bulguları yoktur. Birkaç hafta içerisinde vakaların yaklaşık yarısında generalize lenfadenopati ve hepatosplenomegali gelişir. Bu dönemde akciğer grafisi genellikle normal, solunum sistemi ile ilgili bulgular nadir olmasına rağmen ateş daha yüksek ve kalıcı hale gelir (28, 26). Birkaç hafta sonra akciğer tüberküllerle dolar. Öksürük, raller, dispne, wheezing ortaya çıkar. Alveoler blokaj gelişirse dispne, wheezing artar. Siyanoz da ortaya çıkar. Dinlemekle akciğerler normal olabileceği gibi yaygın yaş raller de duyulabilir. Göz dibinde miliyer tüberküloz için spesifik koroid tüberküller gelişir. Bu koroid tüberküller miliyer tüberkülozlu hastaların %75'inde görülür (28, 29). Akciğer grafisinde “kar yağdı görünümü” de denen yaygın ince granüler bir infiltrasyon vardır (29). Miliyer tüberküloz pnömotoraksa yol açabilir. Miliyer tüberkülozlu hastaların yaklaşık 1/3'ünde tüberküloz menenjit de tabloya eklenir (29, 78).

Tedaviye yanıt alınan vakalarda 2-3 hafta sonunda ateş normale iner. 5-13. haftalarda akciğer grafisi normaldir. Yeniden alevlenmeler olabileceğinden hastanın izlenmesine devam edilmelidir (78).

3. Lenf bezi tüberkülozu:

Yüzeyel lenf nodlarının tüberkülozu sıklıkla skrofula olarak adlandırılır ve çocuklarda ekstratorakal tüberkülozun en sık görülen formudur. Eskiden *M. bovis* içeren pastörize edilmemiş süt ürünlerinin içilmesine bağlı olarak gelişen skrofula, günümüzde *M. tuberculosis* ile başlayan enfeksiyondan 6-9 ay sonra da görülebilmektedir (28). Boyundaki lenf bezleri orta sertlikte ve ağrısız olarak büyürler, altlarındaki dokuya ya da birbirlerine yapışabilirler ve bazende fistülleşerek dışarı akarlar. Akciğerlerin üst bölgelerinde veya abdomendeki başlangıç enfeksiyonları, tonsiller, ön servikal, supraklavikuler ve submandibuler lenf bezlerine ikincil bir yayılım göstererek lenfadenite neden olabilirler (28, 26). Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu, brusella, kedi tırmığı hastalığı, tularemi, toksoplazmoz, tümör, brankiyal kist, kistik higroma ve piyojenik enfeksiyonlarla karışabilir. Tedavisiz bırakıldığında kendiliğinde gerileyebilir. Tek başına cerrahi yaklaşım tedavide yetersiz kalabilir ve daha çok *M.tuberculosis* dışı mikobakterilerin enfeksiyonunda gereklidir (78).

4. Batın tüberkülozu:

Batın tüberkülozu daha çok *M. bovis*'in sütle bulaşması sonucunda ortaya çıkar. Primer lezyon ileumdur. Tüberküloz basili barsak duvarına peyer plakları veya apendiks yoluyla penetre olur ve lokal ülserler yapar. Bunu mezenter lenfadenit ve bazen peritonit izler. Genelde semptom vermez. Genellikle tesadüfen kalsifiye lenf bezlerinin röntgende görülmesiyle ya da batın ameliyatları sırasında farkedilir. Büyük lenf bezleri karın ağrısı ya da basiya bağlı birtakım belirtilere neden olabilir. Büyük paketler yapan lenf bezleri muayene ile palpe edilebilirler. Primer batın tüberkülozunun yanısıra lenfohematojen yolla basillerin abdomene yayılması da mümkündür (26, 28).

5. Periton tüberkülozu:

Tüberküloz peritonit genellikle genç erkeklerde görülür. Küçük çocuklarda nadir görülen bir durumdur (28). Primer bir intraabdominal odakdan direkt olarak ya da miliyer hematojen yayılma sonucunda gelişir. Başlangıçta hafif karın ağrısı ve duyarlılık vardır. Bazen lenf bezleri, omentum ve periton bölümleri yer yer yapışıp birleşerek batın içerisinde düzensiz ve ağrısız kitleler olarak palpe edilirler. Asit ve

hafif bir ateş sıktır. Tanıda parasentezle elde edilen sıvının biyokimyasal ve bakteriyolojik incelenmesi yardımcı olur (26). TCT genelde pozitifdir (28).

6. Renal tüberküloz:

Çocuklarda oldukça nadirdir. Renal tüberkülozda hematojen yayılım ile basiller böbrek korteksine yerleşirler. Enfeksiyon tek ya da çift taraflı olabilir (78). Yakınmalar başlangıçta siliktir, giderek karın ağrısı, dizüri ve hematüri ortaya çıkabilir. Steril piyüri ve nedeni açıklanamayan hematürilerde renal tüberküloz akla gelmeli ve aranmalıdır. Renal tüberküloz olan vakaların idrarları yüksek oranda bulaştırıcı olduğundan bu çocuklar idrarları steril olana kadar izole edilmelidir (26, 28).

7. Deri tüberkülozu:

Çocuklarda nadirdir. Deri lezyonları travmatize olmuş ciltten direkt basilin inokülasyonu ile gelişir. Ciltteki lezyon ufak, ağrılı, lenfadenitin eşlik ettiği ülserleşmiş bir oluşumdur. Ateş ve diğer sistemik bulgular minimaldir. Tüberkülin cilt testi pozitifdir. Hematojen yayılım ile papülonekrotik tüberkülidler ve “tuberculosis verrucosa cutis” gelişir. Doğru tanı için lezyondan biyopsi ve kültür şarttır (78). Eritema nodozum tüberkülozun aşırı duyarlılık bulgusudur. Genellikle genç kızlarda görülür. Başlangıç enfeksiyonundan kısa bir süre sonra ateş ve sistemik toksisite bulguları ile başlar. Ağrılı nodüller tibialar üzerinde, bazen uylukta, el bileklerinde veya ön kolda yerleşebilirler. Nodüller giderek pembe renkten morarmış görünüme dönerler (26).

Tedavisiz lezyonlar 12 ay içerisinde skarlaşarak iyileşirler. Ancak bazen reaktivasyon ya da “lupus vulgaris” denen kronik ilerleyici bir formada dönüşebilirler. Lupus vulgaris yüzdeki kronik, yavaş gelişim gösteren nadir bir tüberküloz formudur (26, 28).

8. Kemik-eklem tüberkülozu:

Primer enfeksiyon sırasında basillerin lenfohematojen yolla yayılımı sonucunda ya da komşu bölgesel lenf bezlerinden doğrudan kemiklere yayılma ile

iskelet sisteminde tüberküloz odakları oluşabilir. İnfeksiyondan sonra hastalığın ortaya çıkmasına kadar geçen süre daktilitiste (spina ventosa) 1 ay kadar kısa, kalça tüberkülozunda ise birkaç yıl gibi uzun olabilir. İnfeksiyon metafizden başlayarak epifize yayılır ve yumuşak dokuda abse oluşturur, genellikle eklemi de içine alır. Sık tutulan kemikler vertebralardır (Pott hastalığı). Destruksiyon vertebraların ön yüzünde çökmeye ve sonuçta kifoza (Gibbus) neden olur. En sık eklem tutulması kalçadadır ve monoartrit olarak karşımıza çıkar. Diğer büyük eklemler de tutulabilir (26).

9. Tüberküloz menenjit:

Basil lenf yolları ve kan dolaşımı ile akciğer dokusundan bütün vücuda yayılabilir, bu kapsamda MSS'nin herhangi bir bölümüne yerleşebilir. MSS enfeksiyonu, tüberkülozun en ağır komplikasyonudur. Genellikle tedavi edilmemiş vakalarda ve primer enfeksiyonu izleyen 6 ay içine gelişir. Tedavi edilmemiş tüberkülozlu çocukların %0.3 ünde tüberküloz menenjit geliştiği bildirilmektedir. MSS tüberkülozu genellikle 6 ay-4 yaş arası çocuklarda görülür. Basiller serebral kortekse metastatik odaklar şeklinde yerleşir, bu odaklar kazeifiye olur. Basillerin giderek çoğalmasıyla bu lezyonlar genişler. Kazeöz odak ankapsüle olursa "tüberkülom" gelişir. Tüberkülomlar tek ya da birden fazla olabilir, beyin tümörü gibi belirtilere yol açar, bazen de sessiz kalır, belirti vermezler. Belirtiler anatomik yerleşme yerine göre farklı olabilir. Çocuklarda tüberkülomlar en fazla infratentoriyel bölgede ve özellikle serebellum yakınında beyin kaidesinde görülür.

Beyindeki metastatik kazeöz lezyonun genişleyerek meninkse açılmasıyla subaraknoid aralık enfekte olur ve tüberküloz menenjit gelişir. Tüberküloz menenjit genellikle meningoensefalit şeklindedir. En çok beyin sapı etrafındaki meninksler tutulur. Menenjit belirtilerine ek olarak 3., 6., 7. kranial sinirlerin ve optik kiazmanın tutulmasıyla bu lezyonlara özgü belirtiler görülür. Beyin kaidesinde eksüdanın sisternaları tıkanmasıyla hidrosefali, hemisferde oluşan vasküler değişiklikler sonucu hemiparezi gelişebilir. Hidrosefali tüberküloz menenjitinin en sık görülen komplikasyonudur. Uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) salgılanması sendromunun gelişmesiyle elektrolit düzensizlikleri ve özellikle hiponatremi görülür.

Menenjitin başlangıcı sinsidir. Hastalığın 1-2 hafta süren ilk dönemi ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, irritabilite ya da uykuya eğilim, kusma, apati, huy değişikliği gibi özgül olmayan belirtilerin intermitan olarak ortaya çıkmasıyla başlar. İki yaşından küçüklerde konvülziyon ilk belirti olabilir. Bu ilk dönemde nörolojik bulgu yoktur. Hastalığın ikinci döneminde nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Letarji, konfüzyon, rijidite gelişir. Kernig ve Brudzinski belirtileri pozitifdir. Konvülziyonlar, hipertoni, kusma, kraniyal sinir felçleri, derin tendon reflekslerinin artması, strabismus görülebilir. Üçüncü dönem koma, dezorientasyon, hemipleji veya parapleji, hipertansiyon, deserebre rijidite, düzensiz solunum, vital belirtilerde düzensizlik gibi ciddi belirtilerin görüldüğü dönemdir ve ölümle sonuçlanabilir.

Bu klasik tablo her zaman ortaya çıkmayabilir. Tanıda aile öyküsü ve tüberkülozlu bir erişkinle temas öyküsü önemlidir. Vakaların yalnızca %50'sinde tüberkülin deri testi pozitifdir. Akciğer filmi sıklıkla anormaldir. En önemli laboratuvar testi beyin-omurilik sıvısının (BOS) incelenmesidir. Basınç artmış, lökosit sayısı 50-500/m³ arasındadır (erken dönemde PNL, geç dönemde lenfosit hakimiyeti vardır). Şeker düzeyi erken dönemde düşük veya normal, geç dönemde ise her zaman düşüktür. Protein düzeyi genellikle artmıştır. BOS bekletildiğinde örümcek ağı gibi bir görünüm alabilir. Vakaların %50'sinde *M.tuberculosis* izole edebilir. Akciğer tüberkülozu olan vakalarda mide açlık suyunun mikrobiyolojik incelemesi tanıya yardımcı olabilir. İlerlemiş hastalıkta görüntüleme yöntemleri ile hidrosefali, tüberkülomlar, arterlerde vaskülite bağlı oluşumlar ve enfarktler saptanabilir. Ayırıcı tanıda MSS'nin diğer enfeksiyonları, özellikle iyi tedavi edilmemiş akut bakteriyel menenjit akla gelmelidir. Tedaviye başlama zamanı ile prognozun çok yakından ilgisi vardır. Menenjitin ilk döneminde tedavisi başlayan çocukların tümü sekelsiz olarak iyileşir. Ağır nörolojik tablo oluşuktan sonra tedaviye başlanan çocuklarda ölüm oranı yüksektir, sekel olarak körlük, sağırılık, parapleji, diabetes insipidus veya mental retardasyon görülebilir (78).

10. Konjenital tüberküloz:

Çok nadir görülen bir tablodur. Tüberküloz basilleri umbilikal ven yolu ile anneden bebeğe geçerler. Bununla birlikte bazen plasentadaki belirgin tüberküloz inflamasyonuna karşın bebekte tüberküloz görülmeyebilir. Primer lezyon

karaciğerdedir ve porta hepatitis çevresindeki lenf bezleri şişer. Akciğerler ve mezenter lenf bezleri genellikle hastalığa katılmazlar. Konjenital enfeksiyonda etken, doğum sırasında enfekte amnion sıvısının aspirasyonu ya da yutulması ile de bulaşabilir. Hastalık belirtileri genellikle yaşamın 2-3. haftasından sonra ortaya çıkar. En sık belirtiler ateş, solunum sıkıntısı, emme güçlüğü, hepatosplenomegali, abdominal distansiyon, deri lezyonları, iritabilite ya da letarjidir. Akciğer grafileri başlangıçta normal olabilirse de %50 oranında miliyer görünüm vardır (26).

11. Genitoüriner Sistem Tüberkülozu

Kızlarda ve erkeklerde puberte öncesinde genital yolların tüberkülozu çok nadirdir. *M. Tuberculosis*'in seks yolu ile bulastığı öne sürüldüyse de şimdiye kadar ispatlanmamıştır. Genital tüberküloz tüberküloz enfeksiyonu olan adolesan kızlar için özellikle risk tasır. Fallop tüpleri çok sıklıkla tutulur. Bunu endometrium, overler serviks izler. Genellikle görülen semptomlar; alt karın kısmının ağrısı ve dismenore veya amenoredir. Sistemik bulgular sıklıkla yoktur ve göğüs radyografileri vakaların çoğunda normaldir. Bazen, bazı vakalarda eşlik eden akciğer ve plevra tüberkülozu vardır. Kadınlarda kronik genital sistem tüberkülozu infertiliteye neden olur. Adölesan erkeklerde genital tüberküloz epididimit ve orsite neden olur. Bu durumda skrotumun tek taraflı, nodüler, ağrısız tutulumu vardır. Glans penisin tutulumu çok nadirdir.

12. HIV Enfeksiyonu ile ilişkili Hastalık

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü 'Human immunodeficiency virus'(HIV) pozitif hastalarda, fırsatçı enfeksiyonlar sıktır. Tüberküloz fırsatçı enfeksiyonların en önemlilerinden birisidir. Tüberküloz ve HIV enfeksiyonu hücrel bağışıklık ile ilişkilidir. HIV CD4+ T lenfositler başta olmak üzere bağışıklık sisteminin birçok hücrelerini tutmaktadır ve HIV enfeksiyonunun en önemli göstergesi CD4+ T lenfositlerin sayı ve işlevlerindeki bozukluktur. HIV'in bu hücreler üzerine direkt sitotoksik etkisi ve dolaylı etkileri sonucunda sayı, proliferasyon ve farklılaşmaları bozulur. Bu hücrelerin sayı ve fonksiyonlarındaki azalma sonucu Mycobacterium tuberculosis'e karşı bağışık yanıt azalır (31). HIV ile enfekte hastalarda alveole ulaşan tüberküloz basili alveolar makrofajlarda çoğalır. HIV enfeksiyonu nedeniyle makrofajların

bakterisidal etkileri azalmıştır. Ayrıca CD4+ T lenfositlerin sayı ve fonksiyonları azaldığından makrofajları aktive eden interferon gamma (IFN- γ) düzeyinde azalmıştır. Çoğalan basil mediastinal lenf nodlarına, kana ve diğer organlara ulaşır. Bu nedenle akciğer tüberkülozu seyrinin hızlanması, disemine tüberküloz, akciğer dışı tüberküloz sıklığının artması ve reaktivasyon hızında artış gözlenebilir. (32, 33) HIV enfeksiyonu tüberküloz gelişimi için bilinen risk faktörlerinden en güçlü olanıdır ve primer tüberkülozun progresif seyri, latent tüberkülozun reaktivasyonu ve tüberkülozun ekzojen reenfeksiyonu açısından HIV enfeksiyonlu kişilerde risk artmıştır (33). HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda tüberküloz gelişme riski tüm hayat boyu %5-10 iken HIV enfeksiyonlu hastalarda bu oran yılda %10'dur. Tüberküloza karşı duyarlılığın artması, kalabalık hastane ortamlarında MDR-TB'ye maruziyetin artması ve antitüberküloz ilaçların malabsorbsiyonu gibi faktörler HIV/AIDS hastalarında MDR-TB görülme ihtimalini artırmaktadır. Yapılan bir metanalizde de özellikle toplum kaynaklı çalışmalarda HIV enfeksiyonunun MDR-TB için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Öte yandan tüberkülozun HIV üzerine etkisinde tüberküloz, HIV ile enfekte hastalarda AIDS tablosuna ve ölüme gidişi hızlandırabilir. Bu olaydan bir veya birden fazla mekanizma sorumludur (36). Tüberküloz enfeksiyonuna bağlı immün sistem aktivasyonu HIV için hedef hücreler olan CD4+ T lenfositlerin oranını artırabilir, dolayısıyla HIV ile enfekte CD4+ hücreleri artar ve bu hücrelerde sayı ve işlevsel bozukluk gelişir, tüberküloz HIV replikasyonunu 5-160 kat artırır, HIV ve tüberküloz birlikteliği olan hastalarda HIV CCR5 ve CXCR4 koreseptörlerinin ekspresyonunda artış olmaktadır. Ayrıca diğer fırsatçı enfeksiyonlar da tüberküloz birlikteliği olan HIV/AIDS hastalarında olmayanlara göre daha fazla görülmektedir. HIV/AIDS hastalarında antiretroviral tedavi (ART) ile diğer tüm fırsatçı enfeksiyonlarda olduğu gibi tüberküloz riskinde de azalma olmaktadır. ART ayrıca aktif tüberkülozlu hastalarda ölüm oranını da azaltmaktadır (31).

II.A.8. Tanı

II.A.8.a. Öykü ve Klinik Skorlama

Çocukluk çağı tüberkülozunda hastalığın semptom ve bulguları daha az spesifiktir. Tüberküloz, çocuklarda genellikle az sayıda basil ile meydana gelir (38,

39). Çocukluk çağında tüberküloz tanısı; enfeksiyöz erişkin olgu ile temas öyküsü, klinik bulgu ve yakınmalar, radyolojik bulgular (özellikle akciğer grafisi) ve pozitif TCT varlığına dayandırılmaktadır. Özellikle temas öyküsünün varlığı, çocuktaki enfeksiyon veya hastalıkla güçlü bir şekilde koreledir (37).

II.A.8.b. Tüberkülin Cilt Testi (Mantoux) ve Değerlendirilmesi

Tüberkülin cilt testi, kişinin tüberküloz basili ile enfekte olduğunu gösteren çok önemli bir tanı testidir. Daha önce mikobakteri ile enfeksiyon geçirmiş bir bireyde tüberkülin testi pozitif sonuç verir. Bu sonuç o kişide hücresel bağışık yanıtın varlığını gösterir.

İki tip tüberkülin vardır. Bunlardan birisi old tüberkülin (OT), diğeri pürifiye protein derivesidir (PPD). Günümüzde yaygın olarak kullanılan tüberkülin PPD'dir. PPD sentetik ortamlarda üretildikten sonra hazırlanan tüberküloz basili proteinlerinin presipitatıdır. Tüberkülinlerin gücü, internasyonal tüberkülin ünitesi (TÜ) olarak ifade edilir. 1 TÜ = 0.001 mg OT veya 0.00002 mg PPD'ye eşdeğerdir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından internasyonal standart tüberkülin olarak kabul edilen pürifiye protein türevi, PPD-S'dir. Danimarka'da hazırlanan PPD, ABD dışındaki ülkelerde en yaygın olarak kullanılan PPD preparatıdır. Bu PPD'nin 1 ünitesi yaklaşık 3 ünite PPD-S'ye eşdeğerdir. Konsantre PPD ve OT stabildir ve uzun süre bozulmadan saklanabilir. Stok solüsyonun sulandırılması ile hazırlanan solüsyonlar ısı ve gün ışığı ile inaktive oldukları için dayanıklılıkları kısa sürelidir.

Hem insan (humanus) tipi, hem sığır (bovis) tipi tüberküloz basillerinin antijenik özellikleri denktir. Pozitif bir tüberkülin reaksiyonu bu iki tip tüberküloz enfeksiyonundan başka sınıflandırılmamış mikobakterilerle oluşan enfeksiyonlarda da pozitiflik verir.

Tüberkülin testinin uygulanmasında en güvenilir yöntem "Mantoux" testidir (intrakütan test). Alkolle temizlenmiş ön kolun fleksör veya ekstansör yüzüne 0.1 mL PPD veya OT intradermal olarak olarak 6-10 mm çapında bir kabartı oluşturacak şekilde enjekte edilir. Kabartının çapı 6 mm'den az ise test aynı kolun başka bir yerine tekrarlanmalıdır. Kullanılan iğne ve enjektör atılır cinsten olmalıdır. 1 TÜ PPD ile tüberküloz ile enfekte kişilerin %95'inde, 5 TÜ PPD ile %99'unda pozitif

deri reaksiyonu oluşur. Tarama testi olarak kullanılan standart doz 5 T  PPD-S veya 10 T  OT'dir. Değerlendirme 48. ve 72. saatlerde iyi ışık altında yapılmalıdır. Daha önceden meydana gelmiş olan enfeksiyonla duyarlı hale gelen T hücreler testin uygulandığı deri bölgesinde birikerek lenfokin salınımı yaparlar. Bu bölgede gelişen vazodilatasyon,  dem, fibrin depolanması ve diğer yangısal hücrelerin yığılımıyla endürasyon oluşur. Endürasyon olmadan eritem varlığı negatif olarak kabul edilir. Endürasyon büyüklüğü, kol hafif fleksiyon durumuna getirilerek  n kolun uzun eksenine dik gelecek en geniş çapın ölçülmesiyle değerlendirilir. 0-4 mm'lik bir endürasyon negatif reaksiyonu gösterir. Aktif tüberküloz kuşkusu varsa test 5 T  olarak kolun başka bir yerinde tekrarlanmalıdır. İkinci test ile de negatif yanıt alındığında 250 T  ile test bir kez daha yapılır. Ancak bu yüksek dozdaki tüberküline karşı genellikle atipik mikobakteriler duyarlıdır. 250 T  ile negatif sonuç alınması, bazı nadir durumlar dışında tüberküloz tanısını dışlar.

 apı 15 mm ya da daha fazla olan bir endürasyon tüberküloz enfeksiyonunu gösterir (Tablo 6). Bu sınır ülkemizde her yaş için geçerlidir (ABD'de 4 yaşından küçük çocuklarda ve tüberküloz için yüksek risk taşıyanlarda (diyabet, lenfoma, malnütrisyon) 10 mm ya da üzerinde olan end rasyonlar da pozitif kabul edilmektedir). 5-15 mm arası endürasyon tüberküloz enfeksiyonu açsından kuşkulu reaksiyondur. Bu reaksiyon BCG ile aşılanma sonucu görülebilir, ancak tüberküloz enfeksiyonu ve atipik mikobakteri enfeksiyonu olasılığı da düşünülmelidir. Atipik mikobakteriler ile ayırım, özel antijen preparatları uygulanarak yapılabilir. Buna olanak yoksa standart test farklı yere yapılarak tekrarlanmalıdır. İkinci test ile de 5 mm ya da üzerinde bir yanıt alınırsa ve çocuğun aktif tüberküloz olduğu kanıtlanmış bir kişi ile temas ettiği biliniyorsa ya da tüberkülozu düşündüren radyolojik ve klinik belirtileri varsa bu  ocuk tüberküloz olarak kabul edilir. Bu bulgular olmasa da çocukta tüberküloz şüphesi vardır ve özellikle BCG aşısı yapılmamış 5-6 yaştan küçük çocuklarda 6-9 ay süreli tedavi düşünülmelidir.

0-4 mm'lik bir endürasyon negatif reaksiyonu gösterir. Bu sonuç tüberkülin duyarlılığının olmadığını ya da düşük derecede duyarlılık olduğunu yansıtır. Bu durumda kişinin tüberkülozlu bir vaka ile teması yoksa veya tüberkülozu düşündüren klinik kanıtlar yoksa, testi tekrarlamaya da gerek yoktur. İlerlemiş ve terminal dönemde tüberkülozda da bazen tüberkülin reaksiyonu ortadan kalkar. Ayrıca

kızamık, çiçek aşısı ve immün süpresif tedavi sırasında tüberkülin reaksiyonu negatifleşir. Canlı kızamık aşısı, kızamık hastalığında olduğu gibi 2-3 hafta süren geçici bir anerji oluşturur. Suçiçeği daha kısa süreli anerji yapar. Diğer viral aşılar da lokal dermal reaksiyonu baskılayabilir. 6 aylıktan küçük süt çocuklarında, özellikle 3 aylıktan küçüklerde çocuk tüberküloz basili ile enfekte olsa bile pozitif deri testi için yeterli lokal iltihap oluşmayabilir (78).

Tablo 6: Ülkemizde tüberkülin deri testi (TCT) reaksiyonunu değerlendirme kriterleri.

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

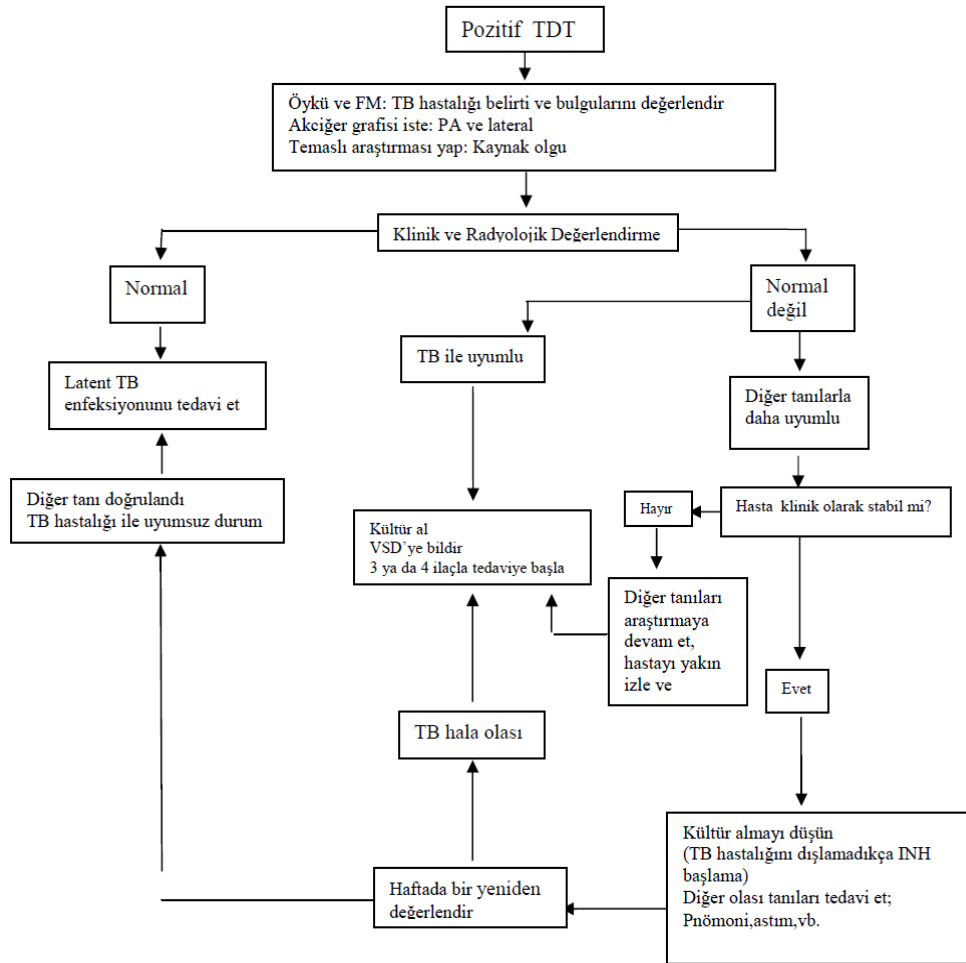
BCG, Bacille Calmette-Guerin aşısı, TDM, tüberküloz dışı mikobakteri

*Erişkin kişilerde bağışıklık yanıtın sönmesi söz konusu olabileceğinden TCT yanıtı BCG'lilerde 1-14, BCG'sizlerde 1-9 mm arasında olan kişilere 1-4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya göre değerlendirilir. Booster etki olarak adlandırılan bu uygulama temaslı muayenesinde kullanılmaz.

**** Bağışıklığı baskılanmış kişiler: HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir] ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelyal sistem malignitesi olanlardır.

Tekrarlanan tüberkülin testleri aktif veya sessiz tüberküloz enfeksiyonu sürecini etkilemez. Nadir olarak tüberkülin deri testi ile lokal şişme, kızamık, ülserasyon, lenfanjit ve lenfadenopati gibi reaksiyonlar oluşabilir.

Multipl ponksiyon yöntemi ile uygulanan testler de vardır. Bu testler, uygulama kolaylığı bakımından bazı ülkelerde tarama testleri olarak kullanılmaktadır. Mantoux testi kadar güvenilir sonuç vermezler. Yalancı pozitiflik sıktır. Bu bakımdan bütün pozitif testlerin Mantoux reaksiyonu ile kontrol edilmesi gerekmektedir. Tüberkülin testi pozitif saptanan çocuklardaki algoritma Şekil 2’de verilmiştir (78).



Şekil 2: Tüberkülin cilt testi (TCT) pozitif olan çocuğun değerlendirilmesi.

1. Tüberkülin cilt testinin yalancı pozitif reaksiyon yapan durumlar

Genellikle yalancı pozitif TCT pozitifliği, TCT antijeni ile benzer diğer mikobakteri antijenlerinden kaynaklanmaktadır. Bu da tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) ile enfeksiyona bağlı çapraz reaksiyon veya BCG aşılmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (79). Bu çapraz reaksiyonların hangi mikobakteri türüne bağlı olduğunun ayırt edilebilmesi mümkün değildir. Bunun yanında endürasyon çapı ne kadar büyükse bunun *M. Tuberculosis*'e bağlı olma olasılığı o kadar yüksektir. Aynı şekilde BCG asısına bağlı çapraz reaksiyonun ayırt edilebilmesi de zordur. Şu durumlarda reaksiyonun *M. Tuberculosis* enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir:

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

Aşıya bağlı tüberkülin yanıtı zamanla azalma gösterir ve 10 yıldan daha uzun sürmesi beklenmez (80). BCG ile asılanmış çocuklarda TCT yanıtları 3 mm ile 19 mm arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Aşı sonrasında oluşan TCT reaksiyonu aşının koruyuculuğunu göstermez ve BCG aşısından sonra geçen süreye bağlı olarak tüberkülin yanıtında azalma görülebilir.

2. Tüberkülin cilt testinin yalancı negatif reaksiyon verdiği durumlar

Yalancı negatif test sonuçlarına yol açan durumlar Tablo 7'de gösterilmiştir. Tüberküloz basili ile enfekte olan bazı bireylerde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu yıllar içinde giderek azalabilir. Bu bireyler enfeksiyondan yıllar sonra tekrar test edildiklerinde negatif yanıt verebilirler. Fakat TCT 1-3 hafta sonra tekrarlandığında tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonunu uyarabilir, buna Booster Fenomeni denir. Bu etki her yaş grubunda görülebilir, insidansı yaş arttıkça artar ve yaşlılarda daha sık görülür. Booster etkisi tüberküloz dış mikobakterilerle enfekte

olmuş bireylerde veya BCG aşısı ile aşılanmış bireylerde de görülebilir. İki aşamalı TCT booster etkisini ortadan kaldırmak için yapılır. Eğer yapılan ilk deri testi negatif olarak değerlendirilmiş ise, ikinci test 1 hafta sonrasında yapılmalıdır. İkinci teste alınan pozitif yanıt olasılıkla “Booster” yanıtıdır (eski enfeksiyon veya BCG aşılanması). Bu test sonucuna göre bireyin daha önceden enfekte olduğu kabul edilmeli ve ona göre değerlendirilmelidir. Bu sonuç test konversiyonu olarak değerlendirilmemelidir (40).

Tablo 7: TCT’nin yalancı negatif olduğu durumlar (40).

Test edilen bireye bağlı faktörler

- ☐ Enfeksiyonlar
- ☐ Viral (kızamık, kabakulak, suçiçeği, HIV)
- ☐ Bakteriyel (tifo, brusella, lepra, bogmaca)
- ☐ Fungal (Güney Afrika blastomikozu)
- ☐ Canlı virüsle aşılanma (kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği)
- ☐ Metabolik dengesizlikler (kronik böbrek hastalığı)
- ☐ Düşük protein durumları (afibrinojenemi, ciddi protein kayıpları)
- ☐ Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz)
- ☐ İlaçlar (kortikosteroidler, immünsupresif ilaçlar)
- ☐ Yaş (yenidoganlar ve yaşlılar)
- ☐ Yakın dönemde edinilen veya ciddi tüberküloz enfeksiyonu
- ☐ Stres (cerrahi, yanık, mental hastalıklar, graft-versus-host hastalığı)

Kullanılan tüberküline bağlı olarak

- ☐ Uygun olmayan depolama (ısı ve ısıya magruz kalma)
- ☐ Uygun olmayan sulandırma
- ☐ Kimyasal denatürasyon
- ☐ Kontaminasyon
- ☐ Enjektör tarafından emilme

Uygulama metoduna bağlı olarak

- ☐ Düşük doz antijenin enjekte edilmesi
- ☐ Cilt altına enjeksiyon
- ☐ Enjektörde fazla bekletilmiş antijen enjeksiyonu
- ☐ Diğer deri testlerinin çok yakınına enjeksiyon yapılması

Testin değerlendirilmesine bağlı

- ☐ Deneyimsiz kişilerce testin değerlendirilmesi
- ☐ Kayıt sırasında hatalar

II.A.8.c. İmmünolojik Temele Dayalı Yeni Tanı Testleri

1. İnterferon- γ salınım testleri (IGST):

Quantiferon-TB ve T-SPOT.TB olarak bilinen iki kan testi, özgül *M.tuberculosis* antijenleri olan ESAT-6, CFP-10 VE TB7.7'ye karşı yanıt olarak konağın T hücreleri tarafından üretilmiş olan interferon- γ (IFN- γ) tayiyine dayanan yöntemlerdir. Quantiferon-TB testinde tam kandaki IFN- γ ölçümü yapılırken T-SPOT.TB testinde IFN- γ üreten lenfositlerin sayısı belirlenir. Saflaştırılmış protein türevi (PPD), *M. tuberculosis*, *M. bovis*, Bacillus-Calmette- Guerin (BCG) suşu ve 22 ek çok tüberküloz dışı mikobakterilerce (Non-tuberculosis mycobacteria) (NTM) paylaşılan kaba bir antijen karışımı, olduğu için, bu testin kullanımı TB enfeksiyonunun tanımlanmasında tartışmalıdır. Bu nedenle; yüksek BCG aşılama oranlarına ve yüksek NTM temas oranlarına sahip topluluklarda TCT'nin özgüllüğü daha düşüktür (41, 42). Her iki testin kendisinin pozitif ve negatif kontrolleri bulunur ve tüberkülin testine önemli üstünlükleri vardır: Test için tek seferlik hasta ziyareti yeterlidir; diğer mikobakterilerin çoğu ve BCG aşısıyla çapraz reaksiyon olasılığı bulunmaz ve tekrarlayan testlerle tekrarlayan uygulamalarla artmış cevap (booster etki) gözlenmez (78). Cilt testi konversiyonu: Negatif tüberkülin cilt testine sahip kişilerde test tekrarına gidildiğinde 2 yıl içinde reaksiyon 10 mm ve üzerine çıktığında cilt testi konversiyonu yani yeni *M. tuberculosis* enfeksiyonu olarak değerlendirilmelidir. BCG aşısı yapılan bireylere tüberkülin testi yerine IGST tercih edilmektedir. Ancak 5 yaş altındaki çocuklarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda belirsiz test çıkma olasılığı yüksektir ve dikkatli değerlendirme yapılmalıdır. Gelişmiş ülkelerde tüberküloz enfeksiyonu araştırmasında 5 yaş ve üzerindekilerde

ilk olarak IGST yapılması, alternatif olarak tüberkulin deri testi; 5 yaş altındaki çocuklarda ise bu uygulamanın tersi önerilmektedir (78).

2. Hematolojik inceleme:

Tipik hematolojik bir değişiklik yoktur. Çocuklarda ağır hematojen hastalıkta (miliyer tüberküloz) bazen lökomoid reaksiyon gelişebilir. Ağır tüberkülozlu çocuklarda trombositopeni, hematokritte düşme görülebilir. Yıllardan beri aktivitenin ölçümü olarak kullanılan eritrosit sedimentasyon hızı da eski önemini yitirmiştir. Tüberkülozda tanı ve prognozun değerlendirilmesinde güvenilir bir serolojik test henüz bulunamamıştır (78). Yine de Tüberküloz tanısı kolaylaştırmak için her geçen gün yeni araştırmalar yapılmaktadır. Günümüzde Tüberküloz patogeneğinde trombositlerin iltihaplanma ve bağışıklık üzerine olan etkileri dikkat çekmektedir. Hemostazın yanı sıra, trombositlerin de inflamatuvar yanıtta rol oynadığı kabul edilir (43,45). Trombosit sayısındaki değişikliklerin, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar sırasında, enfeksiyonun ciddiyeti ve mortalitesi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Dahası, trombositozlu hastaların (toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar arasında) yüksek mortalite riski taşıdığı bildirilmiştir (45). Tüberkülozdaki hematolojik değişiklikleri araştıran birçok çalışmada trombositozun varlığı gösterilmiştir (44,46,47). Ayrıca, trombosit sayısındaki artışın, tüberküloz ve akut faz belirteçlerinin ciddiyeti ile korele olduğu bildirilmiştir (43,44). Böylece, klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak, tüberkülozun aktivasyonunu tanımlamak için trombosit sayısı ve indekslerinin diğer akut faz belirteçleri ile birlikte kullanılabileceği gösterilmiştir (43,44).

3. Histolojik inceleme:

Yüzeyel lenf bezleri ve iskelet sistemi tüberkülozunda biyopsi tanı için güvenilir bir yöntemdir. Biyopsi yapılacak hastalara antitüberküloz tedavi başlatılmamalıdır. Histopatolojik inceleme ile birlikte materyal kültüre ekilerek basilin saptanmasına çalışır.

4. Radyolojik inceleme:

Akciğer grafisi çocukluk çağı tüberkülozunun tanısında yardımcı olabilir (48). Tüberkülozdan şüphelenilen çocuklara mutlaka ön-arka ve yan akciğer grafileri çekilip primer odak veya lenfadenopati açısından değerlendirmek gerekir (28). Çocuklarda primer akciğer tüberkülozunda en sık radyolojik bulgusu, fokal parankimal odak ve/veya hiler lenfadenittir (48,49). En sık parankimal değişiklikler segmental havalanma artışı, atelektazi, alveoler konsolidasyon, plevral efüzyon, ampiyem ve nadiren fokal kitledir (51). Plevral efüzyon, primer pulmoner tüberkülozun tek radyolojik bulgusu olabilir ve genellikle tek taraflıdır (28,52). Miliyer tüberküloz, bilateral ince retiküler gölgelerle (kar fırtınası görünümü) karakterizedir (26, 52). Toraks tomografisi, endobronşiyal tüberkülozun gösterilmesinde, lenfadenit, erken kavitasyon ve akciğer tüberkülozunu takiben meydana gelen bronşektazinin saptanmasında faydalıdır. Ayrıca, tüberküloz menenjit veya tüberkülom gibi santral sinir sistemi hastalıklarında da yardımcı olabilir (51).

II.A.8.d. Tanısal Mikobakteriyoloji

1.Asit-Fast Boyama ve Kültür

Tüberküloz hastalarının çoğunda balgam veya diğer vücut sıvılarından hazırlanmış boyanmış yaymalarda asit-fast basillerin gösterilmesi akciğer tüberkülozunun olası kanıtıdır. Ancak, çocuklarda tüberküloz basili genellikle az sayıdadır ve balgam 10 yaşından küçük çocuklarda elde edilemez (50). Ağızdaki asid-fast organizmalar ile bulaşabilmesine karşın genellikle mide yıkama sıvıları balgam yerine elde edilir. Malnütrisyon ve tüberkülin-negatif tüberkülozun yaygın olduğu yerlerde mide yıkama sıvılarının floresan mikroskopi altında incelenmesi faydalıdır. Beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, lenf nodu aspiratları ve idrarda tüberküloz basilleri seyrek ve yaymalarda nadiren saptanır. Tüberküloz basilleri için yapılan kültürlerin sadece tanıyı doğrulamak için değil, ilaç duyarlılığında geçerli testler için giderek artan önemi vardır. M.tuberculosis'in çeşitli antitüberküloz ilaçlara duyarlılık testleri, seçilecek en etkili ilacın hangisi olduğu konusunda yol gösterir. Daha önce antitüberküloz ilaç tedavisi almış olanlar, dirençli

olduğu kanıtlanmış ya da olası vakalar ile temas edenler, ilaca dirençli tüberküloz vakalarının yüksek prevalans gösterdiği coğrafi bölgelerde yaşayan hastalar ve tedaviye yanıtız vakalarda ilaca dirençli basiller ile enfeksiyon olasılığı vardır ve duyarlılık testlerinin uygulanması gerekir (78). Mide yıkaması sabahın çok erken saatinde, peristaltizm başlamadan gece boyunca yutulan solunum sekresyonları halen mide içindeyken gerçekleştirilmelidir. Mide asidi, *M. tuberculosis* tarafından asit kosullar çok az tolere edilebildiğinden, hemen nötralize edilmelidir. Ne yazık ki en uygun kosullarda bile üç sabah erken alınan mide aspirasyon örneğinde *M. Tuberculosis* sadece akciğer tüberkülozlu çocukların %30-40'ında ve infantların %70'inde izole edilebilir. Tüberküloz şüphesi olan bir çocukta bronşial sekresyonlar bir aeresol solüsyonu ile (balgam uyarılması) öksürük uyarıldıktan sonra toplanabilir ve bu uygulama kültür verimliliğini artırır. Bronkoskopi de kültür tanısı için yardımcı olabilir, fakat çoğu çalışmada bronkoskopi örneklerinden *M. Tuberculosis* elde edilmesi, uygun şekilde elde edilen mide yıkama örneklerinden elde edilene göre daha düşüktür (53).

2. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Günümüzde en sık kullanılan gen teknolojisi, radyoaktif işaretli tek sıra DNA dizisidir. Bu yöntemle, kültürde üretilen mikobakteri kolonilerinin identifikasyonu yapılabilmektedir. Muayene materyalinde direkt olarak mikobakteri aranması için de araştırmalar yürütölmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknolojisi ile birkaç saat içinde balgamda *M.tuberculosis* identifiye edilebilmektedir (78). Polimeraz zincir reaksiyonu; örneklerden mikobakteriyi direkt olarak belirleyen bir DNA amplifikasyon testidir (59,60). Bu teknikte pozitif sonuç için örnek en az 10 mikobakteriyi içermelidir. İstenilen DNA parçaları çoğaltıldıktan sonra DNA elektroforezi ile gösterilir. Çocuklarda PCR testinin kullanımı kısıtlıdır. *M. tuberculosis* genomunun değişik bölgelerini içeren değişik kitler kullanılmasına rağmen sensitivitesi %25-83, spesifitesi %80-100 arasında değişmektedir Pozitif PCR tek başına tüberküloz tanısı koyduramadığı gibi negatif PCR tüberküloz tanısını ekarte ettirmemektedir (28). Pahalı olmasının yanı sıra laboratuvarlarda kontaminasyon ile yanlış pozitif sonuçlar da verebilmektedir. Klinik veya epidemiyolojik olarak kolay tanı konamayan belirgin akciğer hastalığı olan

çocuklarda, immun yetmezlikli hastalarda ve ekstrapulmoner tüberkülozda faydalı olabileceği düşünülmektedir (28).

3. DNA'nın parmak izi (DNA fingerprinting)

Bu amaçla RFLP (Restricted Fragment-Length Polymorphism) yöntemi kullanılır. Özgül enzimlerle DNA belli bölgelerden kesilerek mikobakteri DNA'sı saptanması ve tiplendirilmesi mümkün olmaktadır. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan bu yöntemle aynı mikobakteri DNA yapısı gösteren kişilerin, birbirlerinden ya da aynı kaynaktan enfekte oldukları düşünülebilir (54,56,62).

4. Serolojik testler

Yayınlanmış birçok çalışma olmasına rağmen, serolojik testlerin çocuklarda tüberkülozun rutin tanısında yeri yoktur. Değişik mikobakteriyel antijenleri kullanıldığı çalışmalar tartışmalı sonuçlara neden olmuştur. Çocuklarda yapılan çalışmalarda testin duyarlılığı ve spesifikliğı ile ilgili çok farklı sonuçlar alınmıştır. Bu nedenle tanı için henüz bir standardizasyon ve geçerliliğe sahip olmadıkları düşünülmektedir (28, 54, 57).

5. Enzim saptanmasına yönelik testler

Adenozin deaminaz (ADA), pürin katabolizmasının bir enzimidir. Adenozinin inozine ve deoksiadenozinin deoksiinozine dönüşümünü sağlayan bir enzimidir. ADA ile T lenfositlerin olgunlaşması, çoğalması ve farklılaşması arasında güçlü bir ilişki vardır (54,55). Özellikle bu durum, T lenfositlerin çoğalmasıyla meydana gelen hücrel immün cevabın uyarılmasında, makrofaj aktivitesinin, ADA aktivitesinin artmasıyla gösterilmiştir. Buna zıt olarak sayısal ve fonksiyonel T lenfosit defektlerine bağlı immün sistem bozukluklarında ADA aktivitesinin de beraber azaldığı görülmüştür. Bu nedenle ADA hücrel immüitenin bir göstergesi olarak görülmektedir ve Tüberkülozlu hastalarda T lenfosit aktivitesinin yükseldiğı kanıtlanmıştır. Artmış serum ADA aktivitesi hücrel immüitenin uyarıldığı, tifo, enfeksiyöz mononükleoz, sarkoidoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemi, bruselloz, riketsiya, akut pnömoni, romatoid artrit ve maligniteler gibi birçok hastalıkta gösterilmiş ancak spesifik bulunmamıştır. Çalışmalarda, tüberkülozlu hastaların

plevral sıvılarında, beyin omurilik sıvısında, plazmasında ve serumunda ADA aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (55). Fakat çocuklardaki tanısal değeri açısından çalışmalar henüz yeterli değildir.

II.A.9. Tedavi

Çocukluk tüberkülozunun tedavisi erişkin tüberküloz tedavisinden farklıdır. Çocukluk çağında hastanın yaşı ne kadar küçükse hastalığın hem akciğer içinde hem de tüm vücutta yaygınlaşma olasılığı o kadar yüksektir. Bu nedenle tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlamak gereklidir (63). Çocukluk çağı tüberkülozunda basil sayısı azdır. Bu nedenle Mycobacterium tuberculosis'in kültürde üretilme şansı düşüktür. Çocuğun enfekte olduğu erişkin hasta eğer biliniyorsa kültür ve ilaç direnci sonuçları çocuğun tedavisinin planlanmasında da faydalıdır (63). Çocukluk çağı tüberkülozunda basil sayısının az olması nedeni ile sekonder direnç geliştirme riski düşüktür ve erişkinlere göre daha az sayıda ilaç tedavide yeterlidir. Çocuklar tüberküloz ilaçlarını erişkinlere göre çok daha iyi tolere ederler. İlaç yan etkileri çok daha az görülür. Çocukluk tüberkülozunda 3 ana evre bulunur: temas, enfeksiyon, hastalık. Üç evrenin fizik muayene, radyoloji ve tüberkülin testi farklıdır ve dolayısıyla tedavi seçenekleri de farklıdır (Tablo 8)(78).

Çocuklarda ve özellikle 5 yaştan küçük olanlarda asemptomatik tüberküloz enfeksiyonunda (klinik ve radyolojik bulgular normal, yalnızca deri testi pozitif) koruyucu olarak antitüberküloz tedavi uygulanır (Tablo 9). Bu durumda tek ilaç olarak izoniazid verilir. Koruyucu ilaç tedavisi, kemoprofilaksi olarak da adlandırılır.

Tüberküloz hastalığında ise uzun yıllardan beri tüberküloz ilaçları kombine olarak kullanılmaktadır. 15-20 yıl öncesine kadar tedavinin 12-18 ay sürdürülmesi önerilmekteydi. Ancak bu uzun tedaviye hasta uyumu iyi olmamakta ve ilaçların düzenli olarak alınmamasına bağlı olarak birçok vakada tedavi başarısız olmaktaydı. Günümüzde üç ya da daha fazla antitüberküloz ilaç kombine olarak verilmektedir. Bu yoğun kombine ilaç tedavisi ile tedavi süresi 6 aya indirilebilmiş ve başarı oranı yükselmiştir. Tablo 10'da tüberküloz tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar ve dozları verilmiştir (78).

Tablo 8. Çocukluk tüberkülozunda evrelerin özellikleri ve tedavi.

	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
Tüberkülin testi	Negatif	Pozitif	%90 pozitif
Akciğer grafisi	Normal	Genellikle normal*	Genellikle bulgu vardır**
Fizik bulgular	Normal	Normal	Genellikle bulgu vardır ***
Koruyucu ilaç tedavisi	Gereklidir	Gereklidir	-
Hastalık tedavisi	-	-	Gereklidir

* Tüberkülin testi (+) çocukta akciğer grafisinde granülom veya kalsifikasyon varsa, bu enfeksiyon olarak değerlendirilir.

** Akciğer dışı tüberkülozlu çocuklarda akciğer grafisi normal olabilir.

*** Bazı akciğer tüberkülozlu çocuklarda fizik bulgular normal iken akciğer grafisinde bulgu olabilir.

Tablo 9. Türkiye’de koruyucu ilaç tedavisi verilmesi gereken risk grupları.

15 yaşından küçük tüberkülin testi pozitif çocuklar	Çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur ve yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir.
Tüberkülin testi konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TCT’nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
Tüberküloz riskini artıran bağışıklığı baskılanmış tüberkülin testi pozitif kişiler*	Bu grup hastada TCT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.
Bulaştırıcı tüberküloz hastası teması ve 35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TCT yapılır. Negatif bulunursa ve BCG aşısı yapılmamışsa bu aşı yapılır; pozitif bulunursa bir şey yapılmaz.

* Bağışıklığı baskılanmış kişiler: HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir] ve diğer bağışıklığı baskılayan tedavi verilen durumlar, retiküloendotelial sistem malignitesi olanlar.

II.A.9.a. Antitüberküloz İlaçlar

İsoniazid (INH):

Tüberküloz tedavisinin temel ilaçlarından biridir. Mikolik asit sentezine etki eder. Çoğalan basillere bakterisidal etkilidir. Ucuz olup, molekül ağırlığı düşük olduğu için tüm vücut dokularına ve sıvılarına kolaylıkla geçer ve düşük oranda istenmeyen etkiye yol açar. Oral ve intra-müsküler yolla verilebilir. Karaciğerde asetilazasyonla metabolize olur. INH toksisitesine bağlı periferik nörit, INH'nın piridoksin (B6 vitamini) kullanımında yarışmalı inhibisyonundan ileri gelir. Ancak INH alan ve beslenme bozukluğu olmayan çocuklarda piridoksin azalmakla beraber klinik belirti vermez ve B6 vitamini ilavesi gerekmez. Yetersiz beslenenler, sadece anne sütü alan bebekler, et ve süttan fakir diyetle beslenen ergenler, semptomatik HIV enfeksiyonu olan çocuklar ve gebelere ek olarak B6 vitamini (25-50 mg/gün) verilmelidir. INH karaciğer enzimlerinde hafif derecede yükselme, hepatit ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına nadir olarak neden olabilmektedir. Çocuklarda karaciğer enzimlerini rutin olarak kontrol etmek gerekmez, INH genellikle 10-20 mg/kg günde tek doz şeklinde verilir ve maksimum doz 300/mg/gün'dür (78).

Rifampisin (RIF):

Tüberkülozun modern tedavisinin önemli bir parçası olan yan sentetik bir ilaçtır. Açlıkta gastrointestinal kanaldan iyi emilir, 2 saat içinde serumda zirve

düzeye ulaşır. Oral ve intravenöz formları mevcuttur, izoniazid gibi rifampisin de dokular ve BOS dahil tüm vücut sıvılarına yaygın bir şekilde dağılır. Atılımı büyük oranda safra yoluyla olmasına rağmen böbrekler ve idrarda etkin düzeylere ulaşılır. Yan etkileri izoniazide göre daha sık olup bunlar; idrar ve gözyaşının turuncu renk alması (kontakt lenslerde kalıcı renklenme gelişir), gastrointestinal rahatsızlıklar ve genellikle transaminaz düzeylerinde asemptomatik yükselme şeklinde kendini gösteren hepatotoksisitedir. Rifampisin haftalar boyunca aralıklı kullanımı trombositopeni ve ateş, baş ağrısı, kırgınlıkla giden grip benzeri bir tabloya yol açabilir.

Pirazinamid (PZA):

Pirazinamid erişkinlerde günde bir kez 30 mg/kg/gün dozu yeterli serum düzeyi sağlar ve hafif karaciğer toksisitesi oluşturur. Çocuklarda en uygun dozun ne olduğu bilinmemekle birlikte bu doz BOS'ta yüksek ilaç düzeyini oluşturur. Çocuklar tarafından iyi tolere edilir ve çocuklardaki tüberküloz tedavisi çalışmalarında klinik başarı sağlanmıştır. Pirazinamid alan çocuklarda serum ürik asit düzeylerinin yükselmesine karşın çocuklarda hiperüriseminin klinik bulguları çok nadir görülür. Hepatotoksisite yüksek dozlarda oluşur, ancak çocuklarda çok nadirdir.

Rifamate:

Sabit dozda izoniazid (150 mg) ve rifampisin (300 mg) içeren bir kapsüldür.

Rifater:

Sabit dozda izoniazid, rifampisin ve pirazinamidden oluşan bir haptır. Sabit doz kombinasyonlu bu kapsül ve haplar mümkün olan her zaman tedaviyi kendi kendine alan hastaların tüm tüberküloz ilaçlarını birlikte almalarını güvenceye almak üzere kullanılmalıdır.

Streptomisin:

Streptomisin çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde önemlidir, intramusküler veya intravenöz yolla verilmelidir. Streptomisin inflame meninksleri oldukça iyi geçer, ancak inflame olmayan meninksleri geçmez.

Günümüzdeki en önemli kullanım yeri başlangıçta izoniazid direnci şüphesi olması veya çocukta menenjit ya da yaygın hastalık gibi hayatı tehdit eden tüberküloz olması durumlarıdır. Streptomisin'in en önemli toksisitesi sekizinci kraniyal sinirin işitsel ve vestibüler parçaları üzerinedir. Renal toksisite sıklığı azdır. Bebeklerinde %30'a kadar varan oranda ağır isitme kaybı gelişeceğinden streptomisin kullanımı hamile kadınlarda kontrendikedir.

Etambutol (EMB):

Etambutol çocuklarda kısıtlı kullanılır. 15 mg/kg/gün dozunda esas olarak bakteriyostatik olup, eskiden beri kullanım amacı diğer ilaçlara direnç gelişmesini önlemek olmuştur. En önemli potansiyel toksisitesi optik nörittir. Görme muayenesi yeterince değerlendirilemeyen küçük çocuklarda genel kullanımda önerilmez, ancak ilaca dirençli tüberkülozu olan veya ilaca dirençli *M. Tuberculosis* suşu ile enfekte olmuş olabilecek çocuklarda diğer ilaçlar elde edilemiyor ya da kullanılamıyorsa güvenle kullanılabilir.

Etionamid:

Ana amacı ilaca dirençli tüberküloz tedavisi olan bakteriyostatik bir ilaçtır. BOS'a geçisi çok iyidir ve özellikle tüberküloz menenjit vakalarında yararlı olabilir. Çocuklar tarafından genellikle iyi tolere edilirse de gastrointestinal rahatsızlığa yol açabileceği için günlük dozun sıklıkla iki veya üçe bölünmüş olarak verilmesi gerekir. Etionamid kimyasal olarak izoniazid ile aynı olup, ağır hepatite neden olabilir (64).

Çocuklarda akciğer tüberkülozunda kombine ilaç tedavisi için değişik programlar önerilmiştir. En sık kullanılan ilaç programı, ilk iki ay izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) kombinasyonunun verilmesi, bundan sonra PZA ve EMB'ın kesilerek tedaviye INH ve RIF ile devam edilmesidir. Tedavinin ilk 2-4 haftasında ilaçların hergün uygulanması önerilir, daha sonra uygulama günlük olarak sürdürülebilir ya da haftada iki gün uygulamasına geçilir. Özellikle ilaçlara uyum sorunu olabilecek ailelerde doğrudan gözetim tedavisi (DGT) olarak tanımlanan, çocuğun haftada iki kez sağlık kuruluşuna

getirilerek ilaçların gözetim altında verilmesi ile başarının arttığı gözlenmiştir. Klinik olarak önemli yan etki görülme durumu %2'den azdır (78).

Tablo 10: Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları.

İlaç adı Veriliş şekli	Formül	Günlük uygulama (mg/kg/gün)	Haftada 2 kez uygulama (mg/kg/gün)	Maksimum doz
İsoniazid PO	Tablet: 100 mg 300 mg	7-15	20-30	300 mg/gün
Rifampisin PO	Kapsül 150 mg 300 mg Şurup: 150 mg (1	10-20	10-20	600 mg/gün

	ölçek)			
Pirazinamid PO	Tablet: 500 mg	20-40	50	2 g/gün
Etambutol PO	Tablet: 500 mg	15-25	50	2.5 g/gün
Streptomisin İM	1 g	20-40	20-40	1 g/gün

İM, intramüsküler, PO, ağızdan.

II.A.9.b. Temas Durumunda Tedavi

Çocuğun, genellikle erişkin ya da ergen akciğer tüberkülozlu bir olgu ile temasıdır. Temas genellikle ev içinde olmakla birlikte, okul, kreş, bakım evi veya diğer kapalı alanlarda da olabilmektedir. Temas aşamasında tüberkülin cil testi (TCT) negatif, akciğer grafisi normaldir ve hastalığın klinik belirti ve bulguları yoktur. Temastan 2-12 hafta sonra TCT pozitifleşir. Koruyucu tedavi bulaştırıcı hasta temaslı veya latent TB enfeksiyonu olan çocuklara verilir. Koruyucu tedavinin etkinliği %60-90 'dır ve etkisinin 19 yıla dek sürdüğü gösterilmiş. Başlangıçta pozitif olan TCT koruyucu tedavi sonrası halen pozitifdir, genellikle değişik beklenmez ve tedavi sonrası TCT kontrolü gerekmez (77).

Çocuklarda koruma tedavisi endikasyonları:

- Bulaştırıcı tüberkülozlu hasta ile yakın teması olan çocuklar (tüberküloz hastası değilse, TCT sonucuna bakılmaksızın koruyucu tedavi verilir).
- Tüberküloz hastalığı olmayan TCT pozitif 15 yaş altı çocuklar (latent tüberküloz enfeksiyonu)
 - BCG aşısızlarda 10 mm ve üzeri,

- BCG aşıllılarda 15 mm ve üzeri,
- Bağışıklığı baskılayan hastalığı olan ya da bağışıklığı baskılayan tedavi alanlarda 5mm ve üzeri.
- Tüberkülozlu anneden doğan bebekler.
- TCT konversiyonu (arada BCG yapılmamış olmak kaydıyla son iki yıl içerisinde TCT en az 6 mm artan ve pozitifleşenler)

Çocuklarda koruyucu tedavi öncesi taramada öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ile tüberküloz hastalığından şüphelenilirse bakteriyolojik olarak tüberküloz hastalığının araştırılması gerekmektedir. Hastalık saptanmamışsa, koruma tedavisi endikasyonu olan çocuklara, koruma tedavisi başlanır. Çocuğun önceden tüberküloz tedavisi veya koruma tedavisi alıp almadığı ve süresi sorgulanır. Bunun yapılmaması, tüberkülin cilt testi pozitifliği oluşmadan önce bile ağır tüberküloz hastalığının gelişmesiyle sonuçlanabilir. Çünkü hastalığın inkubasyon periyodu, cilt testinin pozitifleşme sürecinden daha kısa olabilir. Önceden koruma tedavisi alan bir çocuğun yeniden teması yoksa koruma tedavisi alması gerekmez. İzoniazid (İNH) başlama endikasyonu varsa bu tedavinin yol açabileceği yan etkilere zemin hazırlayacak hastalıklar sorgulanır. Koruma tedavisinde İNH (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde en az 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9-12 aydır. İndeks olgu, İNH dirençli ise rifampisin 4 ay süre ile (günlük 10 mg/kg, maksimum 600 mg) verilir. Sadece izoniazid ve rifampisin direnci olan erişkinlerle temastlı çocuklarda pirazinamid ve etambutol ile koruma tedavisi yapılır, buna ek olarak etambutol direnci de varsa pirazinamid ve kinolon kombinasyonu ile koruma tedavisi verilir. Bu tedaviler 6-9 ay süreyle verilir. Bu süreçte ilaç yan etkileri için hasta ve ailesi bilgilendirilir. Sağlıklı çocuklarda rutin karaciğer fonksiyon testlerinin kontrol edilmesine gerek yoktur. Koşullar uygunsa koruma tedavisinin de direkt gözlem altında verilmesi uygundur. Kontrollerde tüberküloz hastalığına ve ilaç yan etkilerine ait sorgulama yapılır, eğer tüberküloz hastalığına ait şüphe varsa gerekli ileri araştırma yapılır (77).

II.A.9.c. Enfeksiyon Durumunda Tedavi

Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBİ), *M. tuberculosis*'e karşı devam eden, klinik ve radyolojik olarak hastalığın olmadığı immün yanıt durumudur. LTBİ olan hastaların, tüm yaşamı boyunca tüberküloz hastalığı geliştirme oranı %5-10 'dur. Bu oran bağışık sistemi baskılı bireylerde daha fazladır. LTBİ tedavisi ve koruyucu tedaviler tüberkülozu önleme yaklaşımları için önemlidir. Profilaktik INH kullanımının tüberkülozun reaktif olarak aktif hastalık gelişmesini uzun bir süre önlediği gösterilmiştir (78). LTBİ için önerilen tedavi yaklaşımları 6-9 ay İzoniazid, 4 ay Rifampisin tek başına, 3-4 ay İzoniazid +Rifampisin ve 12 hafta, haftada bir Rifapentin+İzoniazid tedavilerini içermektedir (76).

II.A.9.d. Hastalık Durumunda Tedavi

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından çocuklarda tüberküloz tedavisi için onaylanan kılavuzlarda, doğrudan gözlenen terapi altında kısa süreli çoklu ilaç rejimlerinin kullanımını vurgulamaktadır. Küçük çocuklarda tüberküloz ciddi sekeller ile hızla yayılabildiğinden, tedavinin derhal başlatılması kritik öneme sahiptir. Çocuk tüberküloz vakalarının çoğunda laboratuvarla ile tanı koyulamaz (özellikle beş yaş altı çocuklar arasında). Bu gibi durumlarda klinik ve radyografik bulgular göz önünde bulundurularak ampiri tedavi başlanır ve tedaviye alınan cevap ile varsayımsal bir tanı konulabilir. Kültürler negatifse, indeks vakaların (biliniyorsa veya mevcutsa), duyarlılıkla ilgili laboratuvar sonuçları tedavi kararlarını yönlendirmelidir. Tedavi sırasında ve sonrasında, hiler adenopati gibi radyografik anormallikler devam edebilir; bu nedenle, tedaviyi kesmek için normal bir radyografi gerekli değildir ve başarılı tedavinin sona ermesinin ötesindeki radyografiler klinik bozulma olmadıkça genellikle gerekli değildir. Çocuklarda akciğer tüberkülozunda kombine ilaç tedavisi için değişik programlar önerilmiştir. En sık kullanılan ilaç programı, ilk iki ay izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) kombinasyonunun verilmesi, bundan sonra PZA ve EMB'ın kesilerek tedaviye INH ve RIF ile devam edilmesidir. Tedavinin ilk 2-4 haftasında ilaçların hergün uygulanması önerilir, daha sonra uygulama günlük olarak sürdürülebilir ya da haftada iki gün uygulamasına geçilir. Özellikle ilaçlara uyum

sorunu olabilecek ailelerde doğrudan gözetim tedavisi (DGT) olarak tanımlanan, çocuğun haftada iki kez sağlık kuruluşuna getirilerek ilaçların gözetim altında verilmesi ile başarının arttığı gözlenmiştir. Klinik olarak önemli yan etki görülme durumu %2'den azdır (78). Tüberküloza bağlı servikal adenitte de aynı tedavi şeması uygulanabilir.

Tüberküloz menenjit tedavisinde dört antitüberküloz ilaç bir arada ilk 2 ay, INH ve RIF 7-10 ay daha, toplam 9-12 ay süre ile verilir. Amerikan Pediatri Akademisi tüberküloz menenjit tedavisinde ilk 2 ay INH, RIF, PZA ile birlikte etionamid ya da aminoglikozid enjeksiyonu önermektedir; ancak etambutol ya da etionamid üstünlüğünü ortaya koyan kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Miliyer tüberküloz, kemik ve eklem tüberkülozunda da aynı kombine ilaç programı uygulanır. Tüberküloz menenjit, miliyer tüberküloz, endobronşiyal tüberküloz ve tüberküloz perikarditli hastalarda tedaviye kortikosteroidler de eklenir. Prednizon 1-2 mg/gün dozda 4-6 hafta verilir. Kortikosteroidler ile menenjitli hastada intrakraniyal basınç, vaskülit, inflamasyon olumlu olarak etkilenmekte, mortalite azalmaktadır. Yenidoğanda konjenital tüberküloz şüphesi varsa tüberkülin testi, akciğer grafisi, lomber ponksiyon ve uygun kültürler alınmalı, plasenta histolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmeli ve annede hastalık araştırması yapılmalıdır. Bebeğe tedavi verilmesi kararlaştırılırsa INH, RIF, PZA ve bir aminoglikozit (amikasin) başlanmalıdır. Tüberküloz tedavisi sırasında hasta düzenli olarak kontrole çağrılmalı, ilaca uyum, yan etkiler ve başlangıçtaki yakınmaları açısından sorgulanmalı, iyileşmenin bir göstergesi olarak yaşına uygun kilo ve boy gelişimi takip edilmelidir. Tedavi bitiminde akciğer radyolojik görünümü tamamen normale dönmeyebilir ve başarılı tedaviyle bile hiler lenfadenopati 2-3 yıl devam edebilir. Tedavi süresince karaciğer enzimlerinin rutin ölçümü önerilmemekle birlikte menenjit ve yaygın hastalık durumunda takibi yapılmalıdır. Başka karaciğer hastalığı olan, başka hepatotoksik ilaç kullanan (antikonvülzan ve HIV ilaçları, vb.) hastalar ve gebelere de düzenli biyokimyasal takip yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyonu bozukluğu geliştiğinde başka sebepler (viral hepatit, safra yolu hastalığı, diğer hepatotoksik ilaç alımı) de araştırılmalıdır.

II.A.9.e. İlaç Direnci

Yaklaşık 500.000 kişi, 2015 yılında çok ilaca dirençli tüberküloz (MDR-TB) (en azından izoniazid ve rifampine dirençli *Mycobacterium tuberculosis* olarak tanımlandı) geliştirdi (65). Her yıl 15 yaşından küçük 32.000 çocuğun küresel olarak MDR-TB geliştirmesine rağmen, MDR-TB'li çocuklar için optimal tedavi hakkında çok az şey bilinmektedir (66). Çocuklarda MDR-TB'nin tanısı ve tedavisi zordur. Küçük çocuklarda ve sıklıkla paucibakiller (smear veya kültür negatif) hastalığı olan çocuklarda solunum yolu örneklerinin toplanmasındaki zorluklar nedeniyle bakteriyolojik olarak tanı koymak zor olabilir (67). MDR-TB tedavisi de ilaçlara duyarlı hastalıklara göre çok daha uzun (genellikle 18–20 ay süren) rejimlerde ikinci basamak ilaçların kullanılmasını gerektirir (68). Bu rejimlerin, özellikle çocuklarda, tedavinin uzunluğu, ilaç toksisitesi ve çocuk dostu formülasyonların bulunmamasından dolayı tolere etmesi zordur. Bununla birlikte, yetişkinlerden farklı olarak, çocuklar düşük basil yükü olan sınırlı hastalıktan, daha yüksek basil yükü olan daha ağır yetişkin tipi hastalığa (örn., Kaviter pulmoner tüberküloz) kadar geniş bir tüberküloz hastalık yelpazesine sahiptir (67). Çocuklarda rastlanan direnç çoğu kez primer bir dirençtir, vücuda giren ve enfeksiyona neden olan suş dirençli bir suştur. Bu durumda tüberküloz enfeksiyonunun kaynağı olan kişi daha önce tedavi görmüştür ya da dirençli olduğu bilinen bir kişidir. İlaç direncinin yaygın olduğu toplumlarda yaşama (bazı Afrika ve Güney Amerika ülkeleri, vb.) dirençli suşlarla enfeksiyon riskini artırır. Direnç gelişiminin önemli nedenlerinden birisi de tedavi uyumsuzluğu ve yetersiz tedavi programlarıdır. Bu şekilde oluşan direnç, sekonder tiptendir. İki ay düzenli tedaviden sonra basil pozitifliğinin devam ettiği hastalarda direnç sorunu akla gelmelidir (78).

Bir toplumda INH'ya dirençli suş oranı %4'ten fazla ise akciğer tüberkülozu tedavi programına dördüncü bir ilaç (streptomisin, etambutol ya da etionamid) eklenmelidir. Beş ilacın bir arada verilmesini (INH, RIF, STM, PZA, EMB) önerenler de vardır. INH dirençli tüberkülozda RIF, PZA ve ETM ile 9 aylık tedavi önerilmektedir. INH ve RIF'e dirençli suşlarla olan hastalıkta tedaviye 12-24 ay devam etmek uygundur. Çok ilaca dirençli (multiply drug-resistant; MDR) tüberküloz en az INH ve RIF'e aynı anda dirençli olan basille oluşan enfeksiyondur; diğer antitüberküloz ilaçlarına da direnç bulunabilir. Aşırı geniş ilaç dirençli (extensively drug resistant, XDR) tüberküloz INH, RIF, bir kinolon ve kapreomisin,

kanamisin ve amikasiniden birisine aynı anda dirençli olan basille oluşan enfeksiyondur ve son yılların çok ciddi bir sorunudur. Genellikle gelişmekte olan ülkelerde ve HIV enfekte hastalarda görülmektedir. Dirençli vakalarda kapreomisin, siprofloksasin, kanamisin, sikloserin gibi erişkinlerde önerilen ilaçlar çocuklarda hemen hiç kullanılmamaktadır. Linezolid bir oksazolidinon antibiyotiktir ve gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. *M.tuberculosis*'e karşı belirgin in vitro aktivitesi vardır. Dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadır (78).

II.A.9.f. BCG Aşılması

BCG aşısı (Bacillus-Calmette-Guerin) 1908 yılında Pasteur Enstitüsünde Calmette ve Guerin tarafından Mycobacterium Bovis suşundan pasajlarla virulansı azaltılarak hazırlanmış canlı bir aşıdır. Ülkemizde 1949 yılından beri kullanılmaktadır (69). BCG aşısının uygulama programları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. DSÖ, HIV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde süt çocukluğu döneminde tek doz aşılamaı önermektedir (73). Aşı ülkemizde ilk dozu 2-3.ayda, ikinci dozu ilkokula başlarken olmak üzere 2 doz uygulanmaktadır. BCG aşısı dondurularak kurutulmuş toz halinde bir aşıdır. Enjekte etmeden önce sulandırıcı ile karıştırılır. Bu amaçla çalkalanmamasına dikkat edilmelidir. Sulandırılmış aşı güneş ışığında 5 dakika beklerse bozulur. Hazırlanan aşı en geç 8 saat içinde tüketilmelidir (74). BCG aşısı, genellikle sol deltoid kası bölgesine intradermal olarak uygulanır. Dozu; yenidoğanda 0.05 ml, daha büyüklerde 0.1 ml'dir (Farklı tipteki aşıların dozu, şişenin üstündeki açıklamaya göre ayarlanmalıdır) (74). Aşılamadan 2-6 hafta sonra aşı yerinde yaklaşık 10 mm çapında papül gelişir. Ardından 6-8 hafta içinde papül ülser olur, kabuklanır. Aşılama konakta immun cevaba ve yaklaşık 2-3 ay sonra oluşan skar dokusuna yol açar. BCG aşısı, tüberkülozla enfekte kişilere veya daha önceden BCG ile aşılanmış kişilere uygulandığında hızlı bir reaksiyon oluşur. Bu durumda aşı yerinde 24-48 saatte papül, 5-7 günde püstül meydana gelir ve 2 hafta içinde lezyon kabuklanır. Aşı enjeksiyon yerinde 3 gün içinde >5mm papül oluşumu: Koch fenomeni olarak tanımlanır. Miliyer tüberküloz, tüberküloz menenjit, immun yetmezlikli çocuklarda PPD negatifken; BCG aşısına pozitif reaksiyon vardır (70). Canlı aşılar, BCG

aşısıyla aynı anda uygulanabilir ancak bu yapılamıyorsa; arada bir ay süre bırakılması önerilmektedir (Aynı yoldan uygulanan aşılar için geçerlidir) (73,74). Aşılama sonrası 10 gün-3 ay arasında tüberkülin testi yanıtı gelişir. BCG aşısı ile tekrar aşılama yapılmasının tüberkülin test boyutlarını artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur (71). İldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 3.ayda yapılan BCG aşısının doğumda yapılana göre daha fazla tüberkülin cevabı ve daha az komplikasyona yol açtığı gösterilmiştir. Sağlık Bakanlığı da benzer şekilde düşünerek önceleri doğumda yapılan BCG aşısını, 2.aya kaydirmiştir (72). HIV enfeksiyonu, immunsuprese ilaç tedavisi gibi bağışıklık yetmezliği olanlara, lenfoma, lösemi, Hodgkin gibi malign hastalığı olanlara, tüberkülin proteine hipersensitivitesi bulunanlara ve septik deri lezyonu olanlara BCG yapılması kontrendikedir (75). BCG aşısı dünyada 170 kadar ülkede uygulanıyor olmasına karşın, aşının etkinliği konusunda çok farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır. Çok sayıda çalışmayı kapsayan bir meta-analizde BCG aşısının tüberkülozdan ölüme karşı %71, disemine hastalığa karşı %78, menenjitte karşı ise %64 koruyucu olduğu saptanmıştır. Akciğer hastalığından koruyuculuğun ise %50 civarında olduğu bildirilmektedir. BCG aşısı nadiren yan etkilere yol açar. Lokal yan etkilere (eritem, ülserasyon ...) ve osteomyelite neden olabilir. En sık görülen yan etkisi; lenf nodlarında büyüme ve/veya süpürasyondur (73,74). Sağlıklı kişilerin %1'inde koltuk altında ceviz büyüklüğünde oluşan lenfadenopati saptanabilir. Bu durum iğnenin steril olmaması, aşının fazla dozda verilmesi veya deri altına yapılması sonucu oluşabilmektedir. Çoğunlukla tedavi gerektirmez, kendiliğinden düzelir (74). BCG ile aşılananlarda aşı yapıldıktan birkaç yıl sonra, uzun kemiklerin epifizini etkileyen osteit şeklinde nadir bir komplikasyon görülebilir (Milyonda 2 vaka kadar). Aşının en ciddi komplikasyonu; disemine BCG hastalığıdır. Nadir görülen bir durumdur ve yalnızca immun yetmezliği olanlarda rastlanmıştır. Osteit ve BCG'ye bağlı disemine hastalığın tedavisinde tüm BCG suşları PZA'ya dirençli olduğundan PZA kullanılmamalıdır (69).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Arastirmamiza Bakirköy Dr. Sadi Konuk Egitim ve Arastirma Hastanesi'nde Eylül 2013 ile Mart 2018 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastaliklari Biriminde, klinik özellikler ve radyoloji bulguları ile tüberküloz hastalığı olarak değerlendirilen, ayrıca –yapılabildiyse– özgün mikrobiyolojik incelemeyle tüberküloz tanısı desteklenen 0-18 yaş hastalar ve yine aynı tarihlerde çocuk enfeksiyon birimine, tüberküloz enfeksiyon nedeniyle başvuran ve herhangi bir ek hastalık göstermeyen, 0-18 yaş sağlıklı kişiler dahil edildi. Çalışmaya katılanlar 149 kız, 178 erkek toplam 327 olgu ile yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyetleri, tanı tarihi, PPD sonucu, tutulum yeri, ko-morbidite durumu, kültür pozitifliği, lökosit, trombosit, OTH, CRP ve sedimentasyon sonuçları, hasta dosyaları ve laboratuvar sonuçlarından retrospektif elde edildi.

Hastalar, Tüberküloz hastalığı olanlar ve Tüberküloz enfeksiyonu olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak incelemeye alınmıştır.

Grup 1: Aktif tüberküloz hastalığı: Tüberküloz şüphesi ve bulgularıyla hastanemize başvurarak tüberküloz hastalığı tanısı alarak tedavi baslanan grup (N:156)

Grup 2: Latent tüberküloz: Asemptomatik, TCT pozitif saptanan grup (N:171)

(Olgu Tanımı) Akciğer ve akciğer dışı TB

Akciğer tüberkülozu: Akciğer parankimini ya da trakea bronş ağacını tutan tüberküloz için kullanılır. Akciğer parankiminde tutulum yoksa, plevral efüzyonu ya da toraks tüberkülozu için kullanılır. Akciğer parankiminde tutulum yoksa, plevra efüzyonu ya da toraks içinde (hilusta, mediastende) lenf bezi büyümesi ile olan tüberküloz, akciğer dışı tüberküloz kabul edilir.

Akciğer dışı tüberküloz (AD-TB): Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterebilen ya da tüberkülozda uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar bu gruba girmektedir.

Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz: Akciğer tüberkülozu ve AD-TB birlikte ise bu grup hastalarda her iki tutulumun da olduğu belirtilir; akciğer dışı tutulan organ(lar) da belirtilir.

(Not: Miliyer tüberküloz, akciğer ve AC TB olarak kabul edilir, kayıтта ayrıca 'miliyer tüberküloz' olarak belirtilir. Larinks tüberkülozu, akciğer tutulumu yoksa

akciğer dışı tüberküloz kabul edilir. Plevra tüberkülozu, AD-TB olarak kaydedilir, AD-TB bölümüne 'plevra TB' eklenir. Mediastende, hilusta lenf bezi tüberkülozu olması, AD-TB olarak belirtilir.)

III.A. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

III.A.1. Tüberküloz hastalığı Grubuna Dahil Edilme Kriterleri

- ☐ 0 ay-18 yaş arasında olan,
- ☐ Hastanemize aşağıdaki bulgular ile başvurarak tüberküloz şüphesiyle tetkik edilen hastalar.

Bulgular

- ☐ 15 günden uzun süren ateş
- ☐ 15 günden uzun süren öksürük
- ☐ Açıklanamayan kilo kaybı ve malnutrisyon
- ☐ Gece terlemesi
- ☐ Lenfadenopati
- ☐ Tüberküloz orijinli olduğu düşünülen menenjit (beyin omurilik sıvısında lenfositöz/yüksek protein düzeyi/düşük glikoz/adi kültürde üreme olmaması / Tüberküloz kültüründe üreme)
- ☐ Eksudatif vasıfda lenfositlerden zengin plevral efüzyon
- ☐ Tüberkülozu destekleyen radyolojik bulgular(nonspesifik antibiyotik tedavisiyle düzelmeyen infiltrasyon, hiler lenfadenopati, infiltrasyon ve lenfadenit birlikteliği, kollaps-konsolidasyon, kavite, ateletazi ya da plevral sıvı)
- ☐ Aktif tüberkülozlu hasta ile yakın temas öyküsü olup,

Aktif Tüberküloz Grubuna Dahil Edilme Kriterleri

- ☐ Açlık mide suyunda ARB görülen ve/veya Löweinstein-Jensen besiyerinde *M. tuberculosis* üretilen hastalar,
- ☐ Kültür ve ARB negatif olan, ancak Tüberküloz düşündürülen klinik bulgular (iki haftadan uzun süren öksürük, ateş, kilo kaybı, iştahsızlık),
- ☐ Tüberküloz menenjit bulguları (Beyin omurilik sıvısında lenfositöz/yüksek protein düzeyi / düşük glikoz/adi kültürde üreme olmaması/ kültüründe üreme),
- ☐ TCT pozitifliği

- ☐ Tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü
- ☐ Tüberküloz düşündüren radyolojik bulgular

III.A.2.Latent Tüberküloz Grubuna Dahil Edilme Kriterleri

PPD pozitif, asemptomatik olan hastalar bu gruba dahil edilmiş ve altı aylık izoniazid tedavisi kullanmıştır.

III.A.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- ☐ Daha önce TCT 'ye karşı alerjen durum gelisme
- ☐ Daha önce aktif tüberküloz geçirmiş olmak
- ☐ Tüberküloz hastalığı tanısı aldığında, mevcut kronik hastalığı ile ilişkili aktif enfeksiyonunun olması
- ☐ Yaş aralığı dışında olanlar

III.B. Biyokimyasal Analiz

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında OTH değerleri EDTA içeren hemogram tüpüne alınan kan örneği, Sysmex XN-1000/3000 analizörüyle çalışılmaktadır. Olguların tam kan sayımı örnekleri de aynı cihaz ve yöntemle çalışılmıştır. OTH normal alt ve üst değerleri olarak 7,4- 10,4 (8,9±1,5) µm³ ya da femtolitre (fL) kabul edildi.

III.C. İstatistiksel İnceleme Yöntemleri

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışma Eylül 2013 ile Mart 2018 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Biriminde %45,6'sı (n=149) kız, %54,4'ü (n=178) erkek toplam 327 çocuk ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 0 ile 17 arasında değişmekte olup, ortalama $7,41 \pm 4,61$ yaş olarak saptanmıştır.

Tablo 11: Demografik özelliklerin dağılımı.

Yaş	
Min-Maks (Medyan)	0-17 (7)
0-1 yaş	34 (10,4)
2-5 yaş	91 (27,8)
6-17 yaş	202 (61,8)
Cinsiyet	
Kız	149 (45,6)
Erkek	178 (54,4)

Çalışmaya katılan olguların %10,4'ünün (n=34) 0-1 yaş arasında, %27,8'inin (n=91) 2-5 yaş arasında ve %61,8'inin (n=202) 6-17 yaş arasında olduğu gözlenmiştir.

Tablo 12: Hastalara ilişkin özelliklerin dağılımı.

Tanı	TB ¹	156 (47,7)
	LBTİ ²	171 (52,3)
PPD (mm) (n=316)	Min-Maks (Medyan)	0-32 (16)
	Ort±Ss	14,90±6,57
	Akciğer TB	63 (40,3)
	AC Dışı TB	70 (44,8)
	Akciğer + AC dışı TB	23 (14,7)
Komorbidite	Yok	223 (69,3)
	Var	99 (30,7)
	Astım	42 (13,0)
	Bronşiektazi	2 (0,6)
	Obezite	3 (0,9)
	Serebral Palsi	6 (1,9)
	Diğer	46 (14,3)
Mikrobiyoloji ³	Üreme (-)	79 (91,9)
	Üreme (+)	7(8,1)

¹ TB, tüberküloz; ² LBTİ, latent tüberküloz enfeksiyonu; ³ tüberküloz hastalarında

Çalışmaya katılan olguların %47,7'sine (n=156) tüberküloz ve %52,3'üne (n=171) LTBI tanısı konduğu gözlenmiştir. Olguların PPD ölçümleri 0 ile 32 mm arasında değişmekte olup, ortalama $14,90 \pm 6,57$ mm olarak saptanmıştır. Olguların %40,3'ünde (n=63) Akciğeri tüberkülozu, %44,8'sinin (n=70) AC dışı tüberküloz, %14,7'sinde (n=23) Akciğer ve AC dışı tüberküloz tutulumu olduğu gözlenmiştir. Olguların %30,7'sinde (n=99) komorbidite olduğu gözlenmiştir. Tüberküloz ve LTBI'a en çok eşlik eden %13 ile (n=42) astım olduğu gözlenmiştir. Akciğer tüberkülozu olgularının %8,1'inde (n=7) mikrobiyoloji sonuçlarının pozitif olduğu gözlenmiştir.

Tablo 13: Laboratuvar ölçümlerinin dağılımı.

Lökosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	3,6-26,4 (8,30)
	<i>Ort±Ss</i>	8,91±3,27
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	29,6-904 (320)
	<i>Ort±Ss</i>	331,99±108,29
OTH (fL)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,3-15,3 (7,8)
	<i>Ort±Ss</i>	8,02±1,82
ESH (1 Saat)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0-88 (12)
	<i>Ort±Ss</i>	17,79±16,91
CRP (mg/dL)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0-49,6 (0,14)
	<i>Ort±Ss</i>	1,12±4,25

Çalışmaya katılan olguların lökosit ölçümleri 3,6 ile 26,4 arasında değişmekte olup, ortalama $8,91 \pm 3,27$ olarak, trombosit ölçümleri 29,6 ile 904 arasında değişmekte olup, ortalama $331,99 \pm 108,29$ olarak, OTH ölçümleri 0,3 ile 15,3 arasında değişmekte olup, ortalama $8,02 \pm 1,82$ olarak, ESH ölçümleri 0 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalama $17,79 \pm 16,91$ olarak ve CRP ölçümleri 0 ile 49,6 arasında değişmekte olup, ortalama $1,12 \pm 4,25$ olarak saptanmıştır.

Tablo 14: Demografik özelliklere göre tüberküloz ve LTBI hastaların değerlendirilmesi.

Tanı	Test Değeri
------	-------------

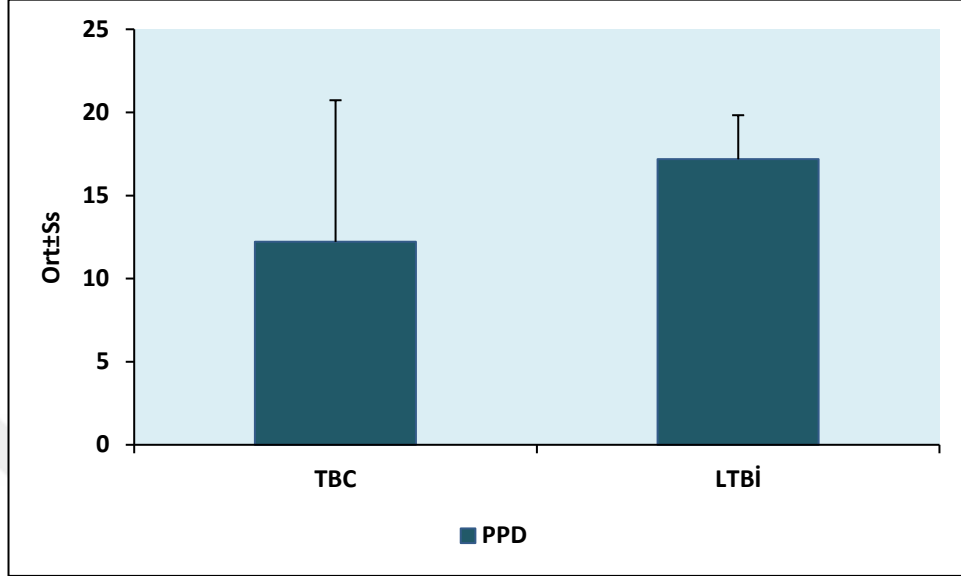
		TÜBERKÜLOZ (n=156)	LTBİ (n=171)	P
Yaş	0-4 Yaş	53 (44,0)	72 (42,1)	
	5-17 Yaş	103 (66,0)	99 (57,9)	
Cinsiyet	Kadın	69 (46,3)	80 (53,7)	χ^2 :0,214
	Erkek	87 (48,9)	91 (51,1)	
^a Mann Whitney U Test		^b Pearson Chi-Square Test		

Tanılara göre olguların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Cinsiyetlere göre olgulara konan tanıların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15: Tanılara göre PPD, Lökosit, Trombosit, OTH, ESH ve CRP ölçümlerinin değerlendirilmesi.

		Tanı				Test Değeri
		n	TÜBERKÜLOZ	n	LTBİ	P
PPD	Min-Maks (Medyan)	145	0-32 (15)	171	10-30 (17)	Z:-4,510
	Ort±Ss		12,21±8,52		17,18±2,65	^a 0,001**
Lökosit	Min-Maks (Medyan)	155	3,84-26,4 (8,24)	171	3,6-17,4 (8,3)	t:1,693
	Ort±Ss		9,23±3,98		8,61±2,42	^c 0,092
Trombosit	Min-Maks (Medyan)	155	29,6-904 (326)	171	49,6-727 (317)	t:0,421
	Ort±Ss		334,65±117,61		329,59±99,38	^c 0,674
OTH	Min-Maks (Medyan)	153	0,3-14 (7,9)	170	4,7-15,3 (7,77)	t:0,718
	Ort±Ss		8,10±1,99		7,95±1,65	^c 0,473
ESH	Min-Maks (Medyan)	102	0-88 (16)	124	1-67 (10)	Z:-3,434
	Ort±Ss		23,47±21,30		13,11±10,10	^a 0,001**
CRP	Min-Maks (Medyan)	149	0-49,6 (0,3)	161	0-5,11 (0,07)	Z:-5,683
	Ort±Ss		2,02±5,98		0,29±0,62	^a 0,001**
^a Mann Whitney U Test		^c Student-t Test		^{**} p<0,01		

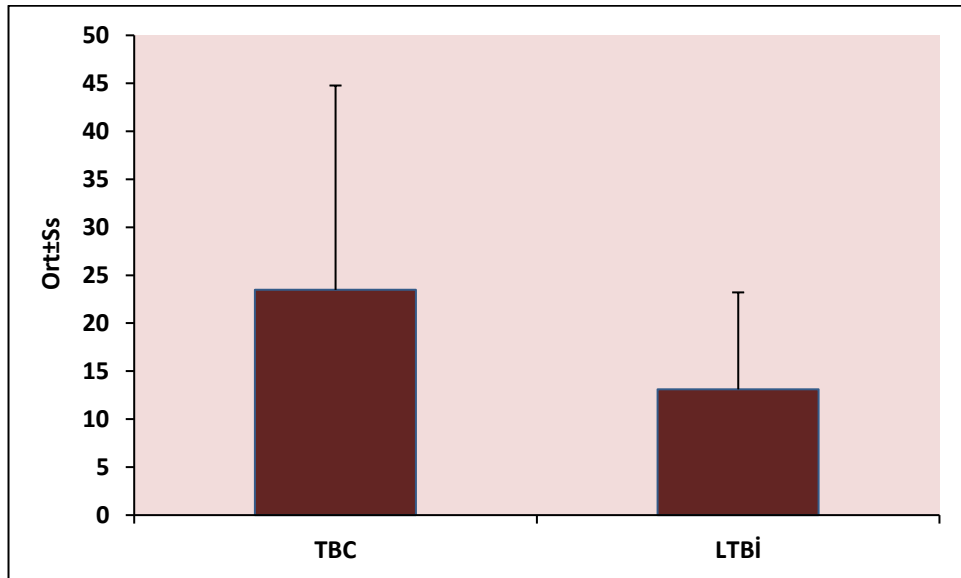
Tüberküloz tanısı konan olguların PPD değeri, LTBI tanısı konan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 3: Tüberküloz ve LTBI olanlar arasında PPD dağılımı.

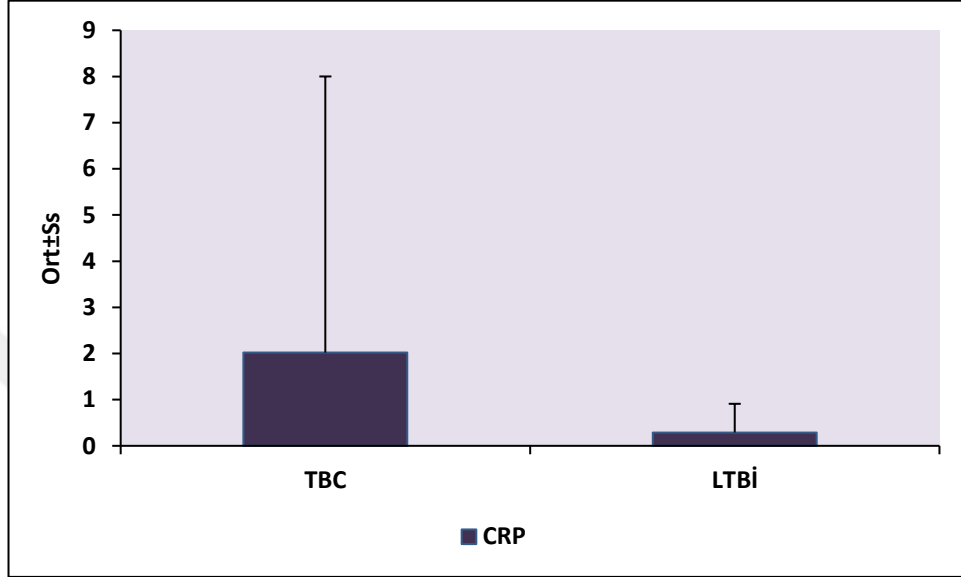
Tanılara göre olguların lökosit, trombosit ve OTH ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tüberküloz tanısı konan olguların ESH değeri, LTBI tanısı konan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 4: Tüberküloz ve LTBI olanlar arasında sedimantasyon karşılaştırılması.

Tüberküloz tanısı konan olguların CRP değeri, LTBI tanısı konan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 5: Tüberküloz ve LTBI olanlar arasında CRP karşılaştırılması.

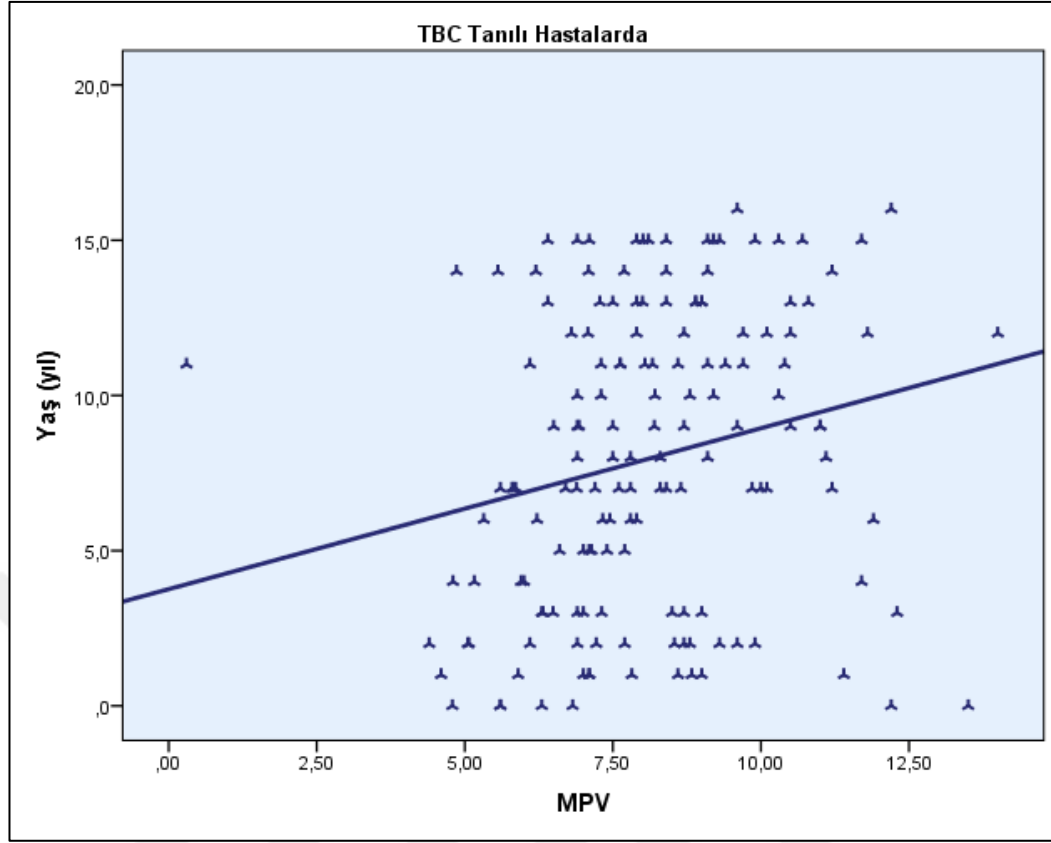
Tablo 16: Tüberküloz grubunda OTH ile yaş ve CRP ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

TÜBERKÜLOZ	OTH	
	r	P
Yaş	0,271	0,001**
CRP	-0,082	0,321

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı

**** $p<0,01$**

Olguların yaş dağılımı ile OTH ölçümleri arasında pozitif yönlü (yaş arttıkça OTH değeri artan) 0,271 düzeyindeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,271$; $p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 6: Tüberküloz tanılı olgularda yaş ile OTH arasındaki ilişkinin dağılımı.

Olguların CRP ölçümleri ile OTH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17: Tüberküloz grubunda komorbiditeye göre yaşların değerlendirilmesi.

TÜBERKÜLOZ Grubu		Komorbidite		Test Değeri p
		Yok (n=99)	Var (n=53)	
Yaş (yıl)	Min-Maks (Medyan)	0-16 (8)	0-16 (7)	Z:-0,366
	Ort±Ss	7,93±4,96	7,66±4,77	^a 0,714
0-4 Yaş		41 (35,3)	18 (34,0)	
5-17 Yaş		64 (64,6)	35 (66,0)	

^aMann Whitney U Test

Komorbidite varlığına göre olguların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18: Tüberküloz grubunda yaşlara göre komorbidite dağılımının değerlendirilmesi.

TÜBERKÜLOZ Grubu		Yaş			Test Değeri
		0-1 Yaş	2-5 Yaş	6-17 Yaş	p
Komorbidite	Yok	12 (63,2)	23 (67,6)	64 (64,6)	$\chi^2:6,873$
	Astım	1 (5,3)	1 (2,9)	12 (12,1)	^d 0,700
	Bronşiektazi	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	
	Obezite	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,0)	
	Serebral Palsi	1 (5,3)	2 (5,9)	3 (3,0)	
	Diğer	5 (26,3)	8 (23,5)	15 (15,2)	

^dFisher Freeman Halton Test

Yaşlara göre olgularda komorbidite görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 19: Tüberküloz grubunda yaşlara göre tutulum yerlerinin değerlendirilmesi.

Tüberküloz Grubu		Test Değeri		
		0-4 Yaş	5-17 Yaş	p
Akciğer	Yok	21 (39,6)	55 (53,4)	$\chi^2:3,369$
Tutulumu	Var	32 (60,4)	48 (46,6)	^b 0,186
İntratorasik	Yok	44 (83)	62 (60,2)	$\chi^2:10,238$
Lenfadenit	Var	9 (17)	41 (39,8)	^b 0,006**
Plörezi	Yok	52 (98)	91 (88,3)	$\chi^2:3,597$
	Var	1 (2)	12 (11,7)	^d 0,145
Servikal	Yok	49 (92,4)	95 (92,2)	$\chi^2:0,581$
Tutulum	Var	2 (7,6)	8 (7,8)	^d 0,805
Menenjit	Yok	51 (96,2)	98 (95,1)	$\chi^2:0,426$
	Var	1 (3,8)	5 (4,9)	^d 1,000
Diğer	Yok	40 (75,4)	94 (91,3)	$\chi^2:9,653$
	Var	13 (24,6)	9 (8,7)	^d 0,008**

^bPearson Chi-Square Test

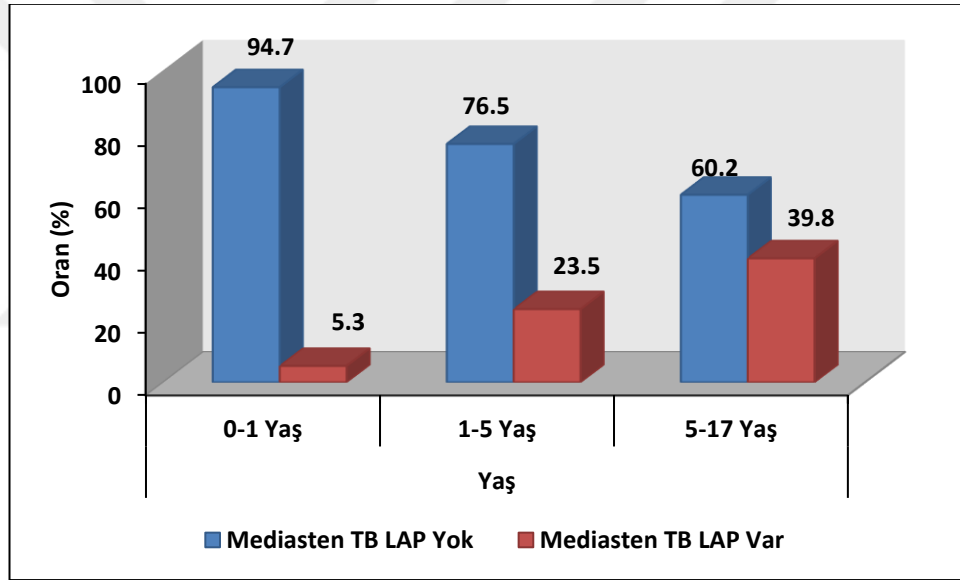
^dFisher Freeman Halton Test

**** $p<0,01$**

Yaş gruplarına göre olguların tutulum sayılarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yaş gruplarına göre olgularda akciğer tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yaş gruplarına göre olgularda intratorasik tüberküloz lenfadenit tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$). Yaşları 0-4 arasında olan olgularda mediasten tüberküloz lenfadenit görülme oranı, yaşları 5-17 arasında olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,012$; $p<0,05$).



Şekil 7: Tüberküloz hastalarında yaşlara göre mediastinal tüberküloz lenfadenit dağılımı.

Yaş gruplarına göre olgularda plörezi tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yaş gruplarına göre olgularda servikal tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yaş gruplarına göre olgularda menenjit görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yaş gruplarına göre olgularda diğer bölgelerde tutulum görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$; $p<0,01$). Yaşları 0-4 arasında olan olgularda tutulumun diğer bölgelerde görülme oranı, yaşları 5-17 arasında olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,012$; $p<0,05$).

V. TARTISMA

Tüberküloz 21. yüzyılda tedavi edilebilir ve korunabilir bir hastalık olmasına rağmen, dünya genelinde yeniden önemli bir toplum sağlığı sorunu hâline gelmiştir (81). Tüberküloz, erken saptanıp tedavi edilmediği takdirde mortalitesi yüksek, küresel epidemik bir hastalıktır. Sağlıklı bireylerin korunması, hasta bireylerin ise saptanması, uygun tanı, tedavi ve takiplerinin yapılması amacıyla (DSÖ) öncülüğünde uluslararası ve buna paralel olarak ulusal bazda tüberküloz kontrol stratejileri (Stop TB, tüberkülozu durdurma stratejisi) geliştirilmiştir (82). DSÖ, uluslararası toplumların ortak çabaları ile tüberkülozu 2050 yılında eradike etmeyi hedeflemektedir (83).

Çalışmamızın verileri incelediğinde tüberküloz tanılı olguların cinsiyetlere göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Türkiye Verem Savaş 2018 Raporuna göre de 2016 yılında 0-14 yaş arası tüberküloz hastalarının kız, erkek oranı birbirine eşit iken çalışmamızda kız:erkek oranı 1:1,2 saptanmıştır (84). Türkiye 2016 yılı verilerinde, 0-4 yaş arası olgu %33,1; 5-14 yaş arası olgu %63,5 olarak tespit edilmiştir ve çalışmamız verileri ile oldukça benzer olduğu görülmüştür (84). Hastalarımızın tutulum yeri dağılımında %44,8 ile akciğer dışı tüberküloz daha sık görülmekte iken, Türkiye verilerinde 0-14 yaş arasında %53 ile akciğer tüberkülozu daha sık görüldüğü ortaya konmuştur (84). Yaş gruplarına göre olgularda akciğer, plörezi, servikal, menenjit tutulum görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akciğer dışı tüberküloz olgularının yaşa göre dağılımlarında ise 2016 yılı Türkiye verileri ile çalışmamız arasında fark olmadığı görülmüştür (84).

Tüberküloz tanısında, balgam yaymada ARB pozitifliği ve/veya *Mycobacterium tuberculosis*'in kültürlerde izolasyonu “altın standart” olarak kabul

edilmektedir (85). Ancak çocuklarda az sayıda basil ile meydana gelen hastalığın doğası nedeniyle, bakteriyolojik tanı çok yardımcı bir metot değildir (85,86). Tanı, temas öyküsü yanında klinik, radyolojik bulgulara ve TCT pozitifliğine dayalı olarak konmaktadır (86). Çalışmamızda 86 akciğer tüberkülozu olgusunun 7'sinde (%8,1) bakteriyolojik olarak tanı koyulabildi. Türkiye verilerinde ise 0-14 yaş arası akciğer tüberkülozu olgularının, %13'üne bakteriyolojik olarak tanı koyulmuştur (84). Bu farkın nedeni hastalarımızın çoğunluğunu akciğer dışı tüberkülozdan oluşması ve akciğer dışı tüberküloz tanısının mikrobiyolojik yöntemlerle daha zor konulmasıdır.

Hasta serimizde yaşları 0-4 arasında olan olgularda intratorasik lenfadenit görülme oranı, yaşları 5-17 arasında olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,012$; $p<0,05$). Çocuklarda intratorasik lenf nodları tutulumu, konsolidasyondan daha sık olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda AC dışı tüberküloz olguları içinde en sık, %32,1 ile intratorasik (mediastinal) tüberküloz lenfadenit olduğu görülmüş iken Reis ve ark. çalışmalarında mediastinal lenf nodu tüberkülozu %80,3 olarak saptamışlardır (87, 88). Bunun nedeni tüberküloz olgu tanımlamalarında mediastinal lenf nodu tüberkülozunun akciğer dışı yerine akciğer tüberkülozu içinde sayılması olabilir. Diğer yandan Kamer ve ark., derlemesinde en yaygın akciğer dışı tutulum 12 (%15,8) vaka ile periferik lenf nodu tüberkülozu olarak saptanmıştır (89).

Çalışmamızda yaşlara göre olgularda komorbidite görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların %30,7'sinde ($n=99$) komorbidite olduğu, tüberküloz ve LTBi'ye en çok eşlik eden %13 ile ($n=42$) astım olduğu gözlenmiştir, bunun nedeni astım belirti ve bulgularının akciğer tüberkülozu ile örtüşmesinden ve astımın ayırıcı tanısında tüberkülozun yer almasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda tüberküloz tanısı konan olguların %48,7'sinde ($n:76$) TCT pozitif bulunurken %44,2'sinde ($n:69$) negatif sonuçlanmış, %7'sine ($n:11$) ise TCT yapılamamıştır. Bu verilerin de işaret ettiği gibi TCT'nin, tüberküloz hastalığının tanısını koymakta tek başına zayıf bir tetkik olduğunu bir kez daha gösterilmiştir. TCT pozitifliği, Göçmen ve ark.'nın serisinde %66, Ekim ve ark.'nın serisinde %93,7 oranlarında bildirilmiştir (91, 92). V. Şen ve ark.'nın serisinde %75,3'ünde de TCT pozitifliği elde edilmiştir (90). Tek başına pozitif TCT; *M. tuberculosis* ile

enfeksiyon olduğunu gösterirken, hastalığın varlığını veya genişliğini göstermez (93). Buna karşın diğer parametrelerle yorumlandığında tüberküloz tanısı için hala tanıyı destekleyici bir yere sahiptir.

OTH her ne kadar hematolojik bir parametre olarak bilinse de günümüzde birçok kronik inflamasyonda rolü, tanı ve tedavideki yeri henüz aydınlatılamamıştır (95, 96). Trombositlerle ilgili birçok araştırma, inflamatuvar koşullarda trombositoz gibi trombosit sayısının değişmesine veya hemostazdaki rolüne odaklanmıştır (98). Bugüne kadar trombositlerin hemostazdaki işlevleri aydınlatılmış olsa da konakçı inflamatuvar ve immün yanıtlarda trombositlerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır (97). Trombositler bir inflamasyon durumunda, bir immunmodülatör sitokin, kemokin ve diğer inflamasyon mediatörlerinin hızla dolaşıma katılmasını sağlayan nöbetçi gibi davranırlar. Bir patojenin saptanması üzerine, trombositler hızlı bir şekilde aktive olur ve ardından inflamatuvar yanıtı tetiklerler. Trombositler, nötrofillerin (fagositoz, oksidatif patlama), endotel (adezyon molekülü ve kemokin ekspresyonu) ve lenfositlerin aktivitesini doğrudan düzenleme yeteneğine de sahiptir. Çok çeşitli yapışma molekülleri ve önceden oluşturulmuş kemokinler nedeniyle, trombositler lökositlere yapışabilir ve doku hasarı veya enfeksiyon bölgelerine alımlarını kolaylaştırabilir. Son olarak, ortaya çıkan veriler, trombositlerin ayrıca enfekte olmuş hücreleri doğrudan öldürerek konakçı immün yanıtına da katıldığını göstermektedir (98).

Son zamanlarda, birçok çalışma OTH'nin romatoid artrit (RA), ülseratif kolit (UC) ve psöriyazis gibi bazı kronik inflamatuvar hastalıklarda ve üriner sistem enfeksiyonu, akut bronşiolit gibi enfeksiyon hastalıklarının tanısında bir inflamasyon belirteci olarak önemi vurgulanmıştır (100-102). Lee ve ark.'nın çalışmasında, tüberküloz hasta grubunda OTH ile CRP arasında doğrudan bir ilişki bulunmuş; hatta CRP'nin genellikle akut faz belirteci ve inflamatuvar bir belirteç olarak kullanıldığından, OTH'nin de tüberkülozdaki hastalık aktivite değerlendirmesinde inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceğini önerisinde bulunulmuştur (94). Trombositler, enfeksiyonun yayılmasını önlemek için tüberküloz boşlukları çevresinde çoklu mikro trombozların yapımında patofizyolojik bir rol oynar ve artan OTH, trombositler tüketildiği için, olgun olanlardan daha genç olan trombositlerin, kemik iliğinden periferik kan dolaşımına bırakılmasıyla açıklanabilir (99).

Son zamanlarda, çeşitli inflamatuvar koşulların trombosit boyutunu ve aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (100,103-105). OTH çeşitli enfeksiyöz hastalıklarda inflamatuvar bir belirteç olarak, sadece rotavirüs gastroenteritinde bir negatif belirteç olarak değil, aynı zamanda hepatit B, akut apandisit ve sepsis ile pozitif bir belirteç olarak incelenmiştir (108-111). Lee, IR ve ark. OTH'nin İYE'de negatif inflamatuvar bir belirteç olabileceğini, ancak tanısında OTH'nin öngörücü değerinin CRP'den üstün olmadığını göstermiştir (101).

Çalışmamızda, tüberküloz hastaları ile LTBI olanlar arasında lökosit, trombosit ve OTH ölçümlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, erişkin aktif tüberküloz hastalarının tam kan sayımı sırasında otomatik olarak ölçülen OTH değerini, sağlıklı kontrollerden daha düşük saptanmış, bununla birlikte, akciğer tüberkülozu hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki farkın sınırlı, hastaların ve sağlıklı kontrollerin CRP düzeyleri veya ESH'leri arasındaki farktan daha az saptanmıştır. OTH'nin trombositoz, akut faz belirteçleri veya hastalığın radyolojik boyutu ile ilişkisi saptanmamıştır (12). Zareifar ve ark. OTH ile serum CRP düzeyi arasında negatif ilişki olduğunu göstermiştir (107). Tozkoparan ve ark. OTH'nin aktif tüberküloz hastalarında tüberküloz olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (105), Baynes ve ark. aktif tüberküloz hastalarında OTH'nin düşük olduğu bulmuş (106) Şahin ve ark. tüberküloz hasta grubu ile tüberküloz dışı denekler arasında OTH değerlerinde istatistiksel bir fark olmadığını bildirmiştir (104). Görülmektedir ki tüberküloz ile OTH arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak adına çok sayıda çeşitli ve sonuçları açısından çelişkili çalışmalar vardır.

Tüberküloz tanısı konan olguların ESH değeri, LTBI tanısı konan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Bu durum latent tüberküloz enfeksiyonunun, hastalık olmadığını destekleyen bir bulgu olmuştur. Öte yandan, tüberküloz olgularının CRP ölçümleri ile OTH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu çalışmada latent tüberküloz ve tüberküloz hastalığının ayırımında, OTH'nin yararlı olduğunu gösteren anlamlı bir veri elde edilmemiştir. Ancak tüberküloz olgularının kendi içinde yaş dağılımı ile OTH ölçümleri arasında pozitif yönlü (yaş arttıkça OTH değeri artan) bir ilişki bulunmuştur ($r=0,271$; $p=0,001$;

$p<0,01$). Yaşıa göre standardize edilmiş OTH değerlerinin olmayışı ve çocuklarda artan yaş ile birlikte OTH değerlerinde değişim olduğuna dair bir literatür bilgisi olmadığından bu verinin klinik yorumu yapılamamıştır. Çocuklarda yaşıa bağlı eritrosit hacmindeki ve lökosit dağılımlarındaki farklılıklar gibi, yaşıa birlikte trombosit hacmindeki değişiklikleri ortaya koyan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; birer akut faz belirteci olan CRP ve ESH tüberküloz hastalarında, LTBI'ye göre daha yüksek ölçüm değerinde bulunarak hastalık tanısına yönlendirici olmuştur. Ancak OTH bu iki grup arasında bu ayrımı yapmamıza olanak sunmamaktadır. Diğer bir deyişle OTH, tüberküloz hastalığında diğer inflamasyon durumlarındaki kadar değişime uğramamaktadır. Tüberküloz hastalarında yaşıa birlikte OTH daha yüksek ölçölmektedir.

VI. SONUÇLAR

1. C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri tüberküloz hastalarında, latent tüberküloz enfeksiyonlu olgulara göre daha yüksek değerlerde bulunarak hastalık tanısında yönlendirici olmaktadır.
2. OTH, tüberküloz hastalığında diğer inflamasyon durumlarındaki kadar değişime uğramamaktadır.
3. OTH, tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu arasında ayırım yapılmasında yardımcı değildir.
4. Tüberküloz hastalığına sahip olguların yaş dağılımı ile ortalama trombosit hacmi (OTH) ölçömleri arasında pozitif yönlü (yaş arttıkça OTH değeri artan) ilişki mevcuttur.

VII. KAYNAKLAR

1. Thomas Dormandy. A History of Tuberculosis. The White DeathThe Hambledon Press 1999 London.
2. Daniel im. TM Captain of the Death.The story of tuberculosis. Univesity of Rochester.Press Rochester, New York 1997.
3. Dubos R, and J. The White plaque. Tuberculosis, man and Society. London 1. 1953.
4. Hagard A. The doctor in History.Dorset Press.New York 1989. Sayfa332-35.
5. Nikiforuk A. Mahşerin Dördüncü Atlısı. İletişim Yayınları. İstanbul 2001
6. Sokulo A. BCG: Who were Calmette and Guerin. Thorax 1982;38: 806-812.
7. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. J Clin Invest. 2005;115(12):3339–3347.doi:10.1172/JCI26674. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
8. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 1996;7:157–161. doi: 10.1097/00001721-199603000-00011. [PubMed][Cross Ref]
9. Sandhaus LM, Meyer P. How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians? Am J Clin Pathol. 2002;118:787–793. doi: 10.1309/CQGG-HY0U-LRKL-GLMP. [PubMed] [Cross Ref]
10. http://www.verem.org.tr/pdf/cocukluk_a_t.pdf, Çocukluk Çağı Akciğer Tüberkülozunda Tanı Dr Uğur Özçelik Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara
11. TC.Sağlık Bakanlığı ,Türkiye’de Verem Savaşı 2017 Raporu
12. Günlüoğlu G, Yazar EE, Veske NS, Seyhan EC, Altın S.[Aktif akciğer tüberkülozunda inflamasyon belirtici olarak ortalama trombosit hacmi](#) . 2014 28 Şubat; 9 (1): 11 doi: 10.1186 / 2049-6958-9-11.
PMID: 24581084
13. Kanun K, Weiden M, Harkin T, Tchou-Wong K, Chi C, Rom WN. Pulmoner tüberkülozda yer alan bölgelerden boşaltılan bronkoalveoler hücreler tarafından interlökin-1 beta, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa salımının artması. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153 (2): 799-804. doi: 10.1164 / ajcmcm.153.2.8564135. [PubMed] [CrossRef]
14. Sürü CM, Sayfa CP. Sağlık ve hastalıkta pulmoner immün hücreler: trombositler. Eur Respir J. 1994; 7: 1145-1160. 2. [PubMed]
15. Morley J, Sanjar S, Sayfa CP. Astımda trombosit. Lancet. 1984; 2: 1142–1144. [PubMed]

16. Starke JR, Transmission of Mycobacterium tuberculosis to and from children and adolescents, Semin Pediatr Infect Dis 2001; 12:115-123; Wallgren A, On contagiousness of Childhood Tuberculosis, Acta Pediatr 1937; 22: 229-234
17. Krugman'ın Çocuklarda Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı 2006 ;731-733
18. Global Tuberculosis Report 2018 ISBN 978-92-4-156564-6 © World Health Organization 2018
19. Oğuz A. V. Tüberküloz basilinin bulaş yolları ve konaktaki seyri. 21. yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun. 2003: 48-58.
20. Köse M. Çocukluk çağı akciğer tüberkülozu. Clinic Pediatri Dergisi 2008. Cilt:3 Sayı:6
21. Özbal Y. Tüberküloz İmmunolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2006;28:25-34
22. Danneberg AM. Delayed type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. Immunol Today 1991;12:228-233
23. Sevim T. Tüberküloz patogenezi ve doğal seyir. Klinik Gelişim Dergisi 2007. Cilt:20 Sayı:1
24. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. Paediatr Respir Rev.2007;8:107-117
25. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in Children. Clin Chest Med 2005;26:295-312.
26. Çokuğraş H. Çocuklarda tüberkülozun klinik tabloları. İ.Ü.C.T.F. Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu, 30 Nisan 1999, İstanbul:81-88
27. Riley LW. Microbiology and pathogenesis of tuberculosis. Erişim: www.uptodate.com
28. Wilfret C, Hotez P, Tuberculosis In:Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL(eds.) Krugman's Infectious Disease of Children (Çeviri:Kanra G.) 11th. Ed St. Louis Missouri:Mosby;2006;731-762
29. Hussey G, Chisolm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. Pediatr Infect Dis J 1991;10:832-836
30. Kumar B, Rai R, Kaur I, et al. Childhood cutaneous tuberculosis; a study over 25 years from northern India. Int J Dermatol 2001;40:26-32
31. Zuhale YEŞİLBAĞ ve ark. HIV/AIDS ve Tüberküloz Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2015;8(3)
32. Biberoğlu K. HIV ile enfekte hastalarda tüberküloz. Ankem Derg 1994;8(3):225-7
33. Sharma SK, Mohan A, Kadiravan T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management. Indian J Med Res 2005;121(4):550-67.

34. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis* 2010;10(7):489-98
35. Spellman CW, Matty KJ, Weis SE. A survey of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and its relationship to HIV infection. *AIDS* 1998;12(2):191-5.
36. Vanham G, Edmonds K, Qing L, Hom D, Toossi Z, Jones B, et al. Generalized immune activation in pulmonary tuberculosis: co-activation with HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1996;103(1):30-4.
37. Somer A. Akciğer Tüberkülozunda Tanı. 3. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı 2004: 86-90
38. Theart AC, Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Beyers N. Criteria used for the diagnosis of childhood tuberculosis at primary health care level in a high-burden, urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1210-4.
39. Arpaz S, Keskin S, Kiter G, Sezgin N, Uçan ES. Tüberkülozlu Çocuk hastalarımızın geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2001; 2: 27-33.
40. Soysal A., Bakır M. Tüberküloz enfeksiyonunda tanı-tüberkülin cilt testi *Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 27-32.
41. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 968–975.
42. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1860–1866.
43. Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, Bilgic H, Ekiz K: Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. *Clin Chem Lab Med* 2007, 45(8):1009–1013.
44. Unsal E, Aksaray S, Köksal D, Sipit T: Potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J* 2005, 81(959):604–607.
45. Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, Blasi F, et al: Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2010, 137(2):416–420.
46. Morris CD, Bird AR, Nell H: The haematological and biochemical changes in severe pulmonary tuberculosis. *Q J Med* 1989, 73(272):1151–1159.
47. Feng Y, Yin H, Mai G, Mao L, Yue J, Xiao H, et al: Elevated serum levels of CCL17 correlate with increased peripheral blood platelet count in patients with active tuberculosis in China. *Clin Vaccine Immunol* 2011, 18(4):629–632.

48. Eamranond P, Jaramillo E. Tuberculosis in children: Reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 594-603.
49. Marais BJ, Obihara CC, Gie RP, et al. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1166-70
50. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P. Guidelines for using the QuantiFERON TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 49-55.
51. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003;3:624-32.
52. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, et al. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest* 1999; 115: 26-30.
53. Krugman Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı 2006:734-749
54. Kiper N. Çocukluk çağı akciğer tüberkülozu. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun 2003;106-114
55. Pai M, Flores L. L, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review an meta-analysis. *Lancet Infec Dis*. 2003;3:633-643.
56. Somer A. Akciğer Tüberkülozunda Tanı. 3. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı 2004: 86-90
57. Delacourt C, Gobin J, Gaillard JL, de Blic J, Veron M, Scheinmann P. Value of ELISA using antigen 60 for the diagnosis of tuberculosis in children. *Chest* 1993;104:393-398
58. Hatipoğlu K, Yüksekol İ, Özkan M, Balkan A, Tozkoparan A, Bedirhan İ, ve ark. Tüberküloz tanısında serum adenoazin deaminaz ölçümünün önemi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003;45:165-168
59. Elner JJ, Hinman AR, Dooley SW, Fischl MA, Sepkowitz KA, Goldberger MJ, Shinick TM, Iseman MD. Tuberculosis symposium: emerging problems and promise. *J Infect Dis* 1993; 168: 537-51
60. Starke JR. Tuberculosis in Children. *Curr Opin in Pediatrics* 1995; 7: 268-77.
61. Köse M. Çocukluk çağı akciğer tüberkülozu. *Clinic Pediatri Dergisi* 2008. Cilt:3 Sayı:6
62. Smith S, Jacobs RF, Wilson CB: Immunobiology of childhood tuberculosis; A window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 1997;131:16-26

63. Özçelik U. Çocuklarda Tüberküloz Tedavisi. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun 2003:184-186
64. Krugman Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı 2006:734-749
65. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) [internet]. Küresel Tüberküloz Raporu: 2016 . Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü; 2016. WHO / HTM / TB / 2016.13 [alıntı 20 Kasım 2016]. Erişim: http://www.who.int/tb/publications/global_report/tr/
66. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, vd. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. Lancet . 2014. 3 Mayıs; 383 (9928): 1572-9 doi: [10.1016 / S0140-6736 \(14\) 60195-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1) [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)]
67. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, vd. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis . 2004. Nisan; 8 (4): 392-402. [[PubMed](#)]
68. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) [internet]. DSÖ ilaca dirençli tüberküloz için tedavi rehberi: 2016 güncellemesi . Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü; 2016. Dünya Sağlık Örgütü / HTM / TB / 2016.04 Erişim: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/tr/>
69. Huebner RE. Bacillus of Calmette Guérin (BCG) Vaccine. In: Rom WN, Goray S, eds. Tuberculosis Boston: Little, Brown and Company; 1996: 893-903
70. Göçmen A, Kiper N, Ertan Ü, Kalaycı Ö, Özçelik U. Is the BCG test of diagnostic value in tuberculosis? Tuber Lung Dis 1994; 74: 54-7
71. Gülnar SB, Bulut BU. Influence of vaccination an tuberculin reactivity in healthy school children. Acta Pediatr 1997; 86: 549
72. İldırım İ, Sapan N, Çavuşoğlu B. Comparison of BCG vaccination at birth and at third month of life. Arch Dis Child 1992; 67: 80-2
73. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Pickering LK, ed 2000 Red Book: Report of the Committe an Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grave Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000: 593-613
74. Yalçın I. Tüberküloz In: Neyzi O, Ertuğrul T edit. Pediatri 3.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 523-32
75. Coulter JBS. Tuberculosis. In: Campbell AGM, Mc Intosh N, eds. Forfar&Arneil's Textbook of Pediatrics 5th ed. Edinburgh: Churchill Livinstone; 1998: 1334-48
76. H. Uğur ÖZÇELİK, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2016;12(3):70-3 Article Language: TR

77. TC.Sağlık Bakanlığı,Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi,2011
78. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Genişletilmiş 3. Baskı 2018, ISBN – 978-605-9528-73-3
79. Fietta A, Meloni F, Cascina A, et al. Comparison of a whole-blood interferon-g assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk Mycobacterium tuberculosis infection. Am J Infect Control 2003;31:347-53.
80. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. Clin Diagn Lab Immunol 2005;12:491-96.
81. Eriş Gülbay B, Öner Erkeköl F, Önen ZP, Tarakçı N, Ural Gürkan Ö, Acıcan T. Aktif akciğer tüberküloz tanısında; semptomlar, semptom süresi ve akciğer grafisinin yeri. Turk Toraks Derg. 2011;12(2):57-61. <https://doi.org/10.5152/ttd.2011.13>
82. Taylan M, Yılmaz S, Kaya H, ve ark. Diyarbakır ilinin 2005-2010 yılları arasındaki tüberküloz kontrol durumu. Dicle Med J. 2015;42(2):227-34. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2015.02.0562>
83. Sotgiu G, Sulis G, Matteelli A. Tuberculosis-World Health Organization perspective. Microbiol Spectr. 2017;5(1). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0036-2016>
84. TC. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Verem Savaşı 2018 Raporu, ISBN: 978-975-590-698-0 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1109
85. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Lancet Infect Dis 2003;3:624-32.
86. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, et al. Tuberculous pleural effusion in children. Chest 1999; 115: 26-30.
87. Bourrillon A. Treatment of primary tuberculosis in children. Pediatrie 1993; 48: 888-93 (Article in French)
88. Reis GJC, Bedran MBM, Moura JAR, et al. Six-month Isoniazid-Rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 996-9
89. Pediatrik Tüberküloz: Bir Üniversite Hastanesinin Beş Yıllık Deneyimi, Çocuk Dergisi 17(2):43-52, 2017 doi:10.5222/j.child.2017.043
90. V. Şen ve ark. Akciğer tüberkülozlu çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi, 2014; 41 (3): 552-557 Dicle Medical Journal doi: 10.5798/diclemedj.0921.2014.03.0473

91. Göçmen A, Cengizler R, Özçelik U, ve ark. Childhood tuberculosis: A report of 2205 cases. *Turk J Pediatr* 1997;39:149-158.
92. Ekim NN, Levent E, Köktürk O, Küsmez C. Primer tüberküloz tanısında üç kriter. *Sol Hast* 1998;9:55-64.
93. Uyan AP. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Tanı Sorunları. *J Current Pediatr* 2008;6:26-30.
94. Lee M, Kim G, Lee H, Cho S, Park T. Mean Platelet Volume in Mycobacterium tuberculosis Infection. 2016; 2016: 7508763. doi: [10.1155 / 2016/7508763](https://doi.org/10.1155/2016/7508763) PMID: [27419136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27419136/) PMCID: PMC4933846
95. Shin W.-Y., Jung D.-H., Shim J.-Y., Lee H.-R. The association between non-alcoholic hepatic steatosis and mean platelet volume in an obese Korean population. 2011; 22 (6): 442-446. doi: 10.3109 / 09537104.2010.540049. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
96. Cho SY, Yang JJ, Nam Y.-S., Suh J.-T., Park TS, Lee HJ Mean platelet volume in patients with increased procalcitonin level. 2013; 24 (3): 246 - 247. doi: 10.3109 / 37104.2012.685119. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
97. Jenne CN, Urrutia R., Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol.* 2013; 35 (3): 254-261. doi: 10.1111 / ij.12084. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
98. Demirin H., Özhan H., Üçgün T., vd. Sağlıklı bireylerde normal ortalama trombosit hacmi aralığı: Büyük bir epidemiyolojik çalışmayla ilgili içgörü. *Tromboz Araştırması* . 2011; 128 (4): 358-360. doi: 10.1016 / j.thromres.2011.05.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
99. Kural BV, Örem A., Çimşit G., Uydu HA, Yandı YE, Alver A. Plazma homosistein ve psoriatik hastalarda aterotrombotik belirteçlerle ilişkileri. *Clinica Chimica Acta* . 2003; 332 (1-2): 23–30. doi: 10.1016 / s0009-8981 (03) 00082-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
100. Gasparyan AY, Ayvazyan L., Mikhailidis DP, Kitis GD Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? 2011; 17 (1): 47-58. doi: 10.2174 / 138161211795049804. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
101. Lee, I. R. *et al.* Mean platelet volume in young children with urinary tract infection. *Sci. Rep.* 5, 18072; doi: 10.1038/srep18072 (2015).
102. Gökçe Ş., Kurugöl Z., Suner A., The role of mean platelet volume in the early detection of acute bronchiolitis: A prospective study. 2018 Oct; 12 (10): 2513-2518. doi: 10.1111 / crj.12947. Epub 2018 27 Eylül. [[PubMed](#)]

103. Gasparyan AY Cardiovascular risk and inflammation: pathophysiological mechanisms, drug design, and targets. 2012; 18 (11): 1447-1449. doi: 10.2174 / 138161212799504777. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
104. Şahin F., Yazar E., Yıldız P. Akciğer tüberkülozunda trombosit sayısı, trombosit, ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliğinin belirgin özellikleri. *Multidisipliner Solunum Tıbbı* . 2012; 7, madde 38 doi: 10.1186 / 2049-6958-7-38. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
105. Tozkoparan E., Deniz O., Uçar E., Bilgic H., Ekiz K. Akciğer tüberkülozunda trombosit sayısı ve endekslerinde değişiklikler. *Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı* . 2007; 45 (8): 1009-1013. doi: 10.1515 / CCLM.2007.194. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
106. Baynes RD, Bothwell TH, Keten H., vd. Reactive thrombocytosis in pulmonary tuberculosis. *J Clin Pathol* 1987;40:676-679. doi: 10.1136 / jc.40.6.676. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
107. Zareifar S., Farahmand Far MR, Golfeshan F., Cohan N. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESH and CRP. *J Clin Lab Anal*. 2014; 28 (3): 245-248. doi: 10.1002 / jcla.21673. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
108. Tanju C., Ekrem G., Berksoy Emel A. ve Nur A. Rotavirüs gastroenteritli çocuklarda inflamasyonun negatif belirteci olarak ortalama trombosit hacmi . *Iran J Pediatr* 24 , 617-622 (2014). [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)]
109. Turhan O., Çoban E., İnan D. ve Yalçın AN İnaktif hastalığı olan kronik hepatit B hastalarında ortalama trombosit hacmi arttı. *Med Sci Monit* **16** , Cr202 - 205 (2010). [[PubMed](#)]
110. Albayrak Y. ve ark. Ortalama trombosit hacmi: Akut apandisit tanısını doğrulamada yeni bir belirleyici. *Clin Appl Thromb Hemost* 17, 362-366 (2011). [[PubMed](#)]
111. Aydemir H. ve ark. Sepsisli erişkin hastalarda trombosit ve ortalama trombosit volüm kinetiği. *Trombosit* 26, 331-335 (2015). [[PubMed](#)]

VIII. EKLER



BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tüberküloz (Tbc) Hastalığı ve Tüberküloz Enfeksiyonu Tanıları ile Takipli Olan Hastalardaki Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) Değerlerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/224

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.06.2018	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	22.06.2018	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018-12 -	Tarih: 25.06.2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Meltem Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uz.Dr.Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Cengiz KIZILABDULLAH	Biyoloji	Diatest Sağlık Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:

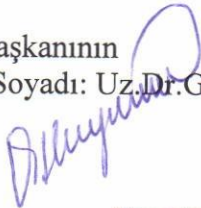
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Tüberküloz (Tbc) Hastalığı ve Tüberküloz Enfeksiyonu Tanıları ile Takipli Olan Hastalardaki Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) Değerlerinin Karşılaştırmalı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2018/224
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cd. No:11 Bakırköy İstanbul
	TELEFON	(0212) 414 74 04
	FAKS	(0212) 414 74 04
	E-POSTA	gulnur.yilmaz2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Nevin HATİPOĞLU, As.Dr.Tugçe İBİŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Klinik Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

