



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SULEYMAN SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ÇOCUKLUK AğI AKCİĞER TÜBERKÜLOZU HASTALARININ
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fidan Kimyongr

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SULEYMAN SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ÇOCUKLUK AğI AKCİĞER TÜBERKÜLOZU HASTALARININ
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fidan Kimyongr

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Çiğdem Yılmaz Aydoğmuş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	47
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	53

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın tım basamaklarında tecrube ve bilgisini benimle paylaőan, desteğini esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. ığdem Yılmaz Aydoęmuő'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini paylaőarak ocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalının tım öğretim üyelerine, beraber çalışma fırsatı bulduğum tım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tım hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anne ve babama ve ablalarıma, asistanlık hayatım boyunca her sıkıntıda yanımda olan, bu zorlu süreçte birçok güzel anı paylaőtıęım Uzm. Dr. Tuba Nur Tahtakesen Güçer ve arkadaşım Ekin Köksal'a teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Fidan Kimyongür
İstanbul/2020

KISALTMALAR

- 25 (OH)VitD** : 25 Hidroksivitamin D
25 (OH)VitD2 : 25 Hidroksivitamin D2 (ergokalsiferol)
25 (OH)VitD3 : 25 Hidroksivitamin D3 (kolekalsiferol)
1,25(OH)2D3 : 25 Hidroksivitamin D3 (kalsitriol)
ADB : Aside Dirençli bakteri
ALP : Alkalen Fosfataz
BCG: Bacille Calmette Guerin
DC : Dentritik hücre
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
DVBP : D Vitamini Bağlayıcı Protein
HIV : Human Immunodeficiency Virus
IFN : İnterferon Gama
IL : İnterlökin
İGST : İnterferon Gama Salınım Testi
LTBI : Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
MTB : Mycobacterium tuberculosis
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPD : Pürifiye Protein Derivesi
TB : Tüberküloz
Th1: T Helper 1
Th2 : T Helper 2
TDT : Tüberkülin Deri Testi
TLR : Toll Like Reseptör
TNF : Tümör Nekrozis Faktör
UV : Ultraviole
VDR : Vitamin D Reseptörü

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Evrelerin Özellikleri ve Tedavi	8
Tablo 2. Tüberkülin deri testi (TCT) reaksiyonunu değerlendirme kriterleri	11
Tablo 3. Çocuklarda Akciğer ve Akciğer Dışı TB Tedavi Rejimleri	15
Tablo 4. Çocukluk Çağı TB Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları	15
Tablo 5 Serum 25 (OH) D vitamini düzeyine göre D vitamini durumunun değerlendirilmesi	23
Tablo 6 Çalışmaya alınan tüm olguların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri	27
Tablo 7 Kontrol ve akciğer tüberkülozu grubuna ait demografik özellikler ve laboratuvar değerleri	28
Tablo 8. Hastaların BCG aşı durumları, TDT, Temas öyküsü ve Mikrobiyolojik inceleme sonuçları	29
Tablo 9. Hastaların başvuru şikayetleri	29
Tablo 10. Hastaların Akciğer Grafisi ve Toraks Bt Bulguları	30
Tablo 11. Hastaların genel özelliklerinin ve laboratuvar değerlerinin D vitamini düzeyine göre incelenmesi	31
Tablo 12. Hastaların BCG aşısı, TDT, temas öyküsü ve mikrobiyolojik inceleme sonuçlarının D vitamini düzeyine göre incelenmesi	32
Tablo 13. Hastaların başvuru şikayetlerinin D vitamini düzeyine göre incelenmesi	32
Tablo 14. Hastaların radyolojik bulgularının D vitamini düzeyine göre incelenmesi	33

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Basilinin Hücre Duvar Yapısı	5
Şekil 2. D vitamini metabolizması	18
Şekil 3. Kalsitriolün genomik yollarla etki mekanizması	19
Şekil 4. D vitamininin İmmünolojik Etkileri	21



ÖZET

Amaç: D vitamini eksikliği çocuklarda çok sık görülmektedir. Son yıllarda yapılan birçok çalışma D vitaminin immunmodülatör etkisi olduğunu ve D vitamini eksikliğinde çeşitli enfeksiyon hastalıklarının geliştiğini bildirmiştir. Bu nedenle çalışmamızda; TB gelişebilecek riskli grupların bilinmesi konusuna katkı niteliğinde; eksik serum 25-hidroksivitamin D düzeyi ile akciğer TB hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız; tek merkezli, retrospektif olarak yapıldı. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümünde 2017-2020 yılları arasında klinik, radyolojik, mikrobiyolojik veriler doğrultusunda akciğer tüberkülozu hastalığı tanısı konulup izleme alınan, eşlik eden ek bir hastalığı olmayan 0-18 yaş arasındaki 47 çocuk olgu alındı. Kontrol grubuna ise Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Çocuk Polikliniğine başvurmuş, bilinen bir hastalığı olmayan, rutin çocuk muayenesi sırasında D vitamini düzeyi çalışılmış 61 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm çocuklara ait yaş, cinsiyet gibi demografik verilerin yanı sıra, TB hastalarının tanı mevsimi, kliniği, laboratuvar, mikrobiyolojik ve radyolojik bulguları ve bu bulguların D vitamini eksikliği ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya aktif akciğer tüberkülozlu 47 olgu, kontrol grubu olarak 61 sağlıklı olgu olmak üzere 108 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm çocukların ortalama 25(OH)VitD düzeyi 11.4 (14±8.2) ng/ml sonuçlandı. Akciğer tüberkülozlu olguların 25(OH)VitD düzeyinin ortanca değeri 10.9 (13,0 ± 9,7) ng/ml saptandı. Kontrol grubunda çalışılan serum 25 (OH) Vitamin D düzeyinin ortanca değeri 13,2 (14,7± 6,8) ng/ml saptandı. Akciğer tüberkülozlu olguların 25(OH)VitD değeri kontrol grubundan anlamlı (p < 0.05) olarak daha düşüktü. Akciğer tüberkülozlu olguların 28'inde (%59,5) vitamin D eksikliği var iken (serum 25-hidroksivitamin D <12 ng / ml), 19'unda (%40,4) D vitamini eksikliği yok idi (12-20 ng / ml veya ≥ 20 ng / ml). 61 sağlıklı kontrol grubunun 29'unda (%47,5) D vitamini eksikliği var idi. Çalışmaya alınan toplam 108 olgunun ise 57'sinde (%52,7) D vitamini eksikliği tespit edildi. Katılımcıların %54,6'sını kız, %45,4'ünü erkek cinsiyet oluşturdu. Akciğer tüberkülozlu 47 olgunun %61,7 (n=29)'i kız, %38,3 (n=18)'i erkekti. Kontrol

gurubuna dahil olan 61 olgunun %49,2 (n=30), %50,8 (n=31)'i erkekti. Cinsiyet açısından istatikseld olarak anlamlı fark saptanmadı. Akciğer tüberkulozlu olguların yaş ortalaması 14 (12,2 ± 4,7) yıl olarak bulundu. Kontrol grubu olgularının ortalama yaşı 9 (9,4 ± 4,4) yıl olarak bulundu. Vaka grubunda hastaların yaşları kontrol grubundan anlamlı (p < 0.05) olarak daha yüksekti. Değerlendirilen toplam 108 çocuğun; 38'inin (%35,2) ilkbahar mevsiminde, 37'sinin (%34,3) kış mevsiminde hastaneye başvurmuş olduğu görüldü. Hastaların D vitamini eksikliği ile tanı mevsimi, laboratuvar, mikrobiyolojik tetkikler, klinik, kilo, yaş, cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuçlar: D vitamini eksikliği akciğer tüberkulozu olan çocuklarda tanı anında yüksek oranda görülmekteydi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda D vitamini eksikliği istatikseld olarak anlamlı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Aktif akciğer tüberkulozu, D vitamini eksikliği

ABSTRACT

Aim: Vitamin D deficiency is very common in children. Many studies conducted in recent years have reported that vitamin D has an immunomodulatory effect and that various infectious diseases develop in vitamin D deficiency. Therefore, in our study; Contributing to knowing the risky groups that may develop TB; We aimed to investigate the relationship between deficient serum 25-hydroxyvitamin D level and pulmonary TB disease.

Patients and Methods: Our work; It was done retrospectively with a single center. It was held between 2017-2020 at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Health Sciences University, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital. 47 children between the ages of 0-18, who were diagnosed with pulmonary tuberculosis and were followed-up in line with clinical, radiological and microbiological data, were included. In the control group, 61 cases without any known disease and whose vitamin D levels were studied during routine pediatric examination were included. In addition to demographic data such as age and gender of all children included in the study, the diagnosis season, clinic, laboratory, microbiological and radiological findings of TB patients and the relationship of these findings with vitamin D deficiency were evaluated.

Results: A total of 108 patients were included in the study, including 47 patients with active pulmonary tuberculosis and 61 healthy patients as the control group. A total of 108 patients were included in the study, including 47 patients with active pulmonary tuberculosis and 61 healthy patients as the control group. The mean 25 (OH) D level of all children included in the study was 11.4 (14 ± 8.2) ng / ml. The median value of 25 (OH) Vitamin D level in patients with pulmonary tuberculosis was 10.9 (13.0 ± 9.7) ng / ml. The median value of serum 25 (OH) Vitamin D level studied in the control group was 13.2 (14.7 ± 6.8) ng / ml. 25 (OH) vitamin D levels of the patients with pulmonary tuberculosis were significantly lower than the control group. While 28 (59.5%) of pulmonary tuberculosis patients had vitamin D deficiency (serum 25-hydroxyvitamin D <12 ng / ml), 19 (40.4%) had no vitamin D deficiency (12-20 ng / ml or \geq) 20 ng / ml). 29 (47.5%) of 61 healthy control group had vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency was detected in 57 (52.7%) of 108 cases included in the study. 61.7% (n = 29) of 47 cases with pulmonary tuberculosis were female and

38.3 % (n = 18) were male. 49.2% (n = 30) and 50.8% (n = 31) of 61 cases included in the control group were male. There was no statistically significant difference in terms of gender. The mean age of the patients with pulmonary tuberculosis was found to be 14 (12.2 ± 4.7) years. The mean age of the control group cases was 9 (9.4 ± 4.4) years. The ages of the patients in the case group were significantly higher than the control group. A total of 108 children evaluated; It was observed that 38 (35.2%) of them applied to the hospital in the spring season and 37 (34.3%) in the winter season. No significant difference was found between the patients with vitamin D deficiency in terms of diagnosis season, laboratory, microbiological examinations, clinic, weight, age, gender.

Conclusion: Vitamin D deficiency was seen with a high rate at the time of diagnosis in children with pulmonary tuberculosis. Vitamin D deficiency was found to be statistically significant in the patient group compared to the control group.

Key Words: Active pulmonary tuberculosis, vitamin D deficiency

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB) halen önemli bir enfeksiyon hastalığı olma özelliğini sürdürmekte olup dünyada ilk on ölüm nedeni arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 Tüberküloz raporunda; 2018 yılında 10 milyon tüberküloz hastasının olduğu ve bunların %11'inin çocuk hastalar olduğu bildirilmiştir. Tedavi edilebilen ve önlenilebilen bir hastalık olmasına rağmen 2018 yılında 1.2 milyon kişi tüberküloz nedeni ile yaşamını yitirmiştir (1). Bu nedenle çocukluk çağı TB'sini önlemeye, tedavisine, tanısına, altta yatan immunolojik mekanizmalara ve risk gruplarının belirlenmesine yönelik ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

D vitamini, güneş ışığının etkisiyle vücutta sentezlenebilen ve günümüzde hormon olarak kabul edilen bir besin ögesidir. Başlıca, iskelet sistemi üzerinde olumlu etkileri bulunsa da son yıllarda bağışıklık sistemi ve enfeksiyon hastalıkları üzerindeki etkileri ön plandadır. D vitamini; tüberküloz, solunum sistemi enfeksiyonları, pnömoni, insan bağışıklık yetmezlik virüsü enfeksiyonu, kandida enfeksiyonu ve patojenlerden kaynaklanan diğer birçok enfeksiyon üzerinde doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini modüle ederek, hücre, reseptör ve sinyalizasyon yollarını içeren birçok mekanizma aracılığıyla olumlu etkiler göstermektedir. Ancak bağışıklık yanıtının altında yatan mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi olan D vitamini eksikliği ile enfeksiyonlar arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır.

Bu çalışmada, aktif akciğer tüberkülozu olan çocukların serum D vitamini düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak, D vitamini eksikliğinin tüberküloz hastalığındaki rolünü araştırmayı amaçladık.

2.

GENEL BİLGİLER

2.1 TÜBERKÜLOZ

2.1.1 Tüberküloz Tarihçesi

Tüberküloz (TB) hastalığının çok eski çağlardan bu yana var olduğu bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. *Mycobacterium* cinsinin 150 milyon yıl önce türediği tahmin edilmektedir. Mısır mumyaları incelenirken bazı kişilerden *M.tuberculosis* (Mtb) DNA'sı izole edilmiş olup bu kişilerin tüberkülozdan öldüğü tespit edilmiştir. Pott hastalığı gibi tüberkülozun tipik iskelet anomalileri Mısırlı mumyalarda bulunmaktadır. En erken progenitörlerinin Doğu Afrika'da ve 3 milyon yıl önce olduğu hakkında görüşler mevcuttur. MÖ.5. yüzyıla ait belgeye göre Hipokrat, bu hastalığın o dönemde çok sayıda ölüme neden olduğunu ve gençlerde daha sık görüldüğünü belirtmiştir (2).

Roma İmparatorluğu döneminde hekim Aretaus Cappadocian (M.S. 80-130) TB hastalarını şu fenotipik özellikleri ile tarif etmiştir. “Sesleri kısık, boyunları hafif bükük ve sert; parmakları silindirik fakat eklemleri şiş, bedenleri iyice erimiş olduğu için kemikleri belirginleşmiş. Tırnakları eğri, yassılaştı ve kırılabilir; burunları keskin ve silindirik, yanakları belirgin derecede pembeleşmiş, gözleri iyice çukura çekilmiş fakat parlaklığını kaybetmemiş. Yüzü kadavra gülüşü haline gelmiş. Kol ve bacak kasları erimiş. Kadınların sadece meme başları kalmış. Kaburgalarının başladığı ve sonlandığı yerler eklemleri net bir şekilde seçiliyor. Skapulalar kuş kanadı halini almış” (3).

Çağlar boyu süregelen bu hastalığa insanlardaki etkilerine bakılarak; ‘tüketim hastalığı’, ‘beyaz ölüm’ veya ‘beyaz veba’ ve ‘ölümün kaptanı’, hırıltılı nefes alıp verme ve öksürükle balgam atma anlamına gelen ‘Phytisis’ gibi birçok isim verilmiştir. Ülkemizde ise daha çok ‘verem’ ve ‘ince hastalık’ olarak bilinmektedir. On dokuzuncu yüzyılın başlarında Avrupa nüfusunun %70’inin TB’li olduğu tahmin edilmektedir ve bu dönemde TB patogenezi anlaşılmaya başlanmıştır. Tüberküloz basilini ilk kez Robert KOCH 1882 yılında bulmuştur. Calmette, yöneticisi olduğu Pasteur Enstitüsünde *M.bovis* suşundan aşı elde etmiştir. 20. yy'da *Bacillus Calmette Guérin*

(BCG) aşısının ve TB ilaçlarının ardı ardına keşfi ile hastalığın kontrolü daha iyi sağlanmaya başlanmıştır (4).

Tarihte TB basilinin doğada milyonlarca yıldır var olduğu ve kaynağının çamur, otlar ve sular olduğu düşünülmesine rağmen hastalığının ve salgınların ortaya çıkışında sadece basilin yetmediği; sağlıksız yaşam koşulları, bağışıklık sistemi, yetersiz beslenme, göç, aşırı nüfus artışı ve hava kirliliği gibi faktörlerin rolünün büyük olduğu vurgulanmıştır. 19. yüzyılda etkeni bulunana kadarki dönemde TB hastalığının tedavisine yönelik; güneş, diyet, dağ havası, hastanın hareketlerinin azaltılması gibi çeşitli önerilerde bulunulmuştur. 19. yüzyıl sonları ve 20. yüzyılın ilk yarısında verem hastalarının tedavisinde ise; yatak istirahati, hastanın izolasyonu, sanatoryumlarda yatma, temiz hava, güneş, bol protein ve karbonhidratlı diyetle beslenme gibi yöntemler kullanılmaktaydı (5).

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.2.1 Dünyada Tüberküloz

TB; uzun yıllardır etkin tanı ve tedavisinin mümkün olmasına, korunulabilir bir hastalık olmasına rağmen dünyada en yaygın ve ölümcül bulaşıcı hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Human Immunodeficiency Virus (HIV)'den sonra ikinci en ölümcül enfeksiyon hastalığıdır (6).

DSÖ, 1997 yılından beri her yıl küresel TB kontrol raporu yayımlanmaktadır. DSÖ 2019 Raporu'na göre 2018 epidemiyolojik verilerinde TB vaka sayısının 1,1 milyonu çocuk olmak üzere 10 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Hayatını kaybeden kişi sayısı 1,5 milyon olup bu ölümlerin 230.000'ini çocuklar oluşturmaktadır. Ölümlerin %95'i düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmüştür. Hindistan (%27), Çin (%9), Endonezya (%8), Filipinler (%6), Pakistan (%6), Nijerya (%4), Bangladeş (%4) ve Güney Afrika (%3) ülkeleri yeni TB vakalarının üçte ikisini oluşturmuştur. Dünya genelinde 1,7 milyar insanın latent enfeksiyonu olduğu raporlandı. Etkin tanı ve tedavi ile 2000-2018 yılları arasında tahmini olarak 58 milyon insanın hayatı kurtarıldı. 2000 yılında hastalıktan ölen kişilerin oranı %23 iken, 2018 yılında %15'e düştü. Mortalite hızı ve hastalık insidansında azalmaya rağmen bu hızlar Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yakın zamanda TB'yi bitirmek için yeterli değildir (1).

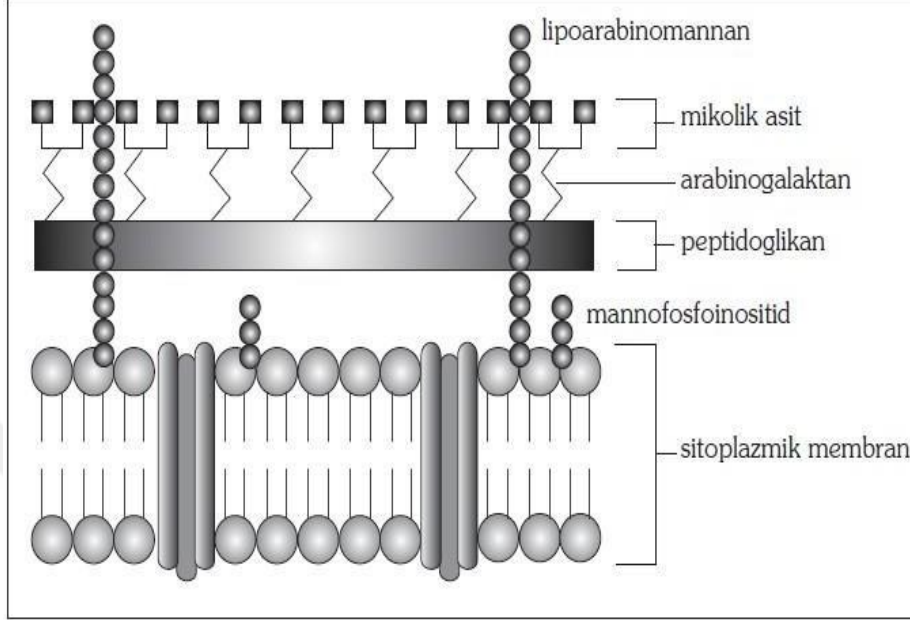
2.1.2.2 Türkiye’de Tüberküloz

DSÖ tarafından yayımlanan Küresel Tüberküloz 2017 Raporunda Türkiye’nin 2016 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 18 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,61 olarak verilmiştir. Bu rapora göre 0-14 yaş arasındaki vakaların insidansı yüz binde 1,5’dir. Türkiye’de Verem Savaşı 2018 raporu epidemiyolojik verilerinde, 2016 yılında toplam yıllık vaka sayısı 12.417 olup 11.442’sini yeni vakalar oluşturmaktadır. TB yeni vaka hızı 15,3/100.000 dir. 2016 yılına ait toplam vaka sayısının %1,7’sini 0-4 yaş arası; %3,4’ünü 5- 14 yaş arası çocuklar oluşturmaktadır (7).

2.1.3 Bakteriyoloji

Mycobacterium tuberculosis kompleksi içerisinde beş mikobakteri vardır: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* ve *M. canetti*. *M. tuberculosis*, insanlarda tüberküloz hastalığının en önemli nedenidir. Mikobakteriler spor yapmayan, hareketsiz, pleomorfik, zayıf olarak gram pozitif boyanan 1-5 µm uzunluğunda, hafif eğimli mikroorganizmalardır. Mikroskopi altında boncuklu veya kümeli görünebilirler. Mikobakterilerin üremesi yavaştır, 12-24 saatte bir bölünürler. Laboratuvar kültürlerinde saptanabilir üreme için gereken süre farklı besiyerlerine göre değişir. Agar bazlı ve yumurta bazlı (Löwenstein-Jensen) katı besiyerlerinde 3-6 hafta, et suyu bazlı sıvı besiyerinde 1-8 haftada koloni oluştururlar. Bu mikobakteriler en iyi 37-41°C’de (98.6-105.8°F) ürer, niasin üretir ve pigmentasyondan yoksundurlar. Bu bakterilerin boyanmasında kullanılan yöntem Ehrlich Ziehl Neelsen yöntemidir. Bu boyamada; mikobakteriler mavi zemin üzerinde koyu kırmızı renkte görünürler. Tüm mikobakterilerin en önemli ayırt edici özelliği aside dirençli boyanmalarıdır. Hücre duvar yapısının lipidçe zengin ve hidrofobik olması basilin boya almasını güçleştirerek bu özelliği kazandırmaktadır. Hücre duvarının temel yapısı tipik gram pozitif bakterilerinkinden daha karmaşıktır. Karmaşık bir yapıya sahip olan bu yapı bakterilerin karakteristik özelliğinin birçoğundan sorumludur (aside dirençlilik, yavaş üreme, deterjanlara dirençli olma, yaygın antibakteriyel antibiyotiklere direnç, antijenisite, kümeleşme). Mikobakterilerin hücre duvarları mAGP (Mycolyl-arabinogalactan- peptidoglycan) kompleksi ve serbest lipitlerden oluşan 2 kısımdan meydana gelir. Hücre duvarının bütünlüğünü sağlayan kalın bir peptidoglikan tabakaya sahiptir. Lipopolisakkarit yapı ise mikolik asitlere kovalent bağlıdır. Mikolik asit hücre duvar kalınlığında ve aside dirençli boyanmada, kord faktör oluşumunda

katkı sağlar. Kord faktör virülanstan sorumludur ayrıca fagositlerin göçünü engelleyerek kronik granümatöz hastalık oluşturmasında rol oynar (8)(9).



Şekil 1. *Mycobacterium tuberculosis* Basilinin Hücre Duvar Yapısı (10)

2.1.4. Bulaşma

Mtb, pulmoner veya laringeal TB'li bir kişi öksürdüğünde, hapşırıldığında, konuşurken, gülerken veya şarkı söylerken havaya karışan mukoza damlacıklarının solunması yoluyla bulaşır. Basilleri içeren damlacıklar havada saatlerce asılı kalabilir. Sadece küçük çapta damlacıklar (<10 m) alveollere ulaşabilir. Temasın derecesi, balgamdaki organizmanın yükü ve hasta kişinin öksürük sıklığı gibi faktörler bulaşma riskini arttırmaktadır. Çocukluklardaki hastalık genellikle yetişkinlerden kaynaklanmaktadır, çünkü küçük çocuklarda bronş salgılarında basil genellikle azdır, bulaşıcı balgam çıkarmak için öksürük fizyolojisi yeterli değildir ve genellikle 'paucibacillary' verem gelişir. Kentsel yaşam, aşırı kalabalık ve düşük sosyoekonomik düzey, enfeksiyon edinimi ile ilişkilidir. Huzurevleri, ıslahevleri, mülteci ve yetimhane ortamları dahil olmak üzere birçok kurumsal ortamda enfeksiyon gelişme riski yüksektir. Bulaşıcılık genellikle etkili ilaç tedavisinin başlamasından itibaren balgam yaymasında aside dirençli basil (ADB) sayısında azalma, klinik olarak iyileşme, radyografide düzelme görülmesi ile kısa sürede kaybolur (11).

2.1.5. İmmunopatogenez

Tüberküloz , Mycobacterium tuberculosis içeren aerosollerin sıklıkla solunum yolu ile vücuda girişiyle başlar. Basille ilk kez karşılaşmış bireylerde konağın immün yanıtında doku hipersensivitesi ve hücrel immünite rol oynar. Mtb akciğer alveolüne ulaştıktan sonra fagositik reseptörlere bağlanarak makrofajlar, dendritik hücreler ve monositler içine girer ve pnömonik inflamatuvar bir yanıt gelişir (12). Bu evrede basil tamamen yok edilebildiği gibi çoğalmaya devam edebilir, enfeksiyon veya ilerleyen dönemde hastalık gelişebilir. TB basiline karşı konağın oluşturduğu immün yanıtın şiddeti, ortaya çıkan klinik durum ve patogenetik mekanizmalar açısından belirleyici rol oynar.

Konağın yanıtında hem doğal hem de kazanılmış immünite rol oynamaktadır. Mtb hücre duvarı immünmodülatuvar etkiye sahip bazı parçalar içerir. Makrofaj ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilen Toll-like reseptörler aracılığıyla tanınarak doğumsal hücrel yanıt ile edinsel bağışıklık yanıt arasında bağlantı kurar. Edinilmiş bağışıklıkta temel görevi diğer intraselüler enfeksiyonlardaki gibi hücrel bağışıklık üstlenir. T helper 1 tipi sitokinler TB enfeksiyonuna karşı en büyük görevi üstlenir. CD4+ T lenfositler makrofajları aktive ederek basil yıkımını arttıran interferon gama (IFN γ) gibi sitokinlerin yapılması ve CD8+T hücre aracılı yanıtın gelişmesine yardımcı olmaktadır. CD8+ T hücreler, sitokin yapımını ve bakteriyel lizisi uyarak TB'yi kontrol ederler. İnterferon gama salınmasıyla aktive olan makrofajlar, salgıladıkları TNF (Tümör nekrozis faktör) aracılığıyla monositleri aktive ederek epitelooid histiyositlere dönüşür. Enfekte makrofaj iNOS (uyarılabılır nitrik oksit sentaz) gen ekspresyonuyla önemli bir oksitleyici ajan olan nitrik oksit düzeyini arttırarak antibakteriyel etkisi olan reaktif oksijen türlerini oluşturur (13).

Alveoler makrofajlar içinde logaritmik olarak çoğalan mikroorganizma primer bir odak alanı oluşturur. Bu lokalize alan, Ghon odağı (primer parankimal) olarak adlandırılır. TB basili buradan bölgesel lenf nodlarına yayılır ya da lenfo-hematojen yol ile sistemik dolaşıma geçer. Primer odak, bölgesel lenf nodları ve komşu lenfatikler primer TB kompleksini (Ghon kompleksi) oluşturur. Genellikle yeterli hücrel bağışıklık cevabı oluşturabilen kişiler Ghon kompleksi içindeki enfeksiyonu sınırlayabilir, hastalık gelişmez. Hücrel bağışıklık primer odağın enkapsüle olmasını ve granülom oluşmasını sağlar. Primer enfeksiyon başlangıçta kontrol altına

alınmazsa primer tüberküloz oluşur. Primer enfeksiyon sırasında sessiz olan basiller, konak-patojen arasındaki dengenin bozulması ile yıllar sonra çoğalabilir ve reaktivasyon ile sekonder tüberküloza neden olur (14). Hastaların yaklaşık %90'ında hastalık LTBI olarak kontrol edilir.(15). Mtb'ye maruz kalan bireylerin sadece küçük bir bölümünde klinik TB gelişir.

2.1.6. Tüberküloz İmmünogenetiği

Geçen yüzyıl boyunca, epidemiyolojik çalışmalar insan genetik faktörlerinin bu bireyler arası değişkenliğe önemli katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bunlardan biri, Fas popülasyonunda bulunan ve STAT 4 ekspresyonunu etkileyebilecek STAT 4 promotör bölgesi polimorfizmidir. (16). Vitamin-D reseptör (VDR), IL-12, IL-12R B1, IFN- δ , MBL, MCP1, DRB1 ve SFTPA1/2 genleri de TB'ye genetik yatkınlık rolü olabileceği düşünülen diğer genlerdir (17). Endozom ve lizozomlarda bulunan transmembran iyon transport proteini olan NRAMP-1 (natural resistance-associated macrophage protein-1) gen polimorfizmi olan kişilerin de TB'ye yatkın olduğu düşünülmektedir. Pediatrik hastalarda yapılan NRAMP-1 geninin fonksiyonel aktivitesini inceleyen çalışmalarda, NRAMP-1 aktivite düşüklüğü ile TB'ye yatkınlık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (18).

2.1.7. Çocukluk Çağı Tüberküloz Evreleri

Çocukluk çağı tüberküloz hastalığının kaynağını genellikle erişkin tüberkülozlu hastalar oluşturmaktadır. Çocuk tüberkülozu karşılaşma (temas), enfeksiyon ve hastalık olarak üç ana aşamadan oluşmaktadır.

Karşılaşma (Temas); Çocuğun, genellikle aynı evde yaşayan akciğer TB'si olan bir yetişkin veya adolesan ile temas halinde olması anlamındadır. Karşılaşma aşamasında klinik bulgu mevcut olmayıp, tüberkülin deri testi (TDT) negatif, akciğer grafisi normaldir. Tüberkülin cilt testi basillerin inhalasyonunu takiben yaklaşık 8 hafta sonra pozitifleşmektedir.

Enfeksiyon (Latent TB); mikroorganizmanın primer odakta çoğalarak bölgesel lenf noduna yayıldığı subklinik evredir. TDT ve/veya interferon gama salınım testi (İGST) pozitifdir. Çocuklarda genellikle klinik belirti ve bulgu yoktur; bazılarında nadiren ateş ve öksürük görülebilir. Radyolojik görüntülemesi normal olan olgulardır. Bazı olgularda akciğer parankiminde veya lenf nodlarında kalsifikasyon görünümü izlenebilir. Bu evredeki çocuklar bulaştırıcı değildir. Daha çok ilk iki yılda olmak

üzere aktif TB hastalığına ilerleme riski taşıdıkları için temas ve enfeksiyon dönemlerinde koruyucu tedavi almaları gerekmektedir.

Hastalık (Aktif TB); Mtb'ye bağlı enfeksiyonun sınırlandırılmadığı zaman ortaya çıkar. Hasta semptom vermeye başlamıştır ve radyolojik görüntüleme TB lehine bulgu saptanabilir. TDT, İGST genellikle pozitifdir.

Tablo 2. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Evrelerin Özellikleri ve Tedavi (19)

	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
TDT	Negatif	Pozitif	Pozitif (%50-85)
İGST	Negatif	Pozitif	Pozitif (%60-85)
Akciğer Grafisi	Normal	Genellikle Normal*	Genellikle Bulgu Vardır**
Klinik Bulgular	Normal	Normal	Genellikle Bulgu Vardır***
Koruyucu İlaç Tedavisi	Gereklidir	Gereklidir	-
Hastalık Tedavisi	-	-	Gereklidir

* Enfeksiyonda akciğer grafisinde veya BT'de, lenf nodu veya parankimde kalsifikasyonlar görülebilir.
** Akciğer dışı TB'li çocuklarda akciğer grafisi normal olabilir.
*** Bazı akciğer TB'li çocuklarda fizik muayene normal iken, akciğer grafisinde bulgu olabilir.
TDT: Tüberkülin Deri Testi, **İGST:** İnterferon gama Salınım Testi

Çocuklarda özellikle de ilk 5 yaşta olmak üzere yaş küçüldükçe enfeksiyon varsa hastalanma riski artmaktadır. 1 yaşından küçük enfekte bir çocuğun 9 ay içinde %40 TB hastalığı geliştirme riski vardır. TB enfeksiyonunun hastalığa dönüşme riskinin arttığı diğer durumlar arasında malnütrisyon, hücrel bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve ilaçlar, kortikosteroidler, A ve D vitamini yetersizliği gibi faktörler bulunmaktadır. HIV enfeksiyonu, ağır kombine immün yetmezlik, kronik granüloamatöz hastalık gibi immün yetmezlikler de riskin arttığı diğer hastalıklardır (19).

2.1.8. Akciğer Tüberkülozunda Klinik Bulgular

Çocuklarda erişkine göre daha az sıklıkta görülen, özgün olmayan belirti ve bulgular arasında ateş, titreme, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük, balgam çıkarma, hemoptizi, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, yan ağrısı ve büyüme gelişme geriliği en sık görülenlerdir (20). Bağışıklık sistemlerindeki yetersizlik nedeniyle çocuklarda TB hastalığına yatkınlık, akciğer dışı yayılım ve ölüm riski erişkinlerden daha yüksektir. Özellikle bebekler yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (21).

Primer akciğer tüberkülozu; Primer (Ghon) kompleks, primer parankimal odak ve ona eşlik eden lenfadenitten oluşur ve akciğerlerin loblarını eşit ölçüde etkiler.

Enfeksiyon, birkaç gün içinde bölgesel lenf bezlerine yayılır. Gecikmiş aşırı duyarlılık cevabı geliştikçe akciğer ve lenf bezlerinde iltihaplanma yoğunlaşır. Çocukluk çağı akciğer tüberkülozunun ayırıcı özelliği, nispeten küçük parankim odaklarıyla karşılaştırıldığında orantısız olarak büyümüş bölgesel lenf düğümleri var olmasıdır. Lenf düğümlerindeki büyüme kısmi veya tam bronş tıkanmasına neden olabilir. İnflamatuvar yanıt bronş duvarını aşındırarak lümen içine enfeksiyonu yayabilir, bronş tıkanıklığına neden olabilir. Sık rastlanan radyografik bulgular lenfadenopati, aşırı havalanma ve parankim atelektazileridir. Bu radyolojik görüntü küçük çocuklarda yabancı cisim aspirasyonu ile karışabilir. Bazı olgularda bir lobun segmentinin tıkaçıcı amfizemi görülür. Tıkanma genellikle kendiliğinden düzelir. Çocuklarda nadir olarak adenopati olmaksızın lobar pnömoni görülebilir. Büyümüş subkarinal lenf bezleri, yemek borusuna bası yaparak yutma güçlüğüne, subklaviyan veni sıkıştırarak kolda ödeme, mediyastene açılarak supraklaviküler adenite neden olabilir (22).

İlerleyici akciğer tüberkülozu; primer odağın büyümesi ve büyük kazeöz bir lezyon durumuna gelmesi sonucu ortaya çıkan nadir fakat ciddi komplikasyondur. Klinik seyir ve radyografik görünüm akut bakteriyel pnömoniye benzer. Yüksek ateş, şiddetli öksürük, kilo kaybı, gece terlemesi, fizik muayenede solunum seslerinde azalma, raller, perküsyonla matite bulunur. Enfeksiyon odağının sıvılaşması (likefaksiyonu) ile plevra boşluğuna veya perikarda boşalabilir ve orada yerini ince kenarlı bir kaverno bırakabilir. Etkili tedavi yapılmadığı zaman ölüm oranı yüksektir. Uygun tedavi ile prognoz iyidir (22).

Erişkin tipi reaktivasyon akciğer tüberkülozu; konakçada sessiz halde bekleyen basilin aniden çoğalmaya başlamasıyla birlikte gelişen bir klinik tablodur. Sık karşılaşılan belirtiler arasında; ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi, hemoptizi, balgamlı öksürük, göğüs ağrısı şeklindedir. Fizik muayene bulguları silik veya normaldir. Radyografik görünüm kavernöz geniş kalsifiye infiltrasyonlar şeklindedir. Reaktivasyon tipi TB genellikle akciğerlerde sınırlı kalır.(22)

Plevra tüberkülozu; subplevral bir odaktan plevra boşluğuna birkaç basilin ekilmesinin sonucunda gelişen aşırı duyarlılık yanıtından kaynaklanır. İlk bulaşmadan 6-9 ay sonrasında fazla miktarda parankim içi likefaksiyon gelişen enfeksiyon alanı plevraya boşalır ve yaygın plevra effüzyonuna neden olabilir. Semptomlar genellikle ani başlar ve ateş, göğüs ağrısı, nefes almada zorluk gibi belirtilerle kendini belli eder.

Fizik muayenede etkilenen tarafta perküsyonla matite, dinlemekle solunum seslerinde azalma vardır. Prognoz genellikle iyidir.(22)

Miliyer akciğer tüberkülozu (lenfo-hematojen yayılım); akciğer ve akciğer dışı organ tutulumlarını gösterir. Bu nedenle akciğer dışı tüberküloz tanımlaması içerisinde yer almıştır. Primer enfeksiyondan 2-6 ay sonra bol miktarda basilin hematojen yoldan yayılması ile ortaya çıkar. Bu yayılım sırasında TB menenjitisi ya da başka organlarda tüberküloz odakları görülebilir. Ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali ve lenfadenopati en sık görülen belirti ve bulgulardır. Olguların çoğunda, akciğer grafisinde kar yağdı manzarasını veya darı tanelerini andıran yaygın milimetrik çaplı retikülonodüler görünüm tipiktir. Bir çok hastada göz dibinde miliyer tüberküloz için spesifik koroid tüberküller gelişir (23).

2.1.9. Tanı Yöntemleri

Çocuklarda TB hastalığının kesin tanısı mikrobiyolojik olarak basilin gösterilmesi ile konulur. M. tuberculosis enfeksiyonu tanısında kullanılan Tüberkülin deri testi (TDT) ve İnterferon-gamma salınım testi (IGST) enfekte olan kişilerin enfekte olmayanlardan ayırt edilmesinde yardımcı olan testlerdir. Ancak bu testler latent tüberküloz enfeksiyonunu, TB hastalığından ayırmada yeterli değildir (24). Çocuklarda balgam veya mide açlık sıvısında basilin az olması nedeni ile bakteriyolojik tanı da oldukça güçtür. Bu nedenlerden dolayı; temas öyküsü, pozitif tüberkülin deri testi (TDT), TB'yi destekleyen akciğer radyolojisi bulguları, TB'yi düşündüren kronik semptomlar ve uyumlu fizik muayene bulguları bir arada değerlendirilmelidir (25).

Tüberkülin Deri Testi:

Tüberkülin deri testi (TDT) Mtb antijenlerine karşı gecikmiş tip hipersensivitenin saptanması esasına dayanır. TB basilinden elde edilen pürifiye protein derivesi (PPD) bu amaçla kullanılmaktadır. Gecikmiş tipte hipersensiviteden sorumlu olan, basil ile karşılaşma sonucu duyarlanmış olan hafıza-T hücreleridir. Duyarlılığın oluşması için basille karşılaştıktan sonra 3-8 hafta geçmesi gerekir (26).

Tüberkülinler buzdolabında, dondurulmadan ve ışık görmeden saklanmalıdır. "Mantoux" yöntemi günümüzde ülkemizde de en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntem ön kolun 2/3 iç yüzüne 27-gauge iğne ile 5TÜ solüsyondan 0,1 ml intradermal enjeksiyonla 6-10 mm'lik bir papül oluşturacak şekilde uygulanır. Uygulamadan 48-

72 saat sonra değerlendirme yapılmalıdır. Gereklilik halinde bu süre 6 güne kadar uzatılabilir. Ölçüm yapılırken kızarıklığın değil endurasyonun (kabarıklığın) ölçülmesi gereklidir. Ölçümde tükenmez kalem metodu okuma hatalarını azaltması açısından palpasyondan daha güvenilirdir (26).

BCG'nin aşı takviminde yer aldığı ülkemizde başka risk faktörü bulunmayan aşısız çocuklarda 10 mm'nin, aşılı çocuklarda ise 15 mm'nin üzerindeki TDT değerleri pozitif olarak kabul edilmektedir. HIV pozitif çocuklarda, steroid (>15 mg/gün) veya diğer immünoşüpresif ilaçları kullanan çocuklarda, malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, lenfoma gibi immüniteyi baskılayan hastalığı olanlarda TDT 5 mm'nin üzerinde de pozitif kabul edilebilir. BCG aşısı ve atipik mikobakteri enfeksiyonları yalancı pozitif sonuç verebilir. Tüberkülin deri testinin negatif olması TB tanısını dışlamaz, ancak pozitif olması hastalık tanısını destekleyen bir bulgudur (26).

Tablo 2. 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

İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST):

Latent TB enfeksiyonunun tanısında günümüzde geçerli olan başlıca iki yöntem vardır: Tüberkulin deri testi (TDT) ve interferon-gamma (IFN- γ) salınım testleri (İGST). Bu yöntemler hücrel immun yanıtı gösterir ve Mtb antijenlerine karşı oluşan konak duyarlılığının immunolojik göstergesidir. Ancak bu testlerden hiçbiri latent tüberküloz enfeksiyonunu hastalıktan ayıramaz. Günümüzde klinik kullanımda olan İGST testleri içinde; QuantiFERON-TB ve T-SPOT.TB olarak bilinen kan testleri en sık kullanılanlardır. Mtb antijenleri olan erken sekretuvar antijen hedef 6 (ESAT-6), kültür filtrat protein 10 (CFP-10) ve TB7.7'ye karşı yanıt olarak konağın T hücreleri tarafından üretilmiş olan interferon- γ (IFN- γ) düzeyi saptanır. Quantiferon-TB testinde tam kandaki IFN- γ ölçümü yapılırken T-SPOT.TB testinde IFN- γ üreten lenfositlerin sayısı belirlenir. M.tuberculosis genomunun RD1 bölgesinde lokalize genler tarafından kodlanan bu proteinler, PPD'ye oranla M.tuberculosis'e daha özgüdürler (27)LTBE tanısında İGST'nin, özellikle BCG aşılı kişilerde veya TB dışı mikobakterilere teması olan kişilerde, tüberkulin cilt testine üstünlüğü vardır. İGST ile ilgili yapılan çalışmalar 5 yaş ve üzerindeki çocukları kapsamaktadır(28).

Ülkemizde erişkin TB hastası ile teması olmayan ancak semptom ve radyolojik bulguları ile TB hastalığından şüphelenilen çocuklar ülkemiz koşulları, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak önce TDT ile değerlendirilir. TDT pozitif sonuçlanırsa, ilaveten İGST gerekmez. TDT negatif hastalarda tanının güçlendirilmesi gerekiyorsa İGST istenebilir. İGST ya da TDT pozitifliği diğer bileşenlerle birlikte aktif hastalık tanısında yardımcı olarak kullanılmaktadır (19).

Radyolojik Bulgular

TB şüphesi olan tüm çocuklara iki yönlü akciğer grafisi çekilmesi gerekmektedir. Çocukluk çağı tüberkülozunun en sık radyolojik bulgusu tek taraflı lenfadenopati ve alveoler konsolidasyondur. Primer odağın yerleşimine göre hiler, paratrakeal veya subkarinal lenf bezlerinde büyüme ile bronşun tam veya kısmi tıkanması sonucu atelektazi ve havalanma artışı görülebilir. Bazı olgularda plevral efüzyon, abse, kavitasyon, ampiyem veya miliyer görünüm saptanabilir. Klinik olarak TB düşünülen ancak radyografik bulgusu olmayan hastalarda parankim patolojisi ve lenfadenopatilerin değerlendirmesinde toraks tomografisi önemli katkılar sağlar (29).

Çocuk Tüberkülozunda Mikrobiyolojik Tanı

Çocuklarda hastalık oluşmasına daha az sayıda basilin yeterli olması mikrobiyolojik yöntemler ile tanı konmasını zorlaştırmaktadır. Çocuklarda balgam elde etmede güçlük nedeniyle en uygun örnek alma yöntemi; art arda 3 gün yapılan mide içeriğinin sabah aç karnına aspire edilmesidir. Alınan örneklerde aside dirençli basil (ARB) saptamak için yapılan direkt yayma preparatlar ve kültür ile doğrulama TB'de standart tanı yöntemidir. Ancak en iyi şartlarda alınan örneklerde bile akciğer TB olan çocukların %30-40'ında, bebeklerin %70'inde tüberküloz basili üretilebilir. ARB veya kültür sonuçlarının negatif olması TB tanısını dışlatmaz. Ergenlerden uygun balgam örnekleri alınabilirken balgam çıkaramayan daha küçük çocuklarda balgam indüksiyonu, nazofaringeal aspirat örnekleri, bronkoalveoler lavaj sıvısı kullanılabilir (30).

TB şüphesi olan çocuklarda kültür tanımı doğrular ve duyarlılık sonuçları tedaviyi şekillendirir. Erişkin kaynak olgunun kültür pozitifliği varsa ve ilaç duyarlılığı biliniyorsa çocuktan kültür için örnek alınmayabilir. Mtb her 18-24 saatte bölünerek kültürlerde çok yavaş ürer. Löwenstein-Jensen ve Middlebrook gibi çok tercih edilen kültür yöntemlerinde üreme 4-6 hafta, BACTEC sıvı besiyerinde 1-3 hafta sürmektedir. Mikroorganizma kültürde ürediğinde, tür tayini ve ilaç duyarlılığı için DNA problemleri kullanılabilir. Nükleik asit hibridizasyon ve yüksek performanslı kromatografi yaygın olarak kullanılan metotlardır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) nükleik asit amipifikasyon testlerinin en sık kullanılanıdır. Günümüzde PCR testleri yararlı olmasına rağmen çocuklarda TB hastalığını değerlendirmede sınırlı bir yere sahiptir. Çocuklarda TB tanı ve taramasında antijen ve antikor taramasını kapsayan serolojik testlerin yeri yoktur. Adenozin deaminaz (ADA) enzimi, lenfoid hücrelerin olgunlaşması ve farklılaşması için gerekli olan pürini katabolize eder ve hücrel immünitinin dolaylı bir göstergesidir. Vücut sıvılarında (asit sıvısı, plevral sıvı, BOS, vb.) bakılan ADA aktivitesinin artması da tanıda kullanılan yararlı yöntemlerden biridir (31).

2.1.10. Tedavi

Çocuklarda TB çeşitli yönleri ile erişkin tipi TB'den farklıdır bu nedenle tedavi yaklaşımları da farklılıklar göstermektedir.

Koruyucu İlaç Tedavisi:

Koruyucu tedavi, aktif hastalık saptanmayan bulaştırıcı hasta ile temas öyküsü olan ya da latent TB enfeksiyonu saptanan çocuklara verilir. Çocuklar koruyucu tedavi öncesi taranmalı ve TB hastalığı dışlanmalıdır. Hastalık yoksa çocuğun önceden TB tedavisi veya koruma tedavisi alıp almadığı sorgulanır. Daha önce koruma tedavisi alan bir çocuğun yeniden teması yoksa koruma tedavisine gerek yoktur. Ancak önceden TB profilaksisi almış bir çocuk, yeniden aktif bulaştırıcı bir hasta ile temas ederse, çocuk yine taranır, çocukta aktif hastalık bulunamazsa yeniden profilaksi verilir. Erişkin TB hastası ile temaslı aktif hastalık tespit edilemeyen tüm çocuklara TB profilaksisi başlanır. Erişkin TB hastası ile teması olmayan, başka bir sebepten istenen TDT pozitif olan ve aktif TB hastalığı tespit edilemeyen çocuklarda; 5 yaş altındaki tüm çocuklara, 5 yaş üstünde ise BCG aşısı olmayanlara profilaksi verilir. 5 yaş üstünde ve BCG aşısı olanlarda, TDT'nin yalancı pozitifliğinin ortadan kaldırılması ve gereksiz profilaksi verilmemesi amacı ile İGST istenebilir. İGST de pozitif ise profilaksi verilir, İGST negatif ise profilaksi verilmeyip yakın takip edilebilir. İGST yapılamıyorsa bu grup hastaya da profilaksi başlanmalıdır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda TDT 5 mm ve üzerinde ise 9 ay süre ile koruyucu tedavi verilir. TB'li anneden doğan bebeklere hastalık dışlandıktan sonra koruyucu ilaç tedavisi verilmesi gerekir. TDT konversiyonu olan hastalara da koruyucu ilaç tedavisi verilir. TDT konversiyonu; son iki yıl içerisinde, arada BCG aşısı yapılmamış olmak kaydıyla, TDT'de en az 6 mm artış olması ve pozitifleşmesi ya da TDT de tek başına 10 mm artış olmasıdır. Koruma tedavisinde İNH (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde 6 ay süre ile her gün kullanılır. Eğer kaynak olguda İNH direnci var ise RİF 4 ay süreyle (günlük 10 mg/kg, maksimum 600 mg) verilir (32).

Hastalık Durumunda Tedavi

Çocukluk çağı akciğer TB'de genellikle yetişkin çağı TB'deki gibi, çok sayıda basil içeren kaviteli lezyonlar yerine az sayıda basil içeren kapalı kazeöz lezyonlar bulunmaktadır. Tedavi sırasında sekonder direnç geliştirme riski, basil sayısının az olması nedeni ile yetişkinlere göre daha azdır. Çoklu ilaç kullanımı ve tedavinin uzun sürmesi tedaviye uyumu ve dolayısıyla başarıyı azaltmaktadır. Bu nedenle tedavi, ülkemizde de doğrudan gözetim altında (DGT) tedavi yöntemi ile bir gözetmenin denetimi altında yapılır. Her hasta için verem savaş dispanseri (VSD) tarafından

hazırlanan, içinde günlük ilaç poşetleri ve “DGT izlem formu” olan “DGT paketi” DGT gözetmenine ulaştırılarak hastaların ilaçları almaları sağlanır. Amaç kontrollü tedavi ile relaps oranları azaltmak, direnç gelişiminin engellemektir (19).

Tablo 3. Çocuklarda Akciğer ve Akciğer Dışı TB Tedavi Rejimleri (19)

Tutulmuş Yeri	Başlangıç tedavisi	İdame Tedavisi
Akciğer TB TB Lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı TB	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli-yaygın ya da yayma pozitif akciğer TB Ağır akciğer dışı TB Miliyer TB* Konjenital-Neonatal TB*	2 ay HRZE	4 ay HR
Bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda TB	2 ay HRZE	7-10 ay HR
Eklem –Kemik TB Menenjit TB	2 ay HRZE	10 ay HR

H: İzoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E:Etambutol

*Merkezi sinir sistemi, kemik eklem tutulumu yoksa 6 ay, varsa 12 ay tedavi edilir

Tablo 4. Çocukluk Çağı TB Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları (19)

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

2.2. D VİTAMİNİ

D vitamini ilk kez raşitizmin tanımlandığı 1600'lü yıllarda Whistler tarafından gündeme gelmiş olup iskeletin deforme olması D vitamini eksikliğiyle açıklanmıştır. 1900'lü yıllarda ise yağda çözünme, antiraşitik faktör, deride güneş ışığına bağlı üretimi gibi özellikleri tanımlanmıştır. 1930'lu yılları takiben D vitamini kaynakları olan vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) formları keşfedilmiştir. D vitamini; vücutta sentez edilen, yağda çözünebilir, steroid yapılı ve yaşam için gerekli olan bir vitamindir. Bir dokuda üretilip dolaşıma geçmesi, diğer dokular üzerinde etki etmesi ve bu etkinin çeşitli mekanizmalar ile düzenlenmesi nedeniyle bir hormon olarak da kabul edilmektedir (33).

D vitamini temelde kalsiyum homeostazı ve kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesini sağlayarak kemik gelişiminde rol almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kemik gelişimi dışında obezite, diyabet, otoimmün hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, çeşitli kanser türleri, kardiyovasküler hastalıklar ve sinir sistemi hastalıkları gibi pek çok hastalığın patogeneğinde D vitaminin etkinliğini ortaya koymuştur. D vitaminin gösterdiği bu etkiler; iskelet sistemi dışı etkiler olarak tanımlanmaktadır (34).

2.2.1. D vitamini sentezi

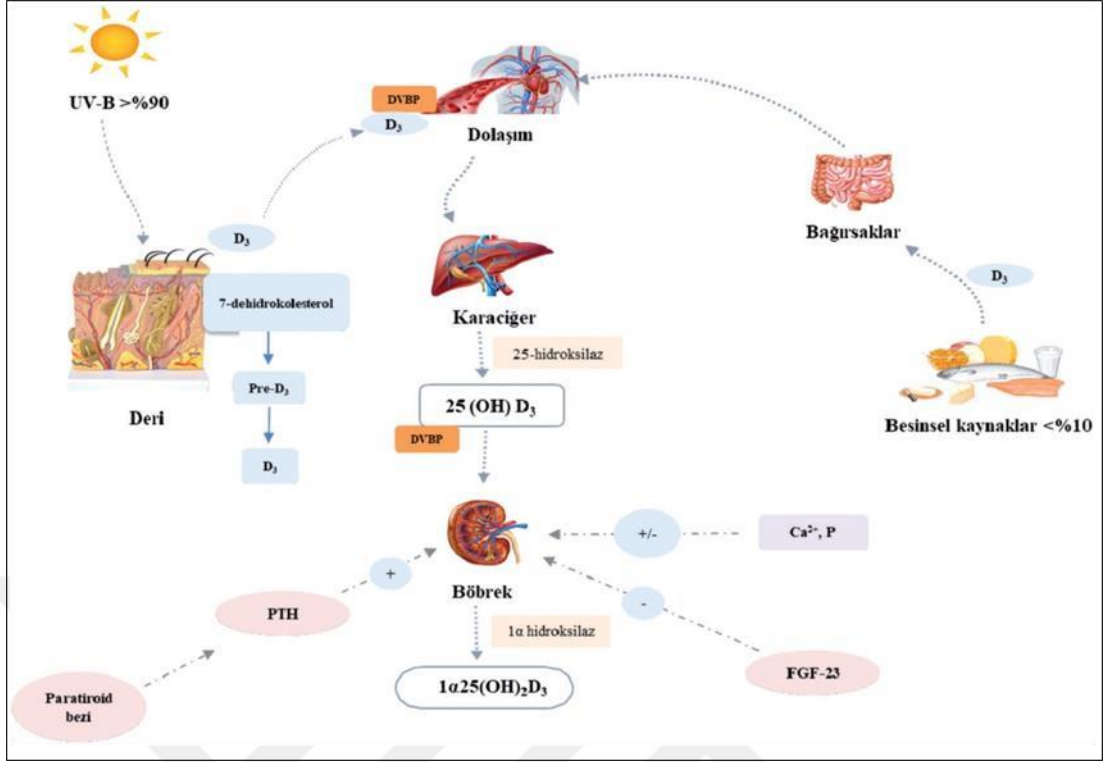
Ergokalsiferol (Vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) başlıca aktif D vitamini (kalsitriol) kaynaklarıdır. Ergokalsiferol, ergosterolden sentezlenir ve bitki yapılarında bulunan formdur. Hayvan ve insan dokularında bulunan kolekalsiferol ise az miktarlarda (<%10) somon, ton balığı gibi yağlı balıklar, yumurta, süt ve D vitaminince zenginleştirilen besinler ve suplemanların kullanımı ile vücuda alınabilmekte, ancak büyük kısmı (>%90) deride güneş ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. Epidermis ve dermis kolesterol sentezinin ara molekülü olan 7-dehidrokolesterol içerir. UV-B ışınları (280-315 nm) altında 7-dehidrokolesterol prekolekalsiferole dönüşür, bu basamağı prekolekalsiferolün enzimatik olmayan ısıya bağlı izomerizasyonu ile kolekalsiferole dönüşümü izler. Kolekalsiferol sentezi deride tamamlandıktan sonra D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanıp dolaşıma geçer (35).

2.2.2. D vitamini metabolizması

Diyetle alınan ve endojen olarak sentezlenen D vitamininin, aktif formu olan kalsitriole dönüşebilmesi için karaciğer ve böbrekte metabolize olması gerekmektedir. D vitamini sistemik dolaşımında D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak hedef doku ve organlara iletilir. Besinlerle alınan D vitamini, bağırsak lümeninden emildikten sonra lenf yoluyla karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz (Sitokrom P450-2R1- CYP2R1) enzimi ile 25. karbon atomundan hidroksillenerek 25-hidroksi D vitamini (25(OH)D3) dönüştürülür. Bu reaksiyon lökositlerde de gerçekleşebilmektedir. 25(OH)D3 dolaşımında yüksek miktarlarda bulunmakla birlikte D vitamininin dolaşımdaki temel formudur. Dolaşımdaki düzeyleri aktif metabolit kalsitriolden çok daha fazladır ve yarı ömrü yaklaşık iki haftadır. Ayrıca karaciğer, kas ve yağ dokuda depo halde bulunabilir.

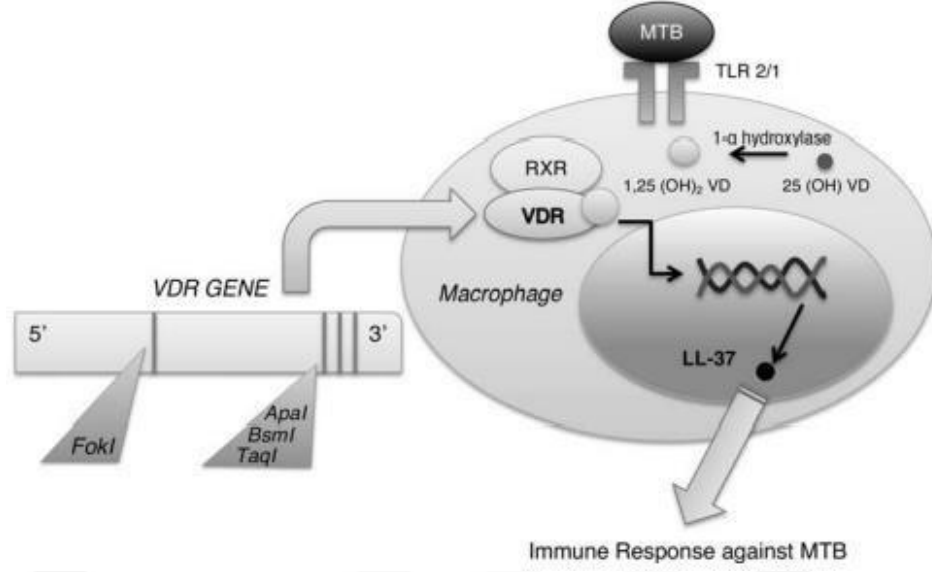
25(OH)D3, DVBP ile karaciğerden böbrek proksimal tübülüne taşınır. Burada 1- α -hidroksilaz (Sitokrom P450-27B1-CYP27B1) enzimiyle vitaminin biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)2D3'e (1,25 dihidroksivitamin D3- kalsitriol) dönüşmektedir. Bu reaksiyon böbreklerde ve D vitamini reseptörlerinin (VDR) bulunduğu bağışıklık sistemi hücreleri gibi birçok hücrede gerçekleşmektedir. 1- α -hidroksilaz enzimi daha çok böbreklerin proksimal tübüllerinde olmak üzere birçok bağışıklık sistemi hücresinde bulunmaktadır. Böbreklerdeki 1 α -hidroksilasyon; parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri ile fibroblast büyüme faktörü-23'den (FGF-23) etkilenir. Hipokalsemi, hipofosfatemi ve PTH düzeyindeki artış kalsitriol sentezini arttırır. Kalsitriol düzeyindeki artış PTH yapımını baskılayarak negatif geri bildirim regülasyonu sağlar. Plazma kalsiyum konsantrasyonlarını normal düzeyde tutmak kalsitriolün temel görevidir (36).

Kalsitriolün temel işlevi plazma kalsiyum konsantrasyonlarını normal düzeyde tutmaktır. Böbrek distal renal tübüllerinden ve bağırsaklardan kalsiyum emilimini arttırmaktadır. Ayrıca paratiroid ve tiroit hormonlarının sentez ve sekresyonu, aktif T lenfositlerden interlökin, B lenfositlerden immünglobülin üretiminin inhibisyonu, monosit prekürsör hücrelerin farklılaşması ve hücre proliferasyonunda görev almaktadır.



Şekil 2. D vitamini metabolizması

Kalsitriol hücre içerisinde iki farklı yolla işlevsellik gösterir. Bunlar genomik (DNA-bağımlı) ve genomik olmayan (DNA-bağımsız) yolaklardır. Her iki yolda da D vitamini etkisini gösterebilmek için steroid hormon reseptörü sınıfında olan D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanır. Genomik yolda, DVBP ile hedef doku hücrelerine taşınan kalsitriol VDR'ye bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks ile (kalsitriol+VDR), retinoik asit X reseptörü (RXR) kompleksi de oluşturularak, hücre membranına geçiş sağlanır. Bütün bu yolaklar nükleus içerisinde belirli genlerin transkripsiyonunu düzenler. Ayrıca VDR aktivasyonu hücre farklılaşması, düzenlenmesi ve anjiogenezi uyarır; apoptozis genlerinin ekspresyonunu düzenler. Genomik olmayan yolda ise kalsitriol plazma membranındaki VDR'ye bağlanarak sitoplazmada siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve protein kinaz düzeyleri artırır ve MAP-kinaz aktivitesini etkinleştirir. Bu yol ile hücre membranında aktifleşen kalsiyum kanalları, pankreas beta hücreleri, bağırsak hücreleri, monositler, düz kas ve kalp kası hücreleri üzerinde etkisini gösterir (37).



Şekil 3. Kalsitriolün genomik yollarla etki mekanizması.(38)

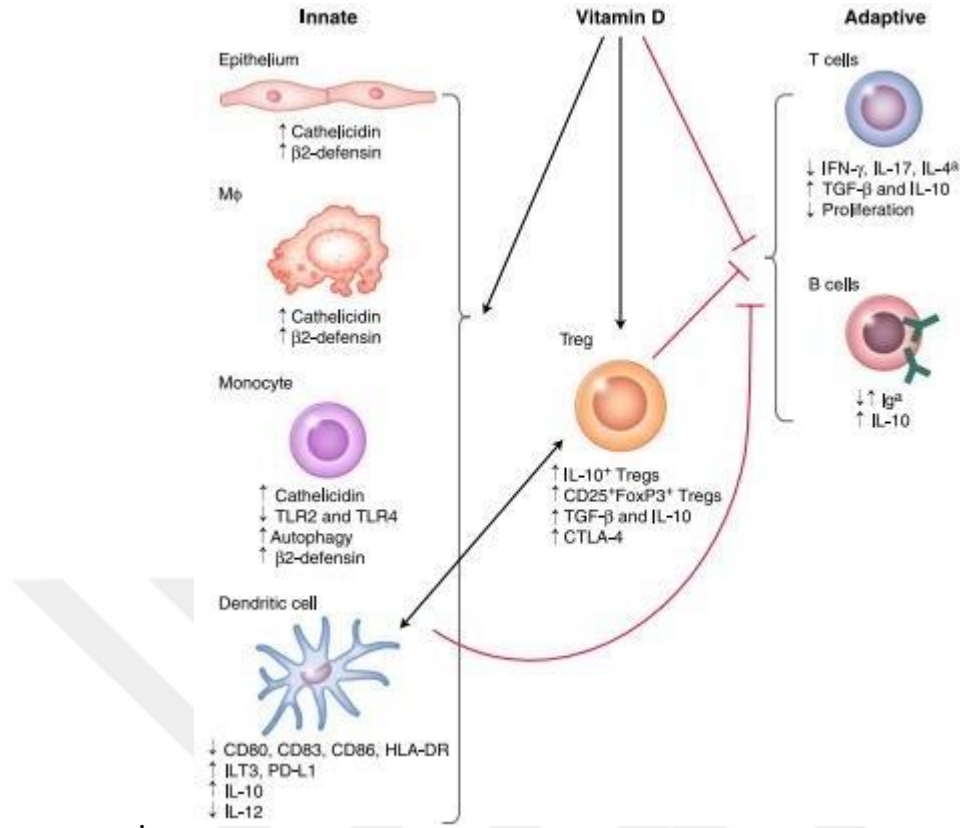
1,25 (OH)₂D₃: Kalsitriol, VDR: Vitamin D reseptörü, RXR: Retinoik asit X reseptörü

2.2.3. D vitamini ve immün sistem

D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D, bağışıklık sistemi üzerine karmaşık etkiye sahiptir, farklı yollarla bağışıklık sistemi aktivitesini düzenler ve baskılar. D vitamini kazanılmış bağışıklık yanıtı üzerine inhibitör etki gösterir. D vitamini, proinflamatuvar Th 1 hücre üzerinden IFN-gama, IL-2, IL-3 ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir. Ayrıca D vitamininin Th 2 hücreleri uyarak antiinflamatuvar sitokinleri ürettiği (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-β) ve invitro ve invivo olarak antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir. Antijen sunan dendritik hücreler bol miktarda D vitamini reseptörü içerirler ve bu hücrelerin olgun şekilleri etkili Th 1 yanıtı için ve bir proinflamatuvar sitokin olan IL-12 salınımı için gereklidir. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek IL-12 salınımı inhibe eder, antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımını artırır ve dengenin Th 2 yönüne kaymasını sağlar (39)(40)

VDR'ler, aktive edilmiş CD4⁺ ve CD8⁺T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve DC'ler gibi antijen sunan hücreler dâhil olmak üzere neredeyse tüm immün sistem hücrelerinde bulunmaktadır. Bu hücreler 1α- hidroksilaz ile 25(OH)D₃'ü 1,25(OH)₂D₃'e dönüştürme kapasitesine de sahiptirler. D vitamini antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek ve inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak

doğal bağışıklığa katkı sağlar. Monosit ve makrofajlarda VDR ve 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırır. Monositlerin makrofajlara farklılaşmasında görev alıp makrofajların fagositik kapasitesini artırarak mikobakteri gibi hücre içi mikroorganizmalara ciddi bir direnç oluşur. Toll like reseptörlerden TLR2 ve TLR4 inhibisyonu ile de patojenlerle savaşarak doğal bağışıklık yanıtına katkı sağlar (36). TLR, erken dönemde inflamatuvar cevabın başlamasında önemlidir. Doğal bağışıklık, invazif patojenlere karşılık veren ilk bağışıklık yanıtıdır. Polimorf nüveli lökositler, monosit ve makrofajlar kadar, epidermis, akciğer, bağırsak ve mesane gibi organların hücrelerinde bulunan toll-like reseptörlerin aktivasyonu yolu ile fonksiyon görür ve patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakta doğal bağışıklığı uyarır. Böylece antimikrobiyal peptidler (defensin ve katelisidin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır, bunlarda mikroorganizmanın ölümüne neden olurlar. D vitamini, solunum yolu epitel hücrelerinden katelisidin sentezini uyarır. Ayrıca D vitamininin monositlerdeki otofajiyi uyardığı ve human katelisidin LL-37'nin, D vitaminine bağımlı bağışıklık ve otofaji arasındaki ilişkide önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Otofaji ve D vitamini bağımlı doğal bağışıklık, hücre içi Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonuna karşı vücutta koruma sağlamaktadır. D vitamini, reseptör ilişkili antimikrobiyal peptid olan katelisidini aktive etmekte, böylece hücre içi M.tuberculosis'ı öldürmektedir. Katelisidinlerin direkt antimikrobiyal fonksiyonları vardır ve antibakteriyal etkilerinin yanında antiviral etkileri de vardır (herpes simpleks, adeno ve retrovirusu inhibe eder). Makrofajlar üzerindeki TLR'lerin organizmalar tarafından uyarılması, inaktif 25-hidroksi vitamin D'nin, aktif 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümünü sağlar. Defensin ve katelisidin 1,25-dihidroksivitamin D tarafından artırıcı şekilde düzenlenir. M.tuberculosis'e karşı, D vitamininin bağışıklık sistemine etkisi LL-37 (promoting fagolizom formasyon) üretimine bağlıdır. Tüberküloza karşı bağışıklıkta, 1,25-dihidroksivitamin D, enfeksiyonu elimine ederken, enfeksiyon sahasındaki inflamasyonun azalmasına etkili olmaktadır (39). Mikobakteriyel bağışıklık için gerekli olan en önemli sitokin, IFN-gama'dır. IFN-gama ve IL-12 reseptörleri yetersiz olan kişilerde, mikobakteriyel enfeksiyonlara bir eğilim olmaktadır (41). IFN-gama'nın iki yönlü etkisi vardır, invitro D vitamininin etkisini arttırırken, D vitamininin eklenmesi ile kendisi azalmaktadır.



Şekil 4. D Vitamininin İmmünojik Etkileri (42)

2.2.4. D vitamini gereksinimi ve kaynakları

D vitamini hem hormon olarak görev hem de güneş ışınlarına maruziyet ile deride sentezlenebilen tek vitamindir. Diyetle alınan D vitamini günlük gereksinimin sadece %10'unu karşılayabilmektedir. Besinsel D vitamini kaynakları yağlı balıklar, mantar, yumurta sarısı gibi besinler, bazı ülkeler için zenginleştirilmiş süt ve ürünleri ile ekmek gibi besinler ve D vitamini (supleman) destekleridir (43).

D vitamini eksikliğinin kemik ve diş sağlığı üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Ayrıca D vitaminin, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, bazı kanser türleri, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, obezite, multipl skleroz, bilişsel yetilerde azalma, demans, depresyon, romatoid artrit, allerji, kırılabilirlik ve enfeksiyon hastalıklar, otizm ile ilişkili pleiotropik ve immunomodülatör etkilerini gösteren birçok çalışma rapor edilmektedir (44).

Gereksinme: Amerikan Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine- IOM) D vitamini gereksinmesi ve güvenilir üst limit (UL) alım miktarını 0-12 ay bebeklerde günlük 400 IU (UL: 0-6 ay: 1000 IU; 6-12 ay: 1500 IU); 1-70 yaş çocuk ve yetişkinlerde günlük 600 IU (UL: 1-3 yaş: 2500 IU; 4-8 yaş: 3000 IU; 9 ve üzeri yaş: 4000 IU); 70 ve üzeri

yaş grubunda günlük 800 IU (UL: 4000 IU) önermektedir. Gebe ve emziren kadınlarda da önerilen değerler aynıdır. 40 IU D vitamini 1 mcg'a eşdeğerdir. Çocuklar, adolesanlar ve yetişkinler için bu miktarlarda D vitamini alımının yeterli D vitamini düzeyi sağlayacağı belirtilmiştir. Günlük önerilen kalsiyum gereksinmesi ise 1-3 yaş arası 700 mg; 4-8 yaş arası 1000 mg; 9-18 yaş arasında 1300 mg; 19- 70 yaş arasında 1000 mg ve 70 yaş ve üzerinde 1200 mg'dır (45).

Türkiye'de bebekler, gebe ve emziren kadınlar için Sağlık Bakanlığı tarafından D vitamini desteği programı yürütülmektedir. 2005 yılında başlatılan bu program 0-12 ay bebeklere 400 IU/gün (3 damla) ücretsiz D vitamini desteği verilmektedir. 2011 yılından itibaren tüm gebelere ilk trimesterden (12. hafta) başlayan ve doğum sonrası 6 ay devam eden 1200 IU/gün D vitamini desteği programı yürütülmektedir.(46) Diğer yaş grupları için kişiye özgü D vitamini desteği uygulamaları yapılmakta olup destek programı bulunmamaktadır.

Kaynakları: D vitamininin temel kaynağını güneş ışınları oluşturmaktadır. İlkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde, kollar ve bacaklar açık olacak şekilde saat 10:00 ve 15:00 arası en az 15 dakika güneşlenme gerekmektedir. Sadece kol ve bacakların açık (vücut yüzeyinin en az %18'i) olduğu durumlarda minimal eritermal doz (MED; 24 saat sonra deride pembe renk varlığı) UV B radyasyona (dalga boyu 290-315 nm) maruz kalma ile sağlanan vitamin D3 miktarının yaklaşık 2000-4000 IU/gün olduğu belirtilmektedir. Etnik ve genetik faktörler, yaş, güneş koruyucu kullanma (SPF:30, sentezi %95 azaltmakta), deri pigmentasyonu yaklaşık 33° enlemin altında ve üzerinde yaşama, mevsimsel özellikler, hava kirliliği, maruz kalınan yüzey miktarı ve süresi, obezite gibi nedenlerle sentez miktarı değişebilmektedir. Besinler çok az miktarda D2 veya D3 vitamini içermektedir. Yağlı balık (taze vahşi somon: 600-1000 IU/100 g; çiftlik somon: 100-250 IU/100 g); zenginleştirilmiş yağsız süt: 100 IU/240 mL; mantar 100 IU/100 g; yumurta sarısı: 20 IU/ adet; destek alan annenin sütü: 20 IU/100 mL; bebek formülü 0-6 ay: 40-60 IU/100 mL; devam formülü ise 7-12 ay: 56-79 IU/100 mL D vitamini içerir. Multivitaminler 400-1000 IU D2 veya D3 vitamini içerir. Farmakolojik dozlar ise 50 000 IU D2 vitamini içermektedir (43).

2.2.5. D vitamini eksikliği

D vitamini eksikliğin günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir. D vitamini optimal düzeyi hakkında görüş birliği henüz

sağlanamamıştır. Endocrine Society'nin 2016 yılı raporuna göre; D vitamini düzeyinin ≤ 12 ng/ml eksiklik, 12-20 ng/ml arasının yetersizlik, 20-100 ng/ml arasının normal olarak kabul edilmesi önerilmektedir (47).

Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberinde (Şubat 2018) serum 25(OH) vit D düzeyine göre D vitamini durumu aşağıdaki tabloya göre değerlendirmektedir (48).

Tablo 5. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyine göre D vitamini durumunun değerlendirilmesi

Durum	Serum 25- Hidroksi D vitamini Düzeyi (ng/ml)
Eksiklik	≤ 12
Yetersizlik	12-20
Normal	20-100
D vitamini intoksikasyonu	>100 + Hiperkalsemi (hiperkalsiüri ve PTH supresyonu ile birlikte)

3.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; aktif akciğer Tüberkülozu bulunan çocuklarda, 25(OH)D vitamini düzeyini belirleyerek, D vitaminin Tüberküloz hastalığındaki klinik önemini saptamayı amaçladık. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümünde 2017-2020 yılları arasında klinik, radyolojik, mikrobiyolojik veriler doğrultusunda akciğer tüberkülozu hastalığı tanısı konulup izleme alınan, eşlik eden ek bir hastalığı olmayan 0-18 yaş arasındaki 47 çocuk olgu alındı. Kontrol grubuna ise Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Çocuk Polikliniğine başvurmuş, bilinen bir hastalığı olmayan, çalışma grubuyla benzer demografik özellikler taşıyan, rutin çocuk muayenesi sırasında D vitamini düzeyi çalışılmış 61 olgu dahil edildi. Verilerine ulaşılamayanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. VERİLERİN TOPLANMASI VE ÇALIŞMANIN YAPILMASI

Akciğer tüberkülozu tanısı alan hastalar ve kontrol grubu; hasta dosyaları, hastane elektronik veri tabanı ve muayene kayıtları incelenerek belirlendi. Tüm veriler geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tüberküloz tanı anındaki demografik özellikleri, tanı tarihi, başvuru yakınmaları ve süreleri, radyolojik, mikrobiyolojik bulguları, tanı anında bakılan Ca, P, ALP, 25(OH) D vitamini düzeyleri, BCG aşı durumları ve tüberkülin deri testi sonucu, temas öyküsü kaydedildi. Ayrıca tüberküloz hastalarına ait tüm verilerin tanı anında bakılan D vitamini düzeyi ile ilişkisi değerlendirildi.

TB hastalığı tanısı, en az bir balgam veya açlık mide suyu örneğinde M. tuberculosis üremesi ile konuldu. Üreme olmayan olgularda; Tüberküloz ile uyumlu semptom/bulguların olması (iki haftadan uzun süren ateş, öksürük, açıklanamayan kilo kaybı, gece terlemesi, hemoptizi), tüberküloz ile uyumlu radyolojik bulguların olması, aktif tüberkülozlu kişi ile yakın temas veya TDT pozitifliği kriterlerinin en az ikisinin varlığı ile konuldu (49) .

Tüberkülin deri testinin değerlendirilmesi: 0.1 ml (5 IU) PPD solüsyonunun deri içine uygulamasından 48-72 saat sonra hekim tarafından endürasyonun boyutu ölçülerek kaydedildi. TDT değerleri T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire

Başkanlığı'nın önerdiği sınırlara göre, BCG aşısı olmayan çocuklarda ≥ 10 mm, BCG aşısı olanlarda ≥ 15 mm endürasyon pozitif kabul edildi.

Temas öyküsü, tüberküloz hastalığı olan birey ile yakın temas ya da aynı evde yaşama, kaynak olgunun pozitif yayma veya kültür sonucunun olması olarak tanımlandı (19).

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden direkt akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi incelemesi değerlendirildi. Değerlendirmelerde Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümünün resmi raporları esas alındı. Akciğer grafisinde parankimde konsolidasyon, infiltrasyon, LAP, parankimal nodül, kavite, plevral efüzyon, lokal havalanma artışı ve miliyer görünüm tüberküloz ile uyumlu kabul edildi. Toraks BT'de pulmoner tüberküloz lehine bulgular kavite, konsolidasyon, intratorasik hiler LAP, plevral efüzyon, atelektazi, buzlu cam görünümü, nodül olarak kabul edildi (19).

Mikrobiyolojik inceleme için balgam çıkartabilen çocuklardan balgam örneği alınmıştı. Balgam çıkartamayan çocuklardan sabah kahvaltı yapmadan önce nasogastrik sonda ile açlık mide suyu örneği (AMS) alınmıştı. Örneklerden yapılan yaymaların Ehrlich Ziehl-Neelsen boyaması ile ARB arandı. Tüberküloz kültürü için Löwenstein-Jensen besiyeri ve BACTEC-Middle-Brook besi yerleri kullanıldı. PCR incelemesi için "real-time" PCR yöntemi kullanılmıştı.

3.1.1. Kan örneklerinin analizi

Çalışmaya alınan tüm çocukların Ca, P, ALP, 25(OH) D vitamini düzeylerine ait parametreler hastanenin otomasyon sistemine kayıtlı olan bilgilerden alındı.

Serum Ca, P, Alkale fosfat (ALP) düzeyleri, Roche marka test kitleri kullanılarak elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile Cobas E602 cihazında analiz edildi. Ca kiti için ölçüm aralığı 8.4-10.2 mg/ dl, P kiti için ölçüm aralığı 2.9-5.1 mg/dl, ALP kiti için ölçüm aralığı 5-254 U/L olarak belirlendi.

Serum 25(OH)D düzeyi, Roche marka test kitleri kullanılarak elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile Cobas E602 cihazında analiz edildi. 25(OH) D vitamini kiti için ölçüm aralığı 3,00-70,00 ng/mL'dir.

D vitamini eksikliği ≤ 12 ng/mL, D vitamini yetersizliği 12-20 ng/mL, D vitamini yeterliliği ≥ 20 ng/mL olarak kabul edildi(47) . Olgular D vitamini düzeyine

göre D vitamini eksikliği olan (≤ 12 ng/mL) ve olmayan (> 12 ng/mL) olarak iki grupta değerlendirildi.

Çalışmaya alınan olgular son 3 ayda D vitamini içeren damla, şurup kullanmamış idi.

3.2. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test, , mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

3.3. ETİK KURUL

Çalışma S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 17/04/2020 tarihli onayı ile kabul edildi. (Karar No: 2020-15)

4. BULGULAR

Çalışmamıza, 2017- 2020 yılları arasında; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümünde akciğer tüberkülozu hastalığı tanısı konulup izleme alınan 47 olgu ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Çocuk Polikliniğine başvurmuş 61 olgu dahil edildi.

4.1. ARAŞTIRMA GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan tüm çocukların ortalama 25(OH)D düzeyi 11.4 (14±8.2) ng/ml sonuçlandı. Tüm çocukların yaş ortalaması 11.0 (10.6±4.7) yıl idi. Ortalama kiloları 30.0 (33.9±16.2) kg saptandı. Katılımcıların %54.6'sını kız, %45.4'ünü erkek cinsiyet oluşturdu. Değerlendirilen toplam 108 çocuğun; 38'inin (%35.2) ilkbahar mevsiminde, 37'sinin (%34.3) kış mevsiminde hastaneye başvurmuş olduğu görüldü.

Tablo 6. Çalışmaya alınan tüm olguların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort±s.s./n-%
Yaş(yıl)	2.0 - 18.0	11.0	10.6 ± 4.7
Cinsiyet	Kadın		59 54.6%
	Erkek		49 45.4%
Kilo	10.0 - 66.0	30.0	33.9 ± 16.2
KiloPercentil	< % 3		6 5.6%
	% 3-10		25 23.1%
	% 10-25		35 32.4%
	% 25-50		28 25.9%
	% 75-90		11 10.2%
	% 90-97		3 2.8%
25 OH Vitamin D (ng/ml)	3.7 - 60.0	11.4	14.0 ± 8.2
Tanı ve Test Mevsimi	İlkbahar		38 35.2%
	Yaz		14 13.0%
	Sonbahar		19 17.6%
	Kış		37 34.3%
Kalsiyum(mg/dl)	7.4 - 13.0	9.6	9.5 ± 0.5
Fosfor(mg/dl)	2.6 - 6.0	4.5	4.5 ± 0.6
ALP(U/L)	50.0 - 426	157.5	166.1 ± 73.6
Tüberkülin Deri Testi (mm)	0.0 - 25	16.0	12.8 ± 8.9

Akciğer tüberkülozlu 47 olgunun %61,7 (n=29)'i kız, %38,3 (n=18)'i erkekti. Kontrol gurubuna dahil olan 61 olgunun %49,2 (n=30) kız, %50,8 (n=31)'i erkekti

(tablo 7). Vaka ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı açısından anlamlı ($p > 0.05$) farklılık bulunmadı. Akciğer tüberkülozlu olguların yaş ortalaması 14 ($12,2 \pm 4,7$) yıl olarak bulundu. Kontrol grubu olgularının ortalama yaşı 9 ($9,4 \pm 4,4$ yıl) olarak bulundu. Vaka grubunda hastaların yaşları kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Tablo 7. Kontrol ve akciğer tüberkülozu grubuna ait demografik özellikler ve laboratuvar değerleri



Akciğer tüberkülozlu olguların kilo ortalaması 43 ($39,0 \pm 16,8$) kilogram (kg) olarak bulundu. Kontrol grubu olgularının ortalama kilosu 26 ($29,9 \pm 14,7$) kg olarak bulundu. Vaka grubunda hastaların kiloları kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka ve kontrol grubunda kilo persentil dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Akciğer tüberkülozlu olguların 25 (OH) Vitamin D düzeyinin ortanca değeri 10.9 ($13,0 \pm 9,7$) ng/ml saptandı. Kontrol grubunda çalışılan serum 25 (OH) Vitamin D düzeyinin ortanca değeri 13,2 ($14,7 \pm 6,8$) ng/ml saptandı. Akciğer tüberkülozlu olguların 25(OH) D vitamin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Vaka ve kontrol grubunda 25(OH) D vitamini test mevsimi dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Vaka grubunda kalsiyum değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka ve kontrol grubunda fosfor değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda ALP değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 7)

4.2. HASTALARA AİT BULGULAR

Tablo 8. Hastaların BCG aşısı durumları, TDT, Temas öyküsü ve Mikrobiyolojik inceleme sonuçları

		n	%
BCG Aşısı	(+)	40	85.1%
	(-)	7	14.9%
TDT	(+)	28	59.6%
	(-)	19	40.4%
Tüberküloz Temas Öyküsü	(+)	34	72.3%
	(-)	13	27.7%
ARB	(+)	9	19.1%
	(-)	38	80.9%
Mikobakteri Kültürü	(+)	10	21.3%
	(-)	37	78.7%
PCR	(+)	9	19.1%
	(-)	38	80.9%

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 40'ının (%85,1) BCG aşısı yaptırmış olduğu, 7'sinin (%14,9) aşısının olmadığı görülmüştür. Bu hastaların 28'inde (%59,6) tanı anında TDT testi pozitif iken, 19'unda (%40,4) negatif bulunmuştur. Tüberküloz temas öyküsünün 34 (%72,3) hastada var olduğu, 13 (%27,7) hastada olmadığı görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 9'unda (%19,1) ARB, 10'unda (%21,3) kültür ve 9'unda (%19,1) PCR pozitifliği saptanmıştır

Tablo 9. Hastaların başvuru şikayetleri

	n	%
Öküsürük	35	74.5%
Gece Terlemesi	7	14.9%
Kilo kaybı	13	27.7%
Ateş	14	29.8%
Hemoptizi	4	8.5%

Çalışmaya dahil edilen hastaların 35'inde (%74,5) tanı anında mevcut olan ve buna bağlı olarak en sık görülen klinik bulgu öksürüktü. İkinci en sık bulgu 14 hastada (%29,8) görülen ateş, üçüncü ise 13 hastada (%27,7) görülen kilo kaybı idi. Daha az olarak 7 hastada (%14,9) gece terlemesi, 4 hastada (%8,5) ise hemoptizi görüldü.

Tablo 10. Akciğer Tüberkülozu Tanılı Hastaların Tanı Anında Çekilen Akciğer Grafisi ve Toraks Bt Bulguları

	n	%
Akciğer Grafisi Uyumlu	38	80.9%
Akciğer Grafisi Uyumsuz	9	19.1%
Atelektazi	5	10.6%
Plevral Effüzyon	6	12.8%
Nodül	5	10.6%
İnfiltrasyon	5	10.6%
Kaviter Lezyon	11	23.4%
Buzlu Cam Görünümü	9	19.1%
Konsolidasyon	10	21.3%
Lenfadenopati	23	48.9%

Hastaların tanı anında mevcut olan akciğer grafisi bulgusu 38 hastada (%80,9) akciğer tüberkülozu ile uyumlu iken, 9 hastada (%19,1) normal akciğer grafisi bulguları gözlenmiştir.

Hastaların tanı anında çekilen toraks bilgisayarlı tomografilerinde en sık gözlenen bulguların; 23 hastada (%48,9) gözlenen lenfadenopati, 11 hastada (%23,4) gözlenen kaviter lezyon, 10 hastada (%21,3) gözlenen konsolidasyon, 9 hastada (%19,1) buzlu cam görünümü, 6 hastada (%12,8) plevral effüzyon olduğu görülmüştür. Atelektazi, nodül ve infiltrasyon 5'er (%10,6) hastada saptanmıştır.

4.3. AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TANILI HASTALARA AİT BULGULARIN D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Çalışmaya alınan hastalar D vitamini düzeyine göre; D vitamini eksikliği olan (≤ 12 ng/mL) ve olmayan (> 12 ng/mL) olarak iki grupta değerlendirildi.

Tablo 11. Hastaların genel özelliklerinin ve laboratuvar değerlerinin D vitamini düzeyine göre incelenmesi

		25OHVitaminD ≤ 12		25OHVitaminD > 12		p
		Ort \pm s.s./n-%	Medyan	Ort \pm s.s./n-%	Medyan	
Yaş(yıl)		12.8 \pm 4.3	14.0	11.5 \pm 5.1	13.0	0.422 ^m
Cinsiyet	Kadın	17	70.8%	12	52.2%	0.188 ^{x2}
	Erkek	7	29.2%	11	47.8%	
Kilo		42.0 \pm 16.7	47.0	35.8 \pm 16.7	33.0	0.213 ^m
KiloPercentil	< % 3	2	8.3%	4	17.4%	0.920 ^{x2}
	% 3-10	7	29.2%	5	21.7%	
	% 10-25	7	29.2%	7	30.4%	
	% 25-50	6	25.0%	4	17.4%	
	% 75-90	0	0.0%	2	8.7%	
	% 90-97	2	8.3%	1	4.3%	
Kalsiyum(mg/dl)		9.3 \pm 0.3	9.3	9.5 \pm 1.0	9.6	0.143 ^m
Fosfor(mg/dl)		4.3 \pm 0.6	4.2	4.7 \pm 0.7	4.6	0.023 ^t
ALP(U/L)		141.9 \pm 64.2	122.0	158.9 \pm 83.0	144.0	0.587 ^t
TüberkülinDeriTesti(mm)		13.0 \pm 9.0	16.5	12.6 \pm 9.1	16.0	0.940 ^m
Tanı ve Test Mevsimi	İlkbahar	9	37.5%	5	21.7%	0.554 ^{x2}
	Yaz	4	16.7%	6	26.1%	
	Sonbahar	3	12.5%	5	21.7%	
	Kış	8	33.3%	7	30.4%	
25OHVitaminD(ng/ml)		7.9 \pm 2.4	7.8	18.3 \pm 11.5	16.0	0.000 ^m

^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test

25 (OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta hastaların yaşı, cinsiyetlerine göre dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta hastaların kiloları ve kilo persentil dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

25 (OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta kalsiyum değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. 25(OH)D vitamin değeri 12 altı olan grupta fosfor değeri 25(OH)D vitamin değeri 12 üstü olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. 25(OH) D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grubunda ALP değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grubunda tanı, test mevsimi dağılımını anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

Tablo 12. Hastaların BCG aşısı, TDT, Temas öyküsü ve Mikrobiyolojik inceleme sonuçlarının D vitamini düzeyine göre incelenmesi

		25OHVitaminD \leq 12		25OHVitaminD $>$ 12		p
		n	%	n	%	
BCGAşısı	(+)	19	79.2%	21	91.3%	0.243 ^{x2}
	(-)	5	20.8%	2	8.7%	
TDT	(+)	15	62.5%	13	56.5%	0.676 ^{x2}
	(-)	9	37.5%	10	43.5%	
Tüberküloz Temas Öyküsü	(+)	18	75.0%	16	69.6%	0.677 ^{x2}
	(-)	6	25.0%	7	30.4%	
ARB	(+)	4	16.7%	5	21.7%	0.659 ^{x2}
	(-)	20	83.3%	18	78.3%	
Mikobakteri Kültürü	(+)	5	20.8%	5	21.7%	0.940 ^{x2}
	(-)	19	79.2%	18	78.3%	
PCR	(+)	4	16.7%	5	21.7%	0.659 ^{x2}
	(-)	20	83.3%	18	78.3%	

^{x2} Ki-kare test

25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta BCG aşısı pozitifliği, TDT pozitifliği, tüberküloz temas öykü pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta ARB pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. 25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta mikto bakteri kültür pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Tablo 13. Hastaların başvuru şikayetlerinin D vitamini düzeyine göre incelenmesi

		25OHVitaminD \leq 12		25OHVitaminD $>$ 12		p
		n	%	n	%	
Öksürük	(-)	6	25.0%	6	26.1%	0.937 ^{x2}
	(+)	18	75.0%	17	73.9%	
Gece Terlemesi	(-)	20	83.3%	20	87.0%	0.777 ^{x2}
	(+)	4	16.7%	3	13.0%	
Kilo kaybı	(-)	19	79.2%	15	65.2%	0.285 ^{x2}
	(+)	5	20.8%	8	34.8%	
Ateş	(-)	19	79.2%	14	60.9%	0.170 ^{x2}
	(+)	5	20.8%	9	39.1%	
Hemoptizi	(-)	23	95.8%	20	87.0%	0.276 ^{x2}
	(+)	1	4.2%	3	13.0%	

^{x2} Ki-kare test

25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta öksürük, gece terlemesi, kilo kaybı, ateş, hemoptizi oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

Tablo 14. Hastaların Radyolojik Bulgularının D vitamini düzeyine göre incelenmesi

		25OHVitaminD≤12		25OHVitaminD>12		p
		n	%	n	%	
AkciğerGrafisi	Uyumlu	20	83.3%	18	78.3%	0.659 ^{x2}
	Uyumsuz	4	16.7%	5	21.7%	
Atelektazi	(-)	20	83.3%	22	95.7%	0.171 ^{x2}
	(+)	4	16.7%	1	4.3%	
PlevralEffüzyon	(-)	21	87.5%	20	87.0%	0.955 ^{x2}
	(+)	3	12.5%	3	13.0%	
Nodül	(-)	21	87.5%	21	91.3%	0.677 ^{x2}
	(+)	3	12.5%	2	8.7%	
İnfiltrasyon	(-)	22	91.7%	20	87.0%	0.601 ^{x2}
	(+)	2	8.3%	3	13.0%	
KaviterLezyon	(-)	19	79.2%	17	73.9%	0.671 ^{x2}
	(+)	5	20.8%	6	26.1%	
Buzlu Cam Görünümü	(-)	18	75.0%	20	87.0%	0.298 ^{x2}
	(+)	6	25.0%	3	13.0%	
Konsolidasyon	(-)	17	70.8%	20	87.0%	0.177 ^{x2}
	(+)	7	29.2%	3	13.0%	
Lenfadenopati	(-)	10	41.7%	14	60.9%	0.188 ^{x2}
	(+)	14	58.3%	9	39.1%	

^{x2} Ki-kare test

25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta akciğer grafisi uyum oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. 25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta atelektazi, pleural effüzyon, nodül, infiltrasyon, kaviter lezyon, buzlu cam görünüm oranı, konsolidasyon oranı, lenfadenopati oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

5. TARTIŞMA

Her yıl yaklaşık bir milyon çocukta tüberküloz gelişmekte ve 200.000'den fazla çocuk bu sebeple hayatını kaybetmektedir. Bu hastalıktan ölümler dünya çapında çocuk ölümlerinin ilk on nedeni arasındadır. Bu nedenle çocuklarda tüberkülozun etkili kontrolü, bir halk sağlığı önceliğidir. Çalışmalar, potansiyel olarak müdahaleye yatkın olan hastalık risk faktörlerini belirleyerek tüberküloz kontrol programlarının tasarımına bilgi sağlayabilir. Çocukları hedefleyen tüberküloz kontrol çabaları ve politikaları, 2035 yılına kadar küresel TB salgınını sona erdirmeyi hedefleyen Dünya Sağlık Örgütü'nün "End TB" stratejisini gerçekleştirilmesi için gerekli olacaktır. Son yıllarda yapılan birçok çalışma D vitamini immunomodülatör etkisi olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle çalışmamızda TB gelişebilecek riskli grupların bilinmesi konusuna katkı niteliğinde; eksik serum 25-hidroksivitamin D düzeyi ile TB hastalığına duyarlılık arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

D vitamini eksikliği veya yetersizliği küresel bir sorundur. Dünya çapında bir milyar insanın yetersiz D vitamini seviyesine sahip olduğu tahmin ediliyor (43). Önceki raporlar, D vitamini durumunun küresel olarak bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermiştir. Ancak farklı ülkelerde yapılan çalışmalar arasında D vitamini eksikliği prevalansında ve D vitamini eksikliği ile TB arasındaki ilişkide farklılıklar bulunmaktadır. D vitamini eksikliği prevalansındaki sonuçların tutarlı olmaması, insandaki D vitamini düzeyinin ırk, enlem, mevsimsel değişiklikler, güneş ışığına maruz kalma, kapalı/açık alan aktivitesi, sosyoekonomik durum, yeterli beslenme ve geleneksel/kültürel özellikler gibi çeşitli faktörlerden etkilenmesinden kaynaklanıyor olabilir (50). D vitamini eksikliği, yıl boyunca bol güneş ışığının olduğu Etiyopya'da da TB hastaları ve TB olmayan kontroller arasında oldukça yaygındır. Etiyopya'nın orta kesiminde yapılan bir çalışma, okul çocukları arasında D vitamini eksikliği prevalansının %42 olduğunu göstermiştir (51). D vitamini eksikliği ülkemiz coğrafyasında özellikle gebe kadınları, bebekleri ve adölesan çağıdaki çocukları etkileyen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Dünya genelini içeren çalışmalarda her yaş grubu incelendiğinde D vitamin eksikliği %30-%80 prevalansına sahiptir (43). Ülkemiz genelinde yapılan bir çalışmada 0-16 yaş arası 440 çocuk ve adolesan incelendiğinde %40 oranında D vitamini eksikliği (25(OH)Vit D \leq 20 ng/ml) saptanmıştır (52).

Daha önceki yıllarda serum 25(OH)D düzeyi; <10ng/ml ağır eksiklik, 10-20ng/ml eksiklik, 21-29ng/ml yetersizlik, 30-100ng/ml normal sınır, >100ng/ml fazlalık, >150 ng/ml toksikasyon olarak değerlendiriliyordu. 2016 verilerine göre 25(OH)D düzeyi <12ng/ml ise eksiklik, 12- 20ng/ml yetersizlik, 20-50 ng/ml normal değer, >50 ng/ml muhtemel zararlı sınır olarak değerlendirilmektedir. (47) D vitamini eksikliğini tanımasının tutarsızlığı, çalışmalar arasındaki tutarsızlıklara da katkı sağlamaktadır.

Bizim çalışmamızda, çalışmaya alınan tüm çocukların ortalama 25(OH)VitD düzeyi 11.4 (14±8.2) ng/ml sonuçlandı. Akciğer tüberkülozlu olguların 25(OH)VitD düzeyi ortanca değeri 10.9 (13,0 ± 9,7) ng/ml iken kontrol grubunun ortanca değeri 13,2 (14,7± 6,8) ng/ml saptandı. Akciğer tüberkülozlu olguların 25(OH)VitD değeri kontrol grubundan anlamlı (p < 0.05) olarak daha düşüktü. Ancak her iki gruptaki ortanca serum 25(OH)D vitamini düzeyi yeterlilik düzeyinin altında idi. D vitamini eksikliği olan akciğer TB'li olguların ortalama 25(OH)VitD düzeyi 7,8 ng/mL, D vitamini eksikliği olmayan olguların ortalama 25(OH)VitD düzeyi 16.0 ng/mL idi. Akciğer tüberkülozlu olguların 28'inde (%59,5) vitamin D eksikliği var iken (serum 25-hidroksivitamin D <12 ng/ml), 19'unda (% 40,4) D vitamini eksikliği yok idi (12 ila <20 ng/ml veya ≥ 20 ng/ml). 61 sağlıklı kontrol grubunun 29'unda (%47,5) D vitamini eksikliği var idi. Çalışmaya alınan toplam 108 olgunun ise 57'sinde (%52,7) D vitamini eksikliği tespit edildi.

Amerika'da yapılan bir çalışmada, son 10 yılda D vitamini yetersizliğinin iki katına çıktığı saptanmıştır. İspanyol kökenliler, Afrika kökenliler ve Asyalıların %90'ında, beyaz popülasyonun %75'inde D vitamini yetersiz bulunmuştur. Afrika kökenliler ve İspanyol kökenlilerin derilerinde güneş koruyucu pigmentlerin olması nedeniyle, D vitamini oluşturma yetileri %50-90 daha düşüktür. Günümüzde modern hayat, eski insanların uzun süre maruz kaldığı güneş ışımından faydalanmayı engellemektedir (39). Çalışmamızda bildirilen TB hastaları arasında (%59,5) D vitamini eksikliği prevalansı, Güney Afrika'da bildirilenle (%62,7) (53) karşılaştırılabilir. Aksine, daha düşük D vitamini eksikliği prevalansı bizim çalışmamıza kıyasla Tanzanya'da (%10.6) (54), Gine Bissau'da (%8.5) (55) ve Uganda'da (%7) (56) bildirilmiştir. Farklı raporlar arasındaki bu tutarsızlıklar, popülasyonlardaki D vitamini düzeyini ölçmek için kullanılan laboratuvar

yöntemlerinin farklılığından, D vitamini eksikliğinin tanımından, mevsimsel değişiklikten, çalışma popülasyonunun beslenme alışkanlıklarından, çalışma alanlarının enleminden ve çalışmada eşlik eden hastalıkların sıklığından kaynaklanıyor olabilir.

Yetişkin popülasyonda yapılan çalışmaların çoğu, tüberkülozlu bireylerde 25-hidroksi D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermiştir (57). Nnoaham ve arkadaşlarının erişkin popülasyonu içeren bir meta-analizinde, dahil edilen çalışmalar arasında D vitamini eksikliği tek tip olarak tanımlanmamasına rağmen, D vitamini eksikliği ile aktif TB arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (50). Nnoaham ve arkadaşları tarafından yapılan bir kohort çalışmasında 25(OH)VitD serum düzeyinde 1 ng/ml'lik bir artışın TB insidansını %6 azalttığını gösterilmiştir. Pediatrik popülasyonla ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır, ancak mevcut olanlar, kontrollere kıyasla tüberkülozlu çocuklarda daha düşük 25(OH)D vitamini seviyeleri göstermektedir

Tüberküloz; Mikobakterium tuberculosis basilinin neden olduğu çoklu, sistemik bir bakteriyel enfeksiyondur. Tüberküloz basili latent bir durumda tutulmakta ya da oluşan enfeksiyon konakçı immünitesini bozarak, en yaygın olarak akciğerde ortaya çıkan aktif TB'ye neden olarak ilerlemektedir. M. tuberculosis enfeksiyonuna yanıtta, D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (58). Literatürde iki olası mekanizma üzerinde durulmaktadır; Birincisi; enfekte makrofajlarda fagozom ve lizozomun füzyonunun artması ile M.tuberculosis'in canlılığının azalması, ikincisi; D vitamininin, katelisin ailesinden bir antimikrobiyal peptid olan LL-37 (Katelisinin C-terminal 37 aminoasit parçası) üretimini arttırmasıdır . Defensin ve katelisin gibi peptidler, TB de dahil olmak üzere, enfeksiyonların önlenmesinde, savunmada önemli rol oynayan antimikrobiyal peptitlerdir. Nötrofillerde ve makrofajlarda D vitamininin varlığı doza bağımlı olarak, TB'ye karşı konak savunmasında rol oynayan LL-37 yapımını indükler.(59). M.tuberculosis doku "remodeling"ini ve dokuda ekstrasellüler matriksin yıkılmasını uyarmaktadır (58). D vitamininin vücuttaki rolü, biyoaktif formunun D vitamini reseptörlerine bağlanması ile başlar. D vitamini reseptörleri, bağışıklık hücrelerinde, bronşial ve akciğer epitel hücrelerinde vardır ve antimikrobiyal yanıt sırasında özgün toll-like reseptörlerin uyarılmasını takiben fonksiyon kazanır. Bu mekanizma ile D

vitamini, akciğer ekstrasellüler matriksi parçalayan matriks metalloproteinaz enzimlerini baskılamaktadır (60). 1,25-dihidroksivitamin D aynı zamanda kazanılmış bağışıklığa da etkili olabilmekte, CD4 pozitif T hücrelerinin çoğalmasını engellemekte, Th1 proinflamatuvar sitokin üretimini engellemekte, Th2 antiinflamatuvar sitokin üretimini artırıcı şekilde düzenlemekte ve T regülatör işlevini de uyarmaktadır. D vitamini adaptif immün sistemde aşırı inflamatuvar yanıtları engeller. Böylece inflamasyona bağlı aşırı hücre ve doku harabiyeti önlenir.

Venturini ve arkadaşları 996 çocuk ile yaptığı retrospektif çok merkezli çalışmasında latent ve aktif TB'li çocuklarda D vitamini düzeylerini aynı yaş ve etnik kökene sahip sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak değerlendirmiştir. Serum D vitamini seviyesini; <10 ng/ml (25 nmol/L) eksiklik, 10-20 ng/ml (25 ve 50 nmol/L) arasında yetersiz ve >20 ng/ml (50 nmol/L) seviyesi için yeterli kabul etmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, gizli ve aktif tüberküloz durumunda D vitamininin kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca, aktif tüberküloz grubunda, eksik D vitamini seviyesi, latent tüberküloz ve kontrollere göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Çalışmaya alınan çocukların D vitamini seviyesi, sonbahar/kış aylarında, ilkbahar/yaz aylarına göre karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşük saptanmış ve yaklaşık yarısında (467; %46.9) tüberküloz durumundan bağımsız olarak D vitamini seviyesinin yetersiz veya eksik olduğu sonucuna varılmıştır (59).

Buonsenso ve arkadaşları, farklı olarak aktif TB'ü olan çocuklar ile gizli TB enfeksiyonu (LTBI) olan, TB dışı pnömonisi olan ve sağlıklı olan çocukların D vitamini düzeylerini karşılaştırmıştır. Serum 25(OH)VitD, D vitamini seviyesi <10 ng/mL eksik, 10-20 ng/mL arasında yetersiz, 20-30 ng/mL ve 30 ng/mL üzerindeki bir seviye için normal değerlendirmiştir. 57 çocuğun dahil edildiği bu prospektif çalışmada, klinik tanıdan bağımsız olarak çocukların 21'inde (%36,8) eksik veya yetersiz D vitamini seviyesi saptanmıştır. Bu çalışmada aktif TB durumunda diğer klinik kategorilere kıyasla D vitamini düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum, fosfat seviyeleri değerlendirilmiş olup farklı çalışma gruplarında yaşa göre normal sınırlar saptanmıştır. D vitamini eksikliği ile yaş, cinsiyet, mevsimsellik gibi diğer faktörler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Aktif TB grubunda, LTBI, TB dışı pnömoni

ve kontrollere göre D vitamini eksikliği olan çocukların daha yüksek bir yüzdesi bulunmuş ancak sağlıklı kontroller dışında tüm gruplarda benzer şekilde yetersiz D vitamini seviyesi saptanmıştır (61).

Gou ve ark larının yaptığı 10 çalışmayı içeren bir meta-analizde, D vitamini düzeylerinin akciğer tüberkülozlu (TB/LTBI) çocuklarda kontrollere göre düşük olduğu gözlenmiş olup D vitamini eksikliği, önemli ölçüde TB ile ilişkilendirilmiştir. Bu meta-analiz ayrıca aktif TB'nin çocuklarda D vitamini eksikliği riskini artırdığını da göstermektedir (62). Ancak, çocuklarda TB ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiye odaklanan çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Ludmir ve arkadaşları (63) akciğer tüberkülozu ve D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Çalışmalar arasındaki farklılıklar, VDR polimorfizmlerinden kaynaklanan bireyler arası farklılıklarla da açıklanabilir. Ganmaa ve arkadaşları Moğol halkından 390 erişkin PTB hastası ile yüksek doz D3 vitamini takviyesinin anti-tüberküloz tedaviye yanıt üzerindeki etkisini belirlemek ve D vitamini yolağındaki genetik varyasyonun etkisini değerlendirmek amacıyla geniş kapsamlı bir çalışma yapmışlardır. Hastalar iki haftada bir 3,5 mg (140,000 IU) vitamin D3 takviyesi almış; bunun balgam kültürü dönüşümüne etkisi incelenmiştir. 8 haftalık takviye; serum 25-hidroksivitamin D konsantrasyonlarını yükseltmiş ancak genel olarak balgam kültürü dönüşüm süresini etkilememiştir. Diğer yandan D vitamini reseptörünü ve 25-hidroksivitamin D 1 α -hidroksilaz'ı (CYP27B1) kodlayan genlerde tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) için bir veya daha fazla minör alleli olan hastalarda takviye D3 vitamini balgam kültürü dönüşümünü hızlandırmıştır. Bu çalışma D vitaminini metabolize eden enzimler olan CYP27B1'deki genetik varyasyonun, D vitamininin koruyucu etkisini değiştirdiğini doğrulamıştır (64).

Dolaşımdaki D vitamini seviyesi durumu ve D vitamini reseptörü DNA metilasyonu, çocuklarda azalmış doğal bağışıklık cevabı ve tüberküloz hastalığına karşı artan duyarlılık ile ilişkilendirilebilir. Maruthai ve arkadaşları tarafından aktif TB hastalığı olan çocuklarda vitamin D reseptörü gen metilasyonunun plazma D vitamini düzeyi ve VDR geninin ekspresyonu üzerindeki etkisini araştırmaya yönelik bir çalışma yapılmış ve VDR gen hipermetilasyonunun, azalmış vitamin D seviyesi ve azalmış VDR gen ekspresyon seviyesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuş. Bu ters ilişkinin; makrofaj gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin TB hastalığıyla

savaşmak için yeterli LL-37 salgılayamadığı varsayımını desteklediği, pediyatrik TB hastalığında VDR aracılı sitolitik ve antimikrobiyal efektör hücre yanıtındaki bozulmada rol oynayabileceği yorumu yapılmıştır. Aktif tüberkülozlu 43 çocuk ve 33 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bu çalışmada ayrıca yaş, akciğer tüberkülozu ve akciğer dışı tüberküloz, ARB pozitif ve negatif akciğer tüberkülozu gibi alt grupların D vitamini düzeyi de karşılaştırılmıştır. Tüberküloz vakalarında medyan yaş 8 (3-11) yıl, kontrol grubunda medyan yaş 10 (7-12) bulunmuş, 43 çocukluk çağı TB vakasının %39,5'inin (n=17) 5 yaşından küçük olduğu görülmüştür. Çalışma katılımcılarının serum D vitamini durumu; eksiklik (<20 ng/mL), yetersizlik (20-29 ng/mL), yeterlilik (\geq 30-100 ng/mL) ve toksisite (>150 ng/mL) olarak değerlendirilmiştir. Aktif TB vakalarında ortalama serum D vitamini seviyesi 17 ng/mL, sağlıklı kontrollerde 41,4 ng/mL bulunmuş olup çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Ancak; PTB ve EPTB, ARB pozitif ve negatif PTB vakaları gibi alt grup kategorilerinde, ayrıca farklı yaş kategorilerinde (<5 y, 6 ila 10 y ve 11 ila 15 y) ortalama serum D vitamini seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (65).

Tüberküloz tanısındaki en kesin yöntem mikrobiyolojik olarak basilin gösterilmesidir. Fakat çocuklarda örnek almadaki zorluklar ve basil sayısının az olması nedeniyle mikroorganizmanın gösterilme ve kültürde üretme oranı oldukça düşüktür.

Göçmen A. ve arkadaşlarının geniş hasta serisinde pulmoner TB'li çocuklarda, balgamda Mtb pozitifliğini %28 olarak bildirilmektedir.(66) Bizim çalışmamızda 47 hastanın %21.3 (n=10) 'ünde kültür pozitifliği, %19.1 (n=9)'inde ARB pozitifliği %19.1, (n=9)'inde PCR pozitifliği olup literatürle uyumludur. 25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta ARB, PCR, Kültür pozitiflik oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dorjee ve ark'ları Nisan 2017'den Mart 2018'e kadar 11 Tibet okulunda 5391 mülteci okul çocuğu ile yaptığı çalışmada aktif tüberküloz hastalarındaki düşük oranlarda görülen balgam pozitifliğinin, çocukların çoğunda hastalığın paucibacil olmasından kaynaklandığını düşünmektedir.(67)

Ganma ve arkadaşlarının yaptığı 938 okul çocuğunu kapsayan başka bir çalışmada çocuklarda latent tüberküloz enfeksiyonundan aktif tüberküloz hastalığına ilerleme riski üzerindeki ekzojen ve endojen faktörlerin etkisi araştırılmıştır. Moğolistan'da 18 okulu kapsayan bir çalışmada 6-13 yaşları arasındaki QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) pozitif 938 çocuk klinik ve radyolojik taramaya

tabi tutulmuş ve 129'una aktif TB teşhisi konmuştur. Hastaların %30'unda D vitamini eksikliği tespit edilmiştir (<10 ng/ml). Hepsinde anormal göğüs radyografisi görüntüleri saptanmış olup; 129 hastanın 125'inde hiler/mediastinal lenfadenopati, 109'unda parankimal/bronşiyal tutulum ve 3'ünde plevral efüzyon görülmüştür. Ortalama yaşları 9,8 yıl olan hastaların %79,4'ünde BCG skarı görülmüştür. Ev içi aktif TB'ye maruz kalma, kış veya ilkbahar mevsimi ve aktif sigara kullanımı, QFT pozitif çocuklarda aktif tüberküloz riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Aksine yaş, cinsiyet, BCG skarının varlığı veya D vitamini durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (68).

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 TB'ü hastalığından koruyuculuğun ise % 50 civarında olduğu bildirilmektedir (69). Ülkemizde yapılan bir çalışmada BCG skar varlığı %97,4 (n=74) olarak bulunmuştur (70). BCG aşılmasının TB'yi önleme üzerindeki etkisinin yeteri kadar olmaması, çevresel mikobakterilerin etkisine, BCG suşları arasındaki farklılıklara, BCG stimülasyonundan sonra kişinin yetersiz immün cevabına, genetik faktörlere veya malnütrisyona bağlı olabilir. D vitamini, bebeklere BCG aşısı öncesi tek doz verilmiş ve BCG aşısına bağımsızlık yanıtını arttırdığı gösterilmiştir. Makrofajın alveollerde Mtb basili ile karşılaşan bağımsızlık yanıtının ilk hücresi olduğunu düşünürsek, yüksek D vitamini seviyeleri ile elde edilen güçlendirilmiş bir makrofaj tepkisi, TB enfeksiyonunun ilk aşamaları gelişmeden önce basilin kesin olarak ortadan kaldırılmasına izin verebilir (39). Çalışmamıza alınan hastaların BCG ile aşılama durumu aşı kartları, aşı kartı olmayanlarda BCG skarına bakılarak değerlendirildi. Çalışmamızda BCG aşısı uygulanma oranını %85,1 (n=40) idi. Toplam 47 hastadan D vitamini eksikliği olan 24 akciğer tüberkülozlu hastanın 19'unda (%79,2) BCG aşı pozitifliği bulundu. D vitamini eksikliği olmayan hastaların 21'inde (%91,3) BCG pozitifliği var idi. Çalışmamızda BCG aşı pozitiflik oranı ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Erişkin tüberkülozlu hastaların epidemiyolojik özelliklerine bakıldığında erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek oranda görülürken, çocukluk çağında kız

cinsiyet hakimiyetinin gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır. Phongsamart ve arkadaşlarının Kanada'da 121 tüberküloz tanılı çocuk ile yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer olarak hastaların %43,8'i erkek ve %56,2'si kız tespit edilmişti (71). Shah ve ark'larının 242 TB olgusu ile yaptığı çalışmada D vitamini düzeyleri ile yaş, cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak akciğer tüberkülozlu olguların %61,7'si (n=29) kız, %38,3'ü (n=18) erkek cinsiyettedir. Hastaların D vitamini düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Pediyatrik tüberküloza sıklıkla zayıflık ile karakterize malnutrisyon eşlik eder. Yetersiz ve kötü beslenme, tüberküloz enfeksiyonundaki risk faktörlerinden biridir. Yetersiz beslenmenin neden olduğu mineral düzeyinde bozulma, konakçının immün sisteminin zayıflamasına ve TB'nin reaktivasyonu riskini artmasına neden olur. TB hastalarında, bağışıklık sistemi için gerekli olan A, D, E, çinko, bakır, kalsiyum, selenyum gibi temel elementlerin seviyesinin düşük olması ile Mycobacterium tuberculosis virülansı arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir (73). Genel olarak, besin eksikliği, TB enfeksiyonuna yatkınlığı artırır ve bu da yetersiz beslenmeyi şiddetlendirerek bir kısır döngü yaratır (74). Diğer yandan bazı çalışmalarda yaşına göre kilolu çocuklarda D vitamini eksikliğini zayıf çocuklara göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir. D vitamini, yağda çözünen ve vücutta depolanan bir vitamindir. Özellikle obez bireylerde yağ dokusunda depolanan D vitamininin biyoyararlanımının azalması nedeni ile D vitamin eksikliği riskinin daha fazla olduğu düşünülmektedir (75). Bizim çalışmamızda hasta grubunun kilosu kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak iki grubun yaşlarının homojen olmamasının yanlış yorum yapmamıza neden olabileceğini düşündük. Hasta ve kontrol grupları arasında kilo percentil bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çocuğun yaşının TB hastalığının gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Özellikle de 5 yaş altındaki küçük çocuklarda hastalık daha sık görülmekte ve tüberküloz enfeksiyonunun hastalığa ilerlemesi bu yaş grubunda daha kolay olmaktadır. Bu risk özellikle bağışıklık sistemi olgunlaşması henüz tamamlanmayan 2 yaş altındaki infantlarda daha fazladır (1). Diğer yandan yaş arttıkça D vitamin düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Bunun nedeninin ülkemizde ve dünyada hayatın ilk yıllarında D vitamini profilaksisine önem verilmesi

fakat daha büyük yaşlarda D vitamini kullanımına gereken özenin verilmemesi olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı adölesanların incelendiği çalışmalarda D vitamini eksikliği % 14-54 oranında tespit edilmiştir (76). Çalışmamızda kontrol grubu yaş ortalaması 9.0 (9.4±4.4) yıl, hasta grubu yaş ortalaması 14.0 (12.2± 4.7) yıl saptanmış olup hastaların yaşı istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Ancak 25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta hastaların yaşı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tüberküloz tedavisine eklenen D vitamini desteğinin, antimikrobiyal aktiviteyi destekleyerek, klinik sonuçları iyileştirdiği (kilo alımı, radyolojik olarak azalmış doku tutulumu, kültürün negatifleşmesi, azalmış inflamasyon) ve antimikrobiyal aktivitesi olan mediatörlerde artışa neden olduğu düşünülmektedir. Makrofajlarda toll-like reseptörlerin aracılık ettiği antimikrobiyal yanıtın, serumda 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu ile ilişkisinin olduğu ancak destek sonrası D vitamininin etkisindeki değişikliklerin, serumda bazal 25-hidroksivitamin D konsantrasyonuna, D vitamini bağlayan proteine ve D vitamini reseptörlerinin genetik polimorfizmine bağlı olduğu üzerinde durulmaktadır .Londra’da, Martineau ve ark’larının erişkinlerde yaptığı bir çalışmada; standart TB tedavisi alan hastalara D vitamini desteği verilmiş ve D vitamini alan grupta balgamın basilden temizlenmesi, plasebo alan gruba göre bir hafta daha kısa sürede (36 güne karşı 43.5 gün) saptanmıştır (77).Yine Nursyam ve ark. tarafından Endonezya’da 67 erişkinde yapılan, günlük 10.000 IÜ, D vitamini desteği ile plasebo verilmesinin karşılaştırıldığı çalışmada, D vitamini alan grupta direkt yaymanın negatifleşmesi süresinin, plasebo alanlara göre daha hızlı olduğu saptanmıştır (78). Bu sonuçlara karşılık, klinik ölçümlerde, klinik şiddet skorlarında, kilo alımında değişiklik olmadığını bildiren çalışmalarda vardır. Wejse ve ark’larının yaptığı çalışmada D vitamininin klinik sonuçları iyileştirmediği ve mortaliteyi etkilemediği bildirilmiş, olasılıkla verilen dozun yetersiz olduğu belirtilmiştir. D vitamininin antimikrobiyal bağışıklığı etkilediği ve bu konuda çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir (79). Çocuklarda az sayıda çalışma yapılmıştır, Marcos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 1-13 yaş arasında 24 TB’li çocuğa D vitamini desteği verilmiş, 8 hafta sonra D vitamini alan grupta büyük oranda klinik düzelme saptandığı bildirilmiştir (80). Başka bir çalışmada TB teması olanlara 100.000 IÜ tek doz D vitamini verilmiş ve invitro çalışma sonucu mikobakteriye karşı bağışıklıkta artış olduğu gözlenmiştir (58). D vitamini desteği ile

TB'nin engellenmesi tartışmalıdır. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

D vitamini eksikliği durumlarında yetersiz immünomodülatör fonksiyonun tüberküloz riskini artırdığı düşünülürse, eksiklik seviyeleri ile tüberküloz hastalığının şiddeti arasında herhangi bir bağlantı olup olmadığı ve D vitamini eksikliğinin standart antitüberküloz tedavinin yanıtı ve sonucu üzerinde herhangi bir zararlı etkisinin olup olmadığı cevabı aranan sorulardır. Khandelwal ve ark'larının Hindistan'da yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, klinik ve radyolojik ölçütlerle akciğer TB tanısı alan çocukların tedavi öncesi serum 25-hidroksivitamin D düzeylerine bakılmıştır. Hastaların ortalama serum 25-hidroksivitamin D seviyesi 8 ng/ml olup; 186'sında (%69,9) D vitamini eksikliği (serum 25-hidroksivitamin D <12 ng/ml), 55'inde (%20,7) yetersizliği (12 ila <20 ng/ml) ve 25'inde (%9,4) D vitamini yeterliliği saptanmıştı (≥ 20 ng/ml). Radyolojik bulgular; primer akciğer tüberkülozu (küçük alveolar gölgeli lenf düğümünü), ilerleyici akciğer hastalığı (konsolidasyon, kaviter lezyon, milier tüberküloz, multipl mediastinal adenopati) ve plevral efüzyon olarak üç kategoride değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; D vitamini düzeyinin radyolojik bulgulara göre hastalığın tipini ve sonucunu etkilemediği bildirilmiştir. Aynı zamanda D vitamini takviyesi ile elde edilen D vitamini düzeyinin, iyileştirilen çocuklar ile tedavinin uzatılmasına veya değiştirilmesine ihtiyaç duyulan çocuklar kıyaslandığında hiçbir ilişkinin olmadığı gözlenmemiştir. Ancak iki aylık tedavinin sonunda balgam örneklerinde M. tuberculosis pozitif kalan çocukların başlangıçtaki 25-hidroksivitamin D seviyeleri, negatifleşenlere kıyasla daha düşük saptanmıştır. (81) Bizim çalışmamızda tomografide en sık %48,9 (n=23) oranında lenfadenopati saptanmış olup D vitamini seviyeleri ile atelaktazi, plevral efüzyon, nodül, infiltrasyon, kaviter lezyon, buzlu cam görünümü, konsolidasyon, lenfadenopati oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Çalışmamıza katılan tüm çocukların 38'i (%35,2) ilkbahar, 37'si(%34,3) kış mevsiminde hastaneye başvurmuştur. 47 aktif TB olgusunun 14'ü (%29,8) ilkbaharda, 15'i (%31,9) kış mevsiminde başvurmuş olup ortalama D vitamin düzeyi 10.9 ng/ml idi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda D vitamini ve mevsim arasındaki ilişki incelenmiş olup anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan istatistiksel analizler

sonucunda serum 25(OH)VitD düzeyi <12 ng/ml olan ve >12 ng/ml olan hastalar karşılaştırıldığında mevsimsel bakımdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki D vitamin sentezini etkiler. Kış aylarında güneş ışınları daha oblik açı ile dünyaya düşer ve ışınların ozon tabakasından daha fazla absorbe olmasına neden olur. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları oblik açıyı etkileyen faktörlerdir. 37° üzeri enlemlerde, Kasım-Şubat aylarında dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısı azalır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla D vitamin sentezi vardır (82). Kuzey Orta Asya'da bulunan Moğolistan, en yüksek tüberküloz vakalarının görüldüğü bölgelerden biridir. Aynı zamanda Moğollar, yüksek D vitamini eksikliği riski altındadır çünkü; 45°enlemlerde az miktardaki ultraviyole ışık D vitamini sentezi için yetersiz kalır. Mevsimin tüberküloz insidansı üzerindeki etkisine yönelik çalışmaların çoğunda; kışın hastalık geçişinde zirve görülürken, bunu ilkbahar ve yaz aylarında aktif hastalık zirvesi izlemektedir. TB vakası bildirim oranlarının mevsime göre değişmesinin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, örneğin güneş ışığına maruz kalma, ev içi aktivite, bağışıklık fonksiyonunda mevsimsel değişiklik ve sağlık hizmeti arama davranışları gibi birkaç faktörün etkisinin olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda tüberkülozla ilgili mevcut veriler, hastalığın başlangıç tarihini değil, çoğunlukla başvuru, teşhis ve bildirim zamanını içermektedir. Enfeksiyondan aktif tüberküloz gelişimine kadar olan preklinik dönem birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebileceğinden, ilkbahar ve yaz mevsimlerinde görülen tüberküloz vakalarının zirvesinin, kış aylarında M. tuberculosis bulaşının sonucu olması muhtemeldir. Tüberküloz gibi bir hastalıkta enfeksiyon ile hastalık arasındaki sürenin uzamış ve değişken olabileceği gözlemlenen mevsimselliğin nedenleri gibi görünmektedir. Kış havası, solunum hastalıklarının artan morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir (83) Williams ve arkadaşları, aktif veya gizli TB'si olan çocuklarda D vitamini eksikliğini yaygın olduğunu, ancak TB durumunun D vitamini düzeyleri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Aktif veya gizli TB'li çocuklarda mevsimselliğin 25-hidroksivitamin D konsantrasyonları üzerindeki etkilerini ise; Kasım ve Nisan ayları arasında aktif TB tanısı alan çocukların serum 25-hidroksivitamin D konsantrasyonları Mayıs ve Ekim ayları arasında tanı alanlara göre daha düşük olarak belirtmişlerdir. Birleşik Krallık'ta Kasım ve Nisan ayları arasında, yeterli D vitamini sentezi için yetersiz güneş ışığının olması bu

çalışmada görülen D vitamini durumundaki mevsimsel değişimi ve bu aylarda TB bildirim oranlarının yüksek olmasını açıklamaktadır (41).

Literatürde hastaların hekime en sık başvuru sebebi öksürük olarak belirtilmiştir. Dizdar ve arkadaşlarının çalışmasında %82 ile en sık geliş şikayeti öksürük olarak saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda en sık yakınma %74,5 ile öksürük olup, ardından %29,8 oranında ateş, %27,7 oranında kilo kaybı gelmektedir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda serum 25(OH)VitD düzeyi <12 ng/ml olan ve >12 ng/ml olan hastalar karşılaştırıldığında klinik bulgular açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Tüberküloz, plazma kalsiyum konsantrasyonu etkileyen granümatöz hastalıklardan biridir. Çocuklarda tüberküloz ve kalsiyum ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Erişkinlerde TB ile ilgili çalışmalarda kalsiyum anormallikleri çeşitli şekillerde bildirilmiş olup, bazı çalışmalar hiperkalsemiyi, bazı çalışmalar ise hipokalsemiyi başlıca biyokimyasal bulgu olarak bildirmişlerdir. Hafiez ve ark'ları çalışmasında TB hastalarında görülen hipokalsemiyi, iştahsızlık, yetersiz beslenme veya azalmış vitamin D aktif metabolitlerinin bir sonucu olarak kalsiyumun bozulmuş bağırsak emilimine veya yetersiz alımına bağlamaktadır. D vitamini eksikliği, kalsiyum ve fosforun intestinal emiliminde azalmaya neden olur. (85). Aksine Wada ve arkadaşlarına göre tüberküloz, sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklarda granülomdaki pulmoner lökositler, 25-hidroksivitamin D'yi aktif metabolit olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürebilir, semptomatik hiperkalsemiye neden olabilir (86). Gerritsen ve ark'larına göre; pediatrik tüberkülozun genellikle paucibaciller olması, inflamatuvar infiltratın ve granülomanın daha az belirgin olması nedeni ile bu fenomen çocuklarda nadir görülür (87). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının vitamin D düzeyleri değerlendirilirken aynı zamanda çalışmaya alınan tüm çocuklarda serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyleri de incelenmiştir. Hasta grubunda ortalama kalsiyum değeri 9.4 mg/dl saptandı. Kontrol grubunda ise ortalama kalsiyum değeri 9.6 mg/dl saptandı. Hasta grubunda kalsiyum ve ALP değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü ancak her iki grupta kalsiyum ve ALP ortalama değerleri normal sınırlar arasında tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında fosfor düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların fosfor düzeyi; D vitamini eksikliği olan grupta, D vitamini eksikliği olmayan gruptan anlamlı ($p <$

0.05) olarak daha düşük saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, saptanan değerler hipofosfatemiden çok normofosfatemik düzeydeydi.

Hastaların PPD ortalaması 16 mm (12,8±8,9) idi. TDT negatif (n=19, %40.4) ve pozitif (n=28, %59,6) hastaların D vitamini düzeyi bulgularında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kuzeybatı Etiyopya'da tüm yaş grubunda D vitamini eksikliğinin yaygınlığını ve TB ile ilişkisini belirlemek amacıyla yayma pozitif akciğer tüberkülozu hastalar ve TB'yi düşündüren semptomları olmayan ev içi temaslılar taranmıştır. Bu çalışmada D vitamini durumu eksik (<20 ng/ml), yetersiz (20–29 ng/ml), yeterli (30–100 ng/ml) olarak tanımlanmıştır. Toplam 290 çalışma katılımcılarından 134'ünde (%46,2) D vitamini eksikliği saptanmış olup bunların 59'unu (%61,5) TB hastası ve 75'ini (%38,7) temaslı kontrol grubu oluşturduğu görülmüştür (88). Bizim çalışmamızda hastaların %72.3'ünde (n=34) temas öyküsü vardı. Temaslıların 18'inde (%52,9) D vitamini eksikliği görüldü. 25(OH)D vitamin değeri 12 altı ve üstü olan grupta tüberküloz temas öykü pozitifliği anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir. Ülkemizden Ceylan ve ark'nın yaptığı çalışmada akciğer TB vakalarının %56,3 (n=130)'ünde TB temas öyküsü vardı (89).

Çalışmamızın kısıtlılıkları; çalışmanın retrospektif olması, bilgilerin çoğuna dosyalardan ve elektronik sistemden ulaşılması, vaka sayısının az olması, çalışma grupları arasında homojenlik sağlanamaması olarak söylenebilir. Buna rağmen, çocuklarda D vitamini ile akciğer tüberkülozu arasındaki ilişkiyi ele alan, aktif TB'li çocukları sağlıklı kontroller ile karşılaştıran, kliniğimizde ilk, ülkemizdeki nadir çalışmalardan biridir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, D vitamini düzeylerinin aktif akciğer tüberkülozu olan çocuklarda kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu, D vitamini eksikliği ile aktif akciğer TB’u arasında, kontrollere kıyasla açık bir ilişki olduğunu göstermiştir

Ancak mikrobiyolojik olarak doğrulanmış veya klinik tanı almış akciğer tüberkülozu olan ve sağlıklı olan kayıtlı çocukların çoğunluğunda düşük serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri (eksik ve yetersiz seviyeler) gösterildi. Bunun tüberküloz ile düşük 25-hidroksi D vitamini düzeylerinin ilişkisinden mi kaynaklandığını yoksa sadece genel popülasyonun D vitamini düşüklüğü durumunu yansıttığını yorumlayamıyoruz.

Çalışmaya alınan tüm çocukların ortalama D vitamini düzeyinin yeterlilik sınırının altında olması ancak yine de hastalarda D vitamini eksikliğinin kontrollerden anlamlı derecede fazla olması başka bir olasılığı aklımıza getirmiştir; hastaların hastaneye başvurusu gecikiyor olabilir ve aslında mevcut akciğer tüberkülozu vitamin D eksikliğine neden oluyor olabilir, yani TB çocuklarda D vitamini eksikliğine katkıda bulunuyor olabilir. Bu bağlamda, çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri de D vitamin düzeylerinin tanıdan önce incelenmemiş olmasıdır. Bu nedenle, D vitamini ve TB hastalığına duyarlılık arasındaki ilişkinin nedenselliğini açıklığa kavuşturmak, bu ilişkinin yönünü kesin olarak belirlemek için daha büyük örnekleme sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda görülen yaygın D vitamini düşüklüğü insanların, D vitamini yönünden zengin besinler dahil olmak üzere sağlıklı beslenme alışkanlıklarını sürdürmek için motive edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda TB hastalarında yüksek oranda temas öyküsü saptanmıştır. TB hastalığı gelişiminde temas, kapalı alan aktivitesi gibi çevresel faktörlerin rolü hakkındaki bilgiler özellikle enfeksiyon riski olan kişilerde tedbir amacı ile eğitim stratejilerini geliştirmek için kullanılabilir.

Çalışmamızda tanı anındaki mevsim gibi faktörlerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesi, D vitamini düzeyleri üzerinde potansiyel etkisi olan bazı değişkenlerin sınırlanmasını sağladı.

Sonuç olarak, aktif akciğer tüberkülozu ile D vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup, çocuklarda LTBI'dan aktif TB'ye ilerlemenin önlenmesinde ve TB tedavisinde D vitamininin olası rolünü değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization. 2019. 368 p.
2. Kocaba E, Ersu R. Çocukluk Çağında Tüberküloz. 2017;1-3.
3. Barış Y.İ.,Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi , Toraks Dergisi, 2002;3(3): 338-340.
4. Houston M. The White Death: A History of Tuberculosis. BMJ. 1999 Jun 19;318(7199):1705.
5. Verem tedavisinin tarihi. Türk Toraks Derneği Halk Sağlığı.
6. Ebonyi AO, Oguche S, Ejeliogu EU, Agbaji OO, Shehu NY, Abah IO, et al. Prevalence of and risk factors for pulmonary tuberculosis among newly diagnosed HIV-1 infected nigerian children. GERMS. 2016 Mar 1;6(1):21-8.
7. Türkiye’de Verem Savaşı 2018 Raporu, Sağlık Bakanlığı Yayın No:1109, Ankara. 2018.
8. Patrick R. Murray KSR. Tıbbi Mikrobiyoloji (Medical Microbiology). 2010. 277-278 p.
9. Babacan F, Över U. Mikobakterilerin genel özellikleri ve Mycobacterium tuberculosis complex. In: Willke (Topçu) A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul, 2002, Cilt 2: 1675-1690.
10. Alp Alpaslan. Tüberküloz Basili ve Özellikleri. Türk Toraks Derneği.2010;11:48- 51.
11. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. Semin Pediatr Infect Dis. 2005;16(2):93-104.
12. Bhatt K, Salgame P. Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. J Clin Immunol 2007; 27: 347-62.
13. Hernández-Pando R, Chacón-Salinas R, Serafín-López J, Estrada I. Tuberculosis: Immunology, pathogenesis, virulence.2007;157-205.
14. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. Vol. 26, Clinics in Chest Medicine. W.B. Saunders; 2005. p. 295-312.
15. Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity. Annu Rev Pathol. 2012;7:353-84.
16. Abel L, El-Baghdadi J, Bousfiha AA, Casanova JL, Schurr E. Human genetics of tuberculosis: A long and winding road. Vol. 369, Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. Royal Society; 2014.
17. Schurr E. Is susceptibility to tuberculosis acquired or inherited? J Intern Med. 2007 Feb;261(2):106-11.
18. Gallant CJ, Malik S, Jabado N, Cellier M, Simkin L, Finlay BB, et al. Reduced in vitro functional activity of human NRAMP1 (SLC11A1) allele that predisposes to increased risk of pediatric tuberculosis disease. Genes Immun. 2007;8(8):691-8.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi No:1129, Ankara. 2019.
20. Chen SC, Chen KL, Chen KH, Chien ST, Chen KT. Updated diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. World J Pediatr. 2013;9(1):9-16.
21. Sandgren A, Cuevas LE, Dara M, al. et. Childhood tuberculosis: progress requires an advocacy strategy now. Eur Respir J. 2012;40:294-7.
22. Hatipoğlu N. Verem Enfeksiyonu ve Verem Hastalığı. In: Temel Pediatri. 2020. p. 508-9.
23. Gurkan F, Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, Yaramis A, Tas MA, et al. Miliary tuberculosis in children: A clinical review. Scand J Infect Dis. 1998;30(4):359-62.
24. Zafer Ü. Çocuklarda Tüberküloz Tanı Yöntemleri. :128-49.
25. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: New insights into an old disease. Vol. 5, Lancet Infectious Diseases. Lancet Infect Dis; 2005. p. 415-30.
26. Gökçay G. Tüberkülin Cilt Testi. 2010;10(1):6-12.
27. Pai M, Denkinger CM, Kik S V., Rangaka MX, Zwering A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):3-20.
28. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S CK. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection -United States, 2010. p. 1-25.
29. Güneş A, Haliloğlu M. Çocuk Tüberkülozunda Tanı: Radyolojik Bulgular. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2016;12(3):58-63.
30. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. Vol. 367, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2012. p. 348-61.
31. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. Vol.

- 8, *The Lancet Infectious Diseases*. *Lancet Infect Dis*; 2008. p. 498–510.
32. Marais BJ. Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children. Vol. 56, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2017. p. 122–5.
 33. DeLuca HF. Vitamin D: Historical Overview. In: *Vitamins and Hormones*. Academic Press Inc.; 2016. p. 1–20.
 34. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, et al. Vitamin D and chronic diseases. *Aging Dis*. 2017;8(3):346–53.
 35. Baysal A. Vitaminler. *Beslenme*. 16. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2015. p.176-83.
 36. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. Vol. 10, *Current Opinion in Pharmacology*. 2010. p. 482–96.
 37. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) 2 vitamin D 3: Genomic and non-genomic mechanisms. Vol. 25, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2011. p. 543–59.
 38. Jaganath D, Mupere E. Childhood tuberculosis and malnutrition. *J Infect Dis*. 2012;206(12):1809–15.
 39. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2012;48(3):319–27.
 40. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119.
 41. Williams B, Williams AJ, Anderson ST. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(10):941–2.
 42. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(1):29–36.
 43. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. Vol. 357, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2007. p. 266–81.
 44. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. Vol. 39, *Nutrition Bulletin*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 322–50.
 45. IOM (Institute of Medicine). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium Food and Nutrition Board. (Eds. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB). National Academies Press. Washington DC. www.nap.edu.
 46. Özdemir AA, Gündemir YE, Küçük M, Sarıcı DY, Elgörmüş Y, Çağ Y, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their infants. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):44–50.
 47. Aguiar M, Atapattu N, Bhatia V, Braegger C, Butler G, Cassinelli H, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415.
 48. T.C. Sağlık Bakanlığı D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı. 2018;
 49. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis in Children: An Update. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 3):S179–87.
 50. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 37, *International Journal of Epidemiology*. Oxford University Press; 2008. p. 113–9.
 51. Wakayo T, Belachew T, Vatanparast H, Whiting SJ. Vitamin D deficiency and its predictors in a country with thirteen months of sunshine: The case of school children in Central Ethiopia. *PLoS One*. 2015;10(3).
 52. Andiran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(1):25–9.
 53. Martineau AR, Nhamoyebonde S, Oni T, Rangaka MX, Marais S, Bangani N, et al. Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(47):19013–7.
 54. Friis H, Range N, Pedersen ML, Mølgaard C, Changalucha J, Krarup H, et al. Hypovitaminosis D is common among pulmonary tuberculosis patients in Tanzania but is not explained by the acute phase response. *J Nutr*. 2008;138(12):2474–80.
 55. Wejse C, Olesen R, Rabna P, Kaestel P, Gustafson P, Aaby P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1376–83.

56. Nansera D, Graziano FM, Friedman DJ, Bobbs MK, Jones AN, Hansen KE. Vitamin D and calcium levels in Ugandan adults with human immunodeficiency virus and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(11):1522–7.
57. Talat N, Perry S, Parsonnet J, Dawood G, Hussain R. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(5):853–5.
58. Battersby AJ, Kampmann B, Burl S. Vitamin D in early childhood and the effect on immunity to mycobacterium tuberculosis. Vol. 2012, *Clinical and Developmental Immunology. Clin Dev Immunol*; 2012.
59. Venturini E, Facchini L, Martinez-Alier N, Novelli V, Galli L, de Martino M, et al. Vitamin D and tuberculosis: A multicenter study in children. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1–10.
60. Kearns MD, Tangpricha V. The role of vitamin D in tuberculosis. Vol. 1, *Journal of Clinical and Translational Endocrinology.* Elsevier; 2014. p. 167–9.
61. Buonsenso D, Sali M, Pata D, Masiello E, Salerno G, Ceccarelli M, et al. Vitamin D Levels in Active TB, Latent TB, Non-TB Pneumonia and Healthy Children: A Prospective Observational Study. *Fetal Pediatr Pathol.* 2018;37(5):337–47.
62. Gou X, Pan L, Tang F, Gao H, Xiao D. The association between Vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Med (United States).* 2018;97(35):1–6.
63. Ludmir J, Mazhani L, Cary MS, Chakalisa UA, Pettifor JM, Molefi M, et al. Vitamin D status in Botswana children under 2 years old with and without active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94(5):971–4.
64. Ganmaa D, Munkhzul B, Fawzi W, Spiegelman D, Willett WC, Bayasgalan P, et al. High-dose Vitamin D3 during tuberculosis treatment in Mongolia a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(5):628–37.
65. Maruthai K, Sankar S, Subramanian M. Methylation Status of VDR Gene and its Association with Vitamin D Status and VDR Gene Expression in Pediatric Tuberculosis Disease. *Immunol Invest.* 2020;
66. Göçmen, A. et al., Childhood tuberculosis: a report of 2,205 cases. *The Turkish journal of pediatrics*, 1996. 39(2): p. 149-158.
67. Dorjee K, Topgyal S, Dorjee C, Tsundue T, Namdol T, Tsewang T, et al. High Prevalence of Active and Latent Tuberculosis in Children and Adolescents in Tibetan Schools in India: The Zero TB Kids Initiative in Tibetan Refugee Children. *Clin Infect Dis.* 2019;69(5):760–8.
68. Ganmaa D, Khudyakov P, Buyanjargal U, Baigal D, Baatar M, Enkhamgalan N, et al. Risk factors for active tuberculosis in 938 QuantiFERON-positive schoolchildren in Mongolia: A community-based cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–9.
69. Brewer TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guérin vaccine: A meta-analysis of the literature. In: *Clinical Infectious Diseases.* 2000.
70. Kamer, İ. Pediyatrik Tüberküloz: Bir Üniversite Hastanesinin Beş Yıllık Deneyimi. *Journal of the Child / Çocuk Dergisi* . 2017, Vol. 17 Issue 2, p43-52. 10p.
71. Phongsamart W, Kitai I, Gardam M, Wang J, Khan K. A population-based study of tuberculosis in children and adolescents in Ontario. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(5):416–9.
72. Shah I, Tolani D, Bansal N, Shetty NS. Vitamin D Status in Children with Tuberculosis. *Indian J Pediatr.* 2019;86(12):1146.
73. Hoang T, Agger EM, Cassidy JP, Christensen JP, Andersen P. Protein energy malnutrition during vaccination has limited influence on vaccine efficacy but abolishes immunity if administered during Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immun.* 2015;83(5):2118–26.
74. Organization WH. Guideline : Nutritional care and support for patients with tuberculosis. World Heal Organ [Internet]. 2013;54. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94836/1/9789241506410_eng.pdf
75. Rajakumar K, De Las Heras J, Chen TC, Lee SJ, Holick MF, Arslanian SA. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1560–7.
76. Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. Vol. 34, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Endocrinol Metab Clin North Am*; 2005. p. 537–53.
77. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, et al. High-dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9761):242–50.

78. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones.* 2006;38(1):3–5.
79. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, Gustafson P, Aaby P, Lisse IM, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(9):843–50.
80. Morcos MM, Gabr AA, Samuel S, et al. Vitamin D administration to tuberculous children and its value. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 1998;377(9761):242-50.
81. Khandelwal D, Gupta N, Mukherjee A, Lodha R, Singh V, Grewal HMS, et al. Vitamin D levels in Indian children with intrathoracic tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2014;140(October):531–7.
82. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Vol. 80, *The American journal of clinical nutrition.* Am J Clin Nutr; 2004.
83. Nakaji S, Parodi S, Fontana V, Umeda T, Suzuki K, Sakamoto J, et al. Seasonal changes in mortality rates from main causes of death in Japan. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(10):905–13.
84. Dizdar S, Dzinovic A, Gojak R, Bakalovic G, Selimovic A. Descriptive review of the patients suffering from tuberculosis in the past 10 years treated at pediatric clinic of clinical center of sarajevo university. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina).* 2014;68(5):317–8.
85. Hafiez AA, Abdel-Hafez MA, El-Khashab M, Abdou MA, Al-Helaly AA, El-Aarag AH. Calcium homeostasis in untreated pulmonary tuberculosis II: Dynamic study. *Kekkaku.* 1990;65(6):391–5.
86. Wada T, Hanibuchi M, Saijo A. Acute hypercalcemia and hypervitaminosis d associated with pulmonary tuberculosis in an elderly patient: A case report and review of the literature. *J Med Investig.* 2019;66(3.4):351–4.
87. Gerritsen J, Knol K. Hypercalcaemia in a child with miliary tuberculosis. *Eur J Pediatr.* 1989;148(7):650–1.
88. Tessema B, Moges F, Habte D, Hiruy N, Yismaw S, Melkieneh K, et al. Vitamin D deficiency among smear positive pulmonary tuberculosis patients and their tuberculosis negative household contacts in Northwest Ethiopia: A case-control study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16(1).
89. Ceylan İ, Er A, Kuzdan C, Akman C, Unlu HB, Siraneci R. Computed Tomography Findings of Pulmonary Tuberculosis in Childhood. *Jinekoloji Obstet Pediatr ve Pediatr Cerrahi Derg.* 2013;5(1):21–6.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

- a) **Adı – soyadı:** Fidan KİMYONGÜR
- b) **Doğum yeri ve tarihi:** HATAY– 11.02.1987
- c) **Uyruğu:** T.C.
- d) **Medeni Hali:** Bekar
- e) **İletişim adresi ve telefonu:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Küçükçekmece/ İstanbul.
Tel: 0(212) 404 15 00
e-mail adresi: fidankmyngr@gmail.com
- f) **Yabancı dili:** İngilizce

II. Eğitim Bilgileri

- a) **Tıpta Uzmanlık Eğitimi:** (2016 – 2020) Sağlık Bilimleri Üniversitesi – İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- b) **Tıp Eğitimi :** (2006 – 2012) Mersin Üniversitesi – Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

III. Ünvanları:

(2016 – 2020) Sağlık Bilimleri Üniversitesi – İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Asistan Doktor.

IV. Mesleki Deneyimi:

(2013) Van Gürpınar Toplum Sağlığı Merkezi
(2014-2015) Van Güzelsu Aile Sağlığı Merkezi Aile Hekimliği
(2016 – 2020) İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

