

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: Prof. Dr. Asiye NUHOĞLU

AKTİF TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI TANISI ALAN
ÇOCUKLARDA QUANTİFERON-TB GOLD IN TUBE
TESTİNİN TANIDAKİ YERİ

Dr. Tanyel KOÇKAYA ZÜBARİOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

(UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı: Uz. Dr. Nazan DALGIÇ KARABULUT

İSTANBUL 2012

Teşekkür

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, desteğini bizden esirgemeyen, hayatımın her aşamasında büyük katkısı olacağına emin olduğum görüşlerini ve yaşam felsefesini bizimle paylaşan, yanında çalışmaktan onur duyduğum Yenidoğan Kliniği Klinik Şefi ve Koordinatörümüz değerli hocam Sayın Prof.Dr. Asiye Nuhoglu' na,

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yanında çalıştığım süre boyunca eğitimim için gerekli olan her tür bilimsel desteği sağlayan 1. Çocuk Klinik Şefi Doç. Dr. Yıldız Yıldırım'a hayata dair paylaştıkları için, sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Yalnızca tez danışmanım olarak değil, tanışmaktan ve beraber çalışmaktan gerçekten zevk aldığım, bilimsel çalışmalarla tanışmamı sağlayan, aynı zamanda tezimin planlama, hayata geçirilme ve yazı haline getirilmesinde büyük desteğini gördüğüm, Çocuk Enfeksiyon Kliniği Uzmanı Dr. Nazan Dalgiç'a gösterdiği ilgi ve sabır için minnettarım.

Tezimin yapılması sırasında desteklerini esirgemeyen ve hayata geçmesinde büyük katkıları olan hastanemiz Mikrobiyoloji Kliniği uzmanlarından Uzm. Dr. Banu Bayraktar ve Bezmialem Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği uzmanlarından Uzm. Dr. Erkan Çakır'a

Tüm çocuk klinikleri uzman doktorlarına ve asistan arkadaşlarıma, rotasyonlarım boyunca birlikte çalıştığım tüm şef ve şef muavinlerine, tüm çocuk klinikleri hemşireleri ve sağlık personellerine sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde koşulsuz ve sınırsız sevgilerini, anlayışlarını, desteklerini her an üzerimde hissettiğim, hayatlarının her döneminde koşulsuz ve sınırsız seveceğim çok sevgili annem ve babam, Tuncay ve Zeki Koçkaya'ya, aramızdaki mesafeye rağmen her an yanımdaymış gibi olacak olan, en eski dostum, çok sevdiğim ablam Tuğçe Koçkaya'ya beni ben yapan her şey için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Umut Zübarioğlu'na, hiç bitmeyeceğine inandığım sevgisi, gösterdiği sabır ve hayatıma kattığı burda saymanın anlamsız olduğu tarif edilemeyecek tüm tüm güzellikler için sonsuz sevgilerimi sunarım.

*Dr.Tanyel Koçkaya Zübarioğlu
Şubat 2012*

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.A. Tüberküloz.....	10
2.A.1. Tanım.....	10
2.A.2. Tarihçe.....	10
2.A.2.a. Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi.....	10
2.A.2.b. Türkiye’de Tüberkülozun Tarihçesi.....	12
2.A.3. Terminoloji.....	13
2.A.4. Etiyoloji.....	14
2.A.5. Epidemiyoloji.....	15
2.A.6. Bulaşma.....	17
2.A.7. Patogenez.....	18
2.A.7.a. Başlangıç Enfeksiyonu.....	18
2.A.7.b. İntratorasik Tüberküloz.....	19
2.A.7.c. Lenfo-Hematojen Yayılım.....	20
2.A.8. İmmünite.....	21
2.A.9. Tüberkülozun Klinik Formları.....	22
2.A.9.a. Akciğer Tüberkülozu.....	23
2.A.9.b. Akciğer Dışı Tüberküloz Hastalığı.....	27
2.A.10. Tanı.....	39
2.A.10.a. Öykü ve Klinik Skoring.....	39
2.A.10.b. Tüberkülin Deri Testi (Mantoux) ve Değerlendirilmesi.....	40
2.A.10.c. İmmünolojik Temele Dayalı Yeni Tanı Testleri.....	46
2.A.10.d. Tanısal Mikobakteriyoloji.....	51
2.A.11. Tedavi.....	55
2.A.11.a. Pulmoner Tüberkülozda Tedavi Yaklaşımı.....	55
2.A.11.b. Ekstrapulmoner Tüberkülozda Tedavi Yaklaşımı.....	56
2.A.11.c. Antitüberküloz İlaçlar.....	56
2.A.11.d. Temas Durumunda Tedavi.....	59
2.A.11.e. Tüberkülin Cilt Testi Pozitifliği Olan Çocuğa Yaklaşım ve Latent Enfeksiyon Tedavisi.....	60
2.A.11.f. Tüberküloz Hastalığı Tedavisi.....	62
2.A.11.g. Tüberküloz Hastalığında İlaç Direnci.....	63
2.A.11.h. Tüberkülozlu Anne Bebeğine Yaklaşım.....	64
2.A.12. BCG Aşılması.....	65
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	67
3.A. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	67
3.B. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	68
3.C. TCT Uygulanması.....	68
3.D. Quantiferon-Tb Gold In Tube (QTF-GIT) Test Sonuçlarının Yorumlanması.....	68

3.E. Kibel Skorlamasının Uygulanması.....	69
3.F.Bakteriyolojik Olarak Tüberküloz Vakalarının Değerlendirilmesi.....	70
4. BULGULAR.....	72
5. TARTIŞMA.....	93
6. ÖZET	102
7. ABSTRACT.....	104
8. KAYNAKLAR.....	106
9. EKLER.....	115



SİMGE VE KISALTMALAR

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ARB: Aside dirençli basil

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

ATD: Amerikan Toraks Derneği

BCG: Bacille Calmette Guerin

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CFP-10: Culture Filtrate Protein 10

DGTS: Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ELISA: Enzyme linked immun assay

ELISPOT: Enzyme linked immunospot

EMB: Etambutol

ESAT 6: Early Secreted Antigenic Target 6 kD Protein

FDA: Food and Drug Administration

HIV: Human immunodeficiency virus

IFN- γ : İnterferon gamma

IGRA: Interferon Gamma Release Assay

IL-12: İnterlökin 12

INH: İzoniazid

IUATLD: Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarına Karşı Uluslararası Birlik (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease)

NTM: Nontüberküloz mikobakteri

ORF: Open reading frames

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PPD: Saflaştırılmış Protein Derivesi

RD1: Region of difference 1

RIF: Rifampisin

TBC: Tüberküloz

TCT: Tüberkülin cilt testi

TNF: Tümör nekrozis faktör

QTF: Quantiferon-TB

QTF-G: Quantiferon-TB gold testi

QTF-GIT: Quantiferon-TB Gold In Tube testi

PZA: Pirazinamid



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Dünya geneli ve DSÖ bölgelerine göre tüberküloz hastalık yükü ile ilgili veriler

Tablo 2: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Bakanlığı'na göre tüberkülin cilt testinin yorumlanması

Tablo 3: AAP ve CDC önerilerine göre tüberkülin cilt testi yapılması önerilen çocuk ve adolesanlar

Tablo 4: AAP ve CDC önerilerine göre çocuklarda ve adolesanlarda pozitif TCT yorumlanması

Tablo 5: Tüberkülin cilt testinin yalancı pozitif reaksiyon verdiği durumlar

Tablo 6: Tüberkülin cilt testinin yalancı negatif reaksiyon verdiği durumlar

Tablo 7: Mikobakteri antijenlerinin farklı türlerde dağılımı

Tablo 8 : T hücrelerinde IFN-gamma araştırmasına dayanan testler ve özellikleri

Tablo 9: Tüberkülin cilt testi ve IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin performans ve işlevsel özellikleri

Tablo 10: Çocukluk çağında tüberküloz hastalığı tedavisi

Tablo 11: Quantiferon sonuçlarının yorumlanması

Tablo 12: Tüberküloz hastalığının klinik formu ile QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Tablo 13: Pulmoner tüberküloz vakalarında hastalığın klinik formu ile QTF-GIT arasındaki ilişki

Tablo 14: Ekstrapulmoner tüberküloz vakalarında hastalığın klinik formu ile QTF-GIT arasındaki ilişki

Tablo 15: Tüberküloz vakalarının bakteriyolojik olarak yapılan sınıflamasıyla QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Tablo 16: Tüberküloz vakalarının yaş sınıflamasının QTF-GIT pozitifliği ve TCT pozitifliği ile ilişkisi

Tablo 17: BCG aşısı ile aşıli olma durumu ile QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Tablo 18: BCG aşısı ile aşıli olma durumu ile TCT pozitifliği arasındaki ilişki

Tablo 19: Tüberküloz vakalarında QTF-GIT ve TCT arasındaki uyumun değerlendirilmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tüberküloz vakalarının cinsiyetlerine göre sınıflandırılması

Şekil 2: Tüberküloz vakalarının klinik sınıflaması

Şekil 3: Tüberküloz vakalarında tüberkülozlu erişkinle temas durumu

Şekil 4: Tüberküloz vakalarında yakınma varlığı, süresi ve antibiyotik kullanımı

Şekil 5: Tüberküloz vakalarında yakınma dağılımı

Şekil 6: Tüberküloz vakalarında muayene bulguları

Şekil 7: Tüberküloz vakalarının kilo kaybı durumlarına göre sınıflandırılması

Şekil 8: Tüberküloz vakalarında radyoloji ve Quantiferon sonuçları

Şekil 9: Tüberküloz vakalarının BCG aşısı ile aşılama durumu ve TCT sonuçları

Şekil 10: Alınan klinik örneklerin sınıflandırılması

Şekil 11: Alınan klinik örneklerde ARB gösterilme oranları

Şekil 12: Alınan klinik örneklerde basilin üretilme oranları

Şekil 13: Tüberküloz vakalarının tedavi rejimlerine göre sınıflaması

Şekil 14: Tüberküloz hastalığının klinik formu ile QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Şekil 15: Pulmoner tüberküloz vakalarında hastalığın klinik formu ile QTF-GIT arasındaki ilişki

Şekil 16: Ekstrapulmoner tüberküloz vakalarında hastalığın klinik formu ile QTF-GIT arasındaki ilişki

Şekil 17: Tüberküloz vakalarının bakteriyolojik olarak yapılan sınıflamasıyla QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Şekil 18: Tüberküloz vakalarının yaş sınıflamasının QTF-GIT pozitifliği ve TCT pozitifliği ile ilişkisi

Şekil 19: BCG aşısı ile aşıli olma durumu ile QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Şekil 20: BCG aşısı ile aşıli olma durumu ile TCT pozitifliği arasındaki ilişki

Şekil 21: Tüberküloz vakalarında QTF-GIT ve TCT arasındaki uyumun değerlendirilmesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz hastalığı günümüzde halen önlenabilir enfeksiyon hastalıkları içerisinde birinci ölüm nedeni olma özelliğini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2010 yılında tüm dünyada 8.8 milyon yeni tüberküloz vakası, 5.7 milyon tekrarlayan tüberküloz vakası tespit edilmiştir (1). Türkiye’de tüberküloz hastalığı ile ilgili veriler incelendiğinde Dünya Sağlık Örgütü verilerinde göre 2010 yılında 21000 yeni tüberküloz vakası tespit edilmiş, 22000 tüberküloz hastası ise yaşamını kaybetmiştir (1). Türkiye Verem Savaş Dispanserliği 2011 raporuna göre ise ülkemizde 2009 yılında 15493 yeni vaka tespit edilmiş, yıllık toplam vaka sayısı 17402 olmuştur. Tüberküloz vakalarının çocukluk çağı yaş gruplarına göre yapılan incelemesinde, vakaların %1.3’ünün 0-4 yaş, %4.2’sinin 5-14 yaş ve %20.5’inin 15-24 yaş arası çocuklarda görüldüğü saptanmıştır (2).

Normal şartlarda *Mycobacterium Tuberculosis* ile enfekte yetişkinlerin %5-10’u tüberküloz hastalığını geliştirirken, çocuklarda ise bu oran %34’e çıkmaktadır (3). Yüksek riskli bölgelerde tüberküloz ile temas altında yaşayan 5 yaş altı çocukların %79’u tüberküloz hastalığını geliştirmektedir (4).

Tüberküloz sıklığının giderek artması ve çocuklarda enfeksiyon gelişim oranının daha yüksek olması sebebiyle tüberküloz tanı metodları önem kazanmaktadır. Çocukluk çağı tüberkülozunun kaynağı, genellikle erişkin bulaştırıcı pulmoner tüberküloz vakalarıdır. Bu nedenle, iyi kontrol edilemeyen erişkin tüberkülozu, çocukluk çağı tüberküloz vakalarının da sayısını arttırmaktadır. Çocuklarda tüberküloz tanısı; tüberkülozlu erişkinle temas, tüberkülin cilt testi, klinik ve radyolojik bulguların bir araya gelmesi ile konulur. Mikrobiyolojik yöntemler erişkin tipi tüberkülozdan farklı olarak ancak %30-40 hastada pozitif sonuç verdiği için, ancak pozitif sonuç alındığında tanıya yardımcıdır (5,6,7).

Çocuklarda tanının kültür ile teyid edilmesindeki zorluklar Tüberkülin Cilt Testini ön plana çıkarmıştır, ancak testin yanlış pozitif ve negatif sonuçlara yol açma özelliği nedeniyle 2000’li yıllarda geliştirilen in vitro T-hücrelerinden salınan, interferon-gamma’nın araştırılmasına dayanan bazı testler ön plana çıkmıştır.

Tüberküloz enfeksiyonu tanısında, Early Secreted Antigenic Target 6 kD Protein (ESAT-6) ve Culture Filtrate Protein 10 (CFP-10) adlı proteinlerin tanımlanması büyük bir gelişmedir. Bu proteinler *Mycobacterium tuberculosis* genomunda “region of difference 1” bölgesinde kodlanmıştır ve Bacille Calmette Guerin (BCG) ile bir çok nontüberküloz mikobakteride bulunmamaktadır (*M. kansasii*, *M. szulgai*, ve *M. marinum* hariç). Bunun klinik avantajı; tüberküloz enfeksiyonunu gerek BCG aşıları kişilerde aşı etkisinden gerekse nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonlarının büyük bir çoğunluğundan ayırt edebilmesidir (8).

Mycobacterium bovis ve bir çok nontüberküloz mikobakteride bulunmayan, ESAT-6, CFP-10 ve TB 7.7 antijenleri kullanılarak invitro ortamda hafıza T hücrelerinden salgılanan IFN-gamma düzeyini Enzyme linked immun assay yöntemi ile ölçen Quantiferon-TB Gold testi 2004 yılında FDA onayı almıştır (9).

Bizim bu çalışmada amacımız yeni geliştirilmiş ve çocuklarda etkinliği hala araştırılmakta olan Quantiferon-TB Gold in Tube testinin aktif tüberküloz tanısı alan hastalardaki yerinin araştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.A.TÜBERKÜLOZ

2.A.1.Tanım

Tüberküloz (Tbc), bir klinik antite olarak 19. yüzyılın erken dönemlerinde tanınmış olmasına karşın, Koch tarafından 1882’de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) saptanana kadar enfeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanmamıştır.

Tüberkülozun nedeni *M. tuberculosis* basili olmasına karşın, uzun bir süreç içerisinde toplulukları etkileyen açlık, savaş, kötü çalışma koşulları, toplulukların yer değiştirmesi ve kalabalık ortamlarda yaşamak gibi faktörler tüberkülozun yayılmasına ve asemptomatik enfeksiyondan hastalığın gelişmesine geçişte katkıda bulunmuştur.

Dünya üzerinde, her yıl yaklaşık 9 milyon kişide tüberküloz hastalığı gelişmektedir ve dünya nüfusunun 1/3’ü *M. tuberculosis* ile enfektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tüberkülozu bir ‘küresel sağlık acili’ olarak tanımlamıştır. Tüberküloz hastalığı bu tanımlamayı alan ilk enfeksiyon hastalığıdır.

2.A.2. Tarihçe

2.A.2.a. Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi

Tarih öncesi çağlardan beri bilinen ve insanlık tarihi kadar eski bir geçmişe sahip olan tüberküloz, Nikiforuk’un “*Mahşerin Dört Atlısı. Salgın ve Bulaşıcı Hastalıkların Tarihi*” isimli kitabına giren ve zengin, fakir, köylü, kentli ayırımı yapmaksızın toplumun her kesimini etkileyen bir hastalıktır (10). Tüberküloz hastalığının inkübasyon dönemi, çok bulaşıcı ve kısa inkübasyon dönemli viral hastalıkların aksine uzundur.

Verem basili başlangıçta sadece sahillerde yaşayan topluluklarda hastalık yapabilmıştır. Daniel kitabında verem üzerinde ilk klinik bilgilerin Nil nehri kenarındaki Dra Abu-el-Naga kasabasında yaşamış olan hemoptizili bir kız çocuğundan öğrenildiğini

bildirmiştir. Daha sonraki yüzyıllarda verem hakkındaki bilgileri Eski Roma ve Yunan hekimleri elde etmiştir. Hipokrat, tüberkülozun daha çok 18-35 yaşları arasındaki insanlarda görüldüğünü yazmıştır (11). M.S. II. yüzyılda yaşamış olan Eski Roma'nın ünlü hekimi Kapadokyalı Areteus hastalığı; *“Veremin en önemli belirtileri kanlı balgam ve kronik öksürüktür, sesleri kısık, boyunları hafif bükük ve sert; parmakları silindirik fakat eklemleri şiş, vücutları iyice eridiği için kemikleri belirginleşmiştir. Tırnakları eğri, yassılaştı ve kırılmalıdır. Burun keskin ve silindirik, yanakları belirgin bir şekilde pembeleşmiş, gözler iyice çukura çekilmiş olmasına rağmen parlaklığını kaybetmemiştir. Yüzleri kadavra gülüşü halini almış. Kol ve bacak kasları erimiştir. Kadınların sadece meme başları kalmış. Kaburgaların başladığı ve sonlandığı yerler ve eklemler net bir şekilde seçiliyor. Skapulalar kuş kanadı halini almış.”* diyerek tarif etmiştir (11,12). *“A history of Tuberculosis. The White Death”* isimli kitabın yazarı René Dubos, tüberkülozun ortaya çıkmasından sadece basilin sorumlu olmadığını; kötü barınma koşulları, yetersiz beslenme, aşırı nüfus artışı, göç ve hava kirliliğinin de katkısı olduğunu vurgulamaktadır (13). Veremin kavite ve skar dokusuna sebep olduğunu Padua Üniversitesi'nden patoloji bilgini Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) bildirmiştir.

Tüberkülozun tanınması ve patogeneğinde önemli gelişmeler Paris'teki Necker hastanesinde çalışan Rene Laennec'in çalışmaları ile ortaya çıkmıştır. Laennec, tüberkülozun bütün formlarını gün yüzüne çıkartmıştır. Veremin akciğerden başka karaciğer, dalak, böbrek gibi diğer organlarda tüberkül denilen kabarcıklara sebep olduğunu göstermiştir. Tüberküloz basili Robert Koch tarafından 1882 yılında bulunmuştur. Koch, önce tüberküloz basilini balgamda bulmuş, Laennec'in tüberkül diye tariflediği dokuda basili tespit etmiş ve son olarak da tüberküloz basilini sağlam hayvanlara enjekte ederek onlarda tüberküloz hastalığını geliştirmiştir. 1890 yılında tüberküloz basilinin kültür filtratından elde edilen tüberkülünü tedavi amaçlı kullanmak istemiş fakat başarılı olamamıştır. Üç yıl sonra von Pirquet, tüberkülünü veremin teşhisinde alerji testi olarak kullanmıştır. 1895 yılında Konrad Roentgen'in X ışınlarını keşfetmesinin akciğer tüberkülozunun erken teşhisinde önemli faydası olmuştur (11,12,14). Koch'un tüberküloz basilini bulması birçok araştırmacıyı hastalığa karşı aşı geliştirmek için çalışmaya yönlendirmiştir. Bunlardan en önemlileri BCG aşısını bulan bakteriyolog Leon Charles Albert Calmette ve veteriner Jean Marie Camille Guérin isimli iki Fransız bilim adamıdır.

Akciğer tüberkülozunun tedavisinde yapay pnömotoraks (kollaps tedavisi) uygulanması ilk kez 1696 yılında Roma'lı Dr. Giergio Baglivi tarafından, kılıçla yaralanmış veremli bir hastanın iyileşmesi üzerine önerilmiştir (11). Plevra boşluğunun görerek incelenmesi, mevcut yapışıklıkların kesilerek giderilmesi ve biyopsi alınmasını sağlayan “torakoskopi”yi 1922 yılında İsveç’li C. Jacobaeus tıbbi sokmuştur (12). En etkili anti-tüberküloz ilaçlardan olan isonicotinic acid hydrazide veya INH olarak bilinen isoniazid yirminci yüzyılın ikinci yarısında kullanılmaya başlanmıştır. Sonrasında diğer antitüberküloz ilaçlarının da tedaviye eklenmesiyle tüberküloz tedavi edilebilir bir hastalık olmuştur.

2.A.2.b. Türkiye’de Tüberkülozun Tarihçesi

Robert Koch tarafından 1882 yılında bir enfeksiyon hastalığı olduğu ispat edilinceye kadar tüberküloz irsi bir hastalık olarak kabul edilmekte idi. 19. yüzyıl süresince Osmanlı İmparatorluğu’nun büyük şehirlerinde hastalık çok sık görülmekte olup, II. Abdülhamid’in babası Sultan Abdülmecit ve dedesi II. Mahmut tüberkülozdan ölmüşlerdir (15). Babası ve dedesinin veremden ölmüş olması nedeni ile Abdülhamit 1907 yılında Şişli Etfal Hastanesinde 24 yataklı bir bölümü, çocukluk çağı tüberküloz hastaları için kurmuştur. 1906 yılında Paris’te toplanan Uluslararası Tüberküloz Kongresi’ne İstanbul’dan Besim Ömer Paşa katılmış ve dönüşünde İstanbul ve İzmir’de verem oranlarının ortaya çıkarılması için bir çalışma başlatmıştır (16). Ülkemizdeki ilk sayısal bilgileri veren çalışmalarda o zaman nüfusu 1.2 milyon olan İstanbul’da bir yılda 92942 kişinin tüberkülozdan öldüğü saptanmıştır. Yıllık ölüm oranı ise %9-10 gibi çok yüksek seviyelerde saptanmıştır.

İlk veremle savaş derneği, “Osmanlı Veremle Mücadele Cemiyeti” adı ile 1918’de kurulmuş, başkanlığına Besim Ömer Paşa getirilmiştir. İlk sanatoryum yapımı Cumhuriyet döneminde mümkün olabilmıştır. 1924 yılında Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekili (Sağlık Bakanı) olan Dr. Refik Saydam, bakanlık bütçesine gerekli ödeneği koydurmuş ve yer olarak da Heybeliada seçilmiştir. Heybeliada Sanatoryumu tüberküloz savaşında önemli bir adım olarak 1 Kasım 1924 gününde kurulmuştur. 16 yataklı devlete ait ilk Verem Dispanseri ise 1924 yılında Çemberlitaş’ta açılmıştır.

1930'da İstanbul Veremle Mücadele Cemiyeti Sağlık Bakanlığı'na müracaat ederek oral aşı izni istemiş, Pasteur Enstitüsü'nden getirilen BCG aşısı Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde üretilerek İstanbul'da oral uygulamaya geçilmiştir. Kesin istatistik bilgiler bulunmamakla beraber tüberküloz enfeksiyonunun Türkiye genelinde tepe noktasına varışı İkinci Dünya Savaşı'ndan sonraki dönemdir. 1945 yılında yıllık mortalite 100000'de 262 olarak verilmiştir (17).

Bütün dernekleri bünyesinde birleştiren "Ulusal Verem Savaşı Derneği" Tevfik Sağlam tarafından 1945 yılında kurulmuştur. Tüberkülozdan koruma programı, 1948 yılında Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsünde intradermal BCG aşısı üretimi ile başlamıştır. 22 Aralık 1952 tarihinde Türkiye'de BCG aşılması intradermal olarak kullanıma girmiştir. 1992 yılında ise aşılama doğumdan sonra 2. aya alınmıştır.

2.A.3. Terminoloji

Tüberkülozun patofizyolojisi komplikedir ve enfeksiyon ile hastalık arasında gecikme olması da kesin olayları daha belirsiz hale getirir. Terminolojik olarak tüberküloz hastalığı, temas (tüberkülozla karşılaşma), enfeksiyon ve hastalık olarak üç ana aşamaya ayrılır (18).

Karşılaşmanın anlamı, çocuğun enfeksiyöz akciğer tüberkülozu şüpheli veya kanıtlanmış olan erişkin veya ergen ile anlamlı temasıdır. Çocuklarda tüberküloz vakalarının önlenmesinde en önemli aktivite temas öyküsünün araştırılmasıdır. Bu araştırma, tüberkülozdan şüphelenilen kişiler ile yakın temastaki bireylerin tüberkülin cilt testi (TCT), akciğer grafisi ve fizik muayene ile araştırılmasından oluşur. Bir çocuğun sıklıkla hastalık ile teması ev içinde olmakla birlikte; okul, bakımevi veya diğer kapalı alanlarda da olabilir. Temas aşamasında, tüberkülin cilt testi negatif, akciğer grafisi normaldir ve çocukta hastalığın semptom ve bulguları yoktur. Çünkü çocuğun *M. tuberculosis* içeren damlacıkları inhale ettikten sonra tüberkülin cilt testinin pozitifleşmesi üç ay kadar süre alabilir. Bazı temaslı çocuklar enfekte olabilmelerine karşılık, hiçbir test bunu kanıtlamaz.

Enfeksiyon, birey *M. tuberculosis* içeren damlacıkları inhale ettiğinde görülür. Basil akciğerlerde ve ilişkili lenf dokusunda, hücrelerin içerisinde yerleşir. Tüberküloz enfeksiyonunun işareti reaktif (pozitif) tüberkülin cilt testidir. Çocukta hastalığa ait semptom

ve bulgu yoktur. Akciğer grafileri normaldir veya akciğer parankimi veya lenf nodlarında yalnız kalsifikasyon ve/veya granülom görünümü mevcuttur.

Hastalık, *M. tuberculosis*'e bağlı semptom veya bulguların, radyolojik kanıtlar ile ortaya çıkması ile oluşur (18).

2.A.4. Etiyoloji

M. tuberculosis ailesi içinde birbiri ile yakından ilişkili 5 mikobakteri mevcuttur: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*. İnsanlarda tüberküloz hastalığının gelişimi açısından en fazla önem taşıyan organizma *M. tuberculosis*'tir. Tüberküloz basili, spor oluşturmeyen, hareketsiz, pleomorfik, zayıf gram (+) boyanma özelliği gösteren, 2-4 mikrometre büyüklüğünde, silindirik şekilli ve hafif eğimli bir bakteridir. Alınan materyallerin yayma ve kültür incelemelerinde boncuk şeklinde yan yana dizilmiş ve kümeler halinde görülürler. Zorunlu aerob bakterilerdir. Sentetik besiyerindeki gliserolü karbon, Loewenstein-Jensen kültür besiyerinde ise amonyum tuzlarını nitrojen kaynağı olarak kullanırlar. Optimal üreme ısısı 37-41 °C arasında olup niasin üretirler (19). Hücre duvarı, önemli bir kısmı proteinler ve karbonhidratlara bağlı olan %20-60 oranındaki lipidi içerir. Mumsu kapsülü metabolik değişimi yavaşlatır. Hidrofobik özellikleri çalışma yapılmasını güçleştirir (18). Lipid yapıdan zengin hücre duvarı ile antikor ve kompleman sistemlerine karşı dirençli konuma geçerler.

Mikobakteriler için ortak özellik aside dirençli olmalarıdır. Bu özellikleri sayesinde kristal viyole, karbolfuksin, auramin ve rodamin gibi arilmetan boyalarına karşı stabil mikolat kompleksleri oluştururlar. Mikroskopik yaymalarında ise, etanol, hidroklorik asit ve diğer asitlerle renklerini kaybederler (19). Hücreler ultraviyole ışığı altında; fuksin, Ziehl-Neelsen ve Kinyoun stain ile boyandıklarında kırmızı, kristal violet ve Truant boyası ile boyandıklarında sarı-yeşil floresans verirler. Truant boyasının az sayıda mikroorganizma içeren örnekler için en iyi boya olduğu düşünülmektedir (18).

Mikobakteriler yavaş çoğalan bakterilerdir, çoğalmaları yaklaşık 12-24 saat sürer. Alınan klinik örneklerden etkenin sentetik katı besiyerinde izole edilmesi 3-6 hafta, ilaç duyarlılığı testleri ise 4 hafta süre alır. Mikobakterilerin tespiti için kullanılan radyometrik ve

kolorimetrik sistemlerin Middle-brook 7H12 besiyerine ilave edilmesiyle otomatik kültür sistemleri oluşmuştur. Bu sistemlerin başlıcaları BACTEC 460 (Becton Dickinson Microbiology Microbiology Systems, Sparks, MD) ve MGIT (Mycobacterial Growth Incubator Tube Systems) kültür sistemleridir. Yeni geliştirilen bu otomatik kültür sistemlerinde bakterinin üremesi 1-3 hafta, ilaç duyarlılık testleri ise 3-5 günde olur (19). Mikobakteriyel büyüme testpit edildiğinde, üretilen mikobakterinin tipi, yüksek basınçlı sıvı kromatografi analizi veya DNA problemleriyle saatler içinde tespit edilir. Yüksek basınçlı likit kromatografi analizinin temeli her bir tipin ayrı bir mikolik asit özelliği göstermesine dayanır.

Klinik örneklerde *M. tuberculosis* varlığı nükleik asit amplifikasyon testlerinden Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile saatler içinde tespit edilebilir. Bu testlerde mikobakteri DNA ya da RNA'sına karşı gelecek problemler kullanılmaktadır. Bu testlerle alınan sonuçlarda başarı pulmoner tüberküloz hastalığında kültür üretimi ile aynı, ekstrapulmoner tüberküloz hastalığında kültür yönteminden daha fazladır (19).

2.A.5.Epidemiyoloji

DSÖ tarafından 11 Ekim 2011 tarihinde Küresel Tüberküloz Kontrolü 2011 Raporu (Global Tuberculosis Control 2011) yayımlanmıştır. Bu rapor, DSÖ tarafından 1997'den beri yayımlanan küresel tüberküloz kontrol raporlarının 16'ncısıdır. Bu rapora göre, 2010 yılında tüm dünyada 8.8 milyon (8.5–9.2) yeni tüberküloz vakası tespit edilmiştir. Human immunodeficiency virus (HIV) negatif kişilerde tüberkülozdan ölüm sayısı 1.1 milyon ve HIV'le birlikte tüberküloz hastalığı olanlarda ölüm sayısı 0.35 milyon olarak bildirilmiştir. Toplamda 1.45 milyon tüberkülozdan ölüm kaydedilmiştir. 2010 yılında 5.7 milyon tekrarlayan tüberküloz olgusu bildirilmiştir. Bu rakam tahmini insidans sayısının %65'ine eşittir. 2010 yılında bildirilen tüberküloz olgularının %40'ı Hindistan ve Çin'de, %24'ü Afrikada'dır. Tüberküloz olgularının %82'si yüksek tüberküloz yüküne sahip 22 ülkede bulunmaktadır. 2009 yılında yeni yayma pozitif akciğer tüberküloz olgularında tedavi başarısı küresel düzeyde %87'dir. 1995 ve 2010 yılları arasında 55 milyon tüberküloz hastası Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DGTS) ve Stop TB Stratejileri çerçevesinde tedavi

edilmiş ve 46 milyonunda tedavi başarısına ulaşılmıştır. Uygulanan bu tedavilerle yaklaşık 7 milyon hayat kurtarılmıştır (1).

Dünya geneli ve DSÖ bölgelerine göre, tüberküloz hastalık yükü ve tedavi sonuçları ile ilgili veriler Tablo 1’de görülmektedir (1).

Tablo 1: Dünya geneli ve DSÖ bölgelerine göre tüberküloz hastalık yükü ile ilgili veriler (2)

BÖLGE	Nüfus	Mortalite	Prevalans	İnsidans
Afrika Bölgesi	836.970.000	30	332	276
Amerika Bölgesi	933.447.000	2,2	36	59
Doğu Akdeniz Bölgesi	596.747.000	16	173	109
Avrupa Bölgesi	896.480.000	6,8	63	47
Güney Doğu Asya Bölgesi	1.807.594.000	27	278	193
Batı Pasifik Bölgesi	1.798.335.000	7,5	139	93
DÜNYA GENELİ	6.869.573.000	15	178	128

Küresel Tüberküloz Kontrolü 2011 Raporunda Türkiye’nin 2010 yılında Tbc mortalite hızı yüz binde 3.1; prevalans hızı yüz binde 24; insidans hızı yüz binde 28 ve vaka bulma hızı da %77 olarak verilmiştir. Verem Savaşı Dispanserliği kayıtlarına göre Türkiye’nin 2009 yılında yeni vaka sayısı 15493, yeni olgu hızı yüz binde 20.6’dır. Tüberküloz vakalarının çocukluk çağı yaş gruplarına göre yapılan incelemesinde, vakaların %1.3’ünün 0-4 yaş, %4.2’sinin 5-14 yaş ve %20.5’inin 15-24 yaş arası çocuklarda görüldüğü saptanmıştır (2). DSÖ, tüberküloz insidans hesabında yeni ve nüks vaka sayılarının toplamını kullanmakta olup 2010 yılında Türkiye’de bu sayı 15879 ve buna göre hesaplanan olgu hızı ise yüz binde 21.5’tir. 2010 yılında toplam tüberküloz vaka sayısı 16551 ve toplam olgu hızı yüz binde 22.5’tir.

Türkiye’nin, 2009 yılında yeni yayma pozitif olgularda tedavi başarısı %91 ve önceden tedavi görmüş olgularda tedavi başarısı %73’tür. Yeni yayma pozitif olgularda tedavi

başarısı konusunda Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer alan 53 ülke arasında başarı sıralamasında 3. sırada yer almaktadır.

2.A.6.Bulaşma

M. tuberculosis’in insandan insana bulaşı, sıklıkla organizmayı içeren 1-5 mikrometre çaplı damlacık çekirdeklerinin havaya karışması ile olur. Bulaş, nadiren enfekte materyale temasla da gelişebilir. Bulaş olasılığı, hastanın balgamında aside dirençli basil (ARB) pozitifliği mevcutsa, hastanın akciğer üst loblarında yaygın infiltrasyonu veya kavitesi varsa, hastanın şiddetli ve ciddi öksürük yakınması mevcutsa daha yüksektir. Azalmış hava sirkülasyonu gibi çevresel faktörler de bulaşı artırır. Erişkinlerin çoğunda bulaştırıcılık, tedavi başlangıcından sonraki ilk birkaç günden 2 haftaya kadar olan sürede kaybolurken nadiren bazı hastalar bir kaç hafta süreyle bulaştırıcı kalabilirler. Küçük çocuklar nadiren diğer çocukları ve erişkinleri enfekte edebilir. Çocukların bulaştırıcı olma özelliklerinin az olması pulmoner tüberküloz olan çocuk vakaların endobronşial sekresyonlarında tüberküloz basiline seyrek olması ve öksürük kuvvetinin genellikle yetersiz ve bulaştırıcı olacak boyutta basilden yoksun olmasından kaynaklanmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda bulaştırıcılık, erişkin tipi kaviter veya endobronşial pulmoner tüberküloz vakalarında söz konusudur. *M. bovis* ve *M. africanum*’un da hava yolu ile bulaşı söz konusu olabilir. *M. bovis*, çok sayıda mikroorganizma ile bulaş durumunda gastrointestinal mukozaya penetre olabilir ve orofarenksin lenfatik dokusuna yayılabilir. Gelişmiş ülkelerde *M. bovis* enfeksiyonu büyükbaş hayvanlardaki efektif tüberküloz kontrol programları ve süt pastörizasyonu nedeniyle oldukça nadir görülür (19).

Nadiren bulaşma idrar, deriye açılan boşluklardan pürülan drenaj gibi enfekte vücut sıvıları ile direk temas sonucu görülebilir. Akciğer ve karaciğer transplantasyonu sonucu gelişen tüberküloz vakaları da rapor edilmiştir (12).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi’nin (Centers for Disease Control and Prevention=CDC) yayınlanmış olan rehberi, tüberkülozlu çocuklar ve adolesanların potansiyel olarak enfeksiyöz kabul edilmeleri gerektiğini söyler. Bir hastanede akciğer grafisinde kavite veya yaygın infiltrasyonu olan, prodüktif öksürüğü olan veya

bronkoskopi gibi yüksek riskli bir girişim uygulanmış olan tüberküloz şüpheli çocuk ve adolesanlar izole edilmelidir (18).

2.A.7.Patogenezi

2.A.7.a. Başlangıç Enfeksiyonu

Tüberküloz hastalığının başlangıç lezyonu (primer kompleks) organizmanın giriş bölgesinde lokalize enfeksiyonu ve bu alanı drene eden lenf nodu bölgesinin tutulumunu kapsar. Olguların %98'inde giriş bölgesi akciğerdir (19). Eğer basil yutulursa üst solunum yollarında veya gastrointestinal sistemde enfeksiyon görülebilir. Bu geçmiş yüzyıllarda pastörize edilmeyen sütler ile bovis tipi tüberkülozun bulaştığı zamanlarda oldukça sıktır. Ayak tabanı veya dirseklerdeki abrazyon, böcek ısırığı veya sünnet işleminde olduğu gibi yüzeysel deri ve mukoz membran lezyonlarının kontaminasyonu enfeksiyona neden olabilir (18) . Giriş bölgesi akciğer olduğunda, basil ilk olarak alveolde ve alveolar duktuslarda çoğalmaya başlar. Basillerin çoğunluğu öldürülmekle birlikte, bir kısmı aktive olmayan makrofajlar içinde saklanır ve yine bu makrofajlarla bölgesel lenf nodlarına drene olmak üzere lenfatik damarlarda taşınır. Primer enfeksiyon akciğer dokusunda yerleşmiş ise sıklıkla tutulan lenf nodu hiler bölgedir ancak üst loblarda tutulum paratrakeal lenf nodlarının invazyonuna da yol açabilir. Akciğer parankiminde ve lenf nodlarında 2-12 haftalık süre boyunca oluşan doku reaksiyonu sonrası mikroorganizma sayıca çoğalır ve doku hipersensitivitesi ile gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkar. Enfekte parankim dokusu kazeifikasyon nekrozu ve enkapsülasyon sonrası sıklıkla fibrozis veya kalsifikasyonla iyileşir. Bu alan, ilerleyen dönemde fokal pnömoni ve plörit tablosu için odak oluşturabilir. Eğer bu alanda kazeifikasyon yoğunsa, lezyonun merkezi likefaksiyona uğrar ve ilgili bronşa boşalarak geride rezidü olarak bir kavite bırakır (19).

Başlangıç enfeksiyonu en sık subplevral bölgeye yerleşir. Akciğerin her bölgesi sanal olarak başlangıç enfeksiyonunun görülmesi için eşit şansa sahiptir. Başlangıç enfeksiyonu %70-85 oranında tek odaktan başlar. Ancak çocuklarda çok sayıda odak olması erişkinlere göre daha sıktır (18). Bölgesel lenf nodlarındaki enfeksiyon tablosu da enkapsülasyon ve

fibrozis ile iyileşebilmekle birlikte tam iyileşme parankimal lezyonlara göre daha nadirdir (19).

2.A.7.b. İntratorasik Tüberküloz

Çocukların çoğunda başlangıç enfeksiyonu sınırlandırılmıştır; klinik semptom ve bulgular, radyolojik bulgular yoktur. Başlangıç enfeksiyonun tek bulgusu gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun oluşmasından sonra gelişen reaktif tüberkülin cilt testidir (18). Vakaların çoğunluğunda tutulan lenf nodu aynı boyutlarda kalır. Ancak boyutlarında artma gözlenen hiler ve paratrakeal lenf nodları konağın inflamasyon yanıtına bağlı olarak çok büyük boyutlara ulaşarak o bölgedeki bronşlara bası uygulayabilir. Dıştan basıya bağlı gelişen parsiyel bronş obstrüksiyonu sonucunda distal akciğer segmentlerinde hava hapsi gelişir. Tam obstrüksiyonlar ise atelektazi ile sonlanır. İnflame kazeifiye lenf nodları bronş duvarına invaze olarak duvarda yıkıma yol açabilir ve buna bağlı olarak endobronşial tüberküloz ve fistül oluşumu gelişebilir. Kazeöz doku bronшта tam obstrüksiyona yol açabilir. Sonuçta oluşan lezyon “kollaps-konsolidasyon veya segmental lezyon” adı da verilen bir lezyon olup, klinik tablo pnömoni ve atelektazi kombinasyonudur (19).

Büyümüş torasik lenf nodları sonucu gelişebilecek diğer komplikasyonlar; stridor, solunum sıkıntısı (peritrakeal nodlar), yutma güçlüğü (subkarinal nodlar) ve bronkoözefagial fistül (subkarinal nodlar) olarak sayılabilir. Nadiren, büyümüş nodlar subklavian vene bası yapar, elde ve kolda ödeme neden olur veya aortanın da içinde olduğu büyük damarları erode eder. Son olarak, lenf nodları perikardiyal alana rüptüre olup, perikardiyal tüberküloza neden olur.

Bronşial obstrüksiyonu takiben tedavi ile akciğer yeniden ekspanse olup radyolojik bulgular ortadan kalkabilmektedir. Ancak geç dönemde bronşial obstrüksiyona sekonder sonuçlar da ortaya çıkabilmektedir. Bunlar; primer odak veya bölgesel lenf nodunda rezidüel kalsifikasyon ile beraber segmental lezyonun kaybolması, lob veya segmentte skar ve ilerleyici kontraksiyon oluşması olarak sayılabilir. Bu komplikasyonlar sıklıkla bronşektazi ile beraberdir. Bronşun stenozu ve silendirik bronşektazi çok sıktır. Üst loblarda semptom vermeyen bu özellik, orta ve alt loblarda sekonder enfeksiyonlara ve ilerleyici akciğer

hasarına yol açar. Nadiren bronşektaziye eşlik eden kronik damarlanma egzersiz sırasında oksijen satürasyonunda azalma ve vücut büyümesinde geriliğe neden olur.

Primer komplekste kalsifikasyon, özellikle tedavi edilmemiş enfeksiyonda sıktır. Kalsiyum genellikle ince parçalar halinde, noktalardan oluşmuş bir etki yaratacak şekilde depo edilir. Ancak bazen büyük kitleler halinde de depo edilebilir. Kalsifikasyon değişmeden kalabilir veya 5 yıl içerisinde reabsorbe olur ve sonunda tamamen kaybolabilir (18).

Primer kompleks oluşumunun üzerinden 1 yıldan fazla zaman geçtikten sonra oluşan tüberküloz tablosu basilin endojen çoğalması sonucu gelişir. Reaktivasyon tüberkülozu adı verilen bu tablo çocuklarda nadirken, genç erişkinlerde ve adolesanlarda sıktır. Reaktivasyon tüberkülozunun en sık rastlanılan klinik formu oksijen konsantrasyonunun ve kan akımının fazla olduğu akciğer üst loblarında infiltrasyon ve kavite oluşumudur (19).

2.A.7.c. Lenfo-hematojen Yayılım

Parankimal pulmoner lezyon ve drene olduğu bölgesel lenf nodu tutulumunu kapsayan primer kompleksin (Ghon kompleksi) gelişimi sırasında basil, kan ve lenfatik damarlar aracılığıyla vücudun çeşitli organlarına yayılır. Mikroorganizmanın retiküloendotelial sisteme ait organlara yayılımı sık görülmekle birlikte bakteriyel replikasyonun, organizmanın büyümesinin kolay olduğu akciğer apeksleri, beyin, böbrek ve kemiklerde olduğu bilinmektedir.

Lenfohematojen yayılımın üç potansiyel klinik sonucu vardır.

1- Sıklıkla, basil boyutunun küçük olması nedeniyle, basiller bazı organlara farkedilmeyecek şekilde yerleşir ve metastatik odaklar oluşturur. Bu odaklar sıklıkla enkapsüle olmakla birlikte, ekstrapulmoner tüberküloz veya reaktivasyon tüberkülozu için odak oluşturabilir (19).

2- Engellenemeyen dissemine tüberküloz; günümüzde nadiren görülür ve yüksek, pik yapan ateş, hepatomegali, splenomegali ve generalize lenfadenopati, bazen tekrarlayan şekilde gözler, böbrek ve deride metastatik yayılım ile karakterizedir. Daha önceki yıllarda sıklıkla tüberküloz menenjit ile sonuçlanan bu tip tüberküloz, günümüzde eğer tanı konulabilirse tam olarak tedavi edilebilir (18). Dissemine tüberküloz tablosu dolaşan basil sayısı fazla ve

konağın immun yanıtı yetersiz olduğu durumda gelişir. Primer kompleks oluşumu ile kinik hastalık tablosunun ortaya çıkması arasında geçen süre değişkenlik gösterir. Dissemine ve meningeal tüberküloz, kişinin enfekte olmasından sonraki 2-6 ay içinde ortaya çıkan erken başlangıçlı tablolardır. Belirgin lenf nodu tutulumu ve endobronşial tüberküloz 3-9 ay içinde ortaya çıkar. Kemik ve eklem lezyonlarının ortaya çıkması yıllar sürerken, renal lezyonların ortaya çıkması yıllar alır. Ekstrapulmoner bulgular tüberküloz hastalarının %25-35'inde görülür, erişkinlerde bu oran %10 ile sınırlıdır. *M. tuberculosis* için diseminasyon riski HIV pozitif hastalar için yüksektir. Yine bu hastalarda reenfeksiyon oranı da daha yüksek bulunmuştur (19).

3- Lenfohematojen yayılımın üçüncü formu miliyer tüberkülozdur. Sıklıkla lenf nodlarından olmak üzere kazeöz odakların pulmoner venler gibi damarlara açılması ile görülür. Değişik yerlerden kaynaklanan tekrarlayan basil atılımları ile kendi kendine yayılım şeklinde olabilir (18).

2.A.8.İmmünite

Hücrel immüniteyi etkileyen koşullar, doğrudan tüberküloz enfeksiyonunun hastalığa ilerlemesinde etkiye sahiptir. Mikobakterilere karşı oluşan hücrel immünitedeki genetik yetersizlikler: “İnterlökin-12 (IL-12) reseptör B1 eksikliği, komplet ve parsiyal IFN- γ reseptör 1 zinciri eksikliği” olarak sayılabilir. Tüberküloz enfeksiyonunda, humoral immünite konak savunmasında küçük bir role sahiptir. Enfeksiyondan kısa bir süre sonra, tüberküloz basili alveoler boşluklarda ve inaktive makrofajlar içerisinde çoğalmaya başlar. Mikobakteriyel hücre duvarındaki sülfatidler, makrofaj fagozomları ile lizozomları arasındaki birleşmeyi inhibe eder ve organizmanın intraselüler enzimler tarafından ortadan kaldırılmasını engeller. Hücrel immünite, doku hipersensitivitesi ile organizmanın alınmasından sonraki 2-12 hafta içerisinde ortaya çıkar. Basiller, makrofajlar içerisine yerleştikten sonra, mikobakteriyel antijenleri farkedenden lenfositler, diğer lenfositlerin ve makrofajların organizmanın olduğu alana gelmesinin sağlayacak şekilde lenfokinleri ve diğer medyatörleri salgılar. Özellikle bazı sitokinler makrofajlar üzerinde daha etkilidir ve mikobakterisidal

etkinliklerini arttıracak şekilde litik enzimlerinin arttırılmasını uyarır. Spesifik hücresel immünitenin olgunlaşması, başlangıç enfeksiyonunun progresyonunu önlemede etkilidir.

Başlangıç tüberküloz enfeksiyonundaki patolojik olaylar dizisi, mikobakteriyel antijen yükü, intrasellüler öldürme mekanizmalarını gösteren hücresel immünite, ekstrasellüler öldürme mekanizmalarını gösteren doku hipersensitivitesi arasındaki dengeye bağlıdır. Antijen yükü az ve doku duyarlılığı fazla olduğunda lenfosit, makrofaj ve fibroblast organizasyonuna bağlı granülom oluşumu görülür. Antijen yükü ve doku duyarlılığı fazla olduğunda granülom formasyonu daha az görülür. Doku nekrozunun tam olmaması, kazeöz materyal oluşumu ile sonuçlanır. Çocuklarda ve immün yetmezlikli hastalarda olduğu gibi doku duyarlılığının daha az olduğu hastalarda, reaksiyon yaygın olur, enfeksiyon tablosu sınırlandırılmaz, disseminasyon ve lokal doku hasarı gelişir. Spesifik lenfositler tarafından salınan Tümör nekrozis faktör (TNF) ve diğer sitokinler hücre ve doku düzeyinde hasara yol açar (19).

2.A.9. Tüberkülozun Klinik Formları

Tüberküloz enfeksiyonu olan çocukların çoğunluğunda belirti ve bulgu gelişmeyebilir. Sıklıkla, subfebril ateş ve hafif öksürük yakınmaları mevcutken, nadiren yüksek ateş, şiddetli öksürük, yorgunluk ve grip benzeri tablo ile 1 hafta içinde tanı alan olgular vardır. 1990 yılından itibaren Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ekstrapulmoner tüberküloz oranı yükselmektedir. Erişkin tüberküloz vakalarının %15'inde ekstrapulmoner tüberküloz görülürken, çocuklarda bu oran %25-30 olarak saptanmıştır (19).

2.A.9.a. Akciğer Tüberkülozu

1.Primer Akciğer (Pulmoner) Tüberkülozu

Primer kompleks, parankimal pulmoner odak ve bölgesel lenf nodlarının tutulumunu içerir. Vakaların %70'inden fazlasında tutulum alanı subplevraldır ve lokalize plörezi mevcuttur. Başlangıç aşamasındaki parankimal inflamasyon akciğer grafisinde genellikle görülmez ancak aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmeden önce lokalize, nonspesifik bir infiltrasyon alanı da oluşmuş olabilir. Başlangıç enfeksiyonu için tüm akciğer lobar segmentleri eşit riske sahiptir (19). Göğüste lenfatik drenajın daha ağırlıklı olarak soldan sağa olması nedeni ile sağ üst paratrakeal alandaki lenf nodları daha fazla etkilenir (18). İki veya daha fazla primer odak çocuk hastaların %25'inde mevcuttur. Hastalık için tipik özellik parankim lezyonuna oranla daha büyük bir lenf nodu tutulum alanı olmasıdır. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştikten sonra bazı çocuk hastalarda (özellikle süt çocukluğu döneminde) hiler lenf nodlarında büyüme devam eder ve bu büyümeye bağlı bölgesel bronşlarda bası bulguları ortaya çıkar. Beklenen tablo sıklıkla, hiler lenfadenopati, fokal hava hapsi ve atelektazidir. Bu tablonun radyolojik karşılığı ise kollaps-konsolidasyon veya segmental tüberkülozdur. Nadiren, inflame kazeöz lenf nodları endobronşial duvarı invaze ederek fistülizasyona veya endobronşial tüberküloza yol açar. Bronшта tam tıkanıklığa yol açan kazeöz materyal ise geniş boyutlardaki infiltrasyona ve kollapsa yol açar. Subkarinal lenf nodlarının büyümesi özofagus basısına daha da nadir olarak bronkoözofageal fistül gelişimine yol açabilir.

Bronşial obstrüksiyonun hakim olduğu çoğu olgu, uygun tedavi rejimine iyi yanıt verir ve tamamen geriler. Başlangıç enfeksiyonu tedaviye yanıt vermez ve progresyon gösterirse, akciğer parankimindeki likefaksiyon, ince duvarlı bir primer tüberküloz kavitesi oluşumuna yol açar. Nadiren, büllöz tüberküloz lezyonları gelişerek rüptüre olduklarında pnömotoraks kliniğine yol açabilirler. Parankimal odaktaki sınırlı basilin hematojen ve lenfatik yolla yayılımı sonrası akciğerde yaygın küçük nodüller oluşumların gözlendiği miliyer patern ortaya çıkabilir.

Çocukluk çağı primer akciğer tüberkülozu hastalarının belirti ve bulguları incelendiğinde radyolojik belirtilerle uyumsuz olacak şekilde hastaların asemptomatik seyrettiği görülmüştür. Öyle ki, orta-ağır radyolojik bulguları olan aktif tüberküloz hastalarının %50'sinde belirti ve bulguya rastlanmamıştır. Süt çocukluğu döneminde semptomlar daha belirgindir. Prodüktif olmayan öksürük ve hafif dispne en sık rastlanılan semptomlardandır. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve azalmış aktivite daha az görülen semptomlardandır. Bazı hastalarda tüberküloza bağlı oluşan büyüme gelişme geriliği tedavi başlanmasından aylar sonrasına kadar düzelme göstermeyebilir. Pulmoner bulgular da erişkinlere oranla daha nadir görülür. Bronşial obstrüksiyonun olduğu bazı süt ve oyun çocuklarında, lokalize hışıltı veya azalmış solunum sesleri takipne veya nadiren solunum sıkıntısına eşlik edebilir. Gelişen solunum bulguları genellikle altta yatan tüberküloz tablosuna sekonder bir bakteriyel enfeksiyonun eklenmesi ile ortaya çıkar.

Akciğer tüberkülozu hastalığı tanısının doğrulanması için başvurulabilecek en kesin yöntem *M. tuberculosis*'in izole edilebilmesidir. Adolesanlarda ve numune verebilecek çocuklarda balgam örneği mikrobiyolojik inceleme için toplanmalıdır. Küçük çocuklarda nebulizatör tedavisi ve perküsyon sonrası indüklenmiş balgam örneği toplanabilir. Küçük çocuklarda kullanılan geleneksel yöntem ise açlık mide suyunun alınmasıdır. Ancak uygun koşullarda ve birbirini takip eden 3 gün boyunca alınmış olan açlık mide suyunda organizmanın üretilmesi %50'nin altında bir orana sahiptir. Bronkoskopi sırasında alınan materyalde organizmanın üretilme olasılığı açlık mide suyuna göre daha da düşüktür ancak bu işlem sırasında endobronşial hastalık veya fistül oluşumu hakkında bilgi edinilebilir. Kültürde üreme olmaması çocukluk çağı tüberkülozunda tanıyı asla dışlatmaz. Pozitif tüberkülin cilt testi ya da IFN-gamma salınımına bağlı testlerin pozitifliği, tüberkülozu düşündüren radyolojik bulgulara sahip bir akciğer grafisi ve tüberküloz hastası olduğu bilinen bir erişkine temas öyküsü çoğunlukla tanının konulması için yeterlidir. Kültürde üretim sağlanamadığında, indeks vakadan alınan kültürlerdeki üreme ve organizmanın ilaç direnci çocuk hastaya başlanacak tedavi açısından önem taşır (19).

2. Progressif Primer Akciğer Tüberkülozu

Çocukluk çağının nadir ancak ciddi bir komplikasyonu olup, primer odağın hızla büyüyüp kazeöz bir merkez kazanması ile oluşur. Lezyondaki likefaksiyon çok sayıda tüberküloz basilinin yerleştiği bir primer kavite oluşumuna yol açabilir. Büyüyen lezyon, yakın bölgelerdeki bronşlara nekrotik debrinin yayılmasına ve bu şekilde intrapulmoner disseminasyona yol açar. Lokal progressif hastalıkta ciddi belirti ve bulgular yaygındır. Yüksek ateş, şiddetli produktif öksürük, kilo kaybı ve gece terlemesi sık görülür. Azalmış solunum sesleri, raller, kavite bölgesinde tuber sufl duyulması başlıca fizik muayene bulgularıdır. Uygun tüberküloz tedavisine geç ama tam yanıt verir (19).

3. Kronik (Reaktivasyon) Tüberkülozu

Erişkin çağı akciğer tüberkülozu sıklıkla daha önceden vücuda alınmış tüberküloz basilinin yerleşmiş olduğu alanda reaktivasyonu sonrasında gelişir. Çocukluk çağı tüberkülozunda bu tablo nadir olmakla birlikte adolesan döneminde görülebilir. 7 yaşın üzerinde primer akciğer tüberkülozu geçiren ve tamamen iyileşen çocuk hastalarda kronik reaktivasyon tüberkülozu gelişme olasılığı daha yüksektir. Sık tutulan akciğer alanları; ilk parankimal odağın kendisi, lenf nodları yada apikal bölgelerdir (Simon odağı). Bu tüberküloz formu, immün yanıtın ekstrapulmoner yayılımı önlemesi nedeniyle sıklıkla akciğerde sınırlı kalır. En sık görülen radyolojik bulgular geniş infiltrasyon alanları ve üst loblarda kalın duvarlı kavite oluşumudur.

Reaktivasyon tüberkülozunun görüldüğü büyük çocuk ve adolesanlarda ateş, kilo kaybı, halsizlik, gece terlemesi, produktif öksürük, hemoptizi ve göğüs ağrısı primer akciğer tüberkülozu vakalarına göre daha siktir. Ancak fizik muayene bulguları, geniş infiltrasyonlar veya kavite oluşumu bile gelişse çoğunlukla hafiftir ya da hastanın muayenesi normaldir. Tedavi başlangıcından sonra belirti ve bulgular hızla düzelirken, öksürük aylar boyunca devam edebilir. Balgam üretimi ve öksürük yakınması fazla ise bu hastalar bulaştırıcı kabul edilmelidirler. Hastalığın bu klinik formu tedaviye tam yanıt verir (19).

4. Plevral Efüzyon

Lokalize ya da jeneralize olabilen tüberküloz plörezisi subplevral pulmoner odaktan ya da kazeifiye lenf nodundan tüberküloz basilinin plevral boşluğa taşınması ile gelişir. Primer akciğer tüberkülozunda asemptomatik lokalize plevral efüzyon çok sıktır ve primer kompleksin bir parçası olarak kabul edilebilir. Masif ve klinik bulgu veren efüzyon tablosu ise primer enfeksiyondan aylar hatta yıllar sonrasında ortaya çıkabilir. 6 yaş altında nadir görülür. Efüzyon genellikle tek taraflı olmakla birlikte iki taraflı da olabilir (19). Bilateral efüzyon, tüm efüzyon olgularının yaklaşık %5'ini kapsar ve genellikle bilateral primer enfeksiyondan kaynaklanır (18). Nadiren segmental pulmoner tüberküloz kliniğine ve dissemine tüberküloz tablosuna eşlik eder. Radyolojik anormallikle uyumsuz olarak hastanın kliniği genellikle iyidir.

Klinik başlangıcı, aniden ortaya çıkan değişen şiddette ateş, dispne, göğüs ağrısı ve azalmış solunum sesleri ile karakterizedir. Ateş ve diğer semptomlar antitüberküloz tedavi başlangıcından sonra birkaç hafta daha devam edebilir. Tüberkülin cilt testi hastaların %70-80'inde pozitifdir. Prognozu çok iyi olmakla birlikte radyografik düzelme birkaç ay sürebilir. Uzun süreli efüzyon sonrası skolyoz nadir bir komplikasyon olarak görülür.

Tanının konulmasında plevral sıvı örneklemesinin yapılması büyük önem taşır. Sıvı saman sarısı renginde, dansitesi 1012-1025 arası, protein düzeyi 2-4 gr/dl, glukoz düzeyi ise düşüktür ya da normal düşük aralıktadır (20-40 mg/dl). Erken dönemde nötrofil, geç dönemde ise lenfosit hakimiyetinde hücre varlığı görülür. Aside dirençli basil nadiren saptanır. Kültür pozitifliği vakaların %30'unun altında görülür. Plevral membran biyopsisi, yaymada basilin gösterilmesi, kültürde üretilmesi ve granülom oluşumunun gösterilmesi açısından anlamlıdır (19).

2.A.9.b. Akciğer Dışı Tüberküloz Hastalığı

1.Perikardiyal Hastalık

Tüberkülozun kalp tutulumu çocukluk çağı tüberkülozunun nadir bir komplikasyonu olup, görüldüğü zaman en sık bulgusu perikardittir. Direkt invazyon veya subkarinal lenf nodlarının lenfatik drenajı sonrasında gelişir (19). Perikardın visseral ve pariyetal yaprakları arasında hemorajik sıvı toplanması ve granülasyon dokusu oluşumu ile sonlanır (18). Klinik bulgular nonspesifiktir, subfebril ateş, halsizlik ve kilo kaybı görülebilir. Göğüs ağrısı çocuklarda beklenmeyen bir bulgudur. Perikardiyal sürtünme sesi, derinden duyulan kalp sesleri ve pulsus paradoksus başlıca fizik muayene bulgularıdır. Perikard sıvısı tipik olarak seröfibrinöz (ekokardiyografi ile hasta ayakta dururken ipe dizilmiş boncuk görüntüsü) veya hemorajiktir. Aside dirençli basil nadiren gösterilmekle birlikte kültür üremesi vakaların %30-70'inde görülür. Perikardiyal biyopsi kültürde basilin üretilme olasılığının yüksek olması ve granülom oluşumunun gösterilebilmesi açısından değerli bir yöntemdir. Konstriktif perikardit gelişmesi durumunda parsiyel ya da total perikardiyektomi gerekebilir (19).

2. Dissemine (Lenfo-Hematojen) Tüberküloz

Tüberküloz basilleri tüm tüberküloz enfeksiyonu vakalarında karaciğer, dalak, cilt ve akciğerin apikal bölgeleri gibi uzak alanlara yayılım gösterirler. Lenfohematojen yayılım sonrası oluşan klinik tablo primer odaktan yayılan organizma sayısına ve konağın immün yanıtının yeterliliğine bağlıdır. Lenfohematojen yayılım genellikle asemptomatiktir. Nadiren hastalarda, kazeöz odağın akciğerdeki bir damar duvarını yıkıma uğratması sonucu basilin aralıklı olarak kan dolaşımına salınması ile karakterize hematojen tüberküloz kliniği ortaya çıkar. Klinik tablo akut olabilmekle birlikte, genellikle sinsi ve uzamış seyirlidir, organizmanın kan dolaşımına katılması sonrası gelişen sıçrayıcı bir ateş eşlik eder. Hepatomegali, splenomegali, yüzeysel ve derin lenf nodlarının tutulumu, ciltte papülonekrotik tüberküllerin oluşumu sıktır. Kemik, eklem ve böbrek tutulumu da görülebilir. Menenjit

hastalığın geç döneminde görülen bir bulgudur. Erken pulmoner tutulum sıklıkla hafif seyirli iken, uzamış tablo ile ortaya çıkan diffüz tutulum daha ciddi bir kliniğe sahiptir.

Dissemine tüberkülozun en önemli formlarından biri, masif düzeyde basilin iki ya da daha çok sayıda organı etkileyecek şekilde kan dolaşımına salınması ile karakterize miliyer hastalıktır. Miliyer tüberküloz genellikle primer hastalıktan 2-6 ay sonra gelişen bir komplikasyondur. Hastalığın bu formu en sık erken çocukluk döneminde görülmekle birlikte , adolesanlarda ve erişkinlerde de nadiren daha önceden tamamen iyileşmiş olan primer pulmoner hastalığın reaktivasyonu ile gelişebilir. Miliyer tüberküloz hastalığının klinik bulguları yayılan organizma yüküne ve basilin yerleştiği organa göre değişiklik gösterir. Lezyonlar diğer dokulara oranla akciğer, dalak, karaciğer ve kemik iliğinde daha büyük ve daha çok sayıdadır. Tüberkülozun bu formu erken çocukluk döneminde, malnütre ve immün yetmezlikli hastalarda daha sık görüldüğünden, konağın immün yanıtının yetersiz olmasının patogeneizde primer rol aldığı söylenebilir.

Miliyer tüberküloz çok hızlı başlangıçlı olabilir ve hastalarda birkaç gün içinde şiddetli klinik kötüleşme görülebilir. Ancak daha sıklıkla, hastalığın başlaması, subfebril ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi erken sistemik bulgularla olur ve daha yavaş seyirlidir. Vakaların %50'sinde jeneralize lenfadenopati ve hepatosplenomegali birkaç hafta içerisinde gelişir. Sonrasında, hastanın akciğer grafisi normal, solunum sistemi bulguları yok ya da hafif derecede olmasına karşın saptanan dirençli ateş kliniğe eklenir. Birkaç hafta sonrası akciğerde yaygın tüberküllerin gelişmesi ile dispne, öksürük, raller ve hışıltı gelişmeye başlar. Miliyer tüberküloz lezyonları akciğer grafisinde ilk görülebildiklerinde 2-3 mm'den küçük çaptadır. Daha küçük lezyonlar büyük tüberküller ya da geniş infiltrasyon alanları oluşturmak üzere birleşme eğilimindedir. Pulmoner hastalık ilerlediğinde oluşan alveoler hava bloğu sendromu, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), hipoksi, pnömotoraks ya da pnömomediastinuma yol açar. İlerlemiş hastalığın %20-40'ında peritonit ve menenjit tabloya eklenebilir. Miliyer tüberküloz hastasında kronik veya tekrarlayan baş ağrısı menenjitin, karın ağrısı ya da batında hassasiyetin varlığı ise peritonitin ilk bulgusu olabilir. Cilt lezyonları papülonekrotik tüberkülleri, nodül ve purpurayı kapsar. Koroid tüberküller hastaların %13-87'sinde görülebilir ve miliyer tüberküloz açısından son derece özgüdür. Tüberkülin cilt testi ise hastaların %40'ında negatif sonuç verir.

Dissemine tüberküloz tanısı zor ve sıklıkla gecikmiş bir tanı olup klinisyenin şüphesi olmasını gerektirir. Hasta sıklıkla odağı olmayan ateş tablosu ile klinisyene başvurur. Erken

dönem açlık mide suyu ve balgam örnekleme düşük duyarlılığa sahiptir. Karaciğer ve kemik iliğinin biyopsi materyallerinin uygun bakteriyolojik ve histolojik incelemeleri erken tanıya götürücüdür. Ancak tanının konulmasında en önemli nokta, hastanın öyküsünde tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş olan bir erişkinle temas öyküsünün varlığıdır.

Miliyer tüberkülozun klinik iyileşmesi, uygun tedaviye rağmen bile yavaştır. Ateş sıklıkla tedavi başlanmasından sonra 2-3 hafta daha devam edebilir. Radyolojik bulgular aylar içinde düzelme gösterir. Steroid kullanımı, hava bloğu durumlarında, peritonitte ve menenjitte tercih edilir. Prognoz uygun ve yeterli sürede tedavi verildiğinde çok iyidir (19).

3. Göz ve Üst Solunum Yolları Tüberkülozu

Çocuklarda göz tüberkülozu sık değildir. Görüldüğünde konjonktiva ve kornea sıklıkla tutulan alanlardır. Tek taraflı kızarıklık ve göz yaşarması genellikle preauricular, submandibular ve servikal lenf nodlarında büyüme ile birlikte (18).

Gelişmiş ülkelerde oldukça nadir görülen üst solunum yolları tüberkülozu, gelişmekte olan ülkelerde daha sık karşımıza çıkar. Larengeal tüberkülozu olan çocuklarda krup benzeri öksürük, boğazda ağrı, kaba konuşma ve disfaji sık görülen semptomlardandır. Hastalık genellikle akciğer üst loblarında gelişen pulmoner tüberkülozun yayılımı sonucu oluşsa da, bazı olgularda larenks ilk odak olabilir.

Orta kulakta tüberküloz enfeksiyonu, enfekte pulmoner sekresyonların orta kulağa aspirasyonu ya da daha büyük çocuklarda hematojen yayılım sonucunda gelişir. En sık klinik bulgular, ağrısız tek taraflı otore, tinnitus, işitme azlığı, fasiyal paralizi ve timpan zarda perforasyondur (19). Perforasyon, karakteristik olarak merkezde büyük bir perforasyon ve çevresinde birkaç küçük perforasyon ile birlikte (18). Otore ilerleyen dönemde enterik organizmalar ile olan kontaminasyon sonucu pis kokulu hale gelebilir (18). Preauricular ve ön servikal zincirdeki lenf nodlarında büyüme enfeksiyona eşlik edebilir. Alınan kulak sürüntü kültürlerinde üreme oranı düşük olup, etkilenen dokuda granülom içermeyen nonspesifik akut ve kronik inflamasyon bulguları olduğu için tanının konulması güçtür (19).

4. Lenf Nodu Tüberkülozu

Tüberkülozun yüzeysel lenf nodlarının tutulumu ile seyreden formu (skrofula) çocukluk çağında ekstrapulmoner tüberkülozun en sık görülen formudur. Skrofula gelişiminde, *M. bovis* ile enfekte olan pastörize edilmemiş süt içme öyküsü önem taşımaktadır. Daha sıklıkla tablo, *M. tuberculosis* ile geçirilen primer enfeksiyondan 6-9 ay nadiren yıllar sonra gelişir. Akciğer üst loblarındaki ya da abdomendeki primer hastalığın yayılımı ile tonsiller hipertrofi, ön servikal, submandibular ve supraklavikular lenfadenopati görülebilir. İnguinal, epitrokleal veya aksiller alandaki enfekte lenf nodları cilt veya iskelet sistemi tüberkülozu sonrası bölgesel lenfadenit sonucu ortaya çıkar. Tutulan lenf nodları hassas değildir, sabit ancak çok sert değildir. Hastalık sıklıkla tek taraflı olup, toraks ve boyunda lenfatik drenajın karşı boyun ya da toraks yarısını da etkileyecek şekilde dağılması nedeniyle nadiren bilateral tutulum da karşımıza çıkabilir. Enfeksiyon ilerledikçe, tutulan lenf nodu sayısı artar ve oluşan lenfadenopati alanı geniş bir kitle halini alır. Sistemik belirti ve bulgular, subfebril ateş gibi sessiz bulgular dışında genellikle normaldir. Tüberkülin cilt testi sıklıkla reaktif olmakla birlikte vakaların %70'inde akciğer grafisi normaldir. Hastalığın başlangıcı nadiren daha hızlı seyredip, lenf nodlarında hızlı büyüme, hassasiyet, lenf nodu üzerinde fluktuasyon ve yüksek ateş ile kendisini gösterebilir. Nadiren ilk klinik bulgu, fluktuasyon veren kitle üzerinde sellülit veya cilt renginde değişme olabilir.

Lenf nodu tüberkülozu tedavisiz bırakılırsa kendiliğinden iyileşebilir ancak sıklıkla kazeifikasyon veya nekroz gelişir. Kapsülü parçalanarak, enfeksiyon ilk lenf nodunun komşuluğundaki diğer lenf nodlarına yayılabilir. Lenf nodunun rüptürü sonrası bu lenf nodunu drene eden alan bir sinüs traktı oluşabilir ve tedavisi için cerrahi gerekebilir. Tanı ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konulur ve tedaviye iyi yanıt verir. Ancak lenf nodlarının normal boyuta dönmesi aylar hatta yıllar alabilir. Cerrahi ekzisyon sıklıkla gerekmemekle birlikte lenf nodu tutulumu sistemik hastalığın bir parçası ise antitüberküloz tedavi ile kombine olarak kullanılabilir.

Tüberküloz lenfadenitinin tanısı histolojik ve bakteriyolojik doğrulama gerektirdiğinden, seçilen yöntem sıklıkla ince iğne aspirasyonu sonrası alınan materyalin incelenmesidir. Eğer ince iğne aspirasyonu başarılı olmazsa lenf nodunun ekzisyonel biyopsisi kullanılmalıdır. Organizmanın alınan doku örneğinde üretilme oranı %50'dir. Ayırıcı tanıda nontüberküloz mikobakterilere (NTM) bağlı lenfadenitler, kedi tırmığı

hastalığı, tularemi, brucelloz, toksoplasma, tümör, brankial kist, kistik higroma ve pyojenik enfeksiyonlar sayılabilir.

Tüberküloz lenfadeniti ile en çok karışan klinik tablo, özellikle yaygın olduğu bölgelerde NTM'ye sekonder lenfadenitlerdir. Her iki etkenle de oluşan klinik tabloda tüberkülin cilt testi reaktif ve akciğer grafisi normaldir. Öyküde tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş olan bir erişkinle temas öyküsü öncelikli olarak tüberküloz lenfadenitini düşündürür. Ancak her iki ajanın da sık görüldüğü ülkelerde kesin tanının konulması ancak doku örneğinde mikroorganizmanın üretilmesi ile olacaktır (19).

Pyojenik bakteriler ile olan enfeksiyon mikobakteriyel adeniti andırabilir. Sıklıkla tüberkülin cilt testi ve diğer tanısal işlemlerin sonuçlarının beklendiği dönemde, etkili olup olmayacağının gözlenmesi için konvansiyonel antibakteriyel tedaviye başlanır (18).

5. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

Santral sinir sistemi tüberkülozu çocukluk çağı tüberkülozunun en önemli komplikasyonu olup uygun ve yeterli sürede tedavi verilmediği takdirde ölümcül seyreder. Tüberküloz menenjit primer enfeksiyonun lenfohematojen yayılımı sırasında serebral kortekse ya da meninkslere yerleşen metastatik kazeöz lezyon sonucunda oluşur. Bu başlangıç lezyonu giderek büyür ve subaraknoid alana tüberküloz basili aktarımına yol açar. Oluşan jelatinöz eksudatif materyal, kortikomeningeal kan damarlarına yayılarak inflamasyon, obstrüksiyon ve sonrasında serebral kortekste infarkta yol açar. Beyin sapı sıklıkla en çok tutulan alan olup, tutulum sonucunda 3. 6. ve 7. kranial sinirlerin fonksiyonlarında yetersizlik gelişebilir. Eksudatif materyal, basiller sisternalar düzeyinde ventriküllere beyin omurilik sıvısı (BOS) giriş çıkışını engeller ve kommunikan hidrosefaliye yol açar. Vaskülit, infarkt, serebral ödem ve hidrosefalinin kombinasyonu ile tablo giderek ağırlaşır ve klinik kötüleşme hızlanır. Serebral tuz kaybı ya da uygunsuz antidiüretik salınımına bağlı elektrolit metabolizması bozuklukları tüberküloz menejitine eşlik edebilir.

Tüberküloz menenjit tedavi edilmemiş çocukluk çağı tüberküloz olgularının %0.3'ünde görülür. 6 ay-4 yaş arası çocuklarda daha sıktır. Nadiren, enfeksiyonun başlangıcından yıllar sonra bir ya da daha fazla subepandimal tüberkülin rüptüre olup subaraknoid aralığa hastalığın yayılımı ile gelişebilir. Hastalığın progresyonu yavaş ya da hızlı olabilir. Hızlı progresyon erken çocukluk çağı döneminde daha sık görülür,

enfeksiyonun alınmasından sadece günler sonra akut hidrosefali, konvülsiyonlar ve serebral ödem gelişebilir. Hastalığın daha sık görülen klinik gidişi ise belirti ve bulguların haftalar içinde yavaş bir seyirle kendini belli ettiği formdur ve 3 döneme ayrılır.

- 1. dönem:** 1-2 hafta sürer. Ateş, baş ağrısı, irritabilite, halsizlik ve güçsüzlük gibi nonspesifik semptomlarla seyreder. Fokal nörolojik bulgular yoktur. Süt çocukluğu döneminde gelişimsel basamaklarda yavaşlama ya da durma görülür.
- 2. dönem:** Ani başlangıçlıdır. En sık görülen özellikleri, letarji, ense sertliği, konvülsiyonlar, pozitif Kernig ve Brudzinski bulgusu, hipertoni, kusma, kranial sinir tutulumu ve diğer fokal nörolojik bulgulardır. Hidrosefali, kafa içi basıncında artma ve vaskülit tablonun ağırlaşmasına yol açar. Bazı hastalarda meningeal irritasyon bulguları gelişmemişken, oryantasyon bozuklukları, yürüme bozukluğu veya konuşma bozukluğu gibi ensefalit bulguları görülebilir.
- 3. dönem:** Koma, hemipleji ya da parapleji, hipertansiyon, deserebre postür, vital bulgularda bozulma ve ölümle sonuçlanacak klinik tabloyu içerir (19). Papil ödemi sadece hastalığın klinik olarak geç döneminde belirtilmiştir (18).

Hastalığın prognozu öncelikli olarak antitüberküloz tedavi başlangıcında hastanın hangi evrede olduğu ile ilişkilidir. 1. dönemde tedavi başlanan hastalarda prognoz çok iyi iken, 3. dönemde tedavi başlanan ve sağ kalım sağlanan hastalarda görme ve işitme kayıpları, parapleji, diabetes insipidus veya mental retardasyon sık görülür. Yaş küçüldükçe hastalığın prognozu kötüleşir. Etyolojinin saptanamadığı baziler menenjit, hidrosefali, kranial sinir tutulumu veya inme olgularında antitüberküloz tedavi başlanması düşünülebilir. Hastanın öyküsünde tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş olan bir erişkin ile temas çok önem taşımaktadır.

Erken dönemde tanısı güç olabildiği için klinisyenin dikkatli ve şüpheli olmasını gerektirir. Vakaların %50'sinde tüberkülin cilt testi reaktif değildir ve %20-50'sinde akciğer grafisi normaldir. Tanı fizik muayene ve beyin omurilik sıvısının (BOS) incelemesi ile konulur. BOS incelemesinde lökosit sayısı 10-500 hücre/mm³ olarak değişir. Başlangıç döneminde polimorfonükleer lökositlere daha sık rastlanılabilir ancak olguların çoğunda hakim olan hücre tipi lenfositlerdir. Glukoz düzeyi 40 mg/dL'nin (nadiren 20 mg/dL) altındadır. Protein düzeyi artmıştır. Hidrosefali ve spinal blok tablosuna sekonder olarak 400-5000 mg/dL olacak şekilde çok yüksek düzeylerde saptanabilir. Lomber alandan alınan BOS bulguları sıklıkla anormal olmakla birlikte ventriküler BOS bulguları, alınan sıvı örneğinin

inflamasyon ve obstrüksiyonun proksimalinden alınmış olması nedeniyle normal olabilir. 1. dönemin erken evrelerinde yapılan BOS örnekleme aseptik menenjit tanısını düşündürebilmekle birlikte takip eden günler içinde BOS bulguları hızla kötüleşebilir. BOS örneğinin aside dirençli basil açısından mikroskopik incelemesi ve mikobakteriyel kültürde organizmanın üretilme olasılığı öncelikli olarak alınan BOS örneğinin miktarı ile ilişkilidir. Az miktarda alınmış olan BOS örnekleri mikroorganizmanın gösterilmesi için yetersiz olacaktır. 5-10 mL BOS alınmış olması mikroorganizmanın üretilme olasılığını %30'dan %50-70'e yükseltmektedir.

Radyolojik çalışmalar, tüberküloz menejit tanısı konulmasında yol göstericidir. Erken dönemde çekilen tomografi ve magnetik rezonans görüntülemeleri normal olabilmekle birlikte ilerleyen dönemde baziler silinme, komünikan hidrosefali, serebral ödem veya erken fokal iskemik alanlar dikkat çeker. Bazı küçük çocuklarda sıklıkla serebral kortekste veya talamik alanlarda olmak üzere bir ya da daha fazla sayıda sessiz tüberküloz tespit edilebilir.

Santral sinir sistemi tüberkülozunun bir diğer görülme şekli ise tüberküloz oluşumudur. Tüberküloz, kazeöz tüberküllerin birleşmesi ile oluşan tümör benzeri bir kitledir ve klinik olarak beyin tümörü gibi hareket eder. Erişkinlerde sıklıkla supratentorial olup çocuklarda serebellumda ve beyin tabanına yakın, infratentorial yerleşimdedir. Lezyonlar genellikle soliter olmakla birlikte bazı vakalarda çok sayıda da olabilir. En sık görülen semptomlar, baş ağrısı, ateş ve konvülsiyonlardır (19). Özgül semptom ve bulguların ana belirleyicisi tüberkülozların anatomik lokalizasyonudur (18). Tüberkülin cilt testi genellikle reaktiftir, akciğer grafisi genellikle normaldir. Tüberkülozun diğer beyin tümörlerinden ayırt edilebilmesi amacıyla cerrahi ekzizyon gerekebilir. Diğer durumlarda cerrahi müdahaleye gerek duyulmaz çünkü tüberkülozlar antitüberküloz tedaviye yanıt verir. Tedavinin ilk birkaç haftasında ya da postoperatif dönemden sonra serebral ödemin gerilemesi amacıyla kortikosteroidler kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinde tüberkülozlar etrafı ödemle çevrili lezyonlar olarak görülür. Bu lezyonlar aylar hatta yıllar boyunca kalıcı olabilirler (19).

6. Deri Tüberkülozu

Onlarca yıl önce çok sık görülen deri tüberkülozu primer odaklı hastalığın hematogen yolla yayılması ile veya tüberküloz basiline karşı aşırı duyarlılık sonucu ortaya çıkar. Deri lezyonları primer kompleks ile ilişkilidir, basillerin ayak tabanındaki lezyonlar veya sinek

ısırığı gibi travmatize bir alana direk inokülasyonu ile görülebilir. Başlangıçtaki deri odağı genellikle etrafında inflamasyon olmadan yavaş gelişen ülserlere dönüşen küçük, ağrısız nodüller ve birlikte küçük satellit lezyonlardır.

Eritema nodozum tüberkülozun aşırı duyarlılık bulgusudur. Genellikle genç kızlarda görülür. Başlangıç enfeksiyonundan kısa bir süre sonra genellikle ateş ve sistemik toksisite bulguları ile başlar. Büyük, derin ve ağrılı endüre nodüller tibialar üzerinde ve bazen uyluklarda, el bileklerinde ve ön kollarda yerleşir. Nodüller giderek açık pembe renkten morarmış görünüme dönerler. Tüberkülozlu çocuklarda tüberkülin aşırı duyarlılığı eritema nodozumun altında yatan kesin nedendir ve tüberkülin cilt testi uygulanırken çok dikkat edilmelidir (18).

7. İskelet Sistemi Tüberkülozu

İskelet tüberkülozu genellikle primer enfeksiyon sırasında basilin lenfohematojen yayılımı sonucunda görülür. Hastalık aynı zamanda kazeöz bölgesel lenf nodlarından veya enfekte komşu kemikten direk yayılımdan da kaynaklanabilir. Kemiği direk enfeksiyon ve basınç nekrozu ile harap eden granülasyon dokusu ve kazeifikasyon sık görülür. Yumuşak doku abseleri ve enfeksiyonun epifiz içinden en yakın ekleme yayılması kemik enfeksiyonunu karmaşık hale getirir. Enfeksiyon sıklıkla eklem tutulumu ilerledikten sonra klinik olarak belirgin hale gelir. Çok sıklıkla ağırlık taşıyan kemik ve eklemler tüberküloz tarafından etkilenir (1).

İskelet sistemi tüberkülozunun en sık tutulum alanı vertebral kolondur .Vertebra gövdesinde enfeksiyon olması kemik destrüksiyonu ve kollapsa neden olur. Tüberküloz spondiliti Pott hastalığına ilerler, bir veya daha fazla disk aralığında daralma şeklinde başlar, kollaps ve omurların gövdelerinde kamalaşmaya ilerler. Bunu gibbus deformitesi ve kifoza neden olan bel kemiğinin açılanması izler. Enfeksiyon genellikle kemikten dışarıya yayılarak paraspinal alanda (Pott absesi), psoas kasında ve retrofaringeal alanda abselere neden olur (19).

Çocuklarda Pott hastalığının en sık görülen klinik bulguları ve semptomları, düşük derecede ateş, irritabilite ve özellikle geceleri olan rahatsızlık, belirgin hassasiyet olmadan sırt ağrısı ve anormal pozisyon ve yürüme veya yürümeyi reddetmedir. Nörolojik komplikasyonlar sıklıkla servikal ve lumbar omurga lezyonlarından kaynaklanır ve değişik

derecelerde nöropleji, parapleji ve kuadriplejileri içerir. Omurga tüberkülozuna yönelik cerrahi uzun süredir tedaviye en önemli yardımcı olarak kabul edilmesine karşın, günümüzde vakaların çoğu primer olarak kemoterapi ile tedavi edilmektedir. Cerrahi, ancak omurga stabilizasyonuna gerek duyulan vakalarda göz önüne alınmaktadır. Cerrahi işlem, klinik materyal elde edilmesi ve kültür ile tanının konulması için de gerekebilir. İskelet sistemi tüberkülozunun diğer yerleşim alanları, hemen hemen görülme sıklığına göre diz, kalça, el bileği ve dirsektir (20).

İskelet tüberkülozu, tüberküloz hastalığının geç dönem bir komplikasyonu olup antitüberküloz tedavinin daha etkin kullanımı sonucunda günümüzde sıklığı azalmıştır. Çocuklarda erişkinlere oranla daha nadir görülür. *M. tuberculosis* ile enfekte olduğu bilinen ve kemik eklem bulguları gelişen her çocukta ve süregelen, açıklanamayan kemik eklem lezyonlarında göz önünde tutulmalıdır. Tüberkülin cilt testi hastaların %90'ında pozitifdir. Tüberkülozun kemik lezyonları, kemiğin pyojenik ve fungal enfeksiyonları ile kemik tümörlerini taklit edebilir. Kemikte birden fazla odakta tutulum olabilir. Tanının doğrulanması için biyopsi gerekir , biyopside granülom formasyonu görülür (19).

8.Abdominal ve Gastrointestinal Sistem Tüberkülozu

Oral kavitenin ve farenksin tüberkülozu genellikle görülmeyen bir tablodur. Görüldüğünde en sık klinik bulgusu; bölgesel lenf nodlarında büyümenin eşlik ettiği, damakta, mukozada ya da tonsil üzerinde ağrısız ülser gelişimidir. Endemik ülkelerde paratiroid bezin tüberkülozu nadir olarak bildirilmiştir. Özofagusta tüberküloz çocukluk çağında nadir görülen bir durumdur ancak görüldüğünde trakeoözofageal fistül varlığını düşündürür. Tüberkülozun tüm bu formları genellikle sistemik hastalığın bir parçası olarak görülür ve enfekte solunum materyallerinin aspirasyonu ile oluşur. Pulmoner hastalığın olmadığı durumlarda ise, mediastinal veya peritoneal lenf nodlarından enfeksiyonun yayılımı sonucu gelişebilir.

Tüberküloz peritoniti genellikle genç erkeklerde görülüp, adolesanlarda ve erken çocukluk çağında sıklığı daha düşüktür. Subklinik veya miliyer hematojen yayılım sonrası jeneralize peritonit tablosu gelişebilir. Lokalize peritonit ise, abdominal bir lenf nodunun, intestinal odağın ya da genitoüriner tüberkülozun yayılması veya genişlemesi sonrasında gelişebilir. Nadiren, lenf nodları, omentum ve periton tabakası kalınlaşıp birleşerek, düzensiz,

hassas olmayan, hamur kıvamında bir kitle olarak palpe edilebilir. Klinik belirtileri; karın ağrısı, asit, iştah azalma ve subfebril ateştir. Tüberkülin cilt testi sıklıkla reaktiftir. Tanı parasentez sonrası alınan materyalin mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi ile konulur. Bu hastalarda parasentez işlemi, barsakların omentumla fiks bir kitle olarak bulunması nedeniyle barsak perforasyonu açısından dikkatli olacak şekilde yapılmalıdır.

Tüberküloz enteriti, hematojen yayılım sonucu ya da enfekte solunum materyalinin yutulması sonucunda gelişir. Tutulumun en sık görüldüğü bölgeler; Peyer plaklarının yakınındaki jejunum, ileum bölgeleri ile appendikstir. En sık klinik bulguları, ağırlı yüzeysel ülserler, kabızlık ya da diyare, kilo kaybı ve subfebril ateştir. Enfeksiyonun kaynağı sıklıkla mezenterik lenfadenittir. Büyümüş lenf nodları intestinal obstrüksiyona yol açabilir, omentumu invaze edip hasar vererek jeneralize peritonite yol açabilir. Klinik tablo diğer enfeksiyonları ve diyare nedenlerini taklit eder nitelikte ve nonspesifiktir. Bu nedenle hastalıktan, kronik gastrointestinal sistem yakınmaları olan, tüberkülin cilt testi reaktif olan ve Interferon Gamma Release Assay (IGRA) testleri pozitif olan her hastada şüphelenilmelidir. Biyopsi sonrası yapılan lezyon örneklemesinden yollanan kültür ve mikroskopi çalışmaları ile tanı doğrulanır (19).

9.Genitoüriner Sistem Tüberkülozu

Renal tüberkülozun çocuklardaki sıklığı, hastalığın inkübasyon periyodunun çok uzun olması nedeniyle düşük orandadır. Tüberküloz basilinin böbrek tutulumu lenfohematojen yolla yayılım sırasında oluşur. Renal parankimal hastalığın olmadığı pulmoner tüberküloz olgularında ve miliyer tüberküloz olgularında genellikle idrarda basil saptanmaz. Renal tüberküloz tablosunda, renal parankimde küçük kazeöz odaklar gelişir ve tübüllere basil yayılımına yol açarlar. Renal kortekse yakın yerleşimli geniş bir kitle etkisi oluşturarak, renal pelvise açılan bir fistül aracılığı ile enfeksiyonun yayılımına katkıda bulunurlar. Sonrasında enfeksiyon, lokal olarak üretere, prostata ve epididime yayılır. Renal tüberküloz ilk evrelerinde sessiz seyirli olup, tek bulgusu steril piüri ve mikroskobik hematüri olabilir. Disüri, yan ağrısı, karın ağrısı ve makroskobik hematüri hastalığın ilerlemesi ile ortaya çıkar. Mevcut tablonun üzerine eklenen bakteriyel enfeksiyonlara sık rastlanır ve genellikle altta yatan tüberküloz hastalığının tanısını geciktirir. Hastalığın ilerlemesiyle hidroüreteronefroz ve üreteral striktürler gelişebilir. Alınan idrar örneklerinde aside dirençli basil görülme oranı

%50-70, kültürde organizmanın üretilme olasılığı %80-90'dır. Tüberkülin cilt testi hastaların yaklaşık %20'sinde reaktif değildir. Hastalık genellikle tek taraflıdır. İntravenöz pyelogram ve tomografi ile kitle lezyonları, üreterde striktür gelişmişse striktür proksimalinde dilatasyon, çok sayıda küçük dolma defekti ve hidronefroz saptanabilir.

Genital sistem tüberkülozu ise puberte öncesi kız ve erkek çocuklarında sık rastlanılan bir durum değildir. Bu klinik form, intestinal sistemden veya kemikten direk yayılım yoluyla görülebilmekle birlikte, daha sıklıkla lenfohematojen yolla yayılım sonrasında görülür. Adolesan kızlarda primer enfeksiyonun geçirildiği sırada genital sistem tüberkülozu görülebilir. Tutulan alanlar sırasıyla fallop tüpleri (%90-100), endometrium (%50), overler (%25) ve servikstir (%5). En sık görülen semptomlar; batında alt kadranda ağrı, dismenore veya amenoredir. Sistemik bulgular genellikle yoktur, hastaların akciğer grafileri genellikle normaldir. Tüberkülin cilt testi sıklıkla reaktiftir. Genital tüberkülozun adolesan erkek çocuklarındaki tutulumu epididimit veya orşittir. Hastalık kendini, skrotumda tek taraflı, nodüler ve ağrısız bir şişlik olarak gösterir. Glans penisin tutulumu nadirdir.

Sonuç olarak adolesan kız ve erkek çocuklarda pozitif tüberkülin cilt testinin eşlik ettiği genital sistem sorunlarında tüberküloz akılda tutulmalıdır (19).

10.HIV Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Tüberküloz Hastalığı

HIV enfeksiyonu olan çocuklarda tüberküloz hastalığı genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülür. HIV ile enfekte olmayan çocuklara göre HIV ile enfekte olan çocuklarda tüberküloz enfeksiyonu geçirme riski 30 kat daha yüksektir. Bu hastalarda tanının konulması oldukça güçtür çünkü tüberkülin cilt testi ve IGRA testleri genellikle negatiftir, organizmanın kültürde üretilme olasılığı düşüktür ve tüberküloza bağlı gelişebilecek klinik belirti ve bulgular HIV enfeksiyonu tarafından maskelenebilir. Hastalık HIV enfekte hastalarda daha progressif ve ağır seyreder, genellikle ekstrapulmoner alanlara yayılım daha fazladır. Radyografik bulgular immün sistemi sağlam olan hastalarla benzer olmakla birlikte, lobar hastalık ve akciğer kavitasyonu daha sık görülür. Özellikle hastanın tüberküloz enfeksiyonu son zamanlarda gelişmişse sıklıkla torasik lenfadenopatiyle eşlik eden alt loblarda infiltrasyonlar ve nodüller sıktır. En sık karşılaşılan semptomlar, nonspesifik solunum yakınmaları, ateş ve kilo kaybıdır. Tedavi sırasında ilaç direncine daha yüksek oranda

rastlanır. CD4 lenfosit sayısı azaldıkça bu hastalarda tüberküloza bağlı mortalite oranı artar (19,21).

11. Perinatal Tüberküloz Hastalığı

Gebelikte geçirilen pulmoner ve özellikle ekstrapulmoner (lenfadenit hariç) tüberküloz, artmış prematürite riskine, intrauterin gelişme geriliğine, düşük doğum ağırlığına ve perinatal mortaliteye yol açar. Kadın genital sistem tüberkülozunun en sık bulgusu infertilite olduğu için konjenital tüberküloz nadir bir tablodur. Konjenital geçiş, sıklıkla plasentadaki bir lezyondan umbilikal ven aracılığıyla geçiş sonucu ortaya çıkar. Doğuma yakın ya da doğum sırasında annenin geçirmekte olduğu primer enfeksiyonun, daha önce geçirilmiş olan enfeksiyonun reaktivasyonuna oranla daha sık konjenital tüberküloz tablosuna yol açtığı bilinmektedir. Basil ilk olarak fetal karaciğere gelir ve periportal lenf nodu tutulumu başlar. Sonrasında organizma fetal dolaşımında yayılır ve diğer organları da enfekte eder. Akciğerdeki basil doğumdan sonra oksijenizasyon ve pulmoner sirkülasyon olgunlaşınca kadar genellikle sessiz kalır. Konjenital tüberküloz enfekte amniyotik sıvının aspirasyonu sonucu da oluşabilir. Ancak, yenidoğanın tüberkülozla enfekte olması açısından en büyük riskin doğumdan sonra enfekte erişkinden damlacık geçişi olduğu bilinmektedir (19).

Konjenital tüberküloz bulguları doğumda mevcut olabilir ancak genellikle yaşamın 2. veya 3. haftasında başlar. En sık görülen belirti ve bulgular; solunum sıkıntısı, ateş, hepatosplenomegali, azalmış beslenme, letarji, irritabilite, lenfadenopati, abdominal distansiyon, büyüme gelişme geriliği, kulak akıntısı ve cilt lezyonlarıdır. Klinik bulgular kazeöz lezyonların yeri ve büyüklüğüne göre değişim gösterir. Hastaların çoğunda akciğer grafisinde radyolojik anormallikler –özellikle de miliyer patern- saptanır. Hastalığın başlangıcında da herhangi bir bulgusu olmayan hastalarda, hastalığın ilerlemesiyle hızla radyolojik ve klinik bulgular ortaya çıkar. Hiler ve mediastinal lenfadenopati ile akciğerde infiltrasyon gelişimi sıklıdır. Jeneralize lenfadenit ve menenjit hastaların %30-50'sinde ortaya çıkar.

Yenidoğanda tüberkülozun klinik prezentasyonu, bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer konjenital enfeksiyonlara (sifiliz, toksoplazmozis, sitomegalovirüs enfeksiyonu) benzerdir. Tüberküloz tanısından, bakteriyel veya konjenital enfeksiyon düşünülen ancak antibiyoterapiye ve destek tedaviye yanıtı yetersiz olan ve laboratuvar tetkikleri belirtilen

enfeksiyonları desteklemeyen hastalarda şüphelenilmelidir. Ancak sorgulanması gereken ve tanıya yönlendirecek en önemli bulgu ailede ve özellikle annede geçirilmiş tüberküloz öyküsüdür. Genellikle annenin tüberküloz hastalığı, bebeğin hastalığına tanı konulduktan sonra farkedilir. Yenidoğanın tüberkülin cilt testi negatif olup ancak 1-3 ay içerisinde pozitifleşir. Alınan klinik örneklerin mikrobakteriyolojik incelemesinde basilin üretilmesi tüberküloz tanısını koydurur. Orta kulak sürüntü örnekleri, kemik iliği, trakeal aspirat veya doku biyopsisi (özellikle karaciğer) örneklemeleri de alınabilecek diğer klinik örnekler arasındadır. Organizmanın üretilme olasılığı düşük olmasına karşın beyin omurilik sıvısı alınmalı ve mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır. Gecikmiş tanı nedeniyle mortalite oranı yüksektir. Ancak uygun tedavi başlanan hastalarda tedaviye yanıt ve sağ kalım oranı oldukça yüksektir (19).

2.A.10.Tanı

2.A.10.a. Öykü ve Klinik Skolama

Tüberküloz hastalığı, tüm dünyada epidemik bir hastalık olmasına karşın çocukluk çağında tanısı başta tüm laboratuvar metodlara ulaşılabilen gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm klinisyenler için çok zordur. Çocukluk çağı tüberkülozu genellikle pausibasiller bir hastalık olup, tanının konulması nonspesifik belirti ve bulguların erken tanınması ile mümkündür (22).

Tanıya yardım için kullanılabilir testler, klinik bulgu ve semptomlar ve en önemlisi erişkin kişi ile bilinen temaslar üzerine kurulmuş değişik skolama sistemleri kurulmuştur. Hesseling ve arkadaşları 2002 yılında , çocukluk çağı tüberkülozu tanısı ve sınıflandırması ile ilgili 16 skolama sistemi tanımlamıştır (23). Güney Afrika'da 2001-2006 yılları arasında tüberküloz tanısı alan çocuk hastalar Hatherill ve arkadaşları tarafından incelenmiş ve 2010 yılında 9 skolama sistemi tanımlanmıştır (24). Tüm bu skolama sistemleri hastaların klinik ve radyolojik bulguları, erişkin tüberküloz hastası ile temas öyküsü, tüberkülin cilt testi reaktivitesi, mikrobiyolojik tanı yöntemleriyle etkenin gösterilmesi ilkesine dayanmaktadır.

Sanayileşmiş ülkelerde bile epidemiyolojik veriler, çocuklarda tüberküloz tanısının konulmasının ne kadar önemli olduğuna işaret etmektedir. Çocukluk çağı tüberküloz hastalığının sadece %40'ı mikobakteriyolojik yöntemlerle kanıtlanmış tüberkülozdur.

2.A.10.b. Tüberkülin Cilt Testi (Mantoux) ve Değerlendirilmesi

Tüberküloz basili ile enfekte olan hastaların çoğunda gelişen gecikmiş tipte aşırı duyarlılık tüberkülin cilt testini (TCT) tanı açısından önemli bir araç haline getirir (19).

Robert Koch 1800'lü yıllarda M. tuberculosis kültür filtratının ısı ile inaktivasyonu yoluyla elde ettiği tüberkülinin cilt içine uygulandığında enfekte kişilerde reaksiyon oluşturduğunu gözlemiştir. TCT mikroorganizmanın bazı antijenik bileşenlerine karşı oluşan gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu belirler (18).

TCT uygulanmasında kullanılan standart test metodu Mantoux yöntemidir. Hem güvenli hem de gebelik döneminde de kullanılabilen bir testtir. Mantoux TCT, Tween 80 ile stabilize edilmiş saflaştırılmış protein derivesinin (PPD) 0.1 ml'sinin ön kolun iç yüzüne, deri içine enjekte edilmesi ile uygulanır. Enjeksiyon tek kullanımlık tüberkülin enjektörü ile yapılmalıdır ve iğnenin açıklığı üste bakacak şekilde deri içine girilmelidir. Uygulama sonrasında deride yuvarlak, keskin sınırlı, soluk 6-10 mm çapında mercimek büyüklüğünde bir kabarıklık oluşmalıdır. Bu testin doğru yapıldığını gösterir. Eğer test doğru uygulanmamış ise ilk yerden birkaç cm uzağa tekrar uygulanmalıdır. Test doğru uygulandığında, daha önce geçirilmiş olan enfeksiyonla duyarlanmış T hücreleri cilde yerleşir ve lenfokin salgılamasına başlar. Lenfokin salgılaması sonrası oluşan lokal vazodilatasyon, ödem, fibrin depolanması ve bu alana diğer inflamatuvar hücrelerin de toplanması ile endurasyon oluşur. Endurasyonun boyutunun ölçümü işlem uygulandıktan 48-72 saat sonra yapılmalıdır. Bazı hastalarda endurasyonun başlaması 72 saatten sonra da olabilir, bu da tüberküloz hastalığı lehine bir bulgudur. Deri içine verilen preparatın tüberkülin ve diğer komponentlerine karşı oluşan erken tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu ise 24 saatten kısa bir süre içinde başlar ve kaybolur, sonuç tüberküloz lehine değildir. Tüberkülin duyarlılığı, organizmanın inhalasyonundan 3 hafta-3 ay sonra (sıklıkla 4-8 hafta) ortaya çıkar. Endurasyonun çapı kolun uzun aksına dik olarak ölçülmelidir. Eritem ölçülmemelidir. Tüm reaksiyonlar milimetre olarak kaydedilmelidir. Ölçüm "ball-point pen" (tükenmez kalem) metodu ile yapılırsa ölçümü yapanlar arasındaki farklar en aza indirilmiş olur .

Tüberkülin cilt testi konversiyonu, 2 yıl içinde endurasyon çapında 10 mm'den daha fazla artma olarak tanımlanır (19,25).

TCT lkemizde Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi tarafından belirlenen kriterlere göre yorumlanmaktadır (Tablo 2)(25).

Pozitif TCT'ye işaret eden endurasyon ölçümü çeşitli epidemiyolojik ve risk faktörlerine göre değişkenlik göstermektedir. Tüberküloz için risk faktörü olmayan çocuklarda tüberkülin cilt testi reaksiyonları sıklıkla yanlış pozitif sonuç vermektedir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve CDC 1. basamak sağlık kuruluşlarında periyodik olarak tarama amacıyla tüberkülin cilt testi yapılması gereken risk grubu hastaları belirlemiştir (Tablo 3) (26). AAP ve CDC, pozitif tüberkülin cilt testinin tanımlanması için kullanılacak endurasyon çapını her bir çocuğun kişisel risk grubuna göre belirlemiştir (Tablo 4) (26).

Tablo 2: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Bakanlığı'na göre tüberkülin cilt testinin yorumlanması (25)

A. BCG skarı olmayan bireyler
0-5 mm: Negatif kabul edilir.
6-9 mm: şüpheli kabul edilir. 1 hafta sonra test tekrarlanır , yine 6-9 mm bulunursa negatif kabul edilir. 10 mm ve üzeri bulunursa pozitif kabul edilir.
10 mm ve zeri: Pozitif kabul edilir
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.
B. BCG skarı olan bireyler
0-5 mm: Negatif kabul edilir
6-14 mm: BCG'ye bağlı kabul edilir.
15 mm ve zeri: Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.

Tablo 3: AAP ve CDC Önerilerine Göre Tüberkülin Cilt Testi Yapılması Önerilen Çocuk ve Adolesanlar* (26)

En kısa zamanda TCT yapılması gereken çocuklar**:
- Tanı almış ya da şüpheli bulaştırıcı tüberküloz hastaları ile yakın temasta bulunan kişiler - Radyolojik ve klinik bulguları tüberküloz hastalığını düşündürenler - Tüberküloz için endemik ülkelerden göç edenler (örn: Asya, Orta Doğu, Afrika, Sovyet Rusya ülkeleri) - Tüberküloz için endemik olan bölgelere seyahat edenler ve bu bölgeden gelen kimselerle yakın temasta bulunan kimseler***
Yıllık TCT yapılması gereken çocuklar
- HIV ile enfekte çocuklar - Hapishanedeki adolesanlar - Latent tüberküloz enfeksiyonunun, tüberküloz hastalığına dönüşmesi için risk taşıyan çocuklar: 1- Diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kongenital ya da edinsel immünyetmezlik sendromları, malnütrisyon ve diğer medikal özellikleri olan çocuklar 2- Bu hastalarda yeni bir indeks vaka ile temas öyküsü varsa en kısa zamanda ve sonraki dönemde de yıllık kontrollerle TCT yapılmalıdır. 3- Uzamış steroid kullanımı, TNF-alfa antagonistleri veya immünsupressif tedavi kullanacak hastalara tedavi başlangıcı öncesi TCT yapılmalıdır.

*BCG aşısı TCT için kontrendikasyon değildir.

** TCT en erken 3. ayda yapılır.

*** Çocuğun genel durumu iyiye, TCT seyahat dönüşünden sonraki 10 haftaya uzatılabilir.

Tablo 4: AAP ve CDC Önerilerine göre çocuklarda ve adolesanlarda pozitif TCT yorumlanması (26)

ENDURASYON ≥ 5 mm
• Tanı almış ya da şüpheli bulaştırıcı tüberküloz hastaları ile yakın temasta bulunan çocuklar • Tüberküloz hastalığı şüphesi olan çocuklar ▪ Aktif ya da daha önce geçirilmiş tüberküloz hastalığı ile uyumlu radyolojik bulguları olan çocuklar ▪ Tüberküloz hastalığına ait klinik bulgular ▪ İmmüsupresif tedavi alan* ya da immüsupresif hastalığı bulunan, HIV ile enfekte çocuklar
ENDURASYON ≥ 10 mm
• Dissemine tüberküloz hastalığı için risk grubunda olan çocuklar ▪ 4 yaşın altındaki çocuklar ▪ Hodgkin Hastalığı, lenfoma, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği veya malnütrisyon gibi özel medikal durumu olan çocuklar • Tüberküloz hastalığıyla temas açısından artmış risk taşıyan hastalar ▪ Tüberküloz açısından yüksek prevalans gösteren ülkelerde doğan çocuklar ▪ HIV ile enfekte, bakımevlerinde kalan, evsiz, uyuşturucu ilaç kullanımı olan kişiler ve göç halinde bulunan sanayi ya da tarım işçisi kimselerle temas öyküsü olan çocuklar ▪ Tüberküloz açısından yüksek prevalans gösteren ülkelere seyahat eden çocuklar
ENDURASYON ≥ 15 mm
4 yaşın üzerinde herhangi bir risk faktörü olmayan çocuklar

*Kortikosteroidlerin immüsupresif dozlarını da içerir.

1. Tüberkülin cilt testinin yalancı pozitif reaksiyon verdiği durumlar

Yalancı pozitif yanıt genellikle TCT antijeni ile paylaşılan diğer mikobakteri antijenlerinden kaynaklanmaktadır. Bu da NTM ile enfeksiyona bağlı çapraz reaksiyon veya BCG aşılmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (27). Bu çapraz reaksiyonların hangi

mikobakteri türüne bağlı olduğunun ayırt edilebilmesi mümkün değildir. Bunun yanında endurasyon çapı ne kadar büyükse bunun *M. tuberculosis*'e bağlı olma olasılığı o kadar yüksektir.

Aynı şekilde BCG aşısına bağlı çapraz reaksiyonun ayırt edilebilmesi de zordur. Aşağıdaki durumlarda reaksiyonun *M. tuberculosis* enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

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

Aşıya bağlı tüberkülin yanıtı zamanla azalma gösterir ve 10 yıldan daha uzun sürmesi beklenmez (28). BCG ile aşılanmış çocuklarda TCT yanıtları değişkenlik gösterebilmektedir. Aşı sonucu oluşan TCT reaksiyonu aşının koruyuculuğunu göstermez ve BCG aşısından sonra geçen süreye bağlı olarak tüberkülin yanıtında azalma görülebilir.

Tüberkülin cilt testinin yalancı pozitif sonuç verdiği durumlar Tablo 5'de belirtilmiştir (29,30,31).

2. Tüberkülin cilt testinin yalancı negatif reaksiyon verdiği durumlar

Tüberküloz basili ile enfekte olan bazı bireylerde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu yıllar içinde giderek azalabilir. Bu bireyler enfeksiyondan yıllar sonra tekrar test edildiklerinde negatif yanıt verebilirler. Fakat TCT 1-3 hafta sonra tekrarlandığında tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonunu uyarabilir (Booster fenomeni). Bu etki her yaş grubunda görülebilir., insidansı yaş arttıkça artar ve yaşlılarda daha sık görülür. Booster etkisi tüberküloz dışı mikobakterilerle enfekte olmuş bireylerde veya BCG aşısı ile aşılanmış bireylerde de görülebilir. İki aşamalı TCT, booster etkisini ortadan kaldırmak için yapılır. Eğer yapılan ilk deri testi negatif olarak değerlendirilmiş ise, ikinci test 1 hafta sonrasında yapılmalıdır. İkinci teste alınan pozitif yanıt olasılıkla “Booster” yanıtıdır (eski enfeksiyon veya BCG aşılması). Bu test sonucuna göre bireyin daha önceden enfekte olduğu kabul edilmeli ve ona göre değerlendirilmelidir. Bu sonuç test konversiyonu olarak değerlendirilmemelidir (32,33,34,35).

Tüberkülin cilt testinin yalancı negatif reaksiyon verdiği durumlar Tablo 6’da (32) belirtilmiştir.

Tablo 5: Tüberkülin cilt testinin yalancı pozitif reaksiyon verdiği durumlar (29,30,31)

1- BCG aşılması
2- NTM enfeksiyonları
3- Booster etkisi
4- Küçük venüllerin rüptürü
5- Sekonder enfeksiyonlar
6- Eritemin ölçülmesi gibi hatalı yorumlamalar
7- Yeni kan transfüzyonları

Tablo 6: Tüberkülin cilt testinin yalancı negatif reaksiyon verdiği durumlar (32)

Test edilen bireye bağlı faktörler:
- Enfeksiyonlar Viral (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV) Bakteriyel (tifo, brusella, lepra, boğmaca) Fungal (Güney Afrika blastomikozu)
- Canlı virüs ile aşılama (kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği)
- Metabolik dengesizlikler (kronik böbrek yetmezliği)
- Düşük protein durumları (afibrinojenemi, ciddi protein kayıpları)
- Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz)
- İlaçlar (kortikosteroidler, immunsupresif ilaçlar)
- Yaş (yenidoğan ve yaşlılar)
- Yakın dönemde edinilen veya ciddi tüberküloz enfeksiyonu
- Stres (cerrahi, yanık, mental hastalıklar, graft-versus host hastalığı)
Uygulama metoduna bağlı faktörler:
- Düşük doz antijenin enjekte edilmesi
- Cilt altına enjeksiyon
- Enjektörde fazla bekletilmiş antijen enjeksiyonu
- Diğer deri testlerinin çok yakınına enjeksiyon yapılması
Testin değerlendirilmesine bağlı faktörler:
- Deneyimsiz kişilerce testin değerlendirilmesi
- Kayıt sırasında hatalar

2.A.10.c. İmmünolojik Temele Dayalı Yeni Tanı Testleri

1.Mycobacterium Tuberculosis'e Özgün Antijenler:

Uzun zamandan beri *M. tuberculosis*'e özgün antijenlerin saptanmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. *M. tuberculosis* kompleksine ait özgün antijenler ilk kez Li ve arkadaşları tarafından gösterilen (36), 24 kDa ağırlığındaki MPB64 (MPT64) antijeni olup *M. bovis* ve *M. tuberculosis* kültür filtratlarında gösterilmiş fakat BCG örneklerinde gösterilememiştir. Bu gözlem daha sonraları polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) hibridizasyon yöntemiyle MPT64'ü kodlayan genin bulunmasını sağlamış ve bu genin bazı BCG kökenlerinde olmadığı saptanmıştır. 1990'lı yılların sonundan itibaren mikobakteriyel genom ile ilgili çalışmalarda artma olması sonucu *M. tuberculosis* genomik segmentinin, BCG örneklerinde ve mikobakteri ailesinin *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* ve *M. flavescens* dışındaki üyelerinde bulunmayan RD-1 (Region of difference-1) bölgesine sahip olduğu görülmüştür (37). *M. tuberculosis* ile enfeksiyon sırasında T helper tip1 T lenfositlerin hedefinin primer olarak bu bölge tarafından kodlanan ESAT-6 ve CFP-10 olduğu gösterilmiştir (38,39). Bu geni taşıyan NTM türleri içinde sadece *M. kansasii*'nin nadiren tüberküloz benzeri hastalığa neden olduğu saptanmıştır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada NTM ile enfekte olan hastalardan elde edilen izolatların sadece %0.5'inde *M. kansasii* bulunmuştur (36). İn vitro pasajlar sırasında BCG suşunda bazı bölgelerin delesyona uğradığı gözlenmiş ve bu bölgelerin RD bölgeleri olduğu gösterilmiştir. RD bölgeleri tarafından kodlanan proteinler ESAT-6, CFP-10 ve MPT64 olmakla birlikte yeni antijenler de eklenmeye devam etmektedir (37). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda BCG suşunda delesyona uğradığı bilinen sekizden fazla bölge saptanmıştır. Bu bölgeler 90'dan fazla open reading frames (ORF) içermektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda MPT64 antijeni için farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda bu antijenin orta derecede lenfosit yanıtına yol açtığı gözlenmiştir. Tüberkülin cilt testine reaktif tüberküloz hastalarının sadece %6'sında MPT64'e karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık yanıtı saptanırken ortak antijen Ag85B (MPT59)'e karşı %50 yanıt bildirilmiştir (40). Tablo 7'de tüberküloz antijenleri ve bunların diğer mikobakteri türlerindeki varlıkları gösterilmiştir (41).

Tablo-7: Mikobakteri antijenlerinin farklı türlerde dağılımı (41)

Test edilen türler	Antijenler		
	ESAT-6	CFP-10	MPT 64
Tüberküloz kompleks			
M. tuberculosis	+	+	+
M. africanum	+	+	+
M. bovis	+	+	+
BCG kökenleri			
Gothenburg	-	-	-
Moreau	-	-	+
Tice	-	-	+
Tokyo	-	-	+
Danish	-	-	-
Glaxo	-	-	-
Montreal	-	-	-
Pasteur	-	-	-
Tüberküloz dışı mikobakteriler			
M. abscessus	-	-	-
M. avium	-	-	-
M. branderi	-	-	-
M. celatum	-	-	-
M. chelonae	-	-	-
M. fortuitum	-	-	-
M. gordonii	-	-	-
M. intracellulare	-	-	-
M. kansasii	+	+	-
M. malmoense	-	-	-
M. marinum	+	+	-
M. oenavense	-	-	-
M. scrofulaceum	-	-	-
M. szulgai	+	+	-
M. terrae	-	-	-
M. vaccae	-	-	-
M. xenopi	-	-	-

3. Tüberküloz Enfeksiyonunda Kullanılan IGRA Testleri:

Son yıllarda gerek immünoloji gerekse mikrobiyal genetik bilimlerinde kaydedilen gelişmeler tüberküloz enfeksiyonu tanısında yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesini sağlamıştır. BCG suşlarında ve tüberküloz dışı mikobakterilerin çoğunda bulunmayan, bu nedenle *M. tuberculosis*'e özgün sayılan RD1 geni ürünleri olan ESAT-6 ve CFP-10, spesifik T hücrelerinin belirlenmesinde tüberküloz tanısında test edilmiştir. Bu testler IFN- γ tabanlı testler olup daha önceden tüberküloza özgül antijenler ile duyarlaşmış T hücrelerinin salgılamış olduğu IFN- γ yanıtının belirlenmesi ilkesi ile çalışmaktadır. Yüksek düzeyde IFN- γ üretimi tüberküloz enfeksiyonu göstergesi kabul edilmiştir (41).

a) Quantiferon-TB testi

İlk nesil Quantiferon-TB testi (QTF) (Celletis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) *M. tuberculosis*'e karşı duyarlaşmış lenfositlerden salgılanan IFN- γ ilkesine dayanmaktadır. Hastadan alınan tam kan örneği TCT ve kontrol antijenler ile 16-24 saat inkübe edilir. Eğer kişi daha önce testte kullanılan antijenler ile karşılaşmışsa mononükleer hücreler IFN- γ salgılar. Süpernatantta daha sonra ELISA yöntemiyle IFN- γ varlığı ve miktarı belirlenir. Tüberkülin cilt testi ile karşılaştırıldığında okuyucu ve uygulayıcıya bağlı hatalar söz konusu değildir. İnterferona dayalı testler içinde Amerikan Gıda İlaç Dairesi (Food and Drug Administration= FDA) onayını alan ilk testtir (41).

b) Quantiferon-TB Gold testi (QTF-Gold)

İkinci nesil Quantiferon-TB testi olup antijen olarak PPD yerine ESAT-6 ve CFP-10 antijenini kullanmaktadır. Bu testte, tüberküloza özgü antijenlere karşı oluşan IFN- γ yanıtının in vitro belirlenmesi esastır. İki basamaklı bir testtir. İlk olarak alikotlanmış heparinize tam kan ESAT-6, CFP-10, mitojen veya negatif kontrol antijenler ile inkübe edilir. 16-24 saat inkübasyon döneminden sonra serum ayrıştırılır ve süpernatantta ELISA yöntemi ile IFN- γ düzeyi belirlenir. Test sonuçları internasyonal ünite olarak verilir. Mitojen ile uyarılan plazma örneği test edilen her bireyde pozitif kontrol olarak alınır (41).

Mayıs 2005 tarihinde QTF-Gold testi FDA kurumundan tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılmak üzere onay almıştır (42). FDA bu testin, tüberküloz hastalığı veya latent tüberküloz enfeksiyonu düşünülen durumlarda in-vitro tanısal test olarak kullanılmasına onay

vermiştir. QTF-Gold testinin tüberküloz hastalığı gelişmesindeki pozitif veya negatif tanısal tahmin değeri belirlenebilmiş değildir. Bununla birlikte bu test tüberkülin deri testinde olduğu gibi latent enfeksiyon ile aktif hastalık arasındaki ayrımı yapamaz. Bu yüzden pozitif sonuç elde edildiğinde latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı konulabilmesi için klinik ve radyolojik olarak aktif hastalığın olmadığına gösterilmesi gerekmektedir. Negatif tüberkülin deri testi ve negatif QTF-Gold testi tüberküloz hastalığı belirti ve bulguları olan bireyde tüberküloz tanısını ekarte ettirmez. Bu testin performansı, bağışıklık sisteminin baskılandığı veya bozulduğu AIDS hastalarında, immunsupresif tedavi alan hastalarda, yüksek doz steroid tedavisi alanlarda, anti TNF-alfa tedavisi alanlarda, hematolojik veya diğer solid organ kanseri olanlarda, diyabet hastalarında, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda detaylı olarak çalışılmamıştır. Tüm bu bahsedilen durumlarda tüberkülin deri testinin duyarlılığı düşmektedir. Bu durumlarda IFN- γ üretiminde de düşüklük olabileceği göz önüne alındığında tek başına negatif QTF-Gold testi tüberküloz enfeksiyonunu ekarte ettirmez (41).

c) T-SPOT TB testi

Son yıllarda özgün mikobakteriyel antijenlerle uyarılan T hücrelerinin salgıladıkları IFN- γ yanıtlarının belirlenmesi ilkesi ile çalışan bazı deneysel tanı yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan biri olan enzyme linked immunospot (ELISPOT) testi, kişinin periferik mononükleer hücrelerinin invitro şartlarda bu antijenlerle uyarılıp daha sonra oluşan IFN- γ yanıtının çift sandviç ELISA yöntemi ile belirlenmesi ilkesine dayanmaktadır. T-SPOT TB testi (Oxford Immunotec, İngiltere) ise RD1-ELISPOT testinin ticari adıdır (41).

d) Quantiferon-TB Gold (In-Tube metod)

Son dönem üretilen QuantiFERON-TB GOLD IN TUBE (QTF-GIT) test (Celleis LTD, CarnegieVictoria, Australia) tüberküloz basili enfekte kişinin kanında, ESAT-6, CFP-10, TB7.7 antijenleri ile in vitro olarak salgılanan IFN- γ düzeyinin ELISA yöntemi ile saptanması esasına dayanmaktadır. QTF-Gold testinin tüp versiyonu olması, örnek toplama aşamasını daha kolay hale getirmiştir.

Her 4 test de, tüberküloz antijenleri ile uyarıya yanıt olarak T hücrelerinden salınan IFN- γ 'yı ölçerek hücre aracılı bağışıklığı değerlendirmektedir. Tablo 8'de her 4 testin özellikleri özetlenmiştir (43)

Tablo 8 :T hücrelerinde IFN-gamma araştırmasına dayanan testler ve özellikleri (43)

	T hücre kaynağı	İnkübasyon periyodu (saat)	Stimulan antijenler	Çalışma yöntemi
QuantiFERON-TB	Tam kan	24-48	TCT	ELISA
TSPOT TB	Periferik kan mononükleer hücreleri	16-24	ESAT-6 CFP-10	ELISPOT
QuantiFERON-TB Gold	Tam kan	16-24	ESAT-6 CFP-10	ELISA
QuantiFERON-TB Gold (In tube metod)	Tam kan	16-24	ESAT-6 CFP-10 Antijen 7,7	ELISA

IGRA testlerinin tüberkülin cilt testine kıyasla pek çok avantajı vardır (Tablo 9) (43).

Tablo 9: Tüberkülin cilt testi (TCT) ve IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin performans ve işlevsel özellikleri (43)

Performans ve işlevsel özellikler	TCT	IFN- γ araştırmasına dayalı testler
Duyarlılık	%75-90	%80-95
Özgüllük	%70-95	%95-100
BCG ile çapraz reaksiyon	Var	Daha az
NTM'ler ile çapraz reaksiyon	Var	Daha az
Test pozitifliği ile izlem sürecinde aktif tbc gelişim riski	Orta-güçlü ilişki	Yetersiz veri
Tbc ile temas ilişkisi	Var	Var
Güvenilirlik	Var	Kanıt yok
Booster etkisi	Var	Yok
Yan etki	Nadir	Nadir
Hasta viziti	İki	Bir
Maliyet	Düşük	Yüksek
Laboratuvar alt yapısı	Gerekmez	Gerekli
Testin sonuçlanma hızı	2-3 gün	1-2 gün
Personel ihtiyacı	Var	Var

RD-1 temelli IFN- γ araştırmasına dayalı testlerin, TCT temelli testlere oranlara daha özgül oldukları düşünülmektedir (35,44). Başlangıçta bu konuda yapılan araştırmalar büyük ölçüde latent tüberkülozun tanısına odaklandıysa da günümüzde bu testlerin birçok uygulama alanı vardır (44).

Bunlar:

- 1- Aktif tüberküloz tanısı
- 2- Aktif tüberküloz öngörülebilmesi
- 3- M. tuberculosis enfeksiyonu ile önceden yapılmış BCG aşısı arasındaki ayrımın yapılması
- 4- Latent tüberküloz enfeksiyonu olanlarda aktivasyonun öngörülebilmesi
- 5- Tedaviye yanıtın izlenmesidir.

2.A.10.d. Tanısal Mikobakteriyoloji

Tüberküloz hastalığının tanı ve tedavisi için gereken mikrobiyolojik tetkikler; mikobakterinin saptanıp izole edilmesi, izole edilen mikobakteri türünün sınıflandırılması ve üretilen bakterinin tedaviye karşı duyarlılık ve direnç durumu basamaklarını kapsar.

1. Tüberküloz basilinin toplanabilmesi için materyalin toplanması

Tüberküloz tanısının konulmasında organizmanın gösterilmesi altın standart yöntem olduğu için, alınan materyalin toplanmasına gereken önem gösterilmektedir. Optimal sonuçların elde edilebilmesi için steril kaplar kullanılmalı, mikobakteri dışındaki diğer organizmaların üremesi için oluşabilecek faktörler önlenmelidir. Tüberküloz hastalığı başta akciğer olmak üzere, vücudun pek çok sistemini etkileyebildiği için mikrobiyolojik tetkikler için farklı klinik materyaller kullanılabilir. Bu örnekler sıklıkla balgam (kendiliğinden ya da indüklenmiş) ve açlık mide suyunu kapsamakla birlikte, idrar, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, bronşial yıkama sıvısı, abse içerikleri, kemik iliği örnekleme ve diğer biyopsi materyallerini de içerir (35).

Balgam: Alınan materyalin nazofarengeal veya tükürük örneği olmamasına dikkat edilmeli ve prodüktif bir öksürük sonrası alınmasına dikkat edilmelidir. Farklı günlerde alınan en az üç balgam örneği tanı açısından gerekmektedir. Kendiliğinden balgam çıkartamayan hastalardaki steril hipertonic salin inhalasyonu sonrası indüklenmiş balgam örneği tetkik amacı ile kullanılabilir (5).

Açlık mide suyu: Açlık mide suyu genellikle, indüklemeye bile balgam çıkartamayan hastalarda kullanılabilecek bir yöntemdir. Bu hastalarda, 8-10 saatlik açlık sonrası, tercihen hasta yatağında uzanırken ve ayağa kalkmadan önce 50 ml açlık mide suyu örneği alınması önerilmektedir. Akciğer tüberkülozu hastalığı olan ve radyolojik bulguları olan hastada açlık mide suyunda M. tuberculosis'in üretilme oranı infantlarda %70, daha büyük çocuklarda ise %30-40'dır (6).

Bronşial yıkama sıvısı, bronkoalveoler lavaj, transbronşial biyopsi: Tüberküloz tanısının balgam ya da açlık mide suyu örneği ile kanıtlanamadığı hastalarda, fiberoptik bronkoskopi sonrası alınan bronşial yıkama sıvısı, bronkoalveoler lavaj ve transbronşial biyopsi örneği alınabilir. Ancak ciddi akciğer tüberkülozu hastalığında bile, alınan bronkoalveoler lavaj sıvısında mikroorganizma büyük oranda üretilmez. Bronkoskopi işlemi sırasında kullanılan anestezi ajanları, organizma açısından öldürücü olabildiğinden tanıyı güçleştirebilir. Bronkoskopi işlemi sonrasında gelişen balgam örneği de tetkik amacıyla kullanılabilir (7).

İdrar: Sabah ilk orta akım idrarı örnek alınması açısından önerilmektedir. Organizmanın gösterilebilmesi için tekrarlayan örneklerin alınması gerekmektedir. Ancak alınan örneklerde organizmanın gösterilmesi güçtür (35).

BOS: Yapılan BOS analizinde eş zamanlı kan glukoz ve proteini ile karşılaştırıldığında yüksek düzeyde protein ve düşük düzeyde glukoz, lenfositöz saptanır. Mikobakteriyel kültüre yollanmak üzere en az 5 ml BOS örneği alınmalıdır. Tüberküloz menenjitinde kültür pozitifliği sıkken, genellikle yaymada aside dirençli basil görülmez (35).

Diğer vücut sıvıları: Plevral, peritoneal ve perikardiyal vücut sıvılarında protein, glukoz düzeylerinin belirlenmesi, hücre sayımının yapılabilmesi için tüberküloz tanısında kullanılabilir. Protein düzeyinde yükselme, düşük glukoz düzeyi ve lenfositöz tüberküloz enfeksiyonunu düşündürür. Adenozin deaminaz (ADA) lenfositlerin maturasyonu ve farklılaşmasında görevli olan pürin degradasyonu ile sorumlu bir enzimdir. Tüberküloz enfeksiyonunda vücut sıvılarında ADA düzeyinde yükselme mevcuttur (45,46). Vücut

sıvılarında mikroorganizmanın üretilme oranı %25'den düşükken, alınan biyopsi materyallerinde granülatöz reaksiyonun görülme oranı %60, kültürlerinde üretilme oranı %90'dır (47).

2. Mikroskopik inceleme ve direk bakı

Tüberküloz hastalığının ilk bakteriyolojik bulgusu, alınan materyalin mikroskopik direk bakısında ARB görülmesidir. Bu yöntem kolay ve ucuz olmakla birlikte, klinisyenin ayırıcı tanıya gidişini kolaylaştırır. Aynı zamanda, yapılan inceleme basil sayısını da yansıttığı için hastanın bulaştırıcılığı ile ilgili de bilgi verir. Mikobakterinin ARB olma özelliği, mineral asit ya da asit alkol solüsyonları ile boyanabilir olmaları ile ilgilidir. Bu amaçla kullanılan iki metoddan ilki Ziehl-Nelson ve Kinyoun boyalarını içeren karbolfuksin metodu, diğeri ise Auramine-O ve Auramin-Rhodamin boyalarını içeren florokrom metodudur. Çalışma sonuçlarına göre direk bakıda ARB gösterilebilmesi için mililitrede 5000-10000 basil olması gerekmektedir (48). Buna karşın kültür pozitifliği için 10-100 mikroorganizma gerekmektedir (49).

3. Nükleik Asit Amplifikasyon Yöntemleri

M. tuberculosis'in izole edilip tanımlanmasında kaydedilen gelişmeler, tanı yöntemlerinin içerisine nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinin de eklenmesine yol açmıştır. Tüberküloz enfeksiyonunun olduğu çocuklarda çalışılan nükleik asit amplifikasyonunun ana formu PCR'dir. Bu yöntemlerde nükleik asit problemleri kullanılarak, nükleik asitlere spesifik sekans analizi yapılabilmektedir. RNA ve DNA amplifikasyon sistemleri mevcuttur (50,51). Nükleik asit amplifikasyon yöntemler saatler içinde sonuç verebilir. Direk bakı ve kültür tetkiklerinde tespit edilemeyecek kadar az sayıda basil ile pozitif sonuç alınabilir. Solunum sistemine ait, aside dirençli basil pozitifliği saptanan hastalarda organizmanın nükleik asit amplifikasyonu yöntemlerinin duyarlılığı %95, spesifitesi %98'dir. Az sayıda basil varlığında ya da alınan materyalin direk bakısında ARB saptanmadığında, eğer kültür pozitifliği mevcutsa, nükleik asit amplifikasyonu yöntemlerinin spesifitesi %95'tir (52).

Çocuklarda PCR'ın kullanılması sınırlıdır. Çocuklarda tüberkülozun klinik tanısı ile karşılaştırıldığında PCR'nin özgüllüğü %25-83 arasında ve duyarlılığı %80-100 arasında değişir (53). PCR'ın şüpheli tüberkülozu olan çocukların değerlendirilmesinde yararlı ancak sınırlı bir rolü vardır. PCR araştırması ile elde edilen negatif sonuçlar tanısal olabilirlik olarak tüberkülozu hiçbir zaman elimine etmez ve pozitif sonuçlar da onu kanıtlamaz. PCR'ın ana kullanım alanı belirgin akciğer hastalığı olan ve klinik epidemiyolojik araştırmalar ile tam olarak tanısı konulamayan hastaların değerlendirilmesi olabilir.

4. Mikobakteriyel kültür yöntemleri

Tüberküloz enfeksiyonunun tanısında kültür tetkikinin kullanılmasının önemi şu nedenlerle kaynaklanmaktadır (49).

- Kültür tetkiki, direk bakıya oranla daha duyarlı olup, ml'de 10 bakteriye kadar kültürde organizmanın üretilme olasılığı mevcuttur.
- Mikobakteri tipinin tanımlanabilmesi ancak kültür ile mümkün olmaktadır.
- Kültür yöntemiyle ilaç duyarlılık testleri yapılabilmektedir.

Mikobakterilerin üretilmesi için gerekli olan geleneksel kültür yöntemleri; yumurtalı besiyeri (Lowenstein-Jensen), agarlı besiyeri (Middle-brook 7H10 ya da 7H11) ve sıvı besiyeridir (Middle-brook 7H12). Yumurtalı besiyerinde mikroorganizmanın üretilme olasılığı daha yüksekken, agarlı besiyerinde üreme daha hızlıdır. Sıvı besiyerlerinde üreme 1-3 hafta iken katı besiyerlerinde üreme 3-8 haftadır.

Mikobakterilerin tespiti için kullanılan radyometrik ve kolorimetrik sistemlerin Middle-brook 7H12 besiyerine ilave edilmesiyle otomatik kültür sistemleri oluşmuştur. Bunlar: BACTEC 460 (Becton Dickinson Microbiology Microbiology Systems, Sparks, MD), MGIT (Mycobacterial Growth Incubator Tube Systems), ESP (Extra Sensing Power), Myco-ESPCulture system II (Trek Diagnostic Systems, Inc., Westlake, OH) ve BacT/ALERT MB Susceptibility Kit (Organakon Teknika, Durham, NC) olarak sayılabilir (35).

2.A.11. Tedavi

Çocukluk çağında etken izolasyonu erişkine oranla daha zor olduğu için tedavi yönlendirilirken bulaştırıcı olduğu düşünülen hasta erişkine ait kültür ve duyarlılık testleri yol gösterici olabilir. Kaynağın belirlenemediği durumlarda veya ilaç direnci kuşkusu varlığında olgu hastaneye yatırılarak sabah açlık mide suyunda, bronkoalveoler lavaj sıvısında veya doku örneğinde etken aranmalıdır. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda hastalık yayılma eğiliminde olduğundan tedavi geciktirilmemelidir. Bu yaş grubunda yer alan ve bağışıklığı baskılanmış hızlı tüberküloz hastalığı geliştirme riski olan çocuklar hasta ve bulaştırıcı bireyle karşılaştığında tedavi edilmelidirler (54).Tüberküloz basili sadece çoğalma sırasında öldürülebilir. Çoğalma için en iyi çevresel koşul akciğer kaviteleri olup çok yüksek bakteri sayılarına ulaşılır (10^9 organizmaya kadar). Çocukluk çağı tüberkülozunda en sık görülen lezyon olan kazeöz lezyonlar, kaviter lezyonlardan çok daha az sayıda organizma içerir ($10^4 - 10^6$). Büyük bir tüberküloz basili popülasyonu içerisinde ilaca dirençli mutant organizmalar kemoterapi başlamadan önce bile kendiliğinden ortaya çıkar. *M. tuberculosis*'deki ilaç dirençliliği için bilinen kimi genetik lokuslar kromozom üzerinde yerleşmiş olup, plazmid üzerinden gelişen direnç bilinmemektedir. İlaça dirençli mutasyonların tahmin edilen sıklığı 10^6 'dır. Fakat ilaçlar arasında farklılık gösterir. Populasyon büyüklüğü ve ilaca dirençli mutasyonlar şeklinde iki mikrobiyolojik özellik tek antitüberküloz ilacın erişkinlerde kaviter tüberkülozu niçin iyileştiremediğini açıklamaktadır. Bir ilaca direnç gelişimi diğer bir ilaca direnç gelişmesinden bağımsızdır, çünkü direnç lokusları bağlantılı değildir (18).

2.A.11.a. Pulmoner tüberkülozda tedavi yaklaşımı

Pulmoner tüberkülozda üç farklı mikobakteri popülasyonu olduğu kabul edilir; bunlar açık kavitelerde ekstrasellüler olarak yerleşmiş basiller, makrofajların içinde intrasellüler basiller ve kapalı kazeöz lezyonlardaki basillerdir. Bu mikroorganizmaların mikroçevrelerinde metabolik aktiviteleri ve replikasyon oranları farklıdır. Açık kavitedeki basiller metabolik olarak aktiftir. Makrofajlardaki basiller nispeten yavaş çoğalırken kronik tüberküloz olgularındaki kapalı alanlardaki basiller çok yavaş çoğalırlar. İzoniazid (INH) ve rifampisin (RIF) her üç gruptaki mikroorganizmaya etkili iken kazeöz lezyonlarda yavaş üreyen basillere

en etkili ilaç RIF'dir. Bununla birlikte pirazinamid (PZA); asidik ortamda aktiftir, bu nedenle sadece makrofaj içindeki basillere etki eder (26).

2.A.11.b.Ekstrapulmoner tüberkülozda tedavi yaklaşımı

Tedavi yaklaşımı pulmnoner tüberküloz ile benzerdir. Ancak menenjit, kemik ve eklem tüberkülozu ile kaviter lezyonların çok miktarda görüldüğü pulmoner enfeksiyon ile dissemine tüberküloz tedavisi bu grubun dışında tutulmalıdır ve tedavileri özellik gösterir. Bu durumlarda tedavinin 9-12 aya uzatılması, özellikle menenjit, miliyer tüberküloz ve perikardit varlığında steroid (prednizon veya deksametazon) kullanımı önerilmektedir (55,56).

2.A.11.c. Antitüberküloz ilaçlar

İZONİAZİD: Tüberküloz tedavisinin temel ilacıdır ve 1952 yılından itibaren kullanıma girmiştir. Mikobakterinin hücre duvarında mikolik asit sentezini inhibe eder. Ucuz olup tüm vücut dokularına ve sıvılarına kolaylıkla geçer ve çok düşük oranda istenmeyen etkiye yol açar. Oral ve intramuskuler yolla verilebilir. Olağan günlük doz olan 10 mg/kg ile ilacın serum konsantrasyonu *M. tuberculosis* için minimum inhibitör konsantrasyonu fazlasıyla aşar. Kan, balgam ve BOS'taki en yüksek konsantrasyona birkaç saat içinde ulaşır ve en az 6-8 saat boyunca sebat eder. Büyük oranda 24 saat içinde idrarla atılır.

Kapalı kazeifikasyon alanları içinde aktif olarak bulunan basillere etkisinin yüksek olduğu bilindiğinden ilk sıra yer alan ilaçlardandır.

Tablet ve solusyonlar ışıktan korunmalıdır.

INH karaciğerde asetilasyon ile metabolize olur, çocuklarda ilacın asetilasyon hızı ile etkinlik veya istenmeyen etkiler arasında bilinen bir ilişki bulunmamaktadır. Periferik nörit, piridoksin kullanımının kompetitif inhibisyonu sonucunda gelişir. INH tedavisi alan çocuklarda piridoksin düzeyi azalır, fakat klinik bulgular nadiren ortaya çıkar. INH'a bağlı santral sinir sistemi toksisitesi nadir olup genellikle belirgin derecede yüksek dozlarda kullanıldığında görülür. Konvülsiyonlar en sık görülen bulgusudur.

En önemli ve en çok korkulan toksik etkisi hepatotoksite olup yine çocuklarda oldukça nadir görülmesine karşın yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Çocukların %3-10'unda

serum transaminaz değerlerinde geçici yükseklik saptanabilir. Klinik olarak ciddi hepatotoksisite oldukça nadirdir ve daha çok tüberkülozun ağır formlarına sahip veya altta yatan karaciğer hastalığı olan ya da başka hepatotoksik ilaç kullanan adolesanlar veya çocuklarda görülür.

Tedavinin ilk haftalarında sistemik veya kutanöz hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilir. Lupus benzeri sendrom, pellegra, anemi ve artralji gibi yan etkiler ortaya çıkabilir ve yine nadiren yüksek monoamin içerikli gıdaların tüketiminden sonra zehirlenme görülebilir.

Karbamazepin, asetaminofen, valproat, disulfram, serotonerjik antidepresanlar, warfarin ve teofilin gibi bazı ilaçların metabolizması ile etkileşerek plazma düzeyini yükseltebilir (18, 57,58).

RİFAMPİSİN: Tüberkülozun modern tedavisinin önemli bir parçası olan yarı sentetik bir ilaçtır. Ribonikleik asit sentez inhibisyonu yoluyla etkili, geniş spektrumlu, bakterisidal etki yanı sıra hücre içi ve dışında semidorman tüberküloz basillere karşı da etkili olduğundan sterilizan bir ilaçtır. Açlıkta gastrointestinal kanaldan iyi emilir, 2 saat içinde serumda pik değerine ulaşır. Oral ve intravenöz formları mevcuttur, izoniazid gibi RIF da dokular ve BOS dahil tüm vücut sıvılarına yaygın bir şekilde dağılır. Atılımı büyük oranda safra yoluyla olmasına karşın böbrekler ve idrarda da etkin düzeylere ulaşır. Yan etkileri izoniazide göre daha sık olup, bunlar idrar ve gözyaşının turuncu renk alması (kontakt lenslerde kalıcı renklenme gelişir), gastrointestinal rahatsızlıklar ve genellikle transaminaz düzeylerinde asemptomatik yükselme şeklinde kendini gösteren hepatotoksisitedir. Haftalar boyunca aralıklı kullanımı trombositopeni ve ateş, baş ağrısı, kırgınlıkla giden grip benzeri bir tabloya yol açabilir.

Metabolizma üzerinde hepatik enzim indüksiyonu yoluyla özellikle antiretroviral ajanların etkinliğini azaltabilir. İlacın aşırı miktarda alımında santral sinir sistemi depresyonu yaratabilir, destek tedavi dışında öneri yoktur (18,54).

PİRAZİNAMİD: Sentetik nikotinamid analogudur. Bakterisidal etkisi düşüktür ancak özellikle kazeifikasyon içindeki relatif asidik intrasellüler alanda ve inflamatuvar çevrede sterilizan etkisi çok yüksektir. Çocuklardaki kullanım dozu 15-30 mg/kg/gün (maksimum 2 gr)'dür. PZA alan çocuklarda serum ürik asit düzeylerinin yükselmesine karşın çocuklarda hiperüriseminin klinik bulguları çok nadir görülür. Hepatotoksisite yüksek dozlarda oluşur, ancak çocuklarda çok nadirdir. Olguların bir kısmında poliartralji ve geçici döküntü yapabilmektedir. BOS'a geçişi serum düzeyi ile benzerdir (54).

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

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

STREPTOMİSİN: Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde ilaca direnci tüberküloz tedavisinde önemlidir. İntramuskuler ya da intravenöz yolla verilmelidir. Aminoglikozid grubu bir antibiyotik olup gastrointestinal sistemde emilmez. Özellikle kaviter alanlarda yüksek bakterisidal etkiye sahiptir. Plazma yarı ömrü 2-3 saattir ancak bu süre yenidoğanlarda, yaşlılarda ve renal fonksiyon bozulmasında uzayabilir. İdrarla değişmeden atılır. Çocuklarda kullanım dozu: 20-40 mg/kg/gün, maksimum 1 gr'dır. Streptomisin inflame meninksleri oldukça iyi geçer, ancak inflame olmayan meninksleri geçmez. Günümüzde en önemli kullanım yeri başlangıçta INH direnci şüphesi olması veya çocukta menenjit ya da yaygın hastalık gibi hayatı tehdit eden tüberküloz olması durumlarıdır. Streptomisinin en önemli toksisitesi sekizinci kraniyal sinirin işitsel ve vestibüler parçaları üzerinedir. Renal toksisite çok daha az sıklıktadır. Bebeklerinde %30'a varan oranda ağır işitme kaybı gelişeceğinden streptomisin kullanımı hamile kadınlarda kontrendikedir (18,54).

ETAMBUTOL (EMB) : Çocuklarda kısıtlı kullanılır. 15 mg/kg/gün dozunda esas olarak bakteriyostatik olup, eskiden beri kullanım amacı diğer ilaçlara direnç gelişimini önlemek olmuştur. Tüberkülozun tüm formlarının tedavisinde yeri vardır. Çocuklardaki kullanım dozu 15-20 mg/kg/gün, maksimum 2,5 gr'dır. En önemli potansiyel toksisitesi optik nörittir. Kutanöz reaksiyonlar, periferik nörit ve dozla ilişkili olduğu bildirilen (>15 mg/kg/gün) ve kırmızı yeşil renk körlüğü, görme keskinliğinde azalma ile karakterize retrobulber nörit nedeni olabilir. Görme muayenesi yeterince değerlendirilemeyen küçük çocuklarda genel kullanımda önerilmez, ancak ilaca dirençli tüberkülozu olan veya ilaca dirençli *M. tuberculosis* suşu ile enfekte olmuş ya da olabilecek çocuklarda diğer ilaçlar elde edilemiyor ya da kullanılamıyorsa güvenle kullanılabilir (18,54).

ETİONAMİD: Ana amacı ilaca dirençli tüberküloz tedavisi olan bakteriyostatik bir ilaçtır. BOS' a geçişi çok iyidir ve özellikle tüberküloz menenjit vakalarında yararlı olabilir. Çocuklar tarafından genellikle iyi tolere edilebilirse de gastrointestinal rahatsızlığa yol

açabileceği için günlük dozun sıklıkla iki ya da üçe bölünmüş olarak verilmesi gerekir. Etionamid kimyasal olarak izoniazid ile aynı olup, ağır hepatite yol açabilir (18).

KORTİKOSTEROİDLER: Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde steroidlerin yeri tartışmalıdır. Tüberküloz menejitli varlığında mortaliteyi düşürdüğü ve uzun dönem nörolojik sekelleri azalttığı yönündeki çalışmalar nedeniyle steroid tedavisi önerilmektedir. Menenjit sırasında kafa içi basınç artışı söz konusu ise vaskülit, inflamasyon ve basıncı azaltmada etkinliği olduğu düşünülmektedir. Basıncın azalması aynı zamanda dolaşımı düzelterek ilaçların etkinliğini arttırmaktadır (56). Bununla birlikte steroid, plevral ve perikardiyal effüzyon varlığında sıvı reabsorbsiyonunu hızlandırmak, ağır miliyer tüberkülozda striktür gelişme riskini azaltmak amacıyla da kullanılabilir (59).

2.A.11.d. Temas Durumunda Tedavi

Aktif bulaştırıcı tüberküloz hastalığı olan yetişkinlerle teması olan her çocuğa tüberkülin cilt testi, fizik muayene ve iki yönlü akciğer grafisi ile değerlendirme yapılmalı, balgam ve mide açlık suyu incelenmeli, çocuğun o anda tüberküloz hastalığı bulunup bulunmadığı tespit edilmelidir. Hastalık tespit edilmeyen tüm çocuklara profilaksi başlanmalı, profilaksi 6 aya tamamlanmalıdır (57,58,60,61,62).

Akciğer tüberkülozlu erişkinlerle teması olan çocuklarda profilaktik tedavi genellikle INH ile yapılır. Bunun yapılmaması, tüberkülin cilt testi pozitifliği oluşmadan önce bile ağır tüberküloz hastalığının gelişmesiyle sonuçlanabilir. Çünkü hastalığın inkübasyon periyodu, cilt testinin pozitifleşme sürecinden daha kısa olabilir. Hasta erişkinin etkin tedavisi veya erişkinin ortamdaki uzaklaştırılması ile birlikte temaslı çocuk en az 3 ay süre ile tedavi edilir. Üç ayın sonunda tüberkülin cilt testi tekrar test edilir, bu ikinci test pozitifse enfeksiyon olduğu kanıtlanır ve izoniazid tedavisi toplam 9 ay boyunca devam ettirilir. Eğer ikinci test negatifse tedavi kesilir. Temaslı erişkinin tüberküloz etkeni izoniazid dirençli, rifampisin hassas ise çocuğun tedavisinde rifampisin tavsiye edilir.

Temasta iki özel duruma dikkat edilmelidir. Birincisi HIV enfeksiyonu nedeniyle temaslı çocuk anejektir, özellikle bu çocuklar tüberkülozun hızlı gelişmesine karşı savunmasızdırlar ve bu çocuklarda enfeksiyon oluştuğu belli olmayacaktır. Genellikle bu çocuklar tüberküloz enfeksiyonu varmış gibi tedavi edilmelidirler. İkinci durum yenidoğanın

tüberkülin cilt testi pozitif anne ya da başka bir erişkinle temasıdır. Tedavinin temeli erişkinlerin araştırılmasıdır. Hastalıklı kişi bulunmadıkça infantın araştırılması ve tedavisi gerekmez. Eğer anne ya da diğer erişkin anormal akciğer grafisine sahipse, araştırmalar sonuçlanana kadar çocuk onlardan ayrı tutulmalıdır. Şayet akciğer grafisi, tıbbi ve sosyal hikaye, fizik muayene ve balgam incelemesi aktif pulmoner tüberküloz varlığını ortaya koymuyorsa infantın enfeksiyon riskinin az olduğunu varsaymak mantıklı olacaktır. Bunun yanında eğer erişkin tedavi olmuyorsa, tüberküloz hastalığı geliştirebilir ve infanta bulaştırabilir. Radyografi ve klinik öykü pulmoner tüberkülozu düşündürüyorsa, çocuk ve erişkinin ikisine de uygun kemoterapi başlayıncaya kadar birbirlerinden ayrılmalıdır ve infant konjenital tüberküloz için de araştırılmalıdır. Plasenta incelenmeli, infant INH almaya başlamalı ve yakın izlenmelidir. Erişkinin artık bulaştırıcı olmadığına karar verildikten 3-4 ay sonra infanta tüberkülin cilt testi yapılmalıdır. İzlem sırasında enfeksiyon kanıtlanmazsa tüberkülin cilt testinin 6-12 ayda tekrarı uygun olur (18).

Koruyucu tedavilerin doğru bir şekilde verilmesi ve aşılama tüberküloz kontrolünde önemlidir. Çocuklara tüberküloz yetişkinlerden bulaştığından, çocukluk çağı enfeksiyon ve hastalıklarının tanınması ve tedavi edilmesi tüberküloz tedavi ve kontrolünün en önemli ayaklarından birisidir.

Etkili antitüberküloz tedavi alan bir erişkinin genelde 2-3 hafta içerisinde bulaştırıcılığı sona ermektedir. Öksürüğü kesilen ve 3 balgam yaymasında da basil görülmeyen erişkinin bulaştırıcı olmadığı kabul edilebilir.

2.A.11.e.Tüberkülin Cilt Testi Pozitifliği Olan Çocuğa Yaklaşım ve Latent Enfeksiyon Tedavisi

Tüberküloz basili ile karşılaşan çocuklarda oluşan enfeksiyon latent olarak kalabileceği gibi, yaşa bağlı olarak çeşitli oranlarda aktif tüberküloz hastalığına da ilerleyebilmektedir. İlk 1 yaşta aktif hastalığa ilerleme riski yaklaşık %40 iken, 1-2 yaş arası %10-20, 2-5 yaş arası %5-10 oranında görülmektedir. 5-10 yaş arası riskte azalma gözlenirken adolesan dönemde risk tekrar %10 oranına yükselmektedir (63).

Basilin vücuda girmesinden 6-8 hafta sonra, hastada tüberkülin cilt testi pozitifleşmekte ve basil ile karşılaşıldığını göstermektedir. TCT pozitifliği hastanın aşıli olup olmaması, altta yatan immünsupresif hastalık varlığı veya immun sistemi baskılayacak bir ilaç

alıp alınmamasına göre değişiklikler gösterir. Aynı zamanda TCT’de yalancı pozitiflik ve negatifliğe yol açan durumlar da iyi sorgulanmalıdır. BCG aşılması TCT sonucunda artış yapmakla birlikte test sonucunun bu artıştan mı tüberküloz enfeksiyonundan mı kaynaklandığını tespit etmek güçtür. Hastada tüberkülozlu erişkin ile temas öyküsü, ailede tüberküloz varlığı ve tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerden göç etme öyküsü yapılan BCG aşısının üzerinden uzun zaman geçmiş olması gibi faktörler, test pozitifliğinin tüberküloz enfeksiyonundan kaynaklanmış olabileceğini destekleyen bulgulardır (64,65). Herhangi bir nedenle yapılan TCT sonucu pozitif çıkan bir çocukta, tüberküloz hastalığı olup olmadığı araştırılmalı, aile taraması ile temas belirlenmeye çalışılmalıdır. Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz hastalığı bulguları açısından hikaye ve fizik muayene genişletilmelidir. Klinik ve radyolojik olarak gerekli tetkikler yapılmalı, mikobakteriyolojik yöntemlerle tüberküloz araştırması tamamlanmalıdır. TCT pozitifliği saptanan hastada, klinik ve radyolojik olarak tüberküloz hastalığı ile uyumlu bulgu saptanmadığında latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı konulur.

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı alan tüm çocukların INH profilaksisi alması gerekmektedir. INH profilaksisi, hastalık gelişimine karşı koruyuculuk sağlamaktadır. Bu koruyuculuğu arttıran en önemli faktör ise 6 aylık profilaksi döneminin tamamlanmasıdır. Tedavinin kısa süreli kesintiye uğraması durumunda tedaviye kalındığı yerden devam edilmesi yeterli olmaktadır. Tedaviye uzun süreli ara verildiğinde ise tedaviye yeniden toplam 6 ay olacak şekilde başlanması gerekir. Uygun yapılan bir profilakside koruyuculuk %90'lara ulaşmakta olup bu özellikle riskli gruplarda profilaksinin doğrudan gözetimli tedavi ile verilmesinin önemini arttırmaktadır (26,61,66,67,68).

Latent tüberküloz enfeksiyonunda 6-9 aylık profilaksi süresinin etkili olduğu, HIV pozitiflerde ise sürenin 9 ay olması gerektiği vurgulanmaktadır. INH profilaksisi günlük verilebileceği gibi, tedavide uyumsuzluk varsa DGTS altında haftada 2 defa olacak şekilde de verilebilir (60,62,69,70,71,72,73). Ülkemizde latent tüberküloz enfeksiyonu tedavi süresi 6 ay olarak uygulanmaktadır (25).

INH direnci olduğunda veya yan etkilerinin tolere edilemediği durumlarda ise profilakside RIF kullanılabilir (59,70,74).

Gebelerde latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi tartışmalıdır. INH’ın fetüse toksik etkisi tespit edilmemiş olmasına rağmen, tedaviye gebeliğin 3. ayından sonra başlanıp, 9 ay ilaç kullanılabileceği ya da annede HIV, bağışıklığı baskılayıcı durum, diabetes mellitus gibi

hastalık yoksa profilaksinin doğum sonrasına ertelenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Emziren annelerde ise sütle geçen ilaç miktarı çok az olduğundan, profilaksi devam edilmeli fakat anne ve bebeğe pridoksin takviyesi yapılmalıdır (75).

2.A.11.f. Tüberküloz Hastalığı Tedavisi

Antitüberküloz ilaçlar çocuklar tarafından çok iyi tolere edilirler ve yetersiz tedavinin zararlı etkileri vardır. Genel olarak *M. tuberculosis*'e bağlanan herhangi bir klinik ve radyolojik bulgu olması halinde hastalık düşünülmeli ve çocuk birden fazla ilaç ile tedavi edilmelidir.

Komplike olmayan akciğer ve akciğer dışı tüberkülozunda DSÖ, APA ve Amerikan Toraks Derneği (ATD) 6 aylık kısa süreli tedaviyi önermektedir (26,69,75). Benzer şekilde ülkemizde de 6 aylık kısa süreli tedavi rejimi uygulanmaktadır (25). Yetişkinlerde, akciğer tüberkülozu tedavisinde EMB 4. ilaç olarak çok sık kullanılmaktadır. Çocuklarda ise, göze toksik etkisi nedeni ile EMB kullanımı sınırlı kalmıştır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda, belirgin toksik etkinin gözlenmediği ve EMB'un çocuklarda da güvenilir bir şekilde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (76,77). APA, INH direncinin %4'ün üzerinde olduğu bölgelerde ya da temaslı yetişkin Tbc'li hastanın INH direncinin %4'ün üzerinde olduğu bölgeden gelmesi durumunda, çocuklara 4'lü ampirik tüberküloz tedavisi uygulanmasını önermektedir (26). ATD, üst loblarda infiltrasyonlu, kaviteli, balgam çıkaran erişkin tipi tüberkülozu olan ve klinik ve epidemiyolojik bulguları ile INH direnci yüksek olduğu düşünülen hastalara 4 ilaçla tedavi önermektedir (75). DSÖ de yayma pozitif tüberküloz, yaygın parankim infiltrasyonu olan yayma negatif tüberküloz ve ciddi akciğer dışı tüberküloz olan hastalarda 4 ilaçla tedaviyi önermektedir (57,60,69). Ülkemizde de INH direnci yüksek olduğundan çocukluk çağı tüberküloz hastalığı tedavisinde 4'lü ampirik ilaç kullanımı uygundur. Komplike olmayan, basit akciğer ve akciğer dışı tüberküloz hastalığında 6 aylık tedavi rejimleri yeterli olmakla birlikte, hastalığın ağır formlarında, altta yatan başka bir hastalık varlığında ya da ilaç direncinin olması durumunda tedavi 9-12 ay arasında klinik cevaba göre düzenlenmelidir (26,57,60,66,69,70,75,78,79).

Tüberküloz tedavisi, tedavi uyumu iyi olduğu ya da DGTS ile ilaçlar verildiği süreçte evde yapılabilir. Bazı klinik durumlarda ise yatarak tedavi etmek gerekli olabilmektedir (26,70) (Tablo 10). Akciğer dışı tüberkülozun bir çok çeşidi akciğer tüberkülozu gibi tedavi

edilmekte ve genellikle 6 aylık tedavi rejimlerine iyi cevap vermektedir. Komplike olmayan akciğer dışı tüberküloz ve tüberküloz lenfadenit olgularında standart 6 aylık tedavilerin yeterli olacağı, miliyer tüberküloz, tüberküloz menenjit, konjenital tüberküloz ve kemik-eklem tüberkülozunda ise 9-12 aylık tedavilerin gerektiği görüşü ağırlıktadır (26,60,66,69,70,75,80-86).

Tablo-10: Çocukluk çağında tüberküloz hastalığı tedavisi (26,70)

Hastalık grubu	Başlangıç tedavisi	Devam tedavisi
Komplike olmayan yayma negatif, akciğer ve intratorasik TB, komplike olmayan akciğer dışı TB	2 ay HRZE* / günlük	4 ay HR/ günlük ya da haftada 2- 3 doz
Akciğerde yaygın infiltrasyonlar, yayma pozitif kaviteli akciğer TB	2 ay HRZE / günlük	4 ay HR/ günlük ya da haftada 2- 3 doz
Tb menenjit, miliyer TB kemik-eklem TB, konjenital TB	2 ay HRZE- S	7- 10 ay HR
Çok ilaca dirençli TB	Kültür antibiyogram sonuçlarına göre en az 4-5 ilaçlı 12- 18 ay süreli tedavi	

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

*Ülkemizde H direnci %4'ün üzerinde olduğundan 4'lü tedavi kullanımı gereklidir (2,70).

2.A.11.g. Tüberküloz Hastalığında İlaç Direnci

INH direnci dünyanın değişik bölgelerinde %10-20 arasındadır ve giderek artış göstermektedir (87,88). Primer direnç, kişinin ilaç direnci olan mikroorganizma ile enfekte olması olarak tanımlanmakta olup çocuklarda görülen ilaç direnci çoğunlukla bu şekilde karşımıza çıkmaktadır. Sekonder direnç ise, ilaca direnci olan mutant basillerin tedavi sırasında dominant popülasyon haline gelmesi olarak tanımlanmaktadır. Sekonder ilaç direncinin ana sebepleri, hastanın tedavi uyumsuzluğu ve doktor tarafından yetersiz tedavi uygulanmasıdır. Tedavi rejimi içindeki bir ilacın eksik ya da düzensiz alınması, tümünün

birden alınmamasından daha fazla ilaç direncine yol açmaktadır. Genel olarak çocuklardaki ilaç direnci, aynı toplumdaki yetişkinlerin ilaç direncini yansıtmaktadır. Eğer bir çocuğun, ilaç direnci olan vaka ile teması söz konusu ise, basilin üretilmesi ve ilaç direnci çalışılması büyük önem kazanmaktadır. Temaslı vakada ilaç direnci olduğu halde, çocukta tüm ilaçlara duyarlı basil ürettiği görülebilmektedir. Bu durum, kısmi ilaç direnci olan yetişkinin, çocuğu, ilaçlara tam duyarlı basillerle enfekte etmesi ile açıklanabilmektedir. Bunu kesinleştirmenin tek yolu çocuktan yeterli kültürlerin elde edilebilmesidir. Çocuklarda ilaca dirençli tüberküloz hastalığı şüphesi olduğunda tedaviye en az 4 ilaç ile başlanmalı, kültürde üreme olur ise tedavi rejimi, duyarlı ilaçlara göre yeniden düzenlenmelidir. INH direnci çoğunlukla düşük ya da orta düzeyde direnç olarak gözüktüğünden (89), INH direncinin bilindiği ya da şüphelenildiği durumlarda yüksek doz INH (15-20mg/kg) kullanımı düşünülmelidir (60,90). Tedavi başlangıcında INH direncinin olduğu tahmin ediliyorsa yüksek doz INH ile birlikte EMB’u içeren 4’lü tedavi başlanmalıdır (60). Tekli RIF direncinde hasta INH, PZA, EMB ve florokinolon ile en az 12-18 ay tedavi edilmelidir (70). PZA direnci tespit edildiğinde ise, 2 ay INH, PZA ve EMB tedavisi ardından INH ve RIF 9 aya tamamlanmalıdır. Çok ilaca dirençli tüberküloz hastalığında hasta, ilaç duyarlılık testi sonucuna göre en az 3-4 ve daha fazla sayıda duyarlı olduğu ilaçla tedavi edilmelidir. Tedavi kültürde negatifleşme olduktan sonra en az 18 ay daha devam ettirilmelidir (60,66,91,92)

2.A.11.h. Tüberkülozlu Anne Bebeğine Yaklaşım

Annesinde aktif tüberküloz hastalığı bulunan bebek konjenital tüberküloz hastalığı açısından araştırılmalıdır. Bebeğe akciğer filmi, lomber ponksiyon yapılmalı, diğer vücut sıvılarından örnekler alınmalı ve tüberküloz hastalığı tespit edilirse 4’lü ilaç tedavisi başlanmalıdır. Tedavide INH, RIF, PRZ ve streptomisin tercih edilmelidir, menenjit tespit edilirse ilave olarak steroid verilmelidir. Plasenta histolojik olarak incelenmeli ve kültüre gönderilmelidir. Bebeğe konjenital tüberküloz hastalığı tespit edilmeyen durumlarda, anne bulaştırıcı tüberküloz olup yeterli tedavi almamışsa, bulaştırıcılık geçinceye kadar ayrı odalarda uyumaları önerilir, annenin sütü sağılarak bebeğe verilmeye devam edilir ve bebeğe INH profilaksisi başlanır. Üç ay sonra bebek tüberküloz hastalığı yönünden tekrar araştırılmalıdır. Hastalık tespit edilirse tedavi verilir, değilse profilaksi 6 aya tamamlanır. Altıncı ayın sonunda bebeğe TCT yapılır, test negatif ise BCG yapılır, pozitif ise birşey

yapılmaz. Anne doğumdan önce 3-4 hafta süreli ilaç kullanmış, basil negatif ve semptomatik değilse bebeği ayırmaya gerek yoktur, koruyucu olarak emzirme sırasında annenin maske takması önerilebilir (92-96).

2.A.12.BCG Aşılması

BCG aşısı, tüberküloz basilinin yapısal özelliklerini taşıyan ancak hastalık oluşturma yeteneği yok edilmiş bir *Mycobacterium bovis* suşudur. 13 yıl süresince, üç haftalık periyotlarla toplam 230 seri pasaj yapılarak bu bakteri “non-virulan” hale getirilmiştir. Süt çocuklarında oral aşı olarak 1921 yılında kullanılmaya başlanmıştır. BCG aşısı, bugüne kadar yaklaşık üç milyardan fazla insanda güvenle kullanılan ucuz bir aşı olmuştur. *Mycobacterium bovis*’den türetilen ilk Pasteur suşu halen uluslararası referans suş kabul edilmektedir. Ancak zamanla, farklı coğrafya ve toplumlarda ve değişik kültür ortamlarında birçok farklı teknikler ile üretildiği için BCG aşı suşlarının orijinal genetik yapıları değişmiştir. Bunlar arasında, Paris, Kopenhag, Tice ve Montreal BCG suşlarını örnek olarak gösterilebilir (97).

BCG aşısı, Tbc basilinin yaptığı gibi T lenfositleri ve buna bağlı olarak makrofajları aktive eder ve tüberküloza karşı bir immün yanıt oluşumuna yol açar (98,99). Bu immün yanıtta henüz hangi tip T hücrelerin ve mediyatörlerin rol oynadığı bilinmemektedir. BCG aşısı olan şahıslarda yine de reenfeksiyon olabilmektedir. Ancak daha önce aşının oluşturduğu immün yanıt nedeniyle bu basiller akciğerlerde sınırlanmaktadır (99).

Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarına Karşı Uluslararası Birlik (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease-IUATLD), BCG aşısının bir ülkede rutin uygulamadan kaldırılabilmesi için bazı kıstaslar rapor etmiştir (100). Bunlar:

1. Son üç yılda, yıllık balgam yayması pozitif akciğer tüberkülozlu hasta bildirim oranının ortalama 100 000’de 5 veya daha altında olması,
2. Son 5 yılda, 5 yaş altı çocuklardaki tüberküloz menenjitli hasta oranının yıllık 10 milyonda 1’den az olması,
3. Yıllık ortalama tüberküloz enfeksiyon riskinin %0.1 ve daha az olması (Türkiye için bu rakam 1988 yılında, 0-6 yaş grubunda %0.81’dir (101).

Bu koşulların sağlanamadığı ülkemizde üstelik çocukluk çağı Tbc menenjit ve miliyer Tbc gibi hastalığın ağır formlarında belirgin koruyuculuğunun da olduğu düşünüldüğünde BCG aşılmasının ülkemiz için ne kadar önemli olduğu açıktır.

BCG aşısı dünyanın pek çok ülkesinde rutin aşı takviminde yer almaktadır. Tbc sıklığının az olduğu bazı gelişmiş ülkelerde ise PPD deri testi yanıtını kaybetmemek için yapılmamaktadır. Tüberküloz hastalığı açısından epidemiyolojik olarak yüksek risk taşıyan bazı ülkelerde halen 2. doz BCG aşısı 5-7 yaşlar arasında, 3. doz BCG aşısı ise 14 yaşta yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tüm bebeklere doğumda tek doz aşı uygulanmasını önermektedir. Bu nedenle birçok ülkede tek doz aşı uygulaması yapılmaktadır. Ülkemizde daha önceki yıllarda yapılan dört doz BCG aşısı uygulamasının (doğumda, ilköğretim 1. ve 5. sınıflar ve lise 1) aşı etkinliğinde bir artışa neden olmadığı için önce 1997’de 2 doza (ikinci ayın sonunda ve ilköğretim 1. sınıfta), 2006 yılında ise ikinci ayda uygulanmak üzere tek doza indirilmiştir.

Daha önce BCG aşısı yapılmamış ve Tbc basili ile enfekte olmayan bir şahısa, BCG aşısı yapıldıktan yaklaşık 2 hafta sonra, aşı yerinde önce endüre papül, sonra ülserasyon ve 6. haftaya doğru da skarlı iyileşme olur. Aşı yapılan kişi Tbc hastası ise enjeksiyon yerinde ilk 24-48 saat içinde “Koch fenomeni” denilen, 5 mm’den fazla endüre papül, 3-5 gün içinde püstül, 7. ve 10. günlere doğru ülserasyon ve skar gelişimi gibi erken reaksiyonlar oluşur (102,103).

Farklı aşı suşuna bağlı yan etkiler farklı olmakla beraber aynı suşa bağlı yan etkiler de, zamanla yapılan pasajlardan sonra farklılık gösterebilir. En sık görülen yan etki (%1-10 gibi bir oranda) -genelde derialtına yapılmasına bağlı olarak-, aşı yerinde uzun süren ülserasyon, lenfadenit ve lupus vulgaristir. Yan etki riski, diğerlerine göre daha potent olan aşı suşlarında fazla görülmektedir. Ancak aşıya bağlı ciddi komplikasyonlar oldukça nadirdir. Genelde immun yetmezliği olan hastalarda görülen osteomyelit yaklaşık olarak milyonda bir, ölümcül “BCG basiline bağlı yaygın hastalık” ise 10 milyonda bir vakada görülmektedir (104).

BCG aşısının primer immun yetmezliği (agammaglobulinemi, disgammaglobulinemi ve hipogammaglobulinemi), semptomatik HIV enfeksiyonu, lösemi ve lenfoması olan hastalar yanında steroid, antineoplastik ve radyasyon tedavisi alan hastalara yapılması kontrendikedir.

Açık olarak, BCG’nin dünya üzerinde tüberküloz kontrolünde esas olarak etkisi yoktur. Erişkinlerde bulaştırıcı akciğer tüberkülozunun BCG ile önlenemez kısmı toplumdaki enfeksiyon kaynaklarının çok küçük bir kısmını oluşturduğundan BCG ile aşılama bulaşma oranını büyük bir şekilde etkileyemez. BCG tarafından oluşturulan herhangi bir koruyucu etki büyük olasılıkla zaman içinde geriler. BCG’nin en iyi kullanımının, bebeklerde ve küçük çocuklarda yaşamı tehdit eden formdaki tüberkülozları önlemede olduğu görülmektedir (18).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süreyyapaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 1 Ocak 2005- 25 Kasım 2011 tarihleri arasında başvuran 1 ay-16 yaş arası 165 çocuk hasta ile yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyetleri, aktif tüberküloz hastalığı olan bir erişkinle temas öyküleri, TCT sonuçları, görüntüleme teknikleri ile saptanan radyolojik bulguları, yakınmaları ve süresi, BCG skar varlığı ile mikobakteriyolojik tanı yöntemleriyle basilin saptanma durumu retrospektif olarak hasta dosyalarından öğrenilerek tüberküloz çalışma formuna kaydedildi (Ek 1).

Elde edilen veriler doğrultusunda, çalışmaya dahil edilen her hasta için 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş olan nümerik skarlama sistemlerinden Kibel Skarlama Sistemi kullanıldı (24). Skarlama sistemine göre 6 veya daha fazla puan alan hastalar aktif tüberküloz hastalığı olarak kabul edildi.

Aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan hastalarda ilk 1 ay içinde yapılmış Quantiferon-TB Gold In Tube testi (QTF-GIT) sonuçları irdelendi, hastalığın tanısında QTF-GIT testinin yeri ve önemi araştırıldı. Buna ek olarak, DSÖ tarafından “küresel bir acil” olarak tanımlanan tüberküloz hastalığının, çalışmamızdaki demografik özellikleri de özetlendi.

Çalışmada;

1. Aktif tüberkülozlu çocuklarda farklı tanı yöntemlerini karşılaştırmak,
2. Bakteriyolojik olarak konfirme olmayan aktif tüberküloz vakalarında tanı koymadaki güçlüğü yenmek için alternatif tanı yöntemlerini tartışmak,
3. Aktif tüberküloz tanısı alan hastalarda “Tüberkülin Cilt Testi” (TCT) ile QTF-GIT testinin karşılaştırılması amaçlandı.

3.A.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1 ay -16 yaş arasında olan çocuk hastalar,

- Kibel Skorlama Sistemine göre 6 veya daha fazla puan alan (Ek 2) ve aktif tüberküloz tanısı ile tedavi başlanan,
- Antitüberküloz tedavinin ilk 1 ayı içerisinde QTF-GIT testi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.B. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Sistemik viral, bakteriyel, fungal infeksiyonlar
- Canlı virüs aşılı
- Metabolik bozukluklar (Kronik böbrek yetmezliği, hipoproteinemi)
- Lenfosit organ hastalıkları
- Kortikosteroid ve immunsupresif ilaç kullanımı
- Yenidoğan dönemi
- Stres (cerrahi, yanıklar)
- Antibiyotik ya da immunmodulatorler dahil olmak üzere ilaç kullanımı
- Antitüberküloz tedavi başlangıcının üzerinden 1 ay ve daha fazla zaman geçmiş olması olarak belirlendi.

3.C.TCT Uygulanması

Tüberkülin cilt testi (TCT) 0,1 mL 5TU PPD solusyonu kullanılarak intradermal olarak ön kol iç yüzüne yapıldı ve 48-72 saat sonra oluşan endurasyonun dikey ve yatay çapı kalem ucu tekniğiyle milimetre olarak ölçüldü.

Testin değerlendirmesi ülkemiz Verem Savaş Dispanserliği kriterlerine göre belirlendi (25). Buna göre BCG skarı olmayan, $TCT \geq 10$ mm olan ve BCG skarı olan $TCT \geq 15$ mm olan hastalar TCT pozitif kabul edildi.

3.D.Quantiferon-TB Gold In Tube (QTF-GIT) Test Sonuçlarının Yorumlanması

Retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilen QTF-GIT testlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 11’de gösterilmiştir (105).

Tablo 11: Quantiferon sonuçlarının yorumlanması (105)

Nil (IU/mL)	TB-Specific Antigen Nil (IU/mL)	Sonuç	Açıklama
≤ 8.0	$\geq 0,35$	QTF-GIT pozitif	Tüberküloz enfeksiyonu kabul edilir
	$< 0,35$	QTF-GIT negatif	Tüberküloz enfeksiyonunun olmadığı kabul edilir
> 8.0	Herhangi bir değer	Belirsiz	Sonuçlar Tbc antijen cevabı için belirsizdir.

3.E.Kibel Skorlamasının Uygulanması

Çalışmamızda 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş olan nümerik skarlama sistemlerinden Kibel Skarlama Sistemi kullanıldı (24). Bu skarlama sistemine göre hastalara;

- Hastalığın süresi 2 haftadan daha uzun sürmüştse: 1 puan
- Kilo kaybı yakınması mevcutsa: 2 puan
- Kilo kaybı
 - ✓ 6 kg'ın altındaysa: 0 puan
 - ✓ 6 -8 kg arasındaysa : 1 puan
 - ✓ >8 kg'ın üzerindeyse : 2 puan
- Antibiyotik tedaviye yanıtızsızlık mevcutsa: 2 puan
- Tbc ile temas öyküsüne göre
 - ev dışı temas varsa : 1 puan
 - ev içi temas varsa: 3 puan

- Hışıltı yakınması varsa: 1 puan
- TCT pozitifliği mevcutsa : 3 puan
- Lenfadenopatisi mevcutsa: 2 puan
- Akciğer grafisi ya da tomografi görüntülemesinde anormal radyolojik bulgusu mevcutsa: 3 puan
- *M. tuberculosis* kültür pozitifliği varsa : 6 puan

verildi. Toplam puanı 3 veya daha fazla olan hastalar şüpheli, 4 veya daha fazla olan hastalar olası tüberküloz hastası olarak kabul edildi. Toplam puanı 6 veya daha fazla olan hastalar ise aktif tüberküloz hastası olarak kabul edildi.

3.F. Bakteriyolojik Olarak Tüberküloz Vakalarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda bakteriyolojik olarak tüberküloz vakaları iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

- Bakteriyolojik olarak konfirme tbc: Alınan klinik örneklerinde kültürde organizma üretilen, açlık mide suyu dışında alınan klinik örneklerin direk bakısında ARB görülen ve histopatolojik incelemesinde kazeifikasyon nekrozu görülen hastalar olarak tanımlandı.
- Bakteriyolojik olarak olası tbc: Alınan klinik örneklerinde kültürde organizmanın üretilmediği, açlık mide suyu dışındaki diğer örneklerde ARB gösterilemeyen ve histopatolojik incelemede kazeifikasyon nekrozu görülmeyen hastalar olarak tanımlandı

Çalışmada elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Oransal verilerin analizinde ki-kare testi yapıldı. Ki-kare test koşulları sağlanamadığında fischer exact test kullanıldı. Uyumluluk analizinde ROC eğrisine bakıldı. Analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 19.0 programı kullanıldı. Veriler mean $\pm$ standart deviasyon (SD) ve range (min-max) olarak verildi.

İki testin arasındaki uyumun değerlendirildiği testlerde:

Duyarlılık (Sensitivite) : Birinci testin pozitif olarak saptandığı olgularda uyumun karşılaştırıldığı ikinci testin de pozitif saptanma oranı

Özgüllük (Spesifite) : Birinci testin negatif olarak saptandığı olgularda uyumun karşılaştırıldığı ikinci testin de negatif saptanma oranı

Pozitif Kestirim Değeri: Birinci test pozitif sonuç verdiği zaman, uyumun karşılaştırıldığı ikinci testin de pozitif olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Birinci test negatif sonuç verdiği zaman, uyumun karşılaştırıldığı ikinci testin de negatif olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

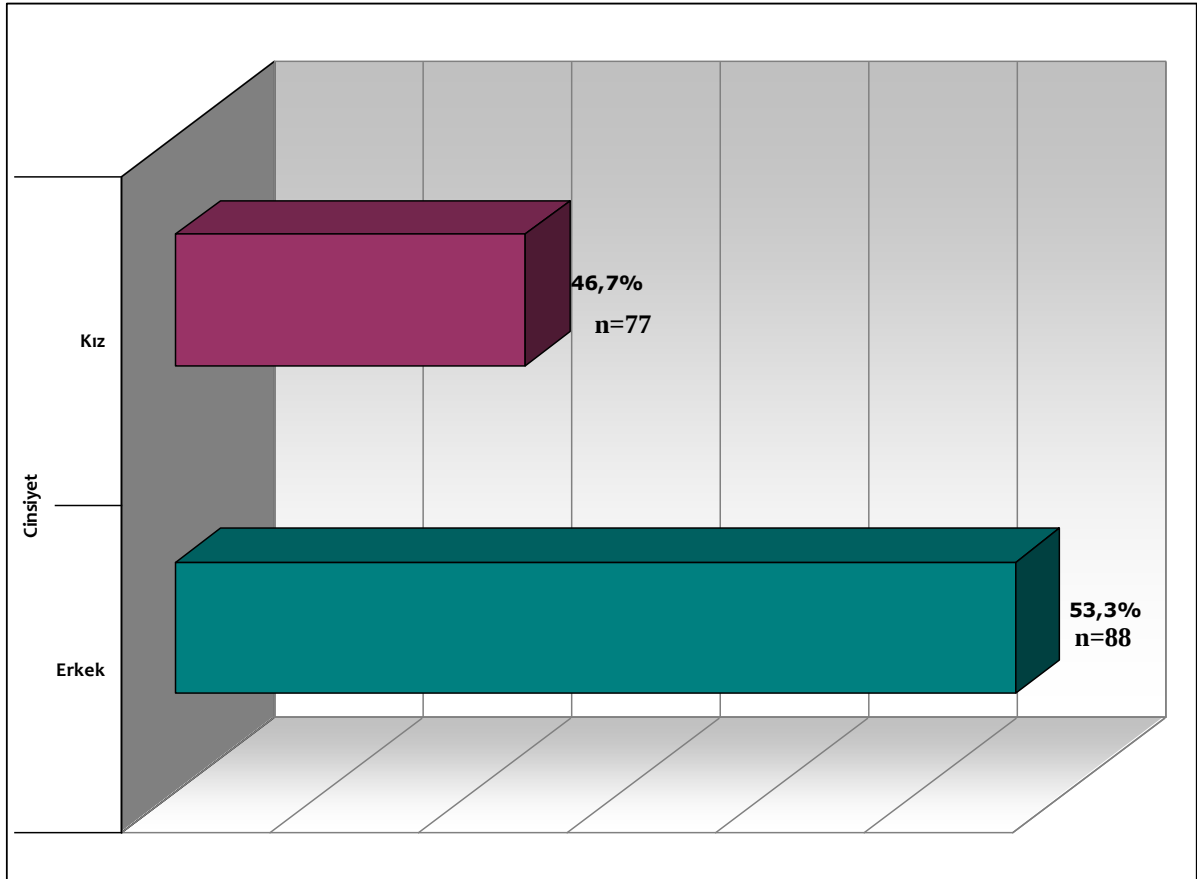
Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışma, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süreyyapaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 1 Ocak 2005- 25 Kasım 2011 tarihleri arasında başvuran 1 ay-16 yaş arası 165 çocuk hasta ile yapıldı.

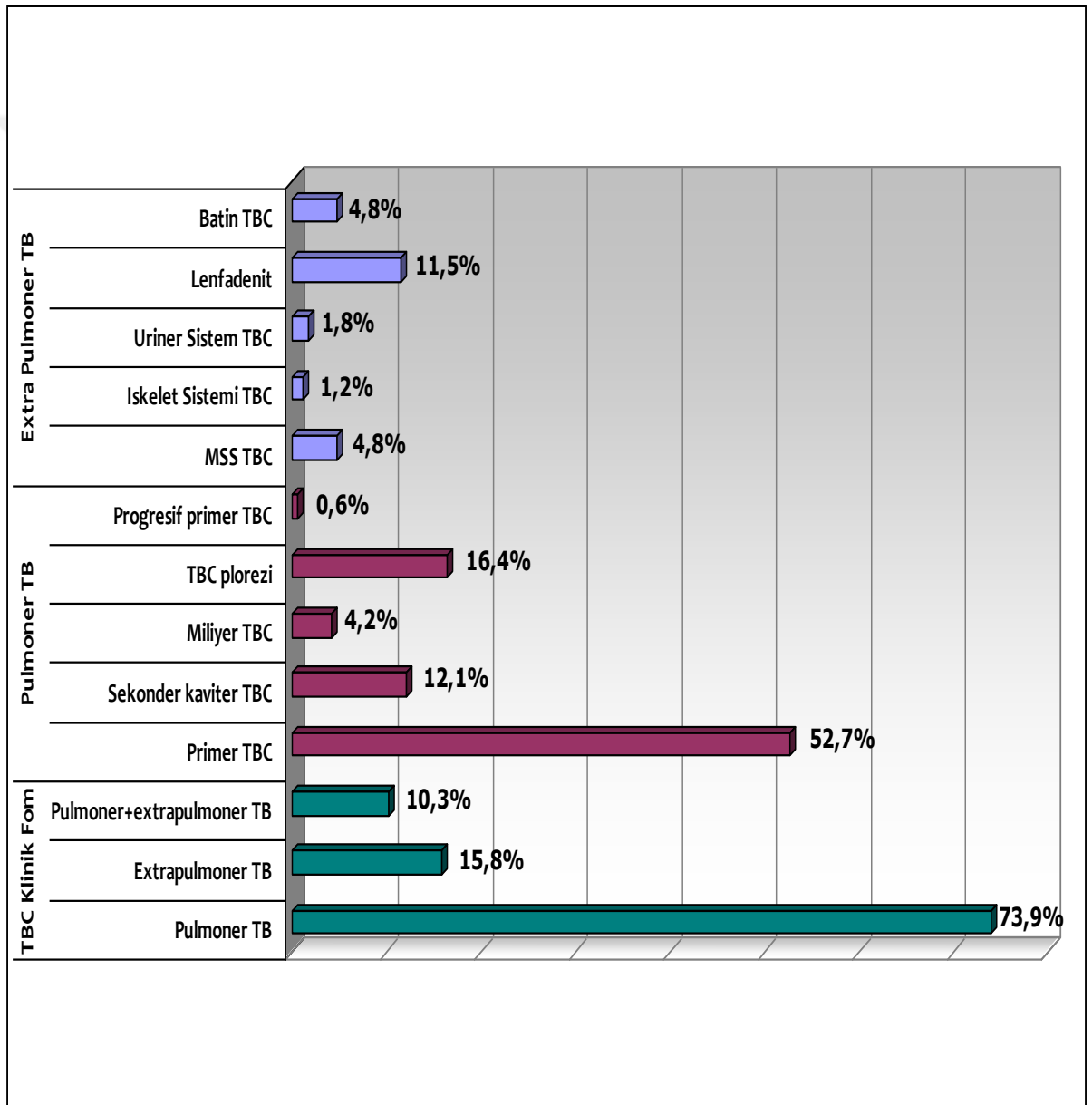
Çalışmaya katılan 165 hastanın %46.7'si kız (n=77), %53.3'ü erkekti (n=88) (Şekil 1). Hastaların ortalama yaş aralığı 116.4 ± 57.1 aydı.



Şekil 1: Tüberküloz vakalarının cinsiyetlerine göre sınıflandırılması

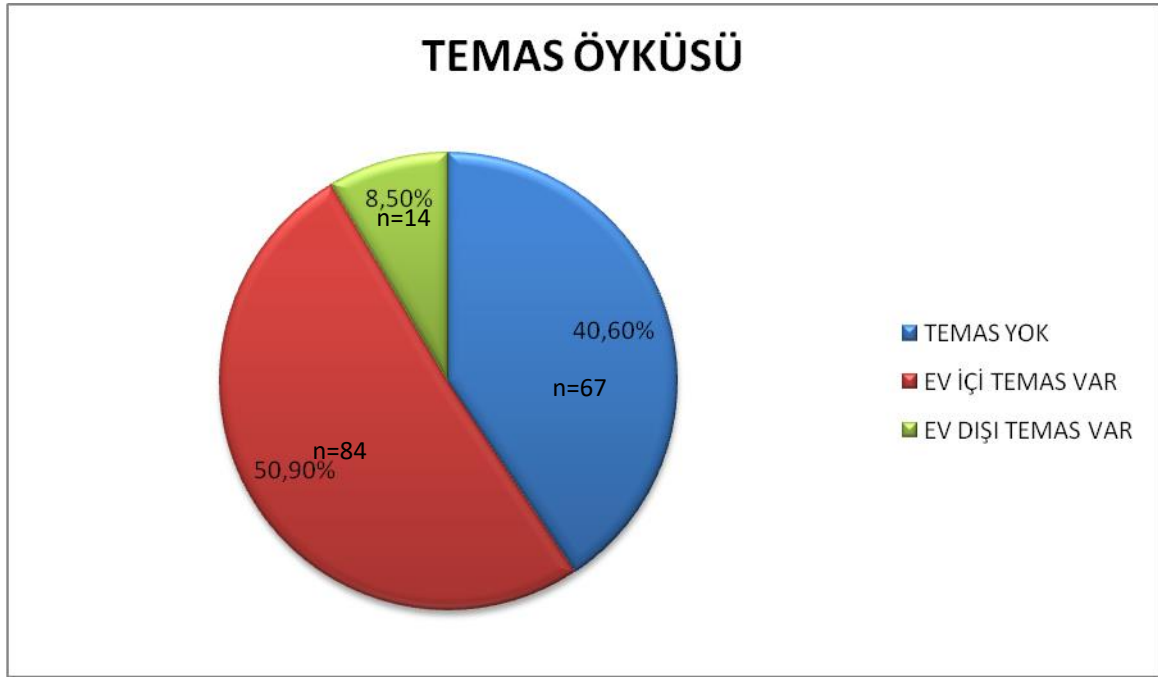
Aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan hastalar tüberküloz hastalığının klinik formlarına göre sınıflandırıldığında, hastaların %73.9'unun (n=122) pulmoner tüberküloz hastası, %15.8'inin (n=26) ekstrapulmoner tüberküloz hastası olduğu görüldü. Hastaların %10.3'ünde

(n=17) ise pulmoner ve ekstrapulmoner tüberküloz hastalığı birliktelik gösteriyordu. Pulmoner tüberküloz hastalığı tanısı alan hastaların %52.7'si (n=87) primer tüberküloz, %16.4'ü (n=27) tüberküloz plörezi %12.1'i (n=20) sekonder kaviter tüberküloz, %4.2'si (n=7) miliyer tüberküloz ve %0,6'sı (n=1) progressif primer tüberküloz idi. Ekstrapulmoner tüberküloz hastalığı tanısı alan hastaların %11.5'i (n=19) tüberküloz lenfadeniti, %4.8'i (n=8) santral sinir sistemi tüberkülozu, %4.8'i (n=8) abdominal tüberküloz , %1.2'si (n=2) iskelet sistemi tüberkülozu ve %1.8'i (n=3) üriner sistem tüberkülozu idi (Şekil 2).



Şekil 2: Tüberküloz vakalarının klinik sınıflaması

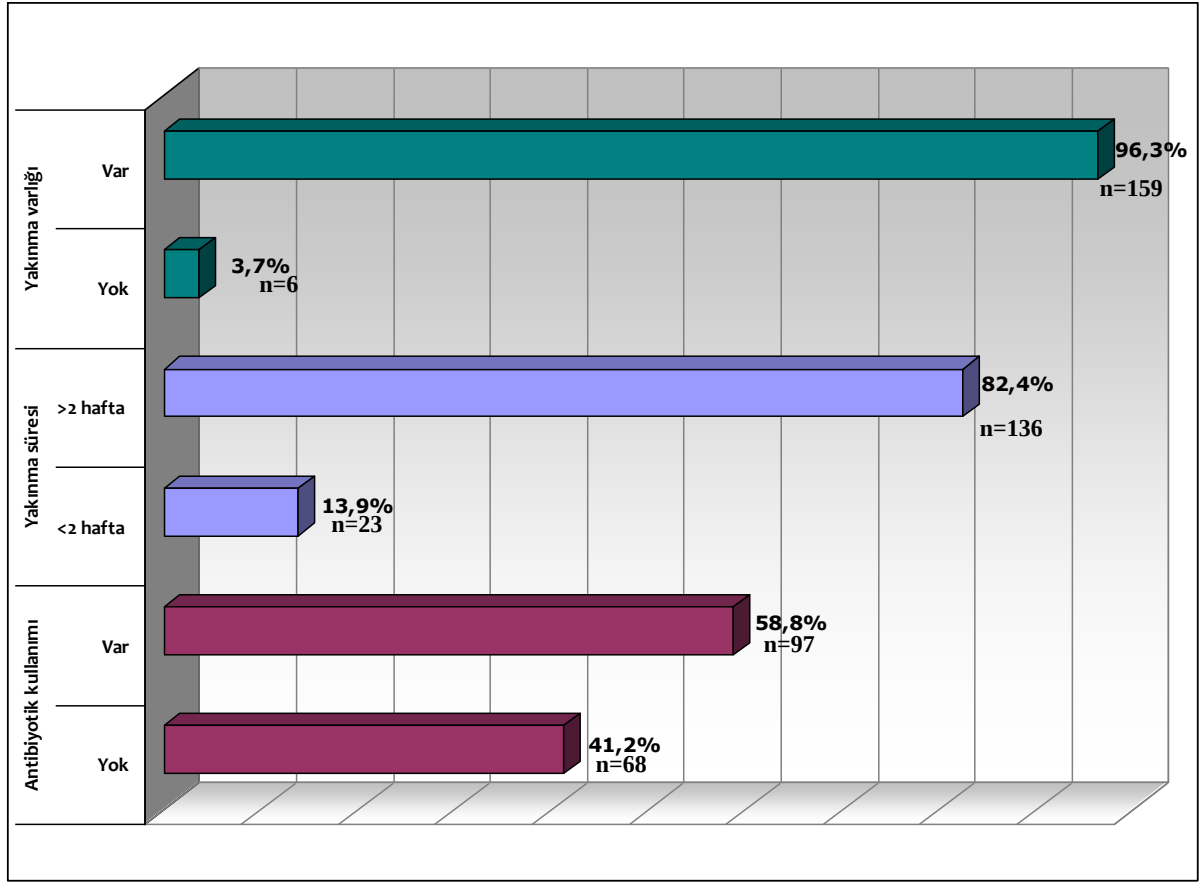
Hastaların %40.6'sında (n=67) aktif tüberküloz hastalığı olan erişkinle temas öyküsüne rastlanmazken, %50.9'unda (n=84) ev içi temas, %8.5'inde (n=14) ise ev dışı temas öyküsü mevcuttu. Tüm hastaların %59.4'ünde (n=98) ailede tüberküloz öyküsü vardı (Şekil 3).



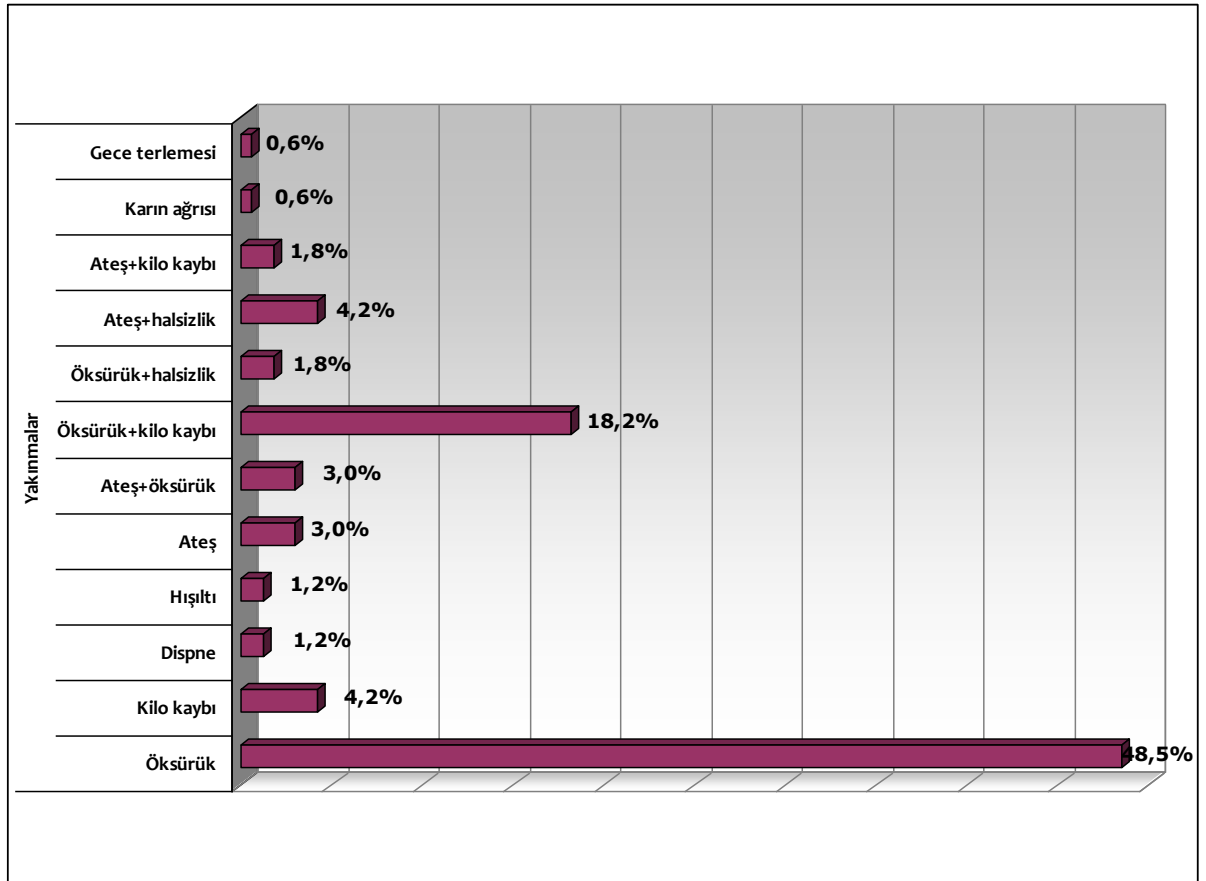
Şekil 3: Tüberküloz vakalarında tüberkülozlu erişkinle temas durumu

Hastaların %96.3'ünde (n=159) başvuru anında yakınma mevcutken, hastaların %3.7'sinin (n=6) yakınması olmayıp taramalar sırasında tanı almışlardır. Yakınması olan hastaların, yakınmalarının başladığı zaman ile başvuru tarihleri arasında geçen süre tüm olguların %82.4'ünde (n=136) iki haftadan uzun iken, %13.9'unda (n=23) iki haftadan kısa süreliydi (Şekil 6). En sık görülen yakınmalar sırasıyla hastaların %48.5'inde (n=80) öksürük, %18.2'sinde (n=30) öksürük ve kilo kaybı, %4.2'sinde (n=7) kilo kaybı ve %4.2'sinde (n=7) ateş ve halsizlik olarak saptandı. Diğer yakınmalardan dispne %1.2 (n=2), hışıltı %1.2 (n=2), ateş %3 (n=5), ateş ve öksürük %3 (n=5), öksürük ve halsizlik %1.8 (n=3), ateş ve kilo kaybı %1.8 (n=3), karın ağrısı %0.6 (n=1) ve gece terlemesi %0.6 (n=1)

sıklığında görüldü. Başvuru anında hastaların %58.8'inde (n=97) yakınmaları nedeniyle antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu (Şekil 4,5).

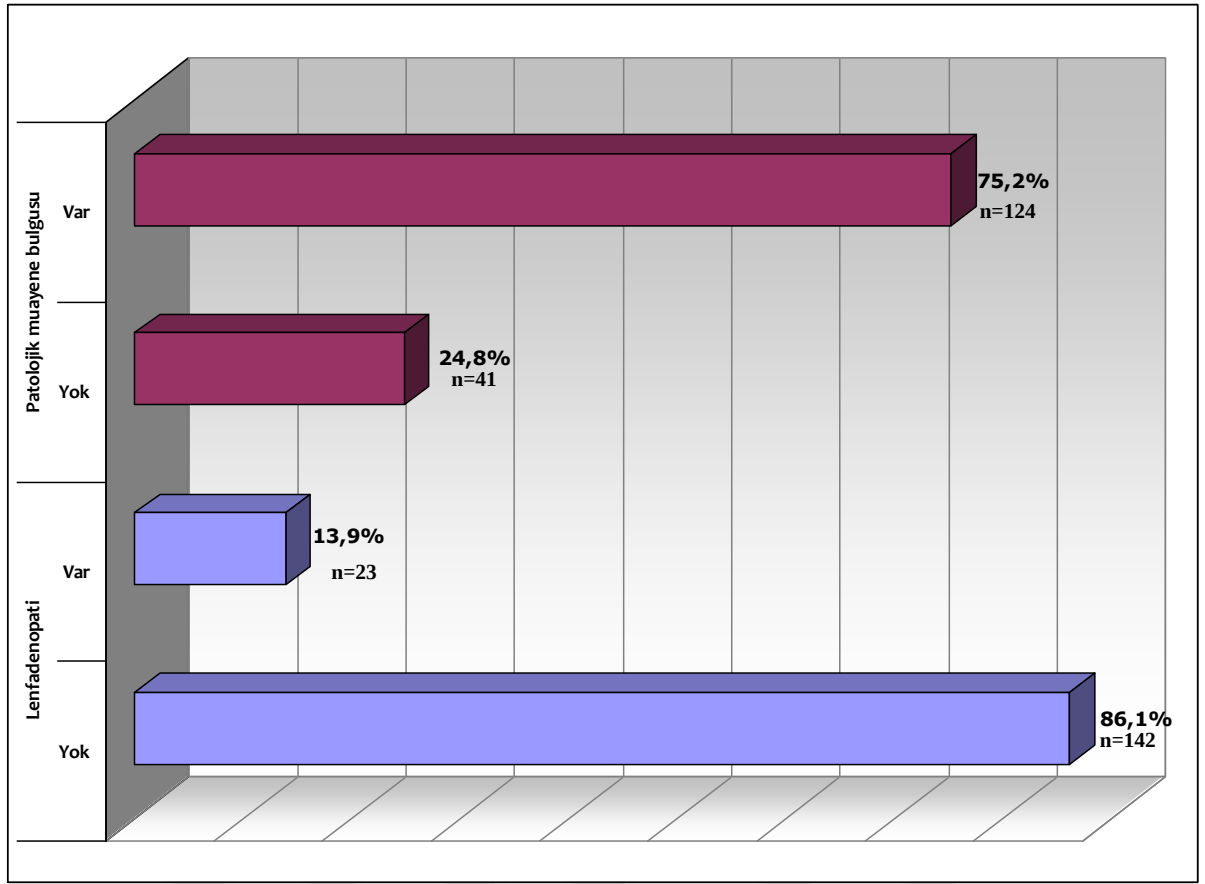


Şekil 4: Tüberküloz vakalarında yakınma varlığı, süresi ve antibiyotik kullanımı

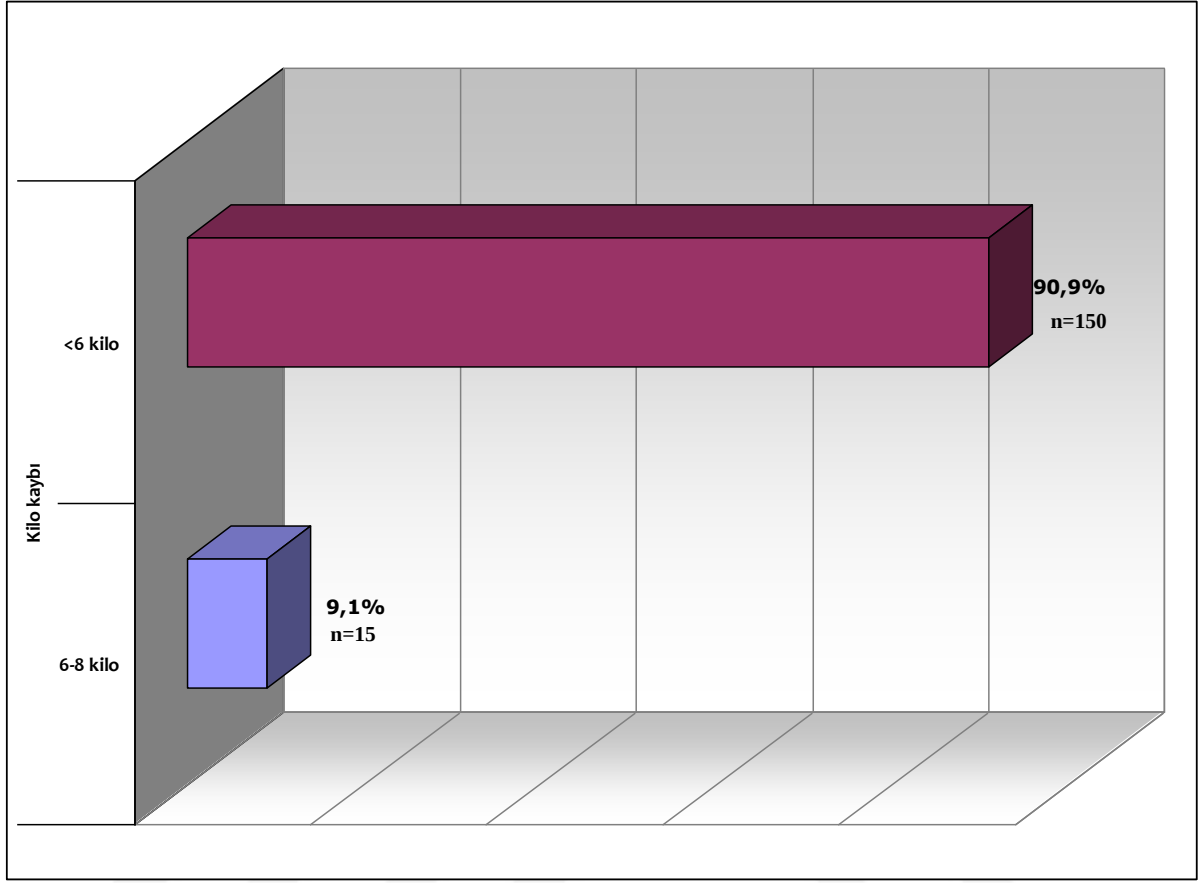


Şekil 5: Tüberküloz vakalarında yakınma dağılımı

Başvuru anında yapılan fizik muayeneleri sonucunda hastaların %75.2'sinde (n=124) patolojik fizik muayene bulgusuna rastlandı. Hastaların %13.9'unda (n=23) lenfadenopati mevcuttu (Şekil 6) . Alınan vücut ağırlığı ölçümlerine göre, hastaların %90.9'unda (n=150) kilo kaybı 6 kg'ın altında, %9.1'inde (n=15) kilo kaybı 6-8 kg arasındaydı (Şekil 7).

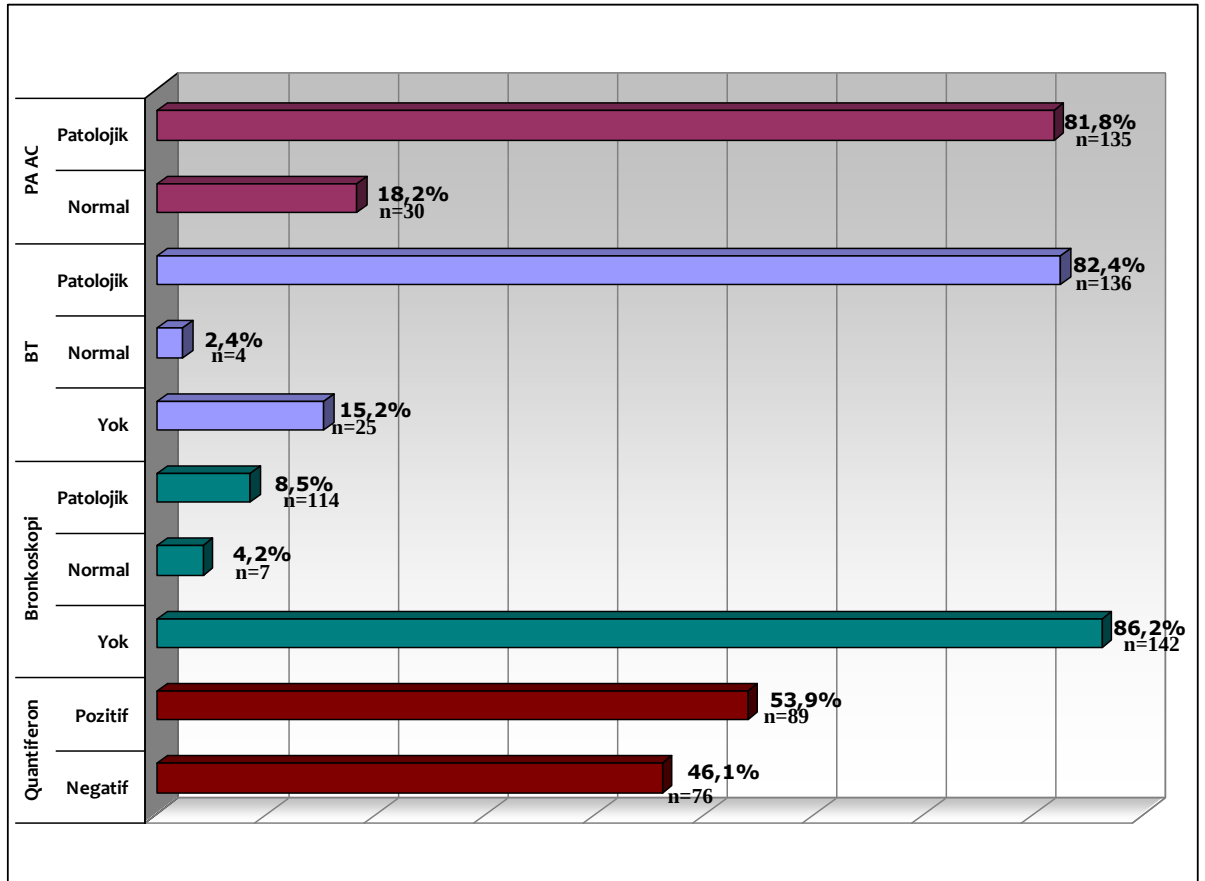


Şekil 6: Tüberküloz vakalarında muayene bulguları



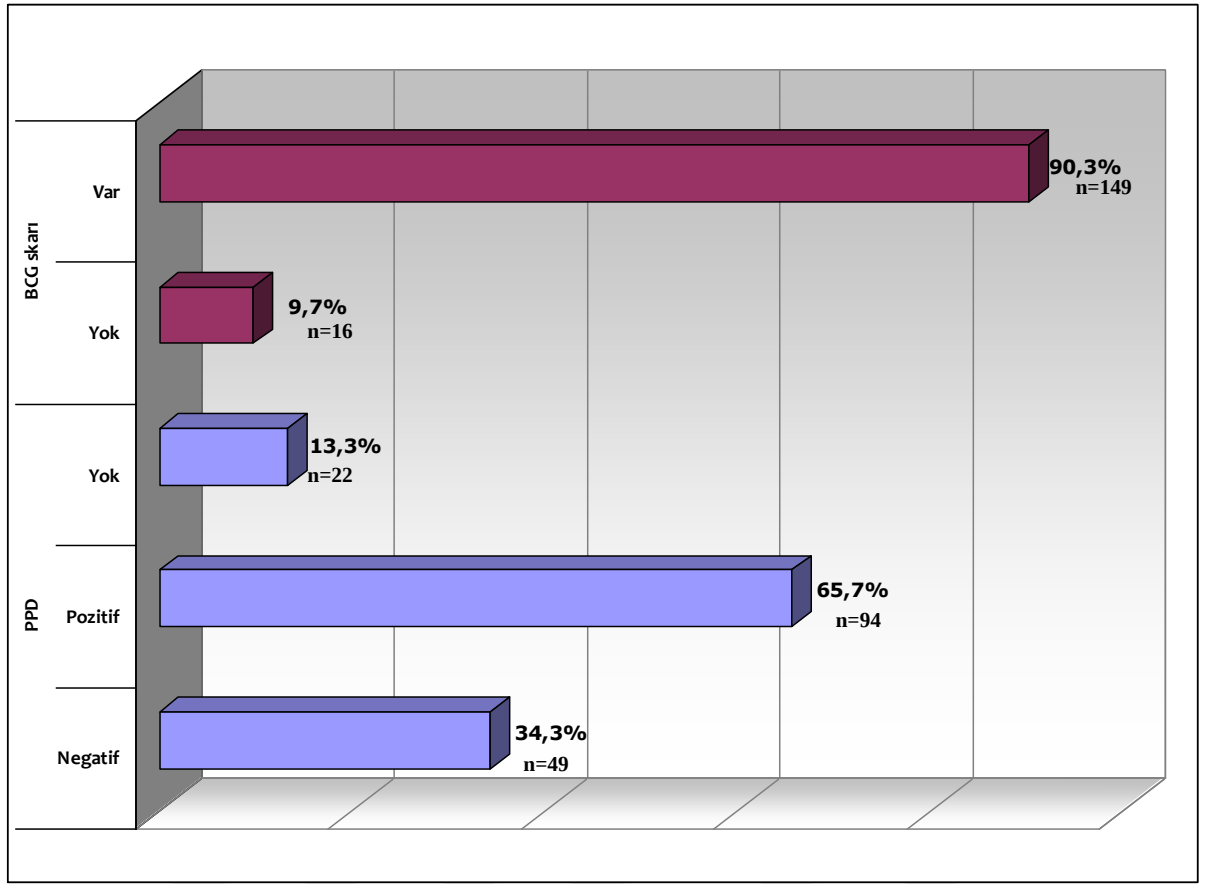
Şekil 7: Tüberküloz vakalarının kilo kaybı durumlarına göre sınıflandırılması

Hastaların çekilen posteroanterior akciğer grafiğinin %81.8'inde (n=135) anormal radyolojik bulguya rastlanırken, %18.2'si (n=30) normaldi. Pulmoner tüberküloz hastalığı için bilgisayarlı toraks tomografisi, abdominal tüberküloz hastalığı içinse bilgisayarlı batin tomografisi hastaların %84.8'ine (n=140) çekildi. Tomografi sonuçlarına göre hastaların %82.4'ünde (n=136) anormal radyolojik bulgulara rastlanırken, hastaların %2.4'ünde (n=4) tomografik incelemeler normaldi. Bronkoskopi hastaların %13.9'una (n=23) yapıldı. Yapılan hastaların %4.2'sinde (n=7) özellik saptanmazken, %8.5'inde (n=14) patolojik bronkoskopik görünüm mevcuttu. Yapılan Quantiferon Tb Gold in Tube testi sonuçları incelendiğinde testin hastaların %53.9'unda pozitif (n=89), %46.1'inde ise negatif (n=76) olduğu görüldü (Şekil 8).



Şekil 8: Tüberküloz vakalarında radyoloji ve Quantiferon sonuçları

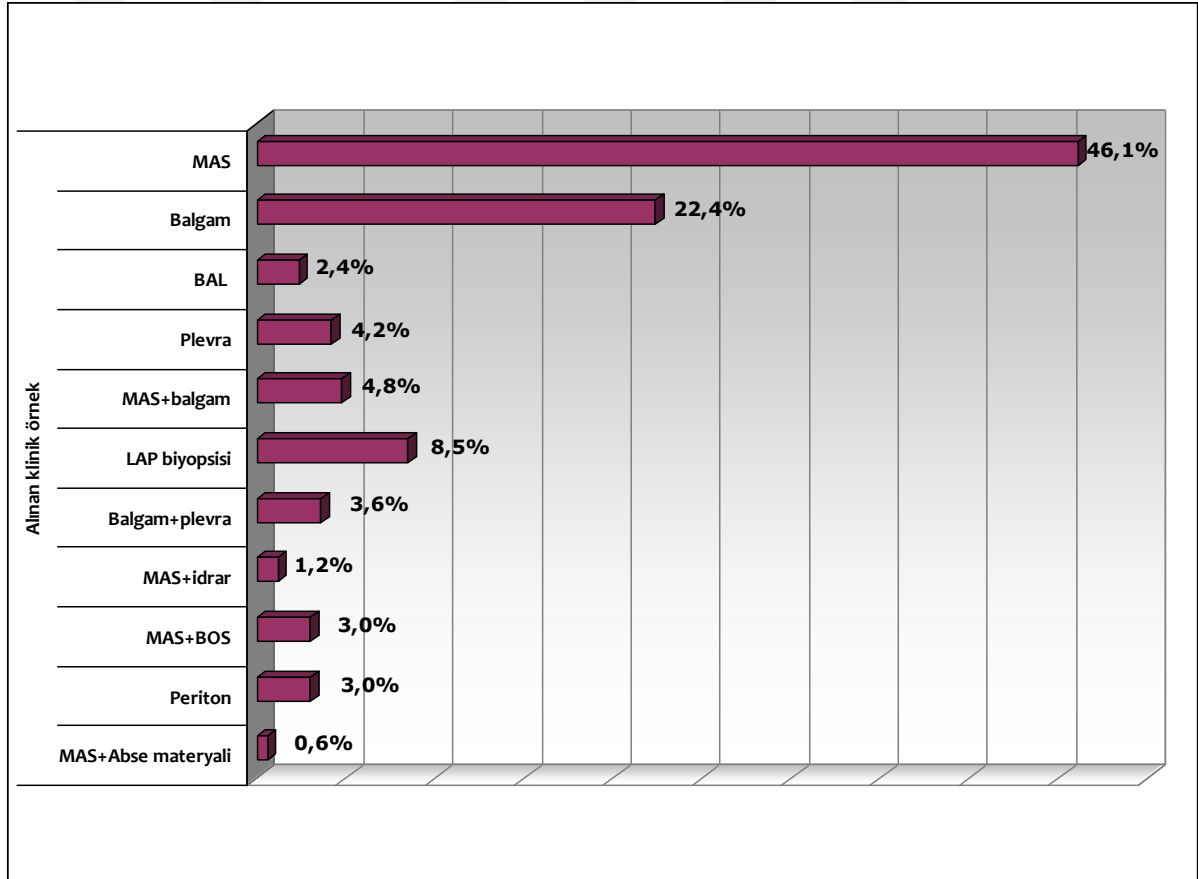
Hastaların %90.3'ünde (n=149) tek BCG skarı mevcutken, %9.7'sinde (n=16) BCG skarı yoktu. Retrospektif olarak incelendiğinde hastaların %86.7'sine (n=143) tüberkülin cilt testi yapıldığı saptandı. Çalışma merkezlerinde yapılan tüberkülin cilt testlerinin yorumlanmasında hastaların %65.7'sinde (n=94) test pozitifliği saptanırken, %34.3'ünde (n=49) tüberkülin cilt testi negatif bulundu (Şekil 9).



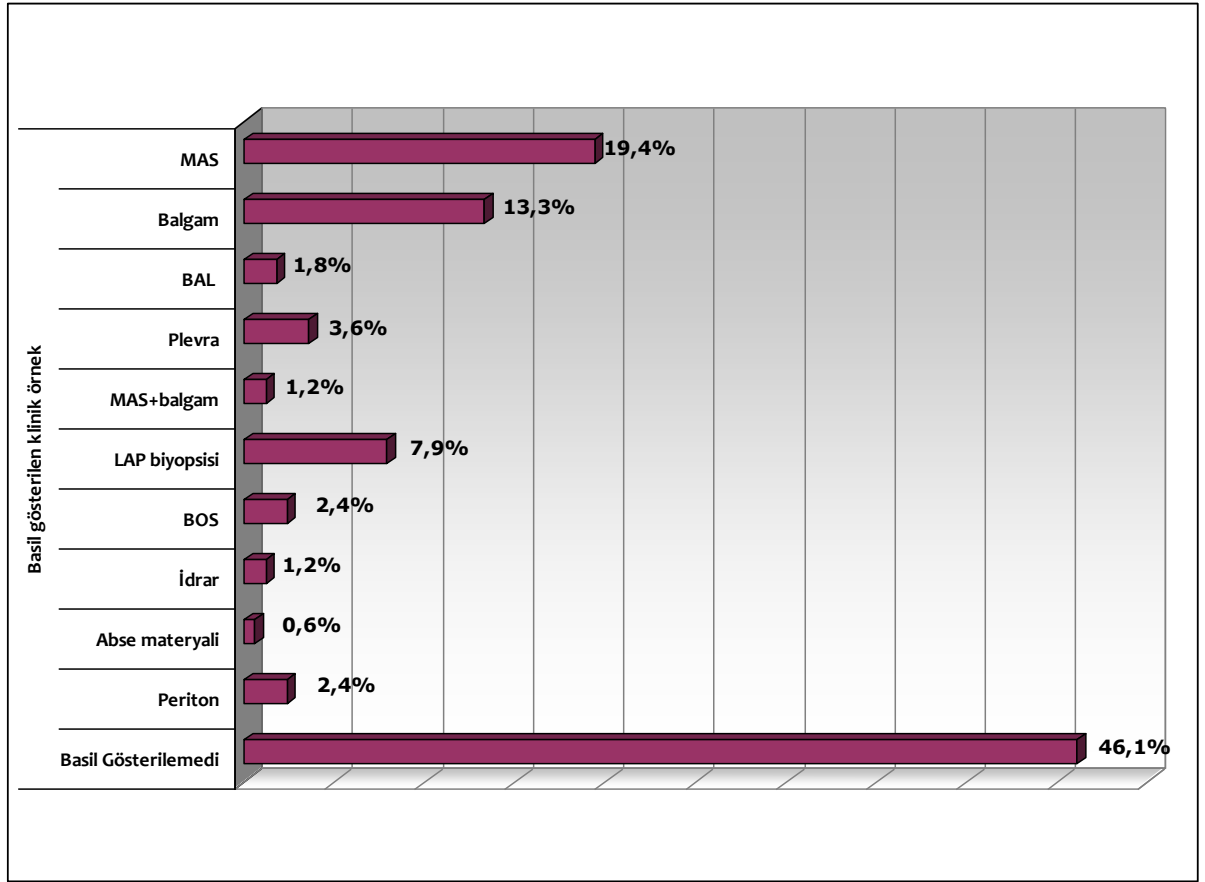
Şekil 9: Tüberküloz vakalarının BCG aşısı ile aşılama durumu ve TCT sonuçları

Hastalardan direkt mikroskopik bakı incelemesi ve kültürde mikrobiyolojik tetkiklerin yapılması için alınan tanısal örnekler incelendi. En sık alınan örnekler sırasıyla %46.1 oranında mide açlık sıvısı (n=76), %22.4 oranında balgam (n=37) ve %8.5 oranında lenf nodu biyopsi materyali idi (n=14). Alınan diğer örnekler ise %2.4 oranında bronkoalveoler lavaj sıvısı (n=4), %4.2 oranında plevral sıvı (n=7), %4.8 oranında mide açlık sıvısı ve balgam (n=8), %3.6 oranında balgam ve plevral sıvı (n=6), %1.2'sinde mide açlık sıvısı ve idrar (n=2), %3'ünde mide açlık sıvısı ve beyin omurilik sıvısı (n=5), %3'ünde peritoneal sıvı (n=5) ve %0.6 oranında (n=1) mide açlık sıvısı ve abse materyali olarak belirlendi (Şekil 10). Alınan klinik örnekler aside dirençli basilin direk bakıda gösterilebilmesi için mikroskopik olarak incelendi. Örneklerin %53.9'unda (n=89) basil görülürken, %46.1'inde (n=76) basil gösterilemedi. Basil gösterilebilen örneklerde oranlar, mide açlık sıvısında %19.4 (n=32), balgamda %13.3 (n=22), plevrada %3.6 (n=6), bronkoalveoler lavaj sıvısında %1.8 (n=3),

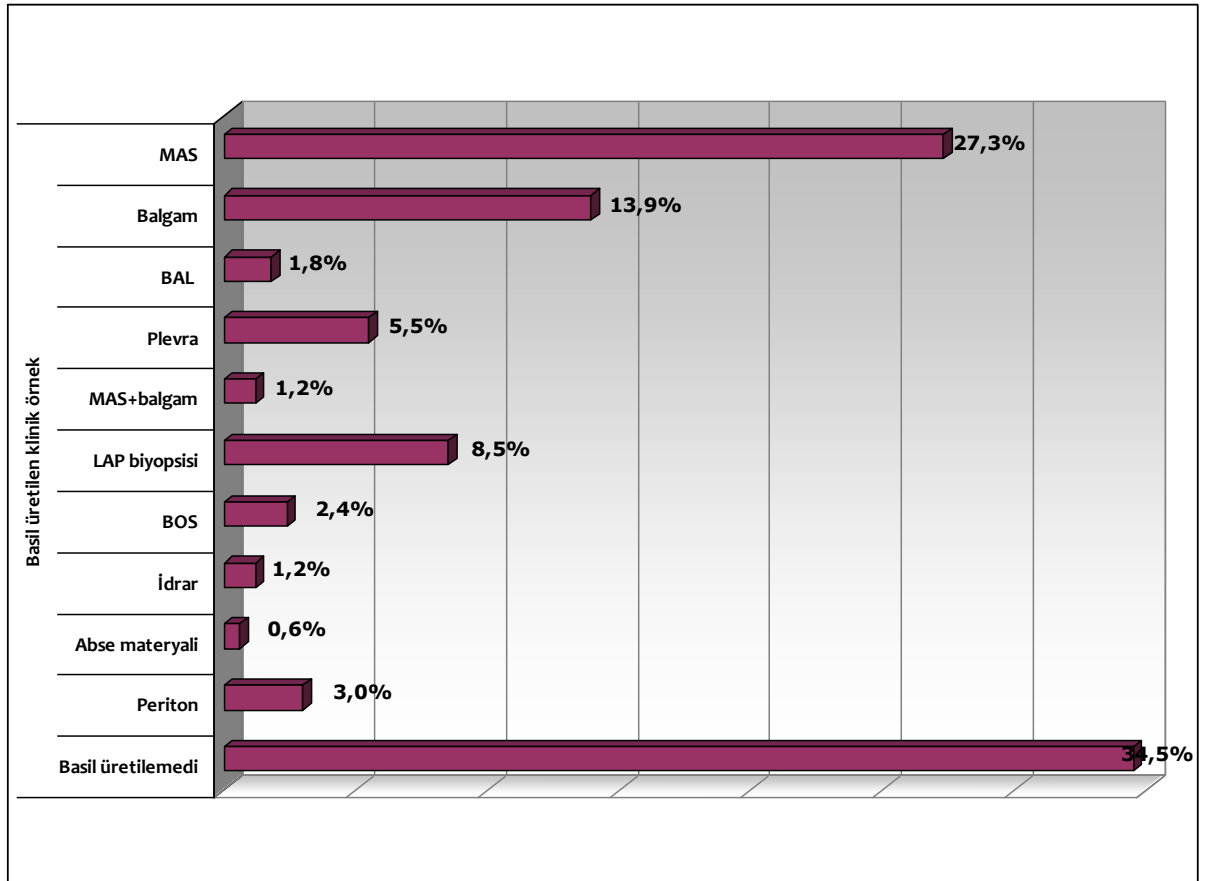
lenfadenopati biyopsi materyalinde %7.9 (n=13), periton sıvısında %2.4 (n=4), beyin omurilik sıvısında %2.4 (n=4), idrarda %1.2 (n=2), mide açlık suyu ve balgamda %1.2 (n=2) ve abse materyalinde %0.6 (n=1) olarak saptandı (Şekil 11). Alınan klinik örnekler MGIT kültürüne ekilerek mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile mikroorganizmanın üretilmesi amaçlandı. Örneklerin %65.5'inde (n=108) basil üretilirken, %34.5'inde (n=57) basil üretilemedi. Basil üretilabilen örneklerde oranlar, mide açlık sıvısında %27.3 (n=45), balgamda %13.9 (n=23), plevrada %5.5 (n=9), bronkoalveoler lavaj sıvısında %1.8 (n=3), lenfadenopati biyopsi materyalinde %8.5 (n=14), periton sıvısında %3 (n=5), beyin omurilik sıvısında %2.4 (n=4), idrarda %1.2 (n=2), mide açlık suyu ve balgamda %1.2 (n=2) ve abse materyalinde %0.6 (n=1) olarak saptandı (Şekil 12).



Şekil 10: Alınan klinik örneklerin sınıflandırılması



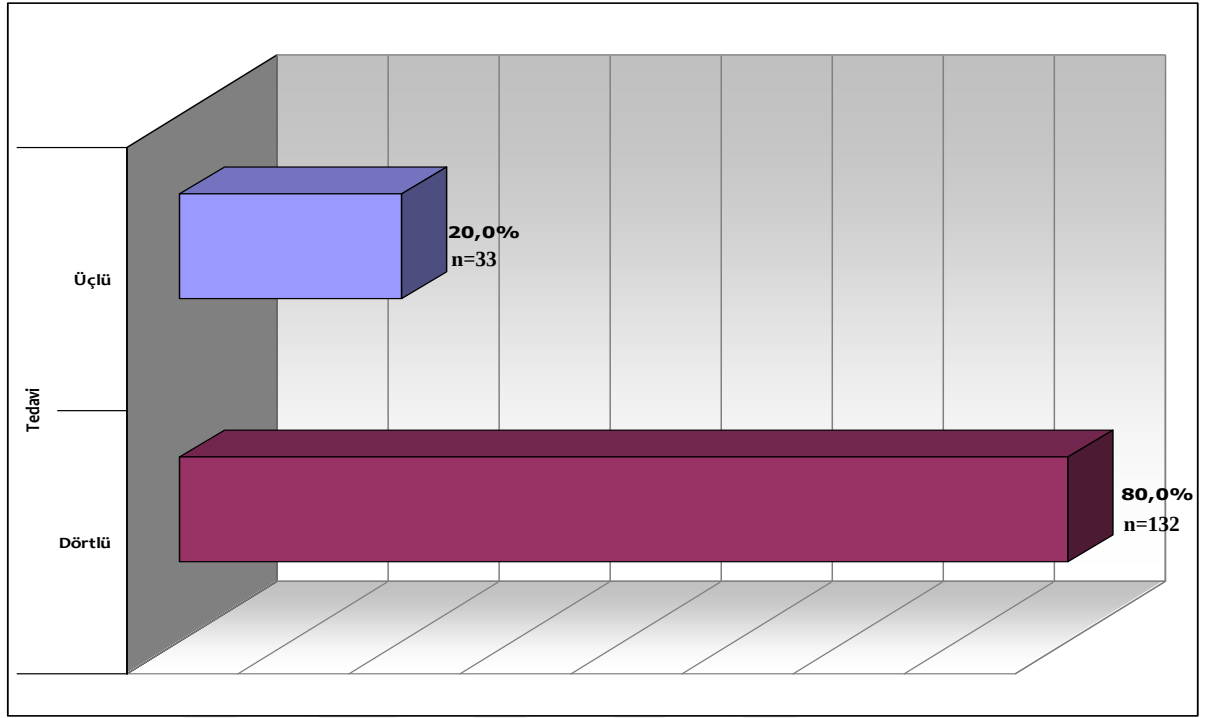
Şekil 11: Alınan klinik örneklerde ARB gösterilme oranları



Şekil 12: Alınan klinik örneklerde basilin üretilme oranları

Hastaların tümünde Kibel Skoru 6 puanın üzerinde olup, tüm hastalar aktif tüberküloz tanısı alan hastalardı. Ortalama Kibel skoru $12,9 \pm 3,8$ olarak saptandı.

Aktif tüberküloz tanısı almaları nedeniyle hastaların tümüne antitüberküloz tedavi başlandı. Hastaların %20'sine (n=33) INH, RIF ve PZA'dan oluşan üçlü tedavi başlanırken, %80'ine (n=132) INH, RIF, PZA ve STM/ETM'dan oluşan dördü tedavi başlandı (Şekil 13). Başlanan tedavi modalitelerinin birbirinden farklı olma nedeni çalışmanın birden fazla merkezde yürütülmüş olmasıydı.



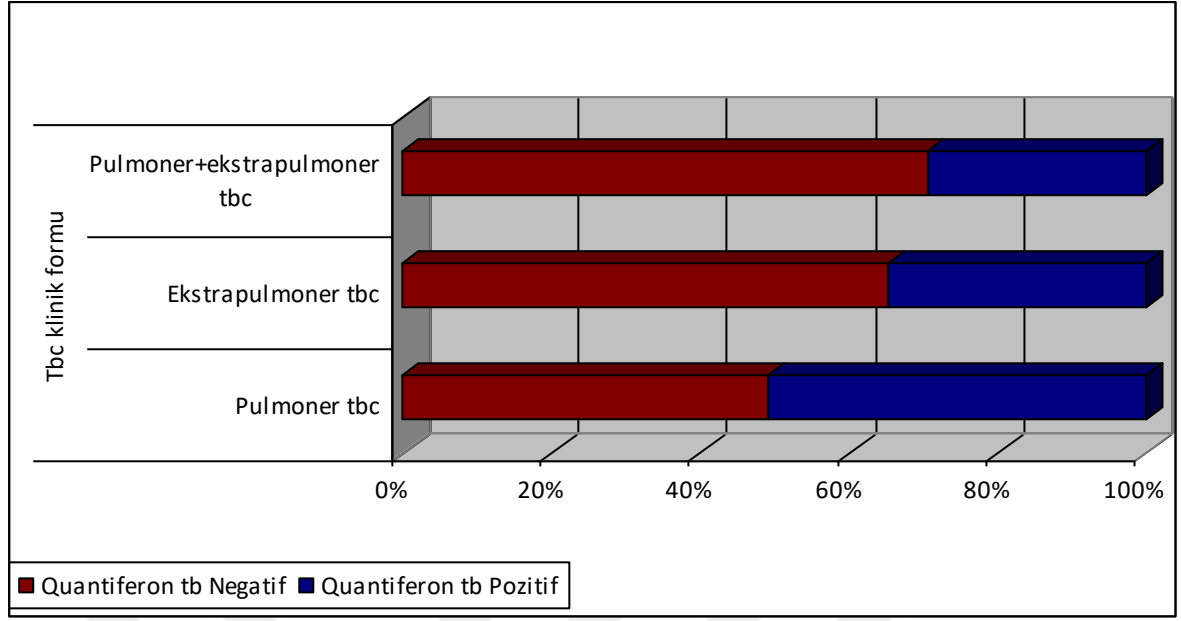
Şekil 13: Tüberküloz vakalarının tedavi rejimlerine göre sınıflaması

Tüberküloz klinik formuna göre hastaların Quantiferon pozitif ve negatif olma oranları anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermedi (Tablo 12,13,14; Şekil-14,15,16)

Tablo 12: Tüberküloz hastalığının klinik formu ile QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Tbc klinik form		Quantiferon TB				p>0,05
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
	Pulmoner tbc	60	%49,2	62	%50,8	
	Ekstrapulmoner tbc	17	%65,4	9	%34,6	
	Pulmoner+Ekstrapulmoner tbc	12	%70,6	5	%29,4	

Ki-kare test %95 güven aralığı

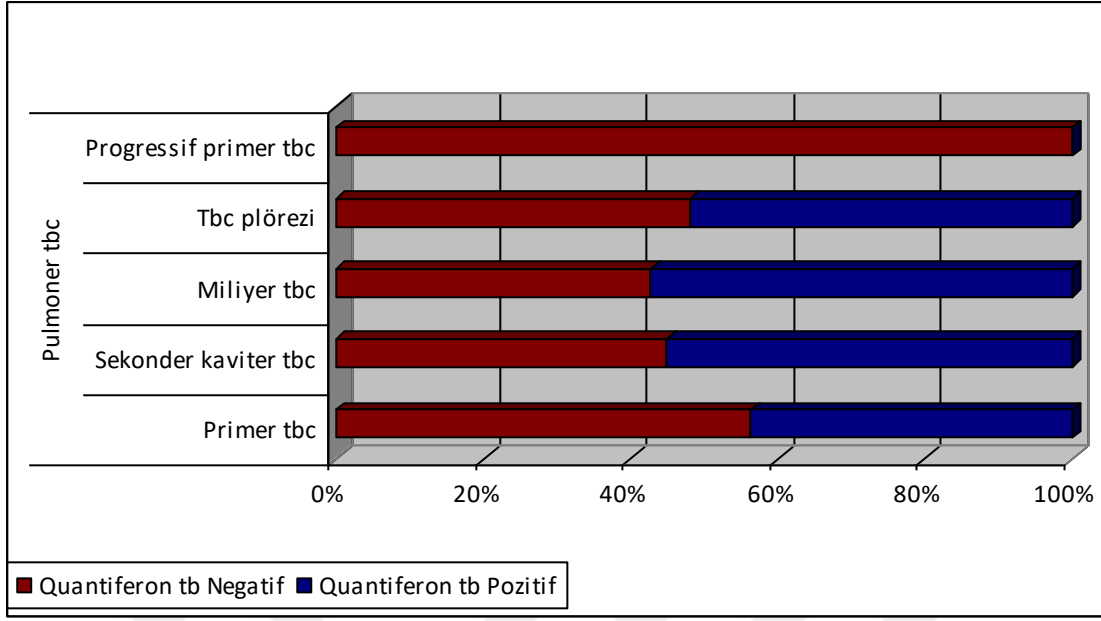


Şekil 14: Tüberküloz hastalığının klinik formu ile QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Tablo 13: Pulmoner tüberküloz vakalarında hastalığın klinik formu ile QTF-GIT arasındaki ilişki

		Quantiferon TB				p>0,05
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
	Primer tbc	49	%56,3	38	%43,7	
Pulmoner tbc	Sekonder kaviter tbc	9	%45	11	%55	
	Miliyer tbc	3	%42,9	4	%57,1	
	Tbc plörezi	13	%48,1	14	%51,9	
	Progressif primer tbc	1	%100	0	%0	

Ki-kare test %95 güven aralığı

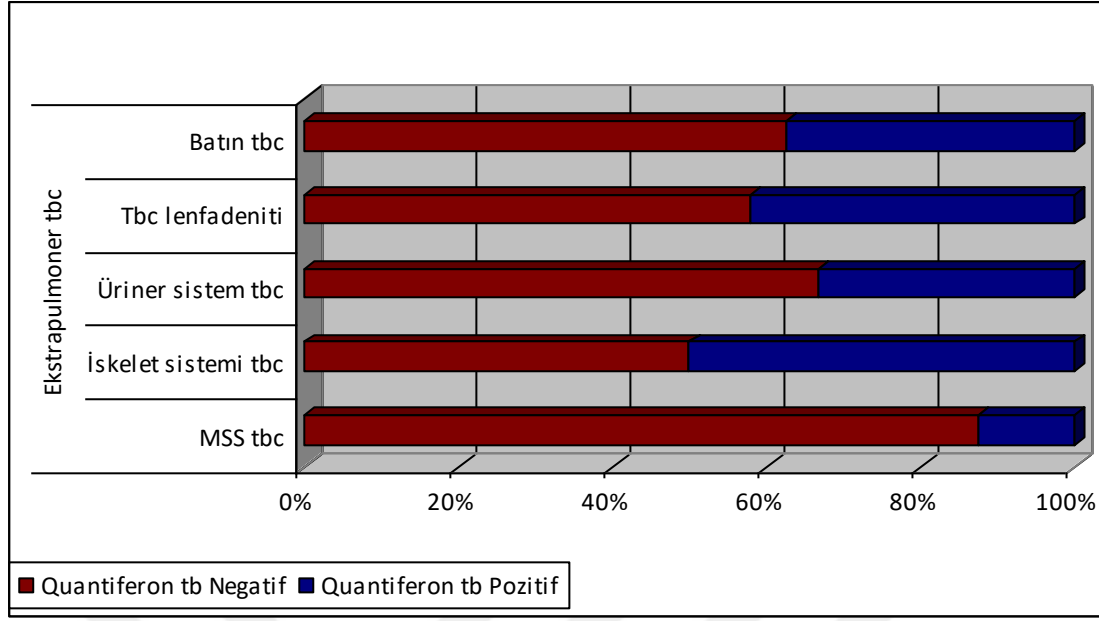


Şekil 15: Pulmoner tüberküloz vakalarında hastalığın klinik formu ile QTF-GIT arasındaki ilişki

Tablo 14: Ekstrapulmoner tüberküloz vakalarında hastalığın klinik formu ile QTF-GIT arasındaki ilişki

Ekstrapulmoner tbc		Quantiferon TB				p>0,05
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
	MSS tbc	7	%87,5	1	%12,5	
	İskelet sistemi tbc	1	%50	1	%50	
	Üriner sistem tbc	2	%66,7	1	%33,3	
	Tbc lenfadeniti	11	%57,9	8	%42,1	
	Batın tbc	5	%62,5	3	%37,5	

Ki-kare test %95 güven aralığı

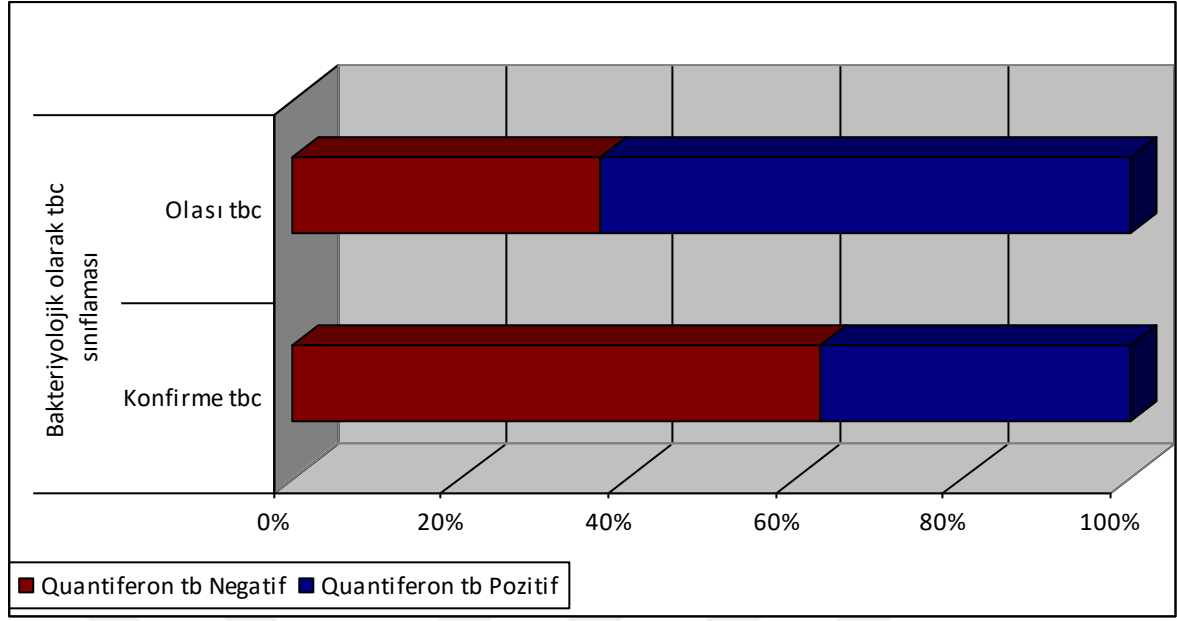


Şekil 16: Ekstrapulmoner tüberküloz vakalarında hastalığın klinik formu ile QTF-GIT arasındaki ilişki

Bakteriyolojik olarak yapılan tüberküloz sınıflamasında, vakaların %65.4'ü (n=108) konfirme tüberküloz, %34.6'sı (n=57) olası tüberküloz vakalarından oluşmaktaydı. Vakaların olası ya da konfirme tüberküloz vakası olma durumlarının quantiferon sonucu ile olan ilişkisi incelendiğinde, olası tüberküloz vakalarında quantiferon TB pozitifliği anlamlı (p=0,012) olarak daha yüksek bulundu (Tablo 15, Şekil 17).

Tablo 15: Tüberküloz vakalarının bakteriyolojik olarak yapılan sınıflamasıyla QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Bakteriyolojik olarak tbc sınıflaması		Quantiferon TB				p=0,012
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
	Konfirme tbc	68	%63	40	%37	
	Olası tbc	21	%36,8	36	%63,2	
Ki-kare test %95 güven aralığı						

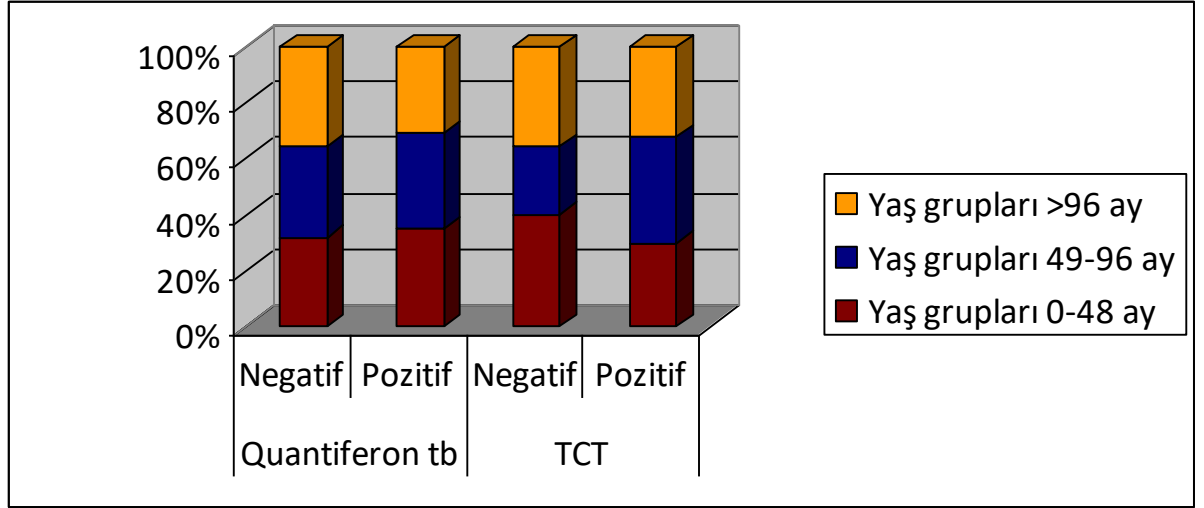


Şekil 17: Tüberküloz vakalarının bakteriyolojik olarak yapılan sınıflamasıyla QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Yaş gruplarına göre hastaların quantiferon TB pozitifliği ve TCT pozitifliği anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermedi (Tablo 16, Şekil 18).

Tablo 16: Tüberküloz vakalarının yaş sınıflamasının QTF-GIT pozitifliği ve TCT pozitifliği ile ilişkisi

	Yaş gruplaması							
		0-48 ay		48-96 ay		96 ay üstü		p
		n	%	n	%	n	%	
Quantiferon TB	Negatif	13	%50	18	%51,4	58	%55,8	p>0,05
	Pozitif	13	%50	17	%48,6	46	%44,2	
TCT	Negatif	9	%40,9	8	%25	32	%36,4	p>0,05
	Pozitif	13	%59,1	24	%75	56	%63,6	
Ki-kare test %95 güven aralığı								



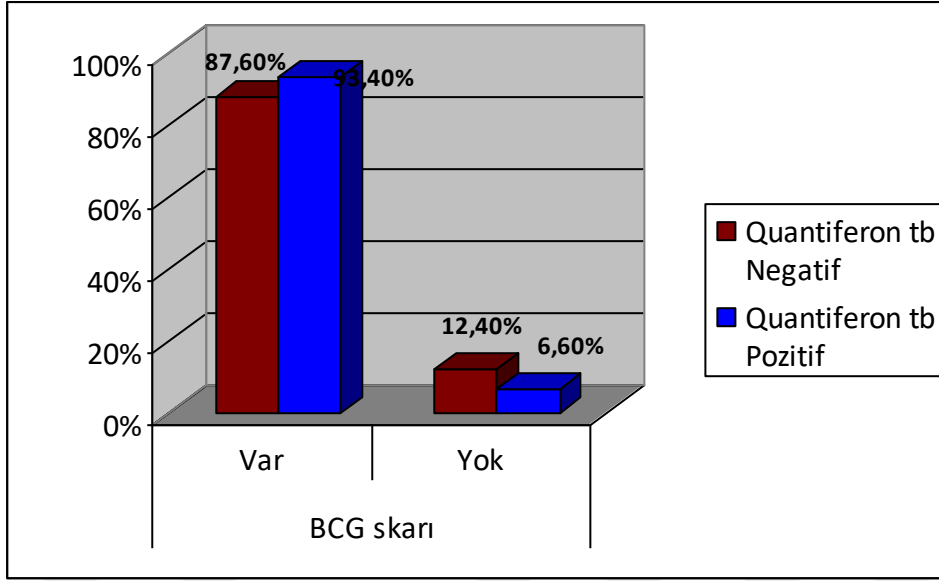
Şekil 18: Tüberküloz vakalarının yaş sınıflamasının QTF-GIT pozitifliği ve TCT pozitifliği ile ilişkisi

Hastaların BCG skarının olma durumu ile Quantiferon TB sonucu arasındaki ilişki incelendiğinde, BCG skarı olan hastalarla quantiferon pozitifliği arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 17, Şekil 19).

Tablo 17: BCG aşısı ile aşı olma durumu ile QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Quantiferon TB		BCG skarı				p>0,05
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
	Negatif	78	%87,6	11	%12,4	
	Pozitif	71	%93,4	5	%6,6	

Ki-kare test %95 güven aralığı



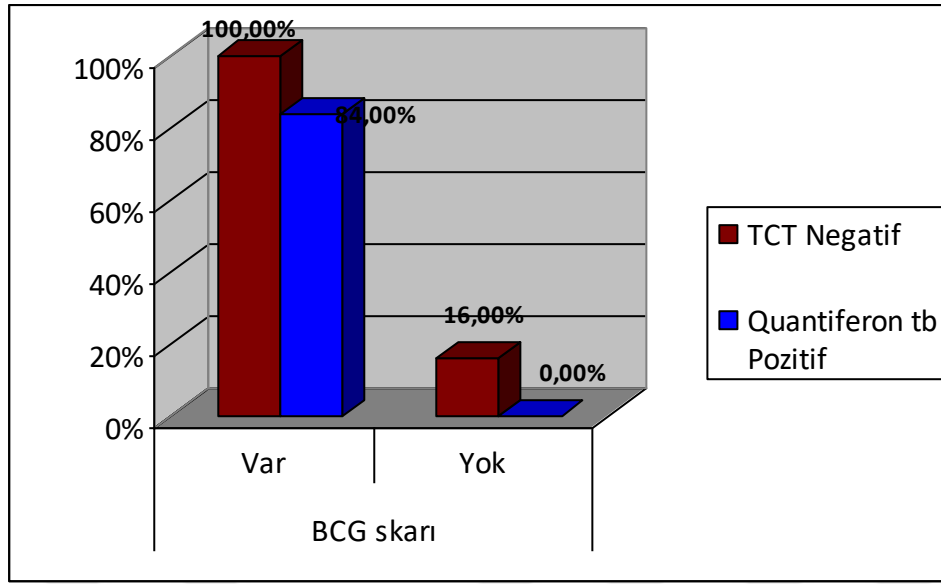
Şekil 19: BCG aşısı ile aşıli olma durumu ile QTF-GIT pozitifliği arasındaki ilişki

Hastaların BCG skarının olma durumu ile TCT pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde, BCG skarı olan hastalarda TCT pozitifliğinin anlamlı olarak yüksek saptandığı görüldü ($p=0,032$) (Tablo 18, Şekil 20).

Tablo 18: BCG aşısı ile aşıli olma durumu ile TCT pozitifliği arasındaki ilişki

TCT		BCG skarı				p=0,003
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
	Negatif	49	%100	0	%0	
	Pozitif	79	%84	15	%16	

Ki-kare test %95 güven aralığı



Şekil 20: BCG aşısı ile aşı olma durumu ile TCT pozitifliği arasındaki ilişki

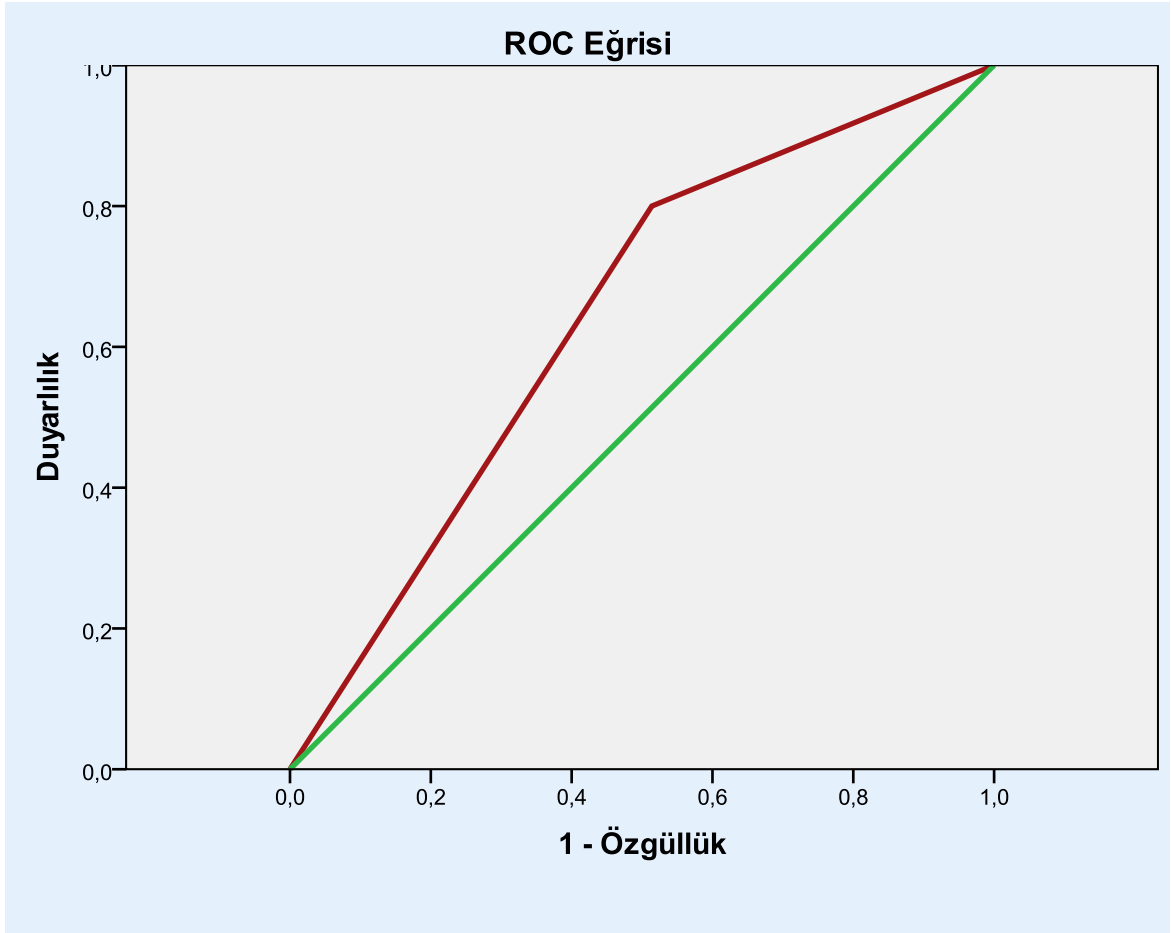
Quantiferon sonucu ile en iyi uyumu TCT (Eğri altı alan 0,643 / $p=0,003$) pozitifliği göstermekteydi. TCT ve Quantiferon pozitiflik duyarlılığı % 80 idi. TCT pozitifliğinin Quantiferon pozitifliğini kestirim değeri (pozitif kestirim) % 60,2 'ydi. TCT ve Quantiferonun özgüllük değeri % 48,6 dı. TCT negatifliğini Quantiferon negatifliğini kestirim kestirim değeri (negatif kestirim) % 71,4'dü (Tablo 19, Şekil 21).

Tablo 19: Tüberküloz vakalarında QTF-GIT ve TCT arasındaki uyumun değerlendirilmesi

		Quantiferon	
		Pozitif	Negatif
PPD	n	56	37
	% Pozitif Kestirim Değeri	60,2%	39,8%
	% Duyarlılık	80,0%	Yalancı Pozitiflik
			51,4%
	n	14	35
	%	28,6%	Negatif Kestirim Değeri
	% Yalancı Negatiflik	20,0%	Özgüllük
			48,6%

	Eğri Altı Alan	Standar Hata	p	%95 güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
PPD Pozitifliği	0,643	0,047	0,003	0,552	0,734

ROC eğrisi



Şekil 21: Tüberküloz vakalarında QTF-GIT ve TCT arasındaki uyumun değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

DSÖ verilerine göre 2010 yılında tüm dünyada 8.8 milyon yeni tüberküloz vakası, 5.7 milyon tekrarlayan tüberküloz vakası tespit edilmiştir. Türkiye Verem Savaş Dispanserliği verilerine göre ise ülkemizde 2009 yılında 15493 yeni vaka tespit edilmiş, tekrarlayan vakalar ile birlikte yıllık toplam vaka sayısı 17402 olmuştur. Halen önlenabilir enfeksiyon hastalıkları içerisinde birinci ölüm nedeni olan tüberküloz hastalığının tanısında özellikle çocukluk çağında güçlük yaşanmaktadır. Aktif tüberküloz hastalığının kesin tanı kriteri kültürde organizmanın üretilmesi olmakla birlikte bu oran infantlarda %50, daha büyük çocuklarda ise %30-40 oranındadır. Bu durum bakteriyolojik olarak konfirme edilemeyen aktif tüberküloz vakalarında yeni tanı yöntemlerinin araştırılması gerekliliğini beraberinde getirmiştir.

Tüberküloz tanısının konulmasında 2000'li yıllardan itibaren yeni gelişmeler kaydedilmiştir. Tüberküloz hastalığının bilinen ilk immünolojik aracı olan TCT, latent tüberküloz tanısının konulmasındaki önemini korumakla birlikte, yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlara yol açma özelliği nedeniyle daha duyarlı ve özgül tanı araçları geliştirme zorunluluğu doğmuştur.

Son yıllarda TCT'ye alternatif olarak ortaya çıkan, in vitro T hücrelerinden salınan interferon gamma 'nın araştırılmasına dayanan testlerin çalışma ilkesi, Tbc antijenleri ile duyarlanmış kişilerin T hücrelerinin, mikobakteriyel antijenlerle karşılaştığında IFN- γ üretmesine dayanmaktadır.

Çalışmamızda kullanılan QuantiFERON-TB Gold In Tube (QTF-GIT) testi (Celletis Ltd, Carnegie Victoria, Australia) tüberküloz basili ile enfekte kişinin kanında, ESAT-6, CFP-10, Tb7.7 antijenleri ile in vitro olarak salgılatılan IFN- γ 'nın ELİSA yöntemi ile saptanması esasına dayanmaktadır. QTF-G testinin tüp versiyonu, örnek toplama aşamasını daha kolay hale getirmiştir.

Çalışmamızda; aktif tüberkülozlu çocuklarda farklı tanı yöntemlerini karşılaştırmak, bakteriyolojik olarak konfirme olmayan aktif tüberküloz vakalarında tanı koymadaki güçlüğü yenmek için alternatif tanı yöntemlerini tartışmak ve aktif tüberküloz tanısı alan hastalarda TCT ile QTF-GIT testinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çok uzun yıllardır TCT'nin latent tüberküloz enfeksiyonundaki en önemli tanı koydurucu yöntem olduğu aynı zamanda testin aktif tüberküloz tanısı konulmasında önem taşıyan bir kriter olduğu belirtilmektedir. Ancak test sonuçlarının, BCG aşısı ile aşılanmış olma durumundan ve NTM bakteriler ile enfekte olma durumundan etkilendiği bilinmektedir (106). BCG'nin yanlış pozitif TCT sonuçlarına yol açtığı bu yüzden IGRA testlerinin daha spesifik olduğu bazı araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (107,108,109).

Lee ve arkadaşları tarafından 2004-2005 yılları arasında aktif tüberküloz hastalığı tanılı 87 hasta ile yapılan bir çalışmada BCG aşısı ile aşılanmış olmanın QTF-GIT ve TCT test sonuçlarını etkilemediği belirtilmiştir (110). Ancak çalışma grubuna alınan hastaların ortalama yaşı 48 ± 14 olup, BCG aşısı sırasındaki antijene maruziyet ile TCT yapılması arasındaki süre oldukça uzundur. BCG aşılması sonrasında gelişen TCT yanıtının aşının yapılmasından on yıl sonra giderek azalmaya başladığı bilinmektedir (28). Çalışmamızda BCG aşısının yapılmış olması QTF-GIT sonucunu etkilememekle birlikte, TCT pozitifliği ile ilişkili saptanmıştır. İki çalışma arasındaki sonuç farklılığının, Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın çocuk hasta grubu ile değil, erişkin hasta grubu ile yapılmış olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda çalışmamızda %90.3 olarak belirtilen aşılama durumu, Lee ve arkadaşlarının çalışmasında %51 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak skarı olan hasta sayısının az olması BCG aşısının TCT sonucuna etki etmemesine yol açmış olabilir.

Kang ve arkadaşları 2004-2005 yılları arasında sağlıklı kontrol grubu, tüberküloz hastalığı ile ev dışı temas eden kişiler, tüberküloz hastalığı ile ev içi temas eden kişiler ve aktif tüberküloz hastalarından oluşan dört gruba, 273 hastadan oluşan bir çalışma yapmıştır (107). Dördüncü grupta aktif tüberküloz hastalığı tanısı ile takipli olan 54 hasta bulunmakta olup, bu grupta BCG aşısının varlığının QTF-GIT sonucunu etkilemediği ancak TCT testinde pozitifliğe yol açtığı belirtilmiştir. Latent ve aktif tüberküloz hastalığının ayrımında QTF-GIT testinin, BCG'ye göre daha değerli olduğu belirtilmiştir.

Dogra ve arkadaşlarının 2004-2005 yılları arasında aktif tüberküloz hastalığı tanısı olan 97 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların %92'sinde BCG skarı saptanmış, QTF-GIT ve TCT pozitifliğinin BCG aşısı ile aşıli olmaktan etkilenmediği belirtilmiştir (111).

Pai ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları bir derlemede, 1369 aktif tüberküloz hastasının dahil edildiği 22 çalışmadan oluşan bir metaanaliz hazırlanmıştır (112). Bu metaanaliz sonucunda BCG aşısı ile aşıli olma durumunun QTF-GIT sonucunu etkilemediği

(aşılı hastalarda QTF-GIT spesifitesi %96, aşısı olmayan hastalarda ise %99 saptanmış) görülmüştür. BCG aşısı ile TCT pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise aşısı olmayan hastalarda TCT spesifitesinin %97 olacak şekilde yüksek olduğu, ancak BCG aşısı olan hastalarda spesifitenin azaldığı ve heterojen bir yanıt gösterdiği belirtilmiştir.

Ferrara ve arkadaşlarının 2003-2004 yılları arasında 318 hasta ile yaptıkları bir çalışmada BCG aşılı hastalarda TCT ve QTF-GIT arasındaki uyumu %41,5, BCG aşısı olmayan hastalarda ise %80,3 bulunmuştur. Bu durum BCG aşılmasının TCT'ye etkisine bağlanmıştır (113).

Mori ve arkadaşlarının 118 bakteriyolojik olarak konfirme tüberküloz vakası ile 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada BCG aşısı ile aşılanmış olmanın QTF-GIT oranını etkilemediği ve QTF-GIT spesifitesinin %98,1 saptandığı belirtilmiştir. Ancak BCG aşısının TCT pozitifliği üzerinde anlamlı etkisinin olduğu, BCG açısından yaygın aşılanma programı olan Japonya'da TCT spesifitesinin bu nedenle %35,4'e dek düştüğü gösterilmiştir (115).

Okada ve arkadaşlarının 2008 yılında 5 yaş altı temas öyküsü olan 195 çocukla yaptıkları bir çalışmada, BCG aşısı ile QTF-GIT ve TCT pozitifliği arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (114).

Çalışmamız daha önce yapılan çalışmaları destekler tarzda olup BCG aşısı ve QTF-GIT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$). Ancak, BCG aşısının TCT pozitifliği ile ilişkili olma durumu incelendiğinde iki parametre arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,032$).

Tüberküloz spesifik antijenlerin kullanıldığı QTF-GIT testi BCG aşısından etkilenmemektedir. BCG aşılı popülasyonlarda QTF-GIT testi TCT'ye alternatif olarak kullanılabilir.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada IGRA test sonuçlarının TCT ile karşılaştırıldığında M. tuberculosis enfeksiyonunun saptanmasında daha hassas sonuçlar verdiği saptanmıştır. M. tuberculosis spesifik antijenlerin bulunmuş olması IGRA testlerinin ortaya çıkmasına ve bu testlerle özellikle BCG aşısı ile aşılanmış olan hastalarda TCT yanıtındaki yanlış pozitifliklere karşı artmış spesifitenin sağlanmasına olanak vermiştir. Özellikle latent enfeksiyonda öne çıkan bu avantaj ile TCT pozitifliğine karşın latent enfeksiyon tanısı almayan hastalarda gereksiz kemoproflaksi oranı azaltılmış, IGRA testleri ile latent tbc tanısı alan hastalarda aktif enfeksiyona ilerleme olasılığı daha yakından

izlenebilmiştir (58,60). Latent tbc’de QTF-GIT ve TCT karşılaştırmasına dayanan çalışmalar son yıllarda aktif tüberküloz hastalığında iki testin karşılaştırılmasına doğru yön değiştirmeye başlamıştır. Çalışmamızda yalnızca aktif tüberküloz hastaları çalışma kapsamına alındığı, karşılaştırmalı sağlıklı ya da latent tbc enfeksiyonu geçiren bir grubun olmaması nedeniyle iki testin birbirine olan üstünlükleri istatistiksel olarak incelenmedi. Ancak iki testin aktif tüberküloz hastalığında birbiri ile uyumu irdelendi.

Çalışmamızda QTF-GIT ve TCT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum saptandı.($p=0,03$). Aktif tüberküloz tanısı alan bu hastalarda duyarlılık (yani TCT pozitif olan olguların QTF-GIT tarafından pozitif olarak saptanma oranı) %80, özgüllük (yani TCT negatif olan olguların QTF-GIT tarafından negatif olarak saptanma oranı) %48.6 idi. Pozitif kestirim değeri %60.2, negatif kestirim değeri ise %71.4 saptandı.

Kampmann ve arkadaşlarının 2006-2008 yılları arasında aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan 91 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada QTF-GIT ve TCT arasındaki uyum değerlendirilmiş ve iki test arasındaki uyum %77 oranında saptanmıştır (115). Aynı çalışmada QTF-GIT testi ile T-Spot.Tb testi de karşılaştırılmış, ancak her iki testin de IGRA testi olmasına karşın aradaki uyum %66,7 bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde QTF-GIT ile TCT arasında anlamlı uyum saptandı.

Detjen ve arkadaşlarının aktif tüberküloz tanısı olan (bakteriyolojik olarak konfirme) ve olmayan 73 çocuk hasta ile 2004-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 28 hasta aktif tüberküloz tanısı almıştır. Aktif tüberküloz tanısı alan 28 hastada QTF-GIT ve TCT testlerinin arasındaki uyum incelenmiş, her iki test arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,002$) (116). Çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiş olup her iki test arasındaki uyum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,03$).

Latent tüberküloz enfeksiyonunda TCT’ye olan üstünlüğü pek çok yayın tarafından kanıtlanan QTF-GIT testinin çocukluk çağı aktif tüberküloz hastalığı tanısındaki avantajları konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Aktif tüberküloz hastalığında, QTF-GIT ile TCT arasındaki uyum hakkındaki çalışmalar dahi az sayıda olup, sağlıklı verilerin elde edilebilmesi için daha çok sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

Son yıllarda çocuk yaş grubunda IGRA testlerini araştıran bazı çalışmalar yapılmakla birlikte, bu çalışmalar sonucunda farklı çalışmalar elde edilmiş ve QTF-GIT testinin yaş ile olan ilişkisi ile ilgili ortak bir kanıya ulaşılamamıştır. Daha sağlıklı sonuçların elde edilebilmesi için özellikle çocuk yaş grubu için daha çok araştırmaya gerek duyulmaktadır.

Çalışmamızda hastalar 0-48 ay, 49-96 ay ve >96 ay olarak üçe ayrıldı.

Detjen ve arkadaşlarının aktif tüberküloz tanısı olan (bakteriyolojik olarak konfirme) ve olmayan 73 çocuk hasta ile 2004-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 28 hasta aktif tüberküloz tanısı almıştır. Bu hastaların ortalama yaşı 28 ay olup hastaların %54'ü 3 yaşın altındaki olgulardan oluştuğu belirtilmiştir. Çalışmada QTF-GIT spesifitesi %100, duyarlılığı ise %93 bulunmuş, 3 yaş altı çocuklarında QTF-GIT testinin yüksek duyarlılık ve spesifite gösterebileceği belirtilmiştir (116). Biz yaptığımız çalışmada, hasta yaşı ile QTF-GIT pozitifliği arasında anlamlı farklılık saptamadık ($p>0,05$). Çalışma sonuçlarımız ve Detjen'in çalışması arasındaki sonuç farklılığı ise, Detjen'in çalışma grubunda aktif tüberküloz tanısı olan 28 hasta olması, bu hastaların ortalama yaşının 3 yaşın altında olması ve QTF-GIT duyarlılığının karşılaştırılabileceği 3 yaş üstü bir grup olmamasına bağlanmıştır.

Debord ve arkadaşlarının 2008-2010 yılları arasında 6 yaş altında olan ve aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan 19 çocuk hastayla yapılan bir çalışmada, 2 yaş altı hastalardaki QTF-GIT pozitifliği ile 2-5 yaş arasındaki hastalarda QTF-GIT pozitifliği karşılaştırılmıştır. 2 yaş altında testin duyarlılığı %60 saptanırken, 2-5 yaş arasında test duyarlılığı %100 bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamakla birlikte ($p>0,05$), 2 yaş altında saptanan düşük QTF-GIT pozitifliğinin sonraki çalışmalar açısından yol gösterici olabileceği düşünülmüştür (117).

Dogra ve arkadaşlarının 2004-2005 yılları arasında aktif tüberküloz hastalığı tanısı olan 97 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada, yaştaki artma ile birlikte QTF-GIT pozitifliği oranının da anlamlı olarak arttığı ve 8 yaş üstü çocuklarda QTF-GIT pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğu belirtilmiştir (111).

Mandalakas ve arkadaşlarının 1998-2010 yılları arasında yapılan çalışmalardan yararlanarak yaptıkları bir metaanalizde, aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan çocuk hastalarda yaş ile QTF-GIT ilişkisi değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte 5 yaş altı çocuklarda QTF-GIT duyarlılığının azalma eğiliminde olduğu belirtilmiştir. 5 yaş altında saptanan düşük QTF-GIT pozitifliğinin sonraki çalışmalar açısından yol gösterici olabileceği düşünülmüştür (118).

Erken çocukluk çağındaki azalmış mitojen yanıtının QTF-GIT testi üzerinde olan etkisi ile ilgili çalışmalara devam edilmektedir. Hem bizim çalışmamızda, hem de referans olarak gösterilen diğer çalışmalarda doğumsal ya da kazanılmış immün yetmezlik tanısı ile takip edilmekte olan hastalar çalışma gruplarına alınmamıştır. Bu nedenle immün yetmezliğin

belirtilen çalışmalarda azalmış mitojen yanıtına etkisi yoktur. Azalmış sitokin yanıtının nedeni küçük yaşta immün sistemin görece immatür olması olabilir (117). Ancak yapılan çalışmalarda yenidoğan dönemimde hatta fetal dönemde dahi, düşük olmakla birlikte IFN-gamma yanıtı oluşturulabildiği gösterilmiştir (119).

Çalışmamızda yaş ile QTF-GIT ve TCT pozitifliği arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışmamızın sonucu genel olarak literatürü desteklemekle birlikte, çocukluk çağında gelecekte daha çok çalışmanın yapılması, sağlıklı sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

Literatürde, tüberkülozun klinik formunun pulmoner ya da ekstrapulmoner oluşuna göre QTF-GIT sonucunun etkilenebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar erişkin dönem tüberküloz hastaları ile yapılmış olup çocukluk çağı tüberküloz ile ilgili ortak bir kanı yoktur.

Debord ve arkadaşlarının 2008-2010 yılları arasında aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan 19 çocuk hastayla yaptığı bir çalışmada, 6 pulmoner, 8 ekstrapulmoner ve 5 pulmoner ve ekstrapulmoner tüberküloz vakası irdelenmiştir. Hastaların QTF-GIT sonuçları arasında tüberküloz klinik formuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (117).

Dogra ve arkadaşlarının 2004-2005 yılları arasında aktif tüberküloz hastalığı tanısı olan 97 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada 8 hasta bakteriyolojik olarak konfirme tüberküloz bulunmuş ve bu hastalarda klinik formun QTF-GIT ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Bakteriyolojik olarak konfirme 8 hastanın 4'ü pulmoner, 4'ü ekstrapulmoner olup, ekstrapulmoner tüberküloz olgularının 3'ünde QTF-GIT negatif saptanmıştır. Değerlendirmeye alınan hasta örneklem sayısının çok az olması istatistiksel olarak anlamlı farka yol açmamış, ancak sonucun sonraki çalışmalar açısından yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (111).

Dewan ve arkadaşlarının 2005 yılında aktif tüberküloz tanısı alan 45 hasta ile yaptığı bir çalışmada, hastaların 7'sinin (%15) ekstrapulmoner tüberküloz vakası olduğu , bu yedi vakanın da 6'sında (%86) QTF-GIT sonucunun negatif saptandığı belirtilmiştir (120). Çalışmaya alınan grubun yaş ortalamasının çok yüksek oluşu, ekstrapulmoner tüberküloz tanısı alan hastaların hangi yaş grubunda yer aldığının belirtilmemesi ve varılan sonuçlarla ilgili istatistiksel anlamlı fark olup olmadığının belirtilmemesi nedeniyle Dewan ve arkadaşlarının sonucunun tartışılması gerektiğini düşündük.

Hussain ve arkadaşlarının 2002 yılında aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan 17 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, pulmoner tüberküloz olgularında CFP'ye karşı, özellikle 5.günden itibaren artan bir IFN-gamma, IL-5 ve IL-10 yanıtı saptanmıştır. Ancak 6 ekstrapulmoner tüberküloz olgusunda CFP'nin IFN-gamma ve IL-10 üzerindeki etkisi gözlenmemiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,015$) (121).

Çalışmamızda tüberküloz klinik formu ile QTF-GIT pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Pulmoner ve ekstrapulmoner tüberküloz olguları kendi aralarında da kategorize edilerek QTF-GIT ile karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamız literatürü destekler nitelikte olup, sağlıklı verilere ulaşılabilmesi için çocukluk çağı tüberkülozu vakalarını kapsayan daha çok çalışma yapılmalıdır.

Bakteriyolojik olarak konfirme aktif tüberküloz tanısı alınan klinik örneklerde (açlık mide suyu, balgam, vücut sıvıları,vb.) *M. tuberculosis*'in üretilmesi, açlık mide suyu dışındaki diğer örneklerde aside dirençli basilin gösterilmesi ve/veya alınan doku biyopsilerinde kazeifikasyon nekrozunun görülmesi ile konur. Ancak örneklerin alım aşamasından, organizmanın üretilme aşamasına dek pek çok alanda çocukluk çağı tüberküloz vakalarında güçlük yaşanır. Ekstrapulmoner tüberküloz olgularında ya da intratorasik lenf nodlarında büyüme ile prezente olan pulmoner tüberküloz vakalarında tanı koymak güç olacak, invaziv girişimleri gerektirebilecektir. Alınan klinik örneklerin %20'sinden azında aside dirençli basil gösterilebilmektedir. İnfantlarda %50 olan kültürde organizmanın üretilme oranı daha büyük çocuklarda %30-40 oranında saptanmaktadır. Çocukluk çağı aktif tüberküloz vakalarının sıklıkla bakteriyolojik olarak konfirme edilememesi tanının yetersiz ve gecikmiş konulmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle tüm dünyada tanının konulabilmesini kolaylaştırmak amacıyla değişik skorlama sistemleri oluşturulmuş ve IGRA testlerinin aktif tüberküloz tanısının konulmasındaki yeri daha çok konuşulmaya başlanmıştır (5,6,7,35,45,47,47).

Molicotti ve arkadaşlarının 2007 yılında aktif tüberküloz hastalığı tanısı olan 29 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada 21 hastada (%72) QTF-GIT pozitifliği saptanmıştır. Hastaların tümünden bakteriyolojik çalışmalar açısından açlık mide suyu alınmış, hiçbir hastada açlık mide suyunda aside dirençli basil gösterilememiştir. Hastaların altısında (%20) MGIT 960 kültüründe organizma üretilebilmiştir. İstatistiksel çalışma yapılmamış olmakla birlikte, bakteriyolojik olarak konfirme olmayan aktif tüberküloz tanılı hastalarda QTF-GIT pozitifliğinin anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Özellikle organizmanın üretilmediği aktif

tüberküloz olgularında QTF-GIT pozitifliğinin önemli bir yeri olabileceği, bu konuda yapılan çalışmaların artırılması gerektiği belirtilmiştir (122).

Dogra ve arkadaşlarının 2004-2005 yılları arasında aktif tüberküloz hastalığı tanısı olan 97 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada 8 hasta (%8) bakteriyolojik olarak konfirme tüberküloz bulunmuş, tüm hastaların 11'inde (%11), konfirme tüberküloz olgularının ise 5'inde (%62) QTF-GIT testi pozitif saptanmıştır (111). Dogra ve arkadaşlarının çalışmasının aksine bizim yaptığımız çalışmada, konfirme olmayan aktif tüberküloz tanısı alan hastalarda QTF-GIT pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,012$).

Debord ve arkadaşlarının 2008-2010 yılları arasında aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan 19 çocuk hastayla yaptığı bir çalışmada bakteriyolojik olarak konfirme olmayan 9 aktif tüberküloz hastasının 9'unda da (%100) QTF-GIT pozitifliği saptanmıştır. Bakteriyolojik olarak konfirme 10 tüberküloz vakasının 6'sında (%60) QTF-GIT pozitifliği mevcuttur (117). İstatistiksel çalışma yapılmamış olmakla birlikte, bakteriyolojik olarak konfirme olmayan aktif tüberküloz tanıli hastalarda QTF-GIT pozitifliğinin anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Biz de Debord ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarını, özellikle organizmanın üretilmediği aktif tüberküloz olgularında QTF-GIT pozitifliğinin önemli bir yeri olabileceği ve bu konuda yapılan çalışmaların artırılması gerektiği yönünde yorumladık.

Bizim çalışmamızda tüberküloz hastalığının bakteriyolojik olarak konfirme olma durumu ile QTF-GIT testi pozitifliği arasındaki ilişki incelendi ve konfirme olmayan tüberküloz vakalarında QTF-GIT pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p=0,012$).

Özellikle DSÖ'e göre tüberküloz hastalığı açısından endemik sayılan ülkelerde aktif tüberküloz tanısının yalnızca bakteriyolojik olarak konulmasının zor olacağı ortadadır. Tüberküloz hastalığı tanısının konulmasına yönelik IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin duyarlılık ve özgüllüğü açısından yapılan çalışmalar farklılık göstermektedir. Testlerin, latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında tüberkülin cilt testine göre daha yüksek özgüllük, *M. tuberculosis* teması ile daha iyi ilişki, önceki BCG aşısı ve NTM ile göreceli daha düşük çapraz reaksiyon gösterme gibi avantajları mevcuttur. Ancak bu testlerin aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan çocuklardaki etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. 'Küresel bir sağlık acili' olarak tanımlanan tüberküloz hastalığının çocukluk çağındaki tanısı, yalnızca gelişmekte olan ülkelerde değil, sanayileşmiş ülkelerde de çeşitli güçlükler içermektedir. Hastalığın bakteriyolojik olarak konfirme edilemediği durumlarda QTF-GIT

testi yararlanılabilecek testler arasındadır. Ancak sağlıklı verilere ulaşılabilmesi için gelecekte daha çok sayıda çocuk çalışmaları yapılmalıdır.



6. ÖZET

AKTİF TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI TANISI ALAN ÇOCUKLARDA QUANTİFERON-TB GOLD IN TUBE TESTİNİN TANIDAKİ YERİ

Amaç:

Çalışmamızda aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan çocuklarda farklı tanı yöntemlerini karşılaştırmak ve Quantiferon-Tb Gold In Tube testinin tanıdaki yerini tartışmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamız, 1 Ocak 2005 ile 25 Kasım 2011 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süreyyapaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan 1 ay-16 yaş arası 165 çocuk hasta ile yapıldı. Çalışmaya Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş olan nümerik tüberküloz skorlama sistemlerinden Kibel skorlama sistemine göre 6 veya daha fazla puan alan hastalar dahil edildi. Çalışmamıza, sistemik enfeksiyon geçirmekte olan, yakın zamanda canlı virüs aşısı ile aşılanmış olan, metabolik bozukluk veya lenfosit organ hastalıkları nedeni ile takipli olan, kortikosteroid, immunsupresif, antibiyotik ya da immumodülatör dahil ilaç kullanım öyküsü olan , cerrahi ya da yanık gibi stres faktörlere maruz kalan hastalar dahil edilmedi. Aynı zamanda yenidoğan dönemi yaş grubu ile antitüberküloz tedavi başlangıcının üzerinden 1 ay ve daha fazla zaman geçmiş olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, aktif tüberkülozlu erişkinle temas öyküsü, tüberkülin cilt testi sonuçları, görüntüleme teknikleri ile saptanan radyolojik bulguları, yakınmaları ve süreleri, Quantiferon testi sonuçları, BCG skar varlığı ve mikobakteriyolojik tanı yöntemleriyle basilin saptanma durumu retrospektif olarak hasta dosyalarından toplandı. Elde edilen bulgular SPSS istatistik programının 19.0 versiyonuna yüklenerek istatistiki analizleri yapıldı. P değerinin <0,05 bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Çalışmamız 1 ay -16 yaş arası 165 çocuk hasta ile yapıldı. Hastaların %46.7'si kız (n=77), %53.3'ü erkekti (n=88). Hastaların ortalama yaş aralığı 116.4±57.1 aydı. Çalışmaya alınan tüm hastaların Kibel skoru 6 puanın üzerindeydi. Quantiferon-Tb Gold In Tube testi

hastaların %53.9'unda (n=89) pozitif saptanırken, %46.1'inde (n=76) negatif bulundu. Tüberküloz klinik formuna ve hasta yaşına göre hastaların Quantiferon pozitif ya da negatif olma oranları anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$). Hastaların BCG aşısı ile aşıli olma durumu ile Quantiferon pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), aşının tüberkülin cilt testi pozitifliği ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Bakteriyolojik olarak konfirme olmamasına karşın aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan vakalarda Quantiferon pozitifliği anlamlı olarak yüksekti ($p>0,05$). Quantiferon sonucu ile en iyi uyumu tüberkülin cilt testi pozitifliği gösterdi.

Sonuç:

Özellikle Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tüberküloz hastalığı açısından endemik sayılan ülkelerde aktif tüberküloz tanısının yalnızca bakteriyolojik olarak konulmasının zor olacağı ortadadır. *M. tuberculosis* antijenlerine karşı gelişen IFN- γ araştırmasına dayanan Quantiferon testinin aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan çocuklardaki etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Hastalığın bakteriyolojik olarak konfirme edilemediği durumlarda QTF-GIT testi yararlanılabilecek testler arasındadır. Ancak sağlıklı verilere ulaşılabilmesi için gelecekte daha çok sayıda çocuk çalışmaları yapılmalıdır.

7. ABSTRACT

THE ROLE OF QUANTIFERON-TB GOLD IN TUBE TEST IN THE DIAGNOSE OF ACTIVE TUBERCULOSIS IN CHILDHOOD PERIOD

Aim:

The aim of our study is to compare different diagnostic methods and discuss the quantiferon-tb gold in tube test in the diagnosis of active tuberculosis disease in childhood period.

Materials and Methods:

Our study was performed between 1st January 2005 to 25th November 2011 in Şişli Etfal Training and Research Hospital, Süreyyapaşa Training and Research Hospital and Bezmialem Foundation University Hospital with 165 children whose ages were between 1 month-16 years and who were diagnosed as active tuberculosis disease. Patients with six or more points of Kibel score which was a numerical tuberculosis scoring system determined by World Health Organization were included. Patients which are undergoing a systemic infection, which are recently vaccinated with living virus vaccine, which are followed with metabolic disorders or lymphocyte organ diseases, which have a history of a drug usage such as corticosteroids, immunosuppressives, antibiotics or immunomodulators and which are exposed to stress factors such as surgery or burn were excluded. In addition to these conditions, patients at neonatal age group and patients that had been treated with antituberculosis treatment over one month period were excluded. Patient's age, gender, history of contact with an adult who was diagnosed as active tuberculosis, tuberculin skin test results, radiological findings detected by imaging techniques, symptoms and their durations, Quantiferon test results, the presence of BCG scar and detection of bacillus with microbiological diagnostic methods were collected retrospectively from patient's files. The obtained data was analyzed statistically by installing version 19.0 of SPSS statistical program. P value of <0.05 was considered as statistically significant.

Results:

Our study was performed with 165 children whose ages were between 1 month and 16 years old. 46.7% of patients were female (n=77) and 53.3% were male (n=88). Mean age of patient's was 116.4 ± 57.1 months. All patients who were included in study had a kibel score over 6 points. Quantiferon-tb gold in tube test was determined as positive in 53.9% patients (n=89), and negative in 46.1% patients (n=76). The result of Quantiferon test did not differ according to clinical form of tuberculosis and patient's age ($p < 0,05$). There was no significant difference in quantiferon positivity in patients who were vaccinated with BCG vaccine ($p > 0,05$), whereas statistically significant relation was detected between vaccine and tuberculin skin test positivity ($p < 0,05$). Although not confirmed bacteriologically, cases that were diagnosed as active tuberculosis disease had significantly higher quantiferon positivity ($p > 0,05$). Quantiferon result showed best concordance with tuberculin skin test positivity.

Conclusion:

In countries which were considered endemic for tuberculosis disease according to World Health Organization, active tuberculosis is difficultly diagnosed with bacteriological methods. There were limited number of studies about efficacy of quantiferon test which is based on research of IFN- γ against *M. Tuberculosis* antigens, in children who were diagnosed as active tuberculosis disease. QTF-GIT test is one of the methods which can be utilised when the disease could not be confirmed bacteriologically. However, in order to reach reliable data, many studies in children should be done in future.

8. KAYNAKLAR

- 1-Report WHO 2011, Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing. Geneva, Switzerland:2011
- 2-Türkiye Ulusal Verem Savaş Dernekleri Federasyonu, Türkiye’de Verem Savaşı 2011 Raporu
- 3-Beyers N, Gie Rp, Int J Tuberc Lung Disese 1997;1:38:43
- 4-Van Rie A, Beyers N, Arcch Disease Child 1999;80:433-437
- 5-Dufour G, Mycobacteriology. Semin. Pediatr Infect Dis.1993, 4:205-213
- 6-Pomputius W, Rost J, Dennehy P.H, et all. Standardization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J. 16:222-226
- 7-Somu N, Swaminathan S, Paramasivan C, et all.Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. Tuberc. Lung Dis. 1995;76:295-299
- 8-Barnes PF. Diagnosing Latent Tuberculosis Infection: Turning Glitter to Glod. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:5-6
- 9-Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Health-Care Settings, 2005
- 10-Nikiforuk A. Mahşerin Dort Atlısı. İletişim Yayıncılık A.Ş. İstanbul, 2000; Sayfa: 49-66
- 11-Daniel TM. Captain of Death. The Story of Tuberculosis. University of Rochester Press.Rochester, New York, 1997
- 12-Dormandy T. A history of Tuberculosis. The Hambledon Press. London and Rio Grande,1999. Page 1-50.
- 13- Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. Kocabaş A; ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana: Çukurova Üniversitesi basımevi; 1991; 401-38
- 14- Haggard A. The Doctor In History. Dorset Press, New York, 1989: 332-5
- 15- Barış İ. Osmanlıda Tüberküloz, Toraks Dergisi 2002; 3: 335
- 16- Gökçe Tİ. Health News 1999; 1: 23

- 17- S.S.Y.B. Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Türkiye’de verem hastalığının seyri üzerinde bir araştırma. 1984; s.5
- 18- Krugman’ın Çocuklarda Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı 2006;731-733
- 19- Nelson Textbook of Pediatrics 19. edition
- 20- Bavadekan AV, Osteoarticular tuberculosis in children, Prog Pediatr Surg 1982; 15:131-151; Haygood T., Williamson S., Radiographic findings of extremity tuberculosis in childhood: back to the future? Radiographics 1194;14:561-570
- 21- Blussvan Oud-Alblas HJ, van Vliet ME, Kimpen JL, et all, Human immunodeficiency virus infection in children hospitalized with tuberculosis, Ann Trop Pediatr 2002;22:115-123
- 22- Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, Schaaf HS, et all, A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics 2006;118:e1350-9doi:10.1542/peds.2006-0519 pmid:170795536
- 23- Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, et all, A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:1038-45 pmid:12546110
- 24- Hatherill M, Hanslo M, Hawkrigde T, et all, Structured approaches for the screening and diagnosis of childhood tuberculosis in a high prevalence region of South Africa, Bulletin of the World Health Organisation 2010;88:312-320. doi:10.2471/BLT.09.062893
- 25- Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı. Verem Savaş Daire Başkanlığı. Ankara,2003
- 26- American Academy of Pediatrics.Red Book:2009 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 28, Elk Grove Village, IL 2009, American Academy of Pediatrics,p 678-698
- 27- Fietta A, Meloni F, Cascina A, et all, Comparison of a whole blood interferon gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk Mycobacterium tuberculosis infection. Am J Infect Control 2003;31:347-53
- 28- Ravn P, Munk ME. Andersen AB. et all. Prospective evaluation of a whole blood test using mycobacterium tuberculosis specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. Clin Diagn Lab Immunol 2005;12:491-96
- 29- Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr, The tuberculin skin test, Clin Infect Dis 1993;17:968-75
- 30- Andersen P, Munk ME, Pollock JM., Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000;356:1099-104
- 31- Taşbakan M, Sayiner A, Tüberküloz Hastalığı ve Enfeksiyonunda interferon gamma testlerinin yeri, Turkish Journal of Infection 2008;22 (3):179-184

- 32- Soysal A, Bakır M, Tüberküloz enfeksiyonunda tanı-tüberkülin cilt testi, Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 2007;1:27-32
- 33- Andersen P, Munk ME, Pollock JM., Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000;356:1099-104
- 34- Jasmer RM, Nahid P., Hopewell PC., Clinical Practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002;347:1860-6.
- 35- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1367-95
- 36-Nontuberculosis mycobacteria.1995-1996 EPINEWS 1997;Week 50, <http://www.ssi.dk/dk/epinyt/1997/uge50.html>
- 37- Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, et all. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium Bovis BCG and virulent M. bovis. J Bacteriol 1996; 178:1274-1282.
- 38-Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et all. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigenic-specific T cells. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:824-828
- 39-Chapman AL, Munkanta, Wilkinson KA, et all. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis specific T cells. Aids 2002, 16:2285-2293
- 40- Wilcke JT, Jensen BN, Ravn P, et all, Clinical evaluation of MPT-64 and MPT-59, two proteins secreted from Mycobacterium tuberculosis, for skin test reagents. Tuber Lung Dis 1996;77:250-56
- 41- Soysal A, Bakır M, Tüberküloz enfeksiyonunda yeni tanı yöntemleri. Çocuk Enf. Derg 2007;1:151-7
- 42- Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et all. Guidelines for using QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep.2005 Dec 16;54 (RR-15):49-55
- 43- Emine Kocabaş. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007; 55 (1):108-117 Tüberküloz tanısında yeni bir yöntem: İnterferon-gamma araştırılmasına dayanan testler
- 44- Pai M, Riley LW, Colford JM., Interferon gamma assays in the immundiagnosis of tuberculosis: A systematic review. Lancet Infect Dis 2004;4:761-76
- 45- Marinez-Vazquez J.M, Ocana I, Ribera I. et all, Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculosis peritonitis; Gut 1986;27:1049-1053

- 46- Pettersson T, Ojala K, Weber T.H, Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med. Scand.*1986;215:299-304
- 47- Light R.W.Pleural Disease,1983. Lea&Febiger, Philadelphia,PA
- 48- Hobby G, Holman A.P, Iseman D. et all. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob.Agents Chemother.*1973;4:94-104.
- 49-Yeager H.J, Lacy J, Smith L, et all. Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Respir Dis*, 1967;95:998-1004.
- 50-Cohen R, Muzaffar S, Schwartz D,et all.Diagnosis of pulmonary tuberculosis using PCR assays on sputum collected within 24 hours of hospital admission. *Am J Respir Crit Care Med*,1998;157:156-161.
- 51-Centers for Disease Control and Prevention.1996. Nucleic acid amplification tests for tuberculosis.MMWR 45:950-952
- 52-American Thoracic Society. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? *Am J Respir Crit Care Med*,1997, 155:1804-1814.
- 53-Delacourt C, Poveda JD, Churean Q, et all. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995;126:703-709.
- 54-Vardar F, Çocukluk çağında tüberküloz tedavisi, *J Pediatr Inf* 2011;5:59-63
- 55-Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et all. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America:Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*.2003; 15:603-62
- 56-Smith M.H.D.The role of adrenal steroids in the treatment of tuberculosis. *Pediatrics* 1996;22:774-6
- 57-Mandalakas AM, Starke JR, Current Concepts in Childhood Tuberculosis. *Semin Pediatric Infect Dis* 2005;16:93-104
- 58-Starke JR. Childhood Tuberculosis:treatment strategies and recent advances. *Pediatr Respir Rev* 2001;2:103-12
- 59-Weyer K, Kleebrg HH, Primary and acquired drug resistance in adult black patients with tuberculosis in South Africa:results of a continous national drug resistance surveillance programme involvement; *Tuber Lung Dis*.1992;73:106-12
- 60-Marais BJ, Gie RP, Simon Schaaf H.et all., Childhood pulmonary tuberculosis:Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1078-1090
- 61-Bock NN, Metzger BS, Tapia JR.et all. A tuberculin screening and isoniazid preventive therapy program in an innercity population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:295-300

62-American Thoracic Society: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.

63-Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392-402

64-Enarson DA, Use of tuberculin skin test in children. *Pediatr Respir Rev* 2004;5SA:S135-S137

65-Charnace G, Delacourt C, Diagnostic techniques in pediatric tuberculosis, *Paediatr Respir Rev* 2001;2:120-5

66-Smith KC, Tuberculosis in children. *Current Problems in Pediatrics* 2001;31:5-3

67-Iseman MD. *Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu*. Çeviren. Ş. Özkara. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002;390

68-Hsu KHK. Thirty years after isoniazid: its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA* 1994;271:1283-5.

69-Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, Third Edition. World Health Organization-Geneva, 2003. WHO/CDS/TB/2003.313

70-Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: Anti-tuberculosis treatment in children. World Health Organization, Geneva, Switzerland. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;108:1205-11

71-Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 847-50.

72-Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001363

73-International Union against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-64.

74-Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: Experience with 157 adolescents. *Am J Crit Care Med* 1997; 155: 1735-8.

75-American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit. Care Med* 2003; 167: 603-62

- 76-Graham SM, Daley HM, Banerjee A, et al. Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider. *Arch Dis Child* 1998; 79: 274-8.
- 77-Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 12-5.
- 78-Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 624-32
- 79-Kabra SK, Rakesh Lodha, Seth V. Category based treatment of tuberculosis in children. *Indian Pediatr* 2004; 41: 927-37.
- 80- Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Paediatr Respir Rev* 2001; 2: 113-9.
- 81- Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics* 998;102:E49.
- 82- Doganay M, Calangu S, Turgut H, et al. Treatment of tuberculous meningitis in Turkey. *Scand J Infect Dis* 1995;27:135-8.
- 83- WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Geneva: World health Organization, 2000. WHO/CDS/TB/2000/278.
- 84- WHO/IUATLD. Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Antituberculosis drug resistance in the world: third global report/ the WHO/IUATLD Glo Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1999-2002. WHO/HTM/TB/2004.343.
- 85- Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features and outcome. *Arch Dis Child* 2003;88:1106-11.
- 86- Moulding TS. Should Isoniazid be used in retreatment of tuberculosis despite acquired isoniazid resistance? *Am Rev Respir Dis* 1981;123: 262-4.
- 87- Swanson DS, Jeffrey R, Starke JR. Drug-resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 553-77.
- 88- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784-91
- 89- Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, Sands L et al. Brief report: Congenital tuberculosis. *New Engl J Med* 1994; 330: 1051-4.
- 90- Vallejo JG, Starke JR. Tuberculosis and pregnancy. *Clin Chest Med*. 1992; 13: 693-707.

- 91- Foo AL, tan KK, Chay OM. Congenital tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1993; 74: 59-61.
- 92- Denby M, Banks J, Coody D, et al. Infant born to a mother with a positive tuberculin skin test-practise guiedlines. *J Pediatr Health Care* 1996; 10: 31-4.
- 93- Snider DE, Powel KE. Shold women taking antituberculosis dugs breastfeed? *Arch Int Med.* 1984; 144: 589-90.
- 94- ACIP: Use of BCG Vaccines in the Control of Tuberculosis: A Joint Statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1988; 37 (43): 663-4, 669-75
- 95- Fine PE. Bacille Calmette-Guerin vaccines: a rough guide. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 11-4.
- 96- Bilgic H. Tuberkulozda yeni aşı ve ilac geliştirme çalışmaları. In: Kocabaş A; ed. *Tüberküloz kliniği ve kontrolü*. Adana: Çukurova Üniversitesi basımevi; 1991; 377-90.
- 97- International Union Agains Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontuniation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with low prevalence of tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 179-81.
- 98- Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. In: Kocabaş A; ed. *Tüberküloz kliniği ve kontrolü*. Adana: Çukurova Üniversitesi basımevi; 1991; 401-38
- 99- Al-Kassimi FA, Al-Hajjaj MS, Al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 1575-8.
- 100- Bothamley GH, Grange JM. The Koch phenomenon and delayed hyper-sensitivity 1891-1991. *Tubercle* 1991; 72: 7-11.
- 101- Quantiferon-tb gold (in tube) package insert for diagnostic use (Cellestis), 2005.
- 102- Lee J.Y., Choi H.J., Park I.N., Comparison of two commercial interferon- γ assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006;28:24-30.
- 103- Kang Y.A., Lee H.W., Yoon H., Discrepancy Between the Tuberculin Skin Test and the Whole- Blood Interferon-gamma Assay for the Daignosis of Latent Tuberculosis Infection in an Intermediate Tuberculosis-Burden Country, *JAMA*, June 8,2005-Vol 293. No:22.
- 104- Dogra S., Narang P., Deepak K., Comparison of a whole blood interferon- γ assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India, *Journal of Infection*, 2007, 54,267-276.
- 105- Pai M., Zwerling A., Menzies D., Systematic Review:T Cell- based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update, *Ann Intern Med.* 2008;149:177-184.

- 106- Farhat M, Greenaway C.,Pai M., False-positive tuberculin skin tests:what is absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.*2006;10:1192-1204.
- 107- Kang Y.A., Lee H.W., Yoon H., Discrepancy Between the Tuberculin Skin Test and the Whole- Blood Interferon γ Assay for the Daignosis of Latent Tuberculosis Infection in an Intermediate Tuberculosis-Burden Country, *JAMA*, June 8,2005-Vol 293. No:22.
- 108- Mori T., Sakatani M., Yamagishi F., Spesific Detection of Tuberculosis Infection, An Interferon-gamma based Assay Using New Antigens, *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, Vol 170. pp 59-64
- 109- Brock I. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2004;170:65-69
- 110- Lee J.Y., Choi H.J., Park I.N., Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:24-30.
- 111- Dogra S., Narang P., Deepak K., Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India, *Journal of Infection*, 2007, 54,267-276.
- 112- Pai M., Zwerling A., Menzies D., Systematic Review:T Cell- based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update, *Ann Intern Med.* 2008;149:177-184
- 113- Ferrara G., Losi M., Meacci M. Routine Hospital Use of a New Commercial Whole Blood Interferon-gamma Assay for the Diagnosis of Tuberculosis Infection, *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, Vol 172. pp 631-635
- 114- Okada K., Mao T., Mori T., Performance of an Interferon-gamma Assay For Diagnosing Latent Tuberculosis Infection In Children, *Epidemiol Infect* 2008 September, 136 (9), 1179-1187
- 115- Kampmann et all, Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur Respir J.* 2009 Jun;33(6):1374-82
- 116- Detjen A., Keil T., Hauer B., Interferon-gamma Release Assays Improve the Diagnosis of Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Disease in Children in a Country with a Low Incidence of Tuberculosis, *Clinical Infectious Diseases*, 2007;45:322-8.
- 117- Debord C., Lauzeanne A., Gourgouillon N., Interferon-gamma Release Assay Performance for Diagnosing Tuberculosis Disease in 0- to 5- Years Old Children, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, Volume, Number11
- 118- Mandalakas A., Detjen A., Hesseling A., Interferon-gamma Release Assays and Childhood Tuberculosis: systematic review and meta-analysis, *Int J Tuberc Lung Dis*,2011, 15 (8):1018-1032
- 119- Tu W., Chen S., Sharp M., Persistent and selective deficiency of CD4+ T cell immunity to cytomegalovirus in immunocompetent young children. *J Immunol.*, 2004;172:3260-3267.

120- Dewan P., Grinsdale J., Kawamura M., Low Sensitivity of a Whole Blood Interferon-gamma Release Assay for Detection of Active Tuberculosis, *Clinical Infectious Diseases*, 2007;44:69-73

121- Hussain R., Kaleem A., Shaid F., Cytokine Profiles Using Whole Blood Assays Can Discriminate Between Tuberculosis Patients and Healthy Endemic Controls in a BCG-vaccinated Population, *J Immunol Methods* 2002;264:95-108

122- Mollicotti P., Bua A., Mela G., Performance of QuantiFERON-TB Testing in a Tuberculosis Outbreak at a Primary School, *J Pediatr* 2008;152:585-6



9. EKLER

EK-1: ÇALIŞMA ANKET FORMU

A: GENEL BİLGİLER

A1-Adı soyadı:

A2- Telefon:

A3- Memleket:

()1-Marmara

()2-Karadeniz

()3-Ege

()4-İç Anadolu

()5-Akdeniz

()6-Doğu Anadolu

()7-Güneydoğu Anadolu

A4- Tbc tanısı aldığı tarih:

A5- Tbc klinik formu: ()1. Pulmoner tbc (A6'ya geç)
()2. Ekstrapulmoner tbc(A7'ye geç)
()3. Pulmoner+ekstrapulmoner tbc

A6- Pulmoner tbc: ()1. Primer tbc
() 2. Sekonder kaviter tbc
() 3. Progressif primer tbc
() 4. Miliyer tbc
() 5. Tbc plörezi

A7- Ekstrapulmoner tbc: ()1. MSS tbc
() 2. Sekonder kaviter tbc
() 3. Progressif primer tbc
() 4. İskelet sistemi tbc
() 5. Üriner sistem tbc
() 6. Lenfadenit
() 7. Batın

A8- Beraberinde kronik hastalık: ()1. Var ()2.Yok

A9- Tbc ile temas: ()1. Yok ()2. Ev içi temas ()3. Ev dışı temas

A10-Ailede tbc öyküsü: ()1. Yok ()2. Var(.....)

A11- Bcg skarı: ()1. Var ()2. Yok

B:FİZİK MUAYENE

B1- Yaş (ay) :

Doğum tarihi:

B2- Cinsiyet: ()1.Kız

()2. Erkek

B3-Yaşa göre ağırlık kaybı: ()1. <60%

()2. 60-80%

()3.>80%

B4-Patolojik fizik muayene bulgusu: ()1. Yok

()2. Var (.....)

B5-Yakınma süresi: () 1.<2 hafta

() 2. >2 hafta

B6-Yakınma: ()1. Öksürük

()2. Kilo kaybı

()3.Dispne

()4. Wheeze

()5. Hemoptizi

() 6. Ateş

() 7. Ateş+öksürük

() 8. Öksürük+kilo kaybı

() 9. Öksürük+halsizlik

() 10. Ateş+halsizlik

() 11. Ateş+kilo kaybı

() 12. Karın ağrısı

() 13. Gece terlemesi

() 14. Göğüs ağrısı

B7-Kullandığı antibiyotik tedavi: ()1. Yok

()2. Var

B8- Lenfadenopati: ()1. Yok

()2. Var

C-LABORATUAR:

C1-PA AC: ()1.Yok

()2. Normal

()3. Anormal(.....)

C2-BT (Organ:.....): ()1. Yok

()2. Normal

()3. Anormal (.....)

C3-Bronkoscopi: ()1. Yok

()2. Normal

()3. Anormal (.....)

C4-Quantiferon-Tbc: ()1. Yok

()2. Negatif

()3. Pozitif (C5'e geç)

C5- Quantiferon- Tbc sonuç: 1. tb-nil:

2. mit-nil:

3. nil:

C6-İP-10: ()1. Yok

()2.Negatif

()3. Pozitif (C7'e geç)

C7-IP-10 sonuç:

C8-PPD: ()1. Yok ()2. Var

C9-PPD sonuç (mm):

D-TANI:

D1-Alınan klinik örnek: ()1. MAS ()2.Balgam ()3.BAL
()4. Plevra ()5. MAS+balgam ()6. LAP bx
()7. Balgam+plevra ()8.MAS+idrar ()9.MAS+BOS
()10. Periton ()11.Abse ()12. MAS+Abse

D2-Klinik örnekte basil: ()1. Var ()2. Yok

D3-Basil gösterilen örnek: ()1.MAS ()2.Balgam ()3. Plevra ()4. BAL
()5. LAP ()6.Periton ()7.BOS ()8.İdrar
()9. Gösterilemedi ()10. MAS+balgam ()11.Abse
()12. MAS+Abse

D4- Klinik örnekte basil üremesi: ()1. Var ()2. Yok

D5- Basil üretilen örnek: ()1.MAS ()2.Balgam ()3. Plevra ()4. BAL
()5. LAP ()6.Periton ()7.BOS ()8.İdrar
()9. Gösterilemedi ()10. MAS+balgam ()11. Abse
()12.MAS+Abse

D6- Laboratuvar: WBC:

Hb:

ESR:

PMNL:

Plt:

E-TEDAVİ:

E1-Tedavi başlama tarihi:

E2- Başlanan tedavi: ()1. Üçlü tedavi ()2. Dörtlü tedavi

F-KİBEL SKORU:

EK-2: KİBEL SKORLAMA SİSTEMİ

- Hastalığın süresi >2 hafta: 1 puan
- Kilo kaybı: 2 puan
- Yaşa göre beklenen kilo kaybı: <6 kg: 0 puan
6-8 kg: 1 puan
>8 kg: 2 puan
- Antibiyotik tedaviye yanıtı: 2 puan
- TBC ile temas: ev dışı temas: 1 puan
ev içi temas: 3 puan
- Wheeze: 1 puan
- PPD pozitifliği: 3 puan
- Lenfadenopati: 2 puan
- Anormal radyolojik bulgu: 3 puan
- M. tuberculosis kültür pozitifliği: 6 puan

Şüpheli: Skor ≥ 3
Olası: Skor ≥ 4
Aktif Hastalık: Skor ≥ 6