



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

**2000-2020 YILLARI ARASINDA BİYOPSİ TANISI OLAN  
TÜBERKÜLOZ VAKALARININ İNCELENMESİ**

**Dr. Rıdvan OCAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2022**



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

**2000-2020 YILLARI ARASINDA BİYOPSİ TANISI OLAN  
TÜBERKÜLOZ VAKALARININ İNCELENMESİ**

**Dr. Rıdvan OCAK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Zuhal AKÇÖREN**

**ANKARA  
2022**

## ÖZET

**2000-2020 Yılları Arasında Biyopsi Tanısı Olan Tüberküloz Vakalarının İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022.** 2000-2020 yılları arasında biyopsisi olan %47,8'i kız, %52,2'si erkek olmak üzere 46 çocukluk çağı akciğer dışı tüberküloz hastası incelendi. Hastaların yaşları 5 ay ile 18 yaş arasında değişiyordu. Tüberkülozlu (TB) bir hasta ile temas oranı %20 idi. Hastaların %15'inde eşlik eden bir diğer hastalık, %10'unda ise immün baskılanma mevcuttu. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısı oranı %89,7 olarak bulundu. En sık saptanan 3 semptom %43,5 ateş, %26,1 kilo kaybı ve %23,9 boyunda şişlikti. Lenfadenopati en sık gözlenen fizik muayene bulgusuydu (%27,9). Tüberkülin deri testi (TDT) hastaların %71,4'ünde pozitif. BCG aşısı olan hastalar arasında TDT pozitifliği %69,7'ydi. İnterferon gama salınım testi negatif olan hastaların yarısında TDT pozitif olarak bulundu. Başvuruda çekilen akciğer grafilerinin %80,4'ünde patolojik bulguya rastlanmadı. Biyopsilerin en büyük kısmı %43 oranında lenf nodlarından oluşuyordu. Biyopsilerin tamamında granülomatöz iltihap vardı, %74'üne nekroz eşlik ediyordu. Ziehl-Neelsen boyananların %31,1'i ARB pozitif. Pozitif örneklerin %64'ünde, negatif örneklerin %40'ında kültürde üreme vardı. Hastalardan alınan herhangi bir örnekte çalışılan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) hastaların %50'sinde pozitif sonuçlandı. Kültüründe üreme olan hastalarda PCR pozitifliği %72,7 olarak bulundu. En sık tutulan organ %41,9 ile lenf nodlarıydı. Araştırmamızda en sık akciğer dışı tüberküloz tanısı %30,4 ile tüberküloz lenfadenitti. İkinci sırada %17,4 ile miliyer TB, üçüncü sırada ise %15,2 oranla TB osteomyelit geliyordu. Semptom başlangıcı ile tanı konulması arasındaki süre ortalama 3,5 aydı. Ortalama tedavi süresi 9,8 ay olarak bulundu. En az bir ilaca dirençli hastaların oranı %23,5'ti. Başarılı tedavi oranı %80,4 olarak bulundu.

**Anahtar kelimeler:** tüberküloz, çocukluk çağı, akciğer dışı, granülomatöz iltihap, mikobakteri

## ABSTRACT

**Investigation of Tuberculosis Cases with Biopsy Diagnosis between 2000-2020. Hacettepe University Medical School, Thesis in Pediatrics, Ankara 2022.** Forty-six childhood extrapulmonary tuberculosis patients, 47.8% female and 52.2% male, who had biopsy between 2000 and 2020 were analyzed. The ages of the patients ranged from 5 months to 18 years. The rate of contact with a patient with tuberculosis (TB) was 20%. There was a concomitant disease in 15% of our patients, and immune suppression in 10%. BCG vaccination rate was 89.7%. The most common symptom was fever in 43.5%, followed by weight loss in 26.1% and neck swelling in 23.9%. Lymphadenopathy was the most common physical examination finding (27.9%). Tuberculin skin test (TST) was positive in 71.4% of the patients. TST positivity was 69.7% among patients who received BCG vaccine. TST was found to be positive in half of the patients whose interferon gamma release test was negative. No pathological finding was found in 80.4% of the chest radiographs taken at admission. The largest portion of the biopsies consisted of lymph nodes (43%). All biopsies had granulomatous inflammation, 74% of them were accompanied by necrosis. 31.1% of Ziehl-Neelsen stained biopsies were ARB positive. There was growth in culture in 64% of positive samples and 40% of negative samples. Among the patients whose polymerase chain reaction (PCR) were studied 50% were positive. The rate of PCR positivity was 72.7% in the group with positive culture growth. The most frequently involved organ was lymph nodes with 41.9%. In our study, the most common diagnosis of extrapulmonary tuberculosis was tuberculous lymphadenitis with a rate of 30.4%. Miliary TB was the second with 17.4%, and TB osteomyelitis was the third with 15.2%. The mean time between the onset of symptoms and diagnosis was 3.5 months. The mean duration of treatment was 9.8 months. The proportion of patients who were resistant to at least one drug was 23.5%. The successful treatment rate was found to be 80.4%.

**Keywords:** tuberculosis, childhood, extrapulmonary, granulomatous inflammation, mycobacteria

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLO DİZİNİ .....	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tüberkülozun Tarihi ve Epidemiyolojisi.....	2
2.1.1. Tüberkülozun Tarihi .....	2
2.1.2. Tüberküloz Epidemiyolojisi .....	3
2.2. Tüberküloz Etiyoloji ve Patogenezi.....	4
2.3. Tüberküloz İmmünolojisi .....	6
2.4. Tüberküloz Kliniği.....	7
2.4.1. Temas.....	8
2.4.2. Enfeksiyon .....	8
2.4.3. Hastalık.....	9
2.4.4. Çocuk ve Erişkin Tüberkülozunun Farkı.....	9
2.4.5. Akciğer Tüberkülozu .....	10
2.4.5.1. Primer Akciğer Tüberkülozu .....	10
2.4.5.2. İlerleyici Akciğer Tüberkülozu.....	11
2.4.5.3. Reaktivasyon Tüberkülozu.....	11
2.4.6. Akciğer Dışı Tüberküloz .....	12
2.4.6.1. Plevral Tüberküloz .....	12
2.4.6.2. Lenf Nodu Tüberkülozu .....	13
2.4.6.3. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu .....	14
2.4.6.4. İskelet Tüberkülozu .....	14
2.4.6.5. Abdominal Tüberküloz.....	15

2.4.6.6. Kutanöz Tüberküloz .....	16
2.4.6.7. Genitoüriner Tüberküloz .....	17
2.4.6.8. Miliyer Tüberküloz .....	17
2.4.7. Perinatal Tüberküloz.....	18
2.4.8. HIV Enfekte Hastalarda Tüberküloz .....	19
2.5. Tüberkülozda Tanı.....	19
2.5.1. Tüberkülin Deri Testi .....	20
2.5.2. İnterferon Gama Salınım Testleri .....	21
2.5.3. Mikrobiyolojik Tanı Testleri .....	22
2.5.4. Nükleik Asit Amplifikasyon Testi.....	24
2.5.5. Tüberkülozda Histopatolojik Tanı.....	24
2.5.6. Tüberküloz Tanısında Serolojik Testler .....	25
2.6. Tüberküloz Tanısında Skorlama Sistemleri.....	26
2.7. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Tedavi .....	26
2.7.1. Çocuklarda Koruyucu İlaç Tedavisi .....	27
2.7.2. Çocuklarda Tüberküloz Hastalığı Tedavisi .....	27
2.7.3. Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan Birinci Seçenek İlaçlar.....	29
2.7.3.1. İzoniiazid (H) .....	29
2.7.3.2. Rifampisin (R).....	29
2.7.3.3. Pirazinamid (Z).....	29
2.7.3.4. Etambutol (E).....	30
2.7.3.5. Streptomisin (S) .....	30
2.7.4. İlaça Dirençli Tüberküloz Vakalarında Tedavi .....	30
2.7.5. Tüberküloz Tedavisinde Kortikosteroid Kullanımı.....	31
2.7.6. Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	31
2.8. Tüberkülozdan Korunma .....	32
2.8.1. Bacille-Calmette-Guérin Aşısı (BCG).....	33
2.8.2. Geliştirilmekte Olan Tüberküloz Aşıları .....	34
2.9. Tüberkülozun Bildirimi .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	35
3.1. Çalışma Verileri.....	35
3.2. Laboratuvar Yöntemleri.....	35
3.3. Radyolojik Değerlendirme.....	36

3.4. Araştırmanın Tipi.....	36
3.5. İstatistiksel Yöntemler .....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Sosyodemografik Özellikler .....	37
4.2. Antropometrik Özellikler.....	38
4.3. Tüberküloz Hastalığı İle İlgili Özellikler .....	38
4.4. Semptomların İncelenmesi .....	39
4.5. Yapılan Tetkik Sonuçlarının İncelenmesi .....	40
4.6. Biyopsi İle İlgili Sonuçların Değerlendirilmesi.....	41
4.7. Mikrobiyolojik Kanıtların Değerlendirilmesi.....	43
4.8. Tanı İle İlgili Özellikler .....	45
4.9. Tedavi ve Takip ile İlgili Özellikler .....	47
5. TARTIŞMA .....	50
6. SONUÇLAR .....	73
7. KAYNAKLAR .....	76

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>TB</b>	: Tüberküloz
<b>M.Ö.</b>	: Milattan Önce
<b>BCG</b>	: Bacillus Calmette-Guérin
<b>HIV</b>	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>Th 1</b>	: T helper Tip 1
<b>ARB</b>	: Aside Dirençli Basil
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TDT</b>	: Tüberkülin Deri Testi
<b>AMS</b>	: Açlık Mide Suyu
<b>ADTB</b>	: Akciğer dışı tüberküloz
<b>TDM</b>	: Tüberküloz Dışı Mikobakteri
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör-A
<b>ARDS</b>	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
<b>PPD</b>	: Pürified Protein Derivative
<b>IGST</b>	: İnterferon Gama Salınım Testi
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon Gama
<b>QFT</b>	: Quantiferon TB Gold In Tube
<b>ESAT-6</b>	: Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6
<b>CFP-10</b>	: Kültür Filtrat Protein 10
<b>TB7.7</b>	: Antijen 7.7
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>Xpert</b>	: GeneXpert MTB/RIF Testi
<b>ÇİDTB</b>	: Çoklu İlaç Dirençli TB
<b>İİAB</b>	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>H</b>	: İzoniazid
<b>R</b>	: Rifampisin
<b>Z</b>	: Pirazinamid
<b>E</b>	: Etambutol
<b>DGT</b>	: Doğrudan Gözlem Altında Tedavi



<b>ÇİD</b>	: Çok İlaça Direnç
<b>YİD</b>	: Yaygın İlaç Direnci
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 4.1. Coğrafi bölgelere göre başvuru oranları .....	37
--	----

## TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 2.1.</b> Tüberküloz basili bulaş riskini arttıran faktörler (13) .....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Çocukluk çağı tüberkülozunda evre özellikleri (3) .....	8
<b>Tablo 2.3.</b> Yaş gruplarına göre primer enfeksiyondan hastalığa ilerleme riski (26).....	9
<b>Tablo 2.4.</b> Çocuk ve erişkin tüberkülozu arasındaki farklar (22).....	10
<b>Tablo 2.5.</b> Çocuklarda TB teşhisine yaklaşım (25) .....	20
<b>Tablo 2.6.</b> Ülkemizde TDT değerlendirme ölçütleri (13) .....	21
<b>Tablo 2.7.</b> TDT ve IGST'lerin Karşılaştırılması (64, 65) .....	22
<b>Tablo 2.8.</b> Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı TB tedavi rejimleri (13) .....	28
<b>Tablo 2.9.</b> Birinci seçenek tüberküloz ilaçları ve dozlar (80).....	30
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların çeşitli yaş aralıklarına göre dağılımı .....	38
<b>Tablo 4.2.</b> Bildirilen semptomların sıklık yüzdeleri.....	39
<b>Tablo 4.3.</b> Muayene bulgularının sistemlere göre görülme yüzdesi.....	40
<b>Tablo 4.4.</b> TDT sonuçları ile BCG aşısı durumunun karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 4.5.</b> İncelenen doku örneklerinin alındıkları yere göre sayı ve yüzdeleri .....	41
<b>Tablo 4.6.</b> ARB aranması ve nekroz varlığının karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 4.7.</b> Klinik ön tanılara göre biyopsi yapılan dokular.....	42
<b>Tablo 4.8.</b> Kültüründe üreme olan hastaların kültür alınan örnek ve biyopsideki ARB sonuçları .....	42
<b>Tablo 4.9.</b> Kültür üremesi ve PCR testi sonuçlarının karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 4.10.</b> Tutulan akciğer dışı organların sayı ve yüzdeleri.....	42
<b>Tablo 4.11.</b> Hastaların tanılara göre dağılımı .....	42
<b>Tablo 4.12.</b> Tanıların yaş aralıklarına göre dağılımı .....	42
<b>Tablo 4.13.</b> Tanılara göre başlanan tedavi rejimlerinin dağılımı .....	42
<b>Tablo 4.14.</b> Tanı gruplarına göre tedavi sonuçları.....	42

## RESİMLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Resim 5.1.</b> .....	52
<b>Resim 5.2.</b> .....	53
<b>Resim 5.3.</b> .....	57
<b>Resim 5.4.</b> .....	57
<b>Resim 5.5.</b> .....	58
<b>Resim 5.6.</b> .....	59
<b>Resim 5.7.</b> .....	60
<b>Resim 5.8.</b> .....	63
<b>Resim 5.9.</b> .....	64
<b>Resim 5.10.</b> .....	64
<b>Resim 5.11.</b> .....	66
<b>Resim 5.12.</b> .....	69

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tarihi beş bin yıl öncesine kadar dayanan bir hastalık olan tüberküloz, tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere rağmen halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve ilk on ölüm nedeni arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 yılında 10 milyon kişinin hasta olduğunu ve 1,4 milyon kişinin öldüğünü tahmin etmektedir (1). Dünya çapında her yıl yaklaşık 1 milyon yeni pediyatrik tüberküloz vakası olduğu ve bunların bir kısmının teşhis edilemediği düşünülmektedir. Tüberküloz (TB) çocuk sağlığı için önemli bir küresel problem olmaya devam etmektedir (2). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye’de Verem Savaşı 2019 Raporu’na göre 2018 yılında 11.786 hastaya tüberküloz tanısı konulmuştur. Yeni vaka hızı yüz binde 14,1 olup bu hastaların %5,1’i 15 yaş altındadır (3). Çocuklarda erişkinlere kıyasla TB semptomları daha siliktir ve mikrobiyolojik örnek elde etmek daha zordur. Bu nedenle çocukluk çağı TB’sinde tanı koymak bazı vakalarda oldukça güç olabilir. Enfeksiyon kaynağı genellikle bir erişkin olduğu için, bir toplumda tüberküloz tanısı alan çocuk, o toplumda yeni bir bulaşın ve tüberküloz hastalığının iyi kontrol edilmediğinin göstergesidir (4). Bu sorunlar, pediatri uzmanlarının çocuklarda tüberkülozun epidemiyolojisi, doğal seyri, klinik belirtileri, teşhisi ve yönetimine hâkim olmalarının önemini ortaya koymaktadır (2).

Bu nedenle son 20 yıl içerisinde tanı konmakta zorlanılan çocuk hastalardan alınan biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi ile teşhisleri kesinleşen TB vakalarının tanı anındaki sosyodemografik özelliklerini, risk faktörlerini, klinik bulgularını, radyolojik tetkiklerini, tüberkülin deri testi ve Quantiferon test sonuçlarını, mikrobiyolojik pozitiflik elde edilme oranlarını; tedavi süre ve rejimlerini ve izlemde ortaya çıkmış olan ilaç yan etki ve direnç sorunlarını incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tüberkülozun Tarihi ve Epidemiyolojisi

#### 2.1.1. Tüberkülozun Tarihi

Tüberküloz kökeni çok uzun yıllar öncesine dayandığı düşünülen insanlık tarihi kadar eski bir tarihi olan, hakkındaki ilk bilgileri milattan üç bin yıl önce Mısır'da Nil nehri kenarındaki Dra Abu-El Naga kasabasında kanlı balgam çıkararak ölen bir genç kızdan öğrendiğimiz bir hastalıktır. Moleküler genetik alanındaki gelişmeler ve *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) suşunun genetik mutasyon hızının düşük olması ile elde olunmuş olan bilgiler erken progenitörlerin 3 milyon yıl önce Afrika'da bulunduğunu göstermektedir (5-7). Milattan önce (M.Ö.) 2400 yılına dayanan Mısır mumyaları, tüberküloza özgü iskelet deformitelerini ortaya koymaktadır; karakteristik Pott lezyonları rapor edilmiş ve benzer anormallikler Mısır sanatında da açıkça gösterilmiştir (5).

İbni Sina (M.S. 980-1038) hastalığın insandan insana bulaşabileceğini, emziren annelerin tedavi edilmesi gerektiğini 'El-Kanun fi't-Tıb' adlı eserinde yazmıştır (8). 'Scrofula' olarak isimlendirilen lenf bezi tüberkülozunun orta çağda cezalandırıcı özellik taşıdığına inanılmıştır. Hastalıklı halk, kralların önünde sıraya girerek kralın teması ile (temas büyüğü) iyileşeceklerine inanmışlardır (9). On dokuzuncu yüzyılın başlarında Avrupa'nın %70'inin TB'li olduğu, bunların yedide birinin öldüğü düşünülmektedir. Özellikle sanayi devrimi sonrası fabrikalarda çalışan sosyoekonomik olarak düşük düzeydeki insanları etkiliyor olmasını Dubois şu sözleri ile anlatıyor; "Verem epidemisi kapitalist toplumun, insafsız emek sömürüsü nedeniyle ödemek zorunda olduğu kefarettir"(5-8).

Tüberküloz hastalığının tanınması, etiyolojinin bilinmesi ve tedavi seçeneklerinin oluşması Dr. Rene Laennec'in çalışmaları ile başlamıştır. Laennec steteskobu icad etmiş, TB'li hastaların dinleme bulgularını postmortem otopsiler ile birleştirerek hastalığın klinik özelliklerini ve tüberkül denen oluşumları tanımlamış, patolojisini anlatmaya çalışmıştır (7). Ünlü bilim adamı Robert Koch, tüberküloz basilini izole etmiş ve metilen mavisi kullanarak, basili hayvan serumunda

göstermiştir. Robert Koch'un bu olağanüstü çalışması TB ile mücadelede büyük bir mesafe kaydedilmesini sağlamıştır. Bu keşfi takip eden on yıllarda Pirquet ve Mantoux tüberkülin deri testini, Albert Calmette ve Camille Guérin *M.bovis* suşundan Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısını, Selman Waksman streptomisin ilacını geliştirmiştir (5, 6).

Osmanlı döneminde ise padişahlardan II. Mahmut ve I. Abdülmecit verem nedeniyle kaybedilmişlerdir. II. Abdülhamit TB için araştırma amacıyla Almanya'ya sağlık heyeti göndermiştir. Bu dönemde Etfal Hastane-i Alisi (1899) hizmete girmiştir. İlk çocuk sanatoryumu da 24 yataklı olarak 1905'de aynı hastane kapsamında açılmıştır. Tüberkülin üretimi 1910-1913 yılları arasında Bakteriyojijane-i Şahane'de Dr. Osman Nuri Bey tarafından gerçekleştirilmiştir (6, 8). Daha sonra Cumhuriyet döneminde dünyadaki gelişmeler ışığında TB savaşının halkla birlikte yapılmasının akılcı olduğunu düşünülerek; Veremle Savaş Dernekleri kurulmasında halka destek verilmiş, Verem Savaşı Dispanserleri açılmıştır. Heybeliada Sanatoryumu Kasım 1925'de 16 yatak kapasitesi ile hizmete girmiş ve deri içi aşı ilk defa 1948 tarihinde Prof. Dr. Tefvik Sağlam tarafından uygulanmıştır (6, 8).

### **2.1.2. Tüberküloz Epidemiyolojisi**

Tüberküloz, ciddi bir sağlık sorunu nedeni olan bulaşıcı bir hastalıktır, dünya çapında ilk 10 ölüm nedeninden biridir ve tek bir bulaşıcı ajandan kaynaklanan ölümlerin önde gelen nedenidir. 2019 yılında küresel olarak tahminen 10 milyon insan TB hastalığına yakalanmıştır ve bu sayı son yıllarda çok yavaş bir şekilde de olsa azalmaya devam etmektedir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) negatif kişiler arasında 2019 yılında 1,2 milyon, HIV pozitif kişiler arasında 208.000 TB'den ölüm olmuştur. 2019'da TB'ye yakalanan kişilerin %56'sını erkekler ( $\geq 15$  yaş); %32'sini kadınlar ve %12'sini çocuklar (<15 yaş) oluşturmaktadır. Hastalananların %8,2'si HIV pozitifdir (1).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye'de Verem Savaşı 2020 Raporu'na göre ise 2018 yılında 11.786 hastaya tüberküloz tanısı konulmuştur. Yeni olgu hızı yüz binde 14.1 olup bu hastaların %5,1'i 15 yaş altındadır (10). Türkiye'de TB durumu incelendiğinde, direkt gözetim altında tedavi (DGT) stratejisi ile başarılı

kontrol programı uygulamış ülkelere giderek yaklaşmakta olduğu görülmektedir. Fakat ülkemizde TB hastalık insidansı görece bu ülkelere göre yüksek olduğu ve son yıllarda ülkemiz büyük bir göç dalgasına maruz kaldığı için TB kontrolünde sıkı programların devamına ihtiyaç vardır (1, 3, 4).

## 2.2. Tüberküloz Etiyoloji ve Patogenezi

*Mycobacterium tuberculosis* aerobik, hareketsiz, spor oluşturmeyen, hafif kıvrımlı veya düz özellikte bir bakteridir. Diğer bakterilerle karşılaştırıldığında kalın ve lipitten zengin yapıda bir hücre duvarına sahiptir. Hücre duvarının bu farklı yapısı üreme ve hastalık oluşturma mekanizmaları için önemlidir. Duvar besinlerin hücre içine alım hızını kısıtlar; bu durum basilin yavaş çoğalmasına neden olur. Ayrıca hücre duvarı ilaç direnç mekanizmalarında da rol oynar (11).

Tüberküloz olgularının çoğundan *M. tuberculosis hominis* sorumludur. Diğer mikobakteriler, özellikle *Mycobacterium avium complex*, *M. tuberculosis*'ten daha az virülandır ve immünkompetan bireylerde nadiren hastalığa yol açar. Ancak edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu hastalarının %10-30'unda hastalık meydana getirir (12).

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* içeren aerosollerin akciğerde alveollere inhalasyon yolu ile girişiyle başlar. Nadiren sindirim sistemi, deri, müköz membranlar ve konjonktiva da giriş noktaları olabilir. Bulaşı etkileyen faktörler Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (13). Giriş yolu akciğer olduğu zaman, fagositik reseptörlere bağlanan tüberküloz basili alveoler makrofajlar, dendritik hücreler ve dolaşımdaki monositlerin içine girer. Sonuç olarak TB basiline karşı gelişen immünolojik yanıt ortaya çıkar (14).

Çocuklarda tüberküloz basilinin vücuda girdiği zaman ile kutanöz aşırı duyarlılığın gelişmesi arasındaki kuluçka süresi genellikle 2 ila 12 haftadır. Aşırı duyarlılığın başlangıcına 1-3 hafta süren ateşli bir reaksiyon eşlik edebilir. Yoğunlaşmış doku reaksiyonunun bu aşamasında, birincil kompleks (Ghon) göğüs radyografisinde görülebilir hale gelebilir. Bu süre zarfında birincil odak büyür, ancak henüz kapsülleşmez. Aşırı duyarlılık geliştikçe, inflamatuvar yanıt daha yoğun hale gelir ve bölgesel lenf düğümleri sıklıkla büyür. Primer kompleksin parankimal kısmı, kazeöz nekroz ve enkapsülasyondan sonra sıklıkla fibrozis veya kalsifikasyon ile



tamamen iyileşir. Parankimal lezyon bazen genişleyerek fokal pnömoniye ve alttaki plevranın kalınlaşmasına neden olur. Kazeifikasyon yoğunsa, lezyonun merkezi sıvılaşabilir, ilişkili bronşa boşalabilir (15).

**Tablo 2.1.** Tüberküloz basili bulaş riskini arttıran faktörler (13)

<p><b>Kaynak İlişkili:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akciğerde, bronşlarda ya da larinkste TB</li> <li>• Yaymada aside dirençli basil pozitif olan hastalar</li> <li>• Akciğer filminde kavite bulunan hastalar</li> <li>• Öksürük, hapşırık, nebulizatör kullanımıyla balgamdan aerosol oluşması</li> <li>• Tüberküloz olduğu halde tedavi almayan hastalar (TB tanısı almayan, başka tanı ile izlenen veya tanı aldığı halde tedaviye uyumsuz hastalar)</li> <li>• Tüberküloz tedavisi uygulandığı halde iyileşmeyen hastalar (yetersiz tedavi alan ya da ilaçlara dirençli hastalar)</li> <li>• Basilin aerosol halinde çevreye yayılmasına yol açan işlemler (bronkoskopi, entübasyon)</li> </ul> <p><b>Çevre İlişkili</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tüberkülozlu bireyle uzun süre ve yakın temas (aile içi veya aynı iş yerinde hasta birey bulunması)</li> <li>• Dar ve kapalı alanlarda basile maruziyet</li> <li>• Yetersiz havalandırma (Hepa filtre veya ultraviyole ışık uygulanmadan aynı havanın geri verilmesi)</li> <li>• Hastanın bulunduğu ortamlara güneş girmemesi (Ultraviyole, güneş ışığı canlı basil sayısını azaltır.)</li> <li>• Canlı basil içeren havanın ortamda dolaşımı</li> <li>• Tıbbi ekipmanların uygun olmayan temizlik ve dezenfeksiyonu</li> <li>• Hasta örneklerinin uygunsuz taşınması</li> </ul> <p><b>Hedef İlişkili</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaynak kişiyle uzun zaman geçirme</li> <li>• Başka hastalıklarının olması</li> <li>• Basile karşı kişisel direnç gelişmemiş olması (koruyucu tedavi, BCG, mikobakteriyel enfeksiyon öyküsü olmayan hastalar)</li> </ul>
---

Yaklaşık 3 ay süren ikinci aşama, bakterilerin akciğerin diğer bölgeleri de dâhil olmak üzere birçok organa lenfohematojen yol ile yayılmasıdır. En sık yayıldığı alanlar akciğerler, karaciğer, dalak, meninksler, periton, lenf düğümleri, plevra ve

kemiğin apeksleridir. Bu yayılım, ya yaygın (miliyer) TB hastalığına yol açan çok sayıda basili ya da çeşitli dokularda dağınık mikroskopik tüberküloz odakları bırakan az sayıda basili içerir. Bu sürede bazı bireylerde, tüberküloz menenjitisi veya miliyer (yaygın) TB şeklinde akut ve bazen ölümcül olan hastalık tablosu ortaya çıkabilir. Aktif hastalık gelişme riski etken ile karşılaşmadan sonra geçen zamana, yaşa ve konak bağışıklığına göre değişse de, yeni enfekte olmuş küçük bir çocuk için tahmini yaşam boyu hastalık riski %10'dur ve bu riskin kabaca yarısı doğumdan sonraki ilk 2 yılı kapsar (15-17).

### 2.3. Tüberküloz İmmünolojisi

Çocuklarda TB'ye karşı koruyucu bağışıklık tam olarak anlaşılmasa da, birkaç temel özellik tanımlanmıştır. Altta yatan immün yetmezliği olan çocuklarda gösterilmiştir ki; mikobakterilerin immün kontrolü makrofajlar ve nötrofillerin yanı sıra hücre aracılı immüniteye de bağlıdır. Enfeksiyonu takiben çocuklarda sadece hastalığa ilerleme değil, aynı zamanda akciğer dışı yayılım ve ölüm riski de daha yüksektir. Konak genetiği, mikrobiyal virülans ve bağışıklık yeterliliğini bozan altta yatan koşullar (örneğin yetersiz beslenme ve HIV enfeksiyonu) dâhil olmak üzere birçok faktör enfeksiyonun sonucunu belirlerken, küçük çocuklarda görülen ilerleyici TB oranının yüksek olması büyük ölçüde bağışıklık tepkisinin olgunlaşmamış olması ile ilişkilendirilir. Alveolar makrofajlar, TB'ye karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtında ilk savunma hattıdır ve enfeksiyona yanıtı güçlendirmede kritik bir rol oynar (18, 19).

Tüberküloz seyri sırasında gelişen immün yanıt T lenfositlerle ilişkilidir. CD4+ T lenfositlerin rol oynadığı hücreli immünite makrofaj aktivasyonunu sağlar. CD8+ T lenfositlerin rol oynadığı gecikmiş tip aşırı duyarlılık ise basil yüklü aktive olmamış makrofajların yıkımından ve kazeöz nekroz oluşumundan sorumludur. Tüberküloza karşı oluşturulan immün yanıtta T lenfositlerle birlikte birçok immün bileşen rol almaktadır; sitokinler (IFN- $\gamma$ , IL-12, TNF- $\alpha$  ve IL-6) ve makrofajlar en önemlileridir. Makrofajlar anahtar rol oynayan hücrelerdir, basiller aktive olmamış makrofajlar içinde çoğalabilir veya aktive makrofajlar tarafından yok edilebilirler. T lenfositler tarafından üretilen sitokinler makrofajların aktivasyonunda rol oynar. CD4+ lenfosit sayısının azaldığı HIV (+) hastalarda TB'ye yatkınlığın artışı da CD4+ T lenfositlerin

TB'ye karşı verilen yanıtta önemli rol oynadığını göstermektedir. T helper Tip 1 (Th 1) yanıtın düzenlenmesi, TB enfeksiyonuna karşı korunma ve enfeksiyonun kontrol altına alınması ile ilişkilidir. IL-12 immün yanıtta rol oynayan en önemli sitokindir. Aktive makrofajlar tarafından yapılan IL-12, CD4+ lenfositlerin IFN- $\gamma$  yapımını indükleyen Th 1 yanıtının oluşumunda rol oynar. IFN- $\gamma$  makrofajlardan TNF- $\alpha$  salınımını uyarır. TNF- $\alpha$  ise granülom oluşumu ve enfeksiyonun yayılmasının kontrol altına alınmasında rol oynamaktadır (20, 21).

#### **2.4. Tüberküloz Kliniği**

İnsidansın yüksek olduğu ülkelerde, hasta olan çocuklara tanı konulması, tüberkülozla uyumlu bir klinik ile karşılaşıldığında kolaydır. Hasta bir yetişkin ile temas öyküsü, doğru teşhis için önemli bir ipucudur (15). Tüberküloz enfeksiyonu ile hastalığın farklı olduğu unutulmamalıdır. Enfeksiyon için esas odak akciğerlerdir. Akciğer TB klinik belirtileri genellikle enfeksiyon başlangıcından sonraki 1-6 ay içinde ortaya çıkar. Diğer organlarda gelişen hastalık akciğerdeki enfeksiyondan farklı süreler geçtikten sonra belirginleşir. Tüberküloz menenjit 3-6 ay, TB plevral efüzyon 3-9 ay, kemik-eklem TB 1-3 yıl, böbrek TB ise 5-25 yıl sonra ortaya çıkabilir (22).

Çocukluk çağı tüberkülozunda klinik bulgular hastalığın tutulum yerine göre farklılıklar gösterse de ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar pulmoner ve akciğer dışı tüberküloz formlarında ortak olarak görülebilir. Akciğer tutulumunda öksürük, balgam, lenf nodu tutulumunda lenfadenopati, santral sinir sistemi (SSS) tutulumunda nöbet, gastrointestinal sistem (GİS) tutulumunda karın ağrısı gibi tutulum yerine özgü belirtiler de görülebilir (22, 23). Çocukluk çağı tüberkülozunda 3 evre vardır; Temas, Enfeksiyon ve Hastalık. Bu üç evre özellikleri Tablo 2.2'de özetlenmiştir (3, 24).

**Tablo 2.2.** Çocukluk çağı tüberkülozunda evre özellikleri (3)

	<b>TEMAS</b>	<b>ENFEKSİYON</b>	<b>HASTALIK</b>
Tüberkülin deri testi	Negatif	Pozitif	%90 pozitif
Akciğer radyografisi	Normal	Genellikle normal*	Genellikle bulgu vardır**
Fizik muayene	Normal	Normal	Genellikle bulgu vardır***
Koruyucu ilaç tedavisi	Verilmelidir	Verilmelidir	Gerekli Değildir
Hastalık tedavisi	Gerekli Değildir	Gerekli Değildir	Yapılmalıdır

\* Enfekte vakalarda lenf nodu ya da parankimde kalsifikasyon görülebilir.

\*\* Akciğer dışı TB'li çocuklarda akciğer radyografisi normal olabilir.

\*\*\* Bazı akciğer TB'li çocuklarda fizik muayene normal iken akciğer radyografisinde bulgu olabilir.

#### **2.4.1. Temas**

Genellikle erişkin ya da ergen akciğer TB'li bir olgu ile temastır. Temas genellikle ev içinde olmakla birlikte, okul, kreş, bakım evi veya diğer kapalı alanlarda da olabilir. Temas aşamasında, tüberkülin deri testi (TDT) negatif, akciğer grafisi normaldir ve çocukta hastalığın belirti ve bulguları yoktur. Kişi *M. tuberculosis* içeren damlacıkları inhale ettikten sonra TDT'nin pozitifleşmesi ortalama 8 haftada gerçekleşir (24, 25).

#### **2.4.2. Enfeksiyon**

Tüberküloz basili akciğerler yolu ile alındıktan sonra primer odakta çoğalmaya başlar lenfatik sistem yolu ile primer odağın drene olduğu lenf bezlerine ve hematojen yolla diğer organ ve dokulara taşınırlar. Bu olaylar olurken genellikle klinik bulgu oluşmamıştır. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun başlaması ile kazeöz lezyon oluşur ve kendini sınırlar. Kazeöz lezyonlar genellikle 6 ayın sonunda kalsifiye hale gelir. Basiller bu sınırlanmış odakta yıllar boyu canlılığını sürdürebilir. Latent TB enfeksiyonu, TDT veya interferon gama salınım testinin (İGST) pozitif olması ile kanıtlanır. Enfekte bireyde hastalığa ait klinik semptom ve bulgu yoktur. Akciğer görüntülemeleri normaldir veya akciğer parankiminde ve lenf nodlarında kalsifikasyon görünümü olabilir. Bu bireyler bulaştırıcı değildir ve en sık ilk 2 yılda olmak üzere yıllar içinde hastalanma riski taşırlar (12, 13).

### 2.4.3. Hastalık

Bulaş sonrası basiller sınırlandırılmazsa hastalık ortaya çıkar. Akciğer parankiminde basil çoğalmaya devam eder. Buna cevaben oluşan bağışıklık yanıtı ile hem parankim içerisinde infiltrasyon alanı oluşur, hem de bu parankim bölgesini drene eden lenf bezlerinde büyüme olur. Erişkinlerden farklı olarak enfekte çocuklarda ilk 5 yaşta temas sonrası hastalanma riski daha yüksektir. Yaş ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar fazladır. Yaş gruplarına göre riskler Tablo 2.3.'te gösterilmiştir. İmmün yetmezliği veya baskılanması olan çocuklarda bu risk daha çok artmıştır (12, 13, 26).

**Tablo 2.3.** Yaş gruplarına göre primer enfeksiyondan hastalığa ilerleme riski (26)

YAŞ	Akciğer Hastalığına İlerleme Riski (%)	Tüberküloz Menenjit / Miliyer Tüberküloz'a İlerleme Riski (%)
< 1	30-40	10-20
1-2	10-20	2
2-5	5	5
5-10	2	0.5
> 10	10-20	0.5

### 2.4.4. Çocuk ve Erişkin Tüberkülozunun Farkı

Çocukluk çağında *M.tuberculosis*'in neden olduğu enfeksiyonların çoğu primer enfeksiyon şeklindedir ve klinik belirtisi yoktur. Bu durum çocukluk çağı enfeksiyonunu erişkin TB'sinden ayırır. Hastalık durumunda çocuklarda belirti ve bulgular erişkinlere göre daha nadirdir. Ergenlik döneminde erişkin dönemdekine benzer belirtiler görülebilir. Hastalık ergenlikten sonra erkeklerde kadınlara göre daha siktir ve çocuklarda cinsiyet farkı yoktur. Çocuk ve erişkinlerde görülen TB'nin farkları Tablo 2.4.'de gösterilmiştir (15, 22).

**Tablo 2.4.** Çocuk ve erişkin tüberkülozu arasındaki farklar (22)

Özellik	Çocukluk Dönemi	Erişkin Dönem
Klinik Bulgular	Primer enfeksiyon siktir bu nedenle genellikle asemptomatiktir	Öksürük, ateş, hemoptizi, iştahsızlık ve kilo kaybı siktir
Balgamda ARB pozitiflik oranı	%5	%70
Balgam ya da AMS'de ARB pozitifliği	AMS'de %30-40	Balgamda %90
Akciğerde yerleşimi	Periferik, sıklıkla orta ve alt loblar	Apikal, üst loblar
Kavite	Nadir	Sık
Lenf nodu tutulumu	Sık	Nadir
Yayılma eğilimi	Sık	Nadir
Bulaştırıcılık	Nadir	Sık
İyileşme Şekli	Kalsifikasyon	Fibrozis

\*AMS, Açlık mide suyu

#### 2.4.5. Akciğer Tüberkülozu

Tüberküloz vücudun hemen her yerinde enfeksiyona neden olabilen bir patojen olsa da öncelikle solunum yollarının bir hastalığıdır (2).

##### 2.4.5.1. Primer Akciğer Tüberkülozu

Primer kompleks (Ghon kompleksi); primer akciğer odağı, lenfanjit ve bölgesel lenf bezleri olarak üç yapıdan oluşur. Lenfadenopati, lenfatik drenajın göğüste soldan sağa doğru olması nedeniyle genellikle sağda daha belirgindir. Başlangıçta akciğer grafisinde nadiren görülebilir, ancak özellikle bebeklerde bölgesel lenf bezleri, ilgili oldukları bronşu tam veya kısmi tıkayacak ölçüde büyüyebilir (22).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, radyografik olarak orta ila şiddetli akciğer tüberkülozu olan bebeklerin ve çocukların yaklaşık yarısının hiçbir fizik muayene bulgusu yoktur, yalnızca tüberkülozlu bir yetişkinin temas takibi yoluyla tanı alırlar. Göğüs radyografisi tipik olarak çocuktan daha "hastadır". Bebeklerin çocuklara kıyasla belirti ve semptom gösterme olasılığı daha yüksektir. Bunun nedeni hava yolu çaplarının küçük olması nedeniyle primer tüberkülozdaki parankimal ve lenf nodu

değişikliklerinden daha fazla etkilenmeleri olabilir. Non-produktif (balgamsız) öksürük ve hafif nefes darlığı en sık görülen semptomlardır. Ateş, gece terlemesi, iştahsızlık gibi sistemik şikayetler ve aktivite azalması (halsizlik) daha az sıklıkla görülür. Bazı bebekler kilo almakta güçlük çekerler ve genellikle birkaç aylık tedavi ile düzeltilemeyecek bir büyüme geriliği görülebilir (27).

#### **2.4.5.2. İlerleyici Akciğer Tüberkülozu**

Primer odağın gerileyip kalsifiye olmak yerine giderek büyüüp kazeöz merkez oluşturmasıyla devam eden tabloya ilerleyici akciğer tüberkülozu denir. Primer kavite ise kazeöz merkezin likeifiye hale gelerek komşuluğundaki bronşa açılması ile oluşur. Primer kavitede çok sayıda basil bulunur bu nedenle çocuklar bulaştırmacılık özelliği kazanmış olur. Basiller yakın ya da uzak akciğer bölgelerine yayılabilir. Bu kavite nadiren plevraya açılır, bronkoplevral fistül veya kazeöz piyopnömotoraks oluşturur. Perikardiyal alana veya mediastene de açılabilir (28).

Ateş, öksürük, balgam çıkarma, iştahsızlık, takipne, dispne görülebilen semptomlardır. Fizik muayenede solunum seslerinde azalma, raller, perküsyonda matite alınabilir. Büyüyen bir lenf nodu venöz bası ile üst ekstremitelerde ödeme neden olabilir (22).

#### **2.4.5.3. Reaktivasyon Tüberkülozu**

Reaktivasyon tüberkülozu genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkar, en çok TB'nin endemik olduğu bölgelerde ve HIV ile enfekte hastalarda görülür. Kilo kaybı, ateş, balgamlı öksürük, hemoptizi ve gece terlemesi gibi semptomlar görülebilir. Fizik muayene bulguları belirgin olmayabilir (29). Bu vakalarda göğüs radyografisinde, yetişkinlerde tipik olan kaviteyonlu veya kaviteyonsuz üst lob infiltratlarının baskın olduğu görünüm mevcuttur. Bazı ergenler, nekrotizan pnömoni ile sonuçlanan biraz tuhaf bir tüberküloz formu geçirebilir. Bu durumlarda, balgamda organizma bulunmadığından tüberküloz tanısını koymak zor olabilir; doğru tanıyı koymak için açık akciğer biyopsisi gerekli olabilir (30).

Reaktivasyon tüberkülozu herhangi bir akciğer segmentini tutabilmesine rağmen, genellikle karakteristik dağılım gösterir. Lokalize akciğer tüberkülozu

vakalarının %95'inde lezyonlar üst lobların apikal veya arka segmentinde, alt lobların üst segmentinde bulunabilir. Bazı radyologlar bir lezyonun aktivitesini radyografik görünümünden tanımlamaya çalışsalar da, aktivitenin kanıtlanması en iyi bakteriyolojik ve klinik değerlendirme ile olur. Radyografide inaktif veya stabil olarak tanımlanan bir lezyon sıklıkla semptomatik tüberküloza ilerler (31).

#### **2.4.6. Akciğer Dışı Tüberküloz**

Akciğer dışı tüberküloz (ADTB), HIV negatif kişilerde hastalığın yaklaşık %20'sini oluşturur, ancak HIV pozitif kişilerde daha sık görülür. Çocuklarda lenfohematojen yayılım daha fazla olduğu için enfeksiyonun hastalığa ilerlemesi ve akciğer dışı tutulum daha sıktır (17, 32).

Akciğer dışı TB, akciğerler dışındaki organları (örneğin lenf düğümleri, karın, genitoüriner sistem, cilt, eklemler, kemikler veya meninksler) içeren hastalık anlamına gelir. Hem akciğer hem de ADTB'si olan bir hasta, akciğer dışı tüberküloz vakası olarak sınıflandırılır. Miliyer TB lenfo-hematojen yayılımla akciğer ve akciğer dışı organ tutulumları gösterir. Bu nedenle ADTB tanımlaması içerisinde yer almıştır. Ayrıca akciğerlerde radyografik anormallikler olmaksızın intratorasik; tüberküloz lenfadenit (mediastinal ve/veya hiler) veya tüberküloz plevral efüzyon ADTB olgusu olarak kabul edilir (22, 33).

##### **2.4.6.1. Plevral Tüberküloz**

Lokal veya yaygın olabilen tüberküloz plevral efüzyonları genellikle subplevral pulmoner odaktan veya kazeifiye olmuş subplevral lenf nodlarından basillerin plevral boşluğa boşalmasından kaynaklanır. Çoğu büyük ve klinik olarak anlamlı efüzyonlar, primer enfeksiyondan aylar veya yıllar sonra ortaya çıkar. Tüberküloz plevral efüzyon 6 yaşından küçük çocuklarda daha az sıklıkla görülür, 2 yaşından küçük çocuklarda ise nadirdir. Bu tür efüzyonlar genellikle tek taraflıdır ancak iki taraflı da olabilir (15).

İmmün baskılanması olmayan, büyümesi normal çocukların %90'ından fazlasında TDT pozitifdir. En sık görülen semptomlar ateş, göğüs ağrısı, öksürük, yorgunluk, nefes darlığı ve anoreksidir. Perküsyonda matite, solunum seslerinde



azalma gibi fizik muayene bulguları ve sık görülen semptomlar birleştiğinde bakteriyel pnömoniye taklit edebilir. Radyografik özellikler parankimal konsolidasyon, fissürlerde dolgunluk ve mediastinal veya hiler lenfadenopatidir (28).

Ateş ve diğer semptomlar, antitüberküloz tedavinin başlamasından sonra birkaç hafta sürebilir. Kortikosteroidler klinik semptomları azaltabilse de, nihai sonuç üzerinde çok az etkileri vardır. Çocuklarda plevral tüberkülozun prognozu iyidir, ancak tam radyografik düzelme aylar sürebilir (15).

#### 2.4.6.2. Lenf Nodu Tüberkülozu

Çocukların %10-15'inde görülen yüzeysel lenfadenopati, akciğer dışı TB hastalığının neredeyse %50'sini oluşturur. Uzun yıllar *Mycobacterium bovis* ile enfekte pastörize edilmemiş süt içilmesi neden olarak gösterilse de, günümüzde en yaygın bulaş yolu *M. tuberculosis*'in hematojen yayılımıdır. Semptomlar genellikle ilk enfeksiyondan 6-12 ay sonra ortaya çıkar. Bağışıklığı yeterli, büyümesi iyi olan çocukların çoğunda TDT pozitifdir ve göğüs radyografilerinin %30-40'ında bulguya rastlanır. Çocukların sadece yarısında bir kaynak vaka tespit edilebilir (15, 34, 35).

Lenf düğümleri genellikle 2-4 cm boyutlarına ulaşan solid kitlelerdir; genellikle piyojenik lenfadenit ile ilişkili hassasiyet, kızarıklık ve ısı artışı gibi semptomlar görülmez. Spontan gerileme görülse de, tedavi edilmeyen lenf nodları sıklıkla kazeifiye olur; sinüs veya fistül yolu ile diğer yapı ve organlara yayılabilir. En sık ön servikal lenf nodları tutulur, bunu arka servikal üçgen, submandibular ve supraklaviküler lenf nodları takip eder. Ateş, yorgunluk ve büyüme geriliği gibi sistemik semptomlar çocukların %50'sinden fazlasında mevcuttur (28, 34, 35).

Tanı tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) ile örtüşen klinik tablo nedeniyle karmaşıktır. Tüberkülozun endemik olduğu bir bölgede kullanılan bir klinik algoritma, görünür lokal bir neden olmaksızın en az 2x2 cm boyutunda, kalıcı ( $\geq 4$  hafta), antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen servikal lenfadenopatinin %88 duyarlılık ve %98 özgüllük ile TB olduğunu göstermiştir. İğne biyopsisi ile tanı oranı yüksektir ve ARB pozitifliği vakaların dörtte üçünde mevcuttur. Tüberküloz dışı mikobakteri lenfadenopatisi ile karşılaştırıldığında; TB lenfadenit sıklıkla, iyi organize olmuş çok

sayıda dev hücreli kazeifiye granülomla ilişkilidir ve mikroapselerle birlikte olma olasılığı daha düşüktür (34-36).

#### **2.4.6.3. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu**

Santral sinir sistemi tutulumu, tedavi edilmeyen TB'li çocukların %0.5-2'sinde görülür. Gelişmekte olan ülkelerde subakut menenjitin en yaygın nedenidir. Vakaların %50'si miliyer hastalığın bir komplikasyonudur. Primer enfeksiyondan en sık 2-6 ay sonra ortaya çıkar ve hastaların neredeyse yarısı 2 yaşın altındadır. Hızlı klinik gidiş nedeniyle, vakaların üçte birinde kaynak vaka bulunamaz; TDT'ler, çocukların kabaca üçte birinde pozitifdir. En yaygın prezantasyon, vakaların %95'inde görülen menenjittir. Yüzde 5'i tüberküloz ve %1'den azı tüberküloz beyin apsisi şeklinde prezante olur (37, 38).

Klinik ve prognostik etkilere göre SSS TB'nin üç aşaması tanımlanmıştır. İlk olarak, baş ağrısı, mide bulantısı, huzursuzluk ve ateş gibi spesifik olmayan yapısal semptomlar görülür. Bunları kraniyal sinir felçleri (öncelikle III, VI ve VII. Kranyal sinirler) ve meningeal irritasyon takip eder. Son olarak, kafa içi basıncının artmasıyla birlikte değişken mental durum görülür (28). Beyin omurilik sıvısının analizi, tüberküloz menenjite tanısal yaklaşımda önemli bir adımdır. Tipik bulgular arasında lenfositik pleositoz, artmış protein ve azalmış glukoz bulunur (39, 40).

#### **2.4.6.4. İskelet Tüberkülozu**

İskelet TB, hematogen yayılım ile oluşur ve çocukların %1-2'sinde görülür. Tekli, aksiyal iskelet lezyonları immün sistemi yeterli hastalarda görülürken, multifokal kemik tutulumu ve ilişkili sistemik semptomlar immün sistemi baskılanmış çocuklarda daha sık görülür. Semptom başlangıcı genellikle primer enfeksiyondan 1-3 yıl sonradır. Tanı tüberküloz temas öyküsünün olmaması, spesifik olmayan semptomlar ve sistemik hastalık olmaması nedeniyle genellikle gecikir. Hastaların %50'sinde tanı anında eş zamanlı akciğer TB'si vardır. Tüberkülin deri testi çocukların çoğunda pozitifdir. En sık 5 yaşın altındaki çocuklarda görülen daktilit dışında çoğu hasta yaşamın ikinci dekadındadır (28, 41).

Palpasyonda hassasiyet, şişme ve hareket açıklığında azalma gibi lokal enfeksiyon belirtileri görülür; sistemik semptomlar hastaların üçte birinden azında mevcuttur. Çocuklarda iskelet tüberkülozunun en yaygın prezantasyonları spondilit, artrit ve osteomyelittir. Spondilit, iskelet tüberkülozu olan çocukların %50'sinde meydana gelen en sık görülen prezantasyondur. Torakolomber omurga en yaygın yerleşim yeridir ve ilk önce ön omur gövdesi etkilenir; intervertebral diskler enfeksiyonun sonlarına kadar korunur. Subligamentöz yayılım, skip lezyonlara neden olabilir ve paraspinal kaslara yayılım, Pott'un apselerine neden olur. Artrit genellikle büyük ağırlık taşıyan eklemlerde monoartiküler olarak görülür. Tüm iskelet TB vakalarının %30'u kalça veya diz ekleminde görülür. Artrit genellikle komşuluğundaki bir osteomyelitten transfizyal yayılım ile oluşur. Osteomyelit, iskelet TB'sinin %10'unu oluşturur; kalvaryum, eller, ayaklar ve kaburgalar en sık tutulan bölgelerdir (28, 42).

Manyetik rezonans görüntüleme, tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Tanı, histopatolojinin granülomatöz lezyonları ortaya çıkardığı kemik biyopsisi ile doğrulanabilir. Aside dirençli basil (ARB) genellikle negatif olmasına rağmen, kültür pozitifliği %75 kadar yüksektir (28, 41, 42).

#### **2.4.6.5. Abdominal Tüberküloz**

Abdominal TB, tedavi edilmemiş tüberküloz vakalarının %6-38'inde görülür. En yaygın mekanizma, lenfohematojen yayılım yoluyla, ancak abdominal tüberküloz, enfekte balgamın yutulması veya kontamine süt ürünlerinin tüketilmesi yolu ile de görülebilir. Abdominal yakınma ile başvuran hastaların %50'sinden azına başvuru anında TB tanısı konulabilir ve TDT hastaların yaklaşık üçte birinde pozitifdir. Çocuklardan oluşan iki vaka serisinde ortalama yaş 4 yıl olarak bulunmuştur (6 ay-14 yıl) (23, 28, 43, 44).

Abdominal TB'nin en yaygın iki formu tüberküloz enterit ve TB peritonittir. Enterit çocuklukta nadirdir, ergenlerde daha siktir ve yaygın pulmoner kavitasyonu olan hastalarda enfekte balgam yutulması ile ilişkilidir. Peritonit sıklıkla büyük çocuklarda görülür ve abdominal odak veya mezenterik lenf nodundan komşuluk yolu ile yayılır. Çoğu hastanın 2 ayı aşkın süredir kronik abdominal şikayetleri vardır: karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, karında kitle ve kusma en sık görülen semptomlardır. Bu

yakınmalar özgün değildir ve tanı genellikle gecikir. Fizik muayenede abdominal distansiyon, “hamur” karın (mezenterik yapışıklıklardan dolayı) ve asit görülebilir. En sık görülen cerrahi komplikasyon hastaların %20 kadarında görülebilen perforasyon ve peritonitin eşlik ettiği intestinal obstrüksiyondur. Abdominal tüberküloz tıbbi tedaviye hızla yanıt verdiği için, genel olarak cerrahi yaklaşımlar konservatiftir (23, 28, 44).

Bilgisayarlı tomografi, bağırsak duvarı kalınlığının, asitin ve karın iç organlarının tutulumunun değerlendirilmesine izin verdiği için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Asitli sıvının değerlendirilmesi sonucu, ince septasyonlu bir lenfositik eksüda karakterinde olduğu görülür; ARB aranması ve asit sıvısından kültür çalışılması hastaların üçte birinde pozitifdir (28, 43, 45).

#### **2.4.6.6. Kutanöz Tüberküloz**

Kutanöz TB, tüm çocukluk çağı TB vakalarının %1'inden azını oluşturur. En sık görüldüğü dönem erken ergenlik dönemidir ve erkek çocuklarda daha sıktır. Bağışıklığı yeterli, büyümesi, beslenmesi iyi çocukların çoğunda TDT pozitifdir. Diğer akciğer dışı TB formlarından farklı olarak, sistemik tutulum çocukların sadece küçük bir kısmında görülür (en sık akciğer). Semptomlar diğer dermatolojik durumları taklit edebileceğinden, tanı ile semptom başlangıcı arasında uzun süre geçmiş olabilir (10 yıla kadar) (28, 46, 47).

Kutanöz TB'nin en yaygın üç formu lupus vulgaris, skrofuloderma ve tüberkülozis verrukoza kutis'dir. Lupus vulgaris lezyonları genellikle lenfohematojen yayılıma bağlı olarak yüz ve ekstremitelerde daha sık görülür. Lezyonlar yavaş ama lokal olarak yıkıcıdır (28, 48). Skrofuloderma lokal, tipik olarak servikal bir lenf nodunun komşuluk yolu ile deriye uzanması ile oluşur. Sistemik hastalıkla ilişkili olması en muhtemel kutanöz TB formudur. Tüberkülozis verrukoza kutis, en yaygın eller ve ayaklar olmak üzere cilt travması bölgelerine basillerin doğrudan bulaşmasından kaynaklanır. Kutanöz TB, pausibasiller (zayıf basilli) bir hastalıktır ve skrofuloderma vakaları dışında, ARB boyanması nadiren (<%10) pozitifdir. Deri lezyonları için kültür pozitifliği %20 ile %50 arasında değişmektedir. Granülomları ve

lenfositik infiltratları gösteren histopatoloji, tanıya yardımcı olur. Göğüs radyografileri çocukların %10-20'sinde anormaldir (28, 47-49).

#### **2.4.6.7. Genitoüriner Tüberküloz**

Genitoüriner tüberküloz (böbrek, erkek ve kadın genital yollarının tutulumu dâhil) nadirdir ve genitoüriner sistemin diğer enfeksiyonlarından ayırt edilmesi zordur. Erkeklerde belirtiler arasında prostatit veya prostat büyümesi, epididimit ve orşit bulunur, ancak hastalık ağrısız bir skrotal kitle olarak da ortaya çıkabilir. Kadınlarda genitoüriner tutulum, tüberküloz insidansının yüksek olduğu bölgelerde infertilitenin önemli bir nedenidir (17).

Renal TB, çocuklarda pulmoner hastalığın nadir ve geç bir komplikasyonudur ve hematojen yayılıma bağlıdır. Erkek çocuklarda daha sıktır (1.5/1). Çocuk hastalar arasında en sık adolesanlarda görülür. Hastaların sadece küçük bir kısmında bilinen bir tüberküloz öyküsü vardır. Hastaların %60-70'inde sık idrara çıkma, dizüri, yan ağrısı ve %30'unda makroskopik hematüri gibi üriner semptomlar kaydedilmiştir. En sık görülen idrar bulgusu piyüri ve steril kültürlerle birlikte hematüridir. İdrarda ARB hastaların %50'sinde pozitifdir ve PCR'nin idrarda %50 duyarlılığı mevcuttur (28, 50).

#### **2.4.6.8. Miliyer Tüberküloz**

Miliyer tüberküloz, birçok organın aynı anda tutulumu olarak tanımlanır ve primer ilerleyici hastalık veya latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Akciğer tutulumu, sıklıkla infiltrasyondan daha çok miliyer (darı tohumu) bir paterndedir, ancak tüm hastalarda pulmoner tutulum eşlik etmeyebilir. Tedaviye rağmen ölüm oranı yüksektir. Ölüm oranının yüksek olması tanıdaki gecikmeler ve altta yatan diğer tıbbi durumlarla ilişkili olabilir (17).

Tüm TB vakalarının %1-2'sini oluşturur. Bebeklerde, 5 yaşın altındaki çocuklarda ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde daha sık görülür. Lenfohematojen yayılıma bağlıdır ve çoklu organ tutulumu sıktır. En fazla vasküler akımı alan organlar en yüksek risk altındadır. Başlangıç genellikle ilk enfeksiyondan 2-6 ay sonradır; bununla birlikte, hastalığın ilerlemesi yenidoğanlarda daha hızlı olabilir. Cilt testlerine karşı anerjiye neden olabileceği için TDT'nin tanıda yararı değişkendir (28, 51).

Miliyer TB'de en sık karşılaşılan semptomlar ateş, öksürük, kilo kaybı, anoreksi ve gece terlemeleridir. Fizik muayenede ateş, hepatomegali, anormal akciğer sesleri, splenomegali ve lenfadenopati en sık görülen bulgulardır. Eşlik eden TB menenjit, çocukların %20-40'ında görülebilir. Çocukların %70'inde görülen koroid tüberküleri patognomoniktir ve tanıyı hızlandırabilir. Çoklu organ tutulumu, septik şok ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişebilir (23, 28, 51).

Göğüs radyografileri, vakaların %50'sinde iki taraflı akciğer alanlarına dağılmış çok sayıda küçük (<2 mm) nodül ile karakterize olan klasik miliyer patern gösterir. Miliyer TB olgularının %50 kadarında akciğer grafisi normal olabilir. Kültür ve ARB pozitifliği oranı %30-60'tır. Bu hastalarda lomber ponksiyon prognostik nedenlerle ve tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olması açısından önemlidir. Tanıda tutulum bölgesine göre doku örnekleme ile histopatolojik değerlendirme yapılabilir (23, 28, 52).

#### **2.4.7. Perinatal Tüberküloz**

Perinatal TB nadir görülür. Tüberküloz hematogen olarak umbilikal ven yoluyla veya doğumdan önce ve doğum sırasında amniyotik sıvının aspirasyonu yoluyla fetüse bulaşabilir. Tanısı zordur; TDT genellikle negatiftir ve belirtiler özgül değildir (28, 53, 54).

Semptomlar bakteriyel sepsisi taklit edebilir ve başlangıç genellikle doğumdan 2-9 hafta sonradır. Konjenital enfeksiyonu postnatal olarak edinilen enfeksiyondan ayırt etmek zor olabilir. Konjenital TB tanısı için kanıtlanmış TB lezyonlarına sahip bir hastada şu kriterlerden en az bir tanesi olmalıdır; lezyonlar yaşamın ilk haftasında ortaya çıkmalı; bir primer hepatik kompleks veya kazeifiye hepatik granülom olmalı; plasenta veya annenin genital sisteminin TB enfeksiyonu dışlanmalı ve doğum sonrası bulaşma olasılığı dışlanmış olmalı. En sık görülen semptomlar nefes almada zorluk, ateş, karında şişlik ve halsizliktir. Fizik muayenede bebeklerin %75'inde hepatomegali vardır, bunu solunum sıkıntısı, lenfadenopati ve kulak akıntısı takip eder (53, 54).

Akciğer grafileri hemen hemen tüm çocuklarda anormaldir ve %50 kadarı miliyer patern gösterir. Bebeklerin yaklaşık %20'sinde eşlik eden menenjit mevcuttur. Bebeklerin %70'inde mide aspiratlarında ARB pozitifdir. Hepatik biyopsilerin kültür

pozitifliği %90'ın üzerindedir. Ülkemizde genital TB'li hastaların yaklaşık %50'si infertildir. Bu hastaların yardımcı üreme tekniklerine başvurmadan önce TB yönünden değerlendirilmesi konjenital TB'yi önlemede büyük önem taşır (54-56).

#### **2.4.8. HIV Enfekte Hastalarda Tüberküloz**

İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte çocukların TB enfeksiyonundan hastalığa ilerleme riski yüksektir (yıllık %5-10). Ayrıca hem atipik pulmoner prezantasyon hem de bu toplumdaki TB'nin %60'ını oluşturan akciğer dışı hastalık riski altındadırlar. Özellikle morbidite ve mortaliteye neden olan SSS TB'sidir. Miliyer TB da yaygındır ve kutanöz belirtilerle ilişkilidir (51, 57).

Atipik prezantasyonlara ek olarak, HIV ile enfekte çocuklarda TB tanısı daha zordur. Bu kısmen, bu toplulukta görülen pulmoner belirtilere sahip diğer fırsatçı enfeksiyonların sayısından kaynaklanmaktadır. Tüberkülin deri testinin pozitif olma olasılığı daha düşüktür. İnterferon temelli testlerin kullanımı, HIV pozitif veya HIV negatif hastalarda latent TB enfeksiyonu ile hastalığın ayırt edilmesini sağlayamaz. Göğüs radyografilerinde sıklıkla intratorasik lenfadenopati görülür ve TB ile tüberküloz dışı mikobakteriler arasında ayırım yapmak zordur. CD4 pozitif lenfosit sayısının azalması ile granülom oluşumu azaldığından histopatoloji daha az duyarlı ve özgüldür. Akciğer hastalığı için kültür pozitifliği, HIV ile enfekte ve enfekte olmayan çocuklarda eşdeğerdir (28, 57, 58).

Virüs ile enfekte olan bir çocuğa, akciğer TB geçiren bir hastayla karşılaştığında, yaş ve TDT sonucundan bağımsız olarak, aktif TB hastalığı dışlandıktan sonra, koruyucu izoniazid tedavisi (6-12 ay) başlanmalıdır (59).

#### **2.5. Tüberkülozda Tanı**

Çocuklarda TB'nin patofizyolojisi ve klinik sunumundaki farklılıklar tanıyı yetişkinlere göre daha zor hale getirir, latent enfeksiyon ve hastalık tanımları daha az nettir (19, 60). Çocuklarda tanı yöntemlerindeki sınırlamalar ve düşük kültür pozitiflik oranı nedeniyle, TB tanısı genellikle pozitif bir TDT, akciğer grafi bulguları, uyumlu klinik bulgular, bir kaynak vakayla epidemiyolojik bir bağlantı ve hastalığı taklit edebilecek diğer patolojilerin dışlanmasına dayanır. Çocuklarda TB'yi doğru ve hızlı

bir şekilde tanımak için yüksek bir şüphe indeksi gereklidir. Tablo 2.5’de çocuklarda TB tanısına yaklaşım gösterilmiştir (28).

**Tablo 2.5.** Çocuklarda TB teşhisine yaklaşım (25)

Dikkatli öykü (TB ile temas öyküsü dâhil)
Klinik muayene (büyüme değerlendirmesi dâhil)
Tüberkülin deri testi
Göğüs röntgeni (varsa)
Mümkün olduğunda bakteriyolojik doğrulama
Şüpheli pulmoner TB ve şüpheli akciğer dışı TB ile ilgili araştırmalar HIV testi

### 2.5.1. Tüberkülin Deri Testi

Tüberkülin deri testi 1907'den beri, *M. tuberculosis* enfeksiyonunu saptamak için bir referans tanı aracı olmuştur. Test, standart saflaştırılmış bir protein türevi ('Purified Protein Derivative' PPD) tüberkülin dozunun intradermal enjekte edilmesi ile ortaya çıkan gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna dayanmaktadır: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), beş ünite PPD-S veya iki ünite PPD tüberkülin RT23 kullanılmasını önermektedir. Tüberkülin reaktivitesi genellikle ilk enfeksiyondan 2-12 hafta sonra (ortalama 3-4 hafta) ortaya çıkar (61).

Protein türevi, ön kolun lezyonsuz bir bölgesine intradermal olarak enjekte edilir. Önceki bir enfeksiyon tarafından duyarlı hale getirilen T lenfositleri, inokülasyon bölgesinde toplanır, burada lokal vazodilatasyon, ödem, fibrin birikimi ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olan lenfokinleri serbest bırakırlar ve enjeksiyondan 48-72 saat sonra maksimum boyutuna ulaşan bir infiltrat ile sonuçlanırlar. Şişliğin çapı bu süre içinde eğitimli tıbbi personel tarafından (milimetre olarak) ölçülmelidir (61, 62).

Tüberkülin deri testinin negatif olması TB'yi ekarte ettirmez, ancak pozitif olması hastalık tanısını destekleyen bir bulgudur. Testi yalancı pozitif ve negatif yapan nedenler de değerlendirildiğinde, duyarlılık ve özgüllüğünün %90 civarında olduğu bulunmuştur. Ağır yaygın TB hastalığı olan çocuklarda başlangıçta negatif olabilen TDT testi tedavi sürecinde pozitifleşebilir (63). Testin sonucu, TB'ye yatkınlık yaratan



koşulların varlığı, hastalığa maruz kalmanın zamanlaması ve türü ile ilgili olarak ayrı ayrı yorumlanmalıdır. Tüberküloz sıklığının fazla olduğu, ülkemizdeki gibi BCG'nin rutin aşı takviminde yer aldığı bölgelerde aşısız çocuklarda 10 mm üzeri, aşılı çocuklarda ise 15 mm üzerinde endurasyon çapı testin pozitif olduğunu gösterir. Türkiye'de TDT değerlendirme ölçütleri Tablo 2.6'da özetlenmiştir (13, 61).

**Tablo 2.6.** Ülkemizde TDT değerlendirme ölçütleri (13)

<b>BCG'lilerde</b>	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-14 mm	Negatif kabul edilir (BCG'ye ya da TDM'lere bağlı olabilir).
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
<b>BCG'sizlerde</b>	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-9 mm	Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir).
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.	

### 2.5.2. İnterferon Gama Salınım Testleri

Quantiferon TB Gold In Tube (QFT) ve T-SPOT TB (T-SPOT) interferon gama salınım testleridir (IGST). Bu testler, *M. tuberculosis* kompleksine oldukça özgün olan antijenlerle stimülasyona yanıt olarak T lenfositlerinden in vitro interferon gama (IFN- $\gamma$ ) üretimini ölçer. Günümüzde kullanılan IGST testleri, MTB'ye özgül antijenler olan Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6 ('Early Secreted Antigenic Target Protein 6' ESAT-6), Kültür Filtrat Protein 10 ('10-Kda Culture Filtrate Protein'CFP-10) ve antijen 7.7'yi (TB7.7) kullanmaktadırlar (15, 64).

Tüberkülin deri testi gibi, IGST de enfeksiyon ve hastalık arasında ayırım yapamaz ve bu testlerden negatif bir sonuç alınması, şüphe uyandıran bulguları olan bir hastada tüberküloz enfeksiyonu veya hastalığı olasılığını dışlayamaz. Her iki testin de pozitif ve negatif kontrolleri vardır: pozitif kontrol düşük bir yanıt gösteriyorsa veya negatif kontrol çok yüksek bir yanıt gösteriyorsa, sonuç belirsiz/geçersiz olarak kabul

edilir. QFT, salınan IFN-y miktarını ölçen, enzime bağlı bir tam kan testidir, T-SPOT ise IFN-y üreten T hücrelerinin sayısını ölçer. İki test arasında sonuçlarda küçük farklılıklar vardır, ancak birbirine üstünlükleri yoktur. İnterferon gama salınım testlerinin özgüllüğü TDT'lere göre daha yüksektir çünkü kullanılan antijenler BCG'de veya patojenik tüberküloz dışı mikobakterilerin çoğunda bulunmaz (15, 65).

Sonuç olarak; yalnızca TB enfeksiyonu için risk faktörü olan, önemli terapötik immüno-supresyon gerektiren bir hastalığı veya durumu olan, TB hastalığı olduğundan şüphelenilen çocuklar her iki yöntemle test edilmelidir. İki test arasındaki çeşitli farklar Tablo 2.7'de gösterilmiştir (64, 65).

**Tablo 2.7.** TDT ve IGST'lerin Karşılaştırılması (64, 65)

Özellik	TDT	IGST
Kullanılan antijen	PPD	ESAT-6, CFP-10, TB 7.7
Uygulama Şekli	İntradermal enjeksiyon	Kan alınması
Vizit sayısı	2	1
Latent TB / TB hastalığı ayrımı	Hayır	Hayır
BCG ile çapraz reaksiyon	Evet	Hayır
Tüberküloz dışı mikobakteriler ile çapraz reaksiyon	Evet	Sadece bazı suşlarda
Maliyet	Düşük	Yüksek
Uygulama ve değerlendirmede nesnellik	Kişiyeye bağımlı	Objektif <2 yaş kullanılmaz 2-4 yaş sınırlı veri mevcut
BCG aşısı olmayan çocuklarda tahmini özgüllük	%95 ila %100	%90 ila %95
BCG aşılı çocuklarda tahmini özgüllük	%49 ila %65	%89 ila %100
Tahmini duyarlılık (doğrulanmış TB hastalığı)	%75 ila %85	%80 ila %85
Tahmini duyarlılık (klinik TB hastalığı)	%50 ila %70	%60 ila %80

### 2.5.3. Mikrobiyolojik Tanı Testleri

Boyalı balgam yaymalarında aside dirençli basillerin gösterilmesi, çoğu hastada akciğer tüberkülozunun kanıtıdır. Bununla birlikte, çocuklarda tüberküloz

basilleri erişkinlere kıyasla azdır ve 10 yaşından küçük çocukların çoğundan spontan balgam elde edilemez. Genellikle balgam yerine kullanılan mide yıkama sıvıları, ağız kaynaklı aside dirençli organizmalarla kontamine olabilir. Pozitiflik oranı %10'dan az olsa da, mide yıkamalarının floresan mikroskopi incelemesi faydalıdır (15, 66).

Plevral sıvı, BOS, lenf nodu aspiratı ve idrarda tüberküloz basili seyrek; bu nedenle, pediatrik pratikte tüberküloz basili için doğrudan boyanmış yaymalar nadiren pozitifdir. Kültür, TB hastalığının teşhisi için DSÖ tarafından önerilen altın standarttır. Tüberküloz kültürleri, yalnızca tanıyı doğrulamak için değil, aynı zamanda ilaç duyarlılığı testi yapılması için de büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, temaslı yetişkin vakasında kültür ve ilaca duyarlılık verileri mevcutsa ve çocukta klasik bir tüberküloz prezantasyonu varsa, çocuktan kültür alınmasının tedaviye katkısı düşüktür (15, 60).

Gastrik lavaj hastanın 8 saat boyunca hiçbir şey yemediği veya içmediğinden emin olunarak sabahın erken saatlerinde ve hasta uyanıp tükürüğünü yutmaya başlamadan önce alınmalıdır. Gastrik lavajdan önce nebulize salin solunmasının bakteriyolojik pozitiflik oranını arttırdığı bildirilmiştir. Kültür, örnek toplandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Teksas Çocuk Hastanesi'nde yürütülen bir araştırmada, art arda üç sabah mide aspirasyonu sıvısı alındığında tanı veriminin arttığı bulunmuş; tanısal katkının, ikinci numune ile %25 ve üçüncü mide aspirasyon numunesi ile ek olarak %8 oranında iyileştiği gösterilmiştir (15, 60, 66).

Mikobakteriyel kültür, katı veya sıvı bir ortam üzerinde gerçekleştirilebilir. Sıvı ortamda (Middlebrook 7H9) *M. tuberculosis* üreme oranı, katı yumurta bazlı bir ortamdan (Lowenstein-Jensen) veya katı agar bazlı bir ortamdan (Middlebrook 7H11) daha fazladır. Bactec MGIT sistemi veya BacT/Alert gibi otomatik sıvı kültür sistemleri mikobakteriyel büyüme için sürekli izlem sağlar, yetişkin ve pediatrik çalışmalarda *M. tuberculosis*'in üremesini önemli ölçüde iyileştirmenin yanı sıra katı bir ortam kültürü ile karşılaştırıldığında üreme süresini de belirgin azalttığı gösterilmiştir (60, 67).

#### 2.5.4. Nükleik Asit Amplifikasyon Testi

Tüberkülozlu çocuklarda çalışılan orijinal nükleik asit amplifikasyon formu, mikroorganizmalar için belirteç olarak özel DNA dizilerini kullanan geleneksel polimeraz zincir reaksiyonudur (PCR). *M. tuberculosis* kompleks organizmaları için test nispeten pahalıdır, oldukça karmaşık donanım gerektirir ve numunelerin çapraz kontaminasyonunu önlemek için titiz bir teknik gerekir (15, 68).

Çocukluk çağı tüberkülozunda geleneksel PCR kullanımını sınırlı kalmıştır. Çocuklarda klinik akciğer tüberkülozu teşhisi ile karşılaştırıldığında, PCR'nin duyarlılığı %25 ila %83 arasında ve özgüllük %80 ila %100 arasında değişmektedir. Başlıca kullanımı; tanı klinik veya epidemiyolojik olarak kolayca konulamadığında şiddetli akciğer hastalığı olan çocukları değerlendirmek içindir (60).

GeneXpert MTB/RIF testi (Xpert) (Cepheid inc. Sunnyvale, CA), 2 saat içinde *M. tuberculosis*'i ve MTB örneklerinde rifampin direnci varlığını tespit edebilen otomatik bir moleküler nükleik asit amplifikasyon testidir. En son FDA onaylı nükleik asit amplifikasyon testi olan Xpert MTB/RIF, çoklu ilaca dirençli TB (ÇİDTB) veya HIV ile ilişkili TB olduğundan şüphelenilen çocuklar için DSÖ tarafından ilk tanı testi olarak önerilmiştir. Çocuklar için Xpert kullanımını değerlendiren meta-analizler, akciğer tüberkülozu teşhisi için yayma mikroskopisi ile karşılaştırıldığında duyarlılığının (%62 ila %98) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak pozitiflik oranı kültüre göre daha düşüktür ve mümkün olduğunca kültür yapılmalıdır; Xpert kullanımını kültürün yerini almamalıdır (60, 69).

#### 2.5.5. Tüberkülozda Histopatolojik Tanı

Histopatolojik inceleme, TB prevalansının yüksek olduğu bölgelerde özellikle akciğer dışı TB tanısı için temel bir gereklilik olmaya devam etmektedir. Histopatolojik inceleme, TB tanısı için standart referans olarak kabul edilir. İncelenen kesitlerde granülomların yapısı; lenfositler, plazma hücreleri ve çok çekirdekli langerhans dev hücre kümeleri ile çevrili epitel benzeri hücrelere dönüştürülmüş makrofaj kümelerinden oluşan bir kronik inflamasyon odağını gösterecek şekildedir (70).

Geleneksel ARB boyamalarının duyarlılığı düşüktür ve kültürde *M. tuberculosis* üremesi uzun zaman alır. Sonuç olarak, ADTB tanısı çoğunlukla histolojik kanıtlara bağlıdır. Pozitif bir histopatolojik tanı için, granülomların varlığı, kazeifikasyon ve ARB pozitifliğinin gösterilmesi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, konak immün fonksiyonunun kaybı, daha büyük süpüratif yanıt ve daha kötü oluşturulmuş granülomlar görülen histopatolojik bulgulara neden olabilir. Ek olarak, granülomlar tüberküloz dışı mikobakteri hastalığı, mantar enfeksiyonları, bruselloz veya sifilizde de görülebilir, bu nedenle dikkatli yorum yapılması gerekir.

Genel olarak doku biyopsisi, sıvı aspirasyonundan daha sık pozitif sonuç verir. Biyopsi histolojisi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testlerinin sonuçları kültür sonuçlarıyla birleştirildiğinde tanısal doğruluk daha da artabilir. Tüberküloz plörezi hastalarında yapılan bir çalışmada plevral biyopsi ve kültür sonuçları birleştirildiğinde %91 tanı başarısı elde edilmiştir. Benzer şekilde, TB lenfadenit tanısında iğne biyopsisi ve PCR birlikte kullanıldığında hem duyarlılık (%82.4-100) hem de özgüllük (%94-100) artmıştır (33, 71, 72). Tanı araçlarının seçimi, ADTB’de tutulan organa bağlıdır. Tanıyı kesinleştirmek için iğne biyopsisi, eksizyon, endoskopi, laparoskopi ve ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) veya endoskopik ultrason rehberliğinde biyopsileri içeren çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Farklı teşhis seçeneklerinin duyarlılıkları ve faydaları, tanısal yaklaşım seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin yüzeysel TB lenfadenitinde, etkilenen lenf düğümlerinin iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) birinci basamak tanı tekniğidir. Eksizyonel biyopsi en yüksek duyarlılığa sahipken, İİAB daha az invazivdir. Bu nedenle İİAB inceleme sonuçları yetersiz ise eksizyonel biyopsi yapılması gerekebilir (33, 72).

Histopatolojik inceleme örneği mikobakterileri yok eden ve bakteri üremesini engelleyen formaldehit içinde gönderilmemelidir. Mikobakteriyel kültür için biyopsi materyali taze veya az miktarda steril salin içinde gönderilmelidir (33).

### **2.5.6. Tüberküloz Tanısında Serolojik Testler**

Çocuklarda, MTB’nin tüm bakteri hücrelerine karşı oluşan antikorlarını veya çeşitli saflaştırılmış veya kompleks antijenlerini araştıran çalışmalarda başta enzim immunoassay yöntemi olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılmıştır. *M.tuberculosis*’e

karşı oluşan antikorları araştırmada kullanılan serolojik yöntemlerin birçoğunun duyarlığı ve özgüllüğü düşüktür (73).

## 2.6. Tüberküloz Tanısında Skorlama Sistemleri

Çeşitli klinik skorlama sistemleri geliştirilmesine rağmen bu klinik skorlama sistemlerinin çocuk yaş grubunda geçerliliği incelendiğinde, standart semptom tanımlarının ve yeterli doğrulamanın eksikliği nedeni ile tanı koymada sınırlı kaldıkları sonucuna varılmıştır. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmez (58, 74).

## 2.7. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Tedavi

Tüberküloz tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalıktır. Hasta kişilerin yaklaşık %85'i 6 aylık bir ilaç rejimi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir; tedavi, enfeksiyonun bulaşmasını azaltmanın da ek bir yoludur. Tedavi 2000 yılından bu yana, 60 milyondan fazla ölümü önlemiştir, ancak hala dünyada milyonlarca kişi teşhis ve tedaviden yararlanamamaktadır. Tüberküloz enfeksiyonu olan kişiler için hastalık gelişmesini önleyici tedavi mevcuttur (1). Tedavinin amaçları, hastalığın tekrarlamadan iyileşmesini sağlamak, ölümü önlemek, bulaşmayı durdurmak ve ilaç direncinin ortaya çıkmasını önlemektir. *Mycobacterium tuberculosis* uzun süre latent kalabilir. Tüberküloz basillerinin sayısı lezyon tipine göre büyük ölçüde değişir ve bakteri topluluğu ne kadar büyük olursa, tedaviye başlamadan önce bile doğal olarak dirençli mutant suşların mevcut olma olasılığı o kadar yüksek olur. Bir ilaç kombinasyonu ile uzun süreli tedavi gereklidir. Aktif tüberkülozun tek ilaçla tedavisi asla denenmemeli ve başarısız bir rejime asla tek bir ilaç eklenmemelidir (17). Çocuklarda tüberküloz tedavisinin prensipleri yetişkinlerdeki ile aynıdır. Tüberküloz tedavisinin ana hedefleri şunlardır:

- TB hastasını iyileştirmek;
- TB hastalığından veya geç etkilerinden ölümü önlemek;
- TB'nin nüksetmesini önlemek;
- ilaca dirençli TB'nin gelişmesini ve bulaşmasını önlemek;
- TB'nin başkalarına bulaşmasını azaltmak;
- tüm bunları minimum toksisite ile elde etmek (25).

### 2.7.1. Çocuklarda Koruyucu İlaç Tedavisi

Koruyucu tedavi, bulaştırıcı bir hasta ile temas sonrası aktif hastalık saptanmayan ya da latent TB enfeksiyonu saptanan çocuklara verilir. Etkinliğinin %60-90 olduğu ve etkisinin 19 yıla kadar sürdüğü gösterilmiştir. Başlangıçta pozitif olan TDT koruyucu tedavi sonrası genellikle pozitif kalır. Bu nedenle tedavi sonrası TDT kontrolü gerekmez (13). Dünya sağlık örgütünün son dönemdeki rehberlerine göre akciğer tüberkülozlu potansiyel olarak bulaştırıcı yetişkinle teması olan ancak semptomları olmayan, fizik muayenesi ve akciğer grafisi normal olan çocuklar, 5 yaşından küçükse veya tüberküloz hastalığının hızlı ilerlemesi için başka risk faktörleri varsa, genellikle sadece izoniazid olmak üzere tedaviye başlanmalıdır (15, 25, 75).

Sağlık bakanlığı rehberine göre ise erişkin TB hastası ile temaslı 15 yaşından küçük çocuklarda ülkemiz koşulları, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak TDT yapılır. Araştırmalar sonucunda aktif hastalık tespit edilmeyen tüm çocuklara profilaksi verilir. Tüberkülin deri testi istenmesinin ana amacı hastalık tanısında destekleyici olmasından kaynaklanmaktadır. Temaslı çocuklarda TDT ile aynı anda ya da daha sonra İGST istenmesine gerek yoktur (13, 65).

Koruyucu tedavide izoniazid 10 mg/kg (maksimum 300 mg) olacak şekilde en az 6 ay süre ile günde tek doz kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde bu süre 12 aydır. Kaynak vaka izoniazid dirençli ise rifampisin 4 ay süreyle günlük 10mg/kg (maksimum 600mg) verilir (13, 25, 76). İlaç yan etkileri hakkında hasta ve ailesi bilgilendirilerek herhangi bir yan etkiye ait semptomu olduğunda doktora başvurması önerilir. Koruma tedavisi başlarken serumda karaciğer enzimleri ve bilirubin bakılması önerilir. Koşullar uygunsa koruma tedavisi direk gözetim altında verilebilir. İlaç başlandıktan sonra 2-3 aylık ara ile kontrol önerilir (13).

### 2.7.2. Çocuklarda Tüberküloz Hastalığı Tedavisi

Son 30 yılda yapılan, sadece çocukları içeren çok sayıda klinik araştırmanın sonuçları değerlendirilmiş; bu tecrübeler sonucunda anti-TB tedavi 2 evrede uygulanmaya başlanmıştır. Birinci evre yoğun tedavi dönemi ve ikinci evre idame tedavi dönemi. Birinci evrede üç ya da dört ilaç kullanılmakta; basillerin çoğunluğunun öldürülmesi ve ilaç direncinin engellenmesi hedeflenmektedir. İdame

tedavi döneminde ise dormant basillerin de öldürülerek eradikasyon sağlanması amaçlanmaktadır (13, 15, 77).

Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi ve DSÖ önerilerine göre eğer hasta izoniazid direncinin düşük olduğu bir bölgede yaşıyorsa, HIV negatif ise, ilaç direnci riski yoksa, yayma negatif pulmoner TB hastası ise ya da çok ciddi seyretmeyen akciğer dışı TB hastası ise ilk 2 ay izoniazid, rifampisin, pirazinamid (H+R+Z) 3'lü yoğun tedavi sonrası 4 ay idame tedavi olarak H+R verilmesi önerilmektedir. Tablo 2.8.'de Sağlık Bakanlığı rehberi tarafından önerilen tedavi rejimleri yer almaktadır (13, 78).

**Tablo 2.8.** Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı TB tedavi rejimleri (13)

Tutulmuş yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame tedavi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı TB	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli, yaygın ya da yayma pozitif akciğer TB Ağır akciğer dışı TB Miliyer TB* Konjenital-Neonatal TB*	2 ay HRZE	4 ay HR
Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda TB	2 ay HRZE	7-10 ay HR
Kemik-eklem TB TB Menenjit	2 ay HRZE	10 ay HR

\*Merkezi sinir sistemi, kemik eklem tutulumu yoksa 6 ay, varsa 12 ay tedavi edilir.  
+İzoniazid H, Rifampisin R, Pirazinamid Z, Etambutol E

Başlangıçta anti-TB tedavi ile düzelen bir hastada önceden var olan TB lezyonlarının klinik veya radyolojik olarak kötüleşmesi veya yeni lezyonların gelişmesi paradoksal reaksiyon olarak tanımlanır. Akciğer dışı TB'de daha sık paradoksal reaksiyon görülür. Paradoksal reaksiyonu olan hastalarda, herhangi bir değişiklik yapılmadan anti-TB ilaç rejimine devam edilir ve tedaviye kortikosteroid eklenmesi önerilir (33).

Tedaviye uyumun gerekliliği ve hastalığın seyri başlangıçta aileye ayrıntılı olarak anlatılmalı, ortaya çıkabilecek yan etkiler belirtilmeli ve tedaviye ara verme ya da bırakma durumunda takip eden hekimin bilgilendirilmesi gerektiği



vurgulanmalıdır. Son 20 yılda dünyada birçok ülke doğrudan gözlem altında tedavi (DGT) uygulamasına geçmiştir. Tedaviye uyumsuzluk, sadece DGT uygulanması ile aşılabılır. Rehberler çocuk ve ergenlerin hiçbir koşula bağlı olmaksızın DGT ile tedavi edilmelerini önermektedir (25, 78, 79).

### **2.7.3. Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan Birinci Seçenek İlaçlar**

#### **2.7.3.1. İzonyazid (H)**

Tüberküloz tedavisinin primer ilacıdır. Basilin hücre duvarı yapısında bulunan mikolik asit sentezini inhibe eden bakterisidal etkili bir antibiyotiktir. Tüm vücut dokularına ve sıvılarına kolaylıkla geçer. Oral biyoyararlanımı iyidir. En önemli yan etkisi olan hepatotoksisite iki şekilde gelişebilir: hafif izoniazid hepatotoksisitesi ve izoniazid hepatiti. Tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri normal aralıkta olan bir hastada; serum transaminaz düzeyleri normal değerlerin 5 kat üzeri ya da hepatit bulguları ile birlikte 3 kat ve üzerine çıkarsa H tedavisinin kesilmesi gerekmektedir. Nadiren hipersensivite ve SSS toksisitesine neden olabilir (13, 80).

#### **2.7.3.2. Rifampisin (R)**

İlk seçenek ilaçlardan olan rifampisin yarı sentetik bir RNA sentez inhibitörüdür. Bakterisidal etkilidir. Oral alımın ardından hızla vücut sıvılarına yayılır. Yan etkileri idrar, ter, gözyaşı gibi vücut sıvılarının turuncu renge boyama; gastrointestinal yakınmalar (karın ağrısı, bulantı, kusma); hepatotoksisite ve grip benzeri tablodur (13, 80).

#### **2.7.3.3. Pirazinamid (Z)**

Nikotinamidin sentetik bir analogudur. Etki şekli bilinmemektedir. Bakteriyostatik etkili olduğu kabul edilir. Hızlı direnç gelişebileceğinden tek başına kullanılmamalıdır. Gastrointestinal intolerans, aşırı duyarlılık reaksiyonu, hiperürisemi, hepatotoksisite ve artrit yan etkileridir (13, 80).

#### 2.7.3.4. Etambutol (E)

Etki mekanizması çok iyi bilinmemekle birlikte; basilin hücre duvarında bulunan arabinozil transferaz enzimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Bakterisidal etkili bir ilaç olup, en önemli rolü ilaca dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışını engellemektir. Doza bağlı optik nörit, bir ya da iki gözde görme keskinliği ve renkli görmede bozulmaya yol açabilir. Diğer yan etkiler arasında hipersensivite reaksiyonları, periferik nörit, artralji yer alır (13, 69, 80).

#### 2.7.3.5. Streptomisin (S)

Aminoglikozid yapıda bir antibiyotik olan streptomisin, bakterinin 30S ribozomuna bağlanıp protein sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Parenteral yolla kullanılması dezavantajdır. Santral sinir sistemine geçişi iyidir. En önemli kullanım yeri H direnci şüphesi olan menenjit ya da dissemine hastalıktır. En önemli yan etki çınlama, ataksi, şeklinde bulgu veren vestibüler disfonksiyondur. Nefrotoksisite, hemolitik anemi ve trombositopeni de görülebilir (13, 80). Tablo 2.9'da sık kullanılan birinci seçenek anti-TB ilaç dozları gösterilmiştir (80).

**Tablo 2.9.** Birinci seçenek tüberküloz ilaçları ve dozlar (80)

İlaç	Günlük doz (mg/kg)	Günlük maksimum doz
İzoniiazid	10-15	300 mg
Rifampisin	10-15	600 mg
Pirazinamid	20-40	2 gr
Etambutol	15-25	1.5 gr
Streptomisin	15-20	1 gr

#### 2.7.4. İlaça Dirençli Tüberküloz Vakalarında Tedavi

Çocuklarda en sık görülen direnç şekli primer ilaca dirençli mikroorganizma ile enfekte olmaktır. Sekonder direnç ise başlangıçta dirençli olmayan suş ile enfekte olan hastanın tedavisi esnasında mikroorganizmanın ilaç direnci geliştirmesidir (13, 78, 81). En az bir tane anti-TB ilaca dirençli basil ile enfekte hastaya, ilaca dirençli

olgu denir. Hem izoniazid hem de rifampisine direnç var ise bu çok ilaca direnç (ÇİD) anlamına gelir. Çoklu ilaca dirence ek olarak, bir kinolona ve bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) karşı direnç olmasına ise yaygın ilaç direnci (YİD) adı verilir (13, 78, 81).

Tedavi başarısızlığı olan vakalarda, düzensiz tedavi almış olan hastalarda, ilaç direncinin yaygın olduğu bölgelerde yaşayanlarda ve ilaca dirençli TB tanısı olan hasta ile teması olanlarda ilaç direncinden şüphelenilmeli ve buna yönelik araştırmalar yapılmalıdır (13, 78, 81).

### **2.7.5. Tüberküloz Tedavisinde Kortikosteroid Kullanımı**

Kortikosteroidler TB tedavisinde genellikle akciğer dışı tüberkülozda ve pulmoner tüberkülozun komplike durumlarında kullanılır. En sık kullanılan prednizon 2 mg/kg/doz olarak verilir ve ağır vakalarda 4 mg/kg'a kadar artırılabilir; günlük maksimum doz 60 mg'dır. Dört hafta kullanılır ve sonrasında azaltılarak kesilir. Etkin anti-TB tedavisi almayan hastalarda kortikosteroidler kesinlikle kullanılmaz. Tüberküloz tedavisinde kortikosteroid kullanım endikasyonları;

- Perikardiyal TB
- Plevral TB (Dispne yaratan efüzyon varlığında)
- TB menenjit
- Miliyer TB (Güçlü kanıtlar olmamasına rağmen solunum yetmezliği tedavisinde kullanılabilir)
- Akciğer TB (Lenf nodu obstrüksiyonu, endobronşiyal hastalık, yaygın pulmoner hastalık)
- Genitoüriner TB (Yeterli kanıt olmamasına rağmen üreter stenozu olması halinde kullanılabilir.)
- Paradoksal reaksiyon
- TB ilaçlarına hipersensivite gelişmesi halinde (13, 25, 82)

### **2.7.6. Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Tüberküloz vakalarının sonuçlarını tüm dünyada karşılaştırmak, paylaşmak ve hastalıkla savaşı daha ileriye taşıyabilmek için DSÖ'nün de önerdiği şekilde

tanımlamalar yapılmıştır. Sağlık Bakanlığı verilerinde ve hastanemizde hasta sonuçları bu kriterler doğrultusunda değerlendirilir. Tedavi sonuçlarının raporlanmasında kullanılan terimler aşağıda özetlenmiştir.

Kür: Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış tüberküloz hastalığı olan hastada birisi tedavinin idame dönemi ve diğeri tedavinin son ayı içinde olmak üzere 2 kez alınan örneklerde yayma ya da kültür negatifliğinin bulunmasıdır.

Tedaviyi tamamlama: Planlanan tedavi süresi içinde tedavisini tamamlayan hastada herhangi bir örnekte yayma ya da kültür negatifliği olmadığı durumda, tedavinin klinik ve radyolojik bulgular ışığında başarılı kabul edilmesi ve sonlandırılmasıdır.

Tedavi başarısızlığı: Tedavinin 5. Ayı ve sonrasında alınan örneklerde yayma ya da kültür pozitifliğinin olmasıdır.

Ölüm: TB ya da TB dışı bir nedenle tedavi sırasında ölen hasta tedavi sonuç raporuna ölüm olarak girilir.

Takip dışı kalma: TB hastasının üst üste 2 ay tedavisini almaması ya da tedaviye 2 aydır başlanmamış olması durumudur.

Değerlendirilemeyen: Tedavi sonucu değerlendirilmemiş veya başka merkeze transfer olmuş hastaları içerir.

Başarılı tedavi kür olan ve tedavisi tamamlanmış hasta gruplarının toplamını içerir (13, 83).

## **2.8. Tüberkülozdan Korunma**

Çocuklarda TB bulaşı yakın ilişkide olunan kişilerle temas sonrası olur. Korunma erişkin hastaların tespiti ve tedavisi ile başlar. Balgam yayma incelemelerinin yaygınlaştırılması, hastalara DGT uygulanması TB sıklığını ve bulaş şansını azaltmada önemlidir (13, 76). Ayrıca temaslı çocukların koruyucu tedavi açısından değerlendirilmesi ve aşılama da korunmanın bir parçasıdır. Bu amaçla ülkemizde ve dünyada uzun yıllardır Bacille-Calmette-Guérin (BCG) aşısı uygulanmaktadır (76).

### 2.8.1. Bacille-Calmette-Guérin Aşısı (BCG)

Aşı 1921'de Fransa'daki Pasteur Enstitüsü'nde Calmette ve Guerin tarafından, *M. tuberculosis*'in bir alt türü olan *Mycobacterium bovis*'in canlı zayıflatılmış bir türünden geliştirilmiştir. Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nın bebek aşılama alanına 1974'te dâhil edilmiştir. Günümüzde BCG bağışıklaması, dünyada uygulanan en yaygın aşılama stratejilerinden birisi olarak devam etmektedir (84).

Türkiye'de BCG'nin koruyuculuğu, erişkinlerde %72,7 iken, 0-6 yaş grubunda %85 olarak bulunmuştur. Aşı kanla ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engeller. Böylece hayatı tehdit eden miliyer TB, TB menenjiti gibi durumların sıklığını azaltır. Hastalığa karşı korumaya ek olarak, enfeksiyonuna karşı da koruma sağlar. Yapılan çalışmalar BCG aşının koruyuculuk süresinin 15 yıl olduğunu göstermiştir (13, 76, 85). Bebeklik döneminde uygulanan aşının ileriki yaşlarda uygulananlara göre koruyuculuğunun daha yüksek olduğu bulunmuştur; DSÖ'nün önerisi ile aşı 2 aylıkken uygulanır. Eğer bebek 3 ayı geçti ise basille karşılaşmış olma ihtimali düşünülerek TDT uygulaması sonucuna göre aşı yapılırken, 6 yaş üzerinde hiç BCG yapılmamış çocuklara BCG aşısı uygulanmaz (13, 25, 76).

Aşının DSÖ'ye göre tek kontrendikasyonu semptomatik HIV enfeksiyonudur. Fakat birçok ülkede ek olarak şu durumlarda da BCG aşısı uygulanmaz:

- Doğumsal immün yetmezlikler
- Lenfoma, Lösemi, Hodgkin hastalığı ve retiküloendotelyal sistemin diğer tümörleri
- Kortikosteroid veya diğer bağışıklığı baskılayan ilaç veya radyoterapi alan hastalar
- Yüksek ateş
- Gebelik
- Yaygın deri enfeksiyonu ve yanıklar
- Tüberkülin deri testi pozitif olanlar

Aşı sulandırılmadan oda sıcaklığında bir ay, buzdolabı rafında 1-2 yıl saklanabilir, dondurulmaz. Sadece kendi sulandırıcısı ile sulandırılır. Aşı sulandırıldığında 6 saat içinde uygulanmalıdır. Üst kol deltoid bölgeye intradermal olarak bebeklerde 0,05 ml, çocuklarda 0,1 ml olacak şekilde uygulanır (13, 76).

Aşı sonrası 2-3 hafta sonra uygulanan bölgede papül oluşur; daha sonra ülserleşir ve kabuklanır. Kabuk birkaç kez oluşabilir. 2-3 ay sonra ise skar dokusu bırakarak iyileşir. Skar gelişmeden de iyileşebilir, skar bırakması ve bırakmaması ile aşının koruyuculuğu arasında bir ilişki yoktur (13, 76).

Aşı sonrası görülebilen yan etkiler aşı suşu, dozu, uygulama bölgesi, uygulanan hastanın yaşı, bağışıklık sistemi ile ilişkilidir. En sık görülen yan etki aşı bölgesinde ülserasyon ya da servikal-aksiller lenfadenopatidir; tedavisiz takip edilir. Takip sırasında immün sistem patolojisi olan hastalarda yaygın enfeksiyon gelişebilir. Bu nedenle bu hastaların düzenli takibi önemlidir. Sistemik reaksiyonu olan hastaların genellikle altta yatan özellikle mikobakterilere karşı savunmada yetersizlik oluşturan interferon-gama ve interlökin-12 reseptör eksiklikleri olabilir. Bu durumlarda sistemik reaksiyon sonrası ölüm görülebilir (13, 76).

### **2.8.2. Geliştirilmekte Olan Tüberküloz Aşıları**

Bacille-Calmette-Guérin aşısı 1921'den bu yana 100 yıllık gelişiminin ardından bugün TB'ye karşı DSÖ tarafından onaylanmış tek aşı olmaya devam etmektedir (84). Koruyucu aşılarda primer enfeksiyonun önlenmesinin yanı sıra temas sonrası uygulanan aşılarda hastalığı ve latent enfeksiyonun reaktivasyonunu önlemek TB kontrolü için oldukça önemlidir. Geliştirilmekte olan aşı teknolojileri arasında DNA aşıları, subunit aşılarda canlılığı zayıflatılmış aşılarda canlı rekombinant aşılarda bulunmaktadır. Güncel olarak 16 farklı aşının çalışmaları devam etmektedir. Bu aşılardan üçü faz 3 aşamasına gelebilmiştir. Bu aşılarda rekombinant BCG aşısı olan VPM1002 ve inaktive edilmiş aşılarda olan *Vaccae*<sup>TM</sup> ve MIP aşılardır (84, 86).

### **2.9. Tüberkülozun Bildirimi**

Tüberküloz, bildirimi zorunlu hastalıklardandır. Tanı konulmuş veya tedavi başlanmış her TB hastası bildirilir. Bu durum; Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nun (UHK) 113. maddesinde belirtilmiştir. Bu maddeye göre; "Akciğer ve larenks veremini her bulaşıcı şekline yakalananlarla veremini herhangi bir klinik şekline tutulmuş olarak ölenlerin isim ve adresleri ile ihbarı zorunludur." (87). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan rehberde göre birinci basamakta tüberkülozdan kuşkulanan her hasta tanı için uzman hekime sevk edilmeli; TB tanısı konan her hastanın bildirimi aynı gün, o ilin sağlık müdürlüğüne yapılmalıdır (13).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalında 1 Ocak 2000-31 Aralık 2020 tarihleri arasında biyopsi tanısı bulunan 0-18 yaş arasındaki tüberküloz hastalarını kapsamaktadır. İncelenen biyopsi materyallerinde ARB pozitifliği ya da granülom formasyonunun olması kriter olarak seçilmiştir. Löwenstein-Jensen besiyerinde *M. tuberculosis* üretilen hastalar ya da ARB pozitifliği olan kesin TB; biyopsi materyalinde granülom formasyonu görülmesine rağmen ARB negatif ve kültür üremesi olmayan hastalar ise iki haftadan uzun süren spesifik olmayan antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen öksürük, TDT pozitifliği, tüberkülozlu erişkinle temas öyküsü veya TB düşündürülen radyolojik bulgulardan oluşan dört kriterden en az ikisini bulundurluyorsa olası TB tanılı kabul edilmiştir (88).

#### 3.1. Çalışma Verileri

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların geriye dönük olarak tüberküloz tanısındaki demografik özellikleri, risk faktörleri, klinik bulguları, fizik muayeneleri, BCG aşı durumları, TDT pozitiflikleri, Quantiferon testi pozitiflikleri, ARB pozitiflikleri, patolojik materyal elde edilme şekilleri, patolojik mikroskopik tanıları, mikrobiyolojik kanıt elde edilme oranları, radyolojik özellikleri, tedavi protokolleri, tedavi sonrası durumları hasta dosyalarından toplanan veriler ışığında değerlendirilmiştir. Tanıda ve takipteki ilaç duyarlılıkları gözden geçirilmiş; tedavi süre ve rejimleri incelenip izlemde ortaya çıkmış olan ilaç yan etkileri ve hastaların son durumlarına yine hasta dosyaları ve hastane bilişim sistemleri kullanılarak ulaşılmıştır.

#### 3.2. Laboratuvar Yöntemleri

Tüberkülin deri testi aşısız çocuklarda 10 mm'nin; BCG aşıllı çocuklarda 15 mm'nin; malnütrisyon, 2 haftadan uzun süre steroid kullanımı (>15 mg/gün), Lenfoma gibi bağışıklığı baskılayan hastalık ve immün yetmezlik durumlarında ise 5 mm'nin üzerinde ise pozitif olarak kabul edilmiştir (13). Akciğer tutulumu olan hastalarda balgam verebilenlerden balgam, veremeyenlerden ve küçük yaşta olanlardan AMS

alınmıştır. Örneklerden direk basil (ARB) aranması, PCR (Real time PCR tekniği), kan kültür vasatına (Bactec) ekilerek kültür incelemesi yapılmıştır. Lenf nodu tüberkülozunda biyopsi materyali, TB menenjitte BOS, artritte ponksiyon materyali, abdominal TB’de parasentez materyali mikrobiyolojik olarak değerlendirilmiştir.

Hastalardan alınan biyopsiler rutin Hematoksilen-Eozin boyası dışında ARB (Ziehl-Neelsen) boyası ile değerlendirilmiş ve gerekli olanlarda boyalar tekrarlanmıştır.

### **3.3. Radyolojik Değerlendirme**

Radyolojik bulguların değerlendirilmesinde Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bölümünün raporları ve dosya notları esas olarak alınmıştır.

### **3.4. Araştırmanın Tipi**

Retrospektif, tanımlayıcı araştırma projesi.

### **3.5. İstatistiksel Yöntemler**

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 26 paket programı ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, en küçük değer, en büyük değer şeklinde gösterilmiştir. Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 04.05.2021 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir (Karar no: 2021/10-14).

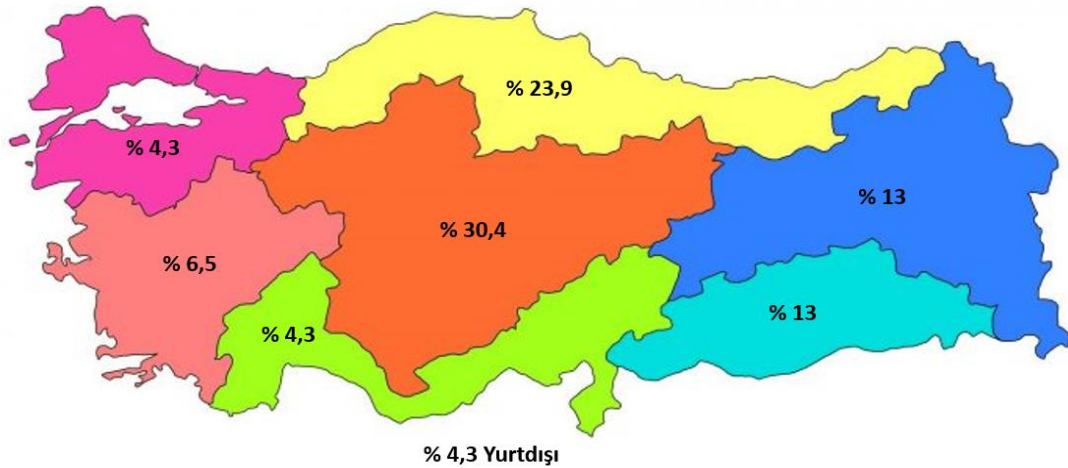


## 4. BULGULAR

Çalışmamız 1 Ocak 2000 tarihi ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim dalının Pediatrik Patoloji Ünitesinde biyopsi tanısı olan 46 tüberküloz vakasının çeşitli yönlerden incelenmesinin sonuçlarını içermektedir.

### 4.1. Sosyodemografik Özellikler

Türkiye'nin 7 coğrafi bölgesinin herhangi birinde yaşayan 44, Kırgızistan'da yaşayan 1 ve Kıbrıs'ta yaşayan 1 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalarımızın bölgelere göre yüzdelik dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1.** Coğrafi bölgelere göre başvuru oranları

Yüzde %30,4 oranla hastaların büyük çoğunluğu İç Anadolu Bölgesi'nden başvurmuşlardır. Bunu %23,9 ile Karadeniz Bölgesi takip etmektedir.

Çalışmaya dâhil olan hastaların %47,8'i (22) kız, %52,2'si (24) erkektir. Hastaların yaşları 5 ay ile 18 yaş arasında değişmektedir. Ortanca 9 yaş 11 ay, ortalama ise 9 yaştır. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık üçte ikisi (% 69,6) 6 yaş ve üzerindedir. En fazla hasta sayısına sahip yaş aralığı ise 10-14 yaş aralığıdır.

**Tablo 4.1.** Hastaların çeşitli yaş aralıklarına göre dağılımı

Yaş Grubu	Sayı	Yüzde
0-2 yaş	10	21,7
2-5 yaş	4	8,7
6-9 yaş	7	15,2
10-14 yaş	13	28,3
14 yaş ve üzeri	12	26,1
Toplam	46	100

#### 4.2. Antropometrik Özellikler

Antropometrik ölçümler Dünya Sağlık Örgütü verileri kullanılarak elde olunmuş percentil ve standart sapma değerleri buna göre hesaplanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 39 tanesinin vücut ağırlığı değerlendirilebilmiştir. Bunların %30,8 ile en fazla 25-50 percentil aralığında olduğu, %12,8'inin 3 percentilin altında ve %5,1'inin 97 percentil üzerinde olduğu görülmüştür. Hastaların 4 tanesinin kilosu -2 SD'nin altında 2 tanesinin ise +2 SD'nin üzerinde olduğu bulunmuştur. Hastalar ortalama -0,35 SD'dedir.

Boy uzunlukları değerlendirilebilen 36 hastanın ise %33,3 ile en fazla 10-25 percentil aralığında olduğu, %5,6'sının 3 percentilin altında, %5,6'sının 97 percentilin üzerinde olduğu görülmüştür. Otuz altı hastanın 2 tanesi -2 SD'nin altında, 2 tanesi ise +2 SD'nin üzerindedir. Ortalama -0,36 SD'dir.

Kilo ve boylarına ulaşılabilen 36 hastanın vücut kitle indeksi hesaplanmış; %27,8 ile en fazla 25-50 percentil aralığında oldukları, %5,6'sının 3 percentil altında, %5,6'sının 97 percentil üzerinde olduğu görülmüştür.

#### 4.3. Tüberküloz Hastalığı İle İlgili Özellikler

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 39 tanesinin BCG aşısı ile ilgili bilgi sahibi olunmuş, bu 39 hastanın %89,7'sinin BCG aşısı olduğu %10,3'ünün aşı olmadığı saptanmıştır. Yedi hastanın aşı durumu bilinmemektedir.

Hastaların tüberkülozlu hasta ile temas durumları değerlendirildiğinde ise; temas verisine ulaşılabilen 45 hastanın %20'sinin tüberkülozlu erişkin ile temasının olduğu, %80'inin olmadığı bulunmuştur. Bir hastanın temas verisine ulaşamamıştır.

Hastaların başka ülkelere seyahat öyküleri de sorgulanmış fakat herhangi bir ülkeye seyahat sonrasında hastalığa yakalanan bulunamamıştır.

Vakalar eşlik eden hastalıklar, immün sistem bozuklukları ve immün baskılanma durumları açısından değerlendirildiğinde; hastaların 7'sinin (%15,2) eşlik eden en az bir tane ek hastalığı olduğu görülmüştür. Bunlar arasında en sık 4 hasta ile immün yetmezliklerdir. Üç hastada Ağır Kombine İmmün Yetmezlik 1 hasta ise İnterlökin 12 Reseptör Defekti mevcuttur. Bir hasta lösemi hastasıdır. Toplamda hastaların 5'i (%10,8) immün baskılanma oluşturan hastalığa sahiptir.

#### 4.4. Semptomların İncelenmesi

Çalışmaya alınan hastaların tümünün en az bir semptomu mevcuttur. Üç ve üzerinde semptomu olan 17 (%37), üçün altında semptom gösteren 29 (%63) kişi mevcuttur. En sık görülen semptom hastaların %43,5'inde görülen ateştir. Sık görülen semptomlar ve oranları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Bildirilen semptomların sıklık yüzdeleri

Semptom	Yüzde (%)
Ateş	43,5
Kilo kaybı	26,1
Boyunda şişlik	23,9
Gece terlemesi	21,7
Karın ağrısı	21,7
İshal	13
Eklemler ağrısı	13
Öksürük	10,9

Yüzde 10'un altında görülen diğer semptomlar kusma, göğüs duvarında şişlik, halsizlik, huzursuzluk, iştahsızlık, baş ağrısı, nöbet, döküntü ve dismenoredir.

Hastalar fizik muayene bulguları açısından incelendiğinde; kayıtlarına ulaşılabilen 44 hastanın 37'sinin (%84,1) en az bir muayene bulgusu olduğu, 7 (%15,9) hastanın muayene bulgusunun olmadığı görülmüştür. İki hastanın muayene kayıtları bulunamamıştır. Muayene bulgusu olan 37 hastada en sık görülen bulgu hematolojik sisteme ait olan lenfadenopatidir. En nadir bulguya rastlanan sistem ise nörolojik sistemdir. Sistemlere göre bulguların sıklığı Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Muayene bulgularının sistemlere göre görülme yüzdesi

Sistem	Yüzde (%)	Sayı
Hematolojik Sistem	29,7	11
Dermatolojik Bulgular	24,3	9
Gastrointestinal Sistem	21,6	8
Kas-İskelet Sistemi	18,9	7
Solunum Sistemi	16,2	6
Nörolojik Sistem	5,4	2

\*Muayene bulgusu olan hastalar arasında.

#### 4.5. Yapılan Tetkik Sonuçlarının İncelenmesi

Çalışmaya kabul edilen 46 hastanın 42'sinin TDT sonucuna ulaşılabilmıştır. Bunların sonuçları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberine uygun olarak değerlendirilmiş ve rehberine göre pozitif ve negatif olanlar kayıt edilmiştir.

Tüberkülin deri testi pozitif olan 30 (%71,4), negatif olan 12 (%28,6) hasta bulunmuştur. Dört hastanın TDT sonucuna ulaşamamıştır. Aşı durumu ve TDT sonucuna ulaşılabilen 36 hastanın BCG aşısı olma durumu ve TDT pozitifliği karşılaştırıldığında BCG aşılı hastaların %69,7'sinin (23) TDT pozitif olduğu görülmüştür. BCG aşısı durumu ve TDT sonuçlarının karşılaştırmalı analizi Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** TDT sonuçları ile BCG aşısı durumunun karşılaştırılması

TDT	BCG Aşısız (%)	BCG Aşılı (%)
Pozitif	3 (100)	23 (69,7)
Negatif	0 (0)	10 (30,3)
Toplam	3 (100)	33 (100)

İnterferon gama salınım testi (IGST) 10 hastaya uygulanmış bunların 6'sı (%60) pozitif, 4'ü (%40) negatif olarak sonuçlanmıştır.

Araştırmaya alınan tüm hastaların tanı sırasındaki akciğer grafileri incelenmiş; 37 (%80,4) hastada herhangi bir patolojik bulgu görülmemiş, 9 (%19,6) hastada patolojik bulguya rastlanmıştır. Altı hastada lenfadenopati, 3 hastada miliyer görünüm, 3 hastada plevral efüzyon, 2 hastada atelektazi, 1 hastada parankim infiltrasyonu tespit edilmiştir.

Ayrıca Miliyer TB tanısı alan 8 hastaya toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), TB osteomyelit tanısı alan 5 hastaya lezyon bölgesine manyetik rezonans görüntüleme (MRG), TB menenjit olan 3 hastaya beyin MRG ve TB lenfadenit olan 10 hastaya boyun ultrasonografisi (US) yapılmıştır.

#### 4.6. Biyopsi İle İlgili Sonuçların Değerlendirilmesi

Araştırmaya dâhil edilen 46 hastanın farklı zamanlara ait 65 biyopsi materyali incelenmiştir. Biyopsi yapılan organlar; %43 (28) ile en sık lenf nodudur. Ardından %21,5 (14) ile kemik biyopsisi geldiği, en nadir örnekleme yapılan organın ise %1,5 (1) ile bağırsak olduğu görülmüştür. Tablo 4.5'de organlara göre biyopsi alınma sıklıkları gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** İncelenen doku örneklerinin alındıkları yere göre sayı ve yüzdeleri

Doku-Organ	Sayı	Yüzde
Lenf nodu	28	43
Kemik	14	21,5
Cilt	6	9,3
Beyin	3	4,6
Plevra	3	4,6
Karaciğer	3	4,6
Omentum-Periton	3	4,6
Yumuşak doku	2	3,1
Over	2	3,1
Bağırsak	1	1,6
Toplam	65	100

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan biyopsi alınma yöntemleri de incelenmiş; 43 (%66,1) örnek eksizyonel, 6 (%9,3) örnek kalın iğne (tru-cut) yöntemi ile 4 (%6,2) vakada ise cilt punch biyopsisi alınmıştır. On iki (%18,4) adet biyopsi hastanemiz dışında yapılmış, bu biyopsiler daha sonra parafin blok ya da hazır cam preparat halinde pediyatrik patoloji ünitesinde tekrar değerlendirilmiş ve tanı almıştır.

Hastaların biyopsi sonuçları incelendiğinde; 46 hastanın her birinin en az bir örneğinde granüloamatöz iltihap tespit edilmiş, 34 hastada nekroz olduğu, bunların 14'üne kazeifikasyonun eşlik ettiği görülmüştür. İmmün yetmezliği olan üç hastada nekrozu olmayan, seyrek dev hücre içeren sınırları belirsiz granülomlar oluşturan histiyositik proliferasyon mevcuttur.

Kırk beş hastanın biyopsisine ARB (Ziehl-Neelsen) boyaması yapılmış; 14'ünde (%31,1) ARB pozitif, 31 (%68,9) hastada ARB negatif saptanmıştır. Bir hastanın sadece hazır cam preparatları olduğu için Ziehl-Neelsen boyası yapılamamıştır.

Hastaların biyopsilerinde nekroz ve ARB pozitifliği sonuçları karşılaştırılmış; nekrozu olan hastaların %30,3'ünde ARB pozitifliğinin de eşlik ettiği görülmüştür. Tablo 4.6'da ARB nekroz ilişkisi görülmektedir.

**Tablo 4.6.** ARB aranması ve nekroz varlığının karşılaştırılması

ARB Aranması	Nekroz var (%)	Nekroz yok (%)
Pozitif	10 (30,3)	4 (33,3)
Negatif	23 (69,7)	8 (66,7)
Toplam (%)	33 (100)	12 (100)

Çalışmaya dahil edilen 46 hastanın biyopsi formları ve tıbbi kayıtları incelendiğinde 24 (%52,1) hastada biyopsi öncesi klinik ön tanı ile biyopsi tanısının farklı olduğu görülmüştür. Biyopsi öncesi ön tanıları biyopsi yapılan organ-dokuya göre değişmekle birlikte çoğunlukla onkolojik maligniteleri içermektedir. Biyopsi sonucu ile değişen klinik ön tanıları göre biyopsi yapılan dokular Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Klinik ön tanılara göre biyopsi yapılan dokular

<b>Klinik Ön Tanı</b>	<b>Sayı</b>	<b>Biyopsi Alınan Doku</b>
Malignite	18	
-Lenfoma	11	Lenf nodu, omentum, periton
-Kemik tümörü	4	Kemik
-Glial Tümör	2	Beyin parankimi, meninks
-Germ hücreli tümör	1	Over, tuba uterina
Akut Batın	2	
-Akut apandisit	1	Apendiks, lenf nodu
-İntestinal obstrüksiyon	1	Omentum, periton, lenf nodu
Kronik Osteomyelit	1	Kemik
Brusella Enfeksiyonu	1	Lenf nodu
Sarkoidoz	1	Lenf nodu
Leishmaniasis	1	Cilt

#### 4.7. Mikrobiyolojik Kanıtların Değerlendirilmesi

Aside dirençli basil aranması biyopsi ve diğer örnekler olarak iki grupta incelenmiştir. Yirmi sekiz hastada balgam, doku kültürü ve açlık mide suyu ARB yönünden incelenmiş, 3 (%10,7) vakada ARB görülmüş 25 (%89,3)'ünde ARB görülmemiştir. Bu üç hastanın AMS örneklerinde ARB pozitifliği saptanmıştır. Biyopsilerindeki ARB sonuçlarına bakıldığında 2 tanesinde dokuda da ARB pozitifliği olduğu görülmüştür. On sekiz hastada ise biyopsi örneği dışında ARB incelemesi yapılmamıştır.

Araştırmaya dâhil edilen hastaların %69,6'sının (32) doku, AMS, balgam ya da bir vücut sıvısı örneğinde TB PCR tetkiki yapılmış, yarısında pozitif yarısında negatif sonuçlanmıştır. On dört (%30,4) hastaya TB PCR tetkiki yapılmamıştır. Pozitif sonuçlanan örneklerin 8'i (%50) doku, 3'er (18,7) tanesi AMS ve plevral efüzyon, 2'si (%12,6) doku sıvısıdır.

Otuz yedi hastadan alınan çeşitli örneklerde çalışılan TB kültürlerinin 15 tanesinde *Mycobacterium tuberculosis*, 2 tanesinde *Mycobacterium bovis*, 1 tanesinde ise *Mycobacterium lentiflavum* üremesi olmuştur. Yirmi hastada üreme olmamıştır. Dokuz hastadan hiç kültür yapılmamıştır. Bir hastanın farklı zamanlarda alınan iki AMS örneğinin birinde *Mycobacterium tuberculosis* diğ erinde *Mycobacterium Lentiflavum* üremesi olmuştur.

Üreme olan hastalar ayrıntılı olarak incelendiğinde üremelerin 8'inin dokuda, 8 tanesinin AMS'de ve 2'sinin de plevral efüzyon örneğinde olduğu görülmüştür. Doku üremelerinin %50'sini (4) lenf nodu örnekleri oluşturmaktadır. Biyopsi materyalinde ARB aranan ve aynı zamanda bu örneklerde doku TB kültürü çalışılan 36 hasta incelendiğinde; ARB pozitif olan 11 örneğin 7 (%63,6) tanesinde kültürde üreme olmuştur. Dokuda ARB negatif olan 25 hastanın ise 10 (%40) tanesinde doku kültüründe üreme görülmüştür. Kültür üremesi olan vakaların üreme ve biyopsi özellikleri Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Kültüründe üreme olan hastaların kültür alınan örnek ve biyopsideki ARB sonuçları

Üreyen etken	Üreme Olan Örnek	Biyopsi Alınan Doku	Biyopside ARB
<i>M. tuberculosis</i>	Doku	Over	Pozitif
<i>M. tuberculosis</i>	Doku	Lenf Nodu	Pozitif
<i>M. tuberculosis</i>	AMS	Lenf Nodu	Pozitif
<i>M. bovis</i>	AMS	Barsak	Pozitif
<i>M. tuberculosis</i>	AMS	Cilt	Pozitif
<i>M. tuberculosis</i>	Plevral Efüzyon	Plevra	Negatif
<i>M. tuberculosis</i>	Doku	Lenf Nodu	Negatif
<i>M. tuberculosis</i>	Plevral Efüzyon	Plevra	Negatif
<i>M. bovis</i>	Doku	Lenf Nodu	Negatif
<i>M. tuberculosis</i>	Doku	Lenf Nodu	Negatif
<i>M. Lentiflavum</i>	AMS	Karaciğer	Pozitif
<i>M. tuberculosis</i>	AMS	Karaciğer	Pozitif
<i>M. tuberculosis</i>	Doku	Cilt	Pozitif
<i>M. tuberculosis</i>	Doku	Kemik	Negatif
<i>M. tuberculosis</i>	AMS	Lenf Nodu	Negatif
<i>M. tuberculosis</i>	AMS	Lenf Nodu	Negatif
<i>M. tuberculosis</i>	Doku	Cilt	Negatif
<i>M. tuberculosis</i>	AMS	Kemik	Negatif



Aynı örnekten çalışılan PCR testi ve kültür sonuçları karşılaştırıldığında; PCR pozitif hastaların %53,3'ünde (8), PCR negatif hastaların ise %21,5'inde (3) kültürde üreme görülmüştür. Kültür üremesi ve PCR karşılaştırması Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** Kültür üremesi ve PCR testi sonuçlarının karşılaştırılması

PCR	Üreme var (%)	Üreme yok (%)	Toplam (%)
Pozitif	8 (53,3)	7 (46,7)	15 (100)
Negatif	3 (21,5)	11 (78,5)	14 (100)

#### 4.8. Tanı İle İlgili Özellikler

Çalışmaya dâhil edilen hastaların tamamında (46) akciğer dışı organ tutulumu mevcuttur. Organ tutulumları Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.10.** Tutulan akciğer dışı organların sayı ve yüzdeleri

Organ	Sayı	Yüzde
Lenf nodu	23	41,9
Kemik	8	14,6
Cilt	6	11
SSS	3	5,4
Bağırsak	7	12,7
Karaciğer	3	5,4
Omentum-Periton	2	3,6
Akciğer-Plevra	2	3,6
Over	1	1,8
Toplam	55	100

Araştırmaya katılan hastaların tanıları incelendiğinde en sık %30,4 (14) ile tüberküloz lenfadenit ardından %17,4 (8) ile miliyer tüberküloz en nadir ise 1'er (%2,2) hasta ile karaciğer tüberkülozu ve genital tüberküloz olduğu görülmüştür. Tanıların ayrıntılı bilgisi Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** Hastaların tanılara göre dağılımı

Tanı	Sayı	Yüzde
Tüberküloz Lenfadenit	14	30,4
Miliyer Tüberküloz	8	17,4
Tüberküloz Osteomyelit	7	15,2
Abdominal Tüberküloz	6	13
Cilt Tüberkülozu	4	8,7
Tüberküloz Menenjit	3	6,5
Plevral Tüberküloz	2	4,4
Genital Tüberküloz	1	2,2
Karaciğer Tüberkülozu	1	2,2
Toplam	46	100

Hastaların tanıları 0-2, 2-10 ve 10-18 yaş olarak gruplandırıldığında tüberküloz lenfadenit olan hastaların %92,9'unun (13) 2 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Yine abdominal tüberküloz olan bütün hastaların 10 yaş ve üzerinde olduğu bulunmuştur. Tanıların yaş aralıklarına göre dağılımı Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.12.** Tanıların yaş aralıklarına göre dağılımı

Tanı	0-2 Yaş (%)	2-10 Yaş (%)	10-18 Yaş (%)	Toplam (%)
Tüberküloz Lenfadenit	1 (7,1)	6 (42,9)	7 (50)	14 (100)
Miliyer Tüberküloz	2 (25)	2 (25)	4 (50)	8 (100)
Tüberküloz Osteomyelit	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	7 (100)
Abdominal Tüberküloz	0 (0)	0 (0)	6 (100)	6 (100)
Cilt Tüberkülozu	3 (75)	0 (0)	1 (25)	4 (100)
Tüberküloz Menenjit	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)
Plevral Tüberküloz	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Genital Tüberküloz	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Karaciğer Tüberkülozu	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)

Hastaların %80,4'ü (37) hastanemizde, %19,6'sı (9) başka hastanelerde klinik olarak tüberküloz tanısı almıştır. Hastaların semptom başlangıcı ile tanı almaları arasında 2 hafta ila 17 ay süre olduğu (ortalama 3,5 ay) görülmüştür.

Çalışmaya alınan 46 hastanın 38'ine (%82,6) aile taraması yapılmış, taramada 1 (%2,6) hastanın kardeşi aktif vaka olarak değerlendirilmiş ve tedavi başlanmıştır.

#### 4.9. Tedavi ve Takip ile İlgili Özellikler

Hastalara başlanan tedavi rejimlerine bakıldığında; 21 (%45,6) hastaya İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid ve Etambutol'den oluşan HRZE kombinasyonu, 17 (%36,9) hastaya İzoniazid, Rifampisin ve Pirazinamid'den oluşan HRZ kombinasyonu, 5 (%11) hastaya İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid ve Streptomisin'den oluşan HRZS kombinasyonu, nüks sonrası başvuran 3 (%6,5) hastaya ise İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol ve Streptomisin'den oluşan HRZES kombinasyonu olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların aldıkları tanılarına göre başlanan tedavi rejimleri karşılaştırıldığında; tüberküloz lenfadenit olan hastaların %71,4'üne (10) HRZ, miliyer tüberküloz olan hastaların %87,5'ine (7) HRZE ve abdominal tüberküloz olan %66,8 (4) hastaya HRZE rejiminin başlandığı görülmüştür. Tanılara göre başlanan tedavi rejimleri Tablo 4.13'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.13.** Tanılara göre başlanan tedavi rejimlerinin dağılımı

Tanı	HRZ Sayı (%)	HRZE Sayı (%)	HRZS Sayı (%)	HRZES Sayı (%)	Toplam (%)
Tüberküloz Lenfadenit	10 (71,4)	1 (7,2)	2 (14,2)	1(7,2)	14(100)
Miliyer Tüberküloz	0 (0)	7 (87,5)	0 (0)	1(12,5)	8 (100)
Tüberküloz Osteomyelit	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	0 (0)	7 (100)
Abdominal Tüberküloz	1 (16,6)	4 (66,8)	1 (16,6)	0 (0)	6 (100)
Cilt Tüberkülozu	3 (75)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Tüberküloz Menejit	0 (0)	1 (33,4)	1 (33,3)	1(33,3)	3 (100)
Plevral Tüberküloz	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Genital Tüberküloz	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Karaciğer Tüberkülozu	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

Tedavisi hastanemiz takibinde tamamlanan ve ilaçları kesilen 37 hastanın tedavi süresi 6-34 ay arasında (ortalama 9,8 ay) değişmektedir. Bu 37 hastanın %16,2'sinin (6) tedavisi genel durum bozukluğu olması sebebi ile hastanede başlanmış taburculuk sonrası evde tamamlamıştır.

Çalışmamıza dâhil edilen 46 hastanın 34'ü (%73,9) tedaviyi tamamlamış, 3'ü (%6,5) ise kür olmuşlardır. Yani başarılı tedavi oranı %80,4 (37) olarak bulunmuştur. Hastaların 4'ü (%8,7) takip dışı kalmış, 3'ünün (%6,5) tedavi sonucu değerlendirilememiş, 1 (%2,2) hasta vefat etmiştir. Bir (%2,2) hastanın ise tedavi ve takibi devam etmektedir. Tedavi başarısızlığı yaşanan 8 hastanın 3 tanesinde immün yetmezlik mevcuttur.

Tüberküloz kültüründe üreme olan 17 hasta incelendiğinde; 4 (%23,5) hastada ilaç direnci olduğu görülmüştür. Bir hastada H, R, Z, E bir hastada H, S ve bir hastada H, Z dirençleri birlikte saptanırken dördüncü hastada izole rifampisin direnci saptanmıştır.

Tedavi sürecinin tamamı veya bir kısmı izlenebilen 41 hastanın 9'unda (%22) en az bir ilaç yan etkisi görülmüştür. En sık yan etki 9 hastanın tamamında görülen transaminaz yüksekliğidir. Bulantı, kusma, kolestaz, artralji, ilaç erüpsiyonu ve eritema multiforme görülen diğer yan etkilerdir.

Tedavi takibi yapılan hiçbir hastada komplikasyon gelişmemiştir.

Tedavisi devam eden 1 hasta dışındaki 45 hastanın en uzun takip süresi 121 ay, en kısa takip süresi 1 ay (ortalama 39,5 ay) olarak bulunmuştur.

Tedavi sonuçları başarılı ve başarısız olarak iki başlık altında toplandığında (tedavisi devam eden vaka hariç tutularak); tüberküloz lenfadenitli hastaların %92,8'i (13), abdominal tüberkülozu olanların %83,3'ü (5) ve tüberküloz osteomyelit olan hastaların tümü başarılı olarak tedavi edilmiştir. Miliyer tüberküloz tanılı hastalarda %42,9 (3), tüberküloz menenjit tanılı hastalarda %33,3 (1) oranında tedavi başarısızlığı olduğu görülmüştür. Tedavi başarısı ve tanı gruplarının karşılaştırıldığı Tablo 4.14 aşağıda verilmiştir.

**Tablo 4.14.** Tanı gruplarına göre tedavi sonuçları

<b>Tanı</b>	<b>Başarılı tedavi (%)</b>	<b>Tedavi başarısızlığı (%)</b>	<b>Toplam (%)</b>
Tüberküloz Lenfadenit	13 (92,8)	1 (7,2)	14 (100)
Miliyer Tüberküloz	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)
Tüberküloz Osteomyelit	7 (100)	0 (0)	7 (100)
Abdominal Tüberküloz	5 (83,3)	1 (16,4)	6 (100)
Cilt Tüberkülozu	3 (75)	1 (25)	4 (100)
Tüberküloz Menenjit	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)
Plevral Tüberküloz	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Genital Tüberküloz	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Karaciğer Tüberkülozu	0 (0)	1 (100)	1 (100)
<b>Toplam</b>	<b>37 (80,4)</b>	<b>8 (17,4)</b>	<b>45 (97,8)</b>

\*Tedavisi devam eden 1 (%2,2) vaka tabloya dâhil edilmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

Hastanemizde 2000-2020 yılları arasında biyopsi tanısı olan 46 tüberküloz vakası incelenmiştir. Bu hastaların tamamı akciğer dışı TB'si olan hastalardır. Hastanemizde yapılmış klinik tanı alan tüberküloz vakalarının incelendiği 2005-2015 yıllarını kapsayan bir çalışmada 92 hasta, 1992-2001 yıllarını kapsayanda ise 190 hasta incelenmiştir. Akciğer dışı tüberküloz oranı 2005-2015 yılları arasında yapılan çalışmada %33 olarak bulunmuştur (89, 90). Sağlık Bakanlığı 2019 verem şavaşı raporuna göre 2017 yılında tanı alan 0-15 yaş arası çocuklarda akciğer dışı tüberküloz oranı %34 olarak bildirilmiştir (3). Çalışmamızın akciğer dışı TB'si olan hastalardan oluşması, tipik tüberküloz bulguları olmadığı için ayırıcı tanı amacıyla biyopsi yapılmış vakaları kapsamaması ile açıklanabilir.

Çalışmamıza katılan 44 hasta Türkiye'nin yedi farklı coğrafi bölgesinden başvurmuştur. En yüksek başvuru %30,4 ile İç Anadolu'dan, ardından %23,9 ile Karadeniz'dendir. Hastanemizin coğrafi konumu bu iki bölgeden fazlaca başvuru olmasını açıklamaktadır. Sağlık Bakanlığı verileri incelendiğinde 2017'de 1107 yabancı ülke doğumlu hasta tüberküloz tanısı almıştır ve %53'ü Suriye doğumludur (3). Bizim hastalarımızdan bir tanesi Kırgızistan'dan diğeri ise Kıbrıs'tan geliyordu, Suriye doğumlu hastamız yoktu.

Hastanemizde 92 çocukluk çağı tüberkülozu hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %46,2 kız %53,8 erkek, yine İstanbul Tıp Fakültesinden çocuk akciğer dışı tüberküloz vakalarının incelendiği çalışmada hastaların %47,1'i kız %52,9'u erkek olarak bulunmuştur (89, 91). Bizim hastalarımızın %47,8'i kız, %52,2'si erkektir.

Hastaların yaşlarının 5 ay ile 18 yaş (ortalama 9 yaş) arasında değiştiği bulunmuştur. Hastanemizde yapılan klinik TB çalışmasında yaş ortalaması 7 yaş 10 ay, İstanbul'da 51 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada 8 yaş 5 ay olarak bulunmuştur (89, 92). Roma'da yapılan bir çalışmada 5 yaş altı çocukluk çağı tüberkülozu vakalarının çalışmadaki hastaların %69,1'ini oluşturduğu saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda ise hastaların yaklaşık üçte ikisi (% 69,6) 6 yaş ve üzerindedir.

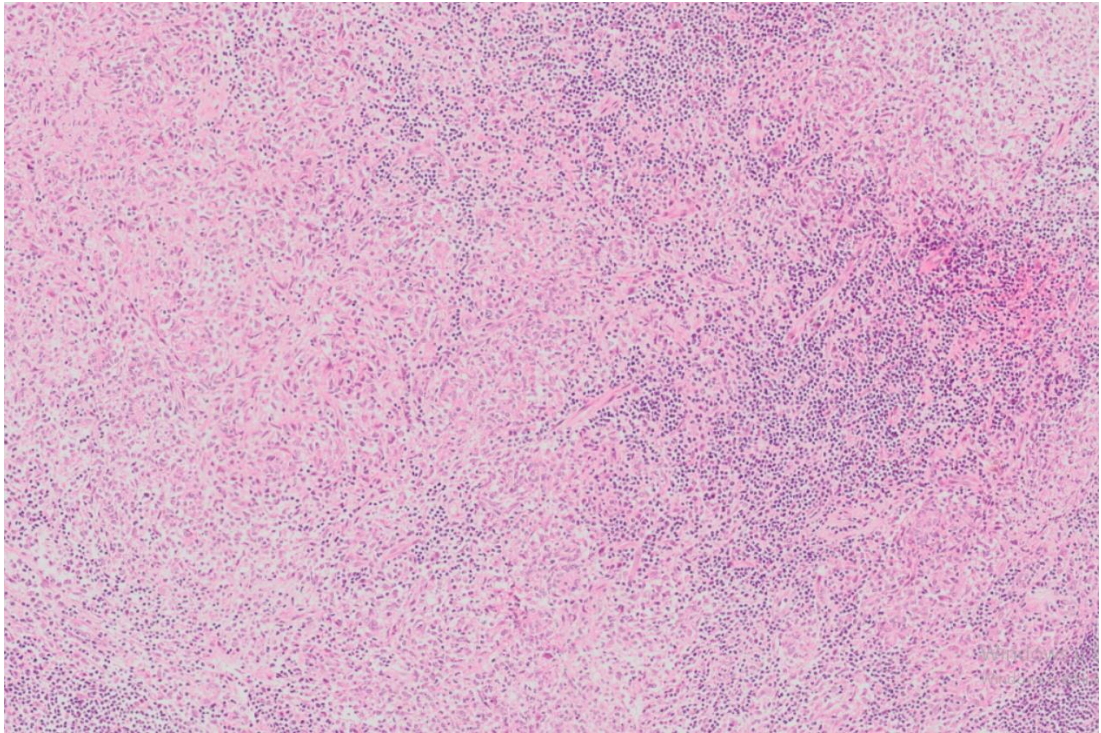
Yapılan çalışmalar malnutrisyonun bağışıklık fonksiyonlarını etkileyerek çocukları ilerleyici TB'ye yatkın hale getirdiğini ve sonuçta ortaya çıkan hastalık

durumu ve enflamatuvar yanıtın beslenme durumunu daha da kötüleştirdiği bir kısır döngü içine girdiklerini göstermiştir (94). İstanbul'da 2020 yılında 216 çocuk tüberküloz hastası ile yapılan bir çalışmada akciğer dışı tutulumu olan 47 hastanın %72'sinde büyüme geriliği olduğu bulunmuştur (95). Yine 163 TB tanılı çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada 71 akciğer dışı tüberkülozlu vaka arasında kilosu 3 persentil altında olan hastaların oranı %33,8'dir (32). Araştırmamıza dâhil olan hastalardan 39 tanesinin tanı anında ağırlık ölçümlerine ulaşılabilmiş ve bunların %12,8'inin 3 persentil altında olduğu, boy ölçümlerine ulaşılabilen 33 hastadan %5,6'sının 3 persentil altında olduğu görülmüştür.

BCG aşısının erken çocukluk döneminde TB'ye karşı korunmada ve daha da ilginç, diğer bulaşıcı hastalıklarda genel morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Tüberküloz menenjit ve miliyer hastalık gibi şiddetli ve yayılmış tüberküloza karşı %80 koruma sağlamaktadır (96, 97). Çalışmamızda BCG aşı bilgisine ulaşılabilen hastalar içinde aşı olma oranı %89,7'dir. Hastanemizde 2002 yılında yapılan bir çalışmada BCG olma oranı %74 olarak bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda BCG aşısı olmayan 4 vaka vardır. Bu 4 hastanın birinde abdominal tüberküloz, birinde cilt tüberkülozu, 2 hastada ise tüberküloz lenfadenit mevcuttur. Tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz olan toplam 11 hastanın ise tümünün BCG aşısı mevcuttur. Bu hastaları BCG'nin şiddetli enfeksiyondan koruyamamış olması; 3 hastada altta yatan immün baskılanma oluşturan bir durum olmasına bağlanmıştır. Sekiz hastanın ise atipik prezantasyonları sebebi ile tanı sürecinin uzaması TB'nin yaygın hastalığa ilerlemesine neden olmuş olabilir.

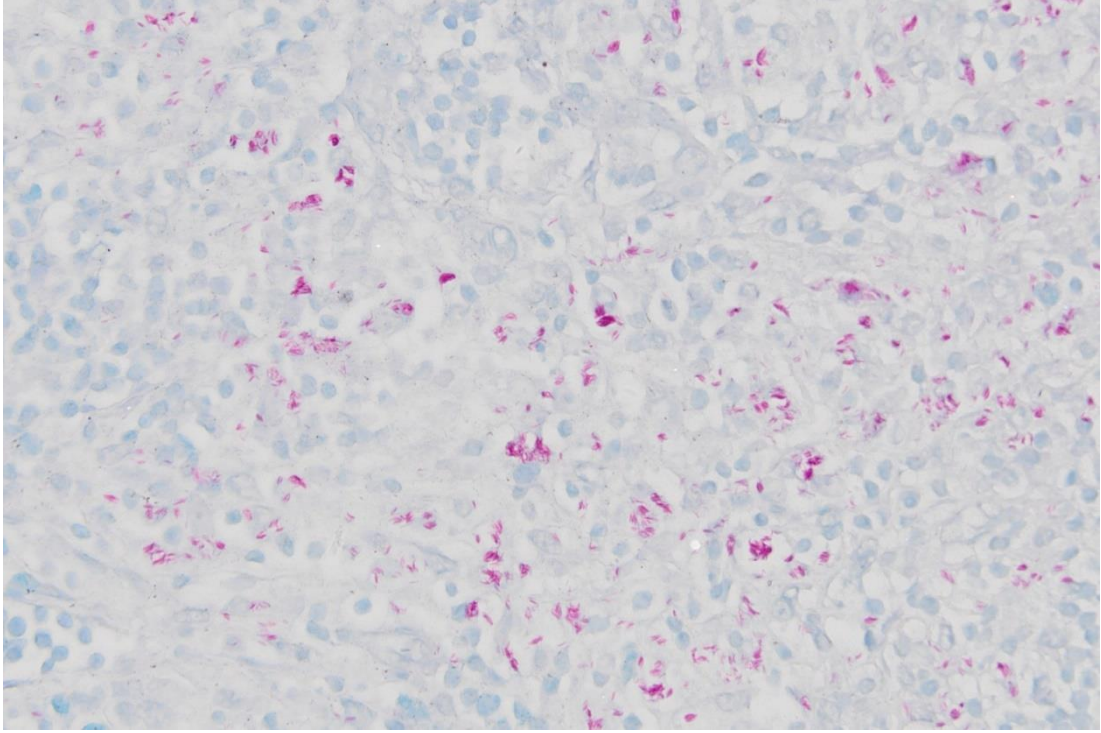
Ailede herhangi bir bireyde TB hastalığı tespit edildiğinde temaslı çocukların taranması ve yönetimi, çocuklarda TB ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmada büyük bir etkiye sahiptir. İlk olarak çocuk hasta ile karşılaşıldı ise de indeks vakanın bulunarak tedavi edilmesi bulaşın engellenmesinde çok değerlidir (98). Hastanemizde önceki yıllarda yapılan farklı iki çalışmada temas oranları sırası ile %28 ve 29 olarak bulunmuştur (89, 90). Araştırmamızda ise hastaların %20'sinde tüberkülozlu bir erişkin ile temas mevcuttu. Bu oranın görece az olması teması bilinen vakalarda biyopsi gerektirecek tanı aşamasına gelmeden tanının daha hızlı koyulabiliyor olması ile açıklanabilir.

İmmün yetmezliği olan çocuklarda *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu riski normal bağışıklığı olan çocuklara göre daha yüksektir, bulaşması kolay ve tedavisi zordur. BCG aşısının virulansı düşük olmasına rağmen immün yetmezliği olan çocuklarda sekonder hastalığa neden olabilir, hatta yaşamı tehdit edecek şekilde yaygın enfeksiyona yol açabilir (99). Çalışmamızda %15 hastanın eşlik eden bir hastalığı vardır ve bunların üçte ikisi (%10) immün baskılanma oluşturan durumlardır. Hastanemizde yapılan 1992-2001 yılları arasındaki araştırmada da %15 hastada eşlik eden TB'yi kolaylaştırıcı bir hastalık olduğu bulunmuştur (90). Bizim araştırmamızda 4 hastanın primer immün yetmezliği varken 1 hasta lösemi hastasıdır. BCG aşısı olan bu 5 hastanın 3 tanesi miliyer TB tanısı almıştır (Resim 5.1, 5.2). Japonya'dan bildirilen geniş çaplı retrospektif bir çalışmaya göre doğuştan immün yetmezliği olan BCG aşısının kontrendike olduğu %43 hastaya aşı uygulanmış ve bunların %14'ü BCG ile ilişkili enfeksiyon geliştirmiştir (100).



**Resim 5.1.** Uzamış ateş, çok sayıda abdominal lenfadenopatisi olan, BCG aşısı yapılmış, 13 aylık bir hastada lenfoma ön tanısı ile yapılan lenf nodu biyopsisinde sınırları belirsiz non-nekrotizan granülomlar saptanmıştır. Hasta daha sonra SCID (ZAP 70 defekti) tanısı almıştır.





**Resim 5.2.** Aynı hastada Ziehl-Neelsen ile boyanmış çok sayıda aside dirençli basil görülmektedir.

İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte bireylerde de tüberküloz sıklığı artmış ve kontrol edilmesi güç hale gelmiştir. Dünya’da 2019’da TB tanısı konan hastaların %8,2’si HIV pozitif kişilerdir. Özellikle akciğer dışı hastalık ile HIV pozitifliğinin güçlü ilişkisi bilinmektedir (1, 101). Türkiye’de 2017’de TB tanısı alan HIV pozitif birey sayısı 68’dir (3). Hastanemizde tüberküloz hastalarından rutin olarak HIV serolojisi bakılmamaktadır. Çalışmamızda HIV pozitif hasta bulunmamaktadır. Bu durum Türkiye’de TB tanısı alan bireyler arasında HIV pozitifliği oranının çok düşük olması ve vakalarımızın çocuklardan oluşması ile açıklanabilir.

Çocukluk çağı tüberkülozunda tanı çoğu zaman (yaklaşık %65), tüberkülozun endemik olup olmadığına bakılmaksızın semptomlar temelinde konur. Akciğer TB’de en sık bildirilen semptomlar öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizidir. Akciğer dışı TB vakalarında erişilmesi nispeten daha zor organların tutulması ve daha az semptomatik olması nedeni ile semptom temelinde tanı koymak güçtür. Akciğer dışı tüberkülozda ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi sistemik semptomlar ön plandadır. Akciğer dışı hastalıkta en sık tutulan organ lenf nodları olması sebebi ile ağrısız lenfadenopati sık görülen semptomlar arasındadır (102, 103). Araştırmamızda hastaların tümünde en az bir semptom bulunmaktaydı. Hastaların %63’ünün üçten az

semptomu vardı ve en sık görülen semptom %43,5 oranla ateşti. Kanuni Eğitim Araştırma hastanesinde yapılan bir çalışmada 47 çocuk akciğer dışı TB hastası arasında başvuruda ateşi olan hasta oranı %63,8 olarak bulunmuştur. Ateşe eşlik eden diğer sık semptomlar kilo kaybı ve gece terlemesidir (95). İstanbul Üniversitesi'nde yapılan çocuk akciğer dışı tüberküloz vakalarının incelendiği bir çalışmada ise en sık başvuru semptomu hastaların %34,3'ünde görülen boyunda şişlik, 2. sık semptom ise ateştir (91). Bizim çalışmamızda %26,1 ile 2. sıklıkta görülen semptom kilo kaybı iken, %23,9 oranında görülen boyunda şişlik 3. sırada gelmektedir.

Hastalar tanı anındaki fizik muayene bulguları ile değerlendirildiğinde %15,9'unun herhangi bir muayene bulgusunun olmadığı görülmektedir. En sık karşılaşılan bulgu ise %29,7 ile lenfadenopatidir. Hastanemizde yapılan 2205 pediyatrik tüberküloz vakasının incelendiği çalışmada %25 oranında lenfadenopati saptanmıştır. Yine bu çalışmada herhangi bir bulgusu olmayan hastaların oranı %21'dir (104).

Tüberkülin deri testi 1907'den beri, TB enfeksiyonunu saptamak için bir referans tanı aracı olmuştur. Tüberkülin deri testinin negatif olması TB'yi ekarte ettirmez, ancak pozitif olması hastalık tanısını destekleyen bir bulgudur. Testi yalancı pozitif ve negatif yapan nedenler değerlendirildiğinde, duyarlılık ve özgüllüğünün %90 civarında olduğu bulunmuştur (61, 63). Tüberkülin deri testi verilerine ulaşılabilen 42 hasta arasında pozitiflik oranı %71,4'dür. Bacillus Calmette-Guérin aşısı olan hastalar arasında ise pozitiflik %69,7 olarak bulunmuştur. Hastanemizde önceki yıllarda yapılan iki çocukluk çağı tüberkülozu çalışmasında TDT pozitifliği oranları %62 ve %65,5 olarak bulunmuştur (90, 104). Aşının TDT pozitifliği üzerine etkisinin tartışıldığı bir meta analiz çalışmasında BCG aşısı olan hastalarda TDT pozitifliği daha fazla olsa da bu pozitif değerlerin daha çok TB enfeksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (105). Bu araştırmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da vakalar aktif TB enfeksiyonu olması sebebi ile TDT pozitifliğinin BCG etkisinden daha çok TB enfeksiyonuna bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Tüberkülin deri testi %25 oranında yalancı negatif olarak sonuçlanabilir. Miliyer TB, tüberküloz menenjit gibi şiddetli hastalık esnasında, yenidoğan dönemi ya da beslenmenin ve genel durumun bozuk olduğu bağışıklığın baskılandığı durumlarda

TDT yalancı negatif olarak sonuçlanabilir (13). Çalışmamızda TDT'si negatif olan 12 hastanın 5'i (%41,6) TB menenjit veya miliyer TB hastasıydı.

Çalışmamızda IGST yapılan 10 hasta vardır ve bunların 6'sında test pozitif sonuçlanmıştır. İnterferon gama salınım testi pozitif olan 2 hastada (%33) TDT negatif bulunmuştur. İnterferon gama salınım testi negatif olan 2 (%50) hastanın ise TDT'si pozitif bulunmuştur. Çocuklarda TB tanısında IGST ve TDT'yi karşılaştıran bir çalışmada testlerin tek başına duyarlılıklarının birbirine çok yakın olduğu fakat birlikte uygulandıklarında tanı değerinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (106).

Akciğer grafisi TB tanısında önemli bir tanı aracı olarak kullanılır. Hastalarımızın tanı anında çekilen akciğer grafilerinin %80,4'ünde herhangi bir patolojik bulgu görülmemiştir. Bizim hasta grubumuzda radyografi bulgusu olan hasta sayısının azlığı akciğer tutulumu olan vaka sayısının az olması ile açıklanabilir.

Akciğer dışı TB tanısı için semptom ve bulgulara göre görüntüleme yapılmalıdır. Ultrasonografi ve BT, abdominal ve lenf nodu TB'sinin tanısına yardımcı olur. Düz radyografi ve MRG, osteoartiküler TB'nin değerlendirilmesinde yardımcıdır. Manyetik rezonans görüntüleme merkezi sinir sistemi ve yumuşak doku anatomisini BT'den daha ayrıntılı gösterir; bu nedenle, leptomeningeal tutulumun boyutunu göstermede ve merkezi sinir sisteminde TB hastalığının karakteristiği olan parankimal anormallikleri saptamada daha iyidir (107).

Hastalarımızın ön tanılarına göre, bu tanıların desteklenmesi amacı ile ek radyolojik tetkikler uygulanmıştır. Miliyer TB tanısı alan 8 hastaya çekilen toraks BT'sinde miliyer-mikronodüler görünüm mevcuttur. Miliyer TB'nin tipik göğüs BT bulguları, buzlu cam dansiteleri, retiküler opasite ve interlobüler septal kalınlaşma ile rastgele dağılmış miliyer nodüllerdir (108).

Kas-iskelet sistemi TB'sinde görüntüleme bulguları genellikle spesifik değildir ve kesin neden olan organizmadan daha çok sadece enfektif etiyojijiy gösterir (108). TB osteomyelit tanılı 4 hastamıza MRG uygulanmış; enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili bulgular görülmüştür.

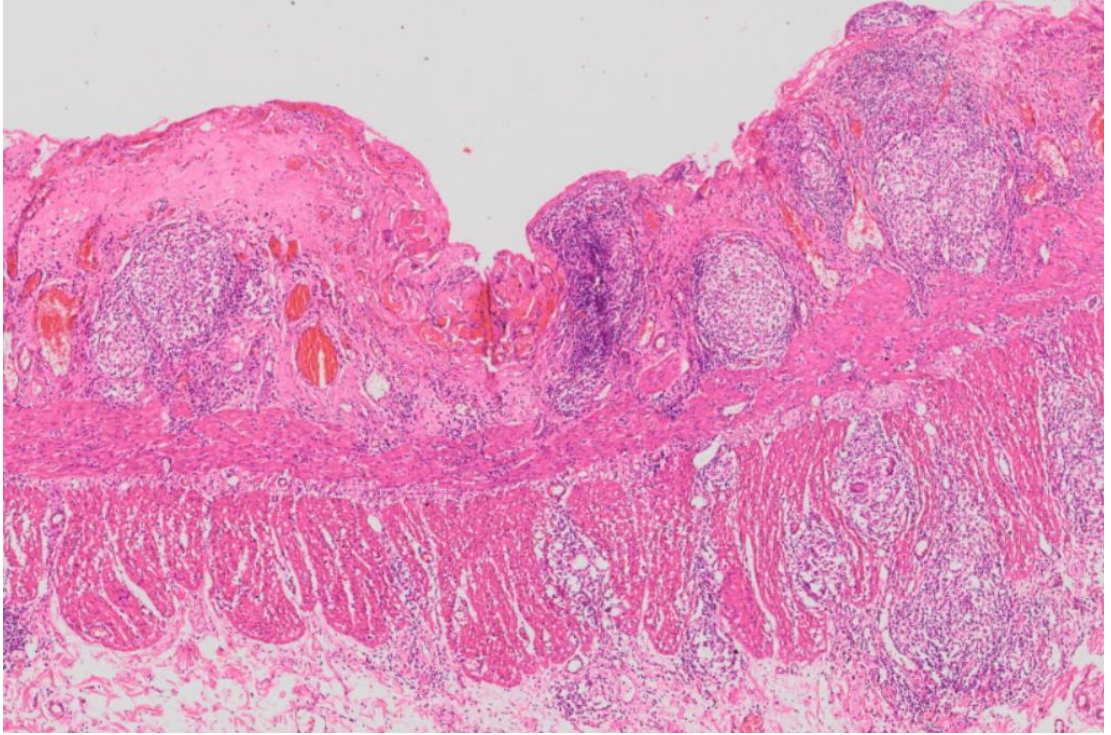
TB menenjitinde beyin MRG görüntülemesinde; kalın bazal eksuda ile bazal meninkslerin tutulumu tipiktir (108). TB menenjit olan 3 hastaya beyin MRG çekilmiş,

2 hastada TB menenjitisi ile uyumlu MRG bulgularına rastlanmış, 1 hastada kitle benzeri lezyon görülmüştür.

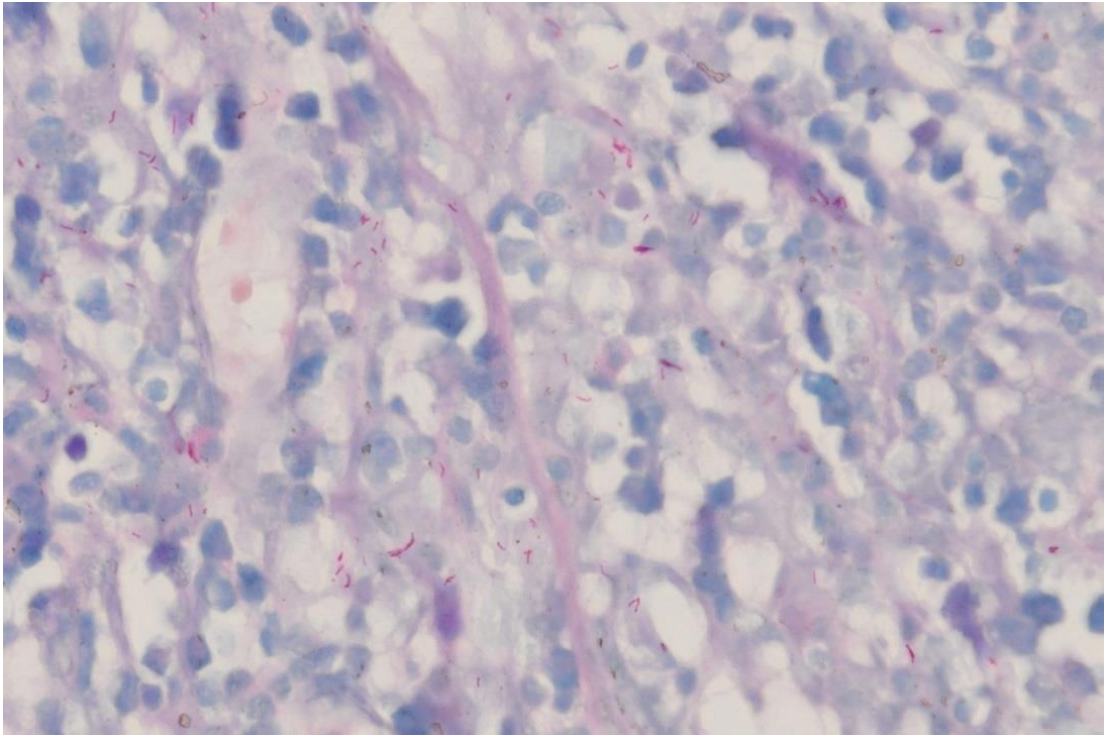
Boyun ultrasonografisinde, çok sayıda hipoekoik ve multiloküle kistik lenf nodları ile birlikte intranodal nekroz ve sinüs, apse oluşumu olan veya olmayan perinodal yumuşak dokuda belirsiz düşük dansiteli alanlar görülür (109). Tüberküloz lenfadenit olan 10 hastaya boyun US uygulanmış; bazılarında nekrozun eşlik ettiği çok sayıda konglomere lenf nodları görülmüştür.

İncelenen 65 biyopsi materyalinin %43'ü lenf nodu, %21,5'i kemik ve %9,3'ü cilt biyopsilerinden oluşmaktaydı. Akciğer dışı TB tanılı 525 pediyatrik ve erişkin hastadan oluşan bir çalışmada, yapılan biyopsiler retrospektif olarak incelenmiş %66,4'üne lenf nodu, %9,3'üne kemik, %6,7'sine cilt biyopsisi yapıldığı bulunmuştur (110).

TB tanısını kesinleştirmek için iğne biyopsisi, eksizyon, endoskopi, laparoskopi ile ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) veya endoskopik ultrason rehberliğinde yapılan biyopsileri içeren çeşitli yöntemler kullanılır. Farklı uygulamaların duyarlılıkları ve terapötik faydaları, tanısal yaklaşım seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Yüzeysel TB lenfadenitinde eksizyonel biyopsi yüksek duyarlılığa sahipken, İİAB daha az invaziv fakat duyarlılığı düşüktür. Laparoskopi ile peritoneal biyopsi, peritoneal TB tanısında güncel yaklaşımdır. Laparoskopi, mini laparotomi veya tanısal laparotomi ile gerçekleştirilen periton biyopsisi çalışmaları, TB peritoniti için %85-95 arasında bir tanısal sonuç elde edildiğini göstermiştir. Kemik tüberkülozu düşünüldüğünde, tanıya yönelik doku elde etmek için BT kılavuzluğunda iğne biyopsisi önerilen ilk yaklaşımdır. Bu değerlendirme tanısal değilse, kesin tanı ve TB dışındaki etiyolojileri değerlendirmek için cerrahi biyopsi yapılmalıdır (33). Bizim çalışmamızda incelenen 65 biyopsi materyalinin %66,1'i eksizyonel olarak, %9,3'ü kalın iğne yöntemi ile %6,2 vakada da cilt punch biyopsisi olarak alınmıştır. Çalışmamızda eksizyonel biyopsinin ön planda tercih edilen yöntem olmasını konglomere lenfadenopatisi olan ve ateş, kilo kaybı gibi semptomlara sahip hastalarda öncelikle tanıda lenfoma düşünülmesine ve bu nedenle eksizyonel biyopsi yapılmasına bağlıyoruz (Resim 5.3, 5.4).

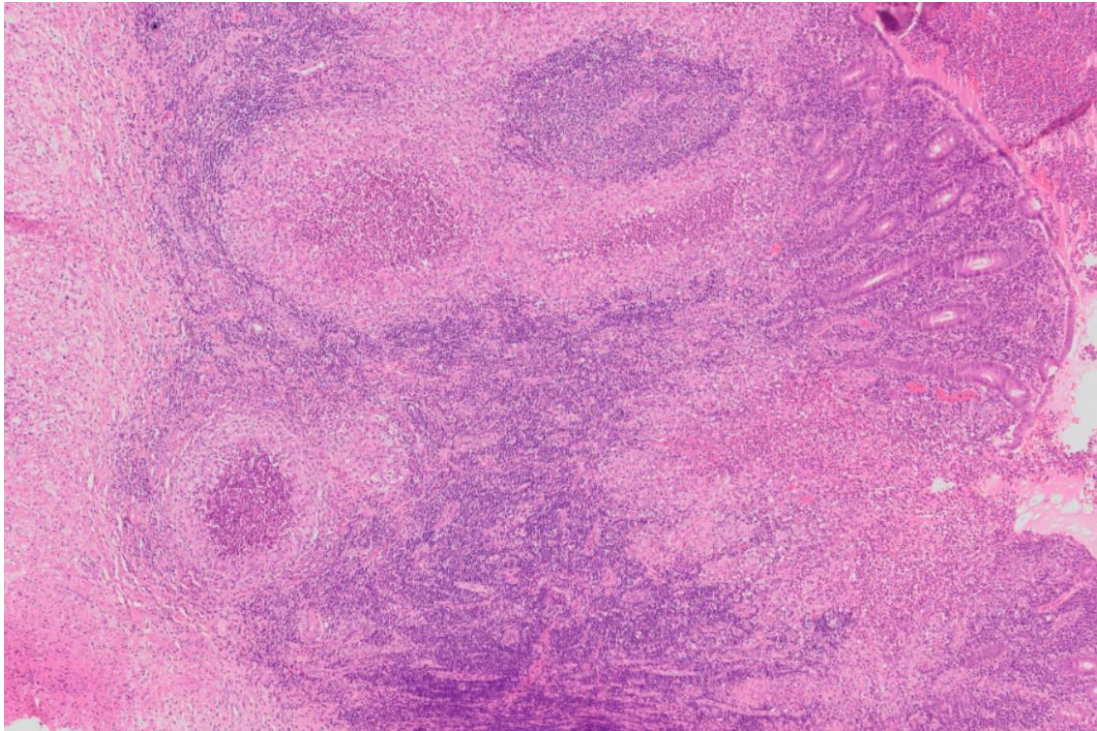


**Resim 5.3.** İnterlökin 12 reseptör defekti tanısı ile izlenen, karın ağrısı, ateş, gece terlemesi olan abdominal BT'de lenfadenopati saptanan 18 yaşındaki hastaya lenfoma ön tanısı ile biyopsi yapılmıştır. Hastanın ince bağırsak duvarında non-nekrotizan granülomlar izlenmektedir.

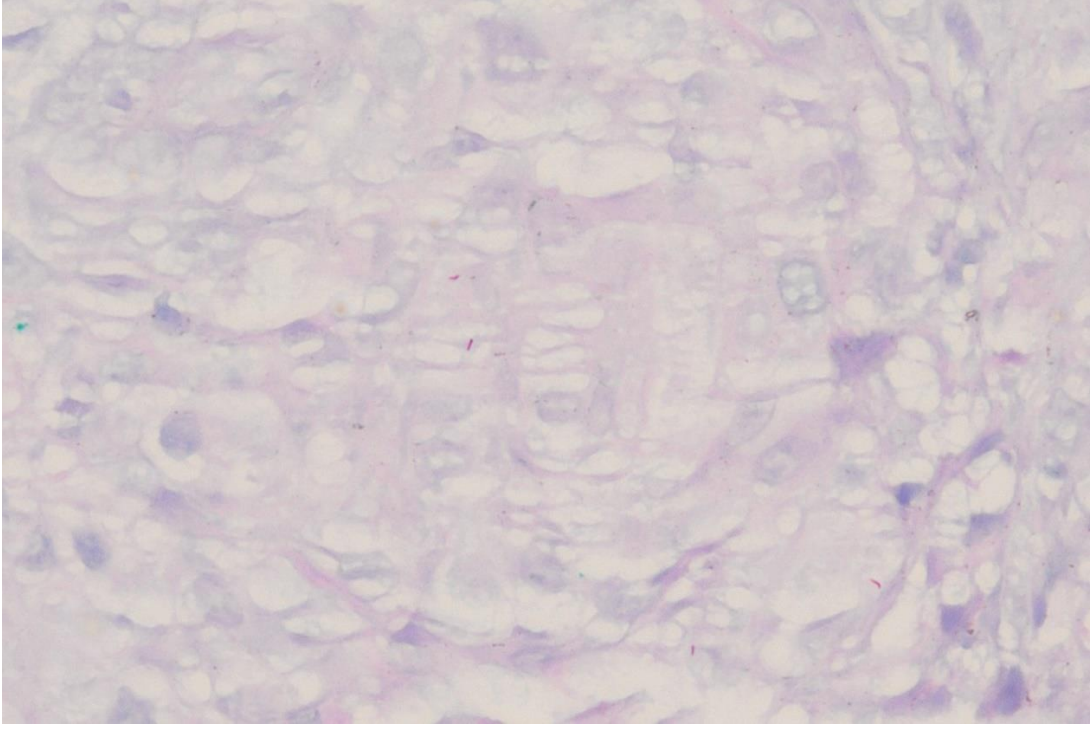


**Resim 5.4.** Aynı hastanın biyopsisinde Ziehl-Neelsen boyası ile aside dirençli basiller görülmektedir.

Balgam, vücut sıvısı, AMS gibi örneklerde ARB yaymalarının duyarlılığı düşüktür ve kültürde mikobakteriyi üretmek uzun zaman alır. Bu nedenle, akciğer dışı TB tanısı çoğunlukla histolojik kanıtlar ışığında konur. Histopatolojik tanı için, granülomların varlığı, kazeifikasyon ve ARB'nin dokuda gösterilmesi yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, konakçı bağışıklık fonksiyonunun kaybı, daha büyük süpüratif yanıt ve daha kötü oluşturulmuş granülomlar içeren histopatolojik bulgulara neden olabilir. Ek olarak, granülomlar tüberküloz dışı mikobakteri hastalığı, mantar enfeksiyonları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, bruselloz veya sifilizde de görülebilir, bu nedenle dikkatli olunması gerekir (33). Karın ağrısı ve ishal şikayeti ile başvurduğu bir merkezde apendektomi yapılan, biyopside granümatöz lezyonlar görülmesi üzerine Crohn hastalığı düşünülen 6 yaşındaki hasta, yakınmaları devam ettiği için hastanemize başvurmuş, biyopsisinin tekrar incelenmesi sonucu nekrotizan granümatöz iltihap saptanmış ve hasta tüberküloz tanısı almıştır (Resim 5.5, 5.6).

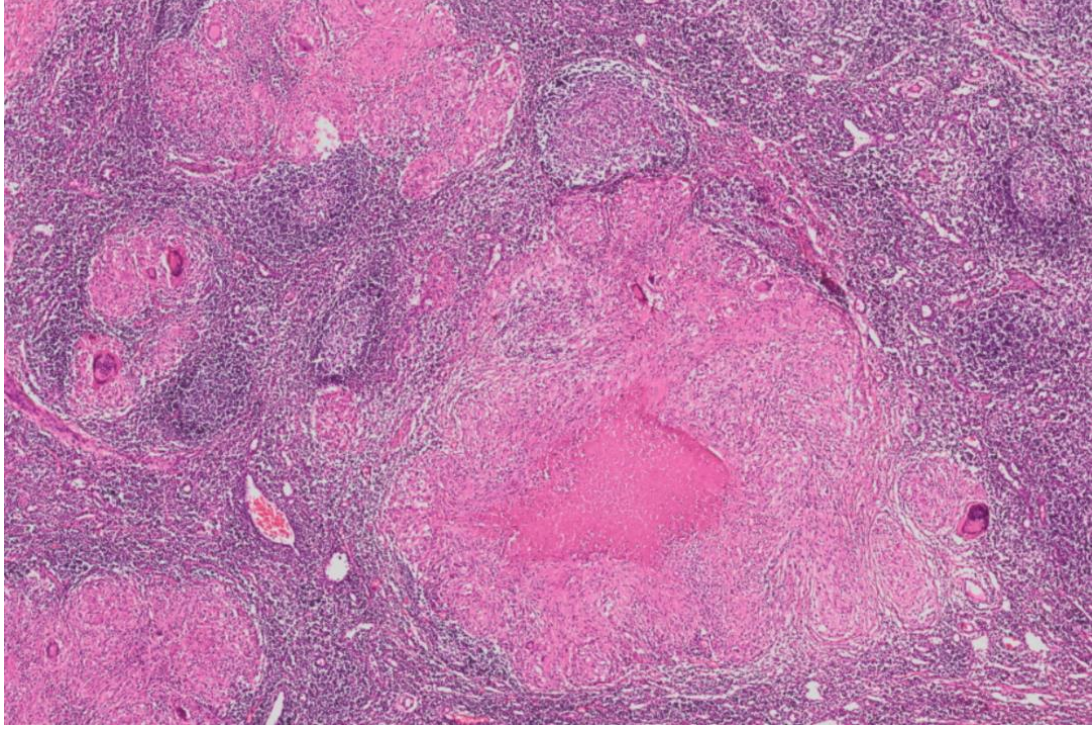


**Resim 5.5.** Resimde apendikte granülomlar görülmektedir.



**Resim 5.6.** Yukardaki hastada Ziehl-Neelsen ile pozitif boyanan basiller izlenmektedir.

Tüberküloz patolojisi merkezinde kazeifikasyon nekrozunun olduğu granülomlar ile karakterizedir. İmmünsuprese hastalarda karakteristik kazeifiye granülomlar oluşturulamaz (12). Çalışmaya alınan hastaların tamamının hematoxilen-eozin boyalı preparatlarında granümatöz reaksiyon olduğu bunların 34'ünde (%74) nekroz eşlik ettiği görülmüştür. Kazeifikasyon nekrozu 14 hastada mevcuttur (Resim 5.7). Lenf nodu tüberkülozu olan 262 hastanın histopatolojik tanılarının değerlendirildiği bir çalışmada incelenen doku örneklerinde granümatöz iltihap, granülom formasyonu görülme oranı %66,4 olarak bulunmuştur. Granümatöz lezyonların %84'üne kazeifikasyon nekrozu eşlik ettiği gösterilmiştir (111). İmmün yetmezliği olan üç hastada nekrozu olmayan, seyrek dev hücre içeren sınırları belirsiz granülomlar oluşturan histiyositik proliferasyon tespit edilmiştir.



**Resim 5.7.** Boyunda şişlik, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı ile başvuran 5 yaşında bir hastaya servikal lenf nodu biyopsisi yapılmış ve kazeifiye granülomatöz iltihap saptanmıştır.

Biyopsilerinde Ziehl-Neelsen boyaması yapılan 45 hastanın %31,1'inde (14) ARB pozitif bulunmuştur. Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada ARB çalışılan doku, vücut sıvısı, BOS vb. örnekleri içeren 927 materyalin solunum yoluna ait olmayan 684 tanesi arasında ARB pozitifliği 13 örnekte tespit edilmiştir. Fakat bu 13 ARB pozitif örneğin 10 (%76,9) tanesinde kültürde üreme olmuştur. Yine aynı çalışmada solunum yoluna ait olmayan ve ARB negatif olan 671 örneğin 21 (%3,1) tanesinde kültür pozitif sonuçlanmıştır (112). Bizim çalışmamızda ise ARB pozitif 11 örneğin 7 (%64) tanesinde kültürde üreme olmuş; ARB negatif 25 doku örneğinin 10 (%40) tanesinde kültür pozitif sonuçlanmıştır. Doku kültürü sonucunu referans test olarak kabul ettiğimizde ARB sonuçlarının yalancı negatiflik oranının karşılaştığımız çalışmaya göre yüksek olması örnek sayımızın az ve örneklerimizin sadece biyopsi materyali olması ile açıklanabilir.

Tüberküloz özellikle çocukluk çağında sık rastlanan atipik klinik bulguları sebebi ile malign ya da inflamatuvar hastalıklarla karışabilir. Bu nedenle bazen hastalara farklı tanımlar ile tedavi verilebilir, bazen de tanı sürecinde hastalara yapılan biyopsiler ile tüberküloz tanısı konulabilir. Literatürde klinik ön tanısı lenfoma, kemik tümörü ya da inflamatuvar bağırsak hastalığı olan ve biyopsi ile tüberküloz tanısı almış birçok vaka



mevcuttur (113-116). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak 24 (%52,1) hastanın klinik ön tanısı biyopsi ile değişmiş ve akciğer dışı tüberküloz tanısı almıştır. Bu hastalarda düşünülen en sık ön tanı 11 hastada lenfoma iken, 4 hastada kemik tümörüdür.

Çocukluk çağı tüberkülozunda geleneksel PCR kullanımı sınırlıdır. Çocuklarda klinik akciğer tüberkülozu teşhisi ile karşılaştırıldığında, PCR'nin duyarlılığı %25 ila %83 arasında ve özgüllük %80 ila %100 arasında değişmektedir. Başlıca kullanımı; tanı klinik veya epidemiyolojik olarak kolayca konulamadığında şiddetli akciğer hastalığı olan çocukları değerlendirmek içindir (60). Herhangi bir örneğinde PCR çalışılan 32 hastanın 16'sında (%50) TB PCR pozitif sonuçlanmıştır. Merkezimizde önceki yıllarda pediyatrik TB hastalarını inceleyen bir çalışmada PCR pozitifliği oranı %17,2 olarak bulunmuştur (89).

Kültür üreme sonuçları ile PCR sonuçları karşılaştırıldığında PCR pozitif hastaların %53,3'ünde kültürde üreme olmuş, PCR negatif hastaların ise %27,2'sinde kültür üremesi olmuştur. Biyopsisi olan 134 vakanın incelendiği, TB kültür ve PCR pozitifliği oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada PCR ve kültür birlikte pozitif olma oranı %42, PCR negatif hastalar arasında üreme olma oranı ise %10,8 olarak bildirilmiştir (117).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların tamamının akciğer dışı organ tutulumu mevcuttur. En sık tutulan organ %41,9 ile lenf nodlarıdır. Ardından %14,6 (8) ile kemik ve %12,7 (7) ile bağırsak gelmektedir. İspanya'da 2016 yılında akciğer dışı TB tanılı 93 çocuk hastada yapılan bir çalışmada en sık tutulan akciğer dışı organlar; %41,9 ile lenf nodları, %23,6 ile SSS ve %17,4 ile kemik olarak bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda doku tanısı olan ADTB vakaları incelendiği için SSS tutulumu oranımız %5,4 olarak bulunmuştur. Çünkü SSS patolojilerinde doku tanısı diğer sistem ve organlara göre daha az başvurulan bir yöntemdir.

Araştırmamızda en sık ADTB tanısı %30,4 ile TB lenfadenittir. İkinci sıklıkta %17,4 ile miliyer TB üçüncü sıklıkta ise %15,2 oranla TB osteomyelit görüldüğü bulunmuştur. İstanbul Tıp Fakültesinde 2008-2017 yılları arasındaki akciğer dışı tutulumu olan pediyatrik tüberküloz hastaları incelendiğinde %31,4 oranla en sık tanı TB lenfadenittir, ikinci sıklıkta %14,3 ile TB osteomyelit bulunmuştur (91).

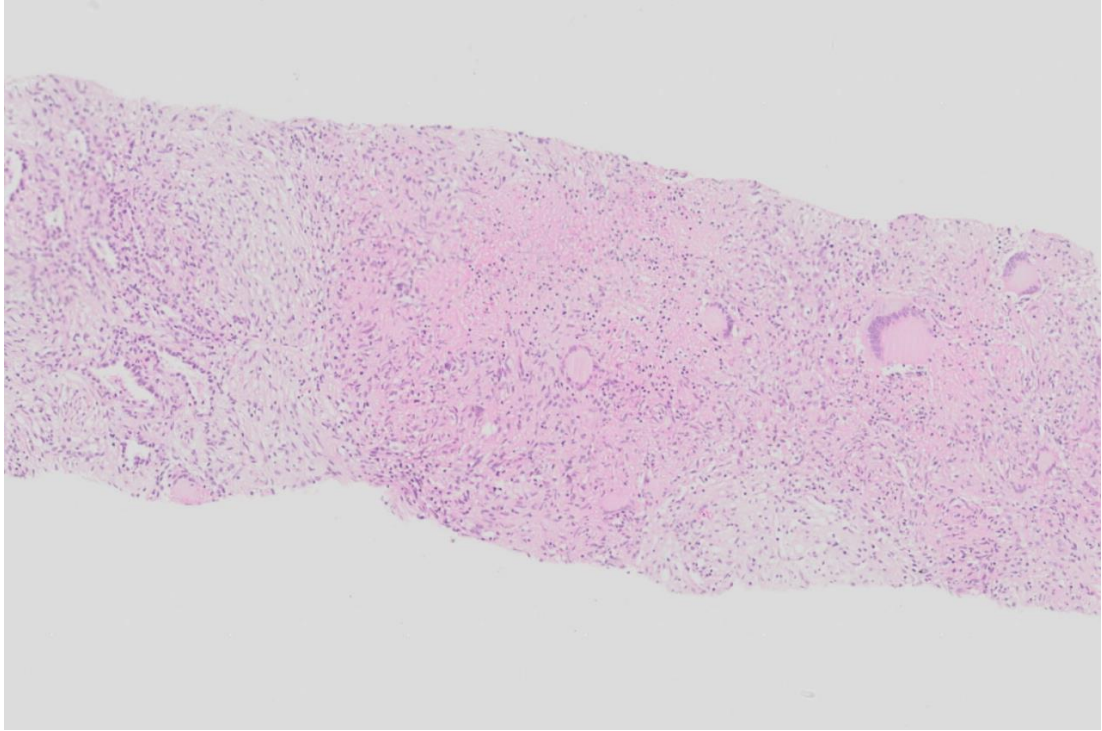
İspanya'dan yapılan bir çalışmada ise 93 akciğer dışı TB vakası arasında en sık tanı %34,5 ile lenf nodu tüberkülozu ikinci sık tanı ise %15 oran ile TB osteomyelitir (118). Türkiye Verem Savaş 2019 Raporu'na göre ise 2017 yılında tanı alan akciğer dışı tutulumu olan 15 yaş altı hastaların %36,5'i lenf nodu TB tanısı almıştır, ikinci sıklıkta %12,1 ile plevral tüberküloz gelmektedir (3). Bizim çalışmamızda plevral TB oranı %4,3 olarak bulunmuştur. Tüberküloz lenfadenit tanısında doku örneklemesinin önemli yer tutması ve çocukluk çağı lenfomaları ile bulguların karışabilecek olması nedeni ile çalışmamızda literatür ile paralel olarak en sık karşılaşılan tanı TB lenfadenit olmuştur. Verem savaş raporunda plevral tüberkülozun çalışmamıza göre daha sık görülmesi çalışmamızın biyopsi tanısı olan vakaları içermesi ve hastanemizin 3. basamak sağlık hizmeti veren referans bir merkez olması sebebi ile tanı zorluğu çekilen hastaların başvurması ile açıklanabilir.

Tüberküloz lenfadenit akciğer dışı tüberkülozun en sık klinik formudur. Özellikle 4 hafta boyunca devam eden, antibiyotik tedavisine yanıtızsız ve başka bir nedenle açıklanamayan lenfadenopati varlığında düşünülmelidir (23).

Tüberküloz lenfadenit tanısı alan hastalarımızın %78,5'inde boyunda şişlik yakınması mevcuttur ve bu hastaların hepsinde muayene bulgusu olarak lenfadenopati saptanmıştır. TB lenfadenit olgularında primer odak genellikle akciğerde olmasına rağmen radyolojik akciğer bulgusu oranı %30-70 arasında değişmektedir (23). Bizim çalışmamızda hastaların %7 sinde akciğerde radyolojik bulgu vardır. Oranın görece düşük olması hastalarımız arasında TB lenfadenit olup akciğer tomografisi yapılan hasta olmaması ile açıklanabilir. Çünkü bilgisayarlı tomografi hiler, mediastinel lenfadenopatileri tespit etmede ve parankimal bulguların daha doğru yorumlanmasında akciğer grafisinden üstündür (119). Arjantin'de 16 yıllık bir süreyi inceleyen bir TB lenfadenit çalışmasında hastaların ortalama yaşı 8,7 (3,7-13,7) yıldır (120). Bizim çalışmamızda da benzer olarak TB lenfadenit hastalarının %92,9'u iki yaşın üzerindedir.

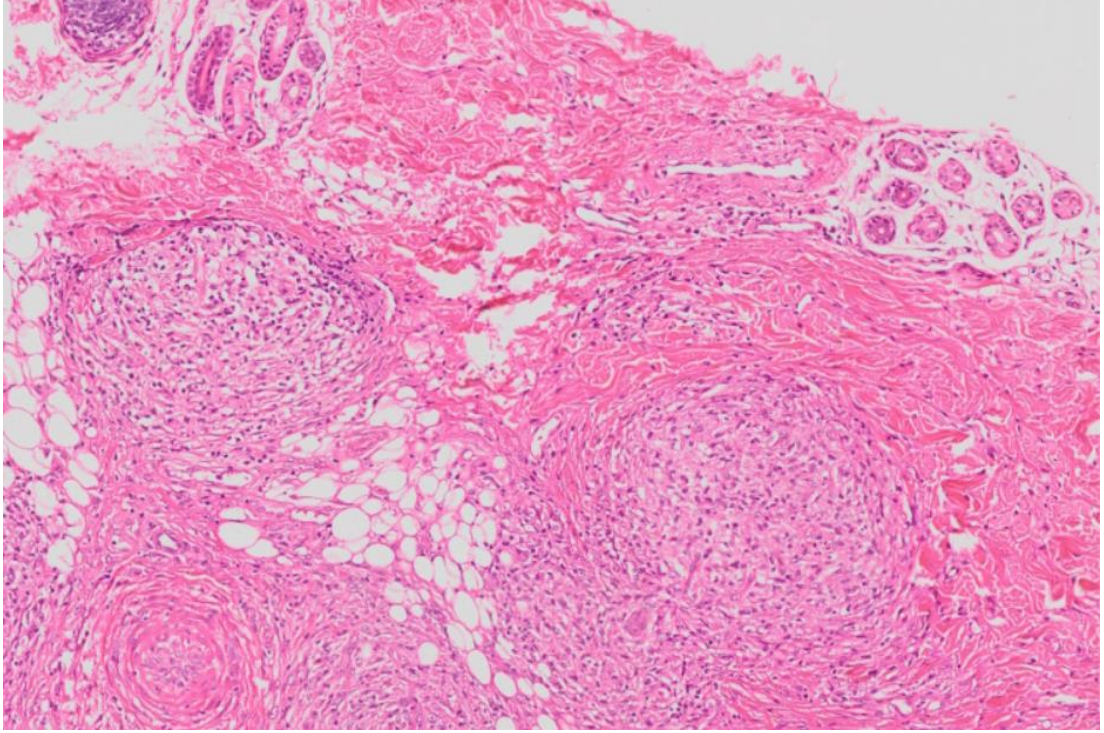
Lenfohematojen yayılım ile ortaya çıkan miliyer TB genellikle küçük çocuklar ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülen çoklu organ tutulumu ile karakterize tablodur (121). Bizim miliyer TB hastalarımızın 2'si (%25) 2 yaş altında ve ağır kombine immün yetmezlik (SCID) tanısı olan hastalardır. Bir hastamız ise lösemi

tedavisinin idame aşamasında iken miliyer TB tanısı almıştır. Bu hastalara BCG aşısı uygulanmıştır. Ağır kombine immün yetmezliği olan hastaların birinde *Mycobacterium tuberculosis*, lösemi hastasının iki farklı örneğinde ise *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium lentiflavum* üremesi olmuştur (Resim 5.8).

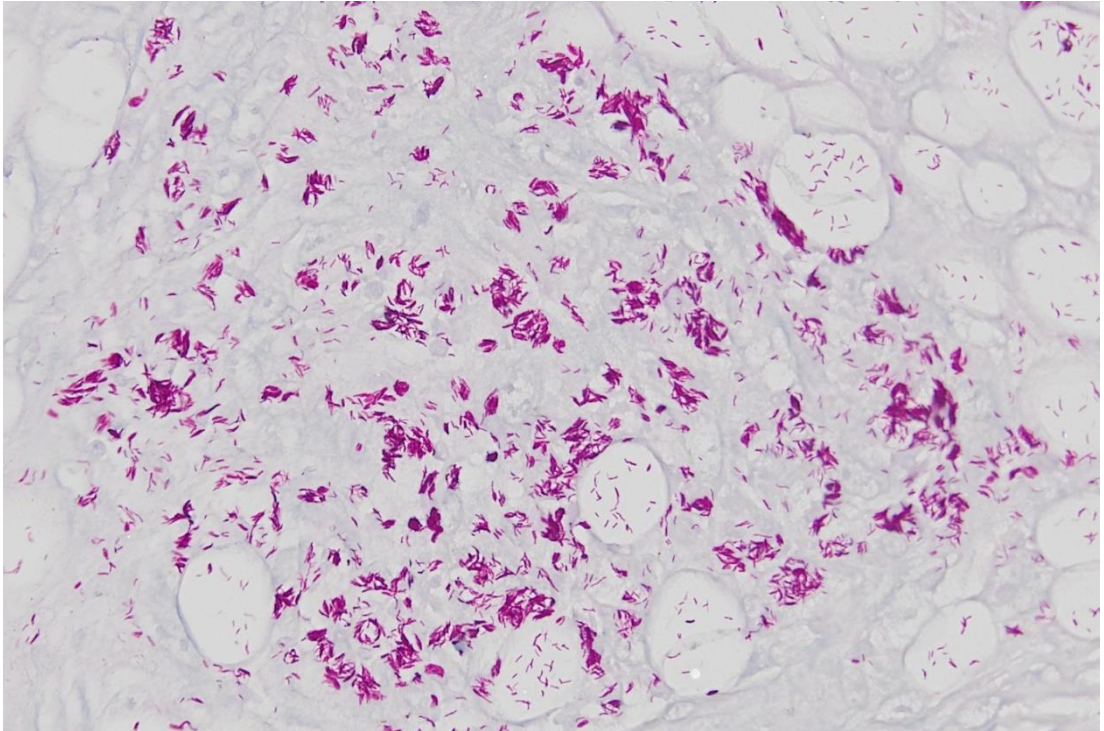


**Resim 5.8.** Remisyonda lösemi tanısı ile izlenen, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı olan 10 yaşındaki hastanın akciğer ve karaciğerinde nodüller saptanmış ve hasta akciğer biyopsisi ile tanı almıştır. Farklı zamanlarda alınan iki farklı balgam kültüründe *M. tuberculosis* ve *M. lentiflavum* üremiştir. Biyopsisinde nekrotizan granülomatöz iltihap görülmektedir.

İsrail'den 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada SCID tanısı olan ve BCG aşısı olmuş olan 21 hasta incelenmiş 4 hastada yaygın tüberküloz enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Hastalar lenfadenopati, dalak ya da karaciğer apseleri, subkutan nodüller gibi sistemik bulgularla prezante olmuşlardı (122). Bizim hastalarımızın biri subkutan nodüller diğeri de hepatosplenomegali, lenfadenopati bulguları olan hastalardı (Resim 5.9, 5.10).



**Resim 5.9.** Tüm vücudunda deri altı nodüller bulunan, 2 aylıkken BCG aşısı yapılmış olan hasta biyopsi ile tüberküloz tanısı almıştır. Daha sonra da SCID tanısı alan 11 aylık hastanın cilt biyopsisinde non-nekrotizan granülomlar izlenmektedir.



**Resim 5.10.** Aynı hastanın biyopsisinde Ziehl-Neelsen ile çok sayıda aside dirençli basil görülmektedir.

Lenfohematojen yol ile yayılan bir diğer akciğer dışı TB formu ise tüberküloz osteomiyelittir. Çalışmamızda 7 TB osteomiyelit hastası tespit edilmiştir. Bu hastaların 4 tanesi 2 yaş altında olan hastalardır. Hastaların şikayetleri etkilenen bölgede ağrı, hassasiyet, hareket kısıtlılığı gibi lokal yakınmalardan oluşmaktadır. Dört hastanın tutulum bölgesi kalça eklemi, 2 hastanın göğüs duvarı, 1 hastanın ise ayak bileğidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) TB osteomiyelit tanılı 18 pediyatrik hasta incelenmiş; incelenen hastaların ortalama yaşı 12 olarak bulunmuştur. Hastaların yakınmaları çalışmamızla benzer olarak lokal ağrı, hassasiyet ve hareket kısıtlılığıdır. Hastaların yarısından fazlasında bizim çalışmamızdaki gibi alt ekstremitte lezyonları ve bütün hastaların doku tanısının olduğu bildirilmiştir (123).

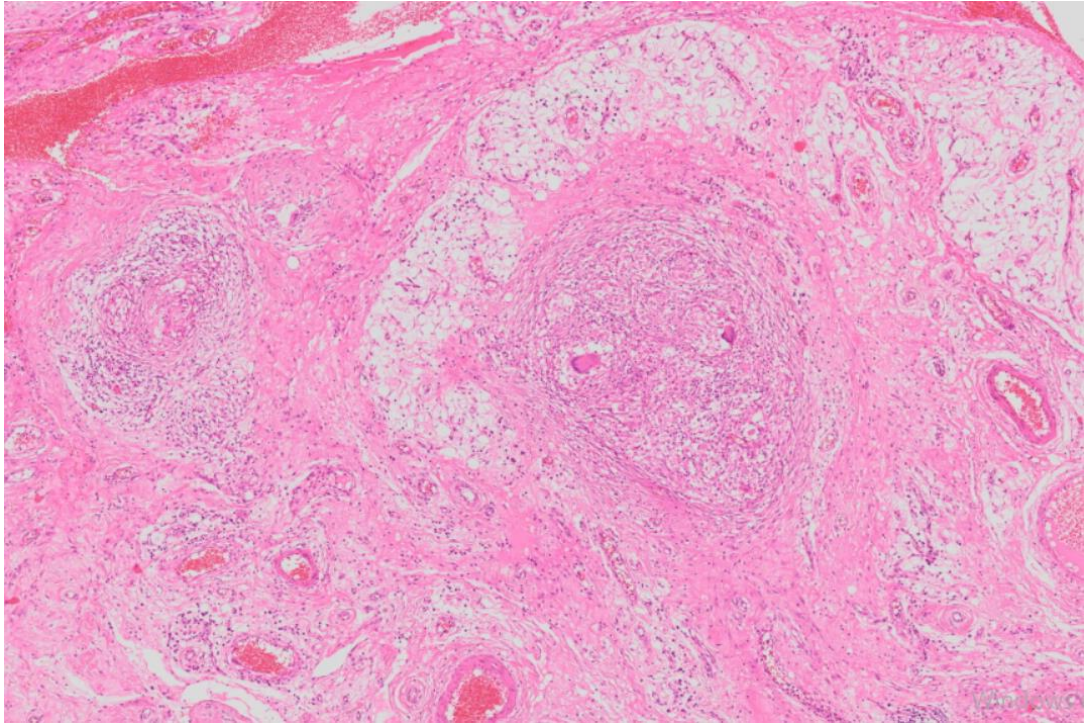
Çalışmamızda göğüs duvarı şişliği olan 2 yaşın altındaki 2 hastadan tümöral kitle ön tanısı ile biyopsi alınmış; nekrozun eşlik ettiği granülomatöz inflamasyon görülmesi üzerine tüberküloz tanısı almışlardır. Tayland'dan bildirilen bir vakada 12 aylık bir kız çocuğunda yeni gelişen göğüs duvarı kitlesi malign tümör ön tanısı ile rezeke edilmiş, patolojik inceleme sonucu tüberküloz osteomiyelit tanısı konulmuştur. Hastanın BCG skarı mevcut olduğu ve operasyon materyalinin ARB pozitif olduğu, kültüründe MTB kompleksi ürettiği gösterilmiştir (124).

Hastanemizden bildirilen bir vaka serisinde de 5 ve 18 aylık iki bebek göğüs duvarında yeni gelişen şişlik sonrası tümör ön tanısı ile opere edilmiş ve patoloji sonuçları granülomatöz iltihap gelmesi sonucu TB tanısı almışlardır. Hastaların TDT sonuçlarının pozitif ve BCG aşılarının olması sebebi ile bu hastalarda etiyolojik olarak BCG aşısı suçlanmıştır (125). Bizim çalışmamızdaki 2 hastanın da BCG aşıları mevcuttu ve hastaların bir tanesinde doku PCR çalışmasında MTB kompleksi gösterilmişti.

Abdominal tüberküloz tanısı zor olan, genellikle çocuklukta ergen yaş grubunda görülen bir hastalıktır. Çalışmamızda 6 abdominal TB hastası mevcuttur ve hepsi 10-18 yaş aralığındadır. Diğer akciğer dışı tüberküloz formları gibi lenfohematojen yolla yayılımın yanında *Mycobacterium bovis* ile kontamine süt ve süt ürünlerinin ağız yoluyla alınması sonucu da oluşabilir (126). Erzurum'da abdominal tüberkülozu olan 35 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada ortalama yaş 9,8 olarak bulunmuş, hastalığın sinsi seyirli olması nedeni ile tüberkülozun sık görüldüğü

bölgelerde karın ağrısı, asit, temas öyküsü olduğunda hastalıktan şüphelenilmesi gerektiği ve cerrahi tanı yöntemlerinden yararlanılabileceği belirtilmiştir (127).

Bizim 6 hastamızın tamamında karın ağrısı ilk başvuru semptomu olarak bulunmuş, 3 hastada buna eşlik eden ateş ve kilo kaybı dikkati çekmiştir. Abdominal görüntülemelerinde lenfadenopati tespit edilmiş ve hastaların 5'ine lenfoma ön tanısı ile biyopsi yapılmıştır. Karın ağrısı, ateş, kilo kaybı ile başvuran tüberkülozlu erişkin ile teması olan 17 yaşındaki bir hasta ise intestinal obstrüksiyon sebebi ile opere edilmiş ve operasyon materyalinde granülomatöz reaksiyon görülmesi sonucu TB tanısı almıştır (Resim 5.11). Beş hastaya uygulanan IGST'nin 4'ü pozitifdir.



**Resim 5.11.** Omentum dokusundaki granülomlar görülmektedir.

Singapur'da abdominal tüberküloz tanılı 6 çocuk hasta incelendiğinde en yaygın semptomun karın ağrısı olduğu hastaların 4'ünün biyopsi ile tanı aldığı ve IGST yapılan 5 hastanın 3'ünün pozitif olduğu bildirilmiştir (128).

Çalışmamızda cilt tüberkülozu olan 4 hasta vardır, bunların 3 tanesi 2 yaş altında 1 tanesi 10-18 yaş aralığındadır. Göğüs duvarına delici travma sonrası apse gelişen 1,5 yaşındaki hastaya, antibiyotik tedavisine cevap vermediği için apse debridmanı yapılmıştır. Patolojide nekrotizan granülomatöz iltihap görülmesi ve dokuda MTB kompleks üremesi sonucu tanı almıştır. Hastanın BCG aşısı mevcuttur.

Marmara Üniversitesi'nden koyun keserken işaret parmağını yaralayan daha sonra yara iyileşmesi geciken ve aynı tarafta aksiller lenfadenopatisi de tabloya eklenen 15 yaşında bir hasta bildirilmiştir. BCG pozitif olan hastaya yapılan yara ve lenf nodu biyopsisinde kazeifikasyon nekrozu görülmesi ve IGST pozitifliği ile cilt TB tanısı konulmuştur (129).

Tüberküloz basilinin deriye inokülasyonu, deri yırtıkları ve sünnet gibi travmatize olmuş alanlardan oluşur. Lezyona sıklıkla, pulmoner Ghon kompleksine benzer şekilde ülser veya nodül gibi cilt lezyonlarından 3-8 hafta sonra ortaya çıkan bölgesel ağrısız lenfadenopati eşlik eder. Bu tür lezyonların ayırıcı tanısında deri tüberkülozu düşünülmelidir (129, 130).

On yaş 5 aylık olan kız hasta ise burun üzerinde impetiginöz, kurutlu lezyon ile başvurmuştur. Hastanın yapılan cilt punch biyopsisinde granülomatöz reaksiyon olması ve dokuda MTB kompleks üremesi sonrası TB tanısı almıştır. Hastanın BCG aşısı yoktur. Irak'tan yapılan bir vaka bildiriminde 14 yaşında bir kız hastanın burun altında nazal septumu da içine alan kurutlu, ülseratif lezyonundan alınan biyopsisinde kazeifiye olmayan granülomatöz iltihap ve ARB görülmüş ve TB tanısı almıştır (131).

Bacillus Calmette-Guérin yapılmış olan SCID tanılı 10 aylık bir bebekte de cilt tüberkülozu sol kolda BCG aşı bölgesinde ortaya çıkan nodül şeklinde kendini göstermiştir. Hastanın yapılan cilt punch biyopsisi kazeifiye olmayan granülomatöz iltihap olarak sonuçlanmıştır. Hindistan'dan bildirilen bir vaka raporunda immün sistem patolojisi olmayan, BCG aşısı olan 4 aylık bir hastada yaygın deri altı nodülleri gelişmesi sonrası alınan biyopside granülomatöz reaksiyon görülmesi dokuda MTB kompleks üremesi ve IGST pozitif gelmesi sonucu cilt tüberkülozu tanısı alması anlatılmıştır (132).

İmmün sistem problemi olmayan hastalarda BCG'nin bir komplikasyonu olarak cilt tüberkülozu gelişebilir fakat bu risk immün sistem patolojisi olan hastalarda daha yüksektir (133).

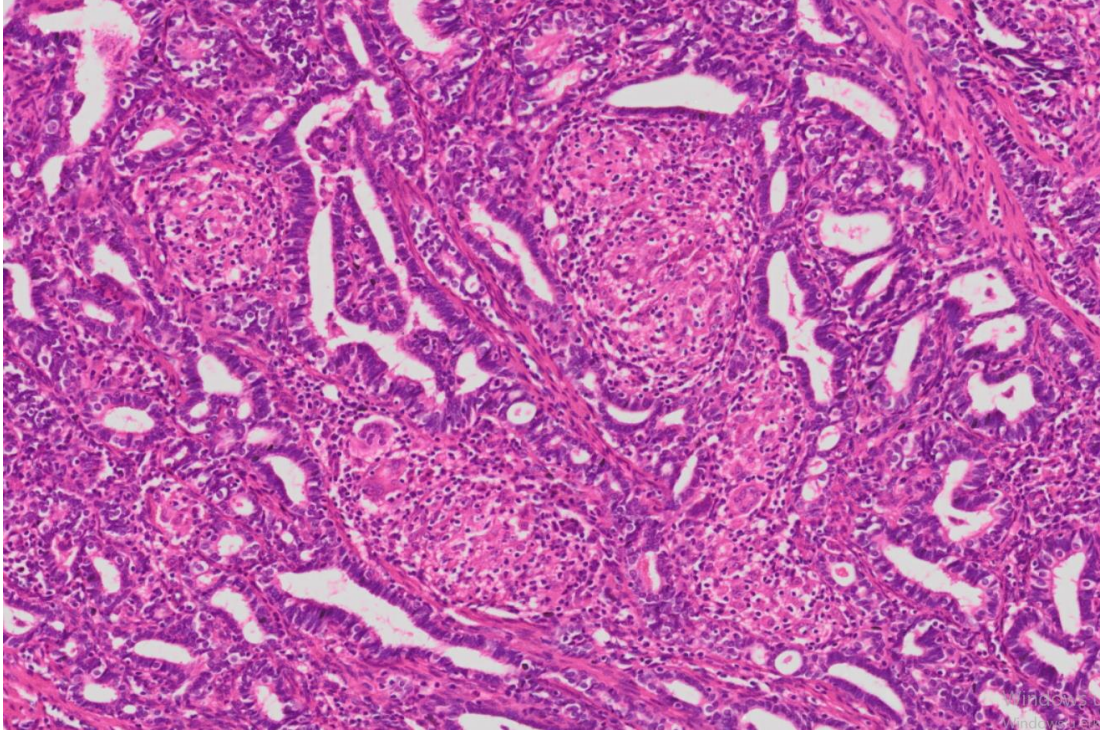
Tüberküloz menenjit akciğer dışı TB formlarının en yıkıcılarından biridir. Sıklıkla 2-4 yaş arasındaki çocuklarda görülür (134). Çalışmamızda 3 hastada biyopsi ile TB menenjit tanısı konulmuştur. Hastaların biri 2-10 yaş diğer ikisi 10-18 yaş aralığındadır. Özellikle büyük çocuklarda spesifik olmayan grip benzeri semptomlar

görülebilir, baş ağrısı, kusma gibi yakınmalar sıktır (135). Bizim 3 hastamızın ikisi baş ağrısı ve kusma, bir hasta ise epileptik nöbet ile başvurmuştur. BCG aşısının özellikle miliyer TB ve TB menenjitten koruyuculuğunun yüksek olduğu bilinmektedir (76). Bizim 3 hastamızın da BCG aşısı mevcuttur. Hastalarımızın ikisinde beyin görüntülemesi ile kitle lezyonu görülmüş ve tümör ön tanısı ile opere edilmişler, biyopside granülatöz iltihap görülmesi sonucu TB menenjit tanısı almışlardır. Diğer hastamızda ise MR görüntüleme ile granülatöz hastalık tanısı aldıktan sonra lezyonda artış olması sebebi ile intraoperatif biyopsi yapılmış ve sonucunda kazeifiye granülatöz iltihap görülmüştür. Bizim vakalarımızdaki gibi TB menenjit hastalarında iki cerrahi endikasyon mevcuttur; hidrosefali gelişmesi ya da beyin tüberkülozu olması. Beyin tüberkülozlarında klinik olarak ayırt edilemeyen kitle lezyonu saptandığında ayırıcı tanı için; tedaviye cevap vermeyen vakalarda veya kitle boyutlarda artış olduğunda kitlenin karakterini anlamak için cerrahi yapılır (136).

Plevral TB genellikle 5 yaş üzeri çocuklarda tek taraflı efüzyon ile görülür. Subplevral bir odaktan TB basillerinin plevraya yayılması ile oluşur (22). Plevral TB tanısı alan hastalarımızın ikisi de 6 yaşında, tek taraflı plevral efüzyonları olan hastalardı. Hastaların bir tanesinde efüzyonu boşaltmak için tüp takıldığında plevra örnekleme yapılmış diğer hastada ise inatçı efüzyon sebebi ile plevral dekortikasyon yapılırken biyopsi alınmıştı. Doku incelemelerinde granülatöz iltihap görülen hastaların plevral sıvı örneklerinde MTB kompleks üremesi olmuştu. Plevral efüzyonu olan, klinik ve öyküleri TB düşündüren 7 pedyatrik hastayla Avustralya'da yapılan bir çalışmada mikrobiyolojik kanıt bulunmadığı için plevral örnekleme yapılmış ve histopatolojik incelemelerin tüberküloz ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (137). Tanı konulamayan vakalarda etiolojinin aydınlatılmasında özellikle tüberkülozdan şüphelenilen olgularda plevral biyopsinin fayda sağladığı görülmektedir.

Genellikle ergen yaş grubunda lenfohematojen yayılım ile oluşan genital tüberküloz kızlarda sıklıkla fallop tüpleri, over ve uterusu tutarken erkeklerde epididimit ve orşit sıktır. Sıklıkla görülen semptom karın ağrısı ve dismenoredir (23). Bizim genital TB olan hastamız 14 yaşında, karın ağrısı ve dismenore ile başvuran bir hastaydı. Radyolojik görüntülemelerde overde kitle benzeri görünüm nedeni ile yapılan biyopside kazeifiye granülatöz iltihap saptanmış ve doku kültüründe MTB üremesi olmuştur (Resim 5.12).





**Resim 5.12.** Resimde tuba uterina fimbrial uçta granülomatöz iltihap görülmektedir.

Kocaeli'nden bildirilen karında Şişlik, ateş, kilo kaybı ile başvuran 16 yaşındaki bir hastada sağ overde kitle görünümü tespit edilmiş ve malign tümör n tanısı ile yapılan biyopside kazeifiye granülomatöz iltihap görülmesi üzerine genital TB tanısı konulmuştur (138). Bu vaka ve bizim hastamızdan da anlaŐılacađı üzere genital TB kitle benzeri görünüm ve sistemik semptomlar ile malign tümörleri taklit edebilir, doku tanısı etiyolojik incelemede bize büyük fayda sağlamaktadır.

Karaciğer (KC) TB genellikle başka bir odağın tutulumuna eşlik eden bir formdur, nadir olarak izole KC tüberkülozu vakaları görülür. Çalışmamızda izole KC TB olan vakamız 12 yaşında uzamış ateş nedeni ile araştırılırken yapılan abdominal ultrasonda KC nodülleri saptanan ve biyopside nekrotizan granülomatöz iltihap görülen, TDT'si pozitif bir hastaydı. in'de yapılmış bir çalışmada TDT pozitifliği araştırılırken karaciğerinde nodüller saptanan, yapılan biyopsi sonucu tüberküloz ile uyumlu olan ve tedavi ile lezyonları gerileyen 18 yaşında bir hasta bildirilmektedir (139). Karaciğerin granülomatöz lezyonlarının ayırıcı tanısı çok geniş olsa da nekrozun eşlik ettiği ya da etmediği granülomatöz iltihabi durumlarda TB her zaman akılda tutulmalıdır (140).

Araştırmamıza dâhil olan hastaların semptom başlangıcı ile tanı almaları arasındaki süre ortalama 3,5 aydır. Hastanemizde yapılan başka bir çalışmada bu süre 2,7 ay olarak bulunmuştur (89). Bu sürenin çalışmamızda daha uzun olması bizim hastalarımızın biyopsi yapılan vakalardan oluşması ve genellikle biyopsi öncesi diğer mikrobiyolojik ve biyokimyasal tanı yöntemlerinin kullanılması ile açıklanabilir.

Tüberküloz yayılma ve kontrolünde aile içi temas önemli bir faktördür. Çocukluk çağı tüberkülozunda kaynak genellikle bir erişkin hastadır. Bu indeks vakanın bulunması başka hastaların oluşmasını engellemede en önemli adımdır. Tanı sonrası hastalarımızın %82,6'sına aile taraması yapılmıştır. Hasta kayıtlarımıza göre bir hastanın kardeşinde aktif hastalık tespit edilmiş ve tedavi başlanmıştır. Fransa'da yapılan bir çalışmada ev içi TB teması olan 83 çocuk hasta TB açısından incelenmiş %31,3'ünde latent TB, %10,8'inde aktif TB saptanmıştır (141).

Tüberküloz tedavisi hem hastayı iyileştirmeye hem de *Mycobacterium tuberculosis*'in bulaşını engellemeye yöneliktir. Bu nedenle tüberkülozun başarılı tedavisi hem hasta hem de hastanın yaşadığı toplum için fayda sağlar (142, 143). Tedavi başlama kararı klinik, radyografik ve laboratuvar bulguları TB'yi destekliyorsa, mikrobiyolojik sonuç beklenmeden ya da histolojik kanıt olmadan verilmelidir (79, 80, 142).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı rehberine göre düzenlenen tedavi rejimleri mevcuttur. Tedavi başlangıç ve idame olarak iki kısımda uygulanır ve tedavi rejimleri tutulan organ sisteme göre farklılık gösterir (13). Bizim çalışmamızda; 21 (%45,6) hastaya İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid ve Etambutol'den oluşan HRZE kombinasyonu, 17 (%36,9) hastaya İzoniazid, Rifampisin ve Pirazinamid'den oluşan HRZ kombinasyonu, 5 (%11) hastaya İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid ve Streptomisin'den oluşan HRZS kombinasyonu, nüks sonrası başvuran 3 (%6,5) hastaya ise İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol ve Streptomisin'den oluşan HRZES ilaç kombinasyonu başlandığı tespit edilmiştir.

İstanbul Üniversitesi'nde yapılan çocukluk çağı akciğer dışı TB vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada en sık kullanılan rejim hastaların %45,7'sine başlanan HRZ kombinasyonudur ardından %38,6 ile HRZE kombinasyonu gelmektedir, %11,4 hastaya HRZS kombinasyonu verilmiştir (91).

Çalışmamızdaki hastaların aldıkları tanılara göre başlanan tedavi rejimleri karşılaştırıldığında; tüberküloz lenfadenit olan hastaların %71,4'üne (10) HRZ, miliyer tüberküloz olan hastaların %87,5'ine (7) HRZE, tüberküloz osteomyelit olan hastaların %57,1'ine (4) HRZE ve abdominal tüberküloz olan %66,8 (4) hastaya HRZS rejiminin başlandığı görülmüştür. Çocukluk çağı akciğer dışı tüberküloz vakalarını inceleyen bir çalışmada da TB lenfadenit için %90,1 oranla HRZ, miliyer TB için %62,5 oranla HRZE, TB osteomyelit için %80 oranla HRZE ve abdominal TB için %44,4 oranla HRZE kombinasyonu verilmiştir (91).

Hastanemizde çocuk TB hastaları arasında önceki yıllarda yapılan bir çalışmada ortalama tedavi süresi 8,6 ay olarak bulunmuştur (89). Bizim çalışmamızda ise bu süre 9,8 aydır.

Hastanemizde çocuk TB hastalarında farklı yıllarda yapılan iki çalışmada ilaç direnci oranları %21,4 ve %26,7 olarak bulunmuştur (89, 144). Çalışmamızda herhangi bir örnekte (doku, AMS, efüzyon vs.) mikobakteri üremesi olan 17 hasta arasında en az bir ilaca dirençli hasta sayısı 4 (%23,5) olarak bulundu. Bir hastada H, R, Z, E bir hastada H, S ve bir hastada H, Z dirençleri birlikte saptanırken dördüncü hastada izole rifampisin direnci saptanmıştır.

İlaç kullandığı sürede izlenebilen 41 hastanın 9'unda (%22) en az bir ilaç yan etkisi görülmüştür. En sık yan etki hastaların tamamında görülen transaminaz yüksekliği olmuştur. Diğer yan etkiler bulantı, kusma, kolestaz, hiperbilirubinemi, artralji, ilaç erüpsiyonu ve eritema multiformedir. İlaç yan etkileri birinci basamak tedavilerle %8-%85 arasında değişen oranlardadır ve özellikle idame tedavi fazına kıyasla başlangıç fazında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (145).

Çalışmamızda başarılı tedavi oranı %80,4 olarak bulunmuştur. Hastaların %8,7'si takip dışı kalmış, %6,5'inde tedavi sonucu değerlendirilememiş, bir (%2,2) hasta vefat etmiş, bir (%2,2) hastanın ise tedavi ve takibi devam etmektedir. Vefat eden hasta SCID tanılı miliyer tüberkülozu olan bir hastaydı.

Hastanemizde önceki yıllarda çocuk TB vakalarını inceleyen çalışmalarda mortalite oranı 1972-1992 yılları arasında %8, 1992-2001 yılları arasında %2,1 ve 2005-2015 yılları arasında %1,1 olarak bulunmuştur (89, 90, 104). Görüldüğü üzere yıllar içinde TB mortalitesinde düşüş mevcuttur. Bizim çalışmamızda oranın %2,2

olarak bulunmasını 2000-2020 yılları arasındaki kısıtlı bir hasta grubunu içermesine bağlıyoruz.

Tedavisi devam eden hastamız remisyonda akut lenfoblastik lösemi olan miliyer TB nedeni ile takip edilen, farklı zamanlarda alınan iki AMS örneğinde *Mycobacterium tuberculosis* ve bir atipik mikobakteri olan *Mycobacterium lentiflavum* üreyen bir hastadır. Hasta *M. tuberculosis* tedavisinden fayda görmüştür. İdame tedavisi devam etmektedir.

*Mycobacterium tuberculosis* kompleks ve *Mycobacterium leprae* dışında kalan tüm mikobakteriler, tüberküloz dışı (atipik) mikobakteri olarak adlandırılmaktadır. Atipik mikobakterilerin çoğu, özellikle toprak, su kaynakları ve içme suyu sistemlerinde yaygın olarak bulunan, 130'dan fazla türü içeren fırsatçı patojenlerdir. Özellikle bağışıklık sistemi yetersiz bireylerde etkili olmakta, başta solunum sistemi olmak üzere pek çok sistemi enfekte ederek çeşitli klinik tablolara neden olmaktadır (146). Ülkemizde tüberküloz dışı mikobakteri dağılımının incelendiği bir çalışmada tür düzeyinde tanımlanabilen 112 örneğin 3 (%2,7) tanesi *Mycobacterium lentiflavum* olarak bulunmuştur (147).

İstanbul Tıp Fakültesi'nde akciğer dışı TB'lu 70 çocuk hastanın incelemesinde tedavi başarı oranları; TB lenfadenitte %86,5, TB osteomyelitte %50, abdominal TB da %77,7, miliyer TB da %87,5 ve TB menenjitte %40 olarak bulunmuştur (91). Çalışmamızda akciğer dışı tüberküloz formlarına göre tedavi sonuçları değerlendirildiğinde; TB lenfadenit %85,7, cilt TB %75, TB osteomyelit ise %100 oranında başarılı tedavi edilmiştir. Miliyer TB'de %42,9, abdominal TB'de ve TB menenjitte %33,3 oranında tedavi başarısızlığı vardır.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2016 yılında 0-14 yaş arası çocuklarda TB tedavi başarı oranı %85,7 olarak gerçekleşmiştir (3). Bizim çalışmamızda ise %80,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamız 20 yıllık retrospektif bir veriden oluşması, hastalarımızın akciğer dışı tutulumu olan ve bağışıklığı baskılanmış hastaları da içermesi sebebi ile tedavi başarı oranımız daha düşük bulunmuştur.

## 6. SONUÇLAR

1. 2000-2020 yılları arasında biyopsisi olan %47,8'i (22) kız, %52,2'si (24) erkek olmak üzere 46 çocukluk çağı akciğer dışı TB hastası incelendi.
2. Türkiye'nin çeşitli coğrafi bölgelerinden 44, Türkiye dışından 2 hasta çalışmaya dâhil edildi. En yüksek oranda başvuru %30,4 ile hastanemizin de içinde bulunduğu İç Anadolu Bölgesi'nden olmuştur.
3. Hastalarımızın yaşları 5 ay ile 18 yaş arasında değişmekteydi, yaş ortalaması 9 yaş olarak bulundu.
4. Vücut ağırlıklarına ulaşılabilen hastaların %12,8'i, boy uzunluklarına ulaşılabilen hastaların %5,6'sı 3 persentilin altındaydı.
5. Bacillus Calmette-Guérin aşısı olma oranı %89,7 olarak bulundu.
6. Tüberkülozlu bir hasta ile temas oranı %20 olarak tespit edildi.
7. Hastalarımızın %15'inde eşlik eden başka bir hastalık, %10 hastada ise immün baskılanma oluşturan bir durumun eşlik ettiği saptandı.
8. Hastalarımızın tümünün en az bir yakınması mevcuttu. En sık semptom hastaların %43,5'inde ateş, ardından %26,1 ile kilo kaybı ve %23,9 ile boyunda şişlikti.
9. En sık karşılaşılan fizik muayene bulgusu %27,9 oranla lenfadenopati iken hastaların %15,9'unun hiçbir muayene bulgusu saptanmadı.
10. Tüberkülin deri testi yapılan 42 hastanın %71,4'ü pozitif olarak bulundu. BCG aşısı olan hastaların TDT sonuçlarını incelediğinde ise %69,7'sinin test sonucunun pozitif olduğu bulundu.
11. İnterferon gama salınım testi yapılan 10 hastanın 6'sı pozitif. Testi negatif olan 4 hastadan 2'sinde (%50) TDT pozitif olarak bulundu.
12. Hastaların başvuru sırasında çekilen akciğer radyografilerinin %80,4'ünde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Miliyer TB tanısı alan 8 hastaya yapılan akciğer BT görüntülemelerinde hastalarda miliyer-mikronodüler görünüm mevcuttu.
13. Kırk altı hastanın 65 adet biyopsi örneği incelendi. Biyopsilerin en büyük kısmını %43 oranla lenf nodları oluşturmaktaydı.
14. Çalışmaya alınan hastaların tamamının hematoksilen-eozin boyalı preparatlarında granülomatöz reaksiyon olduğu bunların 34'ünde (%74)

nekroz eşlik ettiği görüldü. Ziehl-Neelsen boyaması yapılan 45 hastanın %31,1'inde ARB pozitif bulundu. Pozitif 11 örneğin 7 (%64) tanesinde, ARB negatif 25 örneğin 10 (%40) tanesinde kültürde üreme vardı.

15. Biyopsi yapılan 46 hastanın 24'ünde (%52,1) biyopsi öncesi klinik ön tanı biyopsi tanısı ile farklılık göstermekteydi.
16. Herhangi bir örneğinde PCR çalışılan 32 hastanın 16'sında (%50) TB PCR pozitif sonuçlanmıştı. Kültürde üreme olan hastalar arasında PCR pozitif hastaların oranı %72,7, üreme olmayan hastalarda PCR'ın pozitif olma oranı %39 olarak bulundu.
17. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tamamının akciğer dışı organ tutulumu mevcuttu. En sık tutulan organ %41,9 ile lenf nodlarıydı. Ardından %14,6 ile kemik ve %12,7 ile bağırsak tutulumu gelmekteydi.
18. Araştırmamızda en sık ADTB tanısı %30,4 ile tüberküloz lenfadenitti. İkinci sıklıkta %17,4 ile miliyer TB üçüncü sıklıkta ise %15,2 oranla TB osteomyelit saptandı.
19. Tüberküloz lenfadenit tanısı alan hastalarımızın %78,5'inde boyunda şişlik yakınması mevcuttu ve bu hastaların hepsinde muayene bulgusu olarak lenfadenopati saptanmıştı. Hastaların %92,9'u iki yaşın üzerindeydi.
20. Miliyer TB hastalarımızın 2'si (%25) 2 yaş altında ve ağır kombine immün yetmezlik (SCID) tanısı olan hastalardı. İmmün yetmezlik tanısı almadan önce iki hastaya da BCG aşısı uygulanmıştı.
21. Çalışmamızda 7 TB osteomyelit hastası tespit edildi. Hastaların şikayetleri etkilenen bölgede ağrı, hassasiyet, hareket kısıtlılığı gibi lokal yakınmalardan oluşmaktaydı.
22. Abdominal TB olan hastalara tanı aşamasında yapılan abdominal görüntülemelerde lenfadenopati tespit edilmişti ve hastaların 5'ine lenfoma ön tanısı ile biyopsi yapılmıştı. Bir hasta ise intestinal obstrüksiyon sebebi ile opere edilmiş ve granülomatöz reaksiyon görülmesi sonucu abdominal TB tanısı almıştı.
23. Çalışmamızda 3 hastada biyopsi ile TB menenjit tanısı konulmuştu. Hastaların biri 2-10 yaş diğer ikisi 10-18 yaş aralığındaydı. Üç hastamızın ikisi baş ağrısı ve kusma ile başvurmuştu bir hasta ise epileptik nöbet ile prezante olmuştu.

24. Plevral TB tanısı alan hastalarımızın ikisi de 6 yaşında, tek taraflı plevral efüzyonları olan hastalardı. Biyopsi incelemelerinde granülomatöz iltihap görülen hastaların gönderilen plevral sıvı örneklerinde MTB kompleks üremesi olmuştu.
25. Genital TB tanısı alan hasta 14 yaşında dismenore, karın ağrısı şikayetleri ile başvuran overde kitle görünümü nedeni ile opere edilen, histopatolojisi ve dokuda MTB üremesi ile tanı alan bir hastaydı.
26. Karaciğer TB tanısı alan hasta uzamış ateş etiyolojisi araştırılırken karaciğerindeki nodüllerden yapılan biyopsi ile tanı almıştı.
27. Araştırmamıza dâhil olan hastaların semptom başlangıcı ile tanı almaları arasındaki süre ortalama 3,5 aydı.
28. Çalışmamızdaki 21 (%45,6) hastaya İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid ve Etambutol'den oluşan HRZE kombinasyonu, 17 (%36,9) hastaya İzoniazid, Rifampisin ve Pirazinamid'den oluşan HRZ kombinasyonu, 5 (%11) hastaya İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid ve Streptomisin'den oluşan HRZS kombinasyonu, nüks sonrası başvuran 3 (%6,5) hastaya ise İzoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol ve Streptomisin'den oluşan HRZES ilaç kombinasyonu başlandığı tespit edilmiştir.
29. Tedavisi hastanemizde tamamlanan ve ilaçları kesilen 37 hastanın ortalama tedavi süresi 9,8 ay olarak bulundu.
30. Herhangi bir örneğinde mikobakteri üremesi olan 17 hasta arasında en az bir ilaca dirençli hasta sayısı 4 (%23,5) olarak bulundu. Bunların 3 tanesi çoklu ilaç direnci, bir tanesi ise izole ilaç (rifampisin) direnciydi.
31. İlaç kullandığı sürede izlenebilen 41 hastanın 9'unda (%22) en az bir ilaç yan etkisi görülmüştü. En sık yan etki hastaların tamamında görülen transaminaz yüksekliği idi.
32. Çalışmamızda başarılı tedavi oranı %80,4 olarak bulundu. Hastaların %8,7'si takip dışı kalmış, %6,5'inin tedavi sonucu değerlendirilememiş, bir (%2,2) hasta vefat etmiş, bir (%2,2) hastanın ise tedavi ve takibi devam etmektedir.
33. Tedavi başarısızlığı olan 8 hastanın 3'ü immün yetmezlik hastasıdır.
34. Tedavisi devam eden hasta remisyonunda akut lenfoblastik lösemi hastalığı olan miliyer TB nedeni ile takip hastaydı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Organization WH. Global tuberculosis report 2020: World Health Organization. 2020.
2. Holmberg PJ, Temesgen Z, Banerjee R. Tuberculosis in Children. *Pediatr Rev.* 2019;40(4):168-78.
3. Türkiye'de Verem Savaşı 2019 Raporu. 2020. Report No.: Yayın no:1168.
4. KARADAĞ B. Tüberküloz Epidemiyolojisi. In: Kalyoncu AF, editor. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ. İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 5-6.
5. Barberis I, Bragazzi N, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of preventive medicine and hygiene.* 2017;58(1):E9.
6. BİNGÖL A. Tüberkülozun Tarihi. In: Kalyoncu AF, editor. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ. İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 1-3.
7. Barış Yİ. Dünyada Tüberküloz'un Tarihi. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2010;3(2):1-4.
8. SEBER E. Tüberkülozun dünü. *ANKEM Derg.* 2010;24:52-60.
9. Murray JF, Rieder HL, Finley-Croswhite A. The King's Evil and the Royal Touch: the medical history of scrofula. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2016;20(6):713-6.
10. Türkiye'de Verem Savaşı 2020 Raporu. 2021. Report No.: Yayın no:1205.
11. Niederweis M. Mycobacterial porins--new channel proteins in unique outer membranes. *Mol Microbiol.* 2003;49(5):1167-77.
12. Husain AN. The Lung. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins Basic Pathology 9th Edition* 2013.
13. Koca F. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2019.
14. YÜKSEL H, Yılmaz Ö. Tüberküloz Patogenezi. In: Kalyoncu AF, editor. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ. İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 7-11.
15. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in Infants and Children. *Microbiol Spectr.* 2017;5(2).
16. Smith I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(3):463-96.
17. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet.* 2003;362(9387):887-99.
18. Jones C, Whittaker E, Bamford A, Kampmann B. Immunology and pathogenesis of childhood TB. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(1):3-8.
19. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(8):498-510.
20. Sevim T. Tüberküloz Patogenezi ve Doğal Seyir. *Klinik Gelişim.* 2007;20:5-8.
21. Jones C, Whittaker E, Bamford A, Kampmann B. Immunology and pathogenesis of childhood TB. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2011;12(1):3-8.
22. Gürkan F, Karabel M. Akciğer Tüberkülozunda Klinik Özellikler. In: Kalyoncu AF, editor. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ. İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 13-6.
23. Gündeşlioğlu ÖÖ, Kocabaş E. Akciğer Dışı Tüberkülozda Klinik Özellikler. In: Kalyoncu AF, editor. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ. İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 17-24.
24. Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, Booyesen CN, Gie RP, Warren R, et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(5):426-31.



25. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. Geneva: World Health Organization; 2014.
26. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, 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(4):392-402.
27. Goussard P, Gie RP, Kling S, Beyers N. Expansile pneumonia in children caused by *Mycobacterium tuberculosis*: clinical, radiological, and bronchoscopic appearances. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(6):451-5.
28. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(2):107-17.
29. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. *Jama.* 2005;293(22):2740-5.
30. Starke JR. Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(3):353-64.
31. Lyon SM, Rossman MD, Schlossberg D. Pulmonary Tuberculosis. *Microbiology Spectrum.* 2017;5(1):5.1.24.
32. Aygun D, Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y. Evaluation of Clinical and Laboratory Characteristics of Children with Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis. *Medicina.* 2019;55(8):428.
33. Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2015;78(2):47-55.
34. Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(6):350-62.
35. Marais BJ, Wright CA, Schaaf HS, Gie RP, Hesselning AC, Enarson DA, et al. Tuberculous lymphadenitis as a cause of persistent cervical lymphadenopathy in children from a tuberculosis-endemic area. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(2):142-6.
36. Kraus M, Benharroch D, Kaplan D, Sion-Vardy N, Leiberman A, Dima H, et al. Mycobacterial cervical lymphadenitis: the histological features of non-tuberculous mycobacterial infection. *Histopathology.* 1999;35(6):534-8.
37. Yaramiş A, Gurkan F, Elevli M, Söker M, Haspolat K, Kirbaş G, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics.* 1998;102(5):E49.
38. Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, Douis H, Wilmshurst J. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatr Radiol.* 2004;34(11):876-85.
39. Mezochow A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(11):85.
40. Solari L, Soto A, Agapito JC, Acurio V, Vargas D, Battaglioli T, et al. The validity of cerebrospinal fluid parameters for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Int J Infect Dis.* 2013;17(12):e1111-5.
41. Teo HE, Peh WC. Skeletal tuberculosis in children. *Pediatr Radiol.* 2004;34(11):853-60.
42. Morris BS, Varma R, Garg A, Awasthi M, Maheshwari M. Multifocal musculoskeletal tuberculosis in children: appearances on computed tomography. *Skeletal Radiol.* 2002;31(1):1-8.
43. Andronikou S, Welman CJ, Kader E. The CT features of abdominal tuberculosis in children. *Pediatr Radiol.* 2002;32(2):75-81.
44. Ozbey H, Tireli GA, Salman T. Abdominal tuberculosis in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2003;13(2):116-9.

45. Patel MN, Beningfield S, Burch V. Abdominal and pericardial ultrasound in suspected extrapulmonary or disseminated tuberculosis. *S Afr Med J*. 2011;101(1):39-42.
46. Umapathy KC, Begum R, Ravichandran G, Rahman F, Paramasivan CN, Ramanathan VD. Comprehensive findings on clinical, bacteriological, histopathological and therapeutic aspects of cutaneous tuberculosis. *Trop Med Int Health*. 2006;11(10):1521-8.
47. Kumar B, Rai R, Kaur I, Sahoo B, Muralidhar S, Radotra BD. Childhood cutaneous tuberculosis: a study over 25 years from northern India. *Int J Dermatol*. 2001;40(1):26-32.
48. Sethuraman G, Ramesh V. Cutaneous tuberculosis in children. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(1):7-16.
49. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(5):319-28.
50. Hsieh HC, Lu PL, Chen YH, Chen TC, Tsai JJ, Chang K, et al. Genitourinary tuberculosis in a medical center in southern Taiwan: an eleven-year experience. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39(5):408-13.
51. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(7):415-30.
52. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Müller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest*. 1996;110(2):339-42.
53. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*. 2001;56(6):494-9.
54. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, Sands L, Green WF, Ewing EP, Jr., et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994;330(15):1051-4.
55. Jana N, Vasishtha K, Saha SC, Ghosh K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 1999;341(9):645-9.
56. Emiralioğlu N, Doğru D, Oğuz B, Yalçın E, Özcelik U, Konuskan B, et al. Congenital Tuberculosis after in-vitro Fertilization in a Woman Previously Undiagnosed with Tuberculosis Salpingitis. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(6):539-40.
57. van der Weert EM, Hartgers NM, Schaaf HS, Eley BS, Pitcher RD, Wieselthaler NA, et al. Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1):65-9.
58. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1078-90.
59. Ersöz DD. HIV Enfeksiyonu Olanlarda Tüberküloz Tedavisi. In: Kalyoncu AF, editor. *ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ*. İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 81-3.
60. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Laboratory Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease in Children. *J Clin Microbiol*. 2016;54(6):1434-41.
61. Chiappini E, Lo Vecchio A, Garazzino S, Marseglia GL, Bernardi F, Castagnola E, et al. Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(1):1-18.
62. Update on tuberculosis skin testing of children. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 1996;97(2):282-4.
63. Özçelik HU. Tüberkülin Deri testi. In: Kalyoncu AF, editor. *ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ*. İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 27-9.
64. Kocabaş E, Çelik Ü. Tüberküloz Tanısında Interferon Gama Salınım Testleri. In: Kalyoncu AF, editor. *ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ*. İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 41-50.
65. Starke JR. Interferon-γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1763-73.

66. Cruz AT, Revell PA, Starke JR. Gastric Aspirate Yield For Children With Suspected Pulmonary Tuberculosis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2(2):171-4.
67. Brittle W, Marais BJ, Hesselning AC, Schaaf HS, Kidd M, Wasserman E, et al. Improvement in mycobacterial yield and reduced time to detection in pediatric samples by use of a nutrient broth growth supplement. *J Clin Microbiol.* 2009;47(5):1287-9.
68. Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, López-Barrio AM, Andres A, et al. Comparison of amplicor, in-house polymerase chain reaction, and conventional culture for the diagnosis of tuberculosis in children. *Clin Infect Dis.* 2001;32(1):17-22.
69. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Xpert MTB/RIF Implementation Manual: Technical and Operational 'How-To'; Practical Considerations.* Geneva: World Health Organization; 2014.
70. Museedi O, Hameedi A, Al-Dorbie B, Abdullah B. A Clinicopathologic Review of 21 Cases of Head and Neck Primary Tuberculosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78(11):1981-5.
71. Valdés L, Alvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med.* 1998;158(18):2017-21.
72. Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(6):555-62.
73. Kocabaş E, Çelik Ü. Çocuk Tüberkülozunda Mikrobiyolojik Tanı. In: Kalyoncu AF, editor. *ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ.* İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 31-40.
74. Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(12):1038-45.
75. Lancellata L, Vecchio AL, Chiappini E, Tadolini M, Cirillo D, Tortoli E, et al. How to manage children who have come into contact with patients affected by tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2015;1:1-12.
76. Özçelik HU. Tüberküloz Kontrolü. In: Kalyoncu AF, editor. *ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ.* İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 119-24.
77. Cruz AT, Starke JR. Treatment of tuberculosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(6):939-57.
78. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Rapid Advice: Treatment of Tuberculosis in Children.* Geneva: World Health Organization; 2010.
79. Çakır E, Karakoç F. Tedavinin Temel İlkeleri, Klinik Sınıflandırma ve Tedavi Rejimleri. In: Kalyoncu AF, editor. *ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ.* İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 67-71.
80. Çakır E, Karakoç F. Tüberküloz İlaçları, Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri. In: Kalyoncu AF, editor. *ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ.* İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 61-5.
81. Yalçın EG. Özel Durumlarda Tedavi. In: Kalyoncu AF, editor. *ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ.* İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 73-7.
82. Ersöz DD. Tüberkülozda Kortikosteroid Kullanımı. In: Kalyoncu AF, editor. *ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ.* İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 85-6.
83. Organization WH. *Global tuberculosis report 2014: World Health Organization.* 2014.
84. Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life Sci.* 2020;252:117594.
85. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2014;349:g4643.
86. Soundarya JSV, Ranganathan UD, Tripathy SP. Current trends in tuberculosis vaccine. *Med J Armed Forces India.* 2019;75(1):18-24.

87. Uyan ZS, Ersu R. Tüberkülozda Bildirim. In: Kalyoncu AF, editor. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ. İstanbul: TÜRK TORAKS DERNEĞİ; 2017. p. 117-8.
88. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis.* 2012;205 Suppl 2(Suppl 2):S199-S208.
89. Mete Yesil A, Yalcin E, Ademhan Turhal D, Emiralioglu N, Dogru D, Ozcelik U, et al. From Diagnosis to Treatment of Pediatric Tuberculosis: Ten Years Experience in a Single Institution. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59(4-5):476-82.
90. Koyun M. 1992-2001 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde tanı alan tüberküloz vakalarının retrospektif incelenmesi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2002.
91. Kaba Ö, Kara M, Odacılar CA, Kamer İ, Sütçü M, Demir S, et al. Evaluation of cases of pediatric extrapulmonary tuberculosis: a single center experience. *Turk Pediatri Ars.* 2019;54(2):86-92.
92. Gulec SG, Telhan L, Koçkaya T, Erdem E, Bayraktar B, Palanduz A. Description of Pediatric Tuberculosis Evaluated in a Referral Center in Istanbul Turkey. *Yonsei Med J.* 2012;53(6):1176-82.
93. Buonsenso D, Lancellata L, Delogu G, Krzysztofciak A, Testa A, Ranno O, et al. A Twenty-year Retrospective Study of Pediatric Tuberculosis in Two Tertiary Hospitals in Rome. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2012;31(10):1022-6.
94. Jaganath D, Mupere E. Childhood tuberculosis and malnutrition. *J Infect Dis.* 2012;206(12):1809-15.
95. Aygün D, Yıldırım T, Öner Ö B, Şiraneci R. Evaluation of clinical and laboratory characteristics of childhood tuberculosis. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(3):236-43.
96. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, et al. Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-Year Follow-up Study. *JAMA.* 2004;291(17):2086-91.
97. Garly M-L, Martins CL, Balé C, Baldé MA, Hedegaard KL, Gustafson P, et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa: a non-specific beneficial effect of BCG? Vaccine. 2003;21(21-22):2782-90.
98. Triasih R, Rutherford M, Lestari T, Utarini A, Robertson CF, Graham SM. Contact investigation of children exposed to tuberculosis in South East Asia: a systematic review. *J Trop Med.* 2012;2012:301808.
99. Wang WP, Liu QB. [Clinical features of children with immunodeficiency and Mycobacterium tuberculosis infection]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22(12):1300-5.
100. Sho H, Takahiro K, Kazuo I, Hiroko F, Tomohiro M, Shigeaki N, et al. *Journal of Clinical Immunology.* 2021.
101. Naing C, Mak JW, Maung M, Wong SF, Kassim AI. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung.* 2013;191(1):27-34.
102. Chiappini E, Lo Vecchio A, Garazzino S, Marseglia GL, Bernardi F, Castagnola E, et al. Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2016;35(1):1-18.
103. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Koseła M, Chiotan DI, Pace-Asciak A, Slump E, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(12).
104. Göçmen A, Cengizlier R, Ozçelik U, Kiper N, Senuyar R. Childhood tuberculosis: a report of 2205 cases. *Turk J Pediatr.* 1997;39(2):149-58.

105. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57(9):804-9.
106. Zubarioglu T, Bayraktar B, Dalgic N, Sancar M, Cakir E, Togay A, et al. Evaluation of QuantiFERON tuberculosis Gold In-Tube assay for diagnosis of active tuberculosis in children. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(4):581-5.
107. Kitai I, Morris SK, Kordy F, Lam R. Diagnosis and management of pediatric tuberculosis in Canada. *Cmaj*. 2017;189(1):E11-e6.
108. Choe J, Jung KH, Park JH, Kim SH, Kim MY. Clinical and radiologic characteristics of radiologically missed miliary tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(8):e23833.
109. Moon IS, Kim DW, Baek HJ. Ultrasound-based diagnosis for the cervical lymph nodes in a tuberculosis-endemic area. *The Laryngoscope*. 2015;125(5):1113-7.
110. Ullah S, Shah SH, Aziz ur R, Kamal A, Begum N, Khan G. Extrapulmonary tuberculosis in Lady Reading Hospital Peshawar, NWFP, Pakistan: survey of biopsy results. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(2):43-6.
111. Bennani K, Khattabi A, Akrim M, Mahtar M, Benmansour N, Essakalli Hossyni L, et al. Evaluation of the Yield of Histopathology in the Diagnosis of Lymph Node Tuberculosis in Morocco, 2017: Cross-Sectional Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2019;5(4):e14252.
112. Bilgin K, Yanik K, Karadağ A, Odabaşı H, Taş H, Günaydin M. Comparison of a real-time polymerase chain reaction-based system and Erlich-Ziehl-Neelsen method with culture in the identification of Mycobacterium tuberculosis. *Turk J Med Sci*. 2016;46(1):203-6.
113. Salama T, Aghoutane EM, Fezzazi RE. Bone tuberculosis mimicking malignancy: a case report. *The Pan African medical journal*. 2017;26:135-.
114. Emir S, Erdem AY, Demir HA, Kaçar A, Tunç B. Spinal Tuberculosis (Pott's disease) Mimicking Paravertebral Malignant Tumor in a Child Presenting with Spinal Cord Compression. *J Lab Physicians*. 2012;4(2):98-100.
115. Banerjee A, Bhuller K, Sudhir R, Bajaj A. Diagnostic dilemma of Hodgkin's lymphoma versus tuberculosis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):351.
116. Almadi MA. Distinguishing between Crohn's disease, tuberculosis, and lymphoma: still in murky waters. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(4):205-6.
117. Yohannes D, Elena H, Tekalign A, Yonas B, Adane M, Abraham A, et al. Comparison of PCR with standard culture of fine needle aspiration samples in the diagnosis of tuberculosis lymphadenitis. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2011;6(01).
118. Santiago-García B, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Ruíz-Contreras J, Bellón JM, Muñoz-Fernández MA, et al. Pediatric Extrapulmonary Tuberculosis: Clinical Spectrum, Risk Factors and Diagnostic Challenges in a Low Prevalence Region. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016;35(11):1175-81.
119. Altan GÜNEŞ MH. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Radyolojik Bulgular. In: Kalyoncu AF, editor. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TÜBERKÜLOZ. İstanbul2017. p. 51-9.
120. Neyro SE, Squassi IR, Medín M, Caratozzolo A, Martínez Burkett A, Cerqueiro MC. Peripheral tuberculous lymphadenitis in pediatrics: 16 years of experience in a tertiary care pediatric hospital of Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(6):430-6.
121. Sharma SK, Mohan A, Schlossberg D. Miliary Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*. 2017;5(2):5.2.10.
122. Barkai G, Somech R, Stauber T, Barziali A, Greenberger S. Bacille Calmette-Guerin (BCG) complications in children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Infectious Diseases*. 2019;51(8):585-92.

123. Hosalkar HS, Agrawal N, Reddy S, Sehgal K, Fox EJ, Hill RA. Skeletal tuberculosis in children in the Western world: 18 new cases with a review of the literature. *J Child Orthop.* 2009;3(4):319-24.
124. Chaweephisal P, Torchareon T, Shuangshoti S, Techavichit P. Chest Wall Mass in Infancy: The Presentation of Bone-Tumor-Like BCG Osteitis. *Case Reports in Pediatrics.* 2020;2020:8884770.
125. Karnak I, Akçören Z, Göğüş S, Çağlar M, Tanyel FC. Granulomatous osteomyelitis of the sternum presenting with a parasternal mass: a possible relation to the bacillus Calmette-Guérin vaccine. *J Pediatr Surg.* 1999;34(10):1534-6.
126. Sartoris G, Seddon JA, Rabie H, Nel ED, Schaaf HS. Abdominal Tuberculosis in Children: Challenges, Uncertainty, and Confusion. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2020;9(2):218-27.
127. Kılıç Ö, Somer A, Hançerli Törün S, Keser Emiroğlu M, Salman N, Salman T, et al. Assessment of 35 children with abdominal tuberculosis. *Turk J Gastroenterol.* 2015;26(2):128-32.
128. Wong SA, Lee Meijuan D, Loh SW, Thoon KC, Tan NWH, Chong CY. Pediatric Abdominal Tuberculosis in Singapore: A 10-Year Retrospective Series. *Glob Pediatr Health.* 2020;7:2333794x20903952.
129. Akkoc G, Kepenekli Kadayifci E, Karaaslan A, Atici S, Yakut N, Ocal Demir S, et al. Cutaneous Tuberculosis Occurring After a Skin Cut in a Child. *Wounds.* 2016;28(8):E31-4.
130. Huang D, Yin H. Primary inoculation tuberculosis after an accidental scalpel injury. *Infection.* 2013;41(4):841-4.
131. Al-Ani RM. Nasal Tuberculosis in a Teenage Female. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl 3):2047-9.
132. Dhar S, Ganjoo S, Dhar S, Srinivas SM. Disseminated cutaneous tuberculosis from BCG vaccination site in an immunocompetent child. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):294-5.
133. Antaya RJ, Gardner ES, Bettencourt MS, Daines M, Denise Y, Uthaisangsook S, et al. Cutaneous complications of BCG vaccination in infants with immune disorders: two cases and a review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2001;18(3):205-9.
134. van Toorn R, Solomons R. Update on the Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis in Children. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2014;21(1):12-8.
135. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *The Lancet Neurology.* 2013;12(10):999-1010.
136. Rajshekhar V. Surgery for brain tuberculosis: a review. *Acta Neurochirurgica.* 2015;157(10):1665-78.
137. Keys C, McLeod E, Pesti C, Armstrong D. Thoracoscopic pleural biopsy as an aid to diagnosis in pediatric tuberculosis with pleural involvement. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(4):315-7.
138. Corapçioğlu F, Güvenç BH, Sarper N, Aydoğan A, Akansel G, Arisoy ES. Peritoneal tuberculosis with elevated serum CA 125 level mimicking advanced ovarian carcinoma in an adolescent. *Turk J Pediatr.* 2006;48(1):69-72.
139. Tian Y, Liu JX, Wang HH. [A case of asymptomatic primary liver tuberculosis proven by percutaneous liver biopsy]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2007;39(4):365-8.
140. Ortiz-Brizuela E, Azamar-Llamas D, Mora JD, Guerrero-Castillo JI, Martínez-Benítez B, Sifuentes-Osornio J. Enfermedad granulomatosa hepática. *Gac Med Mex.* 2019;155(3):266-75.
141. Berraies A, Hamdi B, Ammar J, Snen H, Bouhaouel W, Hamzaoui A. [Results of tuberculosis screening in children with household contact]. *Rev Pneumol Clin.* 2016;72(3):184-9.

142. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e95.
143. Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(6):724-32.
144. Dilber E, Göçmen A, Kiper N, Özçelik U. Drug-resistant tuberculosis in Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2000;42(2):145-7.
145. Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2019;66(4):520-32.
146. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15(10):906-10.
147. Özen N, Kula Atik T, Çetin Duran A. [Evaluation of Mycobacterium tuberculosis Culture and Drug Susceptibility Test Results and the Distribution of Nontuberculosis Mycobacteria from the Clinical Specimens]. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(4):559-74.