



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

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALINDA
2016-2021 YILLARI ARASINDA İZLENMEKTE OLAN TÜBERKÜLOZLU
ÇOCUK OLGULARDA TEDAVİ YAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Fatma Betül SEYMEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



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

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALINDA
2016-2021 YILLARI ARASINDA İZLENMEKTE OLAN TÜBERKÜLOZLU
ÇOCUK OLGULARDA TEDAVİ YAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Fatma Betül SEYMEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Solmaz ÇELEBİ

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Materyal Ve Metod.....	60
Bulgular.....	64
Tartışma.....	96
Sonuç.....	109
Kaynakça	111
Ekler.....	117
Teşekkür.....	122
Özgeçmiş.....	123

ÖZET

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalında 2016-2021 Yılları Arasında İzlenmekte Olan Tüberkülozlu Çocuk Olgularda Tedavi Yan Etkilerinin İncelenmesi

Uludağ Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalında 2016-2021 yılları arasında tüberküloz (TB) tanısı ile tedavi alan 94 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların %52'si akciğer tüberkülozu olup; %6,4'ünde ise birden fazla tutulum bölgesi mevcuttur. En sık görülen akciğer dışı TB, %14 hastada gözlenen TB lenfadenittir. Tüberküloz temas öyküsü %38,3 olarak saptanmıştır. Temas ile akciğer tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Hastaların %77,8 'inde tüberkülin deri testi (TDT) pozitif sonuçlanmıştır. Temas ile profilaksi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$).

En sık başvuru yakınması %18,18 ile öksürük olup bunu %16,53 ile ateş yüksekliği, %11,57 ile halsizlik izlemektedir. Hastaların %26'sının fizik muayenesi normal saptanmıştır. Akciğer grafisinde en sık (%41,3) saptanan bulgu infiltrasyon iken en az (%3,8) saptanan bulgu kavitedir. Toraks BT'de en sık saptanan bulgu %27,01 lenfadenopatidir, bunu infiltrasyon, buzlu cam ve tomurcuklu dal görünümü izlemektedir. Hastalarda %18'inde ARB pozitif, %23,4'ünde PCR pozitif ve %20,21'inde kültür pozitif saptanmıştır.

Tedavi süresi akciğer TB'de ortalama 9,6 ay ve akciğer dışı TB' de ise ortalama 10,3 aydır. Hastaların %46'sında yan etki görülmüştür. En sık görülen yan etki %22,34 ile hepatotoksisitedir. Hepatotoksisite ve ürik asit yüksekliği ortalama 15 gün, GİS (gastrointestinal) yan etkiler ise 11 gün sürmüştür. Tedavi değişikliği yapılanların %71,4'ünde birden fazla yan etki olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Hastaların %38,6'sında yan etki tekrar etmiştir. Yan etki sonrası sekel görülmemiştir. Hastaların %84'ünde tam iyileşme görülmüş, TB bağlı ölüm görülmemiştir.

Çocukluk çağı TB sıklığında azalma görülmesine rağmen dünyada ve ülkemizde çok önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. TB hastalığı ile ilgili toplum bilincinin oluşturulması hastalık ile mücadelede çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, çocuk, yan etkiler, hepatotoksisite.

SUMMARY

Investigation of Treatment Side Effects in Pediatric Tuberculosis Cases Being Followed Between 2016-2021 in Uludağ University, Department of Pediatric Infectious Diseases

Ninety-four patients who received treatment with the diagnosis of tuberculosis (TB) in Uludağ University Pediatric Infectious Diseases Department between 2016-2021 were retrospectively analyzed. 52% of the patients had pulmonary tuberculosis; On the other hand, 6.4% have more than one involvement site. The most common extrapulmonary TB is TB lymphadenitis, observed in 14% of patients. The history of tuberculosis contact was found to be 38.3%. A significant relationship was found between contact and lung involvement ($p<0.001$). Tuberculin skin test (TST) was positive in 77.8% of the patients. The relationship between contact and prophylaxis was significant ($p=0.005$).

The most common complaint was cough (18.18%) followed by fever (16.53%) and weakness (11.57%). 26% of the patients had normal physical examination at the time of diagnosis. The most common (41.3%) finding on chest X-ray is infiltration, while the least (3.8%) finding is cavity. The most common finding on thorax CT is lymphadenopathy in 27.01%, followed by infiltration, ground glass, and bud branch appearance. ARB positive in 18%, PCR positive in 23.4% and culture positive in 20.21% of patients were determined.

The mean duration of treatment is 9.6 months in pulmonary TB and 10.3 months in extrapulmonary TB. Side effects were observed in 46% of the patients. The most common side effect is hepatotoxicity with 22.34%. Hepatotoxicity and uric acid elevation lasted an average of 15 days, and GIS (gastrointestinal) side effects lasted 11 days. There was more than one side effect in 71.4% of the patients who had a change in treatment, which was statistically significant ($p<0.001$). Side effects recurred in 38.6% of the patients.

No sequelae were observed after side effects. Recovery was observed in 84% of the patients, and no TB-related death was observed.

Despite the decrease in the incidence of childhood TB, it continues to be a very important public health problem in the world and in our country. Creating public awareness about TB disease is very important in the fight against the disease.

Key words: Tuberculosis, child, side effects, hepatotoxicity.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis*'in etken olduğu akciğer başta olmak üzere her organı tutabilen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Önlenebilen ve tedavi edilebilen bir hastalık olmasına rağmen, dünyadaki ölüm nedenleri sıralamasında ilk on içinde yer almaktadır. Bir toplumda tüberküloz tanısı alan her bir çocuk, o toplumda tüberküloz hastalığının iyi kontrol edilmediğinin bir göstergesidir. Çocukluk çağında tüberküloz tanısı yetişkinlere göre daha zordur. Bunda hastalığın bulgularının nonspesifik olması ve kültür pozitiflik oranının çocuklarda daha az görülmesi en önemli etkenlerdir. Bu nedenle çocukluk çağında tüberkülozu tanısı halen tüberkülozlu bir erişkin ile temas öyküsü, tüberkülin cilt testi pozitifliği ve eşlik eden anlamlı klinik ve radyolojik bulguların varlığı ile konulmaktadır (1).

Tüberküloz tedavisinde; tüberküloz basillerini azaltmak, ilaç direnci gelişmesini ve nüksleri önlemek için çok sayıda ilacın bir arada uzun süre kullanılması gerekmektedir. Bu durum ilaçlara bağlı yan etkilerin ortaya çıkma olasılığını arttırmaktadır. Çocuklarda anti tüberküloz ilaçların neden olduğu ciddi ilaç yan etki riski daha az olmasına rağmen, çocukluk çağında pediatrik anti tüberküloz ilaç formülasyonlarının olmaması ve yan etkilerin takip edilmesindeki zorluklar nedeniyle tedavinin yönetilmesi zor olabilmektedir. Bu çalışmada tüberküloz tanılı çocuk hastalarda tedavi sırasında gelişen yan etkilerin ve yan etki gelişimi ile ilişkili faktörlerin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilecek sonuçlar ile anti tüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki gelişimine neden olan risk faktörlerine sahip hastaların yan etki gelişimi açısından yakın takibi, daha iyi yönetilmesi ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

I. Tüberkülozun Tarihçesi

İnsanlık tarihinin en eski ve en önemli sağlık sorunlarından olan tüberküloz, günümüzde de tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Mikobakterilerin kökeninin 150 milyon yıl öncesine dayandığı varsayılmaktadır. Laboratuvar ve moleküler genetik alanındaki gelişmeler sonucu *Mycobacterium tuberculosis*'in birçok gen dizisi belirlenmiş ve mikobakterilerin kökenine ilişkin daha net tahminler yapılabilmesine yol açılmıştır (1).

Milattan önce 3000 yıllarında, Nil Nehri kıyılarındaki Dra'Abu el-Naga'da yaşayan, kanlı balgam çıkardığı için rahipler tarafından büyü ile tedavi edilmeye çalışılan bir kız çocuğunun mumyası incelendiğinde tüberküloz olduğu saptanmıştır. Yine M.Ö. 1000 yılında yaşamış bir rahip olan Nesperahan'ın mumyası incelendiğinde, tüberkülozun kemik tutulumu olan Pott absesi olduğu anlaşılmıştır. Pott hastalığı yüzünden Milattan önce 700 yılında ölen Peru'lu çocuk Hacienda Agua Salada'da mezarında oturtularak gömülmesi için özel bir sistem yapılmıştır. Çocuğun böbreğinde, karaciğerinde ve perikardında tüberküloz tespit edilmiştir. Burada bahsedilen her üç mumyada da hem *M.tuberculosis* basili gösterilmiş hem de polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile basilin DNA'sı ortaya çıkarılmıştır. Peru'da bulunan 140 mumyanın yedisinde tüberküloz tespit edilmiştir (2).

Tarihte TB'li hastalar belli fenotipik özellikleri ile karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalar kaşektik, kemik ve eklemlerinin belirginleşmiş, gözlerinin çökük, yanaklarının pembe, burunlarının belirginleşmiş ve vücutlarının erimiş olduğu tanımlanmıştır. Bu hastalarda bitkinlik, ateş, öksürük ve kanlı balgam gibi bulgulara neden olup eriterek öldürdüğü vurgulanmıştır.

Günümüzde hem korunma hem de tedavi anlamında etkin mücadele edilebilen ve bizim dilimizde "ince hastalık" olarak da bilinen bu hastalığa geçmişte pek çok farklı isimler verilmiştir. Yakalanan kişiyi eriterek öldürdüğü için "Tüketim Hastalığı", soldurarak öldürdüğü için "Beyaz ölüm" veya "Beyaz Veba" olarak anılmıştır. Yüzyıllar boyu pek çok insanın ölümüne yol açtığı için

“Ölümün Kaptanı” denilmiştir. Hırıltılı nefes alıp vermeye ve öksürükle balgam atmaya yol açtığından dolayı Romalılar bu hastalığa “Phtisis” adını vermişlerdir (2).

Tüberküloz, hastalığın tedavisinin bulunmadığı eski yıllarda epidemiler oluşturmuş ve bu epidemilerde bağışıklık sistemi, nüfus artışı, göçler, yoksulluk ve sanayi devrimi gibi sosyoekonomik olaylar ve hastalığın doğal seyrinin rol aldığı düşünülmüştür (2).

Daha sonraki yıllarda TB tanı ve tedavisinde bazı gelişmeler kaydedilmiştir. Paracelsus, maden işçilerinde TB’nin yaygın olduğunu göstermiştir. Bu siliko-TB’nin ilk tanımlaması olmuştur. Morgagni ise, TB’nin kavite ve skar oluşturduğunu ilk gösteren kişidir. Ayrıca bulaşıcı olduğunu ve bu olgulara otopsi yapmanın sakıncalı olduğunu belirtmiştir (3).

İlaçların gelişiminden önce kan alma, müshil kullanımı, lavman, fosforik asit, eter, digitalis, karbonik asit ve afyon gibi alternatif yöntemler denenmiş, hastalığın tedavisi için geziler ve hava değişimleri önerilmiştir. Orta çağdan itibaren lenf bezi TB (King’s Evil) keşfedilmiştir. İngiltere Kralı VI. Edward ve Fransa Kralı IX. Charles lenf bezi TB’den ölmüştür. 19. yüzyıla kadar denenilen tedavi yöntemleri başarısız bulunmuş, ancak bu tarihten sonra hastaların izole edilmesinin hastalığın yayılımı önlediği saptanmıştır. Bu nedenle fakir TB hastaları hücre gibi yerlerde tutulmuşlar, zenginler ise İsviçre’de dağlardaki lüks sanatoryumlara yatmışlardır. Bu uygulamanın İsviçre’de ilaç sanayi ve bankacılığın gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmektedir (2,3,4).

Sanatoryumlar ile birlikte TB toplum sağlığı açısından daha az bulaşıcı hale gelmiştir. Yine toplum sağlığı açısından önemli bir yaklaşım Albert Calmette ve arkadaşı Camille Guérin tarafından gerçekleştirilmiş ve ilk TB aşısının M.bovis suşundan üretimi sağlanmıştır. Robert Koch 1882 yılında Mycobacterium basilini keşfetmiştir ve 1890’da tüberkülini tedavi amacıyla kullanılabileceğini açıklamıştır. W.K. Roentgen ise X ışınlarını bularak radyolojinin temellerini atmıştır. 20. Yüzyılda yeni TB ilaçları ve BCG aşısı ardı sıra keşfedilerek TB daha iyi kontrol edilmeye başlanmıştır.

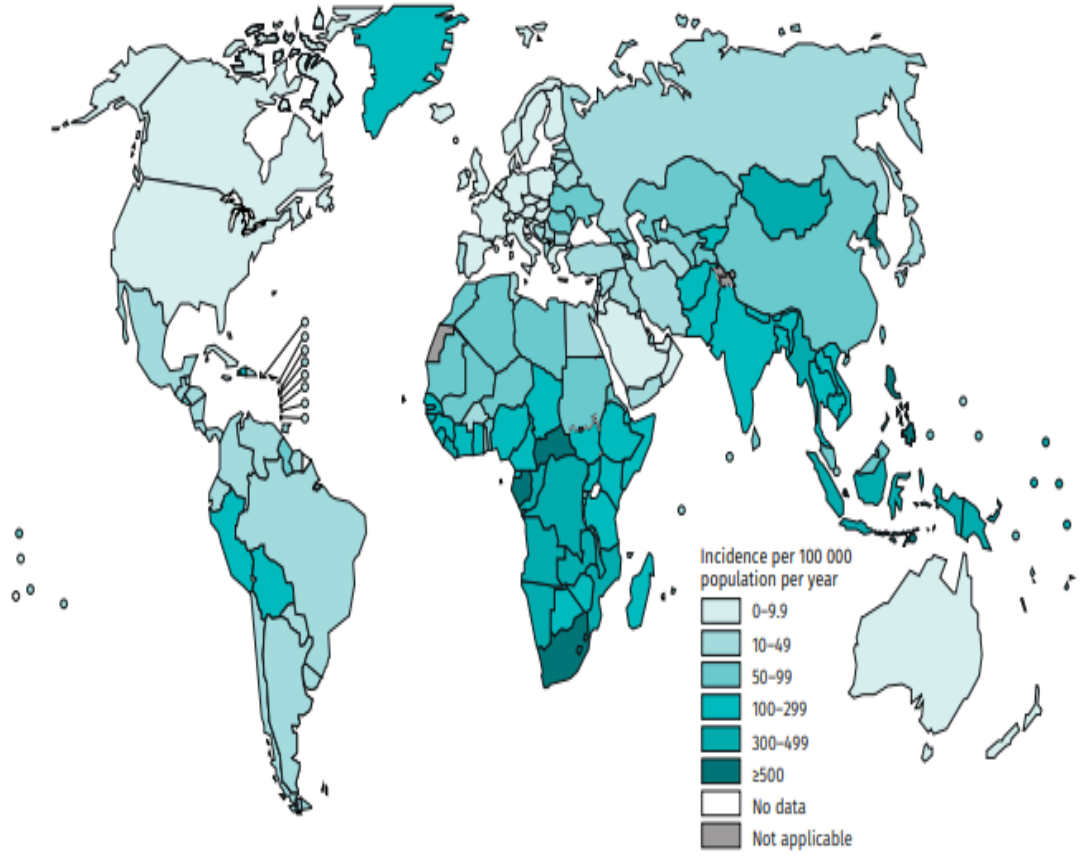
I.A.Türkiye’de Tüberküloz’ un Tarihi

Osmanlı döneminde padişahlardan II. Mahmut ve I.Abdülmecit’in verem nedeniyle öldükleri bilinmektedir. II. Abdülhamit tarafından TB için araştırma amacıyla Almanya’ya sağlık heyeti gönderilmiş ve verem hastanesi kurulma fikri ortaya çıkmıştır. Toplum sağlığı konusunda, “Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti” Cemal Paşa başkanlığında 1918’de kurulmuştur. Balkan ve I. Dünya savaşları ve yine II. Dünya savaşı sonrası da TB hastalığında artış gözlenmiştir. İstanbul ve İzmir başta olmak üzere diğer şehirlerde de Veremle Savaş Dernekleri kurulmaya başlamıştır. 1925’de Heybeliada Sanatoryumu yataklı bir merkez olarak hizmete girmiştir. BCG aşısı, Türkiye’de ilk defa 1926 yılında Prof. Dr. Refik Güran tarafından oral olarak uygulanmış ve 1931 yılında BCG üretimine başlansa da geniş bir uygulama alanı bulamamıştır. Sonrasında BCG aşısı üretimine yeniden başlamış, deri içi aşısı 1948 tarihinde Prof. Dr. Tevfik Sağlam tarafından ilk defa uygulanmıştır (2,3,5).

II. Tüberkülozun Epidemiyolojisi

TB tedavi edilebilir ve önlenabilir bir hastalık olmasına rağmen dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. TB halen dünyadaki hastalık ve ölüm nedenleri sıralamasında ilk 10 nedenin arasında yer almaktadır. TB’li hastaların %90’ı gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Ülkemizde TB basili ile enfekte nüfusun oranı yüksektir (6).

Çocuklarda TB tanısının güç olmasından dolayı epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Tüberkülozlu bir yetişkinle temas halinde aktif hastalık geçirme açısından özellikle iki yaş altı çocuklar büyük risk altındadır. Tüm bu önemine rağmen çocukluk çağında tüberküloz tanısı koymak, gerek diğer çocukluk çağı enfeksiyonlarına benzer klinik bulguları olması, gerekse örnek toplanma aşamasındaki zorluklar ve alınan örneğin kültürde üretilme oranının düşük olması nedeniyle oldukça zordur (7,8).



Şekil-1: Ükelere göre tahmini TB insidans oranları, 2020.

Dünya genelinde TB insidansının ve mortalitesinin en yüksek olduğu bölgeler Afrika ve Güney Doğu Asya'dır. Türkiye, Avrupa Bölgesinde yer almaktadır. Dünya geneli ve DSÖ bölgelerine göre TB hastalık yükü ile ilgili veriler Tablo-1'de görülmektedir. Küresel Tüberküloz 2019 Raporunda Türkiye'nin 2018 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 16 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,51 olarak verilmiştir (Tablo-1) (6).

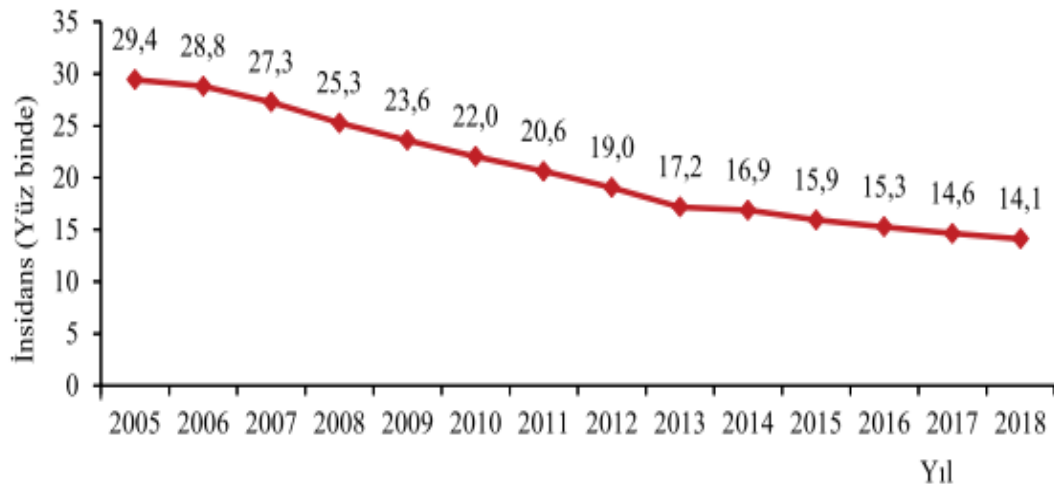
Tablo-1: DSÖ Bölgelerine Göre Tahmini TB Hastalık Yüğü, 2018.

Bölge	İnsidans (yüz binde)	Mortalite (yüz binde)
Afrika Bölgesi	231	57
Güney Doğu Asya Bölgesi	220	33
Doğu Akdeniz Bölgesi	115	11
Batı Pasifik Bölgesi	96	5
Avrupa Bölgesi	28	3
Türkiye**	16	0,51
Amerika Bölgesi	29	2,3
Dünya	132	20

*Hızlar, nokta tahmin değerlerini göstermektedir.

**Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır.

2020'de küresel HIV-negatif ve HIV pozitif olgular arasındaki toplam TB ölümlerinin %85'i DSÖ Afrika ve Güneydoğu Asya bölgelerinde meydana gelmiştir. Hindistan, HIV negatif insanlar arasında küresel TB ölümlerinin %38'ini ve toplam sayının %34'ünü oluşturmaktadır. HIV negatif kişiler arasındaki ölümlerin %53'ü erkek, %32'si kadın ve %16'sı çocuklar (<15 yaş) olduğu ve HIV pozitif kişilerde tüberküloz ölümlerinin %50'si erkek%40'ı kadın ve %9,8'i çocuk olduğu görülmüştür (7).



Şekil-2: Türkiye' de Yıllara Göre TB İnsidansı, 2005-2018.

Türkiye'nin tüberküloz insidansı 13 yıl içinde gittikçe azalan bir seyir izlemiştir (Şekil-2)(6).

2018 yılında Türkiye' de yaş gruplarına göre toplam TB olgularına bakıldığında; 0-4 yaş arası 213(%1,8) olgu, 5-14 yaş arası 392(%3,3) olgu, 15-24 yaş arası 1819 (%15,4) olgu görülmüştür. Sürveyansın güçlendirildiği ve olgu bazlı veri toplamanın başladığı 2005 yılı ile 2018 yılı arasında yaş gruplarına göre olgu hızlarının azaldığı görülmüştür. Bu azalma en belirgin olarak % -63,6 ile 15-24 yaş grubunda gerçekleşmiştir (Tablo-2) (6).

Tablo-2: Yaş Gruplarına Göre TB Olgu Hızındaki Değişim, 2005 ve 2018.

Yaş Grubu	2005 Olgu Hızı (yüz binde)	2018 Olgu Hızı (yüz binde)	Değişim (%)
0-4	4,4	3,3	-25,9
5-14	6,8	3,1	-54,5
15-24	38,6	14,0	-63,6
25-34	34,3	14,3	-58,3
35-44	32,8	13,7	-58,3
45-54	39,0	18,2	-53,3
55-64	42,6	24,0	-43,7
65 ve+	46,1	30,7	-33,4
Toplam	29,8	14,4	-51,8

Tüberkülozun küresel yükü; HIV pandemisi, çoklu ilaca dirençli (ÇİD) tüberküloz gelişimi ve az gelişmiş ülkelerin tanı testlerine ve etkin tıbbi tedaviye erişimindeki güçlükler gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Küresel Tüberküloz 2019 Raporunda Türkiye'de tahmini ilaç direnci/çoklu ilaç direnci olan TB oranı yeni olgularda %3,5, önceden tedavi görmüş olgularda ise %12 olarak verilmiştir (6,7).

Türkiye'de 2018 yılında kayıtlara giren toplam 11.786 TB olgusundan 8.382'sine (%71,1) HIV testi yapılmıştır. Yeni ve nüks olgularda test yapılan hasta sayısı 8.234'tür (%71,1). Türkiye'de 2018 yılında kayıtlara giren toplam 11.786 olgudan 70'inin (% 0,6) (yeni+nüks 67 hasta) HIV (+) olduğu tespit

edilmiştir. Raporda Türkiye'nin 2018 yılı yeni ve nüks TB olgularında HIV prevalansı %0-4,9 olarak verilmiştir (6,7).

Hastalığa yakalananların çoğu (yaklaşık %85) 6 aylık bir ilaç rejimi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. 2000 yılından bu yana, TB tedavisi ile 60 milyondan fazla ölüm önlenmiştir. Türkiye'nin 2017 yılı yeni+nüks olgularda tedavi başarısı %86 ve önceden tedavi görmüş olgularda (tedavi başarısızlığından gelen ve takip dışı kalıp dönen) %58'dir. Dünya geneli ve DSÖ bölgelerine göre tedavi başarısı sonuçları Tablo-3'te görülmektedir (6).

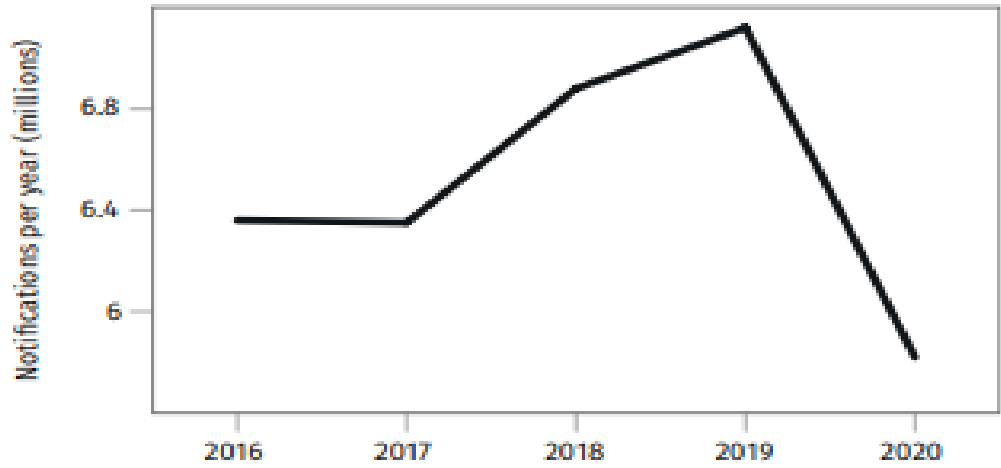
Tablo-3: DSÖ Bölgelerine Göre Tedavi Başarısı Oranları, 2017.

Bölge	Yeni ve Nüks Olgularda Tedavi Başarısı (%)	Önceden Tedavi Görmüş Olgularda Tedavi Başarısı* (%)
Afrika Bölgesi	82	71
Güney Doğu Asya Bölgesi	83	57
Doğu Akdeniz Bölgesi	91	75
Batı Pasifik Bölgesi	91	79
Avrupa Bölgesi	76	59
Türkiye**	86	58
Amerika Bölgesi	76	48
Dünya	85	61

*Önceden tedavi görmüş olgular: Tedavi başarısızlığından gelen ve takip dışı kalıp dönenler

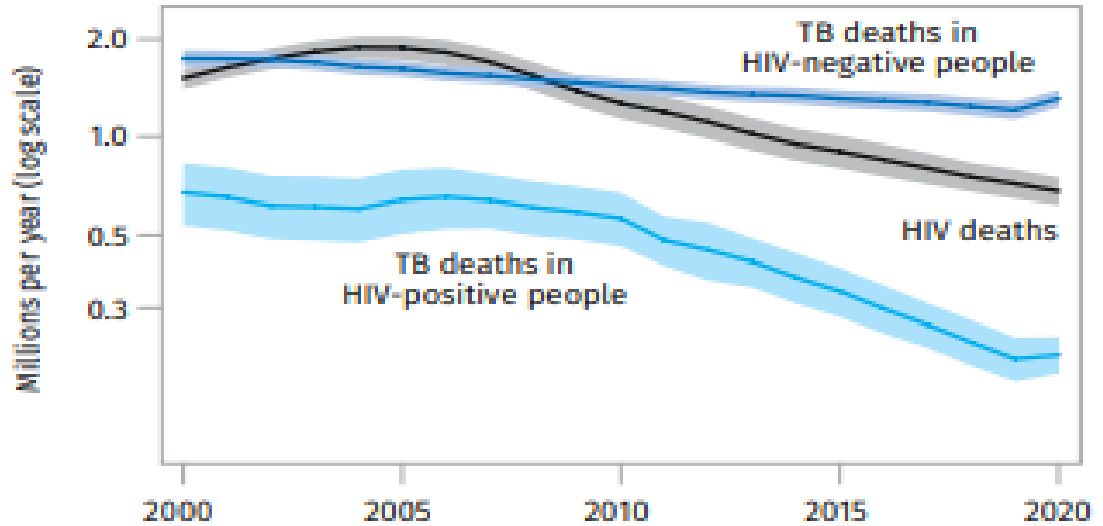
**Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır.

Koronavirüs (COVID-19) pandemisine kadar TB ve HIV tek etkenden kaynaklanan bulaşıcı hastalığı olarak karşımıza çıkmıştır. COVID-19 pandemisi, tüberküloz tanı ve tedavisinin sağlanmasında ve tüberküloz hastalığının azaltılmasında yıllarca kaydedilen ilerlemeyi tersine çevirmiştir. En belirgin etki, yeni TB tanısı konan ve rapor edilen kişi sayısındaki büyük küresel düşüştür. Bu, 2019'da 7,1 milyondan 2020'de 5,8 milyona düşmüştür ve %18'lik bir düşüşle 2012 seviyesine geri dönerek önceki yılın çok gerisinde kalmıştır (Şekil-3) (7).



Şekil-3: Yeni Tanı TB Olgu Bildirimlerinde Küresel Eğilim, 2016–2020.

2019’da yaklaşık 10 milyon kişi TB nedeniyle hastalanmış ve 1,4 milyon kişi ölmüştür. 2020’de TB’ye bağlı ölüm sayısı (1,3 milyon), HIV/AIDS’in neden olduğu sayının (0,68 milyon) neredeyse iki katı olarak görülmüştür. TB mortalitesi, 2020’de COVID-19 pandemisinden HIV’den daha ciddi şekilde etkilenmiştir. TB’nin aksine, HIV/AIDS’ten ölümler 2019 ile 2020 arasında düşmeye devam etmiştir (Şekil-4)(7).



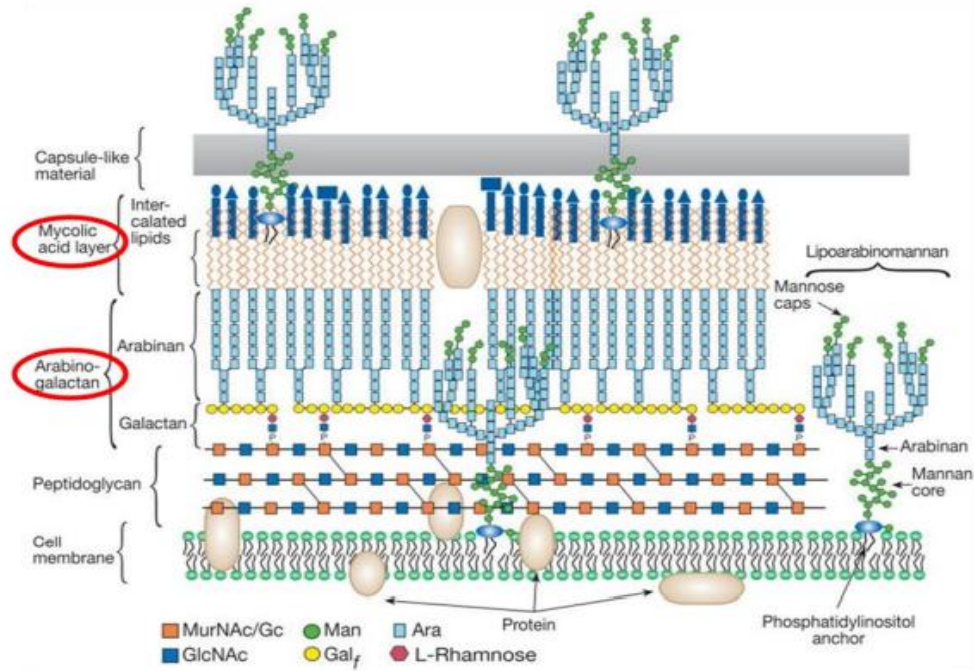
Şekil-4: TB ve HIV’ e Bağlı Ölümlerde Tahmini İnsidans, 2000–2020.

III. Etiyoloji

Mycobacterium tuberculosis kompleksi; *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti* ve *Mycobacterium pinnipedii*'yi içerir. *M. tuberculosis* insanlardaki enfeksiyonların yaklaşık %98'ine; *M. bovis* ise yaklaşık %1 ile %2'sine neden olur (11,12).

M. tuberculosis zorunlu aerob, sporsuz, hareketsiz, kapsülsüz tipik olarak hafif kıvrık veya düzgün çomak şeklinde, 0,2-0,6 nm kalınlığında 1-10 nm uzunluğunda in vivo büyüme farklılıkları olan bir basildir (12).

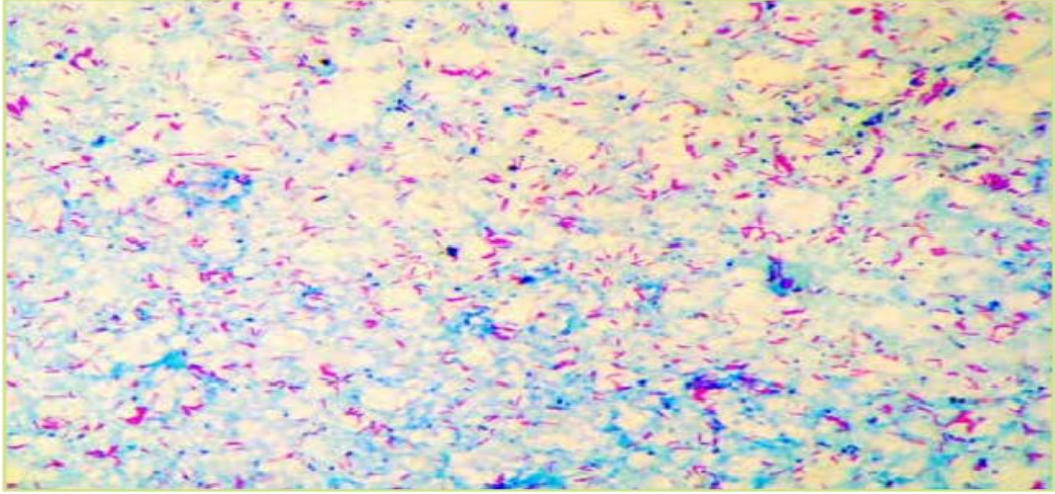
Mikobakteriler, bakteri hücre duvarları içerisinde bilinen en kompleks hücre duvarına sahiptir. En belirgin özellikleri hücre duvarı ağırlığının %60'ını oluşturan yüksek orandaki lipidlerdir. Hücre zarının üstündeki en iç katman hücrenin şeklini ve direncini sağlayan peptidoglikan (murein) tabakasından oluşmuştur (Şekil-5). Hücre duvarının en tipik özelliği mikolik asit adı verilen tipik uzun zincirli yağ asitleridir (12,13).



Şekil-5: *Mycobacterium Tuberculosis* Hücre Duvar Yapısı.

Mikobakterilerin hücre duvarlarının lipid içeriklerinin yüksek olması anilin boyalarının geçmesini engeller ve bundan dolayı gram boyama yöntemi

ile iyi boyanmazlar. Asit rezistansı, özellikle karbol-fuksin, kristal-viole, auramin ve rodamin gibi belli arilmetan boyaları ile stabil mikolat kompleksleri oluşturma özelliğidir. Bu kompleksler %90 etanol ve hidroklorik asit ile yıkandığında bile uzaklaştırılmazlar. Bu yüzden aside dirençli bakteriler (Asido Rezistan Bakteri-ARB) olarak adlandırılırlar. Basiller EZN boyası ile boyanınca mavi zemin üzerinde kırmızı renkte tek tek ya da gruplar halinde çizgiler oluşturmuş olarak görülür (13). Şekil-6'da EZN ile boyanmış TB basilleri gösterilmiştir.



Şekil-6: Ehrlich-Ziehl-Neelsen Boyasıyla Boyanmış TB Basilleri.

Mikobakteriler yavaş büyür ve yavaş ürerler. Herhangi bir bakteri için bölünme zamanı ortalama bir saat iken mikobakteriler için 15 – 20 saattir. Gözle görünür koloni oluşumu için en az 3 hafta geçmelidir. Standart kültür ortamında bu süre 4 -6 haftadır. İlaç duyarlılık testleri için ise en az 2 – 4 hafta daha gereklidir (14). Mikobakteriler olumsuz koşullara oldukça dayanıklıdırlar, +4 °C'de haftalarca, -70 °C'de yıllarca canlılığını korur, +60 °C'de 20 dakikada ölürlar (14).

IV. Bulaş

M. tuberculosis'in bulaşması, genellikle havadaki M. tuberculosis içeren 1-5 µm çapında damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu ile olmaktadır. Nadiren enfekte sütün içilmesi, deri ve mukoza sıyrıklarından basilin inokülasyonu, annenin gebeliği sırasında lenfohematojen yayılımı da basilin bulaşmasına yol

açabilir (16,17). Hava yolu ile bulaş, basili barındıran mukus damlalarının kişi öksürdüğünde veya hapşırdığında ortama yayılması ile olmaktadır.

Bu damlacıklar havada birkaç saat asılı kalabilir, 10 µm üzerindeki partiküller, havada uzun süre asılı kalmaz ve inhale edilse bile alveollere ulaşamaz, bu nedenle bulaşmada etkili değildir (18).

Akciğer TB olan çocukların endobronşiyal salgılarında TB basili erişkinlere göre daha seyrek ve çocuklar enfeksiyöz partiküllerin havada asılı kalması için gereken şiddette öksürük oluşturmazlar. Adolesanlardaki TB daha tipik olarak erişkin tip reaktivasyon hastalığı şeklinde, kaviter lezyonların varlığı veya yayma ve kültür pozitif balgam şeklinde ortaya çıkabilir (17,18).

Tüberküloz ile temas sonucunda basiller vücuda girerse tamamen yok edilebilir. Basiller tamamen yok edilemezse ancak olay sınırlanırsa bağışıklık bırakan bir enfeksiyon şeklinde sonuçlanabilir; bu durumda PPD pozitifleşir, ancak bunun dışında klinik bulgu yoktur. Konağın savunma mekanizmaları enfeksiyonu sınırlayamazsa basilin yerleşim gösterdiği organa ait klinik yakınma ve bulgular gelişir ve hastalık gelişir (Tablo-4)(10).

Tablo-4: Tüberküloz Basili Bulaş Riskini Arttıran Faktörler.

Kaynak İlişkili

- Akciğerde, bronşlarda ya da larinkste TB
- Yaymada aside dirençli basil pozitif olan hastalar
- Akciğer filminde kavite bulunan hastalar
- Öksürük, hapşırık, nebülizatör kullanımıyla balgamdan aerosol oluşması
- Tüberküloz olduğu halde tedavi almayan hastalar (TB tanısı almayan, başka tanı ile izlenen veya tanı aldığı halde tedaviye uyumsuz hastalar)
- Tüberküloz tedavisi uygulandığı halde iyileşmeyen hastalar (yetersiz tedavi alan ya da ilaçlara dirençli hastalar),
- Basilin aerosol halinde çevreye yayılmasına yol açan işlemler (bronkoskopi, endotrakeal entübasyon)

Çevre İlişkili

- Tüberkülozlu bireyle uzun süre ve yakın temas (aile içi ve aynı iş yerinden hasta birey bulunması)
- Dar ve kapalı alanlarda basile maruziyet
- Yetersiz havalandırma (Hepafiltre veya Ultraviyole ışık uygulamadan aynı havanın geri verilmesi)
- Hastanın bulunduğu ortamlara güneş girmemesi (Ultraviyole, güneş ışığı canlı basil sayısını azaltır.)
- Canlı basil içeren havanın ortamda sirkülasyonu
- Tıbbi ekipmanların uygun olmayan temizlik ve dezenfeksiyonu
- Hasta örneklerinin uygunsuz taşınması

Hedef İlişkili

- Kaynak kişiyle uzun zaman geçirme
- Başka hastalıklarının olması
- Basile karşı kişisel direnç gelişmemiş olması (koruyucu tedavi, BCG, mikobakteriyal enfeksiyon öyküsü olmayan)

V. Patogenez ve İmmünite

Tüberküloz, *M. tuberculosis* kompleks basilleri tarafından oluşturulan ve insanda kliniği basiller ile konağın inflamatuvar hücrelerinin ilişkilerine bağlı olarak değişen, kronik granümatöz bir enfeksiyondur. Bu enfeksiyon *M.tuberculosis* içeren aerosollerin akciğerde alveollere inhalasyon yolu ile girişiyle başlar. Nadir olarak sindirim sistemi, deri, müköz membranlar ve konjonktivadan da vücuda giriş olabilir. Giriş yolu akciğer olduğu zaman, fagositik reseptörlere bağlanan *M.tuberculosis* alveoler makrofajlar, dendritik hücreler ve kan dolaşımından gelen monositler içine girer. Sonuç olarak TB basiline karşı gelişen immün yanıt ortaya çıkan patogenetik mekanizmalar açısından belirleyici rol oynar (1,20,21).

Konağın doğal savunmasında; üst solunum yolunun fiziksel bariyer engeli, fagositoz, inflamatuvar hücreler ve salgıladıkları sitokinler rol oynar. Eğer ilk aşamada engelleme sağlanamaz ve basilin vücutta ilerleyişi

durdurulamazsa, basil vücutta çoğalarak primer hastalık adı verilen tabloyu oluşturabilir. Primer enfeksiyon, bir latent dönemden sonra herhangi bir yaşta aktifleşebilmekte, en sık akciğer üst lob olmak üzere diğer organlarda sekonder tüberküloza neden olabilmektedir. Konağın basil antijenlerine karşı oluşturduğu immünolojik yanıtlar (hücrel immünite ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu), hastalığın tipini belirlemektedir. Akciğer tüberkülozunun immünopatogenezi, ilk enfeksiyondan kavite oluşumuna kadar evrelendirilir (23).

1.Evre: Başlangıç evresi

Basil vücuda alındıktan sonraki ilk haftayı kapsar ve basiller konağın alveollerine ulaşır. Lezyon bölgesinde alveoler makrofajlar aktive olarak bu alanda toplanır ve inflamatuvar yanıt oluşmaya başlar. Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen basiller sindirilir veya inaktive edilemeyen basiller alveoler makrofajlarda çoğalarak enfeksiyonu başlatır (23).

2.Evre: Basillerin çoğalma evresi

Bu evre basillerin vücuda girişinden sonraki 2.-3. haftaları kapsar. Makrofajlar tarafından yok edilemeyen basiller hücre içinde logaritmik olarak hızla çoğalmaya başlar. İzleyen gün ve haftalarda makrofajlar epitelioid histiositlere dönüşür ve langerhans dev hücrelerini oluşturur. Bunların oluşturduğu odak, lenfositler tarafından çevrelenir ve böylece “tüberkül” veya “granülom” olarak tanımlanan ilk tüberküloz lezyonu oluşur . Primer odakta çoğalan basiller önce bölgesel lenf bezlerine ulaşarak lenfadenite neden olur. Primer odak ve bölgesel lenfadenit ikilisi “Primer Kompleks” veya “Gohn Kompleksi” olarak tanımlanır (23,24).

3.Evre: Kazeöz odak oluşumu ve enfeksiyonun kontrol evresi

Basillerin logaritmik çoğalmaları durduğu zaman bu evre başlar ve yaklaşık olarak 3 hafta sürer. Spesifik immun yanıtın gelişimiyle birlikte primer odak, lenf bezi ve diğer uzak odaklardaki lezyonlar gerilemeye ve yok olmaya başlar, basillerin çoğalması kontrol altına alınır (23,24).

Tüberküloz patogenezinde oluşan immun yanıtlar T lenfositlerle ilişkilidir. “Cluster of differentiation” (CD) 4+ T yardımcı lenfositlerinin (Th1) rol oynadığı hücrel immünite makrofaj aktivasyonunu sağlar. CD8+T

lenfositlerin (Th2) rol oynadığı gecikmiş tip aşırı duyarlılık ise basil yüklü aktive olmamış makrofajların yıkımından ve kazeöz nekroz oluşumundan sorumludur (24).

Makrofajlar, interlökin-1 (IL-1) sentez edip salgırlar. IL-1, T lenfositlerin aktivasyonunda rol oynar. T lenfositler de tüberküloz basiline antijeni ile karşılaştığı andan itibaren interlökin-2 (IL-2) salgırlar. IL-2 ile özgül CD4+ Th1 hücreleri daha fazla aktive olur ve çoğalırlar. CD4+ Th1 alt grubu interferon gama (INF- γ) salgılayarak makrofajları aktif hale getirir. INF- γ , makrofajlardan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) salınımını uyarır. TNF- α , interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-12 (IL-12)'nin granülom formasyonu ve tüberkül denilen özgül bir lezyon gelişir. Eğer basilin çoğalması olmazsa ve enfeksiyon kontrol altına alınırsa bu aşamada primer enfeksiyon dönemi sona erer ve mevcut lezyonlar iyileşir. Hem hücrel immünite hem de gecikmiş tip aşırı duyarlılık gelişir ve pürifiye protein derivesi (PPD) pozitifleşir (23,24).

4. Evre: Hücrel immün cevap ile gecikmiş tip aşırı duyarlılık arasındaki etkileşim evresi

Granülomlarda kazeöz odağın etrafında toplanan aktif makrofajlar, kazeöz odaklardan kaçan basilleri fagosite ederek hızla sindirirler. Aktif makrofajların yakaladığı basiller çoğalmayı sürdürürse, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı tekrarlanarak doku hasarı artar. Akciğerlerdeki kazeöz odaklar ve lenfo-hematojen yolla vücudun diğer bölgelerine ulaşan basillerin oluşturdukları küçük kazeöz odaklar makrofajlar tarafından temizlenir. Büyük kazeöz odaklar ise bir fibröz kapsülle çevrilerek izole edilir (tüberküloma) (23).

5. Evre: Kavite oluşum evresi

Hücrel immün yanıt ile primer tüberkülozun kontrol edilemediği kişilerde, primer tüberküloz endojen reaktivasyonla veya ekzojen reenfeksiyonla ilerleyerek yıllar sonra gelişen kaviter lezyonlar oluşturur (sekonder tüberküloz). Primer tüberkülozun ilerlemesi, makrofajlardan salınan hidrolitik enzimlerin protein ve lipitleri hidrolize etmesi ile granülom ortasındaki kazeifikasyonun erimesi, liquefasyon ve kavitasyon ile sonuçlanır. Bu likefiye materyal basillerin çoğalabilmeleri için uygun bir ortamdır ve bu kez basiller

hücre dışında hızla çoğalmaya başlar. Basiller çoğaldıkça lezyon alanı büyür ve komşu bronşa açılır. Bu şekilde kavite oluşur ve basiller dış ortama yayılır (23,24).

TB'de primer enfeksiyon lenf nodunda sınırlandırılmadığında akciğer tutulumu ya da hematojen yayılım ortaya çıkar. Büyük hava yollarına komşu lenf nodları akciğer parankimini infiltre eder. Lenf nodu basısına bağlı olarak oluşan granülomatöz doku intraluminal tıkanıklığa neden olur. Trakea ve büyük hava yolları, klinik TB gelişen çocuklarda en sık tutulan bölgelerdir. Enfekte lenf nodunun havayolu duvarına infiltrasyonu, lümene herniasyonu ya da kazeöz materyal bırakıp bırakmaması ortaya çıkan kliniği etkiler (22,25).

Hava yolu daralması olan çocuklarda ortaya çıkan tıkanıklık bulguları tam değilse ise tek taraflı ya da çift taraflı hava hapsi bulgularına, tam ise bir lob ya da bir segmentin atelektazisine neden olur (22).

Lenf nodunun hava yoluna infiltrasyonu sonucunda inhale edilen tüberküloproteine oluşan hipersensitivite yanıtı, antibiyotiklere yanıtız lobar pnömoni ortaya çıkarmaktadır. Lenf nodunun ortaya çıkardığı bası artarken, akciğerdeki yanıt hipersensitivite olmaktan çıkıp kazeifikasyon ve likefaksiyon biçimini alır. Bu radyolojik olarak antibiyotiğe yanıtız pnömoni görülür (25).

Akciğer dışı tutulum, hematojen yol ile uzak lenf nodu tutulumu daha sık olduğu küçük çocuklarda görülür. Bazen, plevral aralık, mediasten, özofagusa lokal yayılım da görülebilir (22). Çocukluk çağı TB üç evrede incelenmektedir, bu evreler basil ile karşılaşmadan itibaren temas, enfeksiyon ve hastalık evreleri olup ilgili bölümde anlatılacaktır.

Çocuklarda tüberküloza karşı koruyucu bağışıklık mekanizması tam olarak anlaşılmassa da birkaç temel özellik saptanmıştır. TB de bağışıklık kontrolü, hücre aracılı bağışıklık, makrofajlar ve nötrofiller aracılığı ile olur. Hücre aracılı bağışıklıkta M.tuberculosis'e özgü T lenfositleri, dendritik hücreler, Toll Like Reseptörler (TLR), Interferon-gama(INF- γ), Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α) ve Interlökin-2 (IL-2) rol oynar (26).

Yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda hastalık ilerleme riskinin daha yüksek olması, TLR, dendritik hücrelerin ve makrofajların yetersiz üretimi ve

işlevine bağlanmaktadır. İmmünite olgunlaştıkça, hastalığa yakalanma riski azalır (26).

Hücrel immüneyi olumsuz etkileyen durumlar tüberküloz enfeksiyonunun hastalığa ilerlemesine predispozisyon oluşturur. İnterlökin 12 reseptör beta1 eksikliği ve tam ya da parsiyel interferon gama reseptör 1 zincir eksiklikleri mikobakterilere karşı cevapta hücrel immünitede defekte neden olan nadir spesifik genetik defektlerdir. Konak savunmasında humoral immünitenin rolü daha azdır (21). Tüberküloz immunopatogeneğinde rolü olan hücreler Tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo-5: Patogeneğinde Rol Alan Hücreler ve İmmunolojisi.

Antijen sunan hücreler (Makrofajlar ve Dendritik Hücreler)	-Aktive olmayan monosit ve makrofajların içinde tüberküloz basili çoğalır; aktive makrofajlar tüberküloz basilini yok etmek için çalışırlar. -Dendritik hücreler antijen sunumunda rol alan hücrelerdir. -Tüberküloz basili antijenleri lenfositlere hem tüberküloz lezyon bölgesinde hem de komşu lenf bezlerinde sunulur.
Lenfositler (CD4 T lenfositler, CD8 T lenfositler, Tc1 lenfositler, γ/δT lenfositler, B lenfositler)	-Lenfositler tüberküloz basiline karşı oluşturulan özgün immünolojik savunma mekanizmasını yürütürler. -Antijen sunumu sonrasında aktiveşen T lenfositler ürettikleri sitokinler aracılığıyla makrofajları aktive ederler. -B lenfositler ise spesifik antikor yapımından sorumludur.

Natural Killer Hücreler (NK)	- Basil yüklü makrofajları öldürür ve INF-γ üreterek makrofaj aktivasyonunun devamlılığını sağlarlar. -Th1 profilinde sitokin üretimini arttıırırlar.
---	--

İmmun yetmezliği olmayan erişkinlerin sadece %10'unda enfeksiyon sonrasında hastalık gelişirken, bu oran küçük bebeklerde %50'ye kadar çıkmaktadır. Her enfeksiyonu olan kişide hastalığın oluşmaması yatkınlığı ortaya çıkaran bazı mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. İmmun sistemde baskılanmaya yol açan, malnütrisyon, kortikosteroidler ve kemoterapi gibi çevresel etkenler aktif TB hastalığının gelişimine zemin hazırlamaktadır. Ek olarak ırklar arası TB yatkınlık farkı da göz önüne alınarak genetik yatkınlığın varlığı üzerinde durulmaktadır (27).

Genetik faktörler olarak TB yatkınlık geni olarak belirlenenler arasında kromozom 15 üzerindeki UBE3A ve kromozom 8q12-q13 sayılabilir. Bunlar yanında vitamin-D reseptör (VDR), IL-12, IL-12R B1, IFN- γ , MBL, DRB1 ve SFTPA1/2 genleri de üzerinde çalışılmış olup TB'ye genetik yatkınlıkta rolü olabileceği düşünülen diğer genlerdir. Yakın zamanda yatkınlık önemi olduğu düşünülen MCP1 geni belirlenmiştir (27).

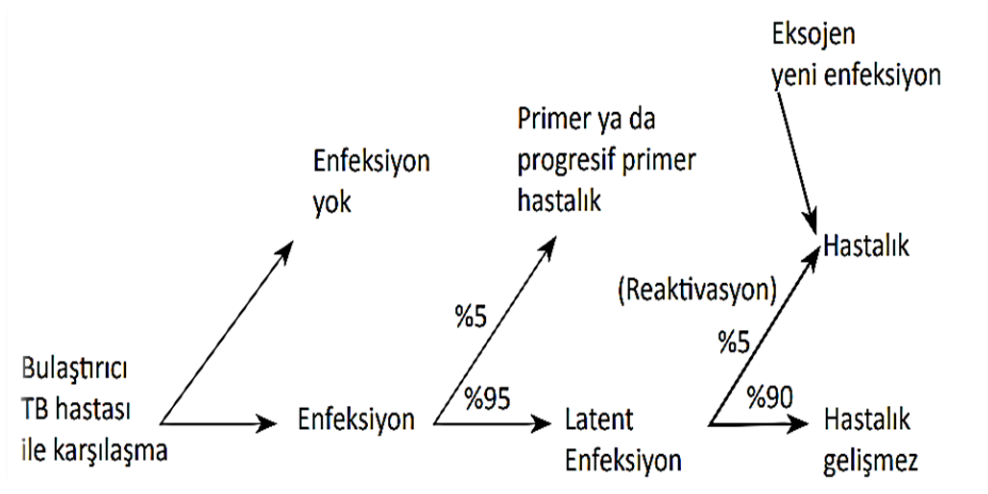
İnsanlardaki fonksiyonu halen net olmayan NRAMP1 (natural resistance-associated macrophage protein-1) geninin, fagozom gelişimi ve patojen yaşamı ile ilişkili olan katyon konsantrasyonunu etkilediği ve böylece de TB yatkınlığında rolü olduğu düşünülmektedir. NRAMP1 geninin fonksiyonel aktivitesini inceleyen çalışmalar da pediatrik hastalarda, NRAMP1 aktivite düşüklüğü ile TB'ye yatkınlık arasında ilişki olduğunu göstermektedir (28).

Çevresel koşulların da hastalık gelişmesi için önemli etkisi olduğu düşünülürse, genetik-çevre ilişkisinin hastalığa yatkınlıktaki genetik heterojenliği maskeleyebileceği unutulmamalıdır. Bu karmaşık mekanizmanın

aydınlatılmasına yönelik TB hastalığına genetik yatkınlık araştırmaları, sadece hastalık patogenezinin aydınlatılması açısından değil risk altındaki kişilerin belirlenmesi ve enfeksiyondan aktif hastalığa ilerlemenin engellenmesi açısından da önem taşımaktadır (24,27).

VI. Terminoloji

Tüberkülozda kişinin tüberküloz basili ile karşılaşmasından aktif hastalık geçirmesine kadar geçen sürede tanı testlerinde değerlendirilmesinde farklılıklar görülmüştür. Bu nedenle hangi aşamada hangi tanı testinin daha faydalı olduğunun bilinmesi gerekmektedir. Günümüzde tüberküloz temas (karşılaşma), enfeksiyon ve hastalık olarak üç ana klinik evrede değerlendirilmektedir.



Şekil-7: TB Enfeksiyonu ve Hastalığının Gelişimi

TB ile temas: Çocuğun akciğer tüberkülozu şüpheli veya kanıtlanmış olan erişkin veya ergen ile temasıdır. Çocuklarda TB'nin önlenmesinde en önemli basamaktır. Bunun için tüberkülozlu birey ile yakın temasta bulunan çocuğun tüberkülin deri testi, akciğer grafisi ve fizik muayene ile araştırılması gerekmektedir. En sık temas evdeki bakıcılar, okul, gündüz bakım evleri ve diğer kapalı alanlarda gerçekleşir. En bulaştırıcı hastalar; balgam mikroskopisinde aside rezistan basil (ARB) pozitif, kaviteli akciğer ve larinks tüberkülozu olan hastalardır. Yayma negatif tüberküloz hastalarının

bulaştırıcılığı daha azdır Bu dönemde çocukta herhangi bir semptom yoktur, Purifiye protein derivesi (PPD) negatiftir, akciğer grafisi normaldir (9,10,20).

TB enfeksiyonu: Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak da adlandırılır. Tüberkülin deri testi (PPD) ya da interferon gama salınım testi (İGST) pozitifliği ile tanı konulur. İn hale edilen TB basili akciğerler ve ilgili lenf nodlarında intraselüler yerleşir. Bu dönemde hastalığa ait semptom ve bulgu yoktur, akciğer grafisi normal olmakla birlikte akciğer parankim veya lenf nodunda granülom ya da kalsifikasyon bulguları da olabilir. Bu aşamada çocuklarda hastalığı önlemek amaçlı izoniyazid tedavisi başlanmalıdır (10,20).

TB Hastalığı: Tüberküloza bağlı semptomların veya bulguların veya radyolojik kanıtların ortaya çıkması ile olur. Tüberküloz hastalığı en çok akciğerleri tutmakla birlikte tüm organ ve sistemleri tutabilir. İmmun sistemi sağlam tüberküloz basili ile enfekte bireyde %5-10 oranında hastalık gelişebilmektedir. Enfeksiyondan 2-3 sene sonra hastalık geliştirme oranı yarıya düşmektedir (10,20).

VII. Tüberkülozun Klinik Formları

Tüberküloz, çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Asemptomatik, ayaktan başvuran vakalar gibi mortal olabilecek daha ciddi klinik durumlarla da hastaneye başvuru olabilir. Çocukluk çağındaki tüberkülozda görülen klinik bulgular genellikle öksürük, ateş, hırıltı, iştahsızlık, kilo kaybı, terleme gibi çoğu zaman nonspesifik bulgulardır. Klinik tablo genellikle çok gürültülü değildir, yavaş ilerler. Küçük çocuklar ve ergenler daha belirgin belirti ve bulgular gösterirken; okul çağındaki çocuklar klinik olarak daha sessiz bir hastalık geçirirler (22,29).

Çocukluk çağı tüberkülozu; akciğer ve akciğer dışı tüberküloz formları olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Tüberkülozun en sık tutulum yeri akciğerlerdir. Ancak akciğer dışı organ tutulumu da çocuklarda sık olarak görülebilir. Akciğer dışı organ tutulum oranı erişkinlerde %15 kadar iken bu oran çocuklarda %25-30 kadardır.

Akciğer TB klinik belirtileri genellikle TB enfeksiyonu başlangıcından sonraki 1-6 ay içinde ortaya çıkarken diğer organlarda farklı süreler geçtikten

sonra hastalık belirginleşir. TB menenjit 3-6 ay, plevral efüzyon 3-9 ay, kemik-eklem TB 1-3 yıl, böbrek TB ise 5-25 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (1).

VII-A. Akciğer Tüberkülozu

Çocuklarda erişkine göre daha az görülen belirti ve bulgular arasında ateş, titreme, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük, balgam çıkarma, hemoptizi, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, yan ağrısı ve büyüme gelişme geriliği en sık görülenlerdir Üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ve ishaller nadiren görülebilir (11).

Ateş genellikle subfebril olarak görülür ve iki haftadan fazla süren 38°C derecenin üzerindeki ateş anlamlıdır. Öksürük, akciğer tutulumu olan olgularda en sık rastlanan belirtilerden biridir. Üç haftadan uzun süren öksürük yakınmaları olan çocuk, TB yönünden araştırılmalıdır. Hemoptizi, TB açısından inceleme gerektiren ve çocuklarda nadir görülen bir bulgudur. Süt çocuklarında küçük havayolu çapından dolayı büyüyen paratrakeal veya hiler lenfadenopati; hışıltılı solunum, takipne ve solunum seslerinde azalma gibi bulgular görülebilir. Göğüs ağrısı ve kuru öksürük %10-25 hastada görülebilir (11).

Akciğer TB, spesifik olarak M.tuberculosis etkenli bir pnömoni olduğu için, fizik muayenede bakteriyel pnömoniye benzer olarak oskültasyonda tutulan bölgede solunum seslerinde azalma, tuber sufl, ral ve ronküs duyulabilir (11). Çocukluk çağında TB'in çoğunlukla belirtisiz olması, mikrobiyolojik tanının zor olması gibi nedenlerle; TB ile temas öyküsü, pozitif tüberkülin deri testi (TDT), TB'yi destekleyen akciğer radyolojisi bulguları ve uyumlu fizik muayene bulguları tanıda öne çıkan kriterlerdir (30) .

Akciğer tüberkülozu primer akciğer tüberkülozu, progresif primer akciğer tüberkülozu ya da reaktivasyon tüberkülozu şeklinde görülebilir.

Primer akciğer tüberkülozu: Primer kompleks; primer akciğer odağı, lenfanjit ve bölgesel lenf bezlerinden oluşur. Primer enfeksiyonların %70-85'inden tek odak sorumlu olup odakların %70'i subplevral yerleşimlidir. Hastalığın başlangıcında odak küçük, lenf nodları göreceli olarak büyük olabilir. Enfeksiyon lenfatik zincirler boyunca yayılmaya devam eder. Akciğerin

lenfatik drenajı soldan sağa doğru olduğundan lenfadenopati özellikle sağda daha belirgindir. Lenf nodlarının büyümeye devam etmesi durumunda bronşta kısmi obstrüksiyon sonucu havalanma artışı ve ardından atelektazi gelişir (17).

Primer akciğer TB'de klinik bulgular oldukça siliktir. Bebek ve adölesanlarda diğer çocuklara göre daha yüksek oranda semptomatiktir. Okul çağındaki çocuklar herhangi bir yakınma olmadan radyolojik bulguları olan sessiz hastalık geçirirler. Kuru öksürük ve hafif dispne en sık görülen bulgulardır. Ateş, aktivitede azalma, gece terlemesi, kilo kaybı gibi sistemik yakınmalar daha az sıklıkla görülür. Bazı bebeklerde kilo almada zorluk ve gelişme geriliği görülür. Bronşiyal obstrüksiyon gelişen bazı bebekler ve küçük çocuklarda bölgesel hışıltı (wheezing), solunum seslerinde azalma, takipne, ciddi solunum sıkıntısı gibi yabancı cisim aspirasyonu düşündürecek bulgular olabilir (20,29).

İlerleyici (progresif) akciğer tüberkülozu: Çocuklarda tüberkülozun nadir, ancak ağır bir komplikasyonudur. Primer odağın büyümesi ve büyük kazeöz bir lezyon durumuna gelmesi sonucu görülür. Akciğer grafisinde bronkopnömoni ya da lobar pnömoni görünümü vardır. Nekrotik değişikliklerle komşu bronş zedelenir ve bu durum enfeksiyonun akciğerin diğer bölümlerine yayılmasına neden olur (bronşiyal yayılma). Lezyon plevra boşluğuna açılırsa bronkoplevral fistül ve piyo-pnömotoraks gelişir. Perikard ve mediastene yayılım da olabilir. Nadiren büyümüş bir lenf düğümü, subklaviyen vene bası yaparak el ve kolda ödeme yol açabilir (17).

İlerleyici hastalık daima belirti ve bulgu verir. Yüksek ateş, şiddetli öksürük, kilo kaybı, gece terlemesi görülür. Solunum sesleri azalmış olabilir, oskültasyonda ral duyulabilir, perküsyon ile matite alınabilir. Tedavisiz bırakılan vakalarda ölüm oranı yüksektir. Uygun tedavi ile prognoz iyidir (17).

Reaktivasyon (post primer) akciğer tüberkülozu: Tüberkülozun bu formu çocukluk çağında nadirdir, ama ergenlik döneminde olabilir. Toplumun alt sosyoekonomik tabakasındaki çocuklar, özellikle tanısında gecikme olan olgular arasında daha sık görülür. Reaktivasyonun nedeni HIV enfeksiyonu gibi bağışıklık sistemini baskılayan herhangi bir durum olabilir.

Klinik olarak nedeni açıklanamayan ateş, göğüs ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, balgamlı öksürük, hemoptizi ve gece terlemeleri gibi şikayetler primer akciğer TB'ye kıyasla çok daha sıktır. Bununla birlikte klinik belirti ve bulgular silik te olabilir. Radyolojik görünüm erişkinlerdekine benzer; daha çok üst lobları tutan bir infiltrasyon ve kavite oluşumu gözlenebilir. Prognoz uygun tedavi ile iyidir (17,29).

Tablo-6: Çocukluk ve Erişkin Dönem Tüberküloz Arasındaki Farklar.

Özellik	Çocukluk Dönemi	Erişkin Dönemi
Klinik belirtiler	Primer enfeksiyon sıktır, asemptomatik olabilir	Öksürük, ateş, hemoptizi, iştahsızlık ve kilo kaybı sıktır.
Balgam ARB pozitiflik oranı	<%5	>%70
Balgam/MAS ARB pozitiflik oranı	MAS'da <%30-40	Balgamda >%70
Akciğer yerleşimi	Periferik, sıklıkla orta ve alt loblar tutulur	Apikal sıklıkla üst loblar tutulur
Kavite	Nadir	Sık
Lenfadenopati	Sık	Nadir
Yayılma Eğilimi	Sık	Nadir
Bulaştırıcılık	Nadir	Sık
İyileşme	Kalsifikasyon	Fibrozis

MAS: Mide Açlık Suyu, ARB: Aside Rezistan Basil

Çocukluk çağında M.tuberculosis'in neden olduğu enfeksiyonların çoğu primer enfeksiyon şeklindedir ve belirtisizdir. Bu haliyle erişkin TB'den farklıdır. Hastalık durumunda çocuklarda belirti ve bulgular erişkinlere göre daha az özgündür. Ergenlik döneminde erişkin dönemine ilişkin belirtiler görülebilir. Çocuklarda TB görülmesi, toplumda tanı almış veya almamış bir enfeksiyon kaynağından yakın bulaşmayı gösterir. Hastalık ergenlikten sonra erkeklerde kadınlara göre daha sık görülürken, çocuklarda cinsiyete göre belirgin fark bulunmamıştır. Çocuklarda ve erişkinlerde görülen TB'de klinik, laboratuvar, radyolojik ve bulaştırıcılık gibi pek çok farklılık vardır (Tablo 6) (1).

VII.B. Akciğer Dışı Tüberküloz

Plevra Tüberkülozu

Akciğer dışı TB (ADTB) tutulumları arasında tanımlanır ancak solunumsal belirti ve bulgular gösterir. Tüberküloza bağlı plevra efüzyonları sıklıkla basillerin subplevral bir odaktan plevraya yayılmasıyla ortaya çıkar. Efüzyon sıklıkla lokalize ve tek taraflıdır; ancak olguların %5'inde iki taraflı olabilir. Lokalize efüzyon çoğu kez primer akciğer tüberkülozuna eşlik eden bir bulgudur. Plevral TB daha çok 5 yaşından sonra görülür, 2 yaşından önce nadirdir. Genellikle enfeksiyondan 3-6 ay sonra görülür (1).

Plörezi genellikle aniden başlar, ateş, göğüs ağrısı, kuru öksürük ve bazen de solunum sıkıntısı görülür. Bununla birlikte çocuğun genel durumu diğer akut bakteriyel enfeksiyonlara göre daha iyidir ve sıklıkla hasta daha uzun süreli bir anamnez verir. Fizik muayenede matite alınması ve o tarafta solunum seslerinin alınamaması, akciğer grafisinde mediasteni karşı tarafa iten bir yoğunluk artışının olması intraplevral sıvıyı düşündürür. Torasentezle alınan sıvı sıklıkla serofibrinöz olup protein miktarı yüksek glukoz düzeyi düşüktür. Adenozin deaminaz (ADA) düzeyi hastaların büyük çoğunluğunda 40 U/L'den yüksektir. Basil miktarı düşük olduğundan direk yaymalar genellikle negatif sonuçlanır. Kültürde %30'un altında pozitiflik saptanabilir. Çocuklarda prognoz genellikle iyidir. Nadiren ampiyem gelişip bronkoplevral fistül, kemik erozyonları veya plerokütanöz fistüle neden olabilir (31).

Perikard Tüberkülozu

Perikard tutulumu tüberkülozun kalpte oluşturduğu iltihabın en sık şeklidir. Tedavi edilmemiş çocuk tüberkülozunda perikardit %0,4-4 oranında görülür. Yapraklar arasında fibrin gelişerek konstrüktif perikardite yol açabilir. Semptomlar özgül değildir. Çoğu kez hafif ateş, iştahsızlık, halsizlik, göğüs ağrısı vardır. Tanı radyografi, ekokardiyografi, deri testi, sıvı aspirasyonu, gerekirse perikard biyopsisi ile konur(32).

Lenf Nodu Tüberkülozu

Yüzeyel lenf nodu tutulumu, çocuklarda ADTB'nin en sık görülen klinik formu olup olguların %67'sini oluşturur. Günümüzden önce, pastörize edilmemiş süt tüketimi nedeniyle *Mycobacterium bovis* etken iken, günümüzde

en sık saptanan etken hematojen yolla dokuya ulaşan *Mycobacterium tuberculosis*'dir. Skrofula olarak da isimlendirilen bu tutulum sıklıkla başlangıçtaki enfeksiyondan sonra 6-9 ay içerisinde gelişir (31).

En sık posterior veya anterior servikal lenf nodları, daha az sıklıkla submandibular ve supraklavikular lenf nodları tutulur. Tutulum genellikle tek taraflıdır. Lenf nodları genellikle 2-4 cm boyutlarında, solid kitle vasfında olup hassasiyet veya sertlik yoktur. İnguinal, aksiller ve troklear lenfadenit de görülebilir. Tek başına intraabdominal lenf nodu tutulumu da görülebilir (31,32).

Erken dönemde lenf nodları giderek büyür. Nadiren piyojenik lenfadeniti düşündürecek şekilde aniden büyüyerek fluktuasyon verebilir. Primer akciğer odağı her hastada bulunmasına rağmen akciğer grafisinde odak %50'den azında görülebilir. PPD genellikle pozitifdir. Tanı lenf nodundan alınan örneğin histolojik olarak değerlendirilmesi ve kültür ile kesinleşir. Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde 4 hafta ve üzerinde devam eden en az 2x2 cm boyutlarında servikal lenfadenopati varlığı, lenfadenopatinin başka bir hastalıkla açıklanamaması, antibiyotik yanıtı olmaması gibi durumlarda TB lenfadenit mutlaka akla gelmelidir. TB lenfadenit tedavi edilmezse kendiliğinden gerileyebileceği gibi sıklıkla kazeifiye olur ve nekroza ilerler. Komşu lenf nodlarına yayılım ve cilde sinüs traktı oluşumu gibi komplikasyonlar görülebilir (31,32).

Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle TB'in en ciddi formu olarak kabul edilir. Santral sinir sistemi TB'de menenjit, fokal serebrit, intrakranial tüberküлом, tüberküler abse, tüberküler vaskülopati gibi farklı klinik formlar görülebileceği gibi bazal ganglionlarda infarkt, hidrosefali gelişebilir. Araknoidit ve intramedüller tüberküлом kliniğinin görüldüğü spinal kordda TB daha az görülmektedir (33).

Vakaların %95'i menenjit, %5'i tüberküлома, %1'den azı da abse olarak kendini gösterir. Hastalık en sık 6 ay-4 yaş arası çocuklarda görülür. TB menenjit ilk enfeksiyondan sonraki 2-6 ay içerisinde gelişir. Primer enfeksiyonu

tedavi edilmemiş 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda TB menenjit gelişim riski %0,5'dir. Bu oran 1 yaş altında %10-20, 2 yaş altında %2-5'dir (32,33).

Santral sinir sistemi TB, serebral korteks veya meninkslerdeki kazeöz lezyonların yeniden aktive olması veya doğrudan lenfohematojen yayılım ile gelişir. Gelişen inflamasyon sonucunda beyin omurilik sıvısının (BOS) dolaşımı bozulur ve kommunike hidrosefali gelişir. Santral sinir sisteminde oluşan vaskülit, beyin ödemi, infarkt ve hidrosefali hızlı bir şekilde beyin dokusunda zedelenmeye neden olur (34).

Tüberküloz menenjit özellikle bebekler ve küçük çocuklarda hızlı bir klinik gelişim gösterir. TB menenjitte klinik 3 evrede tanımlanmaktadır (34).

Birinci evre; 1-2 hafta sürer ve ateş, baş ağrısı, huzursuzluk, uykuya eğilim gibi nonspesifik bulgular vardır. Bu evrede fokal nörolojik bozukluk yoktur. Bu evrede genellikle tanı konamaz.

İkinci evre; hızlı bir başlangıç gösterir. Letarji, meningeal irritasyon bulguları, konvülsiyon, kusma, hipertoni, kranial sinir tutulumları ve fokal nörolojik tutulum vardır. Bazı çocuklarda oryantasyon bozukluğu, anormal hareketler, konuşma bozukluğu gibi ensefalit bulguları olabilir.

Üçüncü evre; çocuklarda koma gelişir. Hemipleji ya da parapleji vardır. Hasta deserebre veya dekortike pozisyonundadır. Artmış intrakraniyal basınç bulgular görülür ve sonunda ölüme neden olabilir.

Tanıda aile öyküsü ve tüberkülozlu bir erişkinle temas öyküsü önemlidir. Vakaların yalnızca %50'sinde tüberkülin deri testi pozitifdir ve akciğer grafisi olguların %50'sine yakın bölümünde normaldir. Tanıda en önemli beyin-omurilik sıvısının (BOS) incelenmesidir. Basınç artmış, lökosit sayısı 50-500/m³ arasındadır. BOS glukoz düzeyi erken dönemde düşük veya normal olabilir ama geç dönemde ise her zaman düşüktür. Protein düzeyi genellikle artmıştır. Lenfositik pleositoz, artmış protein ve düşük glukoz düzeyi tipik bulgulardır. Aside dirençli boyama (ARB) ve kültürün sensitivitesi oldukça değişkendir. Uygun miktarda BOS alınmasıyla (en az 6 ml olmalı) ve değerlendirme süresinin 30 dakikanın altına indirilmesiyle arttırılabilir. Tüberküloz menenjit tanısında kraniyal görüntüleme faydalı olabilir. Erken dönemde nöroradyolojik bulgular olmayabilir. Hastalığın ilerlemesiyle beraber

baziller kalınlaşma ve kommunike hidrosefali ve iskemi bulguları görülebilir (33,34).

Tüberküloz menenjitin prognozunda en önemli faktör tedaviye başlanma zamanıdır. Erken evrede tedavi başlanması durumunda prognoz çok iyidir. Üçüncü evrede tedavi başlandığında kalıcı nörolojik bozukluklar gelişmiştir. Tanı ve tedavinin gecikmesiyle nörolojik sekel riski artacağından TB menenjit şüphesi varsa çocuklarda ampirik olarak TB tedavisi hemen başlanmalıdır (32,34).

Tüberküloza bağlı parankimal lezyonlar arasında en sık görüleni tüberkülomadır. Baş ağrısı, ateş ve konvülziyona sebep olabilir. Tüberkülomaya %10 olguda menenjit eşlik eder. Sıklıkla infratentorial alanda serebellum yakınında tek lezyon olarak yer alır. Tedaviye başlanıldığında paradoksik olarak lezyon büyüyebilir veya yeni lezyon oluşabilir (33).

Kemik ve Eklem Tüberkülozu

Kemik ve eklem TB nadir görülür ve tüm TB olgularının %3 lük kısmını, ADTB olgularının ise %10-35'lik kısmını oluşturur. Basil, primer enfeksiyon süresince lenfohematojen yolla iskelet sistemine ulaşabilir. Bunun yanı sıra basil, kemik ve eklemlere doğrudan bölgesel lenfatikler ya da komşu kemik dokulardan da ulaşabilir. Primer enfeksiyon sonrası kemik ve eklemlerde hastalık bir ay gibi kısa bir süre de ortaya çıkabileceği gibi, yıllar sonrada ortaya çıkabilir. Ancak genellikle primer enfeksiyondan 1-3 yıl sonra tutulum oluşur (32).

Kemik ve eklem tutulumu TB spondilit (Pott hastalığı), TB osteomyelit ve TB artriti şeklinde görülebilir (1).Tüberküloza bağlı kemik tutulumunun en sık olduğu bölge vertebralardır. Pott hastalığı lumbal ve alt torasik vertebralarda daha çok görülür. Deformite disk aralığında daralma şeklinde başlar. Çökme ve vertebra gövdelerinde kamalaşmaya; daha sonrada gibbus ve kifoza ilerler. İleri derecede kemik destrüksiyonuna rağmen spinal boşluğun korunmuş olması ve apselerin içinde kalsifikasyon olması vertebra TB için patognomoniktir. Kemikten dışarı yayılarak paraspinal (pott apsesi), psoas apsesine neden olabilir. En sık ateş, irritabilite, özellikle geceleri olan rahatsızlık hissi, belirgin hassasiyet olmadan sırt ağrısı, anormal yürüme şekli

veya yürümeme yakınmalarına neden olur. Kemik ve eklem TB yavaş gidişli olduğu için çoğu zaman geç tanı konulur (15,32).

Tüberküloz osteomyelitinde en sık femur, tibia, el ve ayak kemiklerinde tutulum olur. Kostalar, falanks, kafa kemikleri, pelvis ve uzun kemikler gibi tüm kemiklerde TB gelişebilir. Nadiren birden fazla kemikte tutulum görülebilir. Direkt grafide bulgular görülmeden 6 ay önce manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde lezyonlar görülebilir. Düzensiz litik lezyonlar, osteopeni, minimal periost reaksiyonu TB düşündürmekle beraber tanı biyopsiyle doğrulanabilir. İskelet TB'nin diğer bir tutulum şekli artrittir. Diz, kalça, el bileği ve dirsek sıklıkla tutulan eklemlerdir. Kemik yapı bozulmadan eklem efüzyonu oluşumu gibi hafif seyirli olabileceği gibi sinovyal membranlarda fibrozis ve hareket kısıtlılığına kadar ilerleyebilir (15,32).

Abdominal ve Gastrointestinal Tüberküloz

Abdominal TB en sık lenfohematojen yayılım olmak üzere enfekte balgam veya kontamine süt alımı ile de gelişebilmektedir. Kontamine süt alımı ile damakta tonsillerin üzerinde ağrısız ülserler gelişebilir. Abdominal TB'de bölgesel lenf nodu, peritoneal kavite, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, adrenal bezler ve pankreas olmak üzere karın içindeki tüm dokular etkilenebilir. Tüberküloz özefajit çocuklarda nadiren görülür (35).

Gastrointestinal sistemde bölgesel lenf nodu sayısında artış, lenf nodu boyutunda orta dereceli büyüme veya konglomere lenf nodları görülebilir (60). Abdominal TB lenfadenit, metastaz, lenfoma, Mycobacterium avium-intracellulare enfeksiyonları ile radyolojik olarak benzer özellikler gösterir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemesinde; lenfomada homojen bir genişleme varken, TB lenfadenitte lenf nodu periferik genişleme gösterir. Lenfomada lenf nodları daha büyüktür ve genellikle üst ve alt paraaortik lenf nodları etkilenir (35).

TB peritonit çocukluk çağında sık görülmez. Yaygın peritonit, miliyer TB'ye bağlı gelişebilir. Tüberküloz peritonitte, hastaların yaklaşık %70'inde belirtiler, tanıdan önceki ilk 4 ayda vardır. Tüberküloz peritonitte asit, karın ağrısı, ateş en sık görülen bulgulardır. Bazı hastalarda karın şişliği ve karında yaygın hassasiyet olabilir (36).

Tüberküloz peritonit, lenfositik peritoniti olan ve serum albümininin asit albüminine oranı <1.1 gr/dl olan hastalarda kesinlikle düşünülmelidir. Tüberküloz peritonitte altın standart asit örneğinde ya da peritondan alınan biyopsi materyalinde *M.tuberculosis* üretilmesidir. Periton sıvısından alınan kültürde üreme oranı ve direk boyamalarda basil görülme oranı düşüktür. Periton sıvısında adenoazin deaminaz düzeyi de, özellikle siroz olmayan hastalarda oldukça duyarlı (%100) ve özgül (%97) bulunmuştur. Periton biyopsilerin minilaporotomi veya açık laporoskopik yöntemlerle yapılması daha güvenlidir. Laporoskopi veya minilaporotomi ile direk bakıyla %95 olguda tanı konulabilmektedir. Peritonda yaygın beyazımsı nodüller, genişlemiş lenf nodları, omentumda kalınlaşma ve peritonda fibrinöz bantlar görülebilir. Batın ultrasonografisinde peritonda kalınlaşma, ince septasyonlar görülür. Batın tomografisinde en sık asit, lenfadenopati ve peritoneal lezyonlar görülmektedir (35,36,39).

Tüberküloz enterit, hematojen yayılımla veya hastanın kendi akciğerlerinden gelen tüberküloz basiliyle yutmasıyla oluşur. Apendiks ve peyer plaklarının yakınındaki jejunum ve ileum en sık tutulum yerleridir. Karın ağrısına neden olan ülserler, ishal veya kabızlık, kilo kaybı ve düşük ateş görülebilir. Tüberküloz enteritin klinik görünümü nonspesifiktir, ishale neden olan diğer durumları ve enfeksiyonları taklit eder. Kronik gastrointestinal şikayetlerle birlikte pozitif TDT veya pozitif İGST testi olan bir çocukta hastalıktan şüphelenilmelidir. Biyopsi, ARB boyama ve kültür tanıyı doğrulamak için gereklidir (36,39) .

Genitoüriner Tüberküloz

Çocuklarda oldukça nadirdir. Renal tüberkülozda hematojen yayılım ile basiller böbrek korteksine yerleşirler. Steril piyüri ve nedeni açıklanamayan hematürilerde renal tüberküloz akla gelmelidir. Renal TB hastalarının %80-90'ında idrar kültürü pozitifdir. İdrar örneklerinde yapılan asit-fast boyamalar genellikle negatiftir. Kronik inflamasyona neden olan diğer hastalıklarda olduğu gibi renal TB'ye bağlı da amiloidoz gelişebilir. Renal TB'ye sekonder olarak üreter ve mesanede de TB gelişebilir (1,15).

Genital sistem TB puberte öncesi erkek ve kız çocuklarda sık görülmez. Epididimit ve orşit adölesan erkeklerde görülebilir. Kızlarda en sık fallop tüpleri, endometrium, overler ve servikste tutulum olur. En sık görülen belirti, alt abdominal bölgede ağrı, dismenore ve amenoredir. Genital sistem TB infertilitenin önemli nedenleri arasındadır (15) .

Deri Tüberkülozu

Oldukça nadir görülen TB deri tutulumu, hematojen yayılıma bağlı görülebileceği gibi hipersensivite reaksiyonuna bağlı da olabilir. Bunun tipik örneği eritema nodozumdur. Tipik olarak tibia üzerinde bazen uyluk, el bilek ve ön kolda; büyük, derin, ağrılı nodüllerdir (1,15).

Lupus vulgaris, skrofuloderma ve tüberkülozis verrükoza kutis deri TB'in en sık görülen 3 formudur. Lupus vulgaris, genellikle baş boyun bölgesinde asemptomatik plak ve papüller şeklinde başlayan yavaş ilerleyici kırmızı kahverengi lezyonlardır. Skrofuloderma genellikle servikal bölgede kazeöz lenf nodu üzerindeki deride üzerinde kırmızı kahverengi renk değişikliği olan ve sinüs formasyonu oluşarak pürülan materyalin drene olabildiği TB alt tipidir. Tüberküloz verrükoza kutis TB basilinin travma sonrası cilde inokülasyonu sonrasında özellikle el ve ayaklarda görülür. Kırmızımsı kahverengi papüler lezyon şeklinde başlar ve lezyon yumuşak ortası flukte verrükoz plaklara ilerler. Tanı sıklıkla kültür ve biyopsilerle konulur (1,15).

Dissemine (Miliyer) Tüberküloz

Dissemine TB'de yoğun basil yüküne bağlı iki ya da daha fazla organ tutulumu vardır. Bağışıklık sistemi normal kişilerde TB olgularının yaklaşık %20'sini miliyer TB oluşturur. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde TB daha sık görülür. Geç dönem HIV hastalarında tüm TB olgularının %50'den fazlasında ADTB geliştiği bildirilmiştir. Disseminasyon bebekler ve 5 yaşından küçük çocuklarda daha sık görülür (37).

Primer enfeksiyondan 2-6 ay sonra, bol miktarda basilin hematojen yolla yayılması ile miliyer tüberküloz gelişir. Klinik genellikle yavaş gidişlidir. Miliyer TB'de başlangıçta fizik muayene normaldir. Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve hafif ateş görülür. Birkaç hafta içinde çocukların yarısında yüksek ateş, hepatosplenomegali ve yaygın lenfadenopati gelişir. Hafif solunum belirtiler

vardır ve bu dönemde akciğer grafisi normal olabilir. İlerleyen haftalarda solunum sıkıntısı, öksürük gelişir. Hastanın fizik muayenesinde dinlemekle akciğerde raller veya ronküsler duyulur (18,19). İlerlemiş miliyer TB'de %20-40 hastada menenjit ve peritonit semptom ve bulguları saptanabilir. Miliyer TB'de çoklu organ tutulumu, septik şok ve akut respiratuvar distres sendromu (N) gelişebilir (36,37).

Miliyer TB'de hastalığa özgül olmayan klinik bulgular nedeniyle tanı koymak zordur. Amerika'da miliyer TB olgularının yaklaşık %20'sinin postmortem belirlendiği bildirilmiştir. Genellikle hasta sebebi bilinmeyen ateşle karşımıza çıkar. Erken dönemde balgam ya da gastrik aspirat kültürlerinin tanıda duyarlılığı düşüktür. Karaciğer ve kemik iliği biyopsisinin uygun bakteriyolojik ve histolojik incelemesi erken tanı koymak için önemlidir. Hastalık için en önemli ipucu bulaşıcı tüberkülozu olan bir yetişkinle temas öyküsüdür (37,39).

Miliyer TB'de hastalığa özgül olmayan laboratuvar bulguları olabilir. Normositik normokrom anemi, lökositoz ve sola kayma ya da lökopeni olabilir. Lökositozu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon bulgusu yoksa ve anemi varsa TB tanısı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Lökomoid reaksiyon gelişebilir ve lösemi ile karıştırılabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve diğer akut faz reaktanları yükselmiştir. Poliklonal gamaglobulinemi bulunur. Göz dibinde miliyer tüberküloz için özgül koroid tüberküller gelişir. Bu koroid tüberküller, miliyer tüberkülozlu hastaların %75'inde görülür (37,38).

Miliyer TB'de akciğer grafisinde miliyer görünüm "kar yağdı görünümü" olarak da bilinen, her iki akciğerde yaygın 2 mm'den küçük nodüller görülebilir. Tanıda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı akciğer tomografisi (YRBT) akciğer grafisinden daha duyarlı olsa da hastalığa özgül değildir. Akciğerde yaygın nodüler görüntü *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida albicans* gibi diğer enfeksiyon hastalıklarında ve sarkoidoz, amiloidoz, hipersensitivite pnömonisi, lenfoma, metastatik adenokarsinomlar gibi enfeksiyon dışı hastalıklarda da görülebilir (28,29). Tüberkülin deri testi miliyer TB'de lokalize ADTB ve akciğer TB'ye göre daha fazla negatif olarak saptanır. Doğru tedavi verilse bile miliyer

tüberkülozun iyileşmesi yavaştır. Erken tanı ve yeterli tedavi ile prognoz iyi gider (37,38).

Perinatal Tüberküloz

Perinatal TB oldukça nadir görülmektedir. Enfeksiyon, intrauterin dönemde umbilikal ven aracılığıyla transplasental olarak, amniyon sıvısının aspirasyonu ve doğum sırasında maternal genital lezyon temasıyla geçtiğinde konjenital TB olarak sınıflandırılır. Daha sık görülmekte olan diğer geçiş yoluysa postpartum dönemde enfeksiyöz damlacıkların inhalasyonudur. Primer odağın karaciğerde olması, annenin doğumdan sonra erken dönem TB tanısı alması, bebekle teması olan kişilerin taramasının negatif olması ve endometriyumda TB olduğunun gösterilmesi konjenital TB lehinedir. Annede belirgin tüberküloz kliniği olmaması, yenidoğanın kliniğinin konjenital enfeksiyonlara oldukça benzer olması gibi sebeplerle tanı koymak oldukça zordur. En sık belirtiler ateş, solunum sıkıntısı, emme güçlüğü, hepatosplenomegali, abdominal şişkinlik, deri lezyonları, huzursuzluk ya da uykuya eğilimdir. Yenidoğanda TB şüphesi olduğunda tedaviye hemen başlanmalı; tanısal girişimler mümkün olduğunca hızlı bitirilmelidir (39).

HIV Enfekte Çocuklarda Tüberküloz

HIV ile enfekte çocuklarda yetersiz hücrel bağışıklık sebebiyle TB başta olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığı vardır. HIV enfeksiyonu latent TB'nin reaktif olmasına neden olup hastalığın ilerleme hızını arttırarak; tüberkülozun HIV enfekte çocuklarda önemli bir mortalite sebebi olmasına neden olur. Bu hasta grubunda akciğer TB, atipik bulgularla gidebilir. Miliyer TB ve menenjit riski artmıştır. Çocuklarda kültür pozitifliği çok düşük olduğu için ve TB'ye benzerlik gösteren diğer fırsatçı akciğer enfeksiyonları nedeni ile tanı koymak güçtür. Bu durumda bulaştırıcı vakayı bulmak büyük önem taşır (39).

VIII. Çocuklarda Tüberküloz Tanısı

Çocuklarda tüberküloz tanısı gerek semptom ve bulguların daha az spesifik olması gerekse de tetkiklerin yapılmasında teknik olarak karşılaşılan zorluklar nedeniyle erişkine göre daha zordur. Erişkinlerdeki gibi çocuklarda

da TB hastalığının kesin tanısı mikrobiyolojik olarak basilin gösterilmesi ile konulmaktadır. Basilin gösterildiği durumlarda tanı “bakteriyolojik tanı”, gösterilemediği durumlarda ise TB hastası ile temas hikayesi, klinik ve radyolojik bulguları, TDT/İGST pozitifliği gibi veriler değerlendirilerek “klinik tanı” adını almaktadır. Özellikle temas öyküsü, çocuktaki enfeksiyon veya hastalık ile güçlü şekilde koreledir (1,20).

VIII.A.Tüberkülin Deri Testi

Tüberkülin deri testi (TDT), tüberküloz basil antijenlerine karşı gecikmiş tip hipersensitivitenin saptanması esasına dayanır. Günümüzde antijenleri saptamada pürifiye protein derivesi (PPD) kullanılmaktadır. Gecikmiş tipte hipersensitiviteden sorumlu, basille karşılaşma sonucu duyarlanmış olan T hücreleridir. Duyarlanmanın gerçekleşmesi için basille karşılaşmanın üzerinden 3-8 hafta geçmesi gerekir. Tüberkülin deri testi yapılan alana toplanan lenfositler, salgılanan sitokinler ve vazoaktif mediyatörler aracılığıyla endurasyon ve eritemin oluşumunu sağlar (41).

Tablo-7: Ülkemizde TDT Değerlendirme Kriterleri.

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

*TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri

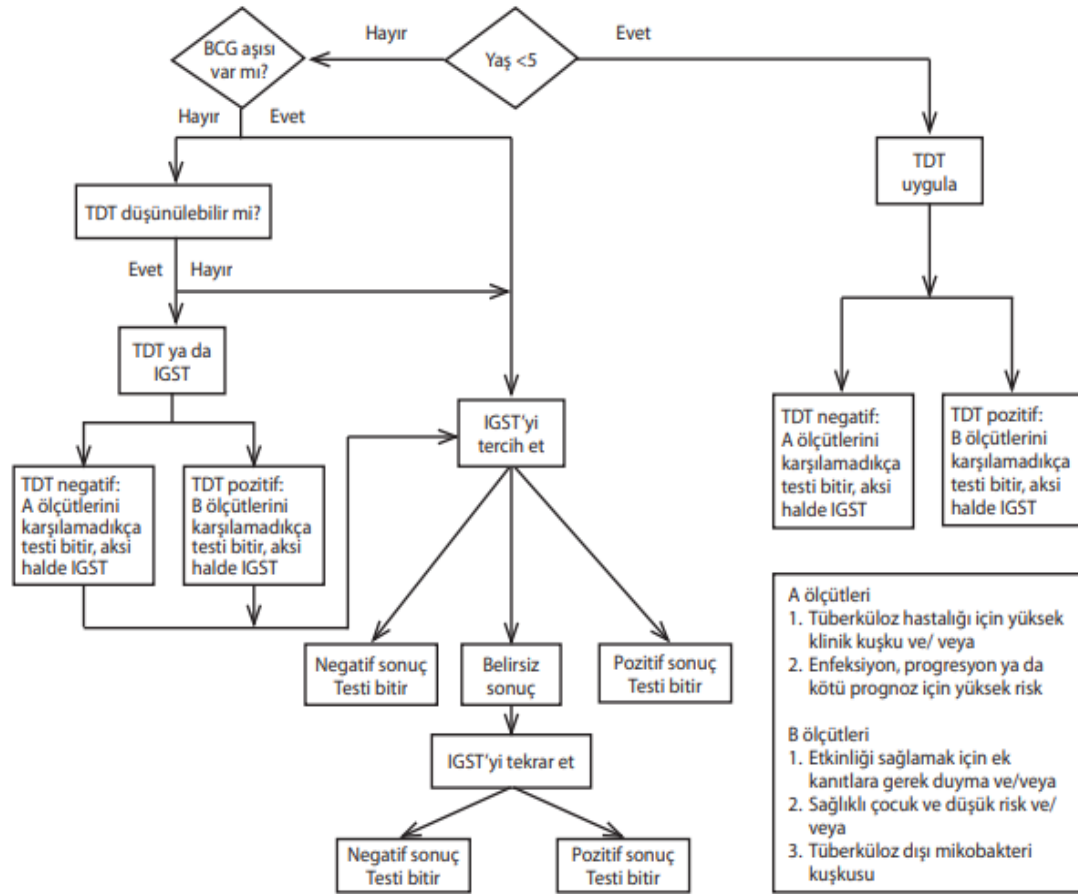
Tüberkülin solusyonu buzdolabında, dondurulmadan ve ışık görmeden saklanmalı, enjektöre çekildiğinde bekletilmemelidir. Ülkemizde en sık olarak Mantoux yöntemiyle uygulanır. Bu yöntemde ön kolun 2/3 iç yüzüne 27-gauge iğne ile 5TÜ solüsyondan 0,1 ml intradermal olarak yapılmalıdır. Enjeksiyon sırasında iğne ucunda deride bir kabarcık oluşmalıdır. Uygulama sonrası ideal değerlendirme zamanı 48-72 saat sonradır. Gerekli durumlarda 6 güne dek değerlendirme yapılabilir. Ölçüm yapılırken kızarıklığın değil endürasyonun (sertliğin) ölçülmesi gereklidir. Endürasyon olmadan eritem varlığı negatif olarak kabul edilir, 0-4 mm'lik bir endürasyon negatif reaksiyonu gösterir (Tablo-7). Aktif tüberküloz kuşkusu varsa test 5 TÜ olarak kolun başka bir yerinde tekrarlanmalıdır (20,40, 41).

TB prevalansının yüksek olduğu ve BCG'nin zorunlu aşılar içinde bulunduğu ülkemizde başka risk faktörü taşımayan aşısız çocuklarda 10 mm'nin, BCG aşısı bulunan çocuklarda ise 15 mm'nin üzerindeki TDT değerleri pozitif olarak kabul edilmektedir (20). Birçok risk faktörüne göre testin pozitif kabul edilme sınırları değişir. Bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda; malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya retiküloendotelial sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma), HIV pozitif çocuklar, iki haftadan uzun süre 15 mg/gün prednizolon veya eş değeri dozda steroid ya da diğer immünosüpressif ilaç kullanımı olanlarda TDT 5 mm'nin üzerinde de pozitif kabul edilir (20,41).

Tüberkülin deri testinin negatif olması hastanın TB olmadığını göstermez, ancak pozitif olması tanıyı destekleyen bir bulgudur (Şekil-8). Testi yalancı pozitif ve negatif yapan nedenler göz önüne alındığında, duyarlılık ve özgüllüğünün %90 civarında olduğu saptanmıştır. TB menenjit ve miliyer TB ağır formlarda, hastalık esnasında sonuç yalancı negatif olup; tedaviden sonra pozitifleşebilir. Bağışıklığı baskılayan ilaç kullanımı, beslenme ve genel durumun kötü olması, son bir ayda önemli viral enfeksiyon geçirilmiş olması, canlı aşı da yalancı negatiflik görülebilir. BCG aşısı ve atipik mikobakteri enfeksiyonları yalancı pozitiflik yapabilir. Tüberkülin deri testi, kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösterdiğinden tedavi sonrası negatifleşmesi beklenmez (41).

Testlerde, *M. tuberculosis*'e özgül RD1 "region of difference" (farklılık bölgesi) bölgesindeki genler tarafından kodlanan ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) ve CFP10 (culture filtrate protein 10) antijenleri kullanılır. Bu antijenler, *M. bovis* BCG'de bulunmadığı için özgüllükleri TDT'den yüksektir. Günümüzde Quantiferon-TB ve T-SPOT-TB olarak bilinen iki kan testi kullanılmaktadır. Quantiferon-TB testinde tam kandaki IFN- γ ölçümü yapılırken T-SPOT-TB testinde IFN- γ üreten lenfositlerin sayısı belirlenir (20,44).

BCG aşısı yapılan bireylere tüberkülin deri testi yerine IGST tercih edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde TB tanısında 5 yaş ve üzeridekilerde ilk olarak IGST yapılması, alternatif olarak tüberkülin deri testi önerilmektedir; 5 yaş altındaki çocuklarda ise bu uygulamanın tersi önerilmektedir (1). TB enfeksiyonu için en az bir risk faktörüne sahip çocuklar için bu önerilerin olduğu algoritma kullanılabilir (Şekil-9)(1,44).



Şekil-9: Çocuklarda TDT ve IGST Kullanımı İçin Öneriler.

Her iki testin de TDT'e önemli üstünlükleri vardır; diğer mikobakterilerin çoğu ve BCG aşısıyla çapraz reaksiyon olasılığı bulunmaz ve tekrarlayan testlerle artmış cevap gözlenmez. Bu testler latent tüberküloz enfeksiyonu ile tüberküloz hastalığını birbirinden ayıramaz. Pozitif IGST test sonucu, tüberküloz hastalığı olduğunu kesin göstermeyeceği gibi, negatif test sonucu da aktif hastalığı dışlatmaz (44).

İnterferon gama salınım testleri ve TDT hastaya göre yaş, aşılama ve TB riski değerlendirilerek uygun durumlarda kullanılmalıdır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde IGST'nin maliyeti nedeni ile tüberküloz tanı çalışmalarında TDT'nin yerini alması mümkün görülmemektedir.

VIII.C. Mikrobiyolojik Tanı Testleri

Çocuklarda hastalık daha az sayıda basil ile oluştuğundan mikrobiyolojik yöntemlerin tanıya katkısı sınırlıdır. Mikrobiyolojik tanıda temel yöntemler, direk mikroskopi ve bakteriyolojik doğrulamadır. Çocuklarda mikrobiyolojik yöntemler için çalışılacak örnekler elde edildikten sonra aside dirençli boyama, TB kültürleri ve nükleik asit çalışmaları yapılabilir (20).

Çocuklar ancak 8-10 yaşından sonra balgam örneği verebilirler. Balgam örneği veremeyen çocuklarda mide açlık suyu (MAS) örnekleri gece boyunca yutulan balgamın alınması amacıyla sabahın çok erken saatinde, peristaltizm başlamadan toplanır. Akciğer TB'li çocuklarda üç gün üst üste alınan MAS örneklerinde, direk mikroskopide basil gösterme olasılığı %5-10, kültürde basil üretme olasılığı %30-40'dır. Balgam indüksiyonu ile elde edilen balgam örnekleri veya bronkoalveoler lavaj sıvısı örnekleri mikrobiyolojik inceleme için kullanılabilir. Bronkoalveolar lavaj örneklerinin, MAS örneklerine göre kültür pozitifliği açısından üstünlüğü gösterilememiştir. Çocuklarda sadece BAL alma amaçlı ya da rutin olarak bronkoskopi yapılması önerilmez. Tedaviye dirençli klinik ve radyolojik bulgular ile ek tedavi vermeyi gerektirecek hava yolu tutulumunu gösteren lokalize havalanma artışı-atelektazi gibi durumlarda bronkoskopi yapılabilir (20,44).

Aside Dirençli Boyama ve Kültür: Tüberküloz hastalarının çoğunda balgam, MAS veya diğer vücut sıvılarından hazırlanmış boyanmış yaymalarda

aside dirençli basillerin gösterilmesi tüberkülozunun olası kanıtıdır. Örnekler Erlich Ziehl Neelsen (EZN) boyası ile boyanarak, aside dirençli basil (ARB) aranır. Primer hastalığı olan çocuklar çok düşük sayıda mikroorganizmayla enfekte olduklarından direkt yayma nadiren pozitifdir. *M. tuberculosis* kültürde 18-24 saatte bir çoğalır. Yumurta bazlı katı besiyeri olan Löwenstein-Jensen besiyerinde üreme 4-6 hafta alırken, agar bazlı Middle Brook besiyerinde ve sıvı besiyeri olan BACTEC yönteminde 1-3 haftada üreme olmaktadır (1,44).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) : Örneklerden mikobakteriyi direkt olarak belirleyen bir DNA amplifikasyon testidir, PCR teknolojisi ile birkaç saat içinde balgamda *M.tuberculosis* identifiye edilebilmektedir. Bu teknikte pozitif sonuç için örnek en az 10 mikobakteriyi içermelidir. *M. tuberculosis* genomunun değişik bölgelerini içeren değişik kitler kullanılmasına rağmen sensitivitesi %25-83, spesifitesi %80-100 arasında değişmektedir. Klinik veya epidemiyolojik olarak kolay tanı konamayan, belirgin akciğer hastalığı olan çocuklarda, immun yetmezliği olan hastalarda ve akciğer dışı tüberkülozda faydalı olabileceği düşünülmektedir (24).

VIII.D. Histopatoloji

Tüberküloz tanısında değişik dokulardan örnek alınabilir. Herhangi bir dokudan alınan biyopsi materyalinde granülomatöz inflamasyon görülmesi, özellikle kazeifikasyon nekrozu içermesi tüberküloz ile uyumlu histopatolojik bulgudur. Granülomatöz inflamasyona birçok hastalık neden olabildiği için bu bulgu saptanınca ayırıcı tanı gerekir. Doku preparatlarında Erlich Ziehl Neelsen (EZN) boyası ile basil gösterilebilir. Basil gösterilemeyen durumlarda tüberküloz ekarte edilemez. Doku örneklerinin mikrobiyolojik çalışma için de gönderilmesi önerilir (20).

VIII.E. Enzim Saptanmasına Yönelik Testler

Adenozin deaminaz (ADA); pürin metabolizmasında görevli bir enzimdir. Tüberkülozlu hastaların plevral sıvılarında, beyin omurilik sıvısında, plazmasında ve serumunda ADA aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Plevral sıvıda ADA düzeyinin 40 U/L'nin üzerinde olması anlamlıdır. PCR pozitifliği ile

beraber ADA düzeyinin yüksek olması sensitiviteyi %90'ın üzerine çıkarmaktadır. Periton sıvısında ADA düzeyi, özellikle siroz olmayan hastalarda oldukça duyarlı (%100) ve özgül (%97) bulunmuştur (1).

Lizozim; plevral ve perikardiyal efüzyonlarda, yüksek özgüllük ve duyarlılık gösterse de çocuklarda daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır (1).

VIII.F. Seroloji

Çocuklarda rutin TB taramasında antijen ve antikor taramasını kapsayan serolojik testlerin yeri yoktur (1).

VIII.G. Radyolojik Bulgular

Çocuklarda TB semptomlarının nonspesifik olması, mikrobiyolojik örnek elde etmek ve kültürde üretmek zor olması gibi nedenlerle görüntüleme yöntemleri, özellikle akciğer radyografiler tanıda önemli bir yere sahiptir.

Tüberküloz şüphesi olan tüm çocuklarda iki yönlü akciğer grafisi çekilmelidir. En sık radyolojik bulgu tek taraflı lenfadenopati ve aynı tarafta konsolidasyondur. Primer odağın yerleşimine göre hiler, paratrakeal veya subkarinal lenf bezlerinde büyüyebilir. Lenf nodlarının bronşu tam veya kısmi tıkanması sonucu lobar, segmental atelektazi ve havalanma artışı görülebilir. Bazı olgularda plevral ve perikardiyal efüzyon saptanabilir. Plevral efüzyon, primer pulmoner tüberkülozun tek radyolojik bulgusu olabilir ve genellikle tek taraflıdır. Miliyer tüberkülozda akciğerlerin tüm alanına eşit şekilde yayılmış mikronodüller (kar yağdı görünümü) tipiktir. Ergenlerde erişkin tipi akciğer TB bulguları olan kavitasyon ve üst zonlarda infiltrasyon görülebilir. Primer odağın ilerlemesi sonucunda bronkopnömonik görünüm, lobar pnömoni, apse, çoklu bölgesel akciğer nodülleri, tomurcuklanmış ağaç görüntüsü, miliyer TB olanlarda miliyer görünüm saptanabilir. Bazı olgularda bronş duvarının hasarı ile kazeöz materyal bronş içerisine akarak bronşu tıkayabilir (20,45).

Akciğer bilgisayarlı tomografileri (BT); klinik olarak TB şüpheli edilen, ancak radyografide patoloji olmayan hastalarda parankimal patolojinin ve lenfadenopatilerin saptanmasında önemli katkılar sağlar. BT ve özellikle yüksek çözünürlüklü BT, konsolidasyon alanında veya parankimal

distorsiyona neden olmuş fibrokalsifik alanlardaki parankimal kavitasyonların saptanmasında, parankimal kavitasyonun kistik bronşiektaziden ayrımında ve miliyer hastalığın gösterilmesinde oldukça değerlidir. Kavitasyonun radyografi ve BT görünümü ile hastalık aktivitesi arasında spesifik korelasyon saptanmasa da, kaviter lezyon saptandığında BT lezyonun stabilitesinin değerlendirilmesinde de katkı sağlar (45,46).

BT ve özellikle yüksek çözünürlüklü BT, aktif TB'yi gösteren endobronşiyal yayılıma ait radyolojik bulguların saptanmasında, direk radyografilere göre üstündür. Endobronşiyal yayılımın en erken bulgusu, sentrilobüler opasiteler veya tomurcuklu ağaç görünümüdür. BT'nin, lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde de radyografilere göre üstünlüğü bulunmaktadır. BT'de intravenöz kontrast madde verilmesi, normal yapılardan patolojik lenfadenopatilerin ayırt edilmesini kolaylaştırmaktadır. TB'ye bağlı lenfadenopatiler, BT'de çevresel ince, bazen kesintili halka tarzında kontrastlanma gösteren, merkezi düşük atenüasyonda olmak üzere karakteristik paternde izlenebilir. Bu patern mikobakteriyum enfeksiyonunu destekleyen önemli bir bulgudur, ancak TB'ye spesifik olmayıp kriptokok ve histoplazmosis gibi fungal enfeksiyonlarda, daha az sıklıkla lenfoma, Kaposi sarkomu, metastatik neoplazmlarda da görülebilir (45,46,47).

BT, grafilerde saptanamayan plevral hastalığı, loküle plevral sıvıyı veya bronkoplevral fistülü göstermede de fayda sağlar. BT'nin en önemli sınırlaması, çocukların maruz kaldığı radyasyon dozudur. Bebek ve çocukların uzun yaşam beklentisi ve hızlı hücresel çoğalma aktivitesine sahip olmaları nedeni ile BT çekim protokolleri çocuklara uygun olarak düzenlenmelidir (46).

Tedavi ile hastaların üçte ikisi radyolojik sekel kalmadan iyileşirken, üçte birinde radyolojik olarak fibrozis, kalsifikasyon, bronşiektaziler gibi sekeller kalmaktadır. Tedavi sonrasında çocukların %20-50'sinde kalsifikasyonlar görülebilir. Tedaviyle radyolojik düzelme olguların %40'ında 6 ayda, %30'unda 1 yılda olur ve geri kalanında daha uzun sürer. Bazı olgularda klinik düzelme olmasına karşın, tam radyolojik düzelme olmaması tedavi süresinin uzatılması için bir neden değildir (20).

Tüberkülozun herhangi bir formuna eşlik eden nörolojik semptom ve bulgular varsa kraniyal BT ve MRG ile değerlendirilmelidir. Baziller kalınlaşma, hidrosefali ve fokal iskemi en sık bulgulardır (39).

IX. Tedavi

Çocukluk çağı tüberkülozunda tedavi yaklaşımlarını belirlerken erişkin TB ile olan farklılıkları mutlaka değerlendirmek gerekmektedir. Özellikle küçük çocuklarda tüberküloz çok hızlı dissemine olabileceği ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabileceğinden TB tanısı konulduktan sonra hızla tedaviye başlamak gerekir. Çocuklarda basil sayısının az olması nedeni ile sekonder direnç geliştirme riski düşüktür. Çocuklar ilaçları daha iyi tolere ederler ve ilaç yan etkisi çok daha az görülür. Çocuklarda özel ilaç formülasyonlarının olmaması, ilaçların tatlarının kötü olması, gastrointestinal sistem yan etkilerinin fazla olması ve tedaviye uyum tedavide güçlük yaratan unsurlardır. Tedaviye uyumu arttırmak için hasta odaklı yaklaşımlar içeren doğrudan gözetim altında tedavi (DGT) önerilmektedir (20,48).

Tüberküloz tedavisinde amaç; hastanın iyileşmesini sağlamak, TB veya geç komplikasyonlarına bağlı ölümleri azaltmak, relaps oluşumunu engellemek, tedavi sırasında direnç gelişiminin önüne geçmek, hastalığın başkalarına yayılımını engellemek ve tüm bunları en az toksik etkiyle gerçekleştirmektir (49).

IX.A.Tüberküloz İlaçları ve Yan Etkileri

Tüberküloz ilaçları farklı aktivite ve etki bölgelerine sahiptirler. Bakterisidal etki, ilacın *M.tuberculosis* basilini in vitro olarak öldürmesidir. Sterilize edici etki ise, ilacın basili insan vücudunda ve TB lezyonu içinde öldürmesi, aynı zamanda çok yavaş üreyen ve metabolizmasını yavaşlatmış basilleri de etkileyebilmesidir. İlaçların diğer bir etkisi ise direnç gelişiminin önlenmektir. Tüberküloz için kullanılan ilaçlar birinci seçenek ve ikinci seçenek ilaçlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Çocuklarda çoğunlukla birinci seçenek ilaçlar kullanılırken, bu ilaçlara direnç olursa ikinci seçenek ilaçlar da kullanılabilir (30).

Birinci Seçenek Tüberküloz İlaçları

İzoniiazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisin birinci seçenek TB ilaçlarıdır. İzoniiazid, rifampisin ve etambutol en fazla bakterisidal etkiye sahip ilaçlar olup, izoniiazid, rifampisin ve pirazinamid ise en güçlü sterilize edici etkiye sahip ilaçlardır. İzoniiazid ve rifampisin diğer ilaçlara direnç gelişimini en iyi engelleyen ajanlardır, pirazinamidin ise böyle bir etkisi bulunmamaktadır. İzoniiazid, rifampisin ve pirazinamid çocuklarda TB tedavisinin yapıtaşlarını oluşturmaktadır, bilinen bir ilaç direnci olmadığına her olguda kullanılırlar (50,51).

İzoniiazid (INH): Çocuklarda TB tedavisinin temel ilacıdır. Basilin hücre duvarı yapısında bulunan mikolik asit sentezini inhibe eden bakterisidal etkili bir ilaçtır. Tüm vücut dokularına ve sıvılarına kolaylıkla geçer, oral yararlanımı iyidir. Çocuklarda günlük 10-15 mg/kg tek doz (maksimum 300 mg) ya da alternatif olarak haftada 2 gün 20-30 mg/kg (maksimum 900 mg) şeklinde kullanılır (20,50).

En önemli yan etkisi olan hepatotoksisite iki şekilde gelişebilir; hafif INH hepatotoksisitesi ve hepatiti. Hastaların INH tedavisine başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaysa; karaciğer transaminaz düzeyleri normal değerlerin 5 kat üzeri ya da klinik bulgusu olan hastalarda 3 kat ve üzerine çıkarsa INH tedavisinin kesilmesi gerekmektedir. Bir diğer önemli yan etki piridoksin kullanımını engellemesi nedeniyle görülen periferik nöropatidir. Özellikle malnütrisyonu olan hastalar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, epilepsisi olanlar, gebe veya emziren ergenlere ek piridoksin (günde 10 mg) verilmesi gerekir. Nadiren hipersensivite ve SSS toksisitesine neden olabilir. Karbamazepin, asetaminofen, valproat, disulfiram, serotonerjik antidepresanlar, warfarin ve teofilin gibi bazı ilaçların metabolizması ile etkileşerek plazma düzeylerini yükseltebilir (20,50,53).

Rifampisin (RIF): Mikobakterinin DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimine bağlanıp, RNA sentezini önlemek yoluyla etki gösterir. Bakterisidal etkisinin yanı sıra semidormant bakteriler üzerindeki etkisi nedeniyle sterilize edici etkisi en güçlü anti-TB ilaçtır. Hızla emilir, BOS dahil vücut sıvılarına iyi geçer,

karaciğerde metabolize olur. Çocuklarda günlük 10-15 mg/kg tek doz (maksimum 600 mg) ya da alternatif olarak haftada 2 gün 10-20 mg/kg (maksimum 600 mg) şeklinde kullanılır (20,51).

Rifampisin genellikle iyi tolere edilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler ve kaşıntılı veya kaşıntısız döküntülere neden olabilir. Serum transaminaz ve bilirubin düzeylerinde orta derecede artış yapabilir. Doza bağlı hepatit yapabilir ve bu durum ölümcül seyredebilir. Bu nedenle günlük maksimum doz olan 600 mg geçmemek önemlidir. Rifampisinin haftalar boyunca aralıklı kullanımı trombositopeni ve ateş, baş ağrısı, kırgınlıkla giden grip benzeri bir tabloya yol açabilir (48,53).

Pirazinamid (PZA): Nikotinamidin sentetik bir analogudur. Özellikle asit ortamlarda etkilidir. Etki şekli tam bilinmemekle bakteriyostatik etkili olduğu kabul edilir. Hızlı direnç gelişebileceğinden tek başına kullanılmamalıdır. Pirazinamidin günde bir kez 30-40 mg/kg/gün dozu yeterli serum düzeyi sağlar (48,51).

Çocuklar tarafından iyi tolere edilir. Pirazinamid alan çocuklarda serum ürik asit düzeylerinin yükselmesine karşın hiperüriseminin klinik bulguları çok nadir görülür. Hepatotoksisite yüksek dozlarda oluşur, ancak çocuklarda çok nadirdir. Gastrointestinal intolerans, hipersensivite ve artralji de yan etki olarak görülebilir (20,48).

Etambutol (EMB): Etki mekanizması çok iyi bilinmemekte; basilin hücre duvarında bulunan arabinozil transferaz enzimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Bakterisidal etkili bir ilaç olup, en önemli rolü ilaca dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışını engellemektir (51).

Doza bağlı optik nörit, bir ya da iki gözde görme keskinliği ve renkli görmede bozulmaya yol açabilir. Bu nedenle önceki yıllarda 6 yaş altında kullanımıyla ilgili çekinceler olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda 15-20 mg/kg dozda kullanıldığında bu etkisinin çok düşük olduğu anlaşılmıştır. Diğer yan etkiler arasında hipersensivite reaksiyonları, periferik nöropati, artralji yer alır (20,54).

Streptomisin (SM): Böbrekle atılan ve bakterisidal etkili bir ilaçtır. Streptomisin, eskiden çok kullanılmakla birlikte, intramüsküler kullanım

zorunluluğu olması, ototoksisite ve nefrotoksisite yapabilmesi nedeni ile günümüzde daha az kullanılmaktadır (53,54).

Streptomisin çocukluk çağı ÇİD-TB tedavisinde önemlidir. Streptomisin inflame meninksleri oldukça iyi geçer, ancak inflame olmayan meninksleri geçemez. Günümüzdeki en önemli kullanım yeri izoniyazid direnci şüphesi olması veya çocukta menenjit ya da yaygın hastalık gibi hayatı tehdit eden tüberküloz olması durumlarıdır. En önemli yan etkisi ototoksisite bebeklerde %30'a kadar varan oranda ağır işitme kaybına neden olabildiği için streptomisin kullanımı hamile kadınlarda kontrendikedir (53,54).Tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci seçenek ilaç dozları Tablo 8 'de özetlenmiştir (57).

Tablo-8: Birinci Seçenek Tüberküloz ilaçları ve dozları.

İlaç	Günlük doz (mg/kg)	Aralıklı doz (mg/kg)	Günlük maksimum doz	Aralıklı maksimum doz
İzoniyazid	10-15	20-40	300 mg	900 mg
Rifampisin	10-15	10-20	600 mg	600 mg
Pirazinamid	20-40	50-70	2 gr	4 gr
Etambutol	15-25	40-50	1.5 gr	4 gr
Streptomisin	15-20	20-40	1 gr	-

İkinci Seçenek Tüberküloz İlaçları

Çocuklarda nadir kullanılan ilaçlar olup birinci seçenek TB ilaçlarının özellikle ilaç direnci gibi durumlarda kullanılamadığı zaman hastalara kullanılmaktadır. İkinci seçenek ilaçlar ve dozları Tablo-9'da verilmiştir (57).

Tablo-9: İkinci Seçenek Tüberküloz İlaçları ve Dozları.

İlaç	Günlük doz (mg/kg)	Günlük maksimum doz
Amikasin	15-20	1 gr
Kapreomisin	15-20	1 gr
Kanamisin	15-20	1 gr
Siprofloksasin	10-20	1.5 gr
Ofloksasin	15-20	800 mg
Levofloksasin	7.5-10	750 mg
Moksifloksasin	7.5-10	400 mg
Sikloserin	10-20	1 gr
Etiyonamid	15-25	1 gr
Paraaminosalisilikasit(PAS)	150	12 gr

Tüberküloz İlaçlarının Yan Etkileri

1. Hepatotoksisite

Birinci basamak ilaçlarla tedavi sırasında en sık görülen ciddi yan etkidir. En sık neden olan ilaçlar izoniyazid, rifampisin ve pirazinamid'dir. Hastada aşırı karın ağrısı, kusma, sarılık, ilacı tolere edememe gibi hepatotoksisite belirtileri geliştiğinde ise mutlaka karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) bakılmalıdır. Semptomu olmayan hastalarda transaminazların (AST ve ALT) normalin üst sınır değerinin 5 katını aşması, hepatit belirtileri olan çocuklarda normalin üst sınırının 3 katını aşması ve bilirubin değerinin 1,5 mg/dl üzerine çıkması durumunda ilaçların tamamı hemen kesilmelidir (54,57).

TB tedavisi alan bir çocukta hepatotoksisite, TB ilaçlarına bağlı olabileceği gibi başta enfeksiyonlar olmak üzere diğer bir nedene de bağlı olarak ortaya çıkabilir. Transaminazların çok yüksek olduğu durumlarda viral hepatitler araştırılmalıdır (57).

İlaca bağlı hepatotoksisitede KCFT normal değerlere ya da normalin iki katının altına düşünce tüm ilaçlar aynı dozlarda tekrar başlanır. İki hafta içinde transaminazlar ya da bilirubin düşmezse ve tedaviye başlanamazsa ya da hastada ikinci kez hepatotoksisite ortaya çıkarsa hasta bir Çocuk Göğüs

Hastalıkları ya da Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı olan bir merkeze yönlendirilmelidir. Bu durumda hastanın tedavisi hastanede yatırılarak yapılmalı ve hastanın beslenmesi, hidrasyonu ve genel durumu yakından izlenmelidir (56,57).

Yeniden tedavi başlanması açısından farklı yöntemler ileri sürülmüştür. En az hepatotoksik ilaçtan başlayarak ve ilaçların artan dozlarda verilmesi de hepatotoksisite gelişmesinin önüne geçilmesine yönelik uygulamalar vardır.

Bunlardan ilki; karaciğer fonksiyonları normale dönünce hastalara önce EMB başlanır, 2 gün ara ile KCFT yapılır ve yükselme olmazsa INH, 2 günde bir artan dozlarla (2. gün planlanan dozun 1/3'ü, 4. gün 2/3'ü, 6. gün tamamı) verilir. KCFT normal seyrederse, RIF 2 günlük aralarla benzer şekilde artırılarak eklenir. En son PZA 2 günlük aralarla artırılarak eklenir.

İkinci bir uygulama ise; bu hastalarda karaciğer fonksiyonları normale dönünce EMB, SM başlanır, INH ve RIF önceki uygulamada olduğu gibi KCFT kontrolleri yapılarak sırayla eklenir. Bu tedavi PZA içermediğinden tedavi süresi 9 aya uzatılmalıdır.

Diğer bir yöntemde; hepatotoksik olmayan bir tedavi (etambutol, streptomisin, ofloksasin, sikloserin) başlanıp transaminazlar ve bilirubin normale dönünce INH ve RIF tek tek ve sırayla tam doz eklenebilir. Karaciğer toksisitesinin geri dönüşümsüz olması durumunda 18-24 ay boyunca bu rejim (etambutol, streptomisin, ofloksasin, sikloserin) devam ettirilir. INH ve/veya RIF eklenince hepatotoksisite gelişmezse hepatotoksik olmayan ilaçlardan sırayla sikloserin ve kinolon tedaviden çıkarılabilir (56,57,58).

2. Ürik asit yükselmesi

Kandaki ürik asit konsantrasyonu arttıkça, ürik asit kristal oluşumu artar. İnsan kanındaki ürik asitin normal referans aralığı, kadınlarda 1.5 ila 6.0 mg/dL ve erkeklerde 2.5 ila 7.0 mg/dl'dir. Ürik asitin sudaki çözünürlüğü düşüktür ve insanlarda kandaki ortalama ürik asit konsantrasyonu çözünürlük limitine (6,8 mg / dL) yakındır (59).

Pirazinamide bağlı olarak gelişir. Ciddi semptomu olan hastalarda antiinflamatuvar verilebilir. Asemptomatik hiperürisemide allopürinol verilmesi gerekmez. Nadiren allopürinol tedavisi gereken gut tablosu görülür (20).

3. Hipersensitivite (aşırı duyarlılık) reaksiyonları

En sık streptomisin, PAS ve tiasetazon kullanımında, bunun yanında rifampisin ve pirazinamid ile de görülebilir. Klinik olarak en sık deri döküntüsü ve ateş görülür. Döküntü daha çok gövdeyi, daha az ekstremiteleri tutan, genellikle eritematöz ve kaşıntılıdır, maküler ya da papüler karakterde olabilir. Yaygın reaksiyonlarda, periorbital şişlik, konjunktivit, titreme, halsizlik, kusma, eklemlerde ağrı, baş ağrısı, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali ve nadirde olsa sarılık görülebilir. Müköz zarları da tutan ciddi ve hatta ölüme yol açan toksik epidermal nekrolizis (Stevens-Johnson Sendromu) görülebilir, nadiren de anafilaktik şok gelişebilir (53,57).

Hipersensitivite reaksiyonu geliştiğinde bütün ilaçlar kesilmeli ve hasta yatırılmalıdır. Hastanede sorumlu ilaç deri testleri ile ya da ilaç denemeleri ile belirlenir. Tek tek ilaçlar kullanılarak sorumlu ilaç bulunmaya çalışılır. Sorumlu ilaç belirlenince hastaya alerjik olmayan yeni bir tedavi başlanır. Ciddi reaksiyonların kontrolü için antihistaminikler ve steroid kullanımı gerekebilir (53,57).

4. Görme bozukluğu, optik nörit

Genelde etambutole (EMB) bağlı olarak oluşur. Görme bozukluğu olan hastada tüm ilaçlar kesilmeli ve hemen görme muayenesi yapılmalıdır. Eğer sorumlu EMB ise tedaviden çıkartılmalıdır. Optik nörit yapması nedeni ile görme keskinliğini tam ifade edemeyen 6 yaşından küçük çocuklarda EMB'in kullanılması ile ilgili çekinceler olsa da 15-20 mg/kg dozlarında kullanılması ile optik nörit yapıcı etkisinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. Aileler ilaç yan etkileri konusunda, özellikle görme ile ilgili yan etkisi konusunda bilgilendirildikten sonra kullanılabilir. EMB kullanacak çocuklara tedavinin başlangıcında göz muayenesi yapılmalıdır. Çocuklar EMB kullandıkları sürece optik nörit açısından sorgulanmalı ve aylık göz muayenesine gönderilmelidir (20,55).

5. Baş dönmesi (vertigo, nistagmus) ve işitme kaybı:

Streptomisin ve aminoglikozitlere bağlı vestibüler hasar ile oluşabilir. Hemen ilacı kesip bir kulak burun boğaz hastalıkları uzmanına danışılmalıdır (57).

6. Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositopenik purpura

Rifampisine bağlı olarak ortaya çıkan çok ciddi bir durumdur. Bu reaksiyonların ortaya çıkması durumunda rifampisin kesilir ve hastaya bir daha verilmez (53).

7. Gastrointestinal yan etkiler

Özellikle tedavi başlangıcında bulantı kusma, iştahsızlık, karın ağrısı gibi yakınmalar sıktır. Hepatotoksisite dışı nedenlerle oluşan karın ağrısı, bulantı ya da iştahsızlık, rifampisin ya da diğer ilaçlara bağlı olabilir. İlaçları tok karına vermek ve tek dozda değil bölünmüş dozlarda vermek faydalı olabilir. Hepatotoksisite ile ilişkili olmayan GİS yakınmaları antiasitlerle ve proton pompa inhibitörleri ile kontrol edilebilir (53)

8. Vücut sıvılarının kırmızı/turuncu renge boyanması

Rifampisin özellikle gözyaşı, tükürük, ter ve idrarı boyayabilir. Tehlikesiz bir durumdur fakat aileyi ciddi endişelendirdiğinden, rifampisin başlamadan önce aileye bu yan etki anlatılmalıdır (57).

9. Grip benzeri tablo

Ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, kas ve kemik ağrısı şeklinde görülebilir. Rifampisin alımından 1-2 saat sonra başlayıp, 8 saate kadar sürebilir. Çocuklarda oldukça nadirdir (57).

10. Deri reaksiyonları

TB ilaçlarının hepsi deri reaksiyonlarına neden olabilirler. Hasta peteşiyal döküntü için incelenmeli, peteşi varlığında rifampisine bağlı trombositopeniyi araştırmak üzere tam kan sayımı yapılmalıdır. İzoniiazid ve rifampisine bağlı eksfoliyatif dermatit gelişebilir, bunun dışında kalan deri reaksiyonlarında genellikle antihistaminik kullanmak yeterlidir (53,57).

11. Periferik nöropati

İzoniyaide bağı, ayaklarda yanma hissi, çorap ve eldiven tarzı uyuşukluk şeklinde nörolojik reaksiyonlar görülebilir ve günde 10-50 mg pridoksin (B6 vitamini) tedaviye eklenmesi ile önlenabilir. Beslenme yetersizliği, anne sütü ile beslenen bebekler, gebeler ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda izoniyaide ile birlikte rutin olarak B6 vitamininin kullanılması önerilir (20,57).

12. Artralji

Genelde pirazinamide bağı olarak gelişir, hafif seyreder ve kendi kendine geçer. Semptomatik (non-steroid antienflamatuvar) tedaviye iyi yanıt verir (57).

TB tedavisindeki ilaçların yan etkileri Tablo-10'da özetlenmiştir (57).

Tablo-10: Tüberküloz ilaçlarının Yan Etkileri.

İlaç	Yan Etki
İzoniyaide	Hepatotoksisite, periferik nöropati, aşırı duyarlılık, hematolojik bozukluklar (Anemi, eozinofili, trombositopeni, agranülositoz), methemoglobinemi, kulaklarda çınlama, idrar retansiyonu, İlaç etkileşimleri (Fenitoin, barbitürat ve karbamezepinin etkisinde artış, ketokanazolün aktivitesinde azalma)
Rifampisin	Hepatotoksisite, kusma, idrar ve diğer salgılarda turuncu rengine boyanma, grip benzeri reaksiyon, hematolojik bozukluklar (lökopeni, anemi, trombositopeni), İlaç etkileşimleri (Oral antikoagülanlar, oral kontraseptifler, oral antidiyabetikler, digoksin gibi karaciğerde metabolize olan ilaçların etkisini ve serum düzeylerini düşürür)
Pirazinamid	Hepatotoksisite, hiperürisemi, artralji, gastrointestinal sistem irritasyonu, dermatit, ilaç ateşi
Etambutol	Optik nörit, renk ayırımında azalma, aşırı duyarlılık, gastrointestinal sistem bozuklukları
Streptomisin	İşitme ve denge bozuklukları (8. sinir bozuklukları, ototoksisite), nefrotoksisite, döküntü, agranülositoz, anemi, trombositopeni, dermatit
Etiyonaide	Hepatotoksisite, aşırı duyarlılık reaksiyonları, gastrointestinal sistem bozuklukları
Kinolonlar	Gastrointestinal sistem bozuklukları, döküntü, baş ağrısı, büyüyen kıkırdak üzerine baskılayıcı etki
Aminoglikozidler	Ototoksisite ve nefrotoksisite
Sikloserin	Konvülsiyon, kişilik değişiklikleri, psikoz, döküntü
Paraaminosalisilik asit	Hepatotoksisite, aşırı duyarlılık, gastrointestinal sistem bozuklukları

IX.B. Çocuklarda TB Koruyucu İlaç Tedavisi

Koruyucu tedavi, temaslılara ya da latent TB enfeksiyonu olan çocuklara verilir. Koruyucu tedavinin etkinliğinin %60-90 ve etkisinin 19 yıl kadar sürdüğü gösterilmiştir (20).

Erişkin TB hastası ile temaslı çocuklarda ülkemiz koşulları, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak TDT yapılır. TDT istenmesinin ana amacı hastalık tanısında destekleyici olmasından kaynaklanmaktadır. TDT ile İGST'nin temaslı taramasında birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Erişkin TB hastası ile temaslı çocuklarda TDT ile aynı anda ya da TDT sonrası İGST istenmesine gerek yoktur. Başlangıçta pozitif olan TDT koruyucu tedavi sonrası genellikle pozitif kalır. Bu nedenle tedavi sonrası TDT kontrolü gerekmez. Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen çocuklarda koruma tedavisi endikasyonları (20):

- Erişkin TB hastası ile temaslı olanlarda araştırmalar sonucunda aktif hastalık tespit edilemeyen tüm çocuklara TB profilaksisi verilir.
- Erişkin TB hastası ile teması olmayan, başka bir sebepten istenen TDT pozitif olan ve aktif TB hastalığı tespit edilemeyen çocuklarda;
 - 5 yaş altında tüm çocuklara profilaksi verilir.
 - 5 yaş üstünde ve BCG aşısı olmayanlarda da profilaksi verilir.
 - 5 yaş üstünde ve BCG aşısı olanlarda, TDT'nin yalancı pozitifliğini dışlamak ve gereksiz profilaksi verilmemesi amacı ile İGST istenebilir. İGST pozitif ise profilaksi verilir, İGST negatif ise profilaksi verilmeyip yakın takip edilebilir. İGST yapılamamışsa bu grup hastaya da profilaksi verilmelidir.
- Bağışıklığı baskılanmış hastalarda (Kronik böbrek yetmezliği, malnutrisyon, tedavi almakta olan onkoloji hastaları, primer ve sekonder immun yetmezlik hastaları) ülkemiz koşulları göz önüne alınarak önce TDT istenir.
 - TDT 5 mm ve üzerinde ise pozitif kabul edilir, aktif hastalık araştırılır, aktif hastalık bulunamayanlara profilaksi 9 ay süre ile verilir.

- TDT 5 mm altı bulunanlarda TDT'nin yalancı negatifliğini ortadan kaldırmak amacı ile İGST istenebilir, İGST de negatif bulunursa profilaksi verilmez, hasta yakın takip edilir. İGST pozitif bulunursa aktif hastalık araştırılır, aktif hastalık bulunamazsa profilaksi verilir.
- TB'li anneden doğan bebeklere (bebekte TB hastalığı tespit edilmediyse) koruyucu ilaç tedavisi verilir.
- TDT konversiyonu olan hastalara koruyucu ilaç tedavisi verilir (TDT konversiyonu: Arada BCG yapılmamış olmak kaydıyla son iki yıl içerisinde TDT de en az 6 mm artış olması ve pozitifleşmesi ya da TDT de tek başına 10 mm artış olmasıdır).
- TNF alfa blokeri kullanacak hastalarda TDT veya İGST başlangıç ve izlemdeki sonuçlarına göre koruyucu tedavi başlanabilir.

Koruyucu tedavi öncesi öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ile TB hastalığından şüphelenilirse bakteriyolojik olarak TB hastalığının araştırılması gerekir. Hastalık durumunda standart tedavi rejimi verilir, koruma tedavisi verilmez. Çocuğun önceden TB tedavisi veya koruma tedavisi alıp almadığı ve süresi sorgulanır. Önceden koruma tedavisi alan bir çocuğun yeniden teması yoksa koruma tedavisi alması gerekmez. Önceden TB profilaksisi almış bir çocuk, yeniden aktif bulaştırmacı bir hasta ile temas ederse, çocukta yine aktif hastalık olup olmadığı araştırılır, çocukta aktif hastalık bulunamazsa yeniden profilaksi verilir (20).

Koruyucu tedavide izoniyazid (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde en az 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9 aydır. Kaynak olgu izoniyazid dirençli ise rifampisin 4 ay süreyle (günlük 10 mg/kg, maksimum 600 mg) verilir. Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) temaslı çocuklarda ilaç direnci sonuçlarına göre koruyucu tedavi belirlenir. Kinolon duyarlı kaynak olgu varlığında, moksifloksasin ya da levofloksasin 9 ay önerilir; buna alternatif olarak kinolon + etambutol tedavisi de önerilmektedir. Kinolon dirençli olgularda duyarlı iki ilaçla 6-12 ay tedavi konusunda öneriler vardır (20,60).

Koruyucu tedavi alan hastalar izlemde ilaç yan etkileri ve TB bulguları açısından yakın takip edilmeli; oldukça düşük olan tedaviye uyumun artırılması için koşullar uygunsa tedavi direk gözlem altında verilmelidir (20).

IX.C. Çocuklarda TB Hastalık Tedavisi

Tanı konulan hastada tedavi rejiminin belirlenmesinde olgu tanımları kullanılır. Olgular hastalığın tutulduğu organ, bakteriyolojik durum ve önceden TB tedavisi görüp görmediğine göre 3 sınıf halinde incelenir (20,61).

Akciğer ve Akciğer Dışı Tüberküloz

Akciğer tüberkülozu: Akciğerin parankimini tutan form,eğer parankiminde tutulum yoksa, plevra efüzyonu ya da toraks içinde (hilusta, mediastende) lenf bezi büyümesi ile olan TB, akciğer dışı TB kabul edilir.

Akciğer dışı tüberküloz (ADTB): Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde aside dirençli basil (ARB) gösterilebilen ya da TB ile uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastaları içerir.

Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz: Akciğer TB ve ADTB birlikte ise bu grup hastalarda her iki tutulumun da olduğu belirtilir; akciğer dışı tutulan organ(lar) da belirtilir. Bu grup hastalar DSÖ'ye akciğer TB olarak bildirilmektedir. Miliyer TB, akciğer TB+ ADTB olarak kabul edilir, kayıta ayrıca "miliyer TB" olarak belirtilir. Larinks TB, akciğer tutulumu yoksa ADTB kabul edilir. Plevra TB, ADTB olarak kaydedilir. Plevra TB olan hastada balgam yayması pozitif ise, akciğer TB ve ADTB olarak kaydedilir, ADTB bölümüne "plevra TB" eklenir. Mediastende, hilusta lenf bezi TB olması, ADTB olarak belirtilir.

1. Bakteriyoloji

Yayma pozitif akciğer tüberkülozu:

- En az iki balgam (MAS, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj) örneğinde yayma ile ARB gösterilen hastalar

- Balgam (MAS,indüklenmiş balgam,bronkoskopik lavaj) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve radyolojik bulguları akciğer TB ile uyumlu olan ve bir hekim tarafından, TB edavisi kararı verilen hastalar
- Balgam (MAS, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve kültürü de pozitif gelen hastalar.

Yayma negatif akciğer tüberkülozu:

- Balgam yaymaları negatif olan, fakat kültürde üreme olan hastalar.
- Klinik ve radyolojik olarak TB ile uyumlu bulguları olan, üç balgam yayması negatif olan ve en az iki hafta geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen klinik yanıt alınamayan ve ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede TB tedavisine karar verilen hastalar.

2. Önceki Tedavi Öyküsü

Yeni olgu: Daha önce TB tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış hastalardır.

Tedavi görmüş olgu: Daha önce en az bir ay tedavi görmüş TB hastasıdır. Bu tanım, nüks, tedaviyi terkten dönen, tedavi başarısızlığından gelen ve kronik olguları içermektedir.

Nüks olgu: daha önce TB tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada, yeniden TB tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa veya yaymasında ARB negatif ise klinik ve radyolojik bulguları ile TB düşünülüyorsa nüks kabul edilir.

Tedaviyi terkten dönen olgu; tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten (tedaviyi terk) sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır (bazen yayma negatif olabilir, fakat klinik ve radyolojik değerlendirme ile aktif TB kararı verilebilir).

Tedavi başarısızlığından gelen olgu; yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgamda yayma ya da kültür ile basil gösterilen hastadır.

Kronik olgu; nüks, tedaviyi terkten dönen ya da tedavi başarısızlığından gelen hastalarda uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala basil pozitif olan hastadır.

Hastalık tedavisinde 2 dönem bulunmaktadır: Birinci başlangıç (hücum) tedavisi dönemi ve ikinci dönem ise sürdürüm (idame) dönemi. Yoğun olan birinci dönemde üç ya da dört ilaç kullanılmakta; basillerin çoğunluğunun öldürülmesi ve ilaç direncinin engellenmesi hedeflemektedir. Daha az ilaç kullanılan idame döneminde ise dormant basillerin de öldürülerek eradikasyon sağlanması amaçlanmaktadır (48).

Tedavide birçok ilacın kullanılacak olması ve uzun bir tedavi olması TB hastalığının tedavisindeki başlıca uyumsuzluk ve dolayısıyla başarısızlık nedenidir. Bu nedenle ülkemizde de doğrudan gözetim altında (DGT) tedavi yöntemi uygulanmakta, bir gözetmenin denetiminde hastaların ilaçlarını almaları sağlanmaktadır. Böylece relaps oranları azalmakta, direnç gelişiminin önüne geçilmektedir (20,49).

Komplike olmamış akciğer TB ve hafif ADTB'de başlangıçta izoniyazid, rifampisin ve pirazinamid içeren 3'lü tedavi yeterli olmaktadır. Bununla birlikte değişik rehberlerde farklı görüşler ortaya konulmuştur. Amerikan Pediatri Akademisi izoniyazid direncinin yüksek olduğu bölgelerde ya da temaslı yetişkin TB'li hastanın izoniyazid direncinin yüksek olduğu bölgeden gelmesi durumunda, çocuklara 4'lü ampirik TB tedavisi uygulanmasını önermektedir (61).

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı ve DSÖ önerisine göre eğer hasta INH direncinin düşük olduğu bir bölgede yaşıyorsa, ilaç direnç riski yoksa, yayma negatif akciğer TB hastası ise ya da çok ciddi seyretmeyen ADTB hastası ise ilk 2 ay INH+RIF+PZA 3'lü kombinasyon tedavisi sonrası 4 ay süreyle INH+RIF verilmesi önerilmektedir. En sık kullanılan tedavi rejimi ise, ilk iki ay INH, RIF, PZA ve EMB kombinasyonu verilmesi, bundan sonra tedaviye INH ve RIF ile devam edilmesidir. Tablo-11'de Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen tedavi rejimleri yer almaktadır (20,42).

Tablo-11:Çocuklarda Akciğer ve Akciğer Dışı TB Tedavi Rejimleri.

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

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

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

Yeni olguda idame tedaviye geçiş: 2.ay sonunda yayma (-) ise idame tedaviye geçilir.2. ay sonunda yayma (+) ise başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay daha uzatılır.2. ay sonunda yayma (+), 3. ayın sonunda yayma (-) ise idame tedavisine geçilir.3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+) ise tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir (20,61).

Nüks ve tedaviyi terkten dönen çocuk hastalarda tedavi: Bu grup hastanın tanı ve tedavisi üniversite ya da eğitim araştırma hastanesi çocuk hastalıkları kliniğinde yapılır. Tedavi rejimi; HRZES (İlk iki ay), HRZE (sonraki bir ay) ve idame HRE ile (izleyen beş ay) önerilir (20,61) .

Nüks ve tedaviyi terkten dönen çocuk hastalarda idame tedaviye geçiş: 3.ay sonunda yayma (-) ise idame tedaviye geçilir, 3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+) ise tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir (20,61).

IX.D. Çocuklarda İlaç Direnci

Çocuklarda en sık görülen direnç şekli, dirençli bir mikroorganizmayla enfekte olma sonucu görülen primer dirençtir. Daha önce tedavi almış olgularda ilaç direnci (sekonder direnç) nadirdir. İlaça dirençli olguda en az bir TB ilacına direnç; çoklu ilaca dirençte (ÇİD) hem izoniyazide hem rifampisine direnç; yaygın ilaç direncinde ise izoniyazid ve rifampisine ek olarak, bir kinolona ve bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç görülür (62).

Bilinen dirençli tüberkülozlu bir erişkinle veya olası dirençli tüberkülozlu bir erişkinle (tekrarlayan tedaviler verilmiş olan, tedavi başarısızlığı olan, TB nedeniyle kaybedilen), birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen, rekürrens olan çocuklarda ilaca dirençli TB'den kuşkulandırılmalıdır. Bu çocuklar, üçüncü basamak hastanelerde gözlem altında tedavi edilmeli, dirençli TB tedavisi yapan merkezlere konsülte edilmelidir (20).

Bir toplumda INH'ye dirençli olgular fazla ise akciğer TB tedavi programına dördüncü bir ilaç (streptomisin, etambutol ya da etionamid) eklenmelidir. INH dirençli tüberkülozda RIF, PZA ve EMB ile 9 aylık tedavi önerilmektedir. INH ve RIF'e dirençli olan hastalıkta tedaviye 12-24 ay devam etmek uygundur (42).

Yaygın ilaç dirençli TB (YİD-TB) ise INH, RIF, bir kinolon ve kapreomisin, kanamisin ve amikasinden birisine aynı anda dirençli olan basille oluşan enfeksiyondur ve son yılların çok ciddi bir sorunudur. Genellikle gelişmekte olan ülkelerde ve HIV enfekte hastalarda görülmektedir. Dirençli vakalarda kapreomisin, siprofloksasin, kanamisin, sikloserin gibi erişkinlerde önerilen ilaçlar çocuklarda nadiren kullanılmaktadır. Linezolid bir oksazolidinon antibiyotiktir ve gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. *M.tuberculosis*'e karşı belirgin in vitro aktivitesi vardır. Dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadır (42,62).

IX.E.Tüberkülozda Kortikosteroid Kullanımı

Kortikosteroidler, genellikle akciğer dışı TB'de ve akciğer TB'nin bazı komplike durumlarında önerilmektedir. Çocuk tüberkülozunda kortikosteroid

kullanılabilecek klinik durumlar; TB menenjit, masif sıvılı TB perikardit, hipoksi ile giden miliyer TB, endobronşial TB, hipoksiye neden olabilecek büyümüş lenf nodu basıları. Genellikle prednizolon 1-2 mg/kg dozunda başlanır. Ağır hastalığı olan çocuklarda günde 4 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Maksimum günlük doz 60 mg'dır. Tedavi genelde 4 hafta boyunca uygulanır, daha sonra doz yavaş yavaş azaltılarak kesilir (20).

IX.F. Çocuklarda Doğrudan Gözetimli Tedavi ve Tedaviye Uyum ve Yanıt Takibi

Doğrudan gözetimli tedavi (DGT), TB hastasının tüm tedavi süresince ilaçlarının her dozunu denetlenen bir görevli ya da sorumlu kişinin gözetiminde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi biçimidir. DGT dışı uygulamalarda, ilaçlar hastalara aylık ya da iki aylık paketler halinde verilerek hastaların bunları düzgün bir şekilde içmeleri istenmektedir. DGT uygulaması ile tedavi başarısı ve kür oranları artarken hastalık insidansı hızla düşmektedir. Bunun yanında nüks oranları ve ilaç direnci oranlarının da düştüğü gösterilmiştir. DGT her hasta için uygun bir yerde; hastanede, dispanserde, sağlık ocağında, diğer yerlerde ve hastanın evinde uygulanabilmektedir (20).

TB tedavisi altındaki çocuklar eğer koşullar uygunsa her ay kontrol edilir. Kontrolü tedaviyi sürekli izleyen çocuk hekimi ve aile hekimi birlikte ve iletişim içerisinde yaparlar. Kontrollerde ilaçların uygun şekilde kullanılıp kullanılmadığı sorgulanır. Hastalık açısından semptom ve fizik muayene bulguları değerlendirilir ve klinik bulgular izlenir. Başarılı tedavide öncelikle ateş düşer, iştah açılır ve kilo alma gözlenir. Hasta kilo alınca ilaçların dozları yeni vücut ağırlığına göre yeniden düzenlenmesi gerekir. Fizik muayene bulguları genellikle semptomlardan daha sonra düzelir. Radyolojik değerlendirme tanı anında, tedavinin 2. ve 6. ayında yapılır. Radyolojik düzelme geç olur. Bazen tedavi bitiminde tam radyolojik düzelme olmayabilir. Klinik düzelme halinde, bu durum tedavinin değiştirilmesi veya uzatılmasını gerektirmez (20).

Bir hasta tedaviye ara verdiğinde veya tamamlanmamış tedavide, yeni rejimin uygun süresine karar verilmelidir. Tedavinin yeniden planlanması, başlangıç rejimin devamını (başlangıç rejimin dozlarının tamamlanması için

gereken süre) veya başlangıç rejimin tamamen yeniden başlanmasını gerektirir. Bu karar, tedavi yeniden başlandığında, akciğerlerde kalan canlı TB basili yükünün tahminine dayanır (63).

Tedavinin tamamlanması ile ilgili karar, hem verilen toplam ilaç dozu sayısına, hem de tedavinin süresine dayanmalıdır. Eğer, kesintiden önce, alınması gereken dozların %80'den fazlası alındıysa, rejimin yeniden başlanması gerekli olmayabilir. Rejimin süresi, ilk akciğer grafisi ile belirlenen hastalığın yaygınlığına, tutulan akciğer dışı bölgelerin değerlendirilmesine ve 2. aydaki ARB, kültür sonuçlarına göre belirlenir. Kesinti, tedavinin yoğun fazında (ilk 2 ay) ve 14 gün veya daha uzunsa tedaviye yeniden baştan başlanmalıdır. Tedavideki kesinti 3 ay veya daha uzunsa tedaviye yeniden baştan başlanmalıdır. Eğer hasta HIV pozitifse veya başka bir nedenle bağışıklığı baskılanmış ise tedavideki kesinti 3 aydan kısa olsa bile tedaviye yeniden baştan başlanmalıdır (63).

X.Tüberkülozdan Korunma

Çocuklarda bulaş kaynağı genellikle erişkinler olduğu için bir çocuğu korumanın en iyi yolu çevresinde aktif TB olan bir erişkin olmadığından emin olmaktır. Çocuklarla sürekli temas halinde bulunan meslek gruplarının (okul personeli, bebek bakıcıları, öğretmenler, sağlık personeli gibi) işe alınmadan önce ve devam eden vaka bulma çalışmalarıyla TB yönünden değerlendirilmesi gereklidir. Korumada diğer önemli basamaklar ise enfekte olmuş ama hastalık belirtisi olmayan bireylerin veya TB riski olan çocukların koruma tedavisi alması ve hasta olmayan çocukların aşılansıdır (64).

BCG Aşılması

M.bovis'in zayıflatılmış suşlarından hazırlanan canlı bir aşıdır. BCG'nin etkinliği; bir toplumda BCG aşısının uygulanmasından sonra, aşılansmış kişilerde hastalık yüzdesinde azalma olarak ifade edilir. BCG'nin kan ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engelleyerek çocuklarda miliyer ve meningeal TB gibi ağır TB hastalığını önlemede başarılı olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda BCG'nin koruyuculuğu %0-80 arasında değişiklik

göstermektedir. Ülkemizde BCG'nin koruyuculuğu, erişkinlerde %72,7 iken 0-6 yaş grubunda %85 bulunmuştur (4,65).

Dünya Sağlık Örgütü, BCG aşısının doğumda veya doğumdan kısa süre sonra yapılmasını önermektedir. Ülkemizde ise doğumdan 2 ay sonra BCG aşısı yapılması önerilir. Üç aydan büyük çocuklara TDT sonucuna göre aşı yapılırken, 6 yaşından büyüklere aşı önerilmez. BCG aşısı, genellikle sol deltoid kası bölgesine intradermal olarak uygulanır. Aşılamadan 2-6 hafta sonra aşı yerinde yaklaşık 10 mm çapında papül gelişir. Ardından 6-8 hafta içinde papül ülser olur, kabuklanır. Canlı aşılar, BCG aşısıyla aynı anda uygulanabilir ancak bu yapılamıyorsa; arada bir ay süre bırakılması önerilmektedir . Kontrendikasyonları; konjenital immün yetmezlikler, bilinen HIV enfeksiyonu, lösemi, lenfoma ve generalize malign hastalığın yanı sıra kortikosteroid, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler ve radyasyon tedavisidir (65).

XI.Tüberküloz Bildirimi

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan rehber gere göre birinci basamakta tüberkülozdan kuşku edilen her hasta tanı için uzman hekime sevk edilmeli; TB tanısı konan her hastanın bildirimi, aynı gün, o ilin sağlık müdürlüğüne yapılmalıdır. Bulaşıcı hastalıklar bildirim formu eksiksiz doldurulmalıdır (20).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ve Polikliniği'nde Ocak 2016 ile Ocak 2021 tarihleri arasında tüberküloz tanısıyla izlenen 18 yaş altı olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya TB hastalığı tanısı ile tedavi alan olgular dahil edilmiştir, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) tanısı ile izlenen olgular dahil edilmemiştir. Çalışma Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 02/03/2022 tarih ve 2022-5/28 sayılı karar ile onaylanmıştır. Hasta verileri, elektronik dosyalarının hastane otomasyon sisteminden değerlendirilmesi ile elde edilmiştir.

I.Çalışma Verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlıkları, boyları, malnütrisyon durumları (Boya göre ağırlık yüzdesine göre Waterlow sınıflaması ile değerlendirilmiştir), eşlik eden kronik hastalığının olup olmadığı, temas öyküsü, daha önce profilaksi alma durumu, tüberküloz klinik formu, başvuru şikayetleri (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, öksürük, karın ağrısı gibi), fizik muayene bulguları, BCG skarı ve PPD sonuçları, laboratuvar değerleri, radyolojik bulguları, mikrobiyoloji ve histopatoloji sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi başlangıç tarihleri, uygulanan tedavi rejimi, ilaç direnci, tedaviye steroid eklenenler, tedavi süresi, kullanılan ilaçlara yan etki gelişimi ve tedavi sonucu değerlendirilmiştir. Ayrıca yan etki gelişen hastaların; yan etki tipleri, tedavinin kaçınıcı günü yan etki geliştiği, yan etkiye bağlı semptomlar, yan etki süresi, yan etki nedeni ile tedaviye ara verme ve tedavi değişimi (kesilen ve eklenen ilaçlar), yan etkinin seyri (düzelme ya da sekel) değerlendirilmiştir.

Tüberküloz hastalığı tanısı öykü, fizik muayene, radyolojik, mikrobiyolojik ve diğer laboratuvar bulgularına göre kesin tanı ve klinik tanı olarak değerlendirilmiştir. Kesin tüberküloz, en az bir klinik örnekte ARB ve/veya kültür ve/veya PCR pozitif olması ya da bir histolojik örnekte ARB basil

tespit edilmesi olarak değerlendirilmiştir. Basilin gösterilemediği durumlarda ise çocuğun aktif TB hastası ile temas hikayesi, ateş, öksürük, kilo kaybı gibi nonspesifik tüberküloz semptomlarının olması ve TB ile uyumlu radyolojik bulguları, PPD pozitifliği gibi veriler bir arada değerlendirilerek klinik tanı konulmuştur (66).

TB tutulum bölgesine göre olgular; akciğer TB, akciğer dışı TB (ADTB) ve birden fazla organ tutulumu olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır (20).

Akciğer tüberkülozu: Akciğer parankimini ya da trakea bronş ağacını tutan tüberküloz olarak tanımlanmıştır.

Akciğer dışı tüberküloz (ADTB): Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterebilen ya da tüberkülozla uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

Akciğer ve ADTB olarak birden fazla tutulum bölgesi olanlar miliyer TB olarak değerlendirilmiştir. Akciğer parankiminde tutulum yoksa plevra efüzyonu ya da toraks içinde (hilusta, mediastende) lenf bezi büyümesi ile olan tüberküloz, akciğer dışı tüberküloz kabul edilmiştir.

Hastaların PPD testi sonuçları T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde belirtilen değerlere göre; BCG aşısı olmayan ve risk faktörü taşımayan çocuklarda 10 mm ve üzerindeki, BCG aşısı bulunan çocuklarda ise 15 mm ve üzerindeki PPD değerleri pozitif olarak kabul edilmiştir. Bağışıklığı baskılayan hastalıklar ve durumlarda ise BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın 5 mm ve üzeri değerler pozitif kabul edilmiştir (20).

Mikrobiyolojik tanı için, balgam örneği verebilenlerden üç gün üst üste balgam, veremeyenlerden ise 8-10 saatlik açlık sonrası hasta hareket etmeden ve gece boyunca yutulan akciğer sekresyonlarını mideden boşaltıcı hareketler başlamadan önce, hastadan sabah erken saatte üç gün üst üste alına mide açlık suyu (MAS) alınmıştır. Ayrıca TB tutulum yerine göre BOS, plevra sıvısı, periton sıvısı (asit), idrar, biyopsi örnekleri değerlendirilmiştir. Alınan örneklerden çalışılan ARB, PCR ve kültür sonuçları değerlendirilmiştir. Histopatolojik tanı için hastane otomasyon sisteminde kayıtlı patoloji raporları değerlendirilmiştir.

Radyolojik bulgular için UÜTF Radyoloji Bölümü raporları ve hastaların hastane otomasyon sisteminde kayıtlı dış merkez radyoloji raporları incelenmiştir. Akciğer grafileri ve TB tutulum bölgesine göre yapılan ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri değerlendirilmiştir.

Tam kan sayımı hemoglobin değeri hastanın yaşına göre 2 standart sapmanın altındaki değer referans olarak kabul edilmiştir ve anemi olarak değerlendirilmiştir. Lökosit ve nötrofilin çocuklardaki sınırları yaşa göre değerlendirilmiştir. Trombosit 450000 /mm³'den yüksekse trombositoz, 100000/mm³'den düşükse trombositopeni kabul edilmiştir (67). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) için üst sınır 20 mm/saat, AST normal aralığı 17-33 U/L, ALT normal aralığı 8-24 U/L ve ürik asit normal aralığı 2,8-5,8 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

Hepatotoksisite; semptom olsun olmasın transaminaz değerlerinin normalin üst sınır değerinin 5 katını aşması veya hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması durumlarında ya da bilirubin değerinin 1,5 mg/dl üzerine çıkması ve tedavinin kesilmesini gerektirmesi olarak tanımlanmıştır (20). Ürik asit yüksekliği için serumda ürik asit düzeyinin > 8 mg/dl olması kabul edilmiştir. Hipersensitivite reaksiyonu ise ilaç kesilmesini gerektirecek düzeyde ciddi, yaygın döküntü ve/veya sistemik semptomların eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır (53,54).

Yan etkilerin tedavinin kaçınıcı gününde geliştiği ve yan etkiye bağlı semptomlar, yan etki yönetiminin nasıl yapıldığı, tedavi değişimi gerekip gerekmediği ve tedavi devamında tekrar yan etki gelişip gelişmediği incelenmiştir.

Tedavi sonuçları iyileşme, tedavi terk, erişkine devir, sevk ve ölüm olarak kaydedilmiştir.

II. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22 programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için minimum,

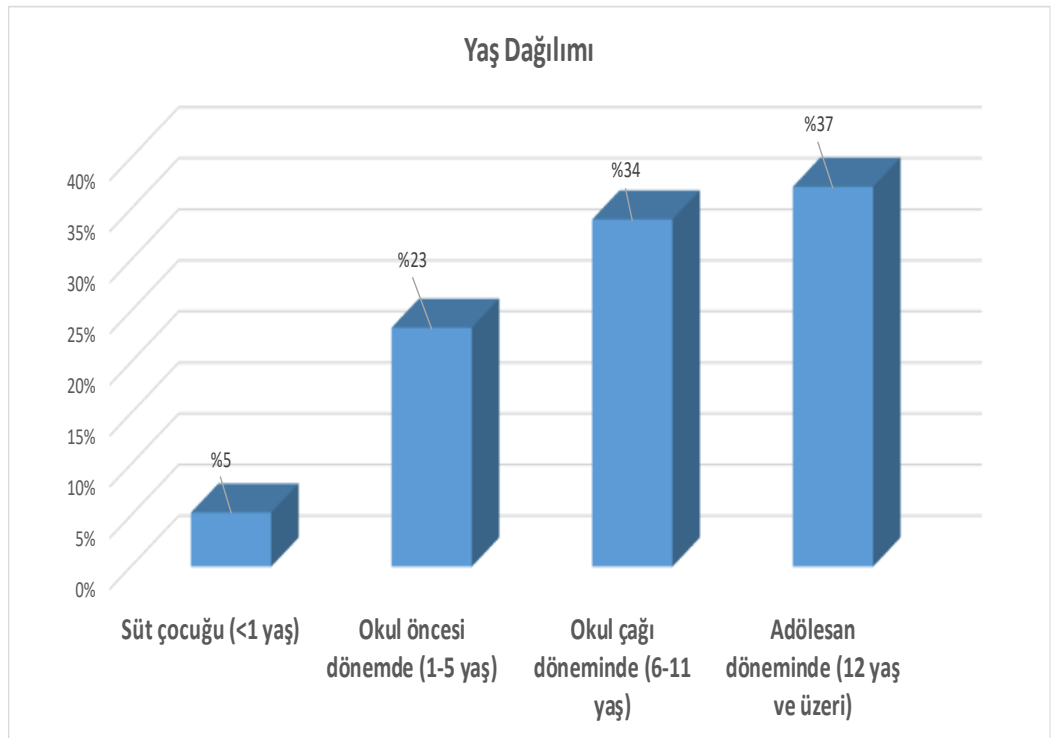
maksimum ve ortalama ve standart sapma değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası yapılan karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için Man-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan istatistiksel testlerden Wilcoxon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

I.TB Hastalarının Demografik, Klinik, Tanı ve Tedavisi ile İlgili Bulgular

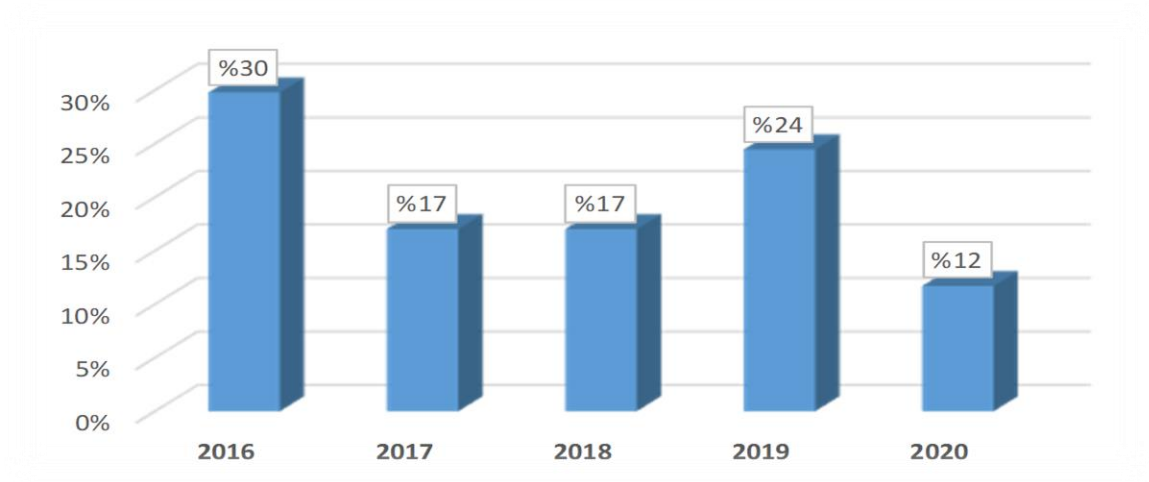
Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ve Polikliniği'nde Ocak 2016 ile Ocak 2021 tarihleri arasında tüberküloz tanısıyla izlenen 18 yaş altı 94 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada yan etki gelişen ve gelişmeyen tüm hastaların genel değerlendirilmesi ve yan etki gelişen grubun ayrıca değerlendirilmesi yapılmıştır.

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde hastaların %53,2'si (n:50) kız, %46,8'i (n:44) erkek olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalaması 8,99 yıl (6 ay-17 yaş) olduğu görüldü. Hastaların %5'i süt çocuğu, %23'ü okul öncesi, %34'ü okul çağı ve %37'si ise adölesan yaş gruplarında yer almaktadır. Şekil-10'da hastaların yaş dağılımı verilmiştir.



Şekil-10: Hastaların yaş dağılımı.

Şekil-11'de hastaların yıllara göre dağılımı verilmiş olup %30'u 2016 yılında %17'si 2017 ve 2018 yıllarında, %24'ü 2019 ve %12'si ise 2020 yıllarında tanı almışlardır.



Şekil-11: Hastaların tanı yıllarına göre dağılımı.

Tablo 12’de hastaların TB tutulum bölgeleri verilmiştir. Elde edilen bulgulara bakıldığında hastalarda en sık görülen tutulum bölgesi %52 ile akciğer, en az görülen tutulum bölgesi ise %3 ile santral sinir sistemi ve kemik-eklem olmuştur.

Tablo-12: TB Klinik Formlarına Göre Hastaların Değerlendirilmesi.

TB Tutulum Bölgeleri	n	%
Akciğer	56	52
Plevra	10	9
Periferik LAP	15	14
Santral Sinir Sistemi (SSS)	3	3
Yumuşak doku/deri	5	5
Kemik-eklem	3	3
Gastrointestinal Sistem (GİS)	14	13
Diğer	1	1
Toplam	107	100

LAP: lenfadenopati

Akciğer dışı TB’nin en sık görülen klinik formu periferik lenf nodu tutulumu olmuştur. SSS tutulumu olan 3 hasta da TB menenjit olarak görüldü. Bir hastada akciğer tutulumu olmadan sadece intratorasik hiler ve mediastinal LAP tutulumu görüldü. Birden fazla TB tutulum bölgesi olan n:6 (%6,3) hasta görüldü ve bunlardan 2 hasta plevra+GİS tutulumu, 2 hasta akciğer+ periferik lenf nodu, 1 hasta akciğer+kemik-eklem TB, 1 hastada da SSS+GİS tutulumu olarak görülmüştür.

TB klinik formları ile cinsiyet arasındaki ilişki incelenmiştir. TB klinik formları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-13: Hastaların Malnütrisyon Değerlendirmeleri.

Malnütrisyon	n	%
Hafif	18	19,15
Orta	20	21,28
Ağır	5	5,32
Normal	48	51,06
Obezite	3	3,19

Tablo-13'te hastaların malnütrisyon durumlarına ilişkin bulgular verilmiştir. Hastaların %45,7'sinde malnütrisyon saptanmıştır. Sadece n:5 (%5,32) hastada ağır malnütrisyon saptanmıştır. Hastaların %51,06'sı normal iken %3,19'u ise obez olarak saptanmıştır.

TB klinik formları ile malnütrisyon arası ilişki incelendiğinde akciğer TB olan hastaların %67,4'ünde malnütrisyon saptanmıştır. Malnütrisyon varlığı ile TB tutulum bölgeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-14: TB Temas Durumuna İlişkin Bulgular.

Temas	n	%
Yok	58	61,7
Var	36	38,3
Ev İçi	n	%
Yok	74	78,7
Var	20	21,3
Ev Dışı	n	%
Yok	78	83
Var	16	17

Elde edilen bulgulara göre hastaların %38,3'ünde temas öyküsü vardır. Bu hastalarda ev içi temas oranı %21,3, ev dışı temas oranı ise %17 olarak bulunmuştur.

TB'li kişi ile temas olan hastaların %77,8'inde PPD testi pozitif sonuçlanmıştır. Bu değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-15: PPD Testi ile Temas, Ev İçi ve Dışı Temas Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.

Ev İçi	PPD		p-değeri
	Negatif	Pozitif	
Yok	25 (%33,8)	49 (%66,2)	0,103
Var	3 (%15)	17 (%85)	
Ev Dışı			
Yok	23 (%29,5)	55 (%70,5)	0,888
Var	5 (%31,3)	11 (%68,8)	
Temas			
Yok	20 (%34,5)	38 (%65,5)	0,206
Var	8 (%22,2)	28 (%77,8)	

Tablo-16'da akciğer TB tutulumu ile temas, ev içi ve dışı temas arasındaki ilişki incelenmiştir. Ev içi temas ile akciğer tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,009$). Ev içi teması olanların akciğer tutulumu oranı %85 olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Temas durumu ile akciğer tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Teması olan hastaların %83,3'ünün akciğer tutulumu olup bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır. Akciğer tutulumu ile ev dışı temas arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,052$).

Tablo-16: Akciğer Tutulumu ile Temas, Ev İçi ve Dışı Temas Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.

Ev İçi	Akciğer		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Yok	35 (%47,3)	39 (%52,7)	6,819	0,009

Var	3 (%15)	17 (%85)		
Ev Dışı				
Yok	35 (%44,9)	43 (%55,1)	3,762	0,052
Var	3 (%18,8)	13 (%81,2)		
Temas				
Yok	32 (%55,2)	26 (%44,8)	13,675	<0,001
Var	6 (%16,7)	30 (%83,3)		

Tablo-17: Profilaksi İle Temas, BCG Skar ve PPD testi Değişkenleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Temas	Profilaksi		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Yok	57 (%98,3)	1 (%1,7)	*	0,005
Var	29 (%80,6)	7 (%19,4)		
BCG Skar				
Yok	4 (%80)	1 (%20)	*	0,366
Var	82 (%92,1)	7 (%7,9)		
PPD				
Negatif	25 (%89,3)	3 (%10,7)	*	0,691
Pozitif	61 (%92,4)	5 (%7,6)		
*Beklenen sıklık değeri 5'ten küçük olanların oranı %20'den fazla olduğu için Fisher Excact Test uygulanmıştır				

Hastalarda profilaksi oranı %8,5 (n:8) olarak bulunmuştur. Profilaksi ile temas, BCG skar ve PPD değişkenleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu sonuçlara göre profilaksi ile BCG skar ve PPD pozitifliği arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Temas ile profilaksi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$). Teması olmayanların %98,3'ünde profilaksi almamış olup bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo-18: Eşlik Eden Hastalık İle Akciğer Tutulumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Eşlik Eden Hastalık	Akciğer		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Yok	14 (%4,2)	20 (%58,8)	0,012	0,911
Var	24 (%40)	36 (%60)		

Akciğer TB hastalarının %60'ında eşlik eden bir hastalığın olduğu görüldü. Ancak bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,911).

Tablo-19: PPD Boyutlarının Dağılımı.

PPD	n	%
Anerjik	2	2,13
0-4 mm	13	13,83
5-9 mm	14	14,89
10-14 mm	19	20,21
15mm ve üzeri	46	48,94

Hastaların %48,94'ünde PPD 15mm üzeri ,%2,13'ü ise anejik olarak saptanmıştır.

Tablo-20: Akciğer TB ve Akciğer Dışı TB (ADTB) Hastalarında PPD +/- .

Akciğer TB	PPD		Test İstatistiği	p-değeri
	Negatif	Pozitif		
Var	15 (%26,8)	41 (%73,2)	0,490	0,615
Yok	13 (%34,2)	25 (%65,8)		

Akciğer TB'li hastalarda PPD pozitiflik oranı %73,2, ADTB'de ise %65,8 saptanmıştır. Akciğer TB - ADTB ile PPD pozitiflik ve negatiflik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo-21: TB Tutulum Bölgelerine Göre Ortalama PPD Değerlerinin Karşılaştırılması.

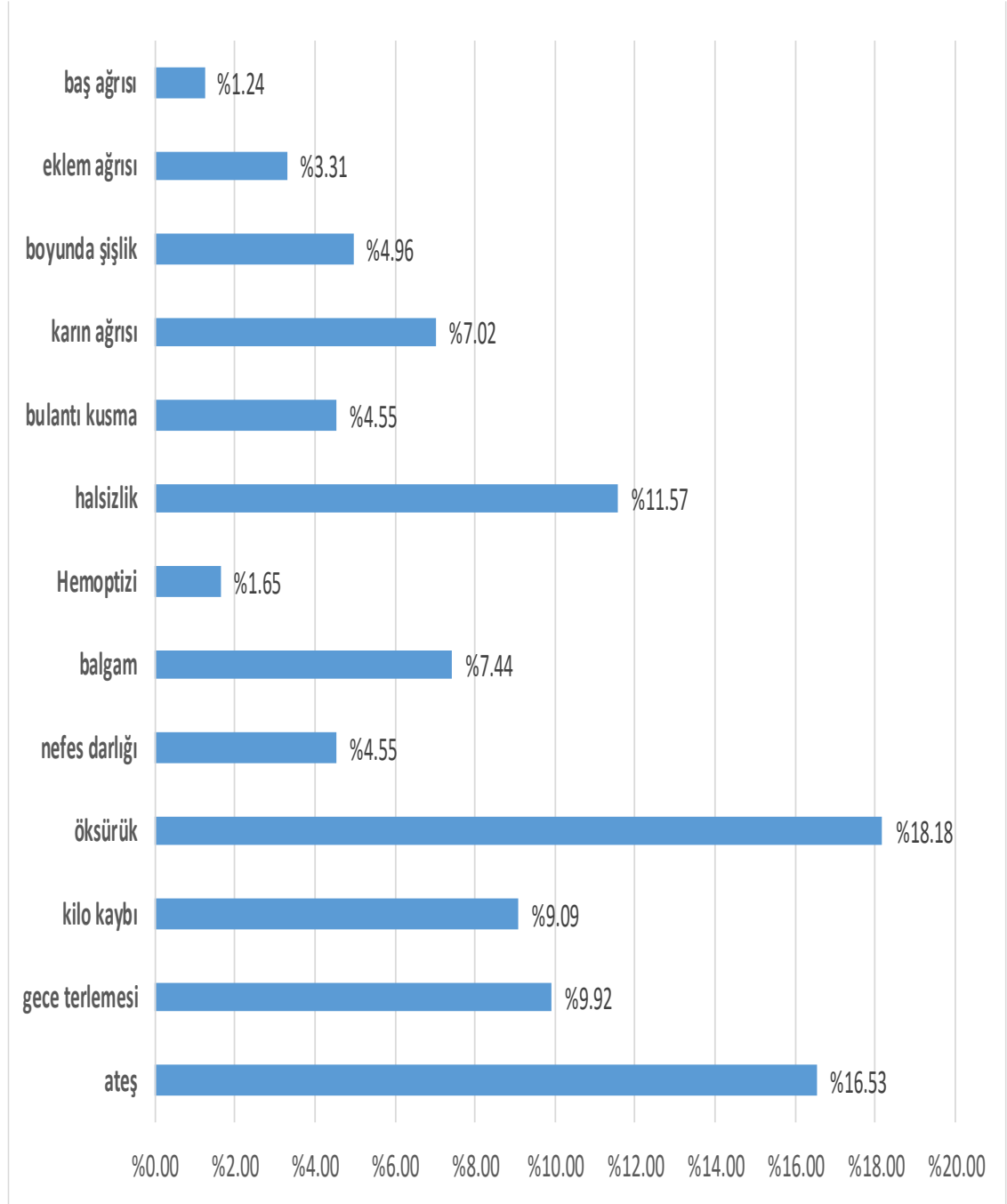
Akciğer	Ortalama±SS	p-değeri
Yok	15,13±8,03	0,64
Var	14,68±6,93	
Plevra		
Yok	14,81±7,57	0,749
Var	15,3±5,56	
Periferik LAP		
Yok	15,04±6,99	0,768
Var	13,93±9,3	
SSS		
Yok	14,92±7,44	0,567
Var	13±4,58	
Yumuşak doku/deri		
Yok	14,9±7,43	0,873
Var	14,2±6,65	
Kemik/eklem		
Yok	14,74±7,37	0,339
Var	18,67±7,09	
GIS		
Yok	14,74±7,33	0,725
Var	15,57±7,75	

LAP: Lenfadenopati, SSS: Santral sinir sistemi, GIS: Gastrointestinal sistem

Tablo 21’de TB tutulum bölgelerine göre ortalama PPD değerleri arasında fark olup olmadığı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara TB tutulum bölgelerine göre ortalama PPD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Hastaların %90,5’ünde tanı anında yakınma olduğu görülmüştür. Şekil 4.3’te hastaların başvuru yakınmalarına ilişkin frekans dağılımı verilmiştir. TB

tutulum bölgelerine göre değişmekle birlikte, en sık yakınma %18,18 ile öksürük olup bunu %16,53 ile ateş, %11,57 ile ise halsizlik izlemektedir.



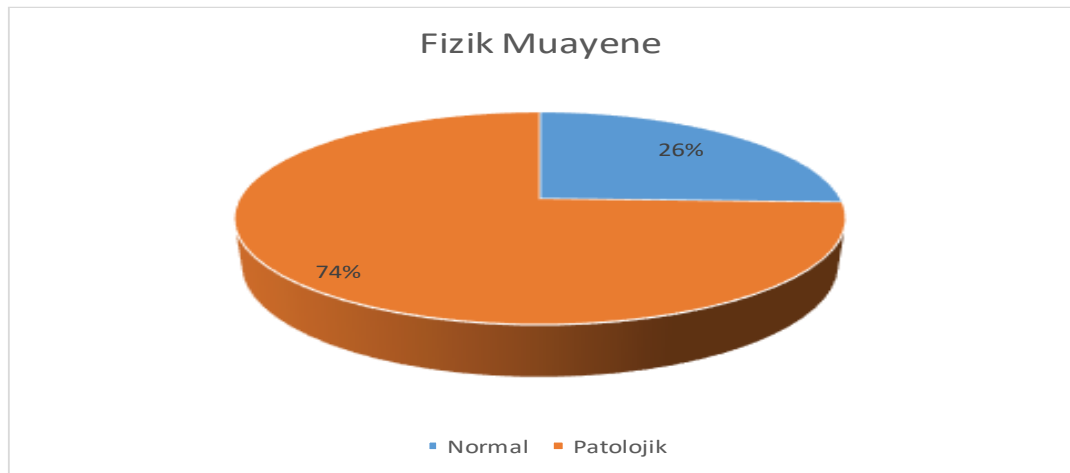
Şekil-12: Hastaların Başvuru Yakınmalarının Dağılımı.

Tablo-22’de yaş gruplarına göre yakınmalar incelenmiştir. Buna göre ateşin en fazla görüldüğü yaş grubu %37,50 ile adölesan dönemdir. Yine gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik gibi nonspesifik yakınmalar en sık adölesan yaş grubunda görülmüştür. En çok yakınmanın görüldüğü yaş

grupları okul çağı ve adölesan dönem gibi görünmesine rağmen, çalışmada 5 yaş altı hasta sayısı azdır, bu yüzden yaş grupları ile yakınma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

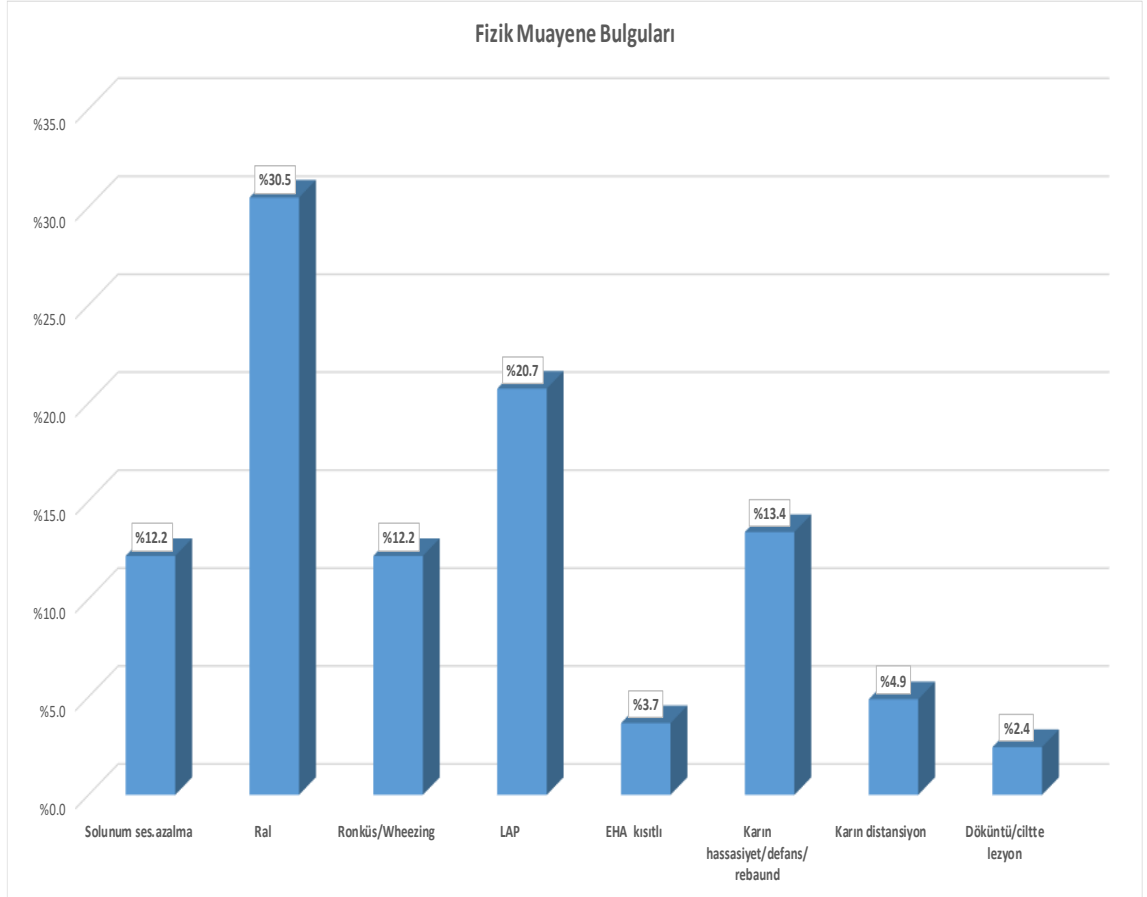
Tablo-22: Yaş Gruplarına Göre Yakınmaların Dağılımı.

Yakınma	Yaş			
	Süt çocuğu (<1 yaş)	Okul öncesi dönem (1-5 yaş)	Okul çağı dönem (6-11 yaş)	Adölesan dönem(12 yaş ve üzeri)
Ateş	%2,50	%27,50	%32,50	%37,50
Gece Terlemesi	%0,00	%8,33	%25,00	%66,67
Kilo Kaybı	%0,00	%9,09	%18,18	%72,73
Öksürük	%4,55	%15,91	%34,09	%45,45
Nefes Darlığı	%9,09	%9,09	%27,27	%54,55
Balgam	%0,00	%22,22	%33,33	%44,44
Hemoptizi	%0,00	%0,00	%25,00	%75,00
Halsizlik	%7,14	%10,71	%21,43	%60,71
Bulantı Kusma	%0,5	%9,09	%27,27	%63,64
Karın Ağrısı	%0,00	%11,76	%35,29	%52,94
Boyunda Şişlik	%0,00	%33,33	%33,33	%33,33
Eklemler Ağrısı	%0,00	%0,00	%25,00	%75,00
Baş Ağrısı	%0,00	%33,33	%33,33	%33,33
Bilinç Bulanıklığı	%0,00	%0,00	%0,00	%100,00



Şekil-13: Fizik muayene sonuçları.

Tanıda hastaların %74'ünde fizik muayenede patolojik bulgu görülmüştür. En sık görülen fizik muayene bulgusu %30,5 ile ral olup onu %20,7 ile LAP izlemektedir. En az saptanan fizik muayene bulgusu ise %2,4 ile döküntü/ciltte lezyon olarak görülmüştür



Şekil-14: Fizik muayene bulguları.

Tablo-23: Akciğer Tutulumu İle Sedim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi.

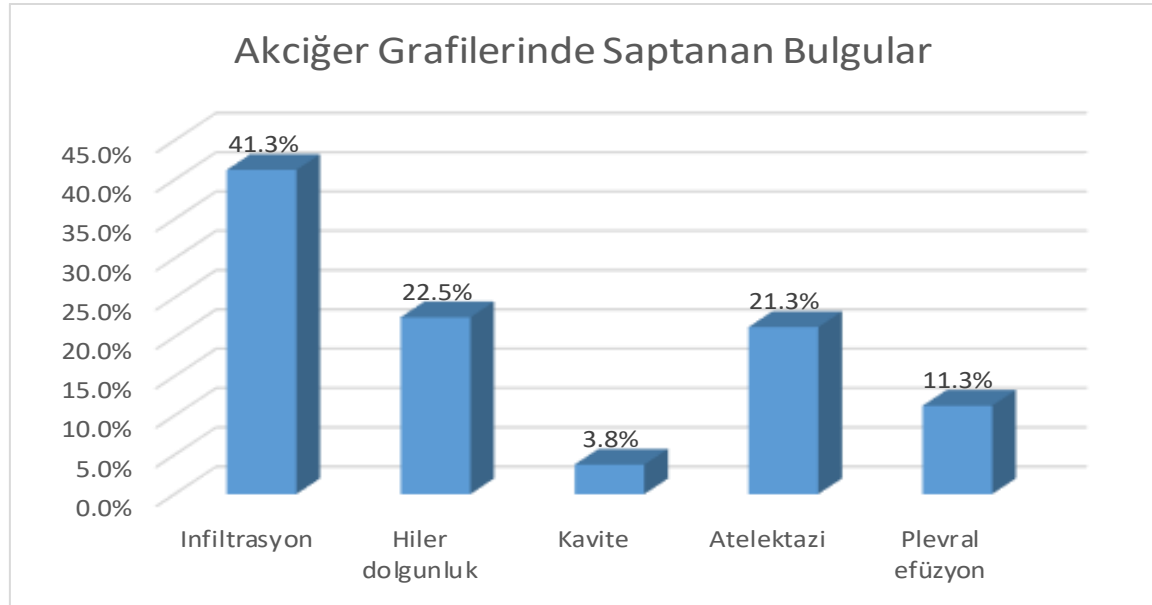
Akciğer TB	Sedim		Test İstatistiği	p-değeri
	Normal	Yüksek		
Yok	9 (%23,7)	29 (%76,3)	0,021	0,884
Var	14 (%25)	42 (%75)		

Akciğer TB hastalarında %75, ADTB ise %76,3 olarak sedimantasyon hızı yüksekliği saptanmıştır. Akciğer tutumu ile sedimantasyon hızı yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-24: Akciğer Tutulumu İle Anemi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.

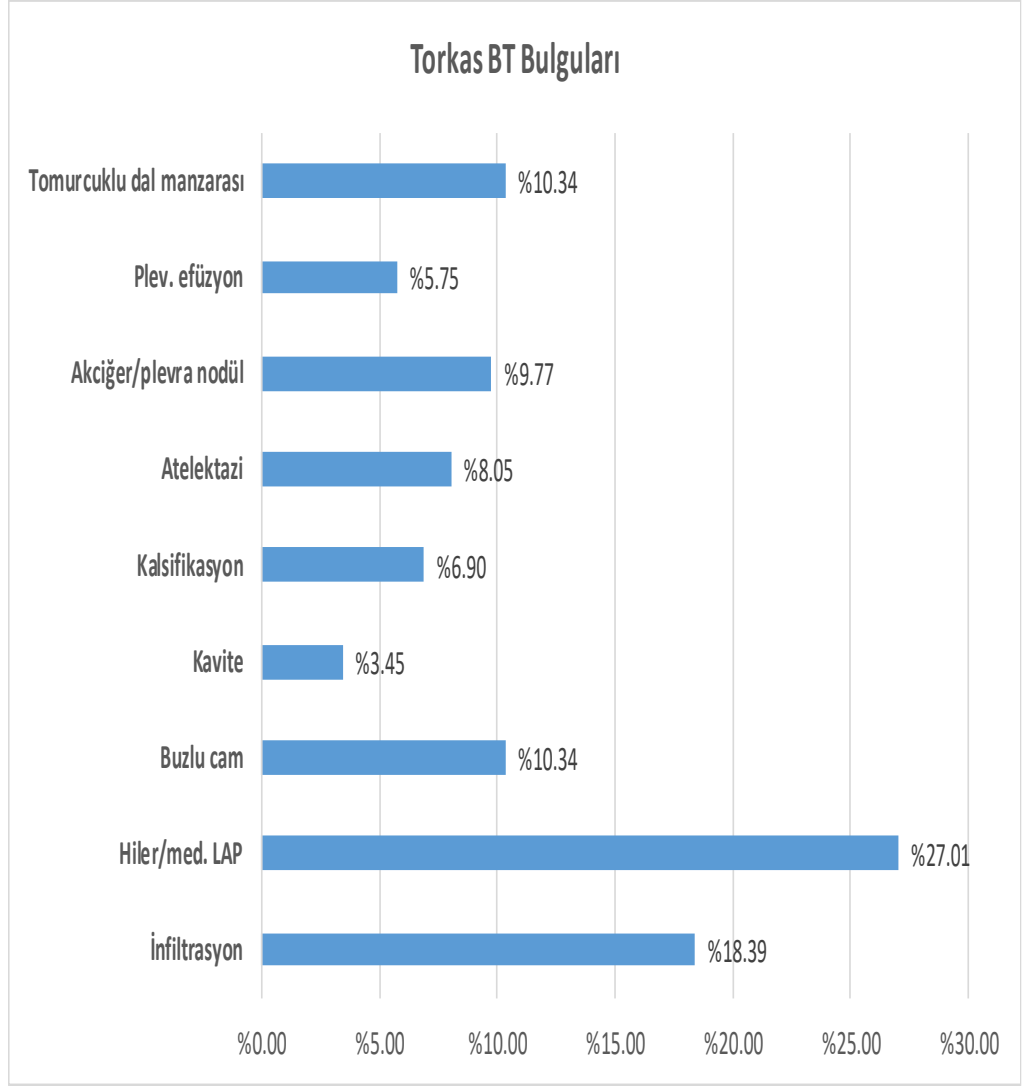
Anemi	Akciğer TB		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Yok	21(%37,5)	35(%62,5)	0,492	0,483
Var	17(%44,7)	21(%55,3)		

Akciğer TB hastalarında %55,3, ADTB ise %44,7 oranında eşlik eden anemi görülmüştür. Akciğer tutumu ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil-15: Akciğer grafilerinde saptanan bulgular.

Hastaların akciğer grafilerinde en sık (%41,3) saptanan bulgu infiltrasyon iken en az (%3,8) saptanan bulgu ise ile kavitedir.



Şekil-16: Toraks BT bulguları.

Toraks BT bulgularında en sık görülen %27,01 ile hiler/mediastinal LAP olup, bunu %18,39 ile infiltrasyon ve %10,34 ile buzlu cam ve tomurcuklu dal görünümü izlemektedir. En az görülen bulgu ise %3,45 ile kavite olmuştur.

Tablo-25: Yaş Gruplarına Göre Akciğer Grafisi Bulguları.

Yaş Grupları	Akciğer Grafisi				
	İnfiltrasyon	Hiler dolgunluk	Kavite	Atelektazi	Plevral efüzyon
Süt çocuğu	%6,06	%5,56	%33,3	%5,88	%0,00

(<1 yaşı)					
Okul öncesi dönemde (1-5 yaşı)	%21,21	%22,22	%0,00	%17,65	%22,22
Okul çağı döneminde (6-11 yaşı)	%33,33	%44,44	%0,00	%35,29	%22,22
Adölesan döneminde (12 yaşı ve üzeri)	%39,39	%27,78	%66,6	%41,18	%55,56

İnfiltrasyonun en sık adölesan (%39,39) ve okul çağı döneminde (%33,33) görüldüğü saptanmıştır. Hiler dolgunluk ise %44,44 ile en sık okul çağında görülmektedir.

Tablo-26: Yaş Gruplarına Göre Toraks BT Bulguları.

Toraks BT	Yaş Grupları			
	Süt çocuğu (<1 yaşı)	Okul öncesi (1-5 yaşı)	Okul çağı (6-11 yaşı)	Adölesan (12 yaşı ve üzeri)
İnfiltrasyon	%6,25	%18,75	%37,50	%37,50
Hiler/mediastinal LAP	%4,26	%23,40	%42,55	%29,79
Buzlu cam	%11,11	%22,22	%38,89	%27,78
Kavite	%16,67	%0,00	%0,00	%83,33
Kalsifikasyon	%8,33	%16,67	%16,67	%58,33
Atelektazi	%14,29	%28,57	%21,43	%35,71
Akciğer/plevra nodül	%5,88	%11,76	%29,41	%52,94
Plevral efüzyon	%0,00	%20,00	%10,00	%70,00
Tomurcuklu dal manzarası	%0,00	%16,67	%27,78	%55,56

LAP: lenfadenopati.

Hiler/mediastinal LAP en sık okul çağı döneminde (%42,55) görülmüştür. Buzlu cam en sık okul çağı dönemi (%38,89) ve adölesan

dönemde (%27,78) saptanmıştır. Kalsifikasyon, akciğer/plevra nodül ve tomurcuklu dal manzarası bulguları da en sık adölesan dönemde saptanmıştır.

Akciğer dışı TB olgularında ise diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerinden tanıda faydalanılmıştır. TB lenfadenit hastalarında US ile LAP bulguları değerlendirilmiştir. GİS TB olgularında abdominal US, BT ya da MR ile peritonit, intraabdominal kalsifiye LAP bulguları saptanmıştır. Kemik-eklem TB hastalarında ekstremit MR, TB menenjit de ise kraniyal MR görüntüleri değerlendirilmiştir.

Hastaların mikrobiyolojik örnekleri incelendiğinde %18,09'unun ARB değerlerinin pozitif olduğu görülmüş, PCR pozitiflik oranı %23,40 ve kültür pozitiflik oranı ise %20,21 olarak saptanmıştır.

Tablo-27: Aside Dirençli Basil (ARB) İle TB PCR ve TB Kültür Arasındaki Bağlantının İncelenmesi.

PCR	ARB		Test İstatistiği	p-değeri
	Negatif	Pozitif		
Negatif	45 (%91,8)	4 (%8,2)	21,624	<0,001
Pozitif	9 (%40,9)	13(%59,1)		
Kültür				
Negatif	46 (%88,5)	6 (%11,5)	*	<0,001
Pozitif	8 (%42,1)	11(%57,9)		

*Beklenen sıklık değeri 5'ten küçük olanların oranı %20'den fazla olduğu için Fisher Exact Test uygulanmıştır

ARB ile TB PCR ve TB kültür değişkenleri arasındaki fark incelendiğinde; PCR ile ARB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. PCR sonucu negatif olan hastaların %91,8'nin ARB değeri de negatif olup bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Benzer şekilde, kültür ile ARB arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Kültürü negatif olan hastaların %88,5'nin ARB değeri de negatif olup bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo-28: TB Kültür İle TB PCR Bağlantısının İncelenmesi.

PCR	Kültür		Test İstatistiği	p-değeri
	Negatif	Pozitif		
Negatif	46 (%93,9)	3 (%6,1)	34,366	<0,001
Pozitif	6 (%27,3)	16 (%72,7)		

TB kültür ile TB PCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). PCR değeri pozitif olan hastaların %72,7'sinde kültür değeri de pozitif olup bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo-29: Mikrobiyolojik Tanı İle Histopatolojik Tanı Arasındaki İlişki.

Histopatolojik Tanı	Mikrobiyolojik Tanı		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Yok	35 (%62,5)	21 (%37,5)	0,416	0,519
Var	8 (%53,3)	7 (%46,7)		

Hastaların %30,85'inde histopatolojik tanı bulunmaktadır ve mikrobiyolojik tanı histopatolojik tanı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-30: Histopatolojik Tanı İle TB Klinik Formları Arasındaki İlişki.

Akciğer TB	Histopatolojik Tanı		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Yok	13 (%34,2)	25 (%65,8)	36,498	<0,001

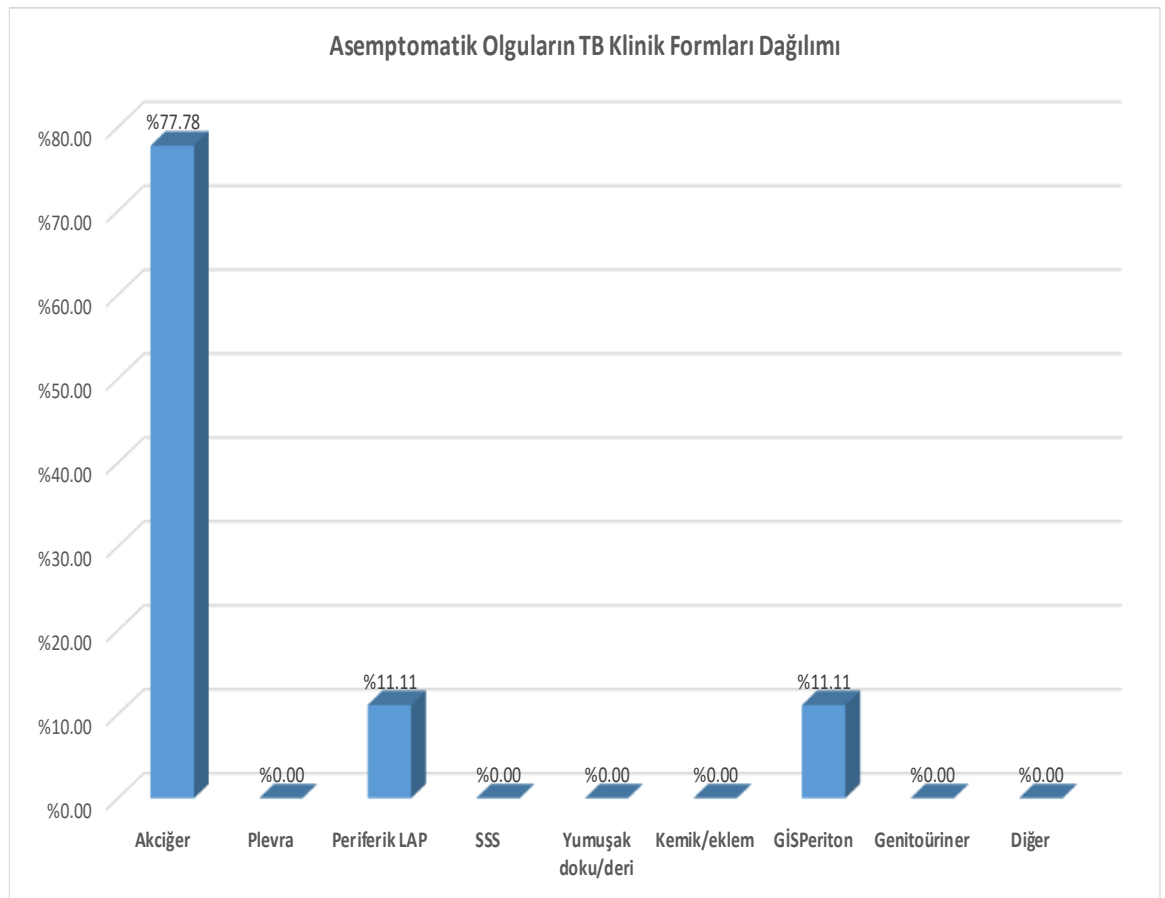
Var	52 (%92,9)	4 (%7,1)		
Plevra				
Yok	57 (%67,9)	27 (%32,1)	*	0,719
Var	8 (%80)	2 (%10)		
Periferik LAP				
Yok	62 (%78,5)	17 (%21,5)	*	<0,001
Var	3 (%20)	12 (%80)		
SSS				
Yok	62 (%68,1)	29 (%31,9)	*	0,550
Var	3 (%100)	0 (%0)		
Yumuşak doku/deri				
Yok	64 (%71,9)	25 (%28,1)	*	0,030
Var	1 (%20)	4 (%80)		
Kemik/eklem				
Yok	64 (%70,3)	1 (%29,7)	*	0,224
Var	1 (%33,3)	2 (%66,7)		
GİS				
Yok	59 (%73,8)	21 (%26,3)	*	0,029
Var	6 (%42,9)	8(%57,1)		
Birden Çok Tutulum				
Yok	62 (%70,5)	26 (%29,5)	*	0,368
Var	3 (%50)	3 (%50)		
*Beklenen sıklık değeri 5'ten küçük olanların oranı %20'den fazla olduğu için Fisher Exccact Test uygulanmıştır				

LAP: Lenfadenopati, SSS: Santral sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem

Tablo-30'da histopatolojik tanı ile TB tutulum bölgeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Akciğer tutulumu ile histopatolojik tanı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Histopatolojik tanı ile birden çok tutulum arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Periferik LAP

tutulumu ile histopatolojik tanı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Periferik LAP tutulumu olan hastaların %80'inde histopatolojik tanı bulunmaktadır. Yumuşak doku/deri tutulumu ile histopatolojik tanı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,03$). Yumuşak doku/deri tutulumu olan hastaların %80'inde histopatolojik tanı bulunmaktadır.

Hastaların %9,5'u (n:9) tanı anında asemptomatiktir. Şekil 4.8'de asemptomatik olguların TB klinik formlarının dağılımı verilmiştir. Buna göre asemptomatik hastaların %77,78'inde akciğer tutulumu görülmüştür.



Şekil-17: Asemptomatik olguların TB Klinik formlarının dağılımı.

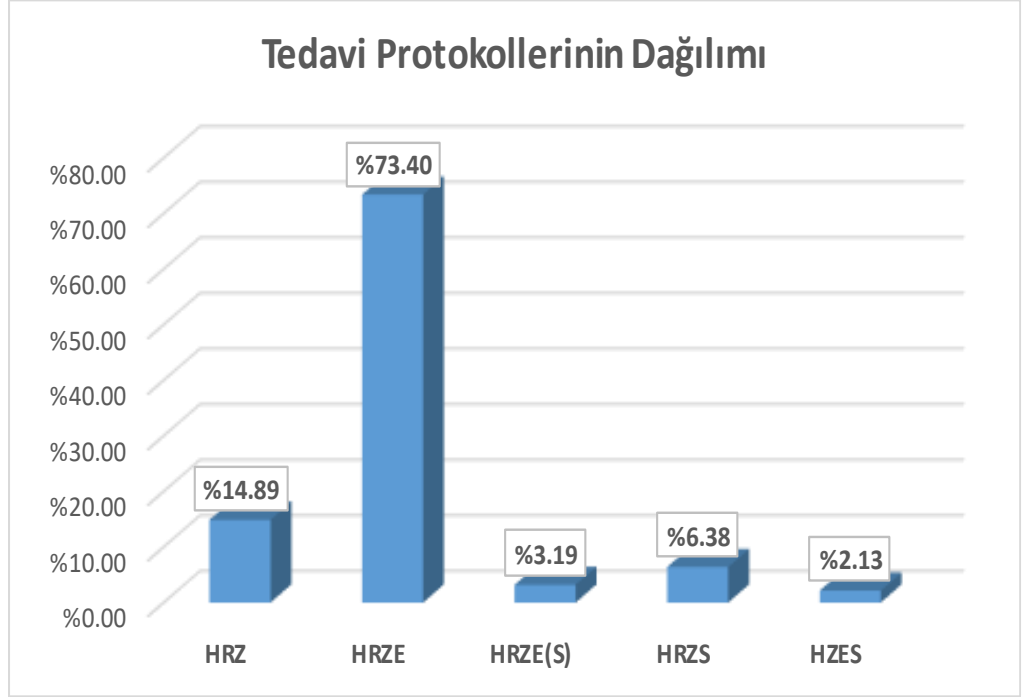
Tablo-31: Asemptomatik Olgularda Temas Durumu, PPD, Mikrobiyolojik ve Histopatolojik Tanı.

TB Temas	n	%
----------	---	---

Yok	3	33,33
Var	6	66,67
PPD		
Negatif	1	11,11
Pozitif	8	88,89
Histopatolojik Tanı		
Yok	8	88,89
Var	1	11,11
Mikrobiyolojik Tanı		
Yok	5	55,56
Var	1	11,11
Bakılmamış	3	33,33

Aseptomatik hastaların %66,67'sinde TB temas öyküsü vardır. PPD pozitiflik oranı %88,89'dur. Mikrobiyolojik tanı ve histopatolojik tanı oranı ise %11,11'dir. Aseptomatik olan bir hastada fizik muayene normal, radyolojik patoloji saptanmamıştır. Bu hasta TB temas öyküsü nedeni ile yapılan PPD testi pozitif sonuçlanması üzerine alınan MAS örneğinde kültürde üreme olması sonrası akciğer TB tanısı almıştır.

Aseptomatik TB hastalarının %66,6'sında (n:6) akciğer grafisi ve toraks BT'de patolojik bulgu görülmüştür. Bu hastaların akciğer grafisi bulguları incelendiğinde %40'ında infiltrasyon, %40'ında hiler dolgunluk ve %20'sinde ise atelektazi olduğu görülmüştür. Toraks BT bulguları incelendiğinde ise %10'unda infiltrasyon, %50'sinde hiler/mediastinal LAP, %10'unda buzlu zam, %20'sinde akciğer/plevra nodül ve %10'unda tomurcuklu dal manzarası olduğu görülmüştür.



Şekil-18: Tedavi protokollerinin dağılımı.

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

Tablo-32: TB Klinik Formlarına Göre Tedavi Protokollerinin Dağılımı.

Tedavi protokolü	TB Tutulum Bölgeleri							
	Akciğer	Plevra	Periferik LAP	SSS	Yumuşak doku/deri	Kemik-eklem	GİS	Birden fazla Bölge tutulum
HRZ	%14,29	%0,00	%26,67	%0,00	%40,00	%0,00	%7,14	%16,67
HRZE	%71,43	%90,0	%66,67	%100,0	%40,00	%100,00	%92,86	%83,33
HRZE(S)	%3,57	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00
HRZS	%7,14	%10,0	%6,67	%0,00	%20,00	%0,00	%0,00	%0,00
HZES	%3,57	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00

H: İzoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E:Etambutol, S: Streptomisin,
LAP: Lenfadenopati, SSS: Santral sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem

Akciğer TB olan hastalarda en sık uygulanan protokol HRZE protokolüdür. SSS ve Kemik-eklem TB olan hastaların tamamına ise HRZE protokolü uygulanmıştır. HRZ en sık yumuşak doku/deri ve lenf nodu TB olmak üzere en sık akciğer dışı TB da kullanılmıştır.

Tablo-33: Steroid Tedavisinin TB Klinik Formlarına Göre Dağılımı.

Steroid	TB Tutulum Bölgeleri							
	Akciğer	Plevra	Periferik LAP	SSS	Yumuşak doku/deri	Kemik/Eklem	GIS	Birden fazla bölgenin tutulumu
Yok	%85,71	%30,00	%100,00	%33,33	%100,00	%100,00	%64,29	%66,67
Var	%14,29	%70,00	%0,00	%66,67	%0,00	%0,00	%35,71	%33,33

LAP: Lenfadenopati, SSS: Santral sinir sistemi, GIS: Gastrointestinal sistem

Akciğer tutulumu olan hastaların %14,29'unda tedavide steroid eklenmiştir. Akciğer dışı TB de en sık steroid kullanımı tüberküloz plörezi (%70), TB menenjit (%66,67) olarak saptanmıştır.

Tablo-34: TB Klinik Formlarına Göre Tedavi Sürelerinin Değerlendirilmesi.

TB Tutulum Bölgeleri	Tedavi Süresi		p-değeri
Akciğer	Ortalama	SS	
Yok	10,36	3,82	0,142
Var	9,63	3,62	
Plevra			
Yok	10,09	3,75	0,375
Var	8,56	3,05	
Periferik LAP			
Yok	10,12	3,67	0,146
Var	8,93	3,83	
SSS			
Yok	9,82	3,71	0,021
Var	13,00	1,73	
Yumuşak doku/deri			
Yok	9,99	3,77	0,548
Var	9,00	2,12	
Kemik/eklem			
Yok	9,81	3,70	0,012
Var	13,33	1,53	
GIS			
Yok	9,63	3,53	0,017
Var	11,83	4,28	
Birden fazla bölgenin tutulumu			
Yok	9,84	3,75	0,109
Var	11,40	2,51	

LAP: Lenfadenopati, SSS: Santral sinir sistemi, GIS: Gastrointestinal sistem

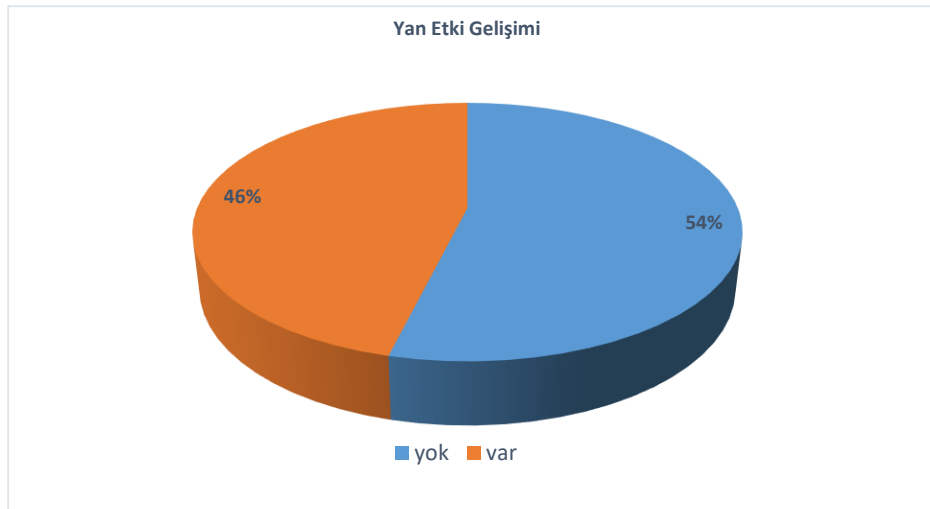
TB tutulum bölgelerine göre ortalama tedavi sürelerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığı incelendiğinde; SSS tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre ortalama tedavi süresi daha uzundur ($p=0,021$). Kemik/eklem tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre tedavi süresi daha uzundur ($p=0,012$). GİS tutulumu olan hastaların olmayan hastalara göre tedavi süreleri daha uzundur ($p=0,017$).

Yan etki görülen hastalarda ortalama tedavi süresi 10,7 ay iken, yan etki görülmeyenlerde ortalama tedavi süresi 9,14 ay olarak saptandı. Elde edilen sonuçlara göre yan etki olan hastaların olmayan hastalara göre ortalama tedavi süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,076$).

Tedavi sonrası hastalar değerlendirildiğinde %84 (n:79) iyileşme olduğu görülmüştür. Hastaların %10,6'sının (n:10) tedavisinin çeşitli nedenlerle (izinsiz takipten çıkma, tedavi red, tedaviyi tolere edememe) tamamlanmadığı görülmüştür. İzlemde 4 hasta 18 yaşı geçmesi nedeni ile erişkin Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları bölümlerine devir edilmiştir. Bir hasta da çoklu ilaç direnci nedeni ile referans hastanesine sevk edilmiştir. TB bağlı ölüm görülmemiştir. Tedavi sırasında kaybedilen 2 hasta primer hastalıklarına (Kistik fibrozis ve AML) bağlı kaybedilmişlerdir.

II. Tedavi Yan Etkileri İle İlgili Bulgular

Çalışmada değerlendirilen 94 hastanın %46'sında (n:44) yan etki görülmüştür.



Şekil-19: Yan etki gelişimi.

En sık görülen yan etki türü %22,34 ile hepatotoksisitedir. Bunu ürik asit yüksekliği (%15,95) ve gastrointestinal yan etkiler (%7,44) izlemektedir. İki hastada baş dönmesi ve 1 hastada artralji görülmüştür. Hastaların %22,34'ünde birden fazla yan etki gelişmiştir. En sık olarak hepatotoksisite ve ürik asit yüksekliği birlikteliği görülmüştür.

Tablo-35: Yan Etki Türlerinin Dağılımı.

Yan Etki Türleri	n	%
Hepatotoksisite	21	22,34
Nefrotoksisite	1	1,06
İşitme bozukluğu	2	2,12
Periferik nöropati	2	2,12
Görme bozukluğu	3	3,19
Gastrointestinal yan etki	7	7,44
Hematolojik	3	3,19
Deri reaksiyonu/Hipersensivite	4	4,25
Ürik asit yüksekliği	15	15,95
Diğer	3	3,19

Tablo-36: Cinsiyete Göre Yan Etki Türlerinin Dağılımı.

Yan Etki	Kız	Erkek	p
Hepatotoksisite (n:21)	%61,90	%38,10	0,509
GİS (n:7)	%85,71	%14,29	0,162
Ürik asit yüksekliği (n:15)	%33,34	%66,66	0,528
Deri reaksiyonu/Hipersensitivite (n:4)	%25,00	%75,00	0,520

GİS: gastrointestinal sistem

Hepatotoksisite görülenlerin %61,9'u, GİS yan etkisi(bulantı, kusma, karın ağrısı) olanların %85,7'si kızdır. Ürik asit yüksekliği %66,6 ile erkeklerde daha sıktır. Diğer yan etki türlerinde hasta sayısı az olduğu için cinsiyet sıklık değerlendirilmesi yapılmamıştır.

Tablo-37: Yaş Gruplarına Göre Yan Etki Türlerinin Dağılımı.

Yaş	Hepatotoksisite n:21	Deri reaksiyon Hipersensivite n:4	İşitme Bozukluğu n:2	Hematolojik n:3	GİS n:7	Ürik asit Yüksek n:15
Süt çocuğu (<1 yaş)	%4,76	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00
Okul öncesi (1-5 yaş)	%38,10	%25,00	%50,00	%66,66	%0,00	%14,29
Okul çağı (6-11 yaş)	%28,57	%50,00	%0,00	%0,00	%28,57	%25,00
Adölesan (12 yaş ve üzeri)	%28,57	%25,00	%50,00	%33,34	%71,43	%60,71

Tablo-37’de yaş gruplarına göre yan etki türleri verilmiştir. Az görülen nefrotoksisite (n:1), periferik nöropati (n:2) ve görme bozukluğu (n:3) adölesan yaşındaki çocuklarda görülmüştür. Ürik asit yüksekliği ise en sık %60,7 ile adölesan döneminde görülmüştür. GİS yan etkiler en çok adölesan yaş grubunda görülmüştür.

Tablo-38: Akciğer ve Birden Fazla Bölge Tutulumu Olan TB Olguları Arasında Yan Etki Gelişimi.

Akciğer TB	Yan Etki		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Yok	20 (%52,7)	18 (%47,3)	0,177	0,674
Var	30 (%53,6)	26 (%46,4)		
Birden Fazla Tutulum				
Yok	48 (%54,6)	40 (%45,4)	*	0,677
Var	2 (%33,3)	4 (%66,7)		

*Beklenen sıklık değeri 5’ten küçük olanların oranı %20’den fazla olduğu için Fisher Exact Test uygulanmıştır

Akciğer TB hastalarının %46,4’ünde, ADTB olanların %47,3’ünde yan etki saptanmıştır. Akciğer TB, ADTB ve birden fazla tutulum arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-39: Yan Etki Gelişen Hastalarda Eşlik Eden Hastalık, Malnütrisyon ve Anemi Değerlendirilmesi.

Eşlik Eden Hastalık	Yan Etki		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Yok	34 (%48)	26 (%52)	1,659	0,198
Var	16 (%47)	18 (%53)		
Malnütrisyon				
Yok	22 (%51,2)	21 (%48,8)	0,386	0,535
Var	28 (%55)	23 (%45)		
Anemi				
Yok	33 (%59)	23 (%41)	2,827	0,093
Var	17 (%44,8)	21 (%55,2)		

Yan etki ile eşlik eden hastalık arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,198$). Yan etki türlerine göre eşlik eden hastalık durumu incelendiğinde hepatotoksisite görülen hastaların %67'sinde eşlik eden hastalık bulunmaktadır. Ürik asit yüksekliği olanların %66'sında ve GİS yan etkilerinin de %57'sinde eşlik eden hastalık bulunmaktadır.

Malnütrisyon olan hastaların %45'inde ($n:23$) yan etki vardır ve bunların çoğunluğunu (%56) orta derece malnütrisyon oluşturmaktadır. Yan etki ile malnütrisyon arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,535$). Hepatotoksisite gelişenlerde %52, GİS yan etkisi gelişenlerde %57, ürik asit yüksekliği olanların ise %54'ünde malnütrisyon saptanmıştır.

Anemi ile yan etki arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hepatotoksisite gelişenlerde %48, GİS yan etkisi gelişenlerde %57, ürik asit yüksekliği olanların ise %43'ünde anemi vardır.

Tablo-40: Yan Etki Türlerine Göre Yan Etki Gelişme Günleri.

Yan Etki Türleri	Yan Etki Gelişme Günleri				
	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS
Hepatotoksisite	21	2	180	30,14	26,84
Nefrotoksisite	1	4	4	4	-
İşitme bozukluğu	2	10	18	14	5,66
Periferik nöropati	2	60	480	270,00	296,9
Görme bozukluğu	3	15	35	26,67	10,41
GİS(bulantı, kusma, karın ağrısı)	7	3	90	40,43	31,43
Hematolojik	3	12	180	70,67	94,77
Deri reaksiyonu /Hipersensitivite	4	1	12	7,50	4,80
Ürik asit Yüksekliği	15	3	60	26,39	22,03

GİS: gastrointestinal sistem

Yan etki gelişme zamanı incelendiğinde hepatotoksisite ortalama 30.gün, GİS yan etkiler 40.gün, hipersensitivite 7.gün ve ürik asit yüksekliği 26.günde ortaya çıkmıştır.

Yan etkiye bağlı olarak görülen en sık semptom %48,39 ile bulantı-kusma daha sonra %22,5 ile karın ağrısı olmuştur.

Tablo-41: Tedavi Değişikliği İle Birden Fazla Yan Etki Olup Olmama Durumu Arasındaki Fark

Tedavi Değişikliği	Birden Fazla Yan Etki		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Evet	4 (%28,6)	10(%71,4)	22,847	<0,001
Hayır	69(%86,3)	11(%13,8)		
Tedavi Ara Verme				
Yok	69(%92)	6(%8)	43,982	<0,001
Var	4(%21,1)	15(%78,9)		

Tedavi değişikliği olan hastaların %71,4'ünde birden fazla yan etki olup bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Tedaviye ara verilen

hastaların %78,9'unda birden fazla yan etki olup bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Tablo-42: Yan Etki Türlerine Göre Yan Etki Süreleri*.

Yan Etki Türleri	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS
Hepatotoksisite	21	6	30	16,43	6,48
Nefrotoksisite	1	20	20	20,00	-
İşitme bozukluğu	2	20	60	40,00	28,28
Periferik nöropati	2	14	30	22,00	11,31
Görme bozukluğu	3	2	14	8,67	6,11
GİS	7	3	20	11,57	7,02
Hematolojik	3	3	210	81,00	112,53
Deri reaksiyonu/Hipersensitivite	4	1	23	8,50	9,98
Ürik asit yüksekliği	15	2	60	15,00	11,88

*gün olarak belirlenmiştir. GİS: gastrointestinal sistem

Yan etki türlerine göre ortalama yan etki süreleri değerlendirildiğinde en uzun yan etki süresi hematolojik yan etkiler, en kısa ise hipersensitivite olarak saptanmıştır. Hepatotoksisite ve ürik asit yüksekliği ortalama 15 gün, GİS yan etkiler ise 11 gün sürmüştür.

Hepatotoksisite gelişenlerde %71,43 ve ürik asit yüksekliği olanların %39,29 GİS yan etkilerinde ise %42,86 tedaviye ara verildiği görülmüştür. İşitme bozukluğu, görme bozukluğu ve periferik nöropati gelişen hastaların tamamında sorumlu ilaç kesilmiştir. Tedavi değişikliğine göre ortalama yan etki süresinde farklılık olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların %98'inde yan etkiye bağlı yakınma ve laboratuvar bulguları düzelmiştir, yan etki gelişen 1 hasta takipten çıktığı için yan etki seyri bilinmemektedir.

Hepatotoksisite

Tablo-43: Hepatotoksisite Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi.

Cinsiyet	n	%
Kadın	13	61,90
Erkek	8	38,10
Yaş		
Süt çocuğu (<1 yaş)	1	4,76
Okul öncesi dönemde (1-5 yaş)	8	38,10
Okul çağı döneminde (6-11 yaş)	6	28,57
Adölesan döneminde (12 yaş ve üzeri)	6	28,57
Malnütrisyon		
Var	10	47,62
Yok	11	52,38
Anemi		
Yok	11	52,38
Var	10	47,62
Eşlik Eden Hastalık		
Yok	7	33,33
Var	14	66,67
TB Temas		
Yok	16	76,19
Var	5	23,81
Profilaksi		
Yok	20	95,24
Var	1	4,76

Hepatotoksisite olan hastalarla ile olmayan hastaların tedavi sırasındaki AST (maksimum) ve ALT(maksimum) değerleri karşılaştırılmıştır. Hepatotoksisite olan hastaların ortalama AST (maks) değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksektir ($p<0,001$). Hepatotoksisite olan hastaların

olmayan hastalara göre ortalama ALT (maks) değeri de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksektir ($p<0,001$).

Tablo-44: Tedavi Sırasında AST ve ALT Maksimum Değerleri İle Hepatotoksisite Değerlendirilmesi.

Hepatotoksisite		AST (maks)	ALT(maks)
Yok	Ortalama	31,30	23,58
	SS	14,51	13,33
Var	Ortalama	622,95	442,33
	SS	1151,75	657,46
p-değeri		<0,001	<0,001

Hepatotoksisite gelişen hastaların yan etki ortaya çıkma zamanları değerlendirildi. Tedavi başlangıcından hepatotoksisite gelişimine kadar geçen süre ortalama $30,14 \pm 26,84$ (2-180) gün olarak saptandı. Antitüberküloz tedavinin ilk haftasında 5, ikinci haftasında 6, üçüncü ve dördüncü haftasında 4, birinci ve ikinci ay arasında 4 ve ikinci aydan sonra 2 hastada hepatotoksisite gelişmiştir.

Tablo-45: Hepatotoksisite İle Tedaviye Ara Verme Arasındaki İlişki.

Tedavi Ara Verme	Hepatotoksisite		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Yok	69 (%92)	6(%8)	43,982	<0,001
Var	4(%21,1)	15(%78,9)		

Hepatotoksisite gelişen hastaların 6'sında (%28,57) ilaçlar kesilmeden tedaviye devam edilebilmiş ve transaminazların gerilediği görülmüştür. On beş hastada (%71,43) tedaviye ara verilmiştir. Ek olarak tedaviye ara verilen hastaların %78,9'unda hepatotoksisite olup bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Hepatotoksisite gelişen hastaların %38 (n:8)'inde tedavi değişikliği yapılmış, 8 hastada da sorumlu ilaç kesilmiş, ancak 2 hastanın tedavisine ilaç

eklenmiştir. Tedavi sırasında ilaç kesilmesi ile hepatotoksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,002$). İlaç kesimi olmayan hastaların %83,8'inde hepatotoksisite gözlemlenmemiştir. İlaç eklenmesi ile hepatotoksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,124$).

Hepatotoksisite nedeni ile tedaviye ara verilen 15 hastada tüm ilaçlar kesildikten sonra karaciğer transaminazları normal değerlere ya da normalin iki katının altına düşünce tüm ilaçlar aynı dozlarda tekrar başlanmıştır. Tedavi başlangıç protokolündeki ilaçlar iki günlük aralarla başlanmış ve böylece hepatotoksisiteye neden olan ilaç tespit edilmiştir.

Tedaviye ara verilen 5 hastada hepatotoksisite tekrar etmiş ve tedavi protokolündeki sorumlu ilaç ya da ilaçlar kesilmiştir. Bu hastalardan biri tüberküloz lenfadenitli olup 2.kez hepatotoksisite gelişmesi üzerine tedavi kesilmiş. Bir hastada INH, RIF ve PZA kesilmiş ve tedaviye EMB ve moksifloksasin eklenmiştir. Kistik fibrozis (KF) ile takipli akciğer TB olan bir hastada tedavinin 7.ayında 2.kez hepatotoksisite geliştikten sonra INH, RIF kesilmiştir. İki hastada ise tedavi yeniden başlanması sırasında PZA başlandıktan sonra hepatotoksisite tekrar etmiş ve PZA tedaviden çıkarılmıştır. Bu hastaların tedavileri TB tanı ve tedavi rehberine göre modifiye edilmiştir.

Tablo-46: Hepatotoksisite ile yan etki tekrarı (rekürrens)arasındaki ilişki.

Rekürrens	Hepatotoksisite		Test İstatistiği	p-değeri
	Yok	Var		
Yok	17(%66,7)	10(%33,3)	33,197	<0,001
Var	6(%35,3)	11(%64,7)		

Yan etki gelişen hastaların %38,6'sında (n:17) yan etki tekrar görülmüş ve yan etki tekrarı olan hastaların %64,7'sinde hepatotoksisite yan etkisi gözlenmiştir ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Hepatotoksisite gelişenlerin %52,4'ünde (n:11) yan etki tekrar etmiştir, hepatotoksisite gelişen hastalarda yan etki düzelmiştir.

Ürik Asit Yüksekliği

Çalışmamızda ikinci en sık gördüğümüz yan etki ürik asit yüksekliğidir. Hastaların 15'inde (%15,95) ürik asit seviyesinin >8 mg/dl olduğu saptandı. Bu hastaların 10'u (%66,66) erkek, 5'i (%33,34) kızdır. Bu hastaların yaş ortalaması 14,2±5,4 (9-17) yaş olarak saptandı.

Ürik asit yüksekliği ortalama 26,39±22,03 (3-60) gün sonra gelişti. Antitüberküloz tedavinin ilk 15 gününde 8 hastada(%53,3), 15-30.günlerde 3 hasta (%20), 30-60.günlerde 4 hastada (%26,6) ürik asit yüksekliği gelişmiştir. Tedavinin 2.ayından sonra ürik asit yüksekliği olan hasta olmamıştır. Ürik asit değerlerinin ortalaması da 10,46±1,56 (9-14) mg/dl olarak saptanmıştır.

Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden durumları Tablo-47'de gösterilmiştir. Ürik asit yüksekliği gelişen ve gelişmeyen hastalarda demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar, malnütrisyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Tablo-47: Ürik Asit Yüksekliği Olan Hastaların Değerlendirilmesi.

Cinsiyet	n	%
Kız	5	33,34
Erkek	10	66,66
Yaş		
Süt çocuğu (<1 yaş)	0	0
Okul öncesi dönemde (1-5 yaş)	2	13,3
Okul çağı döneminde (6-11 yaş)	4	26,6
Adölesan döneminde (12 yaş ve üzeri)	9	60,1
Malnütrisyon		
Var	7	46,8
Yok	8	53,2
Anemi		
Yok	9	60
Var	6	40
Eşlik Eden Hastalık		
Yok	5	33,34
Var	10	66,66

Ürik asit yüksekliği gelişenlerden 3 hastada tedaviye ara verilmiştir. Bunlardan 2'sinde tedavi değişimi yapılmış ve PZA kesilmiştir. Ürik asit yüksekliği olan sadece 2 hastada yan etki ikinci kez tekrar görülmüştür. Yan etki yönetiminde hastaların hidrasyonu sağlandı ve semptomatik olan 2 hastaya allopürinol tedavisi uygulandı.

Deri reaksiyonu/Hipersensitivite

Hastaların 4'ünde (%4,2) hipersensitivite/deri reaksiyonu gelişti. Hastaların üçü (%75) erkek, biri (%25) kızdır. Üç hasta akciğer TB, bir hasta ise deri altı yumuşak TB dir. Hastaların ikisinde eşlik eden kronik hastalık öyküsü yokken birinde kistik fibrozis birinde de gastroözofageal reflü vardı. Hastaların ikisinde anemi yine iki hastada hafif malnütrisyon saptandı. Hastalarda allerji öyküsü ve tedavi öncesi eozinofili yoktu.

Yan etki yönetiminde, bu hastaların öncelikle TB tedavisi kesildi. Hastaların tümüne antihistaminikler ve bir hastaya ek olarak steroid tedavisi uygulandı. Hipersensitivite bulguları gerileyene kadar antitüberküloz tedaviye ara verildi. İki hastada sadece deri reaksiyonu görüldü ve antihistaminik tedavi sonrası yan etki geriledi, tedavilerine devam edildi, tekrar yan etki görülmedi.

Akciğer TB'li ilaç direci (RIF) olan hastaya tedavi INH+PZA+EMB+SM+Moksifloksasin olarak başlandı ve tedavinin 12.gününde önce ürtikeryal döküntü daha sonra anjioödem gelişmesi üzerine tedaviye ara verildi. Yan etki yakınmaları geriledikten sonra tekrar tedavi başlanma sırasında PZA sonrası ürtikeryal döküntü olması üzerine PZA kesildi. Streptomisin sonrası anafilaksi bulguları görülen hastanın tedavisi kesildi. Yine aynı hastanın moksifloksasin sonrası ateş yüksekliği ve yaygın eklem ağrısı gelişmesi üzerine moksifloksasin de kesildi. INH+EMB devam edildi, tedaviye sikloserin ve etiyonamid eklenmesi planlandı.

Akciğer TB'li HRZE tedavi rejimi başlanan diğer bir hastada ise ürtikeryal döküntü, kaşıntı yanı sıra dirençli bulantı-kusma ve ateş görüldüğü için tedaviye ara verildi. Hastanın antihistaminik sonrası tedavisine tekrar başlandı. Yan etkinin tekrarlaması üzerine 2 kez daha ara verildi. Hastaya ilaç

desentizasyonu yapılmak istendi, ancak desentizasyon sırasında da yaygın ürtikeryal lezyon gelişen hasta tedaviyi tolere edemedi ve tedavisi kesildi.

Diğer yan etkiler

Gastrointestinal sistem (bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık) yakınmaları 7 (%7,44) hastada görüldü ve sadece bir hastada tedaviye ara verilmesi gerekmiştir. GİS yan etkisi olanlara semptomatik destek tedavisi uygulandı. Hematolojik yan etki olarak 2 hastada nötropeni, bir hastada ise trombositopeni görüldü, takiplerinde tedaviye ara verilmesi gerekmedi.

Görme bozukluğu 3 hastada görüldü ve hastaların etambutol tedavisi kesildi. Göz hastalıkları tarafından değerlendirildi ve retinopati görülmeydi. İşitme bozukluğu olan 2 (%2,12) hastanın birinde streptomisin kesildi, diğeri ilaç direnci olduğu için amikasin kullanıyordu ve şiddetli kulak çınlaması olduğu için kesildi. Bir hastada baş dönmesi nedeni ile streptomisin kesildi.

Bir (%1,06) hastada nefrotoksisite görüldü, intravenöz hidrasyon sonrası kreatinin düzeyi 3 günde geriledi, tedaviye ara verilmesi gerekmedi. Periferik nöropati 2 (%2,12) hastada görüldü, B6 vitamin desteği sonrası hastaların yakınmaları düzeldi.

TARTIŞMA

Tüberküloz halen çocukluk çağının önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden olan hastalıktır. TB çocuklarda en sık 10 ölüm sebebinden biridir ve dünya genelinde yılda ortalama 130.000 çocuk TB sebebiyle hayatını kaybetmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün sörveyans sonuçlarına göre dünya genelinde her yıl 9,6 milyon yeni TB vakası saptanmakta ve 1,5 milyon kişi TB nedeniyle hayatını kaybetmektedir (7). Yine DSÖ'nün en son verilerine göre ise TB vakalarının %10'nun çocukluk çağındaki hastalar olduğu tahmin edilmektedir. Çocukluk çağı TB hastalığı gelişmiş ölkelerde % 5'ten daha azında görölmekte iken az gelişmiş fakir ölkelerdeki çocuklarda hastalık tüm olguların %20-40'ına kadar çıkabilmektedir (68).

Çocukluk çağında TB tanısı koymak, gerek diğör çocukluk çağı enfeksiyonlarına benzer klinik bulguları olması, gerekse örnek alma aşamasındaki zorluklar ve alınan örneğin költürde üretilme oranının düşük olması nedeniyle oldukça zordur. Çocukluk çağı TB'sinde tanıya yönelik olarak yapılan çalışmalar son yıllarda artmakla birlikte, erişkine kıyasla oldukça azdır. Bu nedenle çocukluk çağı TB'sine yönelik yapılan her çalışma büyük önem taşımaktadır (8). Çalışmamızda da Çocuk Enfeksiyon Kliniğı ve Polikliniğı'nde 2016-2021 yılları arasında TB tanısıyla izlenen 94 hastanın tanı ve tedavi süreci, ilaç yan etkileri değeriendirildi.

Sağlık Bakanlığı tarafından 2020 yılında yayınlanan Türkiye'de Verem Savaş Raporu'na göre 2005-2018 yılları arasında çocukluk yaş grubundaki hastaların 589'u (%51,6) erkek iken 551'i (%48,4) kızdır (6). Bizim yaptığımız çalışmada ise hastaların %53,2'si (n:50) kız, %46,8'i (n:44) erkek olduğu göröldü. Phongsamart ve arkadaşlarının Kanada'da 121 tüberküloz tanılı çocuk ile yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer olarak hastaların %43,8'i erkek ve %56,2'si kız tespit edilmiştir (69). Benzer çalışmalar ölkemiz ve yurt dışında da yapılmış ve cinsiyet açısından hastalar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Türkiye’de çocukluk çağı tüberküloz hastalarının çocuk yaş grubu içinde dağılımı 5 yaş altı %18, 5-15 yaş arası %51 ve 15 yaş üstü %30 saptanmıştır (6). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 8,9 yıl (6 ay- 17 yaş) olduğu ve hastaların %5’i süt çocuğu (<1yaş), %23’ü okul öncesi (1-5yaş), %34’ü okul çağı (6-11 yaş) ve %37’si ise adölesan (12 yaş ve üzeri) dönemde olduğu görüldü. Tilahun ve arkadaşlarının (70) ve Kemer ve arkadaşlarının (72) çalışmalarında da yine en fazla olgu adölesan dönemde saptanmıştır. Tilahun ve arkadaşlarının çalışmasında süt çocuklarında hastalık görülme oranı çalışmamıza benzer şekilde daha düşüktür (70). Adölesan dönem çocuklarda tüberküloz basili ile enfekte olduktan sonra hastalık gelişme riskinin yüksek olduğu bir yaş grubudur. Yaş ortalaması diğer çalışmalarda da çalışmamıza benzer şekilde 7.5-9.8 yıl arasında idi (70-72).

Türkiye’de tüberküloz insidansı 13 yıl (2005-2018) içinde giderek azalmıştır (6). Çalışmada hastaların %30’u 2016 yılında %17’si 2017 ve 2018 yıllarında, %24’ü 2019 ve %12’si ise 2020 yıllarında tanı almışlardır.

Tüberküloz hastalığı sıklıkla akciğer TB olarak görülür fakat akciğer dışındaki organlarda tutulabilir. Özellikle çocuklarda akciğer dışı organ tutulumu erişkinlere göre daha sık olmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalarda en sık görülen TB klinik formu %52 ile akciğer TB’dır. En sık görülen akciğer dışı TB formu Sağlık Bakanlığı verileriyle uyumlu olarak %14 hastada görülen TB lenfadenittir. En az görülen ise %3 ile santral sinir sistemi TB ve kemik-eklem TB olmuştur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada benzer şekilde hastaların %44,7’sinde akciğer; %33,8’inde akciğer dışı; %21’inde hem akciğer hem de akciğer dışı tutulumu saptandığı en sık akciğer dışı TB formunun ise TB lenfadenit olduğu bildirilmiştir (72).

Tüberküloz, HIV prevalansı ve malnütrisyon sıklığı fazla olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Malnütrisyonu olan çocuklarda artmış tüberküloz riskinin nedeni, malnütrisyonun sekonder immün yetmezliğe neden olarak konağın enfeksiyonlara yatkınlığını artırmasıdır. Malnütrisyon hücre içi enfeksiyonlara ve ölüme neden olan önemli bir risk faktörü olduğundan beslenme durumunun bozulması, latent enfeksiyonun reaktivasyonuna da neden olabilir. Tüberküloz tedavisi sırasında beslenme

durumu iyi olan çocukların tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (73).

Çalışmamız hastalarında %45,7 malnütrisyon ve bunlardan %5,32'sinde ağır malnütrisyon olduğu görüldü. Çalışmada HIV pozitif olan hastamız yoktu. Chisti ve arkadaşlarının 2013 yılında Güney Afrika'da yaptıkları bir çalışmada TB hastalarının %12'sinde ağır malnütrisyon olduğu ve yine Munthali ve arkadaşlarının çalışmasında TB hastalarının %6,8'inde ağır malnütrisyon saptanmıştır (74,75).

Çocuk hastalara TB hemen her zaman yakın temas ile erişkinden bulaşır ve özellikle iki yaş altı çocuklar büyük risk altındadır. Çalışmamızda TB temas öyküsü %38,3 tespit edilmiş olup bu hastalarda ev içi temas oranı %21,3, ev dışı temas oranı ise %17 olarak bulunmuştur. Teması olan hastaların %83,3'ünün akciğer tutulumu olup bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ülkemizin çeşitli yerlerinde yapılan çalışmalarda çocuklarda TB temas oranı %26,6-%40,8 arasında değişmektedir. Temas olguların çoğu ev içi yakın temaslı olduğu ve en sık olarak da akciğer TB olduğu görülmüştür (76-79).

Çalışmamızda TB'li kişi ile temas olan hastaların %77,8'inde PPD testi pozitif sonuçlandı. Akciğer TB hastalarında PPD pozitiflik oranı %73,2, ADTB 'de ise %65,8 saptandı. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda; PPD pozitifliği %69,6 ile %91 arasında değişmektedir (70,71,76,77,80). PPD'nin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. Tek başına PPD pozitifliği *M. tuberculosis* ile enfeksiyonu gösterir, hastalığın varlığını göstermeye yetmez. Anlamlı klinik bulguların varlığında özellikle temas öyküsü de mevcut ise pozitifliği hastalığı göstermede değerlidir.

Hastaların %90,5'inde tanı anında semptomu olduğu görülmüştür. Hastaların başvuru yakınmalarına bakıldığında en sık yakınma %18,18 ile öksürük olup bunu %16,53 ile ateş, %11,57 ile ise halsizlik izlemektedir. Ateşin en fazla görüldüğü yaş grubu %37,5 ile adölesan dönemdir. Yine gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik gibi nonspesifik yakınmalar en sık adölesan yaş grubunda görülmüştür. En çok yakınmanın görüldüğü yaş grupları okul çağı ve adölesan dönem gibi görünmesine rağmen, çalışmamızda 5 yaş altı hasta

sayısı azdır. Peru'da yapılan 25 yıllık bir çalışmada 5 yaşından büyük çocuklarda öksürük, kilo kaybı ve halsizliğin bir arada bulunmasının TB açısından oldukça anlamlı olduğu, 2 yaşından küçük çocuklarda öksürük ve ateşin sık, kilo kaybı ve iştahsızlığın nadir olduğu bildirilmiştir (82). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da en sık başvuru yakınması öksürük ve ateştir (76-80). Ülkemizden yapılan bir çalışmada tüberkülozlu hastaların %43'ünde; İtalyan çalışmasında hastaların %38,2'sinde de ateş bulunması dikkat çekmektedir (76,81). Tutulan sisteme göre değişken TB semptomları olabilmekle beraber çocukluk yaş grubunda pek çok hastalığın belirtisi olabilecek nedeni bilinmeyen ateşte mutlaka TB akla gelmelidir.

Aseptomatik hastaların %66,67'sinde TB temas öyküsü vardı ve PPD pozitiflik oranı %88,89 olarak saptandı. Mikrobiyolojik tanı ve histopatolojik tanı oranı ise %11,11'di. Aseptomatik TB hastalarının %66,6'sında (n:6) akciğer grafisi ve toraks BT'de patolojik bulgu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda akciğer grafileri normal olarak değerlendirilen olguların çoğunluğunda aile öyküsü ve klinik bulguları mevcuttu ve TB tutulum bölgesine göre alınan örneklerde tüberküloz basili üremiştir.

Tüberküloz tanılı hastalarımızın %26'sında normal fizik muayene bulgularına sahip olduğu görülmüştür. En sık görülen patolojik fizik muayene bulgusu %30,5 ile kreptan ral olup onu %20,7 ile LAP izlemektedir. Turel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %23,5 hastanın; İtalya'dan yapılan bir çalışmada da %28,5 hastanın klinik bulgusu olmadığı bildirilmiştir (76,81). Bu veriler klinik belirti ve bulgu olmamasının tüberkülozun dışlamada yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Radyolojik değerlendirmenin de TB tanısında çok önemli yeri vardır. Ucuz, yaygın, kolay ulaşılabilir olması ve klinik bulgularla korele olması nedeniyle ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi akciğer grafisidir (45). Çalışmamızda hastaların akciğer grafilerinde en sık (%41,3) saptanan bulgu infiltrasyon iken en az (%3,8) saptanan bulgu ise kavitedir. Toraks BT bulgularında en sık görülen bulgu %27 ile hiler/mediastinal LAP iken bunu %18,39 ile infiltrasyon, %10,34 ile buzlu cam ve tomurcuklu dal görünümü izlemektedir. En az görülen bulgu ise %3,45 ile kavite olmuştur.

Akciğer grafisi bulguları akciğer TB'nin evresine göre değişiklik gösterebilmektedir. Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalarda da TB' de sık radyolojik bulgunun çalışmamızla benzer şekilde Toraks BT de lenfadenopati olduğu bildirilmiş ve mediastinal, hiler lenfadenopatinin parankimal anormallik olsun ya da olması TB'nin en önemli bulgusu olduğu kabul edilmektedir (45).

Yunda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; toraks BT olguların %54,7'sinde infiltrasyon, %4,7'sinde kavite mevcuttur (71). Bayhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; olguların %80,6'sında infiltrasyon, %72,4'ünde lenfadenopati, %2,5'inde kavite görülmektedir (83). Tsui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; olguların %40'ına toraks BT çekilmiş olup %61,5'inde lenfadenopati, %59,6'sında infiltrasyon, %23'ünde kavitasyon saptanmıştır. Tsui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; toraks BT'de kavitasyon olan olguların %91,6'sı adölesan hastalardır (84).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kavitasyon olan olguların büyük çoğunluğu (%83,33) adölesan dönemdeydi. Lenfadenopati dışında diğer sık görülen bulgu çalışmamızla benzer şekilde infiltrasyon olup çocuklarda daha çok primer TB sık bulgu olduğu bilinmektedir (45).

Tüberküloz kesin tanısı mikrobiyolojik olarak basilin gösterilmesi ile konulur. Ancak çocuklarda örnek almadaki zorluklar ve basil sayısının az olması nedeniyle mikroorganizmanın gösterilme ve kültürde üretme oranı oldukça düşüktür (20). Hastalarımızın mikrobiyolojik örnekleri incelendiğinde %18'inin ARB değerlerinin pozitif olduğu görülmüş, PCR pozitiflik oranı %23,4 ve kültür pozitiflik oranı ise %20,21 olarak saptanmıştı. Daha önce ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada da benzer şekilde %14,8 hastada kültürde üreme; %23,5 hastada ARB pozitifliği, %19,7 oranda PCR pozitifliği bildirilmiştir (85).

Çocukluklarda TB kültürünün pozitiflik oranı %20-70 arasında değişmekte olup bu geniş dağılım hastanın yaşı, hastalığın şiddeti, kullanılan kültür yöntemi gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Ayrıca küçük çocuklarda daha sık kullanılan mide açlık suyu örnekleme, ideal şartlarda yapılsa bile ancak %28-40 oranda bakteri izolasyonu sağlamaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin duyarlılığının %40 civarında olduğu; kültürle beraber

kullanıldığında %60'a çıktığı bildirilmiştir (42,86). Çalışmamızda TB kültür ile TB PCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$). PCR değeri pozitif olan hastaların %72,7'sinde kültür değeri de pozitif olarak sonuçlandı.

Histopatoloji tüberküloz tanısında önemli yöntemlerden biridir. Tipik granülomatöz görünümün tanısal değeri yüksektir. Samsun'da yapılan çalışmada, tüm olgular ele alındığında olguların % 21,1'ine; yalnızca akciğer dışı tüberkülozu olgularına göre %37,8'ine biyopsi ile tanı konulmuş. Tüberküloz lenfadenit, GİS tüberküloz, kemik, perikard ve cilt tüberkülozu olgularının hepsinde biyopsi pozitif saptanmış (77). Yurt içi ve yurt dışında yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde histopatolojik tanı %5,7 ile %63,4 arasında saptanmıştır (78, 80, 81, 85). Bizim hastalarımızın da %30,85'inde histopatolojik tanı bulunmaktadır. TB klinik formlarına göre incelendiğinde literatür ile benzer şekilde TB lenfadenit hastalarının %80'inde, deri-cilt TB'de %80, kemik-eklem TB %66,7 ve GİS TB %57,1 histopatolojik tanı bulunmaktadır.

Sağlık Bakanlığı Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre tedavi edilmiş olan 94 hastaya en sık (%73,4) uygulanan protokol HRZE protokolüdür. SSS ve kemik-eklem TB olan hastaların tamamına ise HRZE protokolü uygulanmıştır. HRZ en sık yumuşak doku/deri TB ve TB lenfadenit olmak üzere en çok akciğer dışı TB'de kullanılmıştır. HRZE protokolü çocuklarda en büyük hasta grubu olan yayma negatif Akciğer TB tedavisinde önerildiğinden; DSÖ verilerine göre de en sık kullanılan protokoldür (54).

Hastaların tedavi süreleri en az 6 ay, en fazla 26 ay aralığında değişmekte olup ortalaması tedavi süresi akciğer TB'de 10,36 ay, ADTB'de ise 9,63 ay olarak saptandı. TB tutulum bölgelerine göre ortalama tedavi sürelerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığı incelendiğinde; SSS tutulumu ve kemik/eklem tutulumu olan hastaların Sağlık Bakanlığı Tanı ve Tedavi Rehberi'ne uygun olarak tedavi süresi daha uzundu. GİS tutulumu olan hastaların tedavi sürelerinin daha uzun olduğu görüldü. İlaç direnci olan iki hasta 18 ay, bir hasta 20 ay, bir hasta ise 26 ay tedavi almıştı.

Anti-TB tedavide ilaç seçimi hastaların yaşı, direnç durumu ve ilaç yan etkisi gibi etkenlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Başlangıç tedavisinin direncin yüksek olduğu ülkelerde 4'lü olması gerektiği belirtilmekte olup ülkemizde yüksek INH direnci saptandığı için başlangıç tedavisinin 4'lü olması gerekliliği tartışmalıdır. Sağlık bakanlığı verilerine göre ülkemizde INH direnci 2008-2015 yılları arasında %10,2-12,8 arasında değişmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre çocuk hastalarda direnç durumu %2,2-%7,9 arasında değişmektedir (6). Çalışma grubumuzda benzer olarak hastaların %4,2'sinde (n:4) ilaç direnci saptandı. İki hastada RIF direnci, bir hastada INH, etiyonamid, streptomisin direnci ve bir hastada INH, RIF, PZA, etiyonamid direnci olmak üzere çoklu ilaç direnci saptandı. Ülkemizden yapılan 2014 tarihli bir başka çalışmada ise INH direncine %15 oranda rastlanmıştır (87). Çocuklarda daha çok primer direnç görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda izlemde direnç gelişen hasta olmaması da bu veriyi destekler niteliktedir. Olası dirençli bir erişkinle teması olan hastalar mutlaka gözlem altına alınmalı, 3. basamak bir merkezde tedavi edilmelidir (88).

Akciğer tutulumu olan hastaların %14,29'unda tedavide steroid eklenmiştir. Akciğer dışı TB de en sık steroid kullanımı tüberküloz plörezi (%70), TB menenjit (%66,67) olarak saptanmıştır. Ayrıca GİS TB de %35,71, birden fazla bölge tutulumu olanlarda %33,33 oranında steroid kullanıldığı saptanmıştır. Hastalarımızda steroide bağlı önemli bir yan etki görülmemiştir.

Tüberküloz menenjit nedeniyle steroid alan vakaları dahil olduğu 9 çalışmayı içeren bir meta analizde steroidin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (89). Faydanın en çok Evre 2 ve 3'te olan hastalarda olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, TB menenjit olan hastalara, özellikle bilinç bulanıklığı olanlara, deksametazon önerilmektedir. TB peritonitte fibrotik komplikasyonları belirgin olarak azaltmamaları nedeniyle kullanılması tartışmalıdır (90). Akciğer TB' de endobronşiyal tutulum olan hastalarda solunum yolunda obstrüksiyon yarattığı durumlarda steroid kullanılması önerilmektedir (90). Plevral TB'de steroid ile yapılan prospektif, çift kör, randomize çalışmalarda ateş, dispne, göğüs ağrısı gibi klinik bulgularda ve radyolojik bulgularda daha hızlı düzelme sağladığı, ancak rezidüel plevral kalınlaşma üzerine hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Bu nedenle dispne yaratan fazla efüzyon varlığında ve göğüs ağrısında kullanılabilir (90).

Çocuklar erişkinlere göre kilogram başına daha yüksek dozda ilaç almalarına rağmen ilaçları oldukça iyi tolere etmektedirler. Çocukluk çağında ilaç yan etkilerine nadir rastlanmaktadır (57). Etkili tedavi protokollerine rağmen yan etki geliştiğinde tedavi değişimi gerekliliği ya da tedavi kesilmesi gibi nedenlerden dolayı tedavide aksama ve tedavi süresinde uzama görülebilir. Ülkemizde çocuklarda antitüberküloz tedaviye bağlı yan etkilerin ve risk faktörlerinin raporlanması sınırlıdır.

Çalışmamızda yan etki görülme oranı %46 olup insidansın literatüre göre yüksek olması hasta yaş grubu ve çalışmamızın üçüncü basamak bir merkezde yapılmasına bağlanabilir. Hastalarımızın çoğunluğu adolesan yaş grubunda olduğu için yan etki insidansı buna bağlı yüksek olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda en sık görülen yan etki %22,34 ile hepatotoksisitedir. Bunu ürik asit yüksekliği (%15,95) ve gastrointestinal yan etkiler (%7,44) izlemektedir. Kamer ve arkadaşlarının çalışmasında %9,2 hastada yan etki bildirilmiş ve hepatotoksisite %5,3, hipersensivite %1,3, parestezi %1,3 ve %1,3 de EMB bağlı polinöropati bildirilmiştir (72). Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan 93 TB hastasının değerlendirildiği çalışmada ise %11,8'inde hepatotoksisite, %2,2 hastada nefrotoksisite; %2,2 bulantı kusma saptanmıştır (78). Donald ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde çoklu anti-TB tedavisi alan çocuklarda %8-10 oranında hepatotoksisite görülmüştür. Çocuklarda erişkinlere göre daha az oranda ciddi hepatotoksite görülmekte olduğunu bildirilmiştir (91). Pakistan'da 2016 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada 508 hastanın 67'sinde (%13,2) toplam 105 yan etki bildirilmiş ve en sık (%65,7) gastrointestinal bozukluklar görülmüş bunu artralji (%24,8) izlemiştir (93). Abdusalomova ve arkadaşlarının Özbekistan'da yaptığı çalışmada TB hastalarının %44,7'sinde yan etki bildirilmiştir. En sık (%28,5) gastrointestinal yan etkiler sonrasında (%8,9) hepatotoksisite ve (%8,6) hipersensivite görülmüştür (94).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda yan etki genel olarak kadın cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilmiştir ancak çocuklarda cinsiyet ve yaş ile ilgili

anlamalı olan veri sayısı kısıtlıdır (93,94). Özbekistan’da yapılan bir çalışmada %52,4 kız çocuklarında yan etki görülmüş ve %51,1 ile daha çok adölesan yaş grubundadır (94). Literatürde yaş ve cinsiyetin antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki gelişiminde risk faktörü olarak bildirilmediği çalışmalar da mevcuttur (95,96,97).

Çalışmamızda ise hepatotoksisite görülenlerin %61,9’u, GİS yan etkisi olanların %85,7’si kızdır. Ürik asit yüksekliği %666 ile erkeklerde daha sıktır. Çalışmamızda yan etki tipleri ile cinsiyet ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. Hepatotoksisite %38,1 ile okul öncesi yaş grubunda, ürik asit yüksekliği %60,71 ve GİS yan etkileri (bulantı-kusma) %71,43 en çok adölesan yaş grubunda görüldü. Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu adölesan ve okul çağı yaş grubunda olduğundan yan etki gelişiminde yaş risk faktörünün değerlendirilmesi anlamlı saptanmadı.

Gelişmekte olan ülkelerde göreceli olarak daha yüksek antitüberküloz tedavi yan etki insidansı, yetersiz beslenme, bağırsak parazit varlığı, geçmiş sarılık öyküsü, kronik karaciğer hastalığı, gelişigüzel ilaç kullanımı ve viral hepatit gibi çeşitli faktörlere bağlanmıştır (96). Delgado ve arkadaşları vaka kontrol çalışmalarında, aneminin antitüberküloz tedaviyle ilişkili yan etki gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (95). Ambreen ve arkadaşları düşük vücut kitle indeksi, kronik karaciğer hastalığı, HIV pozitifliği gibi risk faktörü olanların özellikle hepatotoksisite için daha yüksek risk altında olduğunu gözlemlemişlerdir (98). Benzer bir çalışmada HIV pozitif tüberküloz hastalarında hepatotoksisite riski çok daha yüksektir ve bu çalışmada yaygın tüberküloz ve ağır malnütrisyon varlığı da yan etki gelişimi için anlamlı bulunmuştur (93).

Çalışmamızda ise yan etki gelişimi ile malnütrisyon, eşlik eden hastalık ve anemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştı. Bu durum ağır malnutrisyon ve eşlik eden kronik hastalık bulunan hasta sayısı az olduğundan kaynaklı olabilir. Ayrıca HIV pozitif hastamız yoktu.

Çalışmalara bakıldığında yan etki gelişme zamanı yan etki türlerine göre değişmekle birlikte tedavinin yoğun olduğu başlangıç döneminde yani ortalama ilk 2 ayda görülmektedir (91-97). Laghari ve arkadaşlarının yaptığı

çok merkezli bir çalışmada yan etki gelişme zamanları incelenmiştir. GİS yan etkiler (bulantı, kusma, karın ağrısı) ortalama 17.gün (6-34), hepatotoksisite ortalama 36.gün (26-72), artralji 42.gün (24-78), deri reaksiyonu 15.gün (6-28) ve hematolojik yan etkiler (anemi, lökopeni) 47.gün (23-85) olarak saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda ise hepatotoksisite ortalama 30.gün, GİS yan etkiler 40.gün, hipersensivite/deri reaksiyonu 7.gün ve ürik asit yüksekliği 26.günde ortaya çıkmıştır.

Yan etki süreleri çocuklarda erişkinlere göre daha kısadır. Abdusalomova ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yan etki süresi 16 gün ve birden fazla yan etki görülme oranı %11,3 olarak saptanmıştır (94). Çalışmamızda birden fazla yan etki %22,34 olarak görüldü ve en sık hepatotoksisite ve ürik asit birlikte görüldü. Hepatotoksisite ve ürik asit yüksekliği ortalama 15 gün, GİS yan etkiler ise 11 gün sürmüştür.

Hepatotoksisite TB ilaçlarına bağlı en sık görülen yan etkidir (57). Tostmann ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde antitüberküloz tedaviyle ilişkili hepatotoksisite insidansının %2-28 arasında olduğu rapor edilmiştir (56). Hepatotoksisite gelişmekte olan ülkelerde %8 ila %10 arasında değiştiği rapor edilirken, Batı ülkelerinde %1 ila %3,3 arasında değiştiği bildirilmektedir (99). Biz de hastalarımızın %22,34'ünde hepatotoksisite geliştiğini saptadık. Farklı tedavi merkezlerinde bildirilen hepatotoksisite insidanslarının anlamlı bir şekilde karşılaştırılması genellikle mümkün değildir. Hepatotoksisite gelişme oranındaki bu farklılıkların; hepatotoksisite tanımı, tedavi rejimi, hasta takibi, klinik ve genetik faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (56).

Birçok çalışma, hepatotoksisite geliştirme riski daha yüksek olan hastaların kız cinsiyet, daha küçük yaş (<5 yıl), anormal başlangıç karaciğer transaminaz düzeyleri ve HIV pozitif ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (56). Ancak çalışmamızda benzer sonuçlar bulamadık.

Hepatotoksisite gelişen hastaların 6'sında (%28,57) ilaçlar kesilmeden tedaviye devam edildi ve transaminazların gerilediği görüldü, 15 hastada (%71,43) tedaviye ara verilmiştir. Hepatotoksisite gelişen hastaların %38 (n:8)'inde tedavi değişikliği yapıldı. Endonezya'da yapılan bir çalışmada %26,8 hepatotoksisite görüldüğü ve bunların %54,5'inde tedavi ara verildiği görüldü

(100). Bu sonuçların Japonya'da (%8,1) ve Hindistan'da (%15,2) olduğu gibi çocuklar üzerinde yapılan son benzer çalışmalarda bildirilenden daha yüksek olması transaminazların geçici ve asemptomatik yükselmeleriyle ilişkili olabilir (99,100). Standart kılavuzların önerdiği şekilde biyokimyasal eşiklere ve semptomların izlenmesine dayalı olarak tedavinin kesilmesi, karaciğer yetmezliğinin daha erken bir aşamada ilerlemesini önlemede fayda sağlayacaktır (100).

Hiperürisemi tüberküloz tedavisi sırasında en sık görülen ilaç yan etkilerinden biridir. Pirazinamid alan hastalarda hiperürisemi sık rastlanan bir durumdur. Bu konuda ilk çalışmayı, Yeager ve arkadaşları yapmıştır. Tüberküloz tedavisinde PZA varlığında %25 hastada, hiperürisemi, eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı olduğunu tespit etmişlerdir (101).

Literatürde antitüberküloz tedaviyle ilişkili ürik asit yüksekliği farklı oranlarda saptanmıştır. Çalışmalarda bu oranlar sırasıyla %2.1, % 2.7, %3.7, %65 ve %83 olarak bildirilmiştir (93-97). Ürik asit yüksekliği insidansındaki bu farklılık ürik asit üst sınırının farklı tanımlanmasından kaynaklanmaktadır. Gülbay BE ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ürik asit üst sınırının 8 mg/dl alınmasıyla hiperürisemi sıklığı belirgin olarak düşük (%2,7) saptanmıştır (102). Çalışmamızda hastaların 15'inde (%15,9) ürik asit seviyesinin >8 mg/dl olduğu saptadık. Ürik asit değerlerinin ortalaması da $10,46 \pm 1,56$ (9-14) mg/dl olarak saptandı.

Çalışmalarda tedavi başladıktan sonra ürik asit yüksekliğinin görülme zamanını, Gülbay ve arkadaşları 17,6 (5-30) gün, Laghari ve arkadaşları ise 26,7 gün olarak bildirmişlerdir (102,93). Çalışmamızda ürik asit yüksekliği ortalama $26,39 \pm 22,03$ (3-60) gün sonra gelişti. Antitüberküloz tedavinin ilk 15 gününde 8 (%53,3) hastada, 15-30.günlerde 3 (%20) hasta, 30-60.günlerde 4 hastada ürik asit yüksekliği gelişmiştir. Tedavinin 2.ayından sonra ürik asit yüksekliği olan hasta olmamıştı.

Gülbay ve arkadaşları antitüberküloz tedaviyle ilişkili ürik asit yüksekliğinin yaş ve cinsiyetle ilişkisini saptamadıklarını bildirmişlerdir (102). Biz de benzer şekilde yaş ve cinsiyetle birlikte eşlik eden altta yatan hastalıklar, ilaç kullanımı ve tedavi öncesi ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak

anlamalı bir farklılık bulamadık ($p>0,05$). Yine literatür ile benzer şekilde ürik asit yüksekliği gelişenlerden 3 hastada (%6,8) tedaviye ara verilmiştir.

Hipersensitivite reaksiyonu, antitüberküloz tedavi sırasında gelişen yan etkilerden biri olup, tedavi kesilmesinin önemli nedenlerindendir (57). Lokalize seyredebileceği gibi, müköz zarları tutan ciddi ve hatta ölüme yol açan toksik epidermal nekrolizis, Stevens-Johnson sendromu, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonları (DRESS) şeklinde de görülebilmektedir (20).

Literatürdeki çalışmalarda antitüberküloz tedaviyle ilişkili hipersensitivite reaksiyonu gelişme oranının %0,8-10,8 arasında olduğu bildirilmiştir (53,53,76,94,96). Çalışmamızda hipersensitivite reaksiyonu gelişme oranının %4,2 saptandı. İki hastada sadece deri reaksiyonu görüldü ve antihistaminik tedavi sonrası yan etki geriledi, tedavilerine devam edildi, tekrar yan etki görölmedi. Bir hastada ürtiker ve anjioödem görüldü ve yan etki tekrar ettiği için sorumlu olan PZA kesildi. Bir hastada ise streptomisine bağlı anafilaksi gelişti. Genel olarak streptomisinin erişkin hastalarda iyi tolere edildiği bildirilmiştir (57). Çocuklarda ise streptomisin ile anafilaksi gibi yaşamı tehdit eden yan etkiler görülebilmekte olup, Kamer ve arkadaşlarının 5 yıllık süreli çalışmalarında bir vakada anafilaksi ve bir vakada parestezi gelişmiştir. Son yıllarda streptomisin anti-TB tedavi seçenekleri arasında ilk tercih ilaçlar arasında yer almamaktadır (72).

TB birden fazla ilaç ile tedavi edilmek zorunda olduğundan oluşan yan etkinin hangi ilaçtan kaynaklandığını belirlemek oldukça zordur. Tedavi başlangıç yoğun döneminde kullanılan ilaçlardan INH, RIF ve PZA hepatotoksiktir (20). Ayrıca ilaçlardan birisi ya da daha fazlasının yan etki nedeniyle rejimden çıkarılması, tedavi başarısını etkilemekte, standart tedavi yaklaşımlarını tehlikeye sokarak tüberküloz kontrolünü olumsuz etkilemektedir. Yan etkilerin daha erken saptanması ve kontrol altına alınması yan etkiler açısından daha önceden belirlenmiş risk faktörü olanların yakın takibi ile mümkün görölmektedir.

Hastalarımızda antitüberküloz tedavi çoğunlukla iyi tolere edilmiş olup, çocuklarda yan etki gelişimi ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim

duyulmaktadır. Çocuklarda TB hastalığı tedaviye uyum sağlandığında çoğunlukla iyi prognoz gösterir. Literatürde hastalarda tedavi başarısızlığı %0,4 ve TB'a bağlı mortalite %0-2,2 olarak bildirilmiştir (49). Çalışmamızda, tedavi süresini tamamlayan ve kontrollerine gelen vakaların TB hastalığı başarıyla tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası hastalarımız değerlendirildiğinde %84 sekelsiz iyileşme olduğu görülmüştür. TB bağlı mortalite görülmemiştir.

SONUÇ

Bu çalışmada, 2016-2021 yılları arasında başvuran ayaktan takip edilen veya yatırılarak tetkik ve tedavileri yapılan 94 TB hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar yan etki görülen ve görülmeyen olarak gruplandırılmıştır. En sık akciğer TB görülmüş, ADTB de ise en sık TB lenfadenit görülmüştür. Hastalarımızın çoğunluğu adölesan ve okul çağı yaş grubundaydı. TB hasta teması olanların çoğunluğunda (%77,8) PPD testi pozitif sonuçlandı. Teması olan hastaların çoğunda (%83,3) akciğer tutulumu anlamlı olarak yüksek bulundu. Akciğer TB hastalarının %60'ında eşlik eden bir hastalığın olduğu görüldü. Hastaların %90'ında tanı anında yakınmaları ve %74'ünde patolojik muayene bulgusu vardı. Hastaların yarısına yakınında akciğer grafi (%46) ve toraks BT (%48) patolojik olarak değerlendirildi. Tanıda kesin TB olduğunu gösteren kültür pozitiflik oranı ise %20,21 olarak saptandı. TB lenfadenit ve deri/yumuşak doku TB olanların tamamına yakınında tanı histopatolojik tanı ile desteklendi.

Hastalar DSÖ ve Sağlık Bakanlığı Tanı ve Tedavi Rehberi verilerine uygun olarak tedavi edildi. Hastalarımız anti tüberküloz tedaviyi çoğunlukla iyi tolere etti ve %46 hastada yan etki görüldü. Yan etki insidans yüksekliği hasta yaş grubu ve çalışmamızın üçüncü basamak bir merkezde yapılmasına bağlanabilir. En sık görülen yan etkiler; hepatotoksisite, ürik asit yüksekliği, gastrointestinal yakınmalar oldu. Hastaların yan etki yönetimi uygun bir şekilde yapıldı. Hastaların yakın klinik ve laboratuvar takibi sonucu erken müdahale edildi. Hastalarımızda yan etkiye bağlı sekel görülmedi, yan etkilerin tamamı geriledi. Genel olarak düzenli takibe gelen ve tedaviye uyum sağlayan hastalarımızın tamamına yakını iyileşti. Tüberküloza bağlı mortalite görülmedi.

Sonuç olarak; çocukluk çağı tüberkülozu bulaştırıcı erişkinlerin saptanmasından, hasta ve hastalık için risk faktörü olan çocuklara doğru tanı ve tedavinin uygulanmasına kadar uzun sürece sahip ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çoklu ve uzun süreli ilaç kullanılması nedeni ile özellikle çocuk hasta uyumunun zor olduğu TB tedavisinde DGT'nin (doğrudan gözetimli

tedavi) eksiksiz uygulanması önemlidir. Bunu yanında kayıtların düzenli bir şekilde tutulması, hastalığın bildirilmesi ve TB hastalığı ile ilgili toplum bilincinin oluşturulması hastalık ile mücadelede çok önemlidir. Küresel bir halk sağlığı sorunu olan TB'nin eradikasyonu için her ülkenin kendi durumuna uygun uygulanabilir tüberküloz kontrol programları geliştirmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F. Çocukluk Çağında Tüberküloz. Toraks Kitapları Sayı 23; Türk Toraks Derneği, Nobel Tıp Kitabevleri. Temmuz 2017
2. Barış Yİ. Dünyada tüberkülozun tarihçesi. Toraks Dergisi.2002;3:338-40.
3. Seber E.Tüberkülozun dünü. Ankem Dergisi. 2010; 24(Ek 2):52-60.
4. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respiratory Medicine. 2006;100:1862-70.
5. Yenel F. Türkiye’de son yüzyılda akciğer tüberkülozu tedavisinde aşamalar. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi.1981;12:266-70.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye’de Verem Savaşı 2020 Raporu. Ankara, 2021.
7. World Health Organization(WHO). Global tuberculosis report,2021.
8. Oberhelman R, Castellares GS, Gilman R,et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective casecontrol study. The Lancet infectious diseases.2010;10(9): 612-620.
9. Drobac PC, Shin SS, Huamani P,et al. Risk factors for in-hospital mortality among children with tuberculosis: the 25-year experience in Peru. Pediatrics.2012;130:373.
10. Marais BJ, Gie RP, Schaff HS, et al. The natural history of childhood intratoracic tuberculosis: a critical review of literature from the prechemotherapy era. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.2004;392-402.
11. Starke JR, Munoz FM. Tuberculosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB, Eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Edition Philadelphia: WB Saunders, 2016;1288-304.
12. Alp A. Tüberküloz basili ve özellikleri. Toraks Kitapları.2010(11):48-51.
13. Niederweis M. Mycobacterial porins–new channel proteins in unique outer membranes. Molecular microbiology.2003;49(5):1167-77.
14. Çavuşoğlu C. Mycobacterium tuberculosis’de Moleküler Antibiyotik Duyarlılık Test Yöntemleri,21.Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı.2003;367.
15. Starke JR, Long SS, Pickering LK, Prober CG et al. Mycobacterium tuberculosis. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4rd edition Philadelphia.2012;771-86.
16. Hopewell PC, Kato-Maeda M, Ernst JD. Tuberculosis. In: Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine. 6th. Edition.2016;593-628.
17. Tanır G. Tüberkülozda Bulaş. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences.2016;12(3):17-20.
18. Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J,et al. Tuberculosis in Adults and Children. London: Springer, 2015.
19. Sedat Öktem RE. Tüberkülozun Yayılmasına Neden Olan Çevresel Faktörler ve Alınması Gereken Önlemler. Çocukluk Çağında Tüberküloz: Toraks Kitapları.2017;124-125.

20. Kara F, editor. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi.2019.
21. Bhatt K, Salgame P. Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. Journal of Clinical Immunology.2007; 27: 347-62.
22. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. Clinics in Chest Medicine. 2005; 26: 295-312.
23. Özbal Y. Tüberküloz İmmunolojisi. Erciyes Tıp Dergisi.2006;28:25-34.
24. Sevim T. Tüberküloz patogenezi ve doğal seyir. Klinik Gelişim Dergisi. 2007;20(1):1-4.
25. Goussard P, Gie R. Airway involvement in pulmonary tuberculosis. Paediatric Respiratory Reviews.2007;8:118-23.
26. Jones C.Immunology and pathogenesis of childhood TB. Paediatric respiratory reviews.2011;12(1):3-8.
27. Schurr E. Is susceptibility to tuberculosis acquired or inherited. Journal of Internal Medicine.2007;261:106-11.
28. Gallant CJ, Malik S, Jabado N, et al. Reduced in vitro functional activity of human NRAMP1 (SLC11A1) allele that predisposes to increased risk of pediatric tuberculosis disease. Genes & Immunity.2007;8:691-8.
29. Gürkan F, Karabulut M. Akciğer Tüberkülozunda Klinik Özellikler. Toraks Kitapları Sayı 23; Türk Toraks Derneği.2017;12:13-15.
30. Chen SC, Chen KL, Chen KH, et al. Updated diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. World Journal of Pediatrics.2013; 9(1): 9-16.
31. Özçelik U. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Klinik Ve Tanı. Tüberküloz-Toraks Kitapları 11.2010:351-64.
32. Gündeşlioğlu ÖÖ, Kocabaş E. Çocuklarda Akciğer Dışı Tüberküloz. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences.2016;12(3):32-8.
33. Gupta RK, Kumar S. Central nervous system tuberculosis. Neuroimaging Clinics of North America.2011;21:795-814.
34. Mezocho A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. Current neurology and neuroscience reports.2017;17(11):85.
35. Andronikou S, Welman CJ, Kader E. The CT features of abdominal tuberculosis in children. Pediatric Radiology.2002;32:75–81.
36. Hatzenbuehler L, Starke J. Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis). Nelson textbook of pediatrics. 20th edition Philadelphia.2016;1445-1461.
37. Gündeşlioğlu ÖÖ, Kocabaş E. Miliyer Tüberküloz (Dissemine Hastalık). Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2016;12(3):28-31.
38. Shingadia, D. and V. Novelli, Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. The Lancet infectious diseases.2003;3(10):624-632.
39. Starke JR. Tuberculosis. In: Samuel L. Katz AAG, Peter J. Hotez, editor. Krugman's Infectious Diseases of Children 11th edition. 2004;731-67.
40. T.C.Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tüberküloz Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara,2003.

41. Özçelik U. Tüberkülin Deri Testi. Uğur Özçelik EK, Refika Ersu, Fuat Gürkan, editor. Çocukluk Çağında Tüberküloz 23: Toraks Kitapları. 2017;27-29.
42. Somer A, Salman N, Yalçın I. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Genişletilmiş 3. Baskı İstanbul.2018;Bölüm 27, 375-90.
43. Kara F, editor, T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi Ankara.2011.
44. Starke JR. Interferon release assay for diagnosis of tubeculosis infection and disease in children. Pediatrics 2014; 134:1763-73.
45. Güneş A, Haliloğlu M. Çocuk Tüberkülozunda Tanı: Radyolojik Bulgular. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2016;12(3):58-63
46. Milkovic D, Richter D, Zoricic-Letoja I, Raos M, Koneul I. Chest radiography findings in primary pulmonary tuberculosis in children. Coll Antropol,2005;29:271-6
47. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. Pediatric Radiolgy.2004;34:886-94.
48. Karaslan A, Ahmet S. Çocuk Tüberkülozunda Tedavi. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2016;12(3):64-9
49. Berti E, Galli L, Venturini E, De Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. BMC infectious diseases. 2014;14(1):S3.
50. Donald PR, Schaaf HS. Old and new drugs for the treatment of tuberculosis in children. Paediatric respiratory reviews. 2007; 8: 134-41.
51. Thee S, Seddon JA, Donald PR, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. Antimicrob Agents Chemother.2011; 55(12): 5560-67.
52. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. The New England Journal of Medicine.2012;367:348-61
53. Frydenberg AR, Graham SM. Toxicity of first-line drugs for treatment of tuberculosis in children: review. Tropical Mediine International Health.2009;14:1329–37.
54. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. Pediatric Respirsotry Review. 2011; 12:22-6.
55. Perez-Velez CM. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. Current Opinion in Pediatrics.2012;24(3):319-28.
56. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. Journal of Gastroenterology and Hepatology.2008;23:192–202
57. Çakır E. ,Karakoç F. Tüberküloz İlaçları, Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri. Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F, editor. Çocukluk Çağında Tüberküloz 23: Toraks Kitapları; Temmuz 2017;61-65.
58. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Management of

- common adverse effects, hepatitis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2003;167:637.
59. Şişmanlar T, Aslan A, Budakoğlu İ. Hyperuricemia Overlooked when Treating Pediatric Tuberculosis Patients with Pyrazinamide, Journal of Tropical Pediatrics. 2015;61:351–356.
60. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. The Lancet infectious diseases. 2012;12:449-56.
61. Çakır E. ,Karakoç F. Tedavinin Temel İlkeleri, Klinik Sınıflandırma ve Tedavi Rejimleri. Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F, editor. Çocukluk Çağında Tüberküloz 23: Toraks Kitapları; Temmuz 2017; 69-6.
62. Yalçın EG. Özel Durumlarda Tedavi. Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F, editor. Çocukluk Çağında Tüberküloz 23: Toraks Kitapları; Temmuz 2017; 73-74.
63. Tanır G. Tüberkülozlu Çocuk Hastanın Antitüberküloz Tedaviye Uyumu ve Tedavi Sırasında İzlem. Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F, editor. Çocukluk Çağında Tüberküloz 23: Toraks Kitapları; Temmuz 2017; 96-97.
64. Özçelik U. Tüberküloz Kontrolü. Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F, editor. Çocukluk Çağında Tüberküloz 23: Toraks Kitapları; Temmuz 2017; 119-24.
65. Tezol Ö, Kuyucu N. BCG ve Yeni Tüberküloz Aşıları. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2016;12(3):97-104
66. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. Journal of Infectious Disease. 2012;205:199-208
67. The Harriet Lane Handbook - 22nd edition, The Johns Hopkins Hospital, ST Louis. 2020;231.
68. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, Geneva, World Health Organization; 2014.
69. Phongsamart, Wanatpreeya MD, Gardam, Michael MD et al. A population-based study of tuberculosis in children and adolescents in Ontario. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2009.28(5): 416-419.
70. Tilahun, G. & Gebre-Selassie, S. Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: a five-year retrospective analysis. BMC public health. 2016;16(1): 612.
71. Yunda, L. F. I, Sepúlveda, E. V. F, Herrera, K. C. M. & Moreno, G. C. Pulmonary tuberculosis in a Pediatric Reference Hospital in Bogotá, Colombia. The International Journal of Mycobacteriology. 2017;6(3): 258.
72. Kamer, İbrahim, ark. "Pediatrik tüberküloz: Bir üniversite hastanesinin 5 yıllık deneyimi." Çocuk Dergisi. 2017;17(2):43-52,
73. Emiralioğlu N, Aslan D. The Importance of Healthy Nutrition in Childhood Lung Diseases. Turkish Journal of Pediatric Disease. 2021;1-7.
74. Chisti MJ, Ahmed T, Pietroni MA, Faruque AS, Ashraf H, Bardhan PK, et al. Pulmonary tuberculosis in severely-malnourished or HIV infected

- children with pneumonia: a review. *Journal of Health Population Nutrition*.2013;31:308-13.
75. Munthali T, Jacobs C, Sitali L, Dambe R, Michelo C. Mortality and morbidity patterns in under-five children with severe acutemalnutrition (SAM) in Zambia: a five-year retrospective reviewof hospital-based records (2009-2013). *Archives of Public Health*.2015;73:23.
76. Turel O,Kazanci S,Gonen İ,Aydogmus Ç,Karaoglan E, Siraneci R.Paediatric Tuberculosis at a Referral Hospital in Istanbul: Analysis of 250 Cases. *BioMed research international*, 2016.
77. Yürek B.2007-2017 Yılları Arasında Akciğer Tüberkülozu Tanısı İle Takip Edilen Olguların Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi;2017.
78. Yeşil AM.2005-2015 Yılları Arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında İzlenmekte Olan Tüberküloz Vakalarının İncelenmesi(Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi;2019.
79. Başak E.Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Polikliniğinden Tüberküloz Nedeniyle Takip Ve Tedavi Edilen Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi(Uzmanlık Tezi).Diyarbakır: Dicle Üniversitesi;2016.
80. Bozabalı S, Olukman Ö,Cangar Ş.Çocukluk Çağı Tüberkülozlu Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*.2016;11(1).
81. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini B, et al. Pediatric tuberculosis in Italian children: Epidemiological and clinical data from the Italian register of pediatric tuberculosis. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2016;17(6):960.
82. Matthew J Saunders; Active and passive case-finding in tuberculosis-affected households in Peru: a 10-year prospective cohort study. *The Lancet infectious diseases*.2019;19(5):519–28.
83. Bayhan, G. I,Ekşioğlu, A. S.Çelik, B. K. & Tanir, G.Pulmonary tuberculosis in infants less than one year old: implications for early diagnosis. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*.2011;59(1):36-42.
84. Tsui T.K,Lam D.S, Y& Li, A.M. Retrospective review of paediatric pulmonary tuberculosis from two local hospitals in Hong Kong. 2013; 100(2):407-419.
85. Aslan AT, Pekcan S, Kiper N, Uysal G, Gürkan F, Patıroğlu T, et al. Multicentric analysis of childhood tuberculosis in Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2013;55(2).
86. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *The Lancet*.2005;365(9454):130-4.
87. Cakir E, Erdem E, Ozlu N, Seber E, Gencer S, Kilicaslan Z. Demographic and microbial characteristics and drug resistance of childhood tuberculosis in Istanbul: analysis of 1,541 cases. *The Journal of Infection in Developing Countries*.2014;8(03):304-9

88. Yalçın EG. Özel Durumlarda Tedavi. Özçelik U,Kocabaş E,Ersu R,Gürkan F,editor. Çocukluk Çağında Tüberküloz 23:Toraks Kitapları. Temmuz 2017;76-78.
89. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016(4).
90. Ersöz DD. Tüberkülozda Kortikosteroid Kullanımı. Özçelik U,Kocabaş E,Ersu R,Gürkan F,editor. Çocukluk Çağında Tüberküloz 23:Toraks Kitapları; Temmuz 2017;85,86.
91. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. Pediatric reports. 2011;3(2).
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 Medical Journal.2012;53:1176.
93. Laghari M, Talpur B, Sulaiman S, Khan A, Bhatti Z.Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis.2020;9(3):281-88.
94. Abdusalomova M, Denisiuk O,Davtyan H,Parpieva N, Sodikov A.Adverse Drug Reactions among Children with Tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019. 2021;18(14):7574.
95. Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, SoriaMontoya A, Nuñez-Garbin A. et al. Factors associated with antituberculosis medication adverse effects: a case-control study in Lima, Peru.2011;6(11):e27610.
96. Castro AT, Mendes M, Freitas S, Roxoc PC. Incidence and risk factor of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. Revista Portuguesa de Pneumologia.2015;21(3):144-50.
97. Kargar M, Mansouri A, Hadjibabaie M, Javadi M, Radfar M, Gholami, K. Antituberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature. Expert Opinion on Drug Safety.2014;13(7):875–91.
98. Ambreen K, Sharma R, Singh KP, Khan FH, Kumar S. Risk factors for anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity and its association with oxidative stress in North Indian population. Annals of Tropical Medicine and Public Health.2012;5:574-80.
99. Devarbhavi H. Anti-tuberculous drug-induced liver injury: Current perspective. Tropical Gastroenterology.2011;32:167–74.
100. Fajri G, Helmi A, Yusri D, Finny F, Najmiatul F, Bob W. Antituberculosis Drug-induced Liver Injury in Children: Incidence and Risk Factors During the Two-month Intensive Phase of Therapy. Pediatric Infectious Disease Journal.2019;38(1):50-53.
101. Yeager RL, Munroe WGC Dessau FI. Pyrazinamide-Isoniazid in Low Dosage in Treatment of Pulmonary Tuberculosis." American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases.74(3);400-409
102. Gülbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Onen ZP, Erkeköl FO, Baççioğlu A, Acican T.Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. Respiratory Medicine.2006;100(10):1834-42.

EKLER

Ek-1: Kısaltmalar

ADA: Adenozin deaminaz
ADTB: Akciğer dışı tüberküloz
AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome
ARB: Asidorezistant basil
AST: Aspartat aminotransferaz
ALT: Alanin aminotransferaz
ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
BAL: Bronkoalveolar lavaj
BCG: Bacille-Calmete-Guerin
BOS: Beyin-omurilik sıvısı
BT: Bilgisayarlı tomografi
CD: Cluster of differentiation
ÇİD: Çoklu ilaca dirençli
DGT: Doğrudan gözetim altında tedavi
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EMB/E: Etambutol
EZN: Ehrlich-Ziehl-Neelsen
ESAT-6: Early Secretory Antigen Target
ESH: Eritrosit sedimentsyon hızı
GIS: Gastrointestinal
HIV: Human Immuno-deficiency Virus
IGST: İnterferon gama salınım testleri
IFN-γ :İnterferon gama
INH/H: İzonyazid
IL: İnterlökin
KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KF: Kistik fibrozis
LAP Lenfadenopat

LTBE: Latent tüberküloz enfeksiyonu
M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis
MAS: Mide Açlık Suyu
MRG/MR: Manyetik rezonans görüntüleme
MTBC: Mycobacterium tuberculosis kompleks
NK: Natural Killer Hücreler
NRAMP1: Natural resistance-associated macrophage protein-1
PAS: Para-aminosalsilik asit
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PPD: Pürifiye protein derivesi
PZA/Z: Pirazinamid
RIF/R: Rifampisin
SM/S: Streptomisin
SSS: Santral sinir sistemi
TB: Tüberküloz
TDT: Tüberkülin deri testi
TLR: Toll Like Reseptörler
TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa
TÜ: Tüberkülin ünitesi
US: Ultrasonografi
VSD: Verem Savaş Dispanserleri
VDR: Vitamin-D reseptör
YİD-TB: Yaygın ilaç dirençli TB

Ek-2: Şekil Dizini

Şekil-1: Ülkelere göre tahmini TB insidans oranları, 2020.....	5
Şekil-2: Türkiye’ de Yıllara Göre TB İnsidansı, 2005-2018.....	6
Şekil-3: Yeni Tanı TB Olgu Bildirimlerinde Küresel Eğilim, 2016-2020.....	9
Şekil-4: TB ve HIV’ e Bağlı Ölümlerde Tahmini İnsidans, 2000-2020.....	9
Şekil-5: Mycobacterium Tuberculosis Hücre Duvar Yapısı	10
Şekil-6: Ehrlich-Ziehl-Neelsen Boyasıyla Boyanmış TB Basilleri.....	11
Şekil-7: TB Enfeksiyonu ve Hastalığının Gelişimi.....	19
Şekil-8: Tüberkülin Deri Testi (TDT) Pozitif Çocuğun Değerlendirilmesi....	35
Şekil-9: Çocuklarda TDT ve İGST Kullanımı İçin Öneriler.....	36
Şekil-10: Hastaların yaş dağılımı.....	64
Şekil-11: Hastaların tanı yıllarına göre dağılımı.....	65
Şekil-12: Hastaların Başvuru Yakınmalarının Dağılımı.....	71
Şekil-13: Fizik muayene sonuçları.....	73
Şekil-14: Fizik muayene bulguları.....	73
Şekil-15: Akciğer grafilerinde saptanan bulgular.....	74
Şekil-16: Toraks BT bulguları	75
Şekil-17: Asemptomatik olguların TB Klinik formlarının dağılımı.....	80
Şekil-18: Tedavi protokollerinin dağılımı.....	82
Şekil-19: Yan etki gelişimi.....	84

Ek-3: Tablo Dizini

Tablo-1: DSÖ Bölgelerine Göre Tahmini TB Hastalık Yüğü,2018.....	6
Tablo-2: Yaş Gruplarına Göre TB Olgu Hızındaki Değişim, 2005 ve 2018....	7
Tablo-3: DSÖ Bölgelerine Göre Tedavi Başarısı Oranları, 2017.....	8
Tablo-4: Tüberküloz Basili Bulaş Riskini Arttıran Faktörler.....	12
Tablo-5: Patogeneizde Rol Alan Hücreler ve İmmunolojisi.....	17
Tablo-6: Çocukluk ve Erişkin Dönem Tüberküloz Arasındaki Farklar.....	23
Tablo-7: Ülkemizde TDT Değerlendirme Kriterleri.....	33
Tablo-8: Birinci Seçenek Tüberküloz ilaçları ve dozları.....	44
Tablo-9: İkinci Seçenek Tüberküloz İlaçları ve Dozları.....	45
Tablo-10: Tüberküloz İlaçlarının Yan Etkileri.....	49
Tablo-11: Çocuklarda Akciğer ve Akciğer Dışı TB Tedavi Rejimleri.....	55
Tablo-12: TB Klinik Formlarına Göre Hastaların Değerlendirilmesi.....	65
Tablo-13: Hastaların Malnütrisyon Değerlendirmeleri.....	66
Tablo-14: TB Temas Durumuna İlişkin Bulgular.....	66
Tablo-15: PPD Testi ile Temas, Ev İçi ve Dışı Temas Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	67
Tablo-16: Akciğer Tutulumu ile Temas, Ev İçi ve Dışı Temas Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	68
Tablo-17: Profilaksi İle Temas, BCG Skar ve PPD testi Değişkenleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	68
Tablo-18: Eşlik Eden Hastalık İle Akciğer Tutulumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	69
Tablo-19: PPD Boyutlarının Dağılımı.....	69
Tablo-20: Akciğer TB ve Akciğer Dışı TB (ADTB) Hastalarında PPD +/-	69
Tablo-21: TB Tutulum Bölgelerine Göre Ortalama PPD Değerlerinin Karşılaştırılması.....	70
Tablo-22: Yaş Gruplarına Göre Yakınmaların Dağılımı.....	72
Tablo-23: Akciğer Tutulumu İle Sedim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi.....	74

Tablo-24: Akciğer Tutulumu İle Anemi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	74
Tablo-25: Yaş Gruplarına Göre Akciğer Grafisi Bulguları.....	76
Tablo-26: Yaş Gruplarına Göre Toraks BT Bulguları.....	76
Tablo-27: Aside Dirençli Basil (ARB) İle TB PCR ve TB Kültür Arasındaki Bağlantının İncelenmesi.....	77
Tablo-28: TB Kültür İle TB PCR Bağlantısının İncelenmesi.....	78
Tablo-29: Mikrobiyolojik Tanı İle Histopatolojik Tanı Arasındaki İlişki.....	78
Tablo-30: Histopatolojik Tanı İle TB Klinik Formları Arasındaki İlişki.....	79
Tablo-31: Asemptomatik Olgularda Temas Durumu, PPD, Mikrobiyolojik ve Histopatolojik Tanı.....	81
Tablo-32: TB Klinik Formlarına Göre Tedavi Protokollerinin Dağılımı.....	82
Tablo-33: Steroid Tedavisinin TB Klinik Formlarına Göre Dağılımı.....	83
Tablo-34: TB Klinik Formlarına Göre Tedavi Sürelerinin Değerlendirilmesi..	83
Tablo-35: Yan Etki Türlerinin Dağılımı.....	85
Tablo-36: Cinsiyete Göre Yan Etki Türlerinin Dağılımı.....	85
Tablo-37: Yaş Gruplarına Göre Yan Etki Türlerinin Dağılımı.....	86
Tablo-38: Akciğer ve Birden Fazla Bölge Tutulumu Olan TB Olguları Arasında Yan Etki Gelişimi.....	86
Tablo-39: Yan Etki Gelişen Hastalarda Eşlik Eden Hastalık, Malnütrisyon ve Anemi Değerlendirilmesi.....	87
Tablo-40: Yan Etki Türlerine Göre Yan Etki Gelişme Günleri.....	88
Tablo-41: Tedavi Değişikliği İle Birden Fazla Yan Etki Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişki.....	89
Tablo-42: Yan Etki Türlerine Göre Yan Etki Süreleri.....	89
Tablo-43: Hepatotoksisite Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi.....	90
Tablo-44: Tedavi Sırasında AST ve ALT Maksimum Değerleri İle Hepatotoksisite Değerlendirilmesi.....	91
Tablo-45: Hepatotoksisite İle Tedaviye Ara Verme Arasındaki İlişki.....	91
Tablo-46: Hepatotoksisite ile yan etki tekrarı (rekürrens)arasındaki ilişki....	92
Tablo-47: Ürik Asit Yüksekliği Olan Hastaların Değerlendirilmesi.....	93

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde katkıları büyük olan eğitim sürecimde emeği geçen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nilgün Köksal hocam olmak üzere tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca bu çalışmanın planlama, yürütme ve değerlendirme aşamalarında benden desteğini ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Solmaz Çelebi'ye teşekkür ederim.

Beraber çalışma imkanı bulduğum eğitimime katkı sağlayan tüm yandal uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve sağlık hizmetlerinin sunulması bir ekip işi olmasından, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ekibi içerisinde yer alan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, uzmanlık eğitimim boyunca da beni yalnız bırakmayan sevgili annem Nebahat Seymen'e ve babam Halil Seymen'e ve her zaman yanımda olamasalar bile desteklerini hep hissettiğim kardeşlerime teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Kütahya'da 24 Eylül 1991'de doğdum. İlköğretimimi Tavşanlı Yıldırım Beyazıt İlköğretim Okulu'nda 2005 yılında tamamladım. Ardından öğrenim görmeye başladığım Tavşanlı Anadolu Lisesi'nden 2009 yılında mezun oldum ve yine 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım. 2016 yılında mezun oldum ve devlet hizmet yükümlüsü olarak Bitlis Güroymak Devlet Hastanesine atandım. Önce Bitlis Güroymak Devlet Hastanesinde 1 ay ardından görevlendirme ile Bitlis Tatvan Devlet Hastanesinde 6 ay pratisyen hekim olarak çalıştım. 2016 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Nisan 2017' de Konya Selçuk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım ve 3 ay çalıştım. 2016 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavının tekrar değerlendirilmesi sonucu yeniden yerleştirme hakkı ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya hak kazandım. 1 Ağustos Eylül 2017 tarihinde başladığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.