

Tüberkülozlu Çocuk Olguların Değerlendirilmesi: 10 Yıllık Retrospektif Çalışma

Evaluation of Children with Tuberculosis: A 10-year Retrospective Study

Edanur Yeşil* (0000-0002-8926-9959), Çisel Sezer** (0000-0002-3928-3453), Solmaz Çelebi*** (0000-0002-3536-0263), Cansu Turan**** (0000-0003-3146-6391), Beyhan Bülbül*** (0000-0002-5720-1212), Mustafa Hacımustafaoğlu*** (0000-0003-4646-660X)

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

****Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Bursa, Türkiye



Öz

Giriş: Çocukluk çağı tüberkülozu toplumda erişkin tüberkülozunun iyi kontrol altına alınmadığının bir göstergesidir. Bu çalışmada tüberküloz tanısıyla takip ettiğimiz olguların epidemiyolojik ve klinik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Kliniği ve Polikliniği'ne 2010-2020 yılları arasında başvuran ve tüberküloz tanısı alan olguların klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2020-5/3 no'lu karar ile onam alındı.

Bulgular: Toplam 175 olgunun ortalama yaşları $125 \pm 66,038$ (medyan 132, 3-216) ay olup %51'i kız cinsiyeteydi. Olguların %88'i (n=154) Bursa'da yaşamakta olup başvuruların çoğunluğu Osmangazi (n=41, %23,4), Yıldırım (n=40, %22,9), İnegöl (n=20, %11,5) ve Nilüfer (n=19, %10,9) ilçelerindendi. Olguların %55'inde (n=96) akciğer tüberkülozu, %42'sinde (n=74) akciğer dışı tüberküloz, %3'ünde (n=5) ise akciğer ve akciğer dışı tüberküloz görüldü. Tüm olguların %25,7'sinde (n=45) tüberküloza temas öyküsü vardı. Olguların %6,3'ünde (n=11) öncesinde profilaksi alma öyküsü vardı. Olguların %46'sında (n=81) öksürük, %29'unda (n=50) ateş, %14'ünde (n=24) kilo kaybı, %13'ünde (n=22) gece terlemesi, %5'inde (n=8) hemoptizi yakınmaları vardı. Olguların Sedimentasyon değeri ortalama $36 \pm 28,85$ (medyan 27, 5-140) mm/saat, CRP değeri ise ortalama $16 \pm 41,94$ (medyan 1, 1-258) mg/L idi. Olguların %65'inin (n=114) tüberkülin cilt testi pozitifti. Mikobakter ARB (aside rezistan basil) ve kültür bakılan olguların (n=142) %19'unda (n=27) ARB pozitif, %18'inde (n=25) kültür pozitifti. Mikobakter PCR bakılan toplam 104 olgunun %45'inin (n=47) PCR'ı pozitifti. Olguların %11'inde yan etki izlenmiş olup en sık hepatotoksisite (n=11, %6,3) gözlemlendi. Bir olgu tedavinin yedinci ayında kistik fibrozise bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Tüberküloz *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin neden olduğu oldukça bulaşıcı ve tedavi edilmezse mortalite ile sonuçlanabilecek bir hastalıktır. Çalışmamızda kültür pozitifliği %18 tespit edilmiş olup, en sık hepatotoksisite yan etkisi gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler

Mycobacterium tuberculosis, pediatri, tüberküloz

Keywords

Mycobacterium tuberculosis, pediatrics, tuberculosis

Geliş Tarihi/Received : 01.04.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 17.07.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.71542

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Edanur Yeşil, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye
Tel.: +90 532 012 41 28
E-posta: eda_hacettepe@hotmail.com

Abstract

Introduction: Childhood tuberculosis is a perspective that adult tuberculosis is not well controlled in the community. In this study, it was aimed to evaluate the epidemiological and clinical data of the cases we followed up with the diagnosis of tuberculosis.

Materials and Methods: The clinical data of the cases who admitted to the Pediatric Infection Clinic and Outpatient Clinic of our hospital between 2010 and 2020 and were diagnosed with tuberculosis were retrospectively analyzed. Approval for the study was obtained from the Ethics Committee of Uludag University Medical Faculty with the decision no. 2020-5/3.

Results: The mean age of 175 cases was 125±66,038 (median 132, 3-216) months, and 51% were female. 88% of the cases (n=154) live in Bursa and the majority of the admissions are from Osmangazi (n=41, 23.4%), Yıldırım (n=40, 22.9%), İnegöl (n=20, 11.5%) and Nilüfer (n=19, 10.9%). Pulmonary tuberculosis was seen in 55% (n=96) of the cases, extrapulmonary tuberculosis in 42% (n=74), and pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in 3% (n=5). 25.7% (n=45) of all cases had a history of contact with tuberculosis. 6.3% (n=11) of the cases had a history of taking prophylaxis before. Cough in 46% (n=81) of cases, fever in 29% (n=50), weight loss in 14% (n=24), night sweats in 13% (n=22), 5% (n=8) had complaints of hemoptysis. The mean sedimentation value of the cases was 36±28.85 (median 27. 5-140) mm/hour, and the mean CRP value was 16±41.94 (median 1. 1-258) mg/L. The tuberculin skin test was positive in 65% (n=114) of the cases. Mycobacter ARB (acid-resistant bacillus) was positive in 19% (n=27) and culture was positive in 18% (n=25) of the cases evaluated microbiologically (n=142). PCR was positive in 45% (n=47) of the 104 cases in which mycobacterial PCR was examined. Side effects were observed in 11% of the cases, and hepatotoxicity was observed most frequently (n=11, 6.3%). One patient died in the seventh month of treatment due to complications related to cystic fibrosis.

Conclusion: Tuberculosis is a highly contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* and may result in mortality if left untreated. In this study, culture positivity was found to be 18%, and the most common side effect was hepatotoxicity.

Giriş

Tüberküloz (TB) dünyada tek bir enfeksiyöz ajandan kaynaklanan ölümlerin en önde gelen nedenidir. Etkeni *Mycobacterium tuberculosis* olup solunum yolu ile bulaşmaktadır. Dünya nüfusunun dörtte birinin tüberküloz ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Enfekte kişilerde hayat boyu %5-10 arasında hastalık gelişmektedir. Özellikle HIV başta olmak üzere, diyabet, malnutrisyon, sigara ve alkol bağımlılığı gibi risk faktörleri varsa bu oran çok daha yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporunda 2020 yılında tüm tüberküloz olgularının %12'sini 15 yaş altı çocukların oluşturduğu belirtilmektedir (1). 2019 yılında tüberkülozdan 1,2 milyon kişinin öldüğü ve %16'sını <15 yaş çocuk grubunun oluşturduğu bildirilmiştir ve bu oran 15 yaş altı çocuklarda tüberküloz mortalitesinin daha büyük yaş grubuna göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (1). Özellikle 5 yaş altı çocuklarda tüberkülozun primer ya da latent enfeksiyondan hızla hastalığa ilerleyebildiği ve miliyer tüberküloz ya da tüberküloz menenjitisi gibi ağır bulgulara neden olabildiği bilinmektedir (2). Çocukluk çağı tüberkülozu toplumda erişkin tüberkülozunun iyi kontrol altına alınmadığının bir göstergesidir.

Tüberküloz hastalığının mikrobiyolojik tanısı için balgam, mide açlık sıvısı ya da gelen materyalde yayma mikroskopik olarak incelenerek tüm mikobakteriler

için “aside rezistan basiller (ARB)” görülebilir. ARB pozitif olması için mililitrede 5000-10000 basil bulunmalıdır. Altın standart kültürdür, tüm örnekler uygulanmalıdır. Kültürde mikobakteri üreyebilmesi için hasta örneklerinin mililitresinde 10-100 canlı basil bulunmalıdır (3). Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı kültürde üreme olması ve bazı durumlarda da histopatolojik yöntemler ile konulur (3).

Türkiye’de tüberküloz insidansı 2018 yılında 100,000 nüfusta 14,1 iken, Bursa için bu oran 18,8 olarak tespit edilmiştir (4). Bu çalışma ile tüberküloz tanısıyla takip ettiğimiz olguların epidemiyolojik ve klinik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Kliniği ve Polikliniği’ne 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2020 yılları arasında başvuran ve tüberküloz tanısı alan olguların başvuru yakınmaları, laboratuvar değerleri (sedimentasyon, CRP, Quantiferon ve kültür sonuçları) radyolojik bulguları olguların elektronik dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Tüberkülin cilt testi tüm hastalara deneyimli tek bir çocuk enfeksiyon aşı polikliniği hemşiresi tarafından deri içerisine uygulanıp 72 saat sonra endürasyon ölçümü yapıldı. Tüberkülin cilt testi BCG (Bacillus Calmette-Guèrin) aşısız olguda ≥ 10 mm, 1 BCG

aşılı olguda ≥ 15 mm, 2 BCG aşılı olguda $\geq 17,5$ mm, immünsüprese olguda ise ≥ 5 mm pozitif olarak kabul edildi (5).

Akciğer tüberkülozu araştırılmasında mide açlık sıvısı (sabah ilk örnek ve çocuk aç iken) ve balgam örnekleri 3 ardışık gün üst üste usulüne uygun olarak alındı. Tüberküloz meningoensefalit düşünülen olgulara lomber ponksiyon yapıp BOS örneği, süpüratif lenfadenit olan olgularda apse materyali ARB, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve kültür bakılmak üzere gönderildi. Örnekler %4 sodyum hidroksit-trisodyum sitrat ile dekontaminasyon ve konsantrasyon yöntemleri ile hazırlanıp Ziehl-Nielsen ile boyanarak mikroskopik incelendi. Materyaller Löwenstein-Jensen besiyerine aseptik koşullarda inoküle edildi. BBL-MGIT (Mycobacteria-Growth Indicator Tube) Bactec otomatik kültür sisteminde (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, ABD) izlendi. *Mycobacterium tuberculosis* PCR çalışılmasında Xpert MTB/RIF ve Xpert MTB/RIF Ultra Nükleik asit amplifikasyon testleri kullanıldı.

Akciğer tüberkülozu tanısı akciğer parankimini ya da trakea bronş ağacını tutan tüberküloz için, akciğer parankimi dışı organ tutulumu olan olgularda ise akciğer dışı tüberküloz tanısı konuldu. Miliyer TB ise akciğer ve akciğer dışı TB olarak tanımlandı. Akciğer tüberkülozu düşünülen olgulara tanı klinik ve radyolojik ya da klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle konuldu. Akciğer dışı tüberküloz tanısı klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ya da histopatolojik yöntemlerle konuldu. Akciğer grafileri posteroanterior ve lateral grafi olarak çekildi, akciğer tomografileri kontrastlı uygulandı. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD TB) terimi hem izoniyazid hem rifampisine dirençli olgularda kullanılmış olup birlikte başka ilaç dirençleri de eşlik edebilmekteydi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (karar no: 2020-5/3, tarih: 18.03.2020). Araştırma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı.

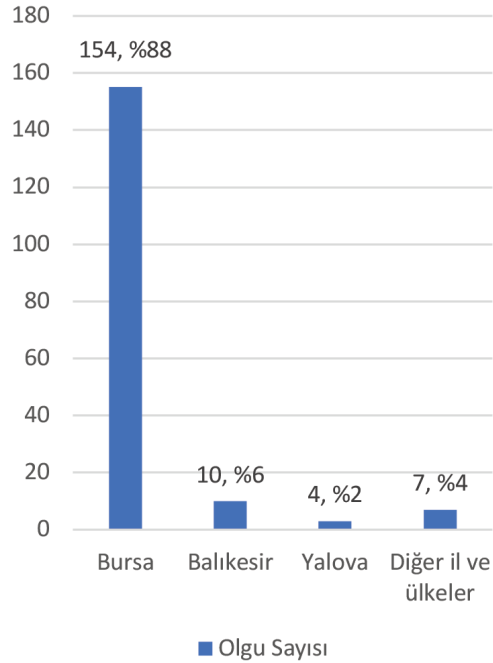
İstatistiksel analizlerde SPSS 23.0 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart deviasyon, medyan, minimum ve maksimum olarak verildi.

Bulgular

On yıllık sürede takip edilen toplam 175 olgunun ortalama yaşları $125 \pm 66,038$ (medyan 132, 3-216) ay

olup %51'i kız cinsiyetteydi. Olguların %88'i (n=154) Bursa'da yaşamakta olup başvuruların çoğunluğunu Osmangazi (n=41, %23,4), Yıldırım (n=40, %22,9), İnegöl (n=20, %11,5) ve Nilüfer (n=19, %10,9), Mustafakemalpaşa (n=8, %4,6) ilçeleri oluşturdu (Şekil 1, 2). En az Gemlik (n=5, %2,9), Mudanya (n=5, %2,9), Yenişehir (n=4, %2,3), Gürsu (n=4, %2,3), Karacabey (n=3, %1,7), Orhangazi (n=2, %1,1), Büyükorhan (n=1, %0,5), Kestel (n=1, %0,5) ve Orhaneli (n=1, %0,5) idi (Şekil 2). Olguların 5'i (%3) yabancı uyruklu idi. Olguların %23'ünde (n=40) altta yatan hastalık mevcut olup başlıcaları epilepsi (n=8, %4,5), immün yetmezlik (n=7, %4,1), malignensi (n=6, %3,5), kistik fibrozis (n=4, %2,3), astım (n=4, %2,3), kardiyak komorbidite (n=3, %1,8) ve diğer komorbiditeler (n=8, 4,5) idi (Tablo 1). İmmün yetmezlikli olguların ikisi anti-TNF tedavi almaktaydı, birinde IL-12 reseptör defekti vardı.

Olguların %55'i (n=96) akciğer tüberkülozu, %42'si (n=74) akciğer dışı tüberküloz, %3'ü (n=5) ise akciğer ve akciğer dışı TB idi (Tablo 1). Akciğer dışı tüberküloz olgularında başlıca lenf bezi (n=35, %47) ardından gastrointestinal sistem tutulumu (n=15, %20), meningoensefalit (n=12, %16), plevra (n=7, %9), cilt (n=3, %4), perikard (n=2, %3), göz



Şekil 1. Hastanemize başvuran tüberkülozlu çocuk olguların il olarak dağılımı.

(n=1, %1) tutulumu görüldü (Tablo 1). Tüm olguların %25,7'sinde (n=45) TB temas öyküsü vardı. Olguların %6,3'ünde (n=11) öncesinde TB profilaksisi alma öyküsü vardı. Olguların %46'sında (n=81) öksürük, %29'unda (n=50) ateş, %14'ünde (n=24) kilo kaybı, %13'ünde (n=22) gece terlemesi, %5'inde (n=8) hemoptizi yakınmaları vardı.

Olguların %93'ü (n=164) 1 BCG aşısı ile, %2'si (n=3) 2 BCG aşısı ile aşı olup, %5'i (n=8) aşısızdı. Aşısız 8 olgunun biri tüberküloz meningoensefaliti, diğerleri akciğer tüberkülozuydu.

Olguların laboratuvar verileri incelendiğinde ortalama sedimentasyon değeri $36 \pm 28,85$ (medyan 27, 5-140) mm/saat, CRP değeri ise ortalama $16 \pm 41,94$ (medyan 1, 1-258) mg/L idi. Anti-HIV pozitif hasta yoktu.

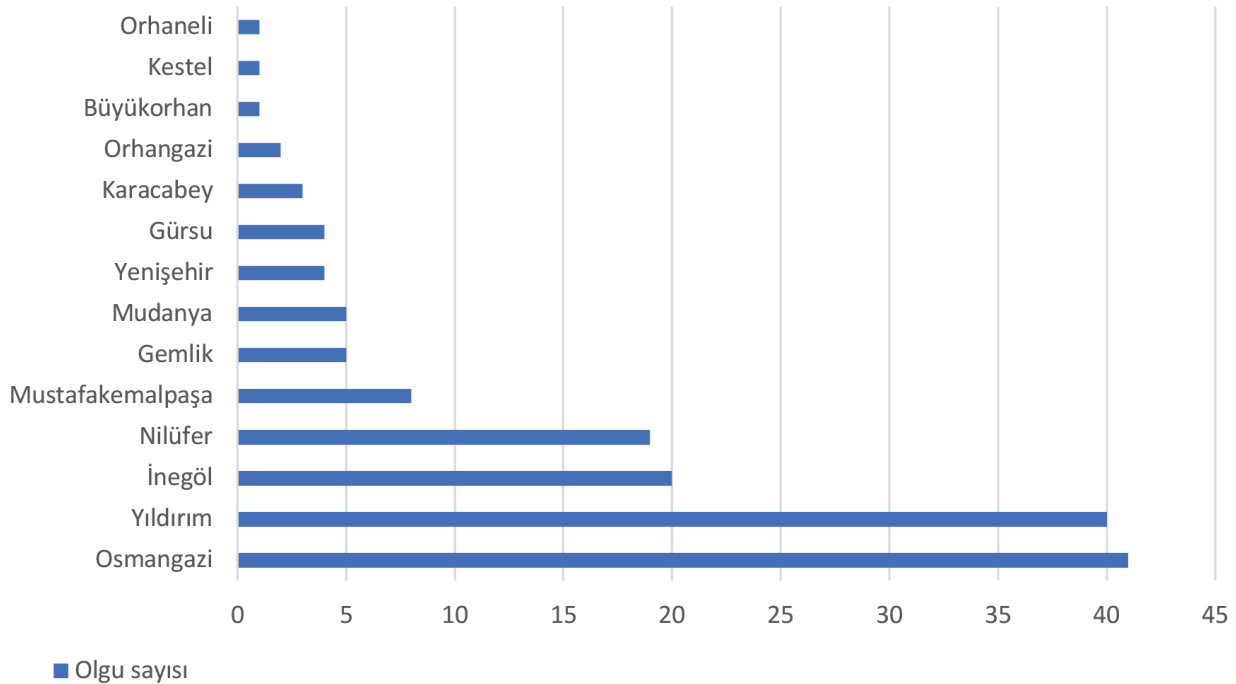
Tüm olgulara tüberkülin cilt testi (TCT) yapıldı. Olguların %65'inin (n=114) TCT'si pozitif. Akciğer tüberkülozu olanların %69'u (n=66), akciğer dışı tüberkülozların %60'ı (n=44), akciğer ve akciğer dışı tüberkülozların %80'inde (n=4) tüberkülin cilt testi pozitif. Olguların %35'ine (n=61) Quantiferon bakılabildi ve bakılanların %61'i (n=37) pozitif.

Mikobakter ARB ve kültür bakılan olguların (n=142) %19'unda (n=27) ARB pozitif, %18'inde

(n=25) kültür pozitif. Mikobakter PCR bakılan olguların (n=104), %45'inin (n=47) PCR'ı pozitif. Tüberküloz tutulum yerine göre ARB, PCR ve kültür yüzdeleri değişmekle beraber en fazla PCR pozitifliği gözlemlendi (Tablo 2). Tüm olguların %20'sinin (n=35) histopatolojik olarak, %14'ünün (n=25) kültür pozitif olarak doğrulanmış tüberküloz hastalığı mevcuttu. Kültür üremesi olan olguların %4'ü (n=1) izoniyazide dirençli, %16'sı (n=4) ise ÇİD TB olgularıydı. Kalan olgular klinik ve radyolojik tanı alan tüberküloz olgularıydı.

Olguların radyolojik özellikleri değerlendirildiğinde akciğer tüberkülozu (n=96) olan olguların %38'inde (n=36) bilateral akciğer tutulumu mevcut olup %30'unda (n=29) ise sağda tutulum daha belirgindi. Akciğer dışı tüberkülozlu olguların (n=74) %57'sinin (n=42) akciğer görüntülemesi normaldi.

Olguların %89'unda yan etki gözlenmemişken, en sık gözlenen yan etki hepatotoksisite (n=11, %6,1), ardından ilaç erüpsiyonu (n=3, %1,7), göz bulgusu (n=3, %1,7), tinnitus (n=1, %0,5), kusma (n=1, %0,5) ve tendinit (n=1, %0,5) idi. Bir olguda optik nörit nedeniyle etambutol, başka bir olguda tinnitus nedeniyle amikasin kesildi. Dört olguda hepatotoksik olmayan rejime geçildi. Klinik ve radyolojik olarak



Şekil 2. Bursa ilinde ilçeler arası tüberkülozlu olguların dağılımı.

tanı konulan akciğer tüberkülozlu bir olgu tedavinin 7. ayında kistik fibrozise bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Tüberküloz hastalığına bağlı mortalite görülmedi.

Tablo 1. Tüberkülozlu çocuk olguların sosyodemografik özellikleri

	Ort ± SS (med, min-maks)	n (%)
Toplam hasta sayısı	-	175 (100)
Yaş (ay)	125±66,038 (132, 3-216)	-
Cinsiyet (kız)	-	89 (51)
Alta yatan hastalığı olanlar	-	40 (23)
-Epilepsi	-	8 (4,5)
-İmmün yetmezlik	-	7 (4,1)
-Malignensi	-	6 (3,5)
-Kistik fibrozis	-	4 (2,3)
-Astım	-	4 (2,3)
-Kardiyak komorbidite	-	3 (1,8)
-Diğer	-	8 (4,5)
Akciğer tüberkülozu	-	96 (55)
Akciğer dışı tüberküloz	-	74 (42)
-Lenf bezi	-	35 (47)
-Gastrointestinal	-	15 (20)
-Meningosensefalit	-	12 (16)
-Plevra	-	7 (9)
-Cilt	-	3 (4)
-Perikard	-	2 (3)
-Göz	-	1 (1)
Akciğer ve akciğer dışı TB*	-	5 (3)

*TB: Tüberküloz, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, med: Medyan, Ort: Ortalama

Tartışma

Tüberküloz *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin neden olduğu oldukça bulaşıcı ve tedavi edilmezse mortalite ile sonuçlanabilecek bir bulaşıcı hastalıktır. Erken tanı bulaş ihtimalini düşürür. Özellikle çocukluk çağı tüberkülozunda tanı ve tedavinin gecikmesi erişkin tüberkülozunda da artışa neden olmaktadır. Çocukluk döneminde tanı alır ve tedavi edilirse erişkin tüberkülozunun önemli bir kısmının da önüne geçilmiş olur. Dünya’da ölüm nedenleri içerisinde ilk 10’da bulunan tüberküloz hastalığı tek bir enfeksiyon hastalıktan kaynaklanan ölümlerin başta gelen nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü raporunda 2018 yılındaki tüm tüberküloz olgularının %11’ini, 2019 yılı raporunda ise %12’sini 15 yaş altı çocukların oluşturduğu belirtilmektedir (1,6). Türkiye’de olguların %5,1’i 15 yaş altı çocuktur. Türkiye’de tüberküloz insidansı 2018 yılında 100000 nüfusta 14,1 iken, Bursa için bu oran 18,8 olarak hesaplanmıştır (4). Bursa ilinde TB başvurularının çoğunluğunu Osmangazi (%23,4), Yıldırım (%22,9), İnegöl (%11,5) ve Nilüfer (%10,9), Mustafakemalpaşa (%4,6) ilçeleri oluşturmuştur (Şekil 1, 2). En az TB başvurusu olan ilçelerden bazıları Gemlik (%2,9) ve Mudanya (%2,9) olmuştur. Bursa ili nüfus yoğunluğu incelendiğinde ilk sırada gelen ilçeler sırayla Osmangazi (tüm nüfusun %28’i), Yıldırım (%21), Nilüfer (%16), İnegöl (%9), Gemlik (%4), Mudanya (%3) ve Mustafakemalpaşa’dır (%3). Nüfus yoğunluğuna göre İnegöl’de ve Mustafakemalpaşa’da TB sıklığının daha fazla olduğu, Nilüfer ve Osmangazi’de ise beklenenden daha düşük TB yoğunluğu olduğu varsayımı yapılabilir.

Ülkemizde 2018 yılı tüberkülozlu olguların %0,6’sı anti-HIV pozitif olup çalışmamızda anti-HIV pozitif olgu bulunmamaktaydı (4). Türkiye 2018 verilerinde %65,7 akciğer tüberkülozu görüldüğü

Tablo 2. Tüberküloz tutulum yerlerine göre olguların mikrobiyolojik özellikleri¹

Tüberküloz tutulum yeri	ARB + (n, %)	PCR + (n, %)	Kültür + (n, %)
Akciğer TB (n=96) ²	19, %20	31, %41	17, %18
Akciğer dışı TB (n=74) ³	8, %19	14, %54	8, %19
Akciğer ve akciğer dışı TB (n=5) ⁴	ARB negatif	2, %67	Kültür negatif
Toplam (N=175, %100)	27 (%19)	47 (%45)	25 (%18)

¹Tüm olguların %81’ine (n=142) mikobakter ARB ve kültür, %59’una (n=104) mikobakter PCR çalışıldı, ²Akciğer tüberkülozlu olguların hepsine (n=96) mikobakter ARB, kültür çalışıldı, %57’sine (n=75/132) mikobakter PCR çalışıldı, ³Akciğer dışı tüberküloz olgularının %56’sına (n=41/74) mikobakter ARB ve kültür, %35’ine (n=26) mikobakter PCR çalışıldı, ⁴Akciğer ve akciğer dışı TB olgularının hepsine (n=5) mikobakter ARB ve kültür, %60’ına (n=3) mikobakter PCR çalışıldı.

TB: Tüberküloz, ARB: Aside rezistan basil, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

bildirilmiş olup, çalışmamızda da %55'inin akciğer tüberkülozu olduğu görülmektedir. Türkiye 2018 tüberküloz istatistiklerinde olguların %57,5'i erkek olup %10,8'inin doğum yeri Türkiye dışı olduğu görülmüştür (4). Çalışmamızda ise %49 erkek cinsiyet görülmüş olup, %3 yurtdışı doğum yeri olan olgu görülmektedir ve Türkiye ortalamasından düşük olduğu dikkat çekmiştir.

Çocuklarda akciğer tüberkülozu ve intratorasik lenfadenopati en sık görülen tüberküloz formlarıdır (7,8). Akciğer dışı TB, çocuklarda lenfohematojen yayılım riskinin fazla olması nedeniyle erişkinlere oranla daha sık görülür. Çalışmamızda akciğer dışı TB olguların %42'sinde görülmüş olup en sık literatür ile uyumlu olacak şekilde en sık TB lenfadenopati görülmüştür.

Çalışmamızda en sık başvuru yakınmaları öksürük (%46), ateş (%29) ve kilo kaybı (%14) olarak saptanmıştır. Dilen ve ark.'nın (9) yapmış olduğu çalışmada en sık kilo kaybı (%45), ateş (%42) ve öksürük (%42) yakınmaları gözlenmiştir. Aygün ve ark.'nın (10) çalışmasında en sık başvuru yakınması öksürük (%82), ateş (%74) ve kilo kaybı (%33) olup semptom sıralaması çalışmamıza benzerdir.

Çocuk tüberkülozunda genellikle tedaviye erişkin indeks olgudan alınan kültür ve ilaca duyarlılık sonuçları kılavuzluk eder. Negatif bir tüberküloz cilt testi (TCT), tüberküloz hastalığını ekarte ettirmez. TCT'nin yanlış uygulanması veya yorumlanması, altı aydan küçük çocuklar, HIV veya diğer nedenlerle immünsüpresyon, bazı viral hastalıklar, bazı ilaçlar nedeniyle, yakın zamanda canlı viral aşılama, ileri tüberküloz hastalığı TCT'nde yanlış negatifliğe neden olabilir (11,12). Kültürle doğrulanmış tüberküloz hastalığı olan bağışıklığı baskılanmamış çocukların %40'ına kadarında TCT negatif olabilir (13,14). Tüberkülin cilt testi pozitiflik oranları hastalığın formuna göre değişir; akciğer tüberkülozunda %90 ve ekstrapulmoner tüberkülozda %80 olarak genellikle TCT pozitif saptanır. Miliyer tüberküloz ve tüberküloz menenjitte ise TCT genellikle olguların sadece %50'sinde pozitifdir (15,16). Çalışmamızda akciğer tüberkülozu olanların %69'unda (n=66), akciğer dışı tüberkülozların %60'ında (n=44) literatüre göre düşük oranda; akciğer ve akciğer dışı tüberkülozların ise literatüre göre yüksek oranda, %80'inde (n=4) TCT pozitifliği tespit edildi. Meningoensefalit olan olguların literatüre benzer şekilde %50'sinde (n=12) TCT pozitifliği tespit edildi.

Akciğer tüberkülozu düşünülen olgulara bakteriyolojik inceleme yapmak gerekir (17). Fakat çocukta balgam örneğine ulaşmak genellikle güçtür. Sekiz yaşından sonra etkili balgam alınabilmekte olup 8 yaş öncesi ve balgam çıkaramayan çocuk için mide açlık sıvısı aspirasyonu ya da indüklenmiş balgam çıkartısı tercih edilmektedir (18). Çocuklarda tüberküloz sıklıkla klinik olarak teşhis edilir. Çocuklarda akciğer tüberkülozu genellikle kaviter olmayan akciğer hastalığı ile kendini gösterdiğinden, bakteriyolojik doğrulama çocukların %50'sinden ve infantların %75'inde azında elde edilebilir (13). Erişkin tüberkülozuna göre bakteriyolojik doğrulama ihtimali daha düşüktür. Mide açlık sıvısı aspirasyonu örneklerinin sadece %30-40'ında *M. tuberculosis* üretilebilir, %10'undan daha azında ARB pozitifliği saptanabilir (19). Başka bir çalışmada erişkinlerin balgam ya da mide sıvısında tüberküloz basil pozitifliği %75'lerde iken, çocukluk çağı tüberkülozunda bu oranın %20'den daha düşük olduğu bildirilmiştir (20). Ayrıca tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı yalancı pozitif ARB yayma sonuçları ortaya çıkabilir (13). Güney Afrika'da akciğer tüberkülozu şüphesi olan 452 çocuğu içeren randomize bir çalışmada, çocukların %6'sında pozitif balgam yayması, %16'sında pozitif balgam kültürü ve %13'ünde pozitif balgam Xpert MTB/RIF PCR tespit edilmiştir (21). Çalışmamızda da akciğer tüberkülozlu olguların %20'sinde ARB, %18'inde kültür ve %41'inde PCR pozitifliği tespit edilmiş olup ARB ve PCR ile mikobakter saptama olasılığı çalışmamızda daha yüksek, kültür üremeleri ise benzer saptanmıştır (Tablo 2). Demir ve ark.'nın (22) 1999 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 65 hastanın %9,2'sinde ARB pozitifliği, Göçmen ve ark.'nın (23) çocuk tüberkülozlu hastalarında %28 Kurt ve ark.'nın (24) 39 çocuk hastada yapmış olduğu çalışmada ise %69'unda ARB pozitifliği saptamışlardır (24). Literatürde oldukça farklı değerlerde sonuçlara rastlamak mümkündür.

Akciğer dışı tüberküloz tanısı için de bakteriyolojik kültür örnekleri alınmalıdır. Aside rezistan basil yayma sonuçlarından bağımsız her numunenin kültürü yapılmalıdır. Örneklem yerine göre değişmekle beraber, ARB genellikle örneklerin %30'undan azında tespit edilebilmektedir (7). Çalışmamızda da %19 akciğer dışı TB olgusunda ARB ve kültür pozitifliği tespit edilmiştir (Tablo 2). Akciğer dışı tüberkülozda daha düşük oranda ARB pozitifliği saptanmasının

sebebi tüberküloz lenfadenit olgularının fazla sayıda olması ve bu hastalardan alınan örneklerde akciğer tüberkülozuna göre daha az miktarda basil olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda akciğer, akciğer dışı ve akciğer ile akciğer dışı tüm TB olgularınının %18'inde (n=25) kültür pozitifliği tespit edilmiş olup Aygün ve ark.'nın (10) çalışmasında da benzer şekilde %19,4 *Mycobacterium tuberculosis* kültür üremesi saptanmıştır. Özkütük ve ark.'nın (25) yaptıkları çalışmada %64'ü akciğer, %36'sı akciğer dışı tüberküloz tanı olgulardan elde ettikleri örneklerin %10'unda kültür pozitifliği saptamışlardır. Yağcı ve ark.'nın (26) ise olgularının %8,1'inde kültür pozitifliği tespit etmiş olup çalışmamızdan düşük değerlerdedir. *Mycobacterium tuberculosis* kültürde %30-40 oranında üretilmektedir (27). Bizim çalışmamızda da akciğer tüberkülozu tanısı alan hastaların %18'inde, akciğer dışı tüberküloz tanısı alan hastaların %19'unda literatürden düşük oranda *M. tuberculosis* üremesi saptandı. Bu farklı dağılım çalışmaların birbirinden bağımsız değişik kurumlarda yapılmasına, bu kurumların özellikle hasta muayene ve takip zincirinde gösterdikleri duyarlılığa, kullanılan tetkiklerin farklılığına bağlanabilir.

Klinik olarak pulmoner tüberküloz tanısı alan küçük infant ve çocukların gastrik aspiratlarında direkt bakı ile basil görülme oranı %5-10 iken kültürde üreme oranları %30-40 olarak bildirilmiştir (3,28). Ekstrapulmoner tüberkülozda ise materyalin alınmasındaki zorluklar nedeniyle mikrobiyolojik doğrulama çok daha düşük olabilmektedir. Çalışmamızda da direkt bakı ile ARB pozitifliği %19 olmasına rağmen kültürde üreme daha düşük gelmiştir (%18). Bu durum örneklerin alınmasındaki hatalar ya da laboratuvar koşullarındaki yetersizlikten kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle örnek alacak kişilere gerekli eğitimin verilmesi ve laboratuvarların altyapılarının geliştirilmesinin uygun olacağı kanısındayız.

Çalışmamızda PCR pozitifliği akciğer TB olgularında %41, akciğer dışı TB'de %54, akciğer ve akciğer dışı TB'de ise %67 olup, Aygün ve ark.'nın (10) çalışmasında akciğer TB olgularında %21,8, akciğer dışı TB'de %17,6, akciğer ve akciğer dışı TB'de ise %23 olarak çalışmamızdan düşük saptanmıştır.

2014 yılında tüberküloz hastalığı gelişen yaklaşık bir milyon çocuktan 58.000'inde (%5,8) izoniazid-dirençli tüberküloz, 25.000'inde (%2,5) çoklu ilaca

dirençli (ÇİD) tüberküloz ve 12.000'inde (%1,2) yaygın ilaca dirençli tüberküloz olduğu tahmin edilmektedir. Çocukluk çağı tüberkülozunda da ilaç direnci önemli bir sorun oluşturmaktadır (29). Çalışmamızda kültür üremesi olan olguların %16'sı ÇİD TB tespit edilmiştir. Türkiye'de 2019 Verem Savaş Raporu'nda bu oran %3,2 olarak verilmiş olup Türkiye ortalamasının oldukça üzerindedir (30). Hastanemizin üniversite hastanesi olması ve refere olguların da başvuruyor olması yüksek dirençte önemli bir etken olarak gösterilebilir.

Anteroposterior ve lateral şeklinde iki yönlü akciğer grafisi çocuklarda intratorasik tüberküloz tanısı için önemlidir. Çalışmamızda radyolojik özellikler değerlendirildiğinde akciğer tüberkülozu (n=96) olan olguların %38'inde (n=36) bilateral akciğer tutulumu mevcut olup %30'unda (n=29) ise sağda tutulum daha belirgindi. Sağda tutulumun daha fazla olmasının nedeni lenfatik drenaj ile açıklanabilir.

Çocuklarda pek çok tüberküloz olgusunda, laboratuvar doğrulaması güçtür. Bu nedenle ampirik tedaviye klinik ve radyografik yanıt olduğunda tanı kuvvetlenir. Çalışmamızda da tüm olguların %2'sinin (n=35) histopatolojik olarak, %14'ünün (n=25) kültür pozitifliği ile bakteriyolojik olarak doğrulanmış tüberküloz hastalığı mevcuttu. Kalan %66 olguya klinik ve radyolojik olarak tanı konuldu. Reis ve ark. (31), 117 çocuk tüberkülozlu hastalarının %100'üne radyolojik, %91'ine epidemiyolojik, %80'ine klinik, %39'una immünolojik ve %3,4'üne bakteriyolojik/histolojik tanı koymuştur. Hastalarımızda tüberkülozun kliniği ve radyolojik bulguları değişik özelliklerdeydi.

Çalışmamızda olguların %11'inde ilaca bağlı yan etki gözlenmiştir. Aygün ve ark.'nın (10) çalışmasında olguların %8,3'ünde ilaç yan etkisi gözlenmiş olup, çalışmamıza benzer şekilde çoğunluğunu geçici hepatotoksisite oluşturmuştur. Çalışmamızda bir olgu tedavinin yedinci ayında kistik fibrozise bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi, tüberküloza bağlı mortalite görülmedi. Kaba ve ark. (32) yapmış olduğu çalışmada ekstra pulmoner tüberkülozlu çocuk olguların %2,8'i kaybedilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı çalışmanın retrospektif olması ve 2010-2020 hastane bilgi yönetim sisteminin değişmesi nedeniyle tüm laboratuvar verilerine ulaşılamamasıdır. Mikrobiyolojik verilerin bir

kısmı tüberküloz veri tabanından ve verem savaş dispanserlerinden temin edilmiştir.

Sonuç

Tüberküloz *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin neden olduğu oldukça bulaşıcı ve tedavi edilmezse mortalite ile sonuçlanabilecek bir hastalıktır. Çalışmamızda kültür pozitifliği %18 tespit edilmiş olup, en sık hepatotoksisite yan etkisi gözlenmiştir.

Sonuç olarak tüberkülozda çocukta mikrobiyolojik tanı erişkine göre azdır. Hekim şüphesi ile klinik tanı ve erken tedavi önemlidir. Özellikle erişkin çağı tüberkülozunu kontrol altına almak için çocuk olguların iyi değerlendirilmesi ve tüberküloz hastalığının akılda tutulması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (onay numarası: 2020-5/3, tarih: 18.03.2020).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

Kaynaklar

- Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, et al. Global Tuberculosis Report 2020 - reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis* 2021;113:7-12.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselink AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:278-85.
- T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara 2019.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. Tüberküloz İstatistikleri. Erişim Tarihi: 2 Ekim 2021. Erişim Adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz-istatistikler>
- Ildirim I, Hacimustafaoglu M, Ediz Bü. Correlation of tuberculin induration with the number of bacillus calmette-guérin vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14.
- WHO. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>
- Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:107-17.
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012;367:348-61.
- Dilen MF, Çelik T, Tolunay O, Çelik Ü. Kliniğimizde takipli çocukluk çağı tüberkülozlarında klinik özellikler. *J Pediatr Infect* 2018;12:129-34.
- Aygün D, Yıldırım T, Başoğlu Öner Ö, Şiraneci R. Evaluation of clinical and laboratory characteristics of childhood tuberculosis. *Turk Pediatri Ars* 2020;55:236-43.
- World Health Organization Geneva. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd edition. WHO Press. 2014. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf
- Drobac PC, Shin SS, Huamani P, Atwood S, Furin J, Franke MF, et al. Risk factors for in-hospital mortality among children with tuberculosis: the 25-year experience in Peru. *Pediatrics* 2012;130:373-9.
- Kimberlin D, Barnett E, Lynfield R, Sawyer M, editors. Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases By: Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. In: American Academy of Pediatrics Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Itasca, IL; 2021.
- Hatherill M, Hawkrige T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, et al. Induced sputum or gastric lavage for community- based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009;94:195-20.
- Steiner P, Rao M, Victoria MS, Jabbar H, Steiner M. Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children with culture positive for mycobacterium tuberculosis (tuberculin-negative tuberculosis). *Am J Dis Child* 1980;134:747-50.
- Van Den Bos F, Terken M, Ypma L, Kimpen JLL, Nel ED, Schaaf HS, et al. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in young children. *Trop Med Int Heal* 2004;9: 309-13.
- Siqueira AM, Alencar AC, Melo GC, Magalhaes BL, Machado K, Alencar Filho AC, et al. Fixed-Dose Artesunate-Amodiaquine Combination vs Chloroquine for Treatment of Uncomplicated Blood Stage *P. vivax* Infection in the Brazilian Amazon: An Open-Label Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2017;64:166-74. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2017;64:1468.
- Pereira L. Tuberculosis: role of etiologic diagnosis and tuberculin skin test. *Pediatr Pulmonol* 2004;26:240-2.
- Starke JR. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83:208-12.
- Starke JR. Mycobacteria tuberculosis. In: Rudolph A, Lister G, First L, Gershon A, (eds). *Rudolph Pediatri*. 22nd ed. 2013. p.1049-57.
- Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:819-24.
- Demir T, Çelik E, Antmen E. Çocuk tüberkülozu olgularının retrospektif olarak incelenmesi. *Solunum Hast* 1999;10:384-91.
- Göçmen A, Cengizler R, Özçelik U, Kiper N, Şenuyar R. Childhood tuberculosis: a report of 2205 cases. *Turk J Pediatr* 1997;39:149-58.
- Kurt A, Poyrazoğlu G, Turgut M, Akarsu S, Kurt AN, Aydın M, et al. Tüberküloz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. *Fırat Tıp Derg* 2006;11:55-7.
- Özkütük N, Sürücüoğlu S, Sezgin C, Özbakkaloğlu B: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarı

- verilerinin değerlendirilmesi. X Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 2001, s.15-9.
26. Yağcı A, İlki A, Söyletir G. Marmara Üniversitesi Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvar Verileri. XXIX Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı. Antalya. 8-13 Ekim. p.355.
 27. Pamukçu Uyan A. Çocukluk çağı tüberkülozunda tanı sorunları. *Güncel Pediatr* 2008;6:26-30.
 28. Singh M, Ahsan Moosa NV, Kumar L, Sharma M. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Indian Pediatr* 2000;37:947-51.
 29. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1193-201.
 30. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de Verem Savaş 2019 Raporu. Ankara 2020. Erişim adresi: https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/raporlar/Tu_rkiye_de_Verem_Savas_2019_Raporu_son_1.pdf
 31. Reis G, Bedran M, Moura J, Irmgard A, Rodriguez M. Six-month Isoniazid-Rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:996-9.
 32. Kaba Ö, Kara M, Odacılar CA, Kamer İ, Sütçü M, Demir SÖ, et al. Evaluation of cases of pediatric extrapulmonary tuberculosis: a single center experience. *Turk Pediatr Ars* 2019;54:86-92.