

# **TÜBERKÜLOZ I-II**

*Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.*

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>  
e-mail: [pedbas@hacettepe.edu.tr](mailto:pedbas@hacettepe.edu.tr)

## **KATKI Pediatri Dergisi**

**Yıl: 2018 • Sayı: 3-4 • Ay: Mayıs - Ağustos**

### **YAYIN SAHİBİ**

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına  
Prof. Dr. Gülsev Kale**

### **SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ**

**Prof. Dr. Gülsev Kale**

### **YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ**

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara  
Tel: 0-312 232 44 25**

### **YAYININ TÜRÜ**

**Yerel süreli yayın**

### **YAYIN ŞEKLİ**

**2 Aylık - Türkçe**

### **BASIM**

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti  
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara  
Tel: 0-312-230 09 97**

### **BASIM TARİHİ / YERİ**

**Ağustos 2019 / ANKARA**

# KATKI

## Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

**CİLT: 39 SAYI: 3-4 YIL: 2018**

### EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

### SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ

### YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT  
Prof. Dr. Hasan ÖZEN  
Prof. Dr. Ali DÜZOVA  
Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

### YÜRÜTME KURULU

Dr. Merve ERDEM  
Dr. Kübra CEBECİ  
Dr. Görkem ABDİKAN

### DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE  
Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU  
Prof. Dr. Hasan ÖZEN  
Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI  
Doç. Dr. Bülent ŞEKEREL  
Prof. Dr. Canan AKYÜZ  
Prof. Dr. B. Barış KUŞONMAZ  
Prof. Dr. İlhan TEZCAN  
Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU  
Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT  
Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE  
Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK  
Prof. Dr. Mehmet CEYHAN  
Prof. Dr. Murat YURDAKÖK  
Prof. Dr. Orhan DERMAN  
Prof. Dr. Özlem TEKŞAM  
Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU  
Prof. Dr. Seza ÖZEN  
Prof. Dr. Dursun ALEHAN  
Prof. Dr. Şafak GÜÇER  
Prof. Dr. Turgay COŞKUN  
Prof. Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ

### SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

### İçindekiler

|                                                                                                   |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Dünyada ve Türkiye’de Tüberküloz Epidemiyolojisi.....</b>                                      | <b>265</b> |
| Dr. Uğur ÖZÇELİK                                                                                  |            |
| <b>Tüberküloz İmmünolojisi.....</b>                                                               | <b>271</b> |
| Dr. Nagehan EMİRALIOĞLU                                                                           |            |
| <b>Akciğer Tüberkülozunda Patogenez ve Klinik Bulgular.....</b>                                   | <b>279</b> |
| Dr. Ayşe METE YEŞİL<br>Dr. Ebru YALÇIN                                                            |            |
| <b>Akciğer Dışı Tüberküloz Klinik Bulguları .....</b>                                             | <b>287</b> |
| Dr. Nagehan EMİRALIOĞLU<br>Dr. Nural KİPER                                                        |            |
| <b>Perinatal Tüberküloz.....</b>                                                                  | <b>299</b> |
| Dr. Mina GHARIBZADEH HIZAL<br>Dr. Nagehan EMİRALIOĞLU                                             |            |
| <b>Tüberkülin Deri Testi ve İnterferon Gama Salınım Testleri.....</b>                             | <b>307</b> |
| Dr. Beste ÖZSEZEN<br>Dr. Uğur ÖZÇELİK                                                             |            |
| <b>Akciğer Tüberkülozunda Radyolojik Bulgular.....</b>                                            | <b>317</b> |
| Dr. Özlem ÖZKALE YAVUZ<br>Dr. H. Nursun ÖZCAN                                                     |            |
| <b>Tüberkülozun Mikrobiyolojik Tanısı.....</b>                                                    | <b>329</b> |
| Dr. Zeynep SARIBAŞ                                                                                |            |
| <b>Tüberkülozda Yeni Tanı Yöntemleri .....</b>                                                    | <b>335</b> |
| Dr. Nagehan EMİRALIOĞLU<br>Dr. Nural KİPER                                                        |            |
| <b>Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar,<br/>Yan Etkileri ve Yan Etkilere Yaklaşım .....</b> | <b>343</b> |
| Dr. Dilber ADEMİHAN TURAL<br>Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ                                                |            |
| <b>Tüberküloz Enfeksiyonunda Koruyucu İlaç Tedavisi.....</b>                                      | <b>355</b> |
| Dr. Uğur ÖZÇELİK                                                                                  |            |
| <b>Tüberküloz Hastalığının Tedavisi.....</b>                                                      | <b>365</b> |
| Dr. Beste ÖZSEZEN<br>Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ                                                        |            |
| <b>İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavisi .....</b>                                                   | <b>373</b> |
| Dr. Ebru YALÇIN                                                                                   |            |
| <b>Tüberkülozda Kortikosteroid Kullanımı.....</b>                                                 | <b>379</b> |
| Dr. Ebru YALÇIN                                                                                   |            |
| <b>HIV Enfeksiyonu Olan Hastalarda Tüberküloz Tedavisi .....</b>                                  | <b>383</b> |
| Dr. Sanem ERYILMAZ POLAT<br>Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ                                                 |            |
| <b>Karaciğer ve Böbrek Yetmezliğinde Tüberküloz Tedavisi .....</b>                                | <b>391</b> |
| Dr. Ebru YALÇIN                                                                                   |            |
| <b>Tüberküloz Dışı Mikobakteri Enfeksiyonları .....</b>                                           | <b>397</b> |
| Dr. Dilber ADEMİHAN TURAL<br>Dr. Nural KİPER                                                      |            |
| <b>BCG Aşısı.....</b>                                                                             | <b>411</b> |
| Dr. Dilber ADEMİHAN TURAL<br>Dr. Uğur ÖZÇELİK                                                     |            |
| <b>Geliştirilmekte Olan Yeni Tüberküloz Aşıları.....</b>                                          | <b>417</b> |
| Dr. Ayşe METE YEŞİL<br>Dr. Nural KİPER                                                            |            |

**ISSN 1300 - 4336**



# DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ

---

**Dr. Uğur ÖZÇELİK\***

---

Tüberküloz tarihte bilinen en eski hastalıklardan birisidir. Hastalık ile ilgili bilgiler günümüzden beş bin yıl öncesine gitmektedir. Tüberküloz basiline günümüzden 150 milyon yıl öncesi türediği düşünülmektedir. Tüberküloz tarihte Avrupa'da önemli bir hastalık ve ölüm nedeni olarak ortaya çıkmıştır. 19.yy. başlarında Avrupa'da toplumun %70'nin tüberkülozlu olduğu öne sürülmektedir. Robert Koch tarafından *Mycobacterium tuberculosis* basiline tanımlandığı 1882 yılında, Avrupa'da tüberküloz mortalitesi 100/100.000 in üzerindeydi, tedaviye dair hiçbir ilaç yoktu ve tanı alanların %40'nın öleceği biliniyordu. 19. yüzyıl sonlarında senatoryumlar tek tedavi seçeneği iken; 1920'li yıllarda *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) aşısının geliştirilmesi; 1944'de Streptomisin, 1945'de İzoniazid, 1946'da Paraaminosalisilik asit, 1956'da Protionamid, Etiyonamid, 1957'de Kanamisin, 1961'de Etambutol ve 1966'da Rifampisin'in bulunması ve kombine tedavilerin gündeme gelmesi dünyada tüberküloz tedavisine çok önemli katkılar sağlamıştır. 20.yy.'da tüberkülozdan ölümler giderek azalmıştır.

21. yüzyılda ise yeni tüberküloz ilaçları, tanı yöntemlerinde ilerlemeler, yeni aşı çalışmalarına rağmen tüberküloz halen dünyada en sık ölüme neden olan ilk 10 hastalık içerisinde yerini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) "End TB" stratejisi, 2015-2030 yılları arasında tüberkülozdan ölümleri %90 ve insidansı %80 azaltmayı amaçlamaktadır. DSÖ istatistiklerine göre, 2000-2016 yılları arasında dünyada tüberküloz insidansı %24, tüberkülozdan ölümler ise %37 oranında azalmıştır. Bu dönemde tüberküloz insidansında düşmenin yaklaşık yılda %1,4 olduğu ve 2016'da %1,9 ' ulaştığı belirtilmektedir.

---

\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Dünya nüfusunun günümüzde %23'nün (1,7 milyar) tüberküloz basili ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Dünyada halen 10,4 milyon yeni vaka vardır. Bunların 1 milyonu (%10) “İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü” (*Human Immunodeficiency Virus*; HIV) taşımaktadır. HIV pozitif vakaların %74'ü Afrika kıtasında yaşamaktadır. Tüm tüberküloz olgularının %45'i güneydoğu Asya, %25'i Afrika, %17'si batı Pasifik bölgesindedir. Avrupa %3, Amerika %3, Doğu Akdeniz %7 oranında tüberküloz vakalarına sahiptir. 18 ülkede tüberküloz insidansı 100/100.000'in üzerindedir. İnsidansın 500/100.000'in üzerinde olduğu ülkeler ise Kiribati, Lesotho, Mozambik, Kuzey Kore, Filipinler ve Güney Afrika Cumhuriyeti'dir. Dünyadaki tüberküloz olgularının %90'ı erişkin, %10'u çocuktur. Erişkin olguların %65'i erkektir.

2016 yılında, 1,7 milyon HIV negatif ve 0,4 milyon HIV pozitif kişi tüberkülozdan kaybedilmiştir. Tüberkülozdan ölümlerin yıllar içerisinde en çok azaldığı bölge Avrupa'dır. Tüm tüberküloz ölümlerinin %4,6'sı buradadır. Ölümlerin %85'i ise güneydoğu Asya ve Afrika'da gerçekleşmektedir. Hindistan'da tüm tüberküloz ölümlerinin %33'ü görülmektedir.

İlaç direnci dünyada önemli bir sorundur. 2016 yılında dünyada yeni tanı alanların %4,1'de, eskiden de tedavi almış olguların ise %19'unda Rifampisin direnci vardır. Rifampisin dirençli 600.000 olgunun, 490.000'de İzoniazid ve Rifampisin direncinin birlikte görüldüğü “Çok İlaç Dirençli Tüberküloz” (ÇİD-TB) vardır. Bu vakaların %20'si Hindistan, %12'si Çin ve %10'u Rusya'dandır.

Günümüzde tüberküloz insidansı düşük batı ülkelerinin yüz yüze kaldığı yeni bir sorun, tüberkülozun sık görüldüğü ülkelere aldığı göçlerdir. “Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol merkezi” (*European Centre for Disease Prevention and Control*; ECDC) verilerine göre Avrupa'daki tüberküloz vakalarının %25'i yabancı ülke doğumlularda görülmektedir. Bu oran Almanya, Fransa, İspanya ve İngiltere'de çok daha fazla olup, tüm vakaların 74,9'nu oluşturmaktadır. Ortadoğu bölgesindeki savaş ortamı başta Suriye'liler olmak üzere önemli oranda kişinin son yıllarda Avrupa'ya göçüne neden olmuştur. Tüm Avrupa'ya yaklaşık 2 milyon kadar göç olmuştur. En sık göç alınan ülkelere Nijerya, Somali ve Afganistan'da tüberküloz insidansları 125-332/100.000 gibi önemli oranlarda yüksektir. Aynı zamanda bu ülkelere ÇİD tüberküloz oranları da yüksektir. Bu veriler özellikle Avrupa ülkelerinin göçle gelen kişilerin tüberküloz hastalığı ve enfeksiyonu yönünden taranması

ve tedavisi ile ilgili ortak önlemler alma çalışmalarını geliştirmelerine neden olmuştur.

DSÖ, her yıl yaklaşık 15 yaşın altındaki 1 milyon çocuğun tüberküloz olduğunu ve onların 2/3'nün tanı ve tedavi almadığını öngörmektedir. Resmi DSÖ raporlarına göre ise dünyadaki yeni vakaların %6,9'u 15 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir. Çocuklar tüberkülozu, erişkin tüberkülozlu vakalardan alırlar. Bir ülkede tedavi edilmemiş erişkin vaka sayısı ne kadar çoksa, çocuklarda da tüberküloz görülme olasılığı artar. Gelişmiş ülkelerdeki çocuk tüberkülozu tüm vakaların %5'inden azını oluştururken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %20-40'dır. Tanı konulmuş çocuk tüberkülozlu vakalarının gerçeği ne kadar yansıttığı tartışılmaktadır. Çocuklarda görülen primer tüberkülozda basil sayısı az olduğu için, 12 yaş altındaki çocukların %95'i yayma negatif akciğer tüberkülozudur. Bu da dünyada çocuk hastalara yeterince tanı konulmamasının nedenlerinden birisidir. DSÖ raporlarına göre 2015 yılında 210.000 çocuk tüberküloz nedeni ile yaşamını kaybetmiştir. Bunların 40.000'i aynı zamanda HIV pozitifdir. Dünyada 5 yaş altı çocuk ölümlerine en sık neden olan 6. sıradaki hastalıktır. Yıllar içerisinde tüberküloz tanılı çocukların ölümlerinin değerlendirildiği bir meta-analizde; tüberküloz tedavisinin olmadığı eski dönemlerde tüberkülozdan ölümler 0-4 yaş grubunda %43,6, 5-14 yaş grubunda ise %14,9 iken; tüberküloz tedavisinin geliştirildiği dönemde ise çocuklarda %0,9'a kadar düşmüştür. Tüberküloz tedavisine rağmen HIV pozitif çocuklarda ölüm halen daha yüksektir.

Dünyada çoğu ev içi tüberküloz temaslı çocuk tüberküloz için koruma tedavisi alamamaktadır. DSÖ'nün 2016 verilerine göre koruma tedavisi alması gereken 5 yaş altındaki 1,3 milyon çocuğun ancak 161.740'ı koruma tedavisi alabilmiştir.

DSÖ'nün *End TB* stratejisinin ve çocuk ve gençlere yönelik programlarının bir hedefi olarak 2022 yılına kadar, ev içi teması olan 5 yaş altı çocukların ve HIV pozitif çocukların %90'nın koruyucu tedaviye ulaşması ve tüberküloz hastalığı olan çocukların %90'nına tanı konulup, tedavi edilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla ülkelerin çocuk tüberkülozuna yönelik programlar yapması ve kaynak ayırması planlanmıştır.

Dünyada BCG aşısı halen 111 ülkede uygulanmaktadır. Halen daha etkin ve yan etkileri daha az aşı geliştirme çalışmaları sürdürülmektedir.

## **Türkiye’de Tüberküloz Epidemiyolojisi**

Avrupa ile eş zamanlı olarak 19. yüzyılda Osmanlı İmparatorluğu’nda da tüberküloz önemli bir sağlık sorunu olarak görülmekteydi. II. Abdülhamit tüberküloz için bilgi ve görgüsünü artırmaları amacı ile Almanya’ya sağlık heyeti göndermiştir.

Tüberkülin üretimi 1910-1913 yılları arasında Bakteriyolojihane-i Şahane’de gerçekleştirilmiştir. 1918’de Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti kurulmuş ve 1920 yılında İstanbul’un işgaline dek çalışmalarını sürdürmüştür. Balkan, I. Dünya ve II. Dünya savaşlarından sonra tüberküloz sıklığında artma olmuştur. Cumhuriyetin kurulmasından sonra Veremle Savaş Dernekleri kurulmuş, 1925’te Heybeliada Senatoryumu açılmıştır. BCG aşısı 1926’da oral olarak uygulanmış, 1931’de başlanan BCG aşısı çalışmalarına, 1948’de hız verilerek, yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Türkiye Cumhuriyeti’ndeki tüberküloza yönelik kanunlar ve özel yapılanma ile tüberküloz savaşında önemli oranda yol alınmıştır. 1930’daki Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, 1949’daki 5368 sayılı Verem Savaşı Hakkında Kanun bu alandaki öncü kanunlardır. Daha sonra günümüze dek süren birçok destekleyici kanun ile yol alınmıştır. Ülkemizde yıllar içerisinde tüberküloz olgularında giderek azalma izlenmektedir. 2005 yılında Türkiye’de 20.535 olgu varken; Türkiye 2018, Verem Savaş Raporu’na göre 2016 yılında 12.417 tüberküloz vakası vardır. 2000’de olgu hızı 33/100.000 iken, 2016’da 15,3/100.000 olarak saptanmıştır. Olgu hızının 2017 yılı resmi olmayan sonuçlarına göre 14/100.000’e düştüğü belirtilmektedir. Bu olguların %65,6’sı akciğer, %34,4’ü akciğer dışı tüberkülozudur. Olguların %57,4’ü erkek, %42,6’sı kadındır. Ülkemizde illere göre tüberkülozlu vaka sayılarına baktığımızda İstanbul 3.680 olgu ile ilk sıradadır. İllerin nüfuslarına göre olgu hızlarına bakıldığında ise, yüz bin nüfusta Edirne 30,1, Bartın 29,1, Kırklareli 28,4 ve İstanbul 24,9 ile ilk sıraları almaktadır. Ankara’da ise olgu hızı genel Türkiye verisinden düşük, 11,4/100.000’dir. Tüm tüberküloz olguları arasında toplam 60 hastada tüberküloz ve HIV birlikteliği vardır. Dirençli tüberküloz değerlerine bakıldığında, herhangi bir tüberküloz ilacına direnç, yeni olguların %17,9’da, eski olguların %19,2’sinde görülmektedir. ÇİD tüberküloz ise yeni olguların %2,1’inde, eski olguların ise %14,2’sinde, toplamda %3,3 oranda görülmüştür. 2016 yılında ülkemizde görülen 200 ÇİD tüberküloz olgusunun, 2 tanesi çocukluk yaş grubundadır. Yaygın ilaç dirençli (YİD) vaka sayısı ise 9’dur.



Tedavi başarısı yeni olgularda %86,6, daha önce tedavi görmüş olgularda %65,2'dir. Tüberküloz mortalite hızı ise yüz binde 0,62'dir. Türkiye'de, 2016 yılındaki toplam 12.417 olgunun, 904'ü (%7,3) yabancı ülke doğumludur. Bu vakaların 508'i (%4,1) Suriye doğumludur.

Türkiye Verem Savaşı 2018 raporuna göre, 2016 yılında Türkiye'de görülen olguların %1,8'i 0-4 yaş arasında, %3,5'i 5-14 yaş arasında ve %5,3'ü 14-18 yaş arasındadır. 2005 yılında 0-18 yaş arasında 2.572 olgu varken, 2018 yılında bu 1.267'ye düşmüştür. Olgu hızı 0-14 yaş arasında yüz binde 6,6'dır. Bir ülkede tüberkülozun önemini belirleyen verilerden bir tanesi de menenjit tüberkülozudur. 2016 yılında 0-14 yaş arasında 24 tüberküloz menenjit olgusu görülmüştür. Çocuklara bakıldığında tedavi başarısı 0-4 yaş grubunda %83,1, 5-14 yaş grubunda %87,3'dür. Mortalite hızı ise 0-18 yaş arasında yüz binde 0,09'dur. 2016 yılındaki, 0-18 yaş arasındaki 1.267 olgunun, 171'i (%6,6) yabancı ülke doğumludur. Suriye doğumlular 135 olgu ile (%10,7) ilk sırada yer almaktadır.

Türkiye'de BCG aşısı uygulamaları düzenli olarak sürdürülmektedir. 2016 verilerine göre aşılama oranları Türkiye doğumlularda %96, geçici koruma altındaki bireylerde %72'dir.

Ülkemizde geçmişten başlayan, tüberküloza yönelik özel bir yapılanma ile süren politikalar devam etmektedir. İlk basamak ilaçların 1970'li yıllardan beri Türkiye'de yapılıyor olması ve tüberküloz tedavisinin ücretsiz olması, hastalığa özgü elektronik kayıt sistemi, rehber ve programların olması, tüberküloz hastalarının sosyal olarak desteklenmeleri önemli kazanımlardır.

## KAYNAKLAR

1. Barış Yİ. Dünyada tüberkülozun tarihçesi. Toraks Dergisi 2002;3:338-340.
2. Bingöl A. Tüberkülozun tarihi. İçinde: Çocukluk çağında tüberküloz. Editörler;Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F. Türk Toraks Derneği Yayınları. Nobel kitapevi, 2017. Sayfa: 1-4.
3. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year3 of the End TB era. Lancet 2018;6:299-314.
4. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. Lancet 2019;393;1642-1656.

5. Holmberg PJ, Temesgen Z, Banerjee R. Tuberculosis in children. *Pediatr Rev* 2019;40:168-178.
6. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2017;17:285-295.
7. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of routine surveillance data in high burden settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:259-263.
8. Sotgiu G, Dara M, Centis R, Mateeli A, et al. Breaking the barriers: migrants and tuberculosis. *Presse Med* 2017;46:e5-e11.
9. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis global overview and challenges. *CID* 2010;50:S184-S194.
10. Türkiye Verem Savaşı Raporu, 2018, Ankara.
11. WHO. Tuberculosis Report, 2018, Geneva.

# TÜBERKÜLOZ İMMÜNOLOJİSİ

Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU\*

*M. tuberculosis* basiline karşı insanlarda farklı immünolojik yanıtlar gelişmektedir. Bu immünolojik yanıtlar yine farklı klinik bulgulara yol açmakta olup asemptomatik enfeksiyondan ciddi ölümcül hastalıkla ilişkili hematogen yayılıma kadar değişkenlik göstermektedir.

İmmünitesi normal olan konakta *M. tuberculosis* basili antijenleri tanınarak yok edilmektedir. Bazı olgularda *M. tuberculosis*'e karşı ilk yanıtta makrofajlar, doğal öldürücü (*Natural Killer*;NK) hücreler, nötrofiller etkili olup; bu hücreler enfeksiyonu kontrol altına almaktadır. Enfekte olguların büyük bölümünde *M. tuberculosis* enfeksiyonunun kontrolünde kazanılmış immün yanıt sorumludur. Hücresel immüniteyi etkileyen durumlarda tüberküloz enfeksiyonundan tüberküloz hastalığına ilerleme süreci hızlanmaktadır. T hücreleri antijen tanıyan hücreler olarak *M. tuberculosis* 'e karşı immün yanıtta önemli role sahiptir. Antijenle uyarılan T hücreleri, makrofajlardan sitokinlerin salınımına yol açar. T hücrelerinin fonksiyonları bu aşamada üç başlıktasırılabilir: **Birinci olarak**; T lenfosit alt grupları (CD4+, CD8+ ve  $\gamma\delta$ T hücreleri) mikobakteriyel antijenlere yüksek afinite gösteren antijen reseptörlerine sahiptir. **İkincisi** T lenfositleri, *M. tuberculosis* ile enfekte makrofajlara karşı sitotoksik efektör hücreler olarak görev yapmaktadır. **Üçüncüsü** de, tüberküloz dışı mikobakteriler veya BCG aşısına sensitize olan makrofajlardan mikobakteriyel antijenlerle tekrar karşılaşma sonucu çok sayıda sitokin salınımı olmaktadır. Mikobakteriyel antijenlere karşı B lenfosit aracılı humoral immün yanıt da etkili olmakla birlikte hastalığın patogenezindeki rolü net olarak gösterilememiştir.

Mikobakteri enfeksiyonlarına yetersiz hücresel yanıt ile ilişkili nadir görülen hastalıklar İnterlökin 12 reseptör  $\beta 1$  eksikliği ve tam ya da parsiyel interferon- $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) reseptör 1 zincir eksikliğini içeren hücresel immün yetmezlik-

\* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

ler olarak sıralanabilir. Bu grup hastalık mikobakteri enfeksiyonlarına mende-  
liyan yatkınlık (*Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease*; MSMD)  
olarak tanımlanmaktadır.

## **Tüberküloza İmmün Yanıtta Görevli Hücreler**

### ***Antimikrobiyal araçlar***

*M. tuberculosis* basili inhalasyon yoluyla alındıktan sonra, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından işlenerek T hücrelerine sunulur. Bakteriler öncelikle hava yolundaki nötrofiller ve antimikrobiyal araçlarla karşılaşmaktadır. Solunum sekresyonlarında yer alan defensin ve katelisidin adlı peptidler bakterisidal etkiyle *M. tuberculosis* basiline karşı immün yanıtı etkilemektedir. D vitamini katelisidin üretiminde anahtar rolünde olup, *M. tuberculosis* ile enfekte makrofajların IFN- $\gamma$  aracılı aktivasyonunda gereklidir. Son çalışmalarda tüberküloz hastalığının D vitamini eksikliği ile ilişkisi bildirilmiştir.

### ***Antijen sunumu***

Makrofajlar ve dendritik hücreler, doğal ve kazanılmış immün yanıt arasında köprü görevi görmektedir. Dendritik hücreler mikobakteriyel antijenleri doğal T hücrelerine sunmakta ve Th1 aracılı yanıt etkin hale gelerek, IL-12, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 ve TGF  $\beta$  sentezi uyarılmaktadır. Tüberküloza immün yanıtta CD4 T hücreleri ve CD8 T hücreleri etkin rol almaktadır.

### ***CD4 T lenfositler***

Tüberküloz hastalığı olan çocuklarda düşük IFN- $\gamma$  yanıtı olduğu görülmüştür. Polifonksiyonel IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$  ve CD4T hücreleri yayma pozitif tüberküloz hastalarında azalmıştır.

### ***CD8 T lenfositler***

CD8 T lenfositleri, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$  sekresyonuna ek olarak, perforin ve granulosin *ekspresyonu* ve mikobakterinin öldürülmesinde direk sitotoksik etkiye

sahiptir. IFN- $\gamma$ , IL-2 ve CD8 T hücreleri yayma pozitif tüberküloz hastalarında azalmıştır.

### ***Gammadelta ( $\gamma\delta$ ) T hücreleri***

Gammadelta ( $\gamma\delta$ ) T hücreleri, doğal ve kazanılmış immünite arasında köprü kurarak *M. tuberculosis* antijenlerine karşı T hücre fonksiyonlarını, IFN- $\gamma$  üretimini ve granulosin salınımını MHC yolağından bağımsız olarak etkilemektedir.

Aktive hafıza T hücrelerinden üretilen IL-17 yanıtının tüberküloz hastalarında azaldığı gösterilmiştir.

### ***Doğal öldürücü (NK) hücreleri***

Doğal öldürücü (NK) hücreleri, granulosin, perforin salınımını uyarır ve IL-17, IFN- $\gamma$  üreterek *M. tuberculosis* ile enfekte hücreleri öldürmektedir.

### ***B lenfositler***

Tüberküloza immün yanıtta hücresel immünite önemli rol almasına rağmen B hücrelerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. T hücrelerine antijen sunumunu takiben, B hücreleri tarafından üretilen nötralizan antikorlar doku invazyonunu sınırlandırmaktadır.

### ***Düzenleyici T hücreler (T reg)***

Düzenleyici T hücreler CD4, CD25, FOXP3 fenotipi olarak tanımlanmıştır, doğrudan ya da IL-10, TGF  $\beta$  uyarısıyla TH1 ve TH17 yanıtlarını baskılamaktadır. Aktif tüberkülozda yüksek bulunmuştur.

## **Tüberküloz İmmünolojisinde Rol Alan Mekanizmalar**

*M. tuberculosis* basili damlacık yoluyla alınır; bronş ağacında ilerleyerek, özellikle akciğer alt loblarına ilerler. Burada doğal immün yanıtla bağlı alveo-

lar makrofajlarca fagosite edilen basillerin bir kısmı makrofajların gösterdiği antimikrobiyal yanıt yetersiz olduğunda bütünlüğü bozulmadan canlı kalırken, bir kısmı da makrofajlar içinde antijenik parçalara ayrılmaktadır. Enfeksiyonun erken döneminde bölgeye göç eden makrofajlar *M. tuberculosis* basilini öldürme yeteneğine sahip değildir. Makrofaj içindeki bütünlüğü bozulmamış ve antijenik parçalara ayrılmış basiller alveolar dendritik hücrelerce alınıp bölgesel lenf bezlerine taşınırlar. Alveolar makrofajlardan salınan IL-1, IL-12 aracılığıyla CD4, CD8 ve Gammadelta ( $\gamma\delta$ ) T lenfositler inflamasyon alanına gelir. Buradaki basil antijenleri dendritik hücrelerin yüzeyindeki *Major histokompatibilite kompleksi* (*Major Histocompatibility Complex*; MHC Class I ve II) molekülleri aracılığıyla CD4 ve CD8 T lenfositlerine sunulur. Lenf nodlarında uyarılan CD4 ve CD8 T lenfositleri, IFN- $\gamma$  salgılayan T helper-1 ya da sitotoksik T lenfositlere dönüşür. TH1 lenfositler, T lenfosit aktivasyonu için IL-2, makrofaj aktivasyonu için IFN- $\gamma$  ve TNF $\alpha$  salınımını uyarırlar. Sitotoksik T lenfositlerin sitoplazmasında granzim ve granulosin enzimleri vakuollerde birikmeye başlar. Eş zamanlı B lenfositleri de *M. tuberculosis*’e özgü antikör salgılayan B lenfositlerine farklılaşır. Bu sırada TH17 hücreleri IL-17, IL-21, IL-22 salınımını uyararak, düzenleyici T lenfositler (Treg) de IL-10 ve TGF $\beta$  salınımını uyararak patogeneizde rol almaktadır. Bu aşamada hücressel immün yanıt konağın primer enfeksiyona ve *M. tuberculosis* basilinin vücutta yayılmasına karşı basamak olma görevini sağlamaktadır. Hücressel immün yanıt yeterli ise basilin giriş yerinde ve yayıldığı bölgelerde bakteri sayıları azalır ve lezyon küçülür.

Basile özgü farklılaşan bu inflamatuvar hücreler kan yoluyla inflamasyonun bulunduğu bölgeye göç ederek granülomatöz lezyon oluşmasına neden olur. Yakınındaki lenf bezindeki büyümeyle birlikte “*Ghon kompleksi*” oluşur. Bu süreçte kanda ya da ciltte basil antijenleri ile yapılan testlerde basili tanıyan aktif T lenfositlerin sorumlu olduğu “gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu” ortaya çıkabilir. Gecikmiş tip *hipersensitivite*, primer enfeksiyonu takiben 2-12 hafta sonra gelişmektedir. Bölgesel lenf bezlerine makrofajlar içinde ulaşan *M. tuberculosis* basili hematojen yolla organizmanın farklı bölgelerine gider ve buradaki epitel hücreleri, fibroblast ya da diğer doku makrofajlarının içine yerleşir. Bu dokularda granulom oluşumunu başlatan basil antijenini tanıyan aktive olmuş T lenfositleridir. Aktif T lenfositler makrofajların etkinliğini artırarak makrofaj içindeki basil çoğalma kapasitesini baskılar. Granülom

oluşumunda T helper 2 hücre yanıtı artışına bağlı salgılanan IL-4 ve IL-13, makrofajların bakterisidal etkinliğini azaltarak granülom dokusunda kazeifikasyon nekrozunu başlatabilir. Granülom içinde çoğalmakta olan basiller ile çoğalmasını durdurmuş basiller denge halindedir. Antijen yükü azalıp, hücre aracılı gecikmiş hipersensitivite yeterli olduğunda lenfosit, makrofaj ve fibroblastlardan oluşan granülom yapısı gelişmektedir. Antijen yükü artıp hücre aracılı gecikmiş hipersensitivite arttığında granülom yapısı daha az organize olup kazeifikasyon nekrozu gelişmektedir. İnfanlarda ya da immün yetmezlikte olduğu gibi hücre aracılı gecikmiş hipersensitivitede yetersizlik durumunda lokal doku yıkımı ile yaygın hastalık gelişmektedir.

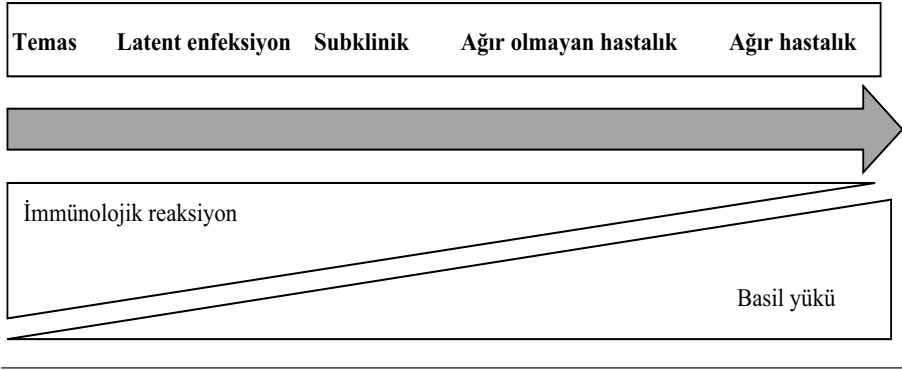
İnfanlar ve küçük çocuklarda yaş ile ilişkili olarak immünolojik faktörlerde yetersizlik sonucu aktif hastalık ve *dissemine* hastalık gelişme riski yüksektir. Tüberküloz hastalığı yaşlara göre *bimodal* dağılım göstermektedir (**Tablo I**). Her ne kadar 5-10 yaş arası çocuklarda tüberküloz hastalığı gelişme riski düşük olsa da adölesan dönemde hastalığın reaktivasyonu sonucu hastalığın gelişme riskinin yüksek olduğu görülmektedir.

**Tablo I.** Yaşlara göre primer enfeksiyon sonrası tüberküloz hastalığı gelişme riski.

| Primer enfeksiyon sırasında yaşı | <1 yaş | 1-2 yaş | 2-5 yaş | 5-10 yaş | 10-15 yaş | >15 yaş |
|----------------------------------|--------|---------|---------|----------|-----------|---------|
| Pulmoner tüberküloz riski (%)    | 30-40  | 10-20   | 5       | 2        | 10-20     | 5-10    |
| Dissemine tüberküloz riski (%)   | 10-20  | 2-5     | 0,5     | <0,5     | <0,5      | <0,5    |

Tüberkülozun klinik seyri, konağın *M. tuberculosis*'e immün yanıtından etkilenmektedir. *M. tuberculosis* ile enfekte olan çocukların büyük bölümünde tüberküloz enfeksiyonu gelişmektedir, bu tablo asemptomatik ve radyolojik bulguları olmayan bir olguda pozitif tüberkülin deri testi (TDT) veya İnterferon gama salınım testi (*İnterferon Gamma Release Assay*; IGRA) ile karakterizedir. Bu aşamada çocuklarda makrofaj ve lenfosit aktivasyon yanıtı, T hücrelerinden sitokinlerin üretimi yeterlidir. Tüberküloz hastalığı geliştiğinde en sık bulgu Ghon kompleksi, büyümüş lenf nodları veya bronşiyal hastalığı içeren akciğer hastalığı bulgularıdır. Ancak hastaların bir bölümünde ilerleyici akciğer tüberkülozu, dissemine tüberküloz veya tüberküloz menenjitisi gelişmektedir. Çocuklardaki tüberküloz hastalığı gelişimindeki basamaklar **Şekil 1**'de

özetlenmiştir. Aktif hastalık gelişimindeki risk faktörleri; temas sonrası ilk iki yıl, temas sırasındaki maruz kalınan *M. tuberculosis* basil yükü ve basilin virülansı, malignite, kronik böbrek yetmezliği, HIV enfeksiyonu, malnutrisyon, kalabalık ortamlar, sigara ve ev içi hava kirliliği maruziyeti olarak sıralanabilir.



**Şekil 1.** Tüberküloz hastalığı gelişme süreci

### Tüberküloz Patofizyolojisi

Bulaştırıcı tüberküloz hastası ile temas veya primer enfeksiyon sonrası *M. tuberculosis* inhalasyonu ile çocukların %90'ında latent tüberküloz enfeksiyonu gelişmektedir. Bu çocuklarda klinik bulgular ve radyolojik anormallik bulunmamaktadır. Doğal immün yanıt ve enfeksiyona karşı genetik direnç patojenin ortadan kaldırılmasında önemli role sahiptir. Patojenin temizlenmesinde T hücresinden bağımsız mekanizmalar etkin olduğunda TDT ve IGRA testleri negatif olabilir. Patojenin temizlenmesinde T hücre aracılı mekanizmalar etkin olduğunda ise TDT ve IGRA testleri pozitifdir. Bunun nedeni, çocukların az sayıda tüberküloz basili ile enfekte olmasıdır.

*M. tuberculosis* basili inhalasyonla alveolar makrofajlar tarafından alındıktan sonra basiller kazeöz granülom yapısının oluşmasına neden olmaktadır. Makrofajlar, basillerin bir bölümünü bölgesel lenf nodlarına taşır. Lenfohematojen yayılımla basiller farklı organlara da yayılmaktadır. Yeterli immün yanıt oluşmadığında dissemine tüberküloz hastalığı gelişmektedir. Bazı çocuklarda tüberküloz basili distal hava yollarına ulaşır lokalize parankimal inflamatuvar yanıtı uyatarak primer (Ghon) odak oluşumuna neden olmaktadır.



Primer odak %70 subplevral yerleşimlidir, ancak tüm loblar eşit etkilenebilir. Olguların %25’inde çok sayıda parankimal odak izlenebilir. Primer odaktan kaynaklanan basil bölgesel lenf nodlarına giderek primer odak, lokal tüberküloz lenfanjiti, ve genişlemiş bölgesel lenf nodlarından oluşan primer kompleks oluşturur.

Tüberküloz enfeksiyonunun 5 fazı tanımlanmıştır. Faz 1 primer enfeksiyondan 3-8 hafta sonra gelişen ateş ve primer kompleks oluşumu ile karakterize evredir. Faz 2, primer enfeksiyondan 1-3 ay sonra hematojen yayılım ile gelişen tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz için yüksek riskli evredir. Faz 3, primer enfeksiyondan 3-7 ay sonra gelişen 5 yaş üzeri çocuklarda plevral efüzyon; 5 yaş altı çocuklarda bronşiyal hastalıkla karakterize klinik tablodur. Primer kompleksin kalsifikasyonu 1-3 yıl sonra gelişmekte olup bu evre faz 4 olarak tanımlanır. Faz 4, 5 yaş altı çocuklarda osteoartiküler tüberküloz ve adolesanda erişkin tipi tüberküloz ile karakterizedir. Faz 5 ise 3 yaşından sonra gelişen ve reaktivasyon tüberkülozu, üriner sistem tüberkülozu gibi tüberkülozun geç bulgularını içermektedir.

Tablo II’de çocuklardaki tüberküloz klinik spektrumu özetlenmiştir.

**Tablo II.** Çocuklarda tüberküloz klinik spektrumu.

|                                     | <b>Temas</b> | <b>Latent enfeksiyon</b>            | <b>Subklinik hastalık</b>                | <b>Ağır olmayan hastalık</b>   | <b>Ağır hastalık</b>  |
|-------------------------------------|--------------|-------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| <b>Semptom</b>                      | Yok          | Geçici, spesifik olmayan semptomlar | Yok                                      | Hafif-orta şiddetli semptomlar | Orta-ciddi semptomlar |
| <b>Toraks radyografik bulguları</b> | Yok          | Hiler lenfadenopati olabilir        | Hiler lenfadenopati ve parankimal lezyon | Pozitif                        | Pozitif               |
| <b>TDT*/IGRA** sonuçları</b>        | Negatif      | Pozitif                             | Pozitif                                  | Sıklıkla pozitif               | Sıklıkla pozitif      |
| <b>Mikrobiyolojik bulgular</b>      | Negatif      | Negatif                             | Nadiren pozitif                          | Sıklıkla pozitif               | Sıklıkla pozitif      |

\*TDT: Tüberkülin deri testi

\*\*IGRA: Interferon Gamma Release Assay

## KAYNAKLAR

1. Barry CE, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:845–855.
2. Basu Roy R, Whittaker E, Kampmann B. Current understanding of the immune response to tuberculosis in children. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:250-257.
3. Chan J, Mehta S, Bharrhan S, et al. The role of B cells and humoral immunity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Semin Immunol* 2014;26:588–600.
4. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, van Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology* 2010;15:433–450.
5. Faddoul D. Childhood Tuberculosis: An Overview. *Adv Pediatr* 2015;62:59-90.
6. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001;19:93-129.
7. Fry S, Barnabas S, Cotton MF. Update on trends in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:152-160.
8. Hatzenbuehler AL, Starke JR. Tuberculosis. In: Kliegman MR, Stanton FB, St Geme JW, Schor NF (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed) Vol. 215. Philadelphia PA; Elsevier, 2016:1445-1461.
9. Highsmith HY, Starke JR, Mandalakas MA. Tuberculosis. In: Wilmott RW, Detering R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, Bush A (eds): *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children* (9th ed) Vol. 29. Philadelphia PA; Elsevier, 2019:474-497.
10. Jaganath D, Mupere E. Childhood tuberculosis and malnutrition. *J Infect Dis* 2012;206:1809–1815.
11. Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:658–674.
12. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the prechemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:392–402.
13. Qu H-Q, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Molecular immunity to mycobacteria: knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Int J Infect Dis* 2011; 15:e305–e313.
14. Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Thorac Surg Clin* 2019;29:109-121.
15. Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:781320.
16. Verrall AJ, Netea MG, Alisjahbana B, Hill PC, van Crevel R. Early clearance of *Mycobacterium tuberculosis*: a new frontier in prevention. *Immunology* 2014;141:506-513.

# AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNDA PATOGENEZ VE KLİNİK BULGULAR

Dr. Ayşe METE YEŞİL\*, Dr. Ebru YALÇIN\*\*

Tüberküloz (Tb) enfeksiyonu havada asılı kalan, alveole ulaşabilecek boyutta bir veya daha fazla canlı *Mycobacterium tuberculosis* basilinin bulunduğu partikülün inhalasyonu ile başlar. Çocuklarda tüberküloz, bakteriyle karşılaşmayı gösteren temas; basilin primer odakta çoğalarak lenf nodlarına yayıldığı subklinik enfeksiyon evresi ve basilin akciğer parankiminde çoğalmaya devam etmesiyle oluşan hastalık olarak üç ayrı evrede ele alınmaktadır. *M. tuberculosis*'e bağlı enfeksiyon sınırlandırılmazsa hastalık ortaya çıkar. Akciğer parankimi içerisinde basil çoğalmaya devam eder. Buna karşı oluşan bağışıklık yanıtı ile hem parankim içerisinde infiltrasyon alanında, hem de lenf bezlerinde büyüme olur. Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksektir.

Daha önce basille karşılaşmamış, immün yetmezliği olmayan bireylerde konağın immün yanıtının iki temel bileşeni doku hipersensitivitesi ve hücrel immünitedir. Basilin terminal havayoluna ulaşması inflamatuvar süreci başlatır. İlk savunma mekanizması olarak makrofaj, nötrofil ve dendritik hücreler gibi doğumsal immün sistem elemanları devreye girer. Makrofaj mannoz reseptörlerince tanınarak alveoler makrofajlar içine alınan basiller; endozomal maturasyonu durdurup, asit pH oluşumunu engelleyebilir. Etkili fagolizozom oluşmasının engellenmesiyle basiller kontrolsüz şekilde çoğalmaya başlar. Endozom ve lizozomlarda bulunan transmembran iyon transport proteini olan NRAMP-1 (*Natural Resistance-Associated Macrophage Protein-1*; Doğal direnç ilişkili makrofaj protein-1) gen polimorfizimli olan bazı kişilerde hastalık

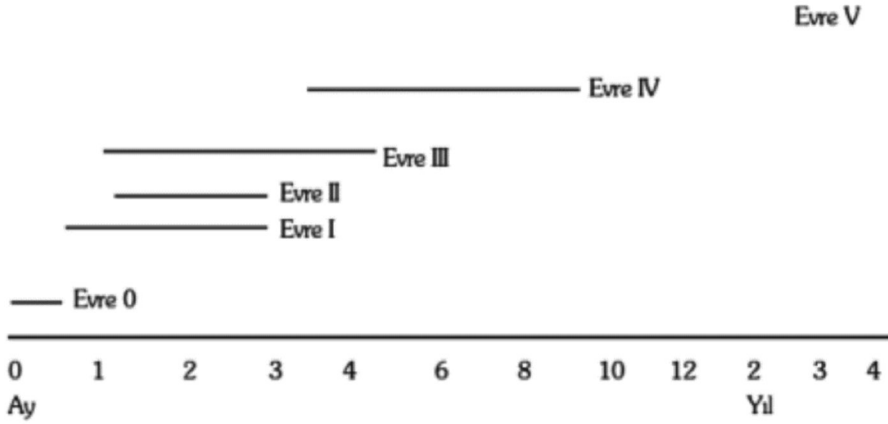
\* Araştırma görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

bu aşamada kontrolsüz olarak ilerleyebilir. Mikobakteriyel hücre duvarının bazı parçaları immünmodülatuvar etkiye sahiptir. Makrofaj ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilen *Toll-like reseptörler* aracılığıyla tanınarak doğal ve edinilmiş bağışıklık yanıtını birbirine bağlar. Doğumsal bağışıklık çoğunlukla savunmada yetersiz kaldığından bakteriyel büyümenin engellenmesinde edinilmiş bağışıklıkta en büyük rolü üstlenen Th1 sitokinler görev alır. CD4+ T lenfositler hem interferon gamma salgılamaları hem de diğer immün sistem hücrelerini ortama toplamaları nedeniyle hücresel immün yanıtın en önemli kısmını oluştururlar. İnterferon gama salınmasıyla aktive olan makrofajlar, salgıladıkları TNF (Tümör nekrozis faktör) aracılığıyla monositleri aktive ederek epiteloid histiyositlere dönüşmesini sağlar; iNOS (uyarılabilir nitrik oksit sentaz) gen ekspresyonu ile enfeksiyon bölgesinde önemli bir oksitleyici ajan olan nitrik oksit düzeyini artırır; antibakteriyel etkisi olan reaktif oksijen türlerini oluşturur. Bu yollardan herhangi birindeki sorun nedeniyle Th1 yanıtının yetersiz olması granülom oluşmasında bozukluğa, direnç gelişmesine ve hastalık progresyonuna neden olabilir.

Özetle, hücresel bağışıklık sistemi, sitokinler ve kemokinlerin baş rolde olduğu bu kompleks bağışıklık yanıtı hastalığın seyrini belirler. Basillerin sınırlandırılmadığı durumlarda primer odak olarak adlandırılan inflamasyon alanı oluşur; Ghon odağı olarak da adlandırılan bu alanda ilk 4-6 hafta bakteriler logaritmik olarak çoğalmaya devam eder. Hücre dışına çıkan bakteriler ve kemotaktik faktörlerin katkısıyla bölgede monosit ve makrofajlar toplanır. Bu hücreler ilerleyen günlerde epiteloid histiyosit ve Langerhans dev hücrelerine dönüşür; odağın lenfositlerce çevrilmesiyle tüberkül veya granülom yapısı oluşur. Primer odakta çoğalan basillerin bölgesel lenf nodları ve lenfatiklere yayılım göstermesiyle primer Tb kompleksi (Ghon kompleksi) oluşur. Bölgesel lenf nodlarında çoğalan basiller, lenfohematojen yolla sistemik dolaşıma katılarak değişik klinik tablolara sebep olabilir.

Tüberküloz hastalığındaki klinik bulguların doğru değerlendirilmesi ve erken tanı koyulabilmesi, hastalığın doğal seyrinin iyi bilinmesi ile mümkündür. Tüberkülozda enfeksiyon ve hastalığın farklı olduğu akılda tutulmalıdır. **Şekil 1**'de basilin alınmasından başlayarak enfeksiyon ve hastalığa dair bulguların görülme zamanları yer almaktadır.



Evre 0; İnkubasyon dönemi (0-2 hafta)

Evre I; Hipersensitivite dönemi (2-12 hafta)

Evre II; Primer kompleks (4-12 hafta)

Evre III; Miliyer tüberküloz ve tüberküloz menenjitin oluştuğu dönem (1-4 ay)

Evre IV; Akciğerde yerel lezyonların ve plevra efüzyonunun oluştuğu dönem (3-9 ay)

Evre V; Geç dönem bulguları;

Büyük çocuklarda erişkin tipi akciğer tüberkülozunun geliştiği dönem (7 ay-4 yıl)

Kemik/eklem tüberkülozu (10 ay-9 yıl); Cilt tüberkülozu (5 yıldan sonra); Böbrek tüberkülozu (10 yıldan sonra)

**Şekil 1.** Zaman Çizelgesinde Primer Tüberküloz Evreleri.

## Primer Akciğer Tüberkülozu

Pulmoner parankimal hastalık tüberkülozun en sık görülen klinik formudur. Ghon tarafından tanımlanan primer kompleks; primer akciğer odağı, lenfanjit ve bölgesel lenf nodlarının Tb basiliyle tutulumundan 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 bronшта kısmi obstrüksiyon sonucu havalanma artışı; tam obstrüksiyon sonucu atelektazi gelişebilir. Bronşiyal obstrüksiyon gelişen küçük ço-

cuklarda bölgesel hışıltı (*wheezing*), solunum seslerinde azalma, takipne, ciddi solunum sıkıntısı gibi yabancı cisim aspirasyonuna benzer bir tablo oluşabilir.

Primer akciğer Tb'de klinik bulgular silik olabilir. İnfant ve adölesanların semptomatik olma olasılığı diğer çocuklara göre daha yüksektir. En sık görülen belirti subfebril ateş ve kronik öksürüktür, öksürük kuru veya balgamlı olabilir, hemoptizi görülebilir. Hastalık ilerlerse yüksek ateş, dispne, göğüs ağrısı ortaya çıkabilir. Gece terlemesi, kilo kaybı ve iştahsızlık en sık rastlanan sistemik bulgulardır.

Çocukluk çağı Tb'de en sık saptanan radyolojik bulgu parankimde infiltrasyon veya konsolidasyon ve aynı taraflı lenfadenopatidir; paratrakeal, hiler veya subkarinal olabilir. Çocuklarda lenf bezi büyümesi önemli bir radyolojik bulgu olduğu için yan akciğer grafileri mutlaka çekilmelidir. Şüpheli durumlarda veya tanı güçlüğü olan olgularda akciğer tomografisi kullanılabilir. Hastalık ilerlediğinde bronş duvarının hasarı ile kazeöz materyal bronş içerisine akarak bronşu tıkayabilir (endobronşiyal tüberküloz). Bu durum *fleksibl* bronkoskopi ile saptanabilir.

### **İlerleyici (Progresif) Akciğer Tüberkülozu**

İlerleyici akciğer tüberkülozu, primer odağın gerileyip kalsifiye olmak yerine giderek büyüyüp kazeöz merkez oluşturmasıyla görülür. Kazeöz merkez likeifiye hale gelip komşu bronşa açılarak primer kaviteyi oluşturur. Bu odakta çok sayıda basil bulunur ve bunun sonucu olarak bu çocuklar bulaştırmacılık özelliği kazanmış olur. Basiller lobun diğer kısımlarına ve tüm akciğere yayılabilir. Klinik oldukça gürültülüdür, akciğer grafisinde konsolidasyonlar ve kavite görünümü mevcuttur. Büyüyen odak plevra boşluğuna açılırsa bronkoplevral fistül ve kazeöz piyopnömotoraks oluşturabilir. Perikardiyal alana veya mediastinuma da açılabilir. En sık semptomlar yüksek ateş, şiddetli öksürük, balgam çıkarma, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybıdır. Fizik muayenede solunum seslerinde azalma, ral, kavite üzerinde matite saptanır.

### **Reaktivasyon (Post Primer) Akciğer Tüberkülozu**

Hastalığın adölesan ve erişkinlerde görülen tipidir. Daha önce tüberküloz ile enfekte olmuş bir bireyde dokuda uykuda olan (dormant) basilin aktive olması

veya basilin yeniden alınması ile görülür. Çocukluk çağında nadir olup düşük sosyoekonomik seviyede olan ve geç tanı alan olgularda daha sık olarak görülür. Primer enfeksiyonla reaktivasyon arasındaki interval oldukça değişkendir (3 ay-20 yıl). Adölesanlarda interval kısadır ve hastalık riski yüksektir. Reaktivasyon, primer enfeksiyon sırasında basilin kanlanmanın ve havalanmanın iyi olduğu üst loblara yerleşip oluşturduğu Asmann ve Simon odaklarından kaynaklanır. Kişinin bağışıklık sistemindeki zayıflamanın altta yatan neden olduğu düşünülmektedir. Üst loblarda infiltrasyonun ve ardından kavitasyon oluşur. Oluşan kavitelerin basilden zengin olması nedeniyle bu hastaların bulastırıcılığı fazladır. Bu hastalarda ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı, balgamlı öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi yakınmalar primer hastalığa göre çok daha sıktır. Dokunun daha önce tüberkülin ile duyarlanmış olması nedeniyle immün yanıt hematojen yayılımı engelleyerek hastalığın akciğerde sınırlı kalmasını sağlar.

Erişkin tüberkülozu ile çocuk tüberkülozu arasında temel olarak çocuklarda bağışıklık sisteminin yetersizliğinden kaynaklanan pek çok farklılık bulunmaktadır (**Tablo I**). Erişkin tipi tüberküloz olarak da kabul edilen reaktivasyon tüberkülozu adölesanlarda görülebilirken; çocuklarda genel olarak primer enfeksiyona bağlı tüberküloz olguları karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk çağı ve erişkin tüberkülozu arasındaki farklar **Tablo I**'de verilmiştir.

**Tablo I.** Çocukluk Çağı ve Erişkin Tüberkülozu Arasındaki Farklar.

| Özellik                       | Çocukluk çağı                          | Erişkin dönemi                                          |
|-------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Klinik                        | Bulgular silik                         | Öksürük, ateş, hemoptizi, iştahsızlık ve kilo kaybı sık |
| Balgamda ARB pozitiflik oranı | <%5                                    | >%70                                                    |
| Tüberküloz kültür pozitifliği | Açlık mide suyu (AMS) %30-40           | Balgamda %90                                            |
| Akciğerde yerleşim            | Periferik, sıklıkla orta ve alt loblar | Apikal, üst loblar                                      |
| Kavite                        | Nadir                                  | Sık                                                     |
| Lenfadenopati                 | Sık                                    | Nadir                                                   |
| Yayılma Eğilimi               | Sık                                    | Nadir                                                   |
| Bulaştırıcılık                | Nadir                                  | Sık                                                     |
| İyileşme Şekli                | Kalsifikasyon                          | Fibrozis                                                |

### **Miliyer Tüberküloz**

Dissemine Tb'nin en sık görülen klinik olarak önemli formu miliyer tüberkülozdur. Hastalık genellikle primer enfeksiyonun 2-6 ayında görülmektedir. İnfant ve 5 yaş altı çocuklarda, bağışıklık yetmezliği olanlarda ve bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaç kullananlarda daha sıktır. Çok sayıda basilin kana karışması sonucunda birden fazla organ tutulur. Karaciğer, dalak, akciğer, böbrek ve adrenal bezler gibi yüksek kan akımı alan organlar daha büyük tutulum riski taşır.

Miliyer Tb genellikle sinsi başlangıçlıdır. Başlangıç bulguları ateş, öksürük, iştahsızlık, kilo kaybı, ishal ve kusma gibi müphem yakınmalardır. Bu dönemde fizik muayenede genellikle bulgu yokken; haftalar içerisinde akciğer bulguları ile birlikte hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati gelişebilir. Çocukta öksürük, dispne gelişir; yaygın ral, ronkuslar, solunum güçlüğü bulguları, hipoksi gelişir. Akciğer grafisinde bilateral yaygın homojen tüm akciğer alanlarında 1-2 mm'lik darı tanesi şeklinde nodüler infiltrasyonlar vardır.

### **Plevra Tüberkülozu**

Tüberküloza bağlı plevral efüzyonlar sıklıkla basillerin subplevral bir odaktan plevraya yayılmasıyla ortaya çıkar. Efüzyon sıklıkla lokalize ve tek taraflıdır; ancak olguların %5'inde iki taraflı olabilir. Ani başlayan ateş, göğüs ağrısı, kuru öksürük ve bazen de solunum sıkıntısı ile kendini belli eder. Bununla birlikte çocuğun genel durumu diğer akut bakteriyel enfeksiyonlara göre daha iyidir. Fizik muayenede matite alınması ve o tarafta solunum seslerinin alınmaması, akciğer grafisinde plevral efüzyon bulgusunun olması plevral efüzyonu düşündürür. Sıvı sadece sinusu dolduracak kadar az olabileceği gibi, tüm hemitoraksı dolduracak kadar çok da olabilir. Torasentezle alınan sıvı sıklıkla saman renginde (serofibrinöz) olup, az miktarda kanlı olabilir, eksuda niteliğindedir, sıvının glukoza çok düşük, protein düzeyi çok yüksektir. Tüberküloz ampiyem nadirdir ve görüldüğünde bronkoplevral fistül düşünülmelidir.



## KAYNAKLAR

1. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. Paediatric respiratory reviews. 2007;8:107-17.
2. Datta Gupta S, Ray R, Gill S.S. Pathology. IN: SK Sharma, A. Mohan (eds). Tuberculosis .Jaype Brothers Medical Publishers (P) Ltd. New Delhi, India 2001:8-92.
3. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. Clinics in Chest Medicine 2005; 26: 295-312.
4. Harris VJ, Duda F, Langer SS, Schaaf V. Cavitory tuberculosis in children. The Journal of pediatrics. 1977;90:660-1.
5. Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. The Pediatric Infectious Disease Journal 1991;10:832-6.
6. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2006;173:1078-90.
7. Matra A, Kumar V. The Lung. In: K. Abbas, F. Mitchell (eds). Robbins Basic Pathology, Eighth Edition: Medicine & Health Science Books, 2007; 479-541.
8. Öktem S. Tüberkülozun Yayılmasına Neden Olan Çevresel Faktörler ve Alınması Gereken Önlemler. Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F (editörler). Çocukluk Çağında Tüberküloz: Toraks Kitapları; Nobel Kitapevi 2017:125-30.
9. Özçelik U. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Klinik ve Tanı. Şeref Ö, Zeki K (editörler). Tüberküloz: Toraks Kitapları; Nobel Kitabevi 2010:351-70.
10. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1998;157:679-91.
11. Sevim T. Tüberküloz Patogenezi ve Doğal Seyir. Klinik Gelişim 2007;1:5-8.
12. Starke JR. Tuberculosis. In: Samuel L. Katz AAG, Peter J. Hotez, editor. Krugman's Infectious Diseases of Children 11th ed: Mosby; 2004:731-67.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Çocukluk Çağı Tüberkülozu. Ankara: Başak Matbaa; 2011; 71-78.
14. Tanır G. Çocuk Tüberkülozunda Klinik Özellikler. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences 2016; 12:21-7.
15. Yalçın E. Çocuk Tüberkülozunda Evreler: Temas, Enfeksiyon, Hastalık. Türkiye Klinikleri. Journal of Pediatric Sciences 2016;12:14-6.
16. Yılmaz Ö, Yüksel H. Tüberküloz Patogenezi. U Özçelik, E Kocabaş, R Ersu, F Gürkan. Çocukluk Çağında Tüberküloz. Toraks Kitapları. İstanbul: Nobel Kitapevi, 2017: 7-11.



# AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ KLİNİK BULGULARI

**Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU\*, Dr. Nural KİPER\*\***

Çocuklarda akciğer dışı tüberküloz, tüm tüberküloz olgularının %20-40'ı olup **Tablo I**'de özetlenen farklı klinik fenotiplerden oluşmaktadır. Bazı durumlarda akciğer tüberkülozu ile de birliktelik göstermektedir. En sık görülen akciğer dışı tüberküloz tipleri periferik lenf nodu tutulumu, ardından santral sinir sistemi tutulumu olarak sıralanabilir.

**Tablo I.** Akciğer dışı tüberküloz klinik bulguları.

| Tutulan organ                  | Hastalık bulguları                                                                                                |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Santral sinir sistemi tutulumu | Menenjit, tüberkülom, hidrocefali, <i>stroke</i>                                                                  |
| Oküler tutulum                 | Üveit, optik nörit, <i>fliktenüler konjonktivit</i>                                                               |
| Kulak-Nazofaringeal tutulum    | Kronik süpuratif otitis media, mastoidit, tonsillit, laringeal tutulum                                            |
| Kardiyak tutulum               | Perikardiyal efüzyon, perikardit                                                                                  |
| Abdominal tutulum              | Peritonit, enterit, asit, visseral tutulum (karaciğer-dalak), lenf nodu tutulumu                                  |
| Genitoüriner sistem tutulumu   | Salpenjit, epididimit, orşit, glomerulonefrit, renal abse, kalsifikasyon, hidronefroz, renal fibrozis             |
| Osteoartiküler tutulum         | Vertebral tüberküloz (Pott hastalığı), osteomyelit, kalça, diz artriti, daktilit, eklemde efüzyon, reaktif artrit |
| Lenfatik tutulum               | Periferik (servikal>aksiller>inguinal bölge) veya santral lenf nodlarında büyüme                                  |
| Deri tutulumu                  | Papulonekrotik lezyon, lupus vulgaris, <i>scrofuloderma</i>                                                       |
| Miliyer tüberküloz             | Akciğer grafisinde miliyer patern, hepatosplenomegali                                                             |

\* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

\*\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

### Tüberküloz Lenfadeniti

Tüberküloz lenfadenitiya da yüzeyel lenf nodu tüberkülozu *scrofulo*, en sık görülen akciğer dışı tüberküloz tipi olup; lenf nodları genellikle akciğerdeki bir odağın lenfatik drenaj alanında yerleşimlidir. Klinik bulgular *M. tuberculosis* ile primer enfeksiyondan 6-9 ay sonra gelişmektedir. Sıklıkla servikal, supraklavikular, submandibular veya preaurikular lenf nodları tutulmakta olup; bu bölgede ağrısız, fikse, bazen çevre dokuya yapışık, kronik, nadiren de fistülizasyon gösteren asimetrik lenf nodu büyümesine yol açmaktadır. Servikal lenfadenopati, olguların %63-77'sinde saptanan en sık görülen bulgudur. Ateş dışında sistemik semptom ve bulgular genelde görülmemektedir. Tüberkülin deri testi sıklıkla reaktiftir, akciğer grafisi olguların %70'inde normaldir. Nadir de olsa akut seyirli klinik tablo gelişerek, lenf nodunda hızlı büyüme, fluktuasyon ve yüksek ateş eşlik edebilir.

Lenf nodu tüberkülozu tedavi edilmezse kendiliğinden gerileyebilir; ancak tedavi edilmemiş olguların büyük bölümünde lenfadenit kazeifikasyon nekrozuna ilerleyip, kapsül rüptürü ile cilde yayılarak cerrahi eksizyon gerektiren sinüs traktı gelişmesine neden olmaktadır.

Tüberküloz lenfadeniti tanısı sıklıkla lenf nodunun ince iğne aspirasyonu ile konulmaktadır, antitüberküloz tedaviye yanıt iyidir. Cerrahi eksizyon genellikle gerekli değildir. Tüberküloz lenfadeniti tanısı, lenf nodundan alınan örneğin histolojik değerlendirilmesi veya kültürde bakteriyolojik olarak saptanması ile kesinleşir. Lenf nodu ince iğne aspirasyonu tanıda yeterli olmazsa lenf nodunun eksizyonel biyopsisi gereklidir. Lenf nodu kültürü olguların sadece %50'sinde mikroorganizmayı saptayabilmektedir.

Klinik olarak tüberkülozdan şüphelenilen, dört haftadan uzun süreli devam eden, boyutu iki cm üzerinde ve birinci basamak antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen lenfadenopati olgularında tüberküloz lenfadeniti düşünülmelidir. En önemli problem; tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarından ayrımının yapılmasıdır. Tanıda tüberküloz lenfadenitini düşündüren önemli ipucu erişkin tüberküloz hastası ile temas öyküsüdür.

### Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

Santral sinir sistemi tüberkülozu, primer enfeksiyondan 3-6 ay sonra gelişen ikinci en sık görülen akciğer dışı tüberküloz tipidir. Santral sinir sistemi tutulu-

mu tüberkülozun en ciddi komplikasyonu olup erken dönemde, uygun tedavi başlanmadığında %50 olguda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Tüberküloz menenjit, primer enfeksiyonun lenfohematojen yayılımı sonucu gelişen serebral korteks ya da meninkslerdeki metastatik kazeöz lezyonlarla karakterizedir. Lezyonların boyutu arttıkça subaraknoid boşluğa geçen basiller, kortikomeningeal kan damarlarında eksudatif infiltratlar oluşturarak, serebral kortekste *inflamasyon*, *obstrüksiyon* ve *infarkta* yol açmaktadır. Santral sinir sistemi tüberkülozunda en sık tutulan bölge beyin sapı olup III., VI. ve VII. kranial sinir fonksiyonlarında bozukluk ile ilişkilidir. Eksudatif infiltratlar aynı zamanda serebrospinal sıvının normal akışını etkileyerek hidrosetaliye yol açabilir. Vaskülit, *infarkt*, serebral ödem ve hidrosetali beyin dokusunda ciddi hasara neden olabilir. Tüberküloz menenjitinde tuz kaybı ve uygunsuz ADH (Antidiüretik hormon) salınımına bağlı elektrolit anormallikleride patofizyolojide etkilidir.

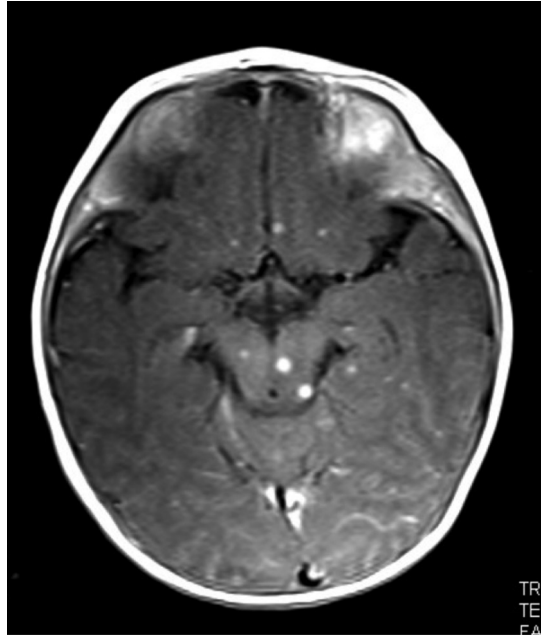
Tüberküloz menenjit, 6 ay ile 4 yaş arası çocuklarda sık görülür, hastalık klinik bulguları infantlarda ve küçük çocuklarda hızlı ilerleme göstermektedir. Sıklıkla 5 yaş altı küçük çocuklarda konvülsiyon, ateş, iştahsızlık, huzursuzluk ve serebral ödem; daha büyük çocuklarda ise baş ağrısı, ateş, kusma, fokal nörolojik bulgular ve konvülsiyonlar görülebilir.

Santral sinir sistemi tüberkülozunda 3 evre tanımlanmıştır. **Evre 1**, 1-2 hafta süren ateş, baş ağrısı, irritabilite ve halsizlik gibi konstitusyonel semptomlar ile karakterizedir. Fokal nörolojik bulgular görülmemekle birlikte, infantlarda gelişim basamaklarında duraklama ya da gecikme fark edilebilir. **Evre 2**, daha hızlı gelişmekte olup letarji, ense sertliği, konvülsiyon, Kernig ve Brudzinski bulgularında pozitiflik, hipertoni, kusma, kranial sinir paralizileri ve fokal nörolojik bulgularla karakterizedir. Hastalığın klinik ilerleme süreci hidrosetali gelişimi, intrakranial basınç artışı ve vaskülit gelişimi ile korelasyon göstermektedir. Bazı olgularda meningeal irritasyon bulguları olmayıp ensefalit, hareket bozuklukları, bilinç değişiklikleri, konuşmada bozukluk görülebilir. **Evre 3** ise koma, hemipleji, parapleji, hipertansiyon, deserebre postür, vital bulgularda bozulma ve ölümle sonuçlanabilmektedir.

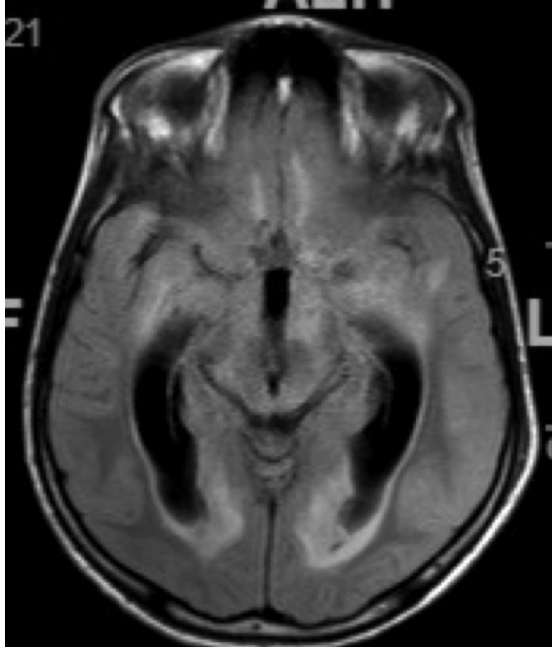
Santral sinir sistemi tüberkülozunda olguların erken tanısı prognozu olumlu etkilemektedir. Hastalığın prognozu, tedavinin başlandığı evre ile yakın ilişkilidir. Evre 1’de tedavi başlanan olgularda prognoz iyi olmasına rağmen; Evre 3’te tedavi başlanan olgularda görme, işitme kaybı, parapleji, diyabetes insipidi-

tus, mental retardasyon gibi kalıcı bulgular izlenebilir. Baziller menenjit ve hidroşefalisi olan ya da kranial sinir tutulumu ile gelen ve nedeni saptanamayan olgularda antitüberküloz tedavi başlanması düşünülmelidir.

Tüberküloz menenjit tanısı, hastalığın erken döneminde zor olabilir, tanı da erişkin tüberkülozu ile temas öyküsü önemli ipucu olmalıdır. Olguların %50'ye yakınında tüberkülüleri testi negatiftir, %20-50'sinde ise normal akciğer radyolojisi saptanır. Tanıda en önemli laboratuvar testi lomber ponksiyonla alınan Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinin incelenmesi ve kültürüdür. Alınan BOS örneğinde lökosit sayısı 10-500 hücre/ $\mu$ L olup lenfosit hakimiyeti mevcuttur, BOS glukoz düzeyi 40 mg/dl altında (nadiren 20 mg/dl altında), protein düzeyi artmıştır, bazen BOS protein düzeyi 400-5000 mg/dl bulabilir. Mikroskopik incelemede Aside rezistan basil (ARB) boyası ve mikobakteri kültürünün başarısı alınan BOS miktarı ile ilişkilidir. Alınan 5-10 ml BOS örneğinde %30 olguda ARB pozitifliği, %50-70 olguda kültür pozitifliği saptanmıştır. BOS tüberküloz PCR testi ve diğer vücut sıvısı kültürleri de tanıyı doğrulamada yardımcıdır.



**Şekil 1.** *Kraniyal Manyetik Rezonans incelemesinde beyin parankiminde izlenen multiple tüberkülomlar.*



**Şekil 2.** *Kraniyal Manyetik Rezonans incelemesinde hidrocefali bulgusu.*

Radyolojik incelemeler, tüberküloz menenjitisi tanısında yardımcıdır, erken dönemde bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) incelemeleri normal olabilir. Hastalık ilerledikçe radyolojik olarak en sık görülen bulgular serebral ödemle birlikte hidrocefali ve baziller menenjitistir; serebral korteks ve talamusta tüberküloz %5 oranında görülmektedir (**Şekil 1, 2**). Hastalarda serebral vaskülit ve intrakraniyal basınç artışına bağlı beyinde iskemik değişiklikler gelişebilir.

Santral sinir sistemi tüberkülozunun bir diğer bulgusu olan tüberküloz, kazeöz tüberküllerin agregasyonu sonucu gelişen tümör benzeri lezyonlardır. Erişkinlerde sıklıkla supratentorial yerleşimli tüberkülozlar olmasına rağmen çocuklarda infratentorial yerleşim, serebellum ve beyin bazal kısımlarında tutulum daha sık görülür. Lezyonlar tek ya da *multiple* olabilir. Baş ağrısı, ateş, fokal nörolojik bulgular ve konvulziyonlar sık görülen başvuru bulguları olarak sıralanabilir. Tüberkülin deri testi sıklıkla reaktif olup, akciğer grafisi normal izlenir. Cerrahi eksizyon, tüberkülozu beyin tümörünün diğer nedenlerinden ayırmada bazen gerekli olabilir. Ancak tüberküloz çoğu olguda medikal tedavi

ile iyileştiğinden cerrahi olarak çıkarılması gerekmemektedir. Tüberkülomlar, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da MR incelemesinde birbirinden ayrı yerleşimli çevresinde ödemle seyreden lezyonlar şeklinde izlenmektedir. Tüberküloz menenjitini nedeniyle tedavi alan olgularda paradoksik yanıt olarak da tüberkülomların geliştiği bilinmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bu lezyonların antitüberküloz tedaviye yanıtının iyi olduğu görülmüştür. Tüberküloz menenjitini nedeniyle tedavi alan olguda klinik bulgulara kötüleşme, fokal nörolojik bulguların gelişmesi durumunda paradoksik yanıt düşünülmelidir. Kortikosteroidler ciddi klinik semptom ve bulguları olan olgularda tabloyu iyileştirebilir. Lezyonlar bazı durumlarda aylar, yıllarca devam edebilir.

### **Miliyer Tüberküloz**

Tüberküloz basili karaciğer, dalak gibi uzak organlara, cilde yayılım gösterebilir. Lenfohematojen yayılım sıklıkla asemptomatiktir. Klinik bulgular, primer odaktan lenfohematojen yolla çevreye yayılan mikroorganizmanın basil yüküne ve konağın immün yanıtına bağlı değişkenlik göstermektedir. Klinik tablo sıklıkla akut seyirli olsa da tekrarlayan uzamış ateş de sık görülen başvuru bulgusudur. Çoklu organ tutulumuna bağlı hepatomegali, splenomegali, derin ya da yüzeysel lenf nodlarında lenfadenit, deride papulonekrotik lezyonlar izlenebilir. Kemik, eklem tutulumu veya böbrek tutulumu da eşlik edebilir. Menenjit, hastalığın ilerleyen döneminde gelişmektedir. Erken dönemde akciğer tutulumu hafif bulgularla karakterize olmakla birlikte, uzamış enfeksiyonla birlikte yaygın tutulum izlenebilmektedir.

Dissemine tüberkülozun en önemli klinik formu olan miliyer tüberküloz, immün yetmezliği, malnutrisyonu olan hastalar ya da küçük çocuklarda hastalığın lenfohematojen yayılımına bağlı gelişmektedir. Miliyer tüberkülozda kan dolaşımına yayılan tüberküloz basilleri faklı organlarda hastalığa neden olmaktadır; olguların %20'sinde santral sinir sistemi de tutulmaktadır. Primer enfeksiyondan 2-6 ay sonra gelişen bu klinik tablo infantlar ve küçük çocuklarda sık görülse de adölesan olgular da bildirilmiştir. Hastalıkta akciğer, dalak, karaciğer ve kemik iliğinde çok sayıda lezyon görülmektedir.

Miliyer tüberküloz nadir de olsa ani başlayıp, birkaç gün içinde klinik tablo ilerleyebilir, sıklıkla hastalığın başlangıcı sinsi seyirlidir. Erken dönemde ateş,



halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir, fizik inceleme bulguları sıklıkla normaldir. İlerleyen haftalarda olguların %50'sinde generalize lenfadenopati ve hepatosplenomegali gelişebilir. Ardından dirençli ateş, akciğere yerleşen basillere bağlı öksürük, nefes darlığı, *raller* ve *vizing* gelişir. Miliyer tüberkülozda başlangıçta akciğer grafisinde 2-3 mm'den küçük nodüler lezyonlar izlenir. Akciğer hastalığı ilerledikçe küçük lezyonlar geniş yaygın infiltratlar oluşturup, solunum sıkıntısı ve hipoksiye neden olabilir (**Şekil 3**). İlerlemiş hastalıkta %20-40 oranında menenjit ya da peritonit gelişebilir. Kutanöz lezyonlar, papulonekrotik lezyonlar, nodül ya da purpura şeklinde olabilir. Miliyer tüberküloz olgularının %40'ında tüberkülin deri testi anerjiktir.



**Şekil 3.** Ön-arka akciğer grafisinde miliyer tüberkülozu düşündüren nodüler lezyonlar.

Miliyer tüberküloz nedeni bilinmeyen uzamış ateş olgularında ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Öyküde tüberküloz teması önemli ipucu olmalıdır. Erken dönemde balgam ve gastrik aspirat örneklerinin sensitivitesi düşüktür. Tanıda; karaciğer veya kemik iliği biyopsisinin histolojik olarak değerlendirilmesi veya kültür ile doğrulanması erken tanıyı koydurmada faydalıdır.

Miliyer tüberküloz olguları uygun tedaviye rağmen yavaş iyileşmektedir. Ateş sıklıkla antitüberküloz tedavi başladıktan sonra 2-3 hafta içinde düşmektedir, akciğer grafisindeki lezyonlar aylarca düzelmeyebilir. Nadiren, kortikosteroidler hipoksi, peritonit veya menenjit gibi ciddi klinik semptom ve bulguları olan olgularda tabloyu iyileştirebilir. Erken tanı ve uygun tedavi ile prognozu iyi seyirlidir.

### **Kemik Tüberkülozu**

Kemik ve eklem tüberkülozu, tüberkülozun geç komplikasyonu olup çocuklarda erişkinlerden daha sık görülmektedir. En sık torakal vertebralar, ardından kalça ve diz tutulmakta olup; sık görülen iskelet lezyonları spondilit, artrit ve osteomiyelittir. Tüberküloz artrit sıklıkla tek taraflıdır. Başlangıcı oldukça sinsi seyirlidir, sırt ağrısı ve anormal postür bulguları izlenebilir. Sıklıkla plevral hastalığın hematojen veya lenfatik yayılımı sonucu gelişmektedir. Spinal tüberküloz vertebralarda destrüksiyona yol açarak gibbus deformitesi gibi spinal deformitelere, nadiren de paravertebral abseye neden olmaktadır. Vertebralarda ciddi destrüksiyon ve deformite “Pott” hastalığı olarak tanımlanır. Acil cerrahi girişim gerektiren spinal kord basısı ya da ciddi spinal kord darlığı içeren ağır nörolojik komplikasyonlar çocuklarda %38 oranında bildirilmiştir. Olgularda multifokal kemik tutulumu da izlenebilir.

Kesin tanı için kemik biyopsisi yapılmalıdır. Hastalığın medikal tedavi yanıtı iyi olup; cerrahi girişim çoğunlukla gerekli değildir.

### **Abdominal ve Gastrointestinal Sistem Tüberkülozu**

Oral mukozada tüberküloz oldukça nadir bir durumdur. En sık görülen lezyonlar, oral mukoza ya da tonsillerde ağrısız ülserlerle birlikte eşlik eden bölgesel lenf nodunda büyümedir. Endemik ülkelerde parotis bezinde tüberküloz da nadir görülen bir tablodur. Çocuklarda özofagusta tüberküloz nadir olan ve infantil dönemde trakeoözofageal fistülle ilişkili olarak karşımıza çıkan diğer bir klinik tablodur. Gastrointestinal sistem tüberkülozu akciğer hastalığı olan olgularda infeksiyöz solunum yolu sekresyonlarının aspirasyonu ile ilişkilidir; akciğer hastalığının olmadığı durumlarda ise mediastinal veya peritoneal lenf nodlarından yayılımla gelişmektedir.

Tüberküloz peritoniti, adölesan ve çocuklarda nadir olup, genç yaştaki erkeklerde sık görülmektedir. Generalize peritonit sıklıkla miliyer hematojen yayılımla; lokalize peritonit ise abdominal lenf nodu, intestinal odaktan veya genitoüriner tüberkülozun yayılımı ile gelişmektedir. Karın ağrısı, karında şişlik, asit, iştahsızlık ve ateş tipik bulgularıdır. Tüberkülin deri testi sıklıkla reaktiftir. Tanı paresentezle alınan örneğin uygun boyama ve kültürü ile konulmaktadır.

Tüberküloz enteriti, hematojen yayılımla ya da hastanın akciğerlerindeki tüberküloz basilinin yutulması ile gelişmektedir. Jejunum, ileum-peyer plakları ve apendiks en sık tutulum bölgeleri olup ileoçekal tutulum klinikte en sık başvuru bulgusudur. Tipik bulguları ağrılı ülserler, ishal ya da kabızlık, kilo kaybı ve ateş olarak sıralanabilir. Mezenterik adenit ve genişleyen lenf nodları intestinal obstrüksiyona ya da omentumun erozyonu ile generalize peritonite neden olabilir. Tüberküloz enteritinin başvuru klinik bulguları spesifik olmayıp ishalle seyreden enfeksiyonları taklit eder. Kronik gastrointestinal sistem yakınmaları olan, tüberkülin cilt testi reaktif ya da IGRA pozitif saptanan çocuklarda hastalıktan şüphelenilmelidir. Kesin tanı için biyopsi ile lezyonun ARB boyası ve kültür gereklidir.

### **Perikard Tüberkülozu**

Perikardiyal tüberkülozu, çocukluk çağı tüberküloz olgularının %0,5-4'ünde görülen nadir bir formudur. Kardiyak tüberkülozun en sık görülen şekli perikardittir. Perikardit sıklıkla, direk invazyon yoluyla veya subkardinal lenf nodlarından lenfatik drenaj ile gelişmektedir. Başvuru semptomları, ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar olup, çocuklarda göğüs ağrısı nadir görülür. Fizik incelemede perikardiyal sürtünme sesi veya pulsus paradoksus ile birlikte kalp sesleri derinden alınabilir. Perikardiyal tüberkülozu olan olgular, konstrüktif perikardit veya kalp tamponadı ile de gelebilirler. Perikardiyal sıvı sıklıkla serofibrinöz ya da hemorajik niteliktedir. Sıvının ARB boyamasında nadiren pozitiflik saptanır, ancak olguların %30-70'inde kültür pozitifliği saptanır. Perikard biyopsisinden alınan kültürün tanısal değeri yüksektir, biyopside granulom saptanması da tanıyı düşündürür. Konstrüktif perikardit geliştiğinde perikardiyektomi gerekebilir.

### Genitoüriner Sistem Tüberkülozu

Renal tüberkülozun çocuklarda nadir görülme nedeni, inkübasyon periyodunun uzun yıllar sürmesidir. Tüberküloz basili sıklıkla lenfohematojen yayılımı ile böbreklere ulaşmaktadır. Miliyer tüberküloz ve bazı akciğer tüberkülozu olgularında renal parankimal hastalık olmadan da idrarda tüberküloz basili saptanabilmektedir. Renal tüberkülozda ise, renal parankimdeki kazeöz küçük odaktan tübüllere *M. tuberculosis* basili salınır. Renal korteks yakınında gelişen geniş kitle lezyonu, bakterileri fistül yoluyla renal pelvise taşımakta; ardından enfeksiyon lokal olarak üreter, prostat ve epididime ulaşmaktadır. Renal tüberküloz, erken dönemde semptomsuz olmakla birlikte idrarda steril piyüri ve mikroskobik hematüri saptanabilir. Hastalık ilerledikçe dizüri, yan ağrısı, makroskopik hematüri gelişmektedir. Diğer mikroorganizmalarla süperenfeksiyon hastalığın tanısını geciktirebilir. Hidronefroz ya da üreteral striktürler hastalığı komplike hale getirmektedir. *M. tuberculosis* için idrar kültürü olguların %80-90'ında, idrar ARB boyası ise %50-70'inde pozitifdir. Tüberkülin deri testi %20 olguda reaktif değildir. Piyelografi ya da BT incelemesi, kitle lezyonlarını, proksimal üreter dilatasyonunu, üreteral striktür durumunda hidronefrozu göstermektedir. Hastalık sıklıkla tek taraflıdır.

Genital sistem tüberkülozu, puberte öncesi kız ve erkeklerde nadirdir. Genital sistem tüberkülozu lenfohematojen yayılımla gelişebileceği gibi, intestinal sistemden ya da kemikten direkt yayılımla da gelişebilir. Adölesan kız çocuklarında primer enfeksiyon sırasında görülebilir. Fallop tüpleri en sık (%90-100) tutulan organ olup, bunu endometriyum (%50), overler (%25) ve serviks (%5) izler. En sık semptomlar, karın ağrısı, dismenore, amenoredir. Sistemik semptomlar çoğunlukla izlenmez, akciğer radyolojisi normaldir. Tüberkülin deri testi reaktiftir. Adölesan erkeklerde genital tüberküloz epididimit ya da orşite neden olmaktadır. En sık başvuru semptomu skrotumda tek taraflı, ağrısız nodüler şişliktir. Glans penis tutulumu nadirdir. Adölesan bir kız ya da erkek çocukta genital sistem anormallikleriyle birlikte tüberkülin deri testi pozitifliği genital sistem tüberkülozunu düşündürmelidir.

### Deri Tüberkülozu

Deri tüberkülozu nadir olup, tüm tüberküloz olgularının %1-2'sinde görülmektedir. Deri tüberkülozu sıklıkla *M. tuberculosis*, *M. bovis*, nadiren de BCG

aşısına bağlı gelişmektedir. Primer deri tüberkülozu, öncesinde enfeksiyonu olmayan olgunun travma ile cilt veya muköz membranlarının bütünlüğünün bozulması sonucu *M. tuberculosis* ya da *M. bovis*'i kazanması ile gelişmektedir. Yüz, alt ekstremiteler ve genital bölgede lezyonlar sıktır. Hasarlı dokudan mikroorganizma içeriye alındıktan 2-4 hafta sonra başlangıç lezyonu gelişir. Başlangıçtaki kahverengi-kırmızı, boyutu giderek artan papüler lezyonlardan ilerleyen dönemde ülserler gelişmektedir. Primer lezyonlar konjonktiva ya da gingivada ağrısız ülser ya da akut ağrısız paronişi olarak da izlenebilir. Primer lezyon ağrısız bölgesel lenfadenopati, lenfanjit, lenfadenit ve deri yüzeyinde perforasyonla gelişen **scrofuloderma** oluşumuna kadar ilerleyebilir. Tedavisiz lezyonlar, 12 ay içinde skar bırakarak iyileşebileceği gibi reaktivasyonla lupus vulgaris gelişebilir. Bu nedenle antitüberküloz tedavi verilmelidir.

*M. tuberculosis* ve *M. bovis*, cilt lezyonları ve lenf nodundan kültüre edilebilmektedir, ancak bu mikroorganizmalar ARB boyası ile düşük oranda izole edilebilmektedir.

*Scrofuloderma*, özellikle servikal lenf nodlarının büyümesi ile tüberküloz enfeksiyonunun deriye yayılımı ve soğuk abse formasyonu ile karakterize formudur. Yumuşak doku nodülleri ile birlikte subkutan dokuya kadar ilerleyen fistül ve deri ülserleri tipiktir.

*Lupus vulgaris*, tüberkülin sensitivitesi olan kişilerde geçirilmiş enfeksiyona bağlı gelişen nadir, kronik, ilerleyici deri tüberkülozu tipidir. Lupus vulgaris, lenf nodu ya da eklemlerden direk yayılımla; lenfatik ve hematojen yayılımla nadiren de BCG aşısının kutanöz inokulasyonu ile gelişmektedir. Olguların %90'ında baş boyun bölgesinde, özellikle burun ve yanakta lezyonlar gelişmektedir.

*Tüberküloz verrükoza kutis*, tüberküloz basilinin travma sonrası cilde inokulasyonu sonrasında özellikle el ve ayaklarda görülür. Kırmızımsı kahverengi papüler lezyonlar şeklinde başlar ve lezyon yumuşak ortası *flukte verrükoz plaklara* ilerler. Antitüberküloz tedavi lezyonun büyümesini önleyerek iyileşmesinde etkilidir.

## KAYNAKLAR

1. Bang ND, Caws M, Truc TT, et al. Clinical presentations, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculous meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study. *BMC Infect Dis* 2016;16:573.
2. Carvalho AC, Codecasa L, Pinsi G, et al. Differential diagnosis of cervical mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:629-633.
3. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:107e17.
4. Delisle M, Seguin J, Zeilinski D, Moore DL. Paediatric abdominal tuberculosis in developed countries: case series and literature review. *Arch Dis Child* 2016; 101: 253e8.
5. Eisen S, Honywood L, Shingadia D, et al. Spinal tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2012; 97: 724e9.
6. Faddoul D. Childhood Tuberculosis: An Overview. *Adv Pediatr* 2015;62:59-90.
7. Fry S, Barnabas S, Cotton MF. Update on trends in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:152-160.
8. Hatzenbuehler AL, Starke JR. Tuberculosis. In: Kliegman MR, Stanton FB, St Geme JW, Schor NF (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed) Vol. 215. Philadelphia PA; Elsevier, 2016:1445-1461.
9. Highsmith HY, Starke JR, Mandalakas MA. Tuberculosis. In: Wilmott RW, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, Bush A (eds): *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children* (9th ed) Vol. 29. Philadelphia PA; Elsevier, 2019:474-497.
10. Kritsaneeapaiboon S, Andres MM, Tatco VR, Lim CCQ, Concepcion NDP. Extrapulmonary involvement in pediatric tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2017;47:1249-1259.
11. Mandal N, Anand PK, Gautam S, Das S, Hussain T. Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis: An insight review. *Crit Rev Microbiol* 2017;43:466-480.
12. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:498-510.
13. Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Thorac Surg Clin* 2019;29:109-121.
14. Van Toorn R, Solomons R. Update on the diagnosis and management of tuberculous meningitis in children. *Semin Pediatr Neurol* 2014;21:12-18.
15. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368:745-755.

# PERİNATAL TÜBERKÜLOZ

**Dr. Mina GHARIBZADEH HIZAL\*, Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU\*\***

Tüberküloz hastalığı, dünyada sık görülmekte ve halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Sosyoekonomik kaynakları sınırlı olan ülkelerde gebelikte de tüberküloz görülme sıklığı fazladır. Gebelikte akciğer ve akciğer dışı tüberkülozu, prematürite, fetal büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite ile ilişkilidir.

Genital sistem tüberkülozu infertiliteye neden olduğundan konjenital tüberküloz oldukça nadir görülen bir durumdur. Son yıllardaki yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının yaygınlaşması ile tüberküloz endometriti bulunan kadınlarda gebelik oranları artış göstermiştir. Eşlik eden HIV enfeksiyonu olan hastalarda plasental ve genital tüberküloz gelişme riski daha fazladır. Annenin gebelik sırasında ya da gebelikten önce primer enfeksiyonu konjenital tüberküloz riskini artırmaktadır. Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde konjenital tüberküloz sıklığının %2 olduğu tahmin edilmektedir.

Yenidoğan döneminde tüberküloz klasik olarak doğuştan (*konjenital*) ve doğum sonrası edinilen olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Perinatal tüberküloz terimi konjenital ve postnatal tüberkülozu kapsamaktadır.

Konjenital tüberküloz, ilk olarak Beitzke tarafından 1935 yılında otopsi incelemesine dayanarak tanımlanmıştır. Konjenital tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* basili ile intrauterin dönemde veya normal doğum sırasında karşılaşma sonucu gelişen enfeksiyon tablosudur.

## Patofizyoloji

Konjenital tüberkülozda, basiller enfekte olan plasentadan umbilikal ven ile hematojen yolla karaciğer ve akciğere ulaşır. Konjenital tüberküloz daha az

\* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

\*\* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

sıklıkta enfekte amniyon sıvısının uterus veya doğum kanalından geçmeden önce aspire edilmesi veya annenin genital lezyonu ile doğrudan temas ile de gelişebilmektedir. Bu durumda primer kompleks akciğer veya gastrointestinal sistemde görülebilmektedir. Genellikle fetüsün akciğerinde bulunan basiller intrauterin hayatta sessiz kalır. Doğum sonrasında oksijenizasyon ve pulmoner dolaşımdaki artış basilin aktivasyonuna neden olmaktadır.

Hastalığın patogenezi geçiş yoluna göre değişmektedir. Basilin umbilikal ven yolu ile geçişi primer karaciğer hastalığına neden olurken izlemde akciğer, kemik iliği, kemik, adrenal bezler, böbrekler, gastrointestinal sistem, dalak, cilt ve lenf nodu tutulumu görülebilmektedir. Basilin doğum sonrası solunum yolu ile geçmesi pulmoner hastalığa neden olmaktadır ve konjenital tüberküloz olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle transplasental enfeksiyon gebeliğin geç dönemlerinde görülürken, amniyotik sıvının aspirasyonu ile gelişen enfeksiyon perinatal dönemde izlenmektedir. Hastalık ayrıca enfekte bir aile bireyinden doğum sonrasında da kazanılabilmektedir.

Bebek ve çocukların tüberküloz enfeksiyonundan sonra hastalığı geliştirme olasılıkları erişkinlerden 5-10 kat daha fazladır. Ayrıca makrofajların, dendritik hücrelerin ve T lenfositlerinin yeterli ölçüde olgunlaşmamış olmasından dolayı, bebeklerde menenjit ve miliyer hastalık dahil olmak üzere yaygın hastalık riski daha fazladır.

### **Klinik Bulgular**

Konjenital tüberküloz farklı birçok organı tutarak, çeşitli semptomlar ile karşımıza çıkabilir. Enfekte olan bebekler genellikle erken doğarlar. Konjenital tüberküloz olan bebeklerde intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve mortalite riski daha yüksektir. Bu bebeklerde pnömoni ve solunum sıkıntısı gelişme riski daha fazladır. Konjenital tüberküloz semptomları doğumda hemen görülebilse de, bulgular daha sıklıkla doğumdan sonra ikinci ile dördüncü haftalar arasında başlar. Hastalığın klinik belirtileri oldukça değişkendir ve hastalığa özgül değildir. Bulguların neonatal bakteriyel ve viral sepsisten ayırt edilmesi güç olabilmektedir. Ateş, beslenme güçlüğü, düşük kilo alımı, huzursuzluk, solunum sıkıntısı, öksürük en sık izlenen klinik bulgulardandır. Fizik muayenede hepatosplenomegali, lenfadenopati ve abdominal distansi-



yon saptanabilir. Septisemi, menenjit, dissemine intravasküler koagülasyon, iyileşmeyen pnömoni, hastalığın ciddi bulgularından sayılmaktadır. Nöbet, sarılık, mastoidit, otore, otit, parotit, fasiyal paralizi, kemik deformitesi, osteomiyelit, paravertebral abse, deri lezyonları görülebilmektedir. Bazı olgularda porta hepatiste izlenen lenfadenopatiler nedeni ile tıkanma sarılığı görülebilir ve solunum bulgusu olmadan karaciğer fonksiyonlarında bozukluk gelişebilir. Nadiren, hastalarda hemofagositik sendrom da gelişebileceği bildirilmiştir.

Karaciğer ve akciğer, konjenital tüberkülozda en sık tutulan hedef organlardır. Konjenital tüberkülozu olan bebeklerin dissemine hastalık geliştirme olasılıkları daha yüksektir ve hastalık çoğunlukla diseminasyon ile fulminan seyretilmektedir.

## Tanı

Konjenital tüberküloz tanı kriterleri Cantwell ve arkadaşları tarafından 1994 yılında revize edilmiştir. Bu kriterlere göre bebekte kanıtlanmış tüberküloza ait lezyon ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması gerekmektedir:

- 1) Primer hepatik kompleks ya da kazeöz hepatik granülom olması,
- 2) Semptomların yenidoğan döneminde hayatın ilk haftalarında başlaması,
- 3) Plasenta veya anne genital sisteminde tüberküloz enfeksiyonunun varlığı,
- 4) Doğum sonrası bulaşın dışlanması.

Tüberkülozun fetüsa doğuştan geçişi nadirdir. Bebekler genellikle basili doğum sonrasında hastalığı taşıyan aile üyelerinden edinmektedir. Yenidoğan döneminde hastalığın doğuştan mı yoksa doğum sonrasında mı edinildiğini ayırt etmek oldukça güçtür. Her iki durumda da tedavi yaklaşımları benzer olması nedeni ile bu ayrımın yapılması klinik açıdan önem oluşturmamaktadır.

Pnömoni ve sepsis belirti ve bulguları nedeni ile geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan, ancak tedaviye beklenen yanıtı vermeyen bebeklerde konjenital tüberküloz akla gelmelidir. Annede tüberküloz enfeksiyonundan şüphelenilmesi durumunda annenin taranması ve araştırılması çok önemlidir. Annesinde bilinen tüberküloz hastalığı bulunan bebekler tüberküloz açısından araştırılmalıdır. Akciğer grafisi, tüberkülin deri testi, açlık mide sıvısı

ve lomber ponksiyon örneğinden yayma ve kültür yapılmalıdır. Tüberküloza özgün testlerin yenidoğanlarda duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması nedeni ile yorumlanması güçtür. Tüberkülin deri testi yenidoğanlarda çoğunlukla negatiftir. Konjenital tüberkülozu olan bebeklerde tüberkülin deri testi pozitiflik olasılığı %15'in altındadır. Ancak buna rağmen tüberkülin deri testi yapılması önerilmektedir. Üç aydan küçük çocuklarda yanlış negatif sonuç vermesi beklenmektedir. Bebeklerde pozitif sonuç vermesi genellikle birkaç ay sürmektedir. Bu nedenle erişkinlerde olduğu gibi güvenilir bir şekilde kullanılamamaktadır. Tüberküloz tanısı konulduktan sonra mutlaka anne ve yenidoğan, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) açısından araştırılmalıdır. Bununla birlikte, yenidoğan döneminde T-lenfosit aktivitesinin tam olarak olgunlaşmamış olması nedeni ile İnterferon gama salınım testi (IGRA) çoğunlukla negatiftir. Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi 2 yaşından küçük çocuklarda tüberküloz hastalığından şüphelenilmediği sürece IGRA testinin kullanılmasını önermemektedir. Ancak bebeklerde enfeksiyonun daha yaygın olması ve hızlı ilerlemesi nedeni ile basil yükü büyük çocuklara göre daha fazladır. Bu nedenle asite dirençli basil ve pozitif kültür tespit edilme olasılığı daha yüksektir ve genellikle tanı için yeterlidir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) basilin tespit edilmesi için değerlidir. Balgam örneklerinin bebeklerden elde edilmesi zor olduğundan, genellikle mide ve trakeal aspirat örnekleri kültür için kullanılmaktadır. Mikobakteri kültürü için kan, beyin omurilik sıvısı, idrar, dışkı, kulak sürüntüsü, lenf nodu, karaciğer ve cilt biyopsi örnekleri kullanılabilir. Ancak tekrarlayan gastrik aspirat örneği alınmasının bebeklik döneminde en iyi örnek alma yolu olduğu düşünülmektedir. Sabah erken alınan mide aspiratında pozitif sonuç elde etme olasılığı %75'tir. Histolojik inceleme ve kültür için karaciğer veya lenf nodu biyopsisi yapılabilir, ancak yenidoğan dönemi için oldukça invaziv bir yöntemdir. Konjenital tüberküloz tanısı koymak için maternal plasental doku histolojisi ve endometriyal küretaj yapılması önemlidir. Nötrofil sayısında artış, trombositopeni ve C-reaktif protein düzeyinde yükseklik konjenital tüberküloz hastalarında spesifik olmayan belirteçler arasında sayılabilmektedir.

Radyografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme çalışmaları, tüberküloz hastalığına bağlı anatomik lezyonların tanımlanması açısından yardımcı olabilmektedir. Hastalığın başlangıç döneminde grafi bulguları normal olabilir. Radyolojik bulgular oldukça

geniş yelpazede izlenebilmektedir. En sık görülen radyolojik bulgu miliyer tutulum şeklindedir. Pulmoner nodüller, hiler ve mediastinal lenfadenopati, akciğer primer kompleksi, kistik lezyonlar, bronkopnömoni, lobar konsolidasyon, veya plevral efüzyon görülebilmektedir. Abdominal görüntüleme normal olabileceği gibi, karaciğer primer kompleksi, karaciğer ve dalakta lezyon veya asit görülebilmektedir.

## **Tedavi**

Konjenital tüberkülozun erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Konjenital tüberküloz ve postnatal olarak edinilmiş olan tüberkülozun tedavi rejimleri benzerdir. Tedavide gecikmenin ciddi mortalite artışına neden olması nedeni ile hastalıktan şüphelenildiğinde sonuçların beklenmeden tedavi başlanması önerilmektedir. Tedavi, ilk 2 ay İzonyazid (H) (10–15 mg/kg/gün), Rifampisin (R) (10–20 mg/kg/gün), Pirazinamid (15–30 mg/kg/gün) ve Etambutol/Streptomisin (15–25 mg/kg/gün), sonrasında 4-10 ay İzonyazid ve Rifampisin (HR) şeklindedir. Menenjit varlığında streptomisin tedavisi tercih edilir. Menenjit, endobronşiyal tüberküloz ve miliyer tüberküloz varlığında kortikosteroid başlanması önerilmektedir. İlaç duyarlılık testleri mutlaka yapılmalı ve plasenta histolojik ve mikrobiyolojik açıdan incelenmelidir. Tedavinin düzenli kullanımının takip edilmesi ve ilaç dozlarının ayarlanması oldukça önemlidir.

Birinci basamak tedavi sırasında ilaca ait yan etki görülme olasılığı düşüktür. En sık karaciğer fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. Bu nedenle bebeklerin karaciğer fonksiyonlarının aylık olarak takip edilmesi önerilmektedir.

## **Tüberküloz Tanısı Almış Anneden Doğan Bebeğe Yaklaşım**

Tüberküloz tanısı almış anneden doğan bebekler mutlaka tüberküloz hastalığı açısından araştırılmalıdır. Aktif hastalık saptanmaması ve tüberkülin deri testinin negatif olması durumunda İzonyazid ile profilaksi başlanmalıdır. Bebeğe hastalık olmaması ancak annede bulaştırıcı hastalık olup yeterli tedavi alınmış olması durumunda, bulaştırıcılık geçinceye kadar anne ve bebeğin ayrı odalarda kalmaları önerilir, annenin sütü sağılarak bebeğe verilmeye devam

edilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre anne, 2-3 haftalık tüberküloz tedavisi sonrasında bulaştırıcı değildir.

Anne doğumdan önce 3-4 hafta süreli ilaç kullanmış, basil negatif ve semptomatik değilse bebeği ayırmaya gerek yoktur, koruyucu olarak emzirme sırasında annenin maske takması önerilebilir. Tüberkülin deri testi üç ay sonra tekrar edilir. Pozitif olan hastalar tüberküloz hastalığı açısından araştırılmalıdır. Tüberküloz hastalığı yok ise tüberkülin deri testi sonucuna bakılmaksızın İzoniazid tedavisi 6 aya tamamlanmalıdır. Koruma tedavisinin altıncı ayının sonunda tüberkülin deri testi tekrarlanır ve negatif sonuçlanan hastalarda BCG aşısı uygulanır.

### **Prognoz**

Konjenital tüberkülozu olan bebeklerin semptomlarının genellikle spesifik olmaması ve annelerinin tipik olarak semptomsuz olması nedeni ile hastalığın erken teşhis edilmesi oldukça güçtür. Yenidoğan döneminde hastalığın prognozuna ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Ancak semptomların yaşamın 21. gününden önce başlaması ve intrakraniyal granülomların varlığı prognoz daha kötü olması ile ilişkilidir. Konjenital tüberküloz tedavisiz olgularda ölümcül seyretmektedir. Geç tanı konulduğunda mortalite sıklığı %40 ila %50 arasında iken, erken tanı ve uygun tedavi ile %20'ye kadar düşebilmektedir. Hastalığın mortalitesinin yüksek olmasının en önemli nedeni, tanı gecikmesi nedeni ile uygun tedavinin geç başlanmasıdır. Bu nedenle hastalığın erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir.

### **Önlem**

Gebe kadınlarda tüberküloz enfeksiyonunun araştırılması ve tedavi edilmesi fetüse bulaşın engellenmesi açısından oldukça önemlidir. Gebede aktif tüberküloz hastalığı saptandığında mutlaka tedavi başlanmalıdır. İlk tedavi İzoniazid, Rifampisin ve Etambutolden oluşmalıdır ve en az 9 ay sürmelidir. Etambutol yerine streptomisin kullanılmamalıdır. İzoniazid verilen gebelere pridoksin 25 mg/gün başlanmalıdır. İzoniazid, Rifampisin ve Etambutol plasentayı geçer, fakat teratojenik etkileri yoktur. Gebelikte Pirazinamid kullanımı ile ilgili ye-

terli veri yoktur, Etiyonomid ve aminoglizotler tertaojenik etkilerinden dolayı kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak, konjenital tüberkülozun erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Tanıda en önemli unsur hastalıktan şüphelenilmesidir. Özellikle endemik bölgede klasik tedavilere yanıt vermeyen çocuklarda düşünülmelidir. Çoklu anti-tüberküloz ilaçları bu olgularda güvenli olarak kullanılabilir ve mortaliteyi azaltmada oldukça etkindir.

## KAYNAKLAR

1. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello Am. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 14: 1051-1054.
2. Chang HW, Wu PW, Yeh CH, Wong KS, Wang CY, Chang CC. Congenital tuberculosis: case report and review of the literature. *Paediatr Int Child Health* 2018; 38: 216-219.
3. Hatzenbuehler AL, Starke JR. Tuberculosis. In: Kliegman MR, Stanton FB, St Geme JW, Schor NF (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed) Vol. 215. Philadelphia PA; Elsevier, 2016: 1445-1461.
4. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in Pregnancy: A Review. *J Pregnancy* 2012; 2012: 379271.
5. Mazade MA, Evans EM, Starke JR, Correa AG. Congenital tuberculosis presenting as sepsis syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 439-442.
6. Newberry DM, Bell TR. Congenital Tuberculosis. A new concern in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care* 2018; 18: 341-349.
7. Patel S, Desantis ERH. Treatment of congenital tuberculosis. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 2027-2031.
8. Saramba MI, Zhao D. A Perspective of the diagnosis and management of congenital tuberculosis. *J Pathog* 2016; 2016: 8623825.
9. Skevaki CL, Kafetzis DA. Tuberculosis in neonates and infants: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management issues. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 219-234.
10. Smith KJ. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 269-274.
11. Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis New challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early Hum Dev* 2008; 84: 795-799.



# TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ VE İNTERFERON GAMA SALINIM TESTLERİ

---

**Dr. Beste ÖZSEZEN\*, Dr. Uğur ÖZÇELİK\*\***

---

Tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon-gama salınım testleri (İGST) günümüzde tüberküloz tanısından kullanılan testlerdir. Her iki test de konağın bağışıklık yanıtını değerlendiren testler olup aktif tüberküloz hastalığı ile *latent* tüberküloz enfeksiyonunu (LTBE) birbirinden ayırt edemez.

## Tüberkülin Deri Testi

TDT için kullanılan antijenlere tüberkülin denir. TDT tüberküloz antijenlerine karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılığın saptanması esasına dayanır. Günümüzde tüberküloz basilinden elde edilen saflaştırılmış protein türevi (*Purified Protein Derivative*; PPD) bu amaçla kullanılmaktadır. Bu tüberkülin PPD-S veya PPD-RT23 adları ile standardize şekilde bulunmaktadır. *Tween 80* deterjanından az bir miktar eklenerek, PPD'nin cam ve plastiklere yapışması azaltılır. Bu yapışma nedeniyle enjektöre çekildikten sonra bekletilmeden kullanılması önerilir. Tüberkülinler buzdolabında, dondurulmadan ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Daha önceden tüberküloz basili ile enfekte olan veya aşı nedeni ile duyarlanmış hale gelen bireylere TDT uygulandığında gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkar. T lenfositler cilde göç eder ve lokal vazodilatasyon, ödem, fibrin depolanması ve diğer inflamatuvar hücrelerin de ortama gelmesiyle endurasyonu sağlayan lenfokinler ortama salınır.

---

\* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

\*\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Rutin teknik olan *Mantoux* testinde *Tween80* ile stabilize edilmiş 5 tüberkülin üniti PPD (0,1mL) 27 gauge iğne ve 1mL enjektör ile ön kolun volar yüzüne intradermal olarak uygulanır. Enjeksiyon sonucu 6-10 mm çapında bir papül oluşması testin uygunluğu için önemli bir göstergedir (**Resim 1a ve b**). Test sonucu eğitilmiş personel tarafınca 48-72 saat sonra okunur. Testin okunmasında kalem yöntemi tercih edilir. Bunun için kızarıklığın başladığı yere 5-10mm kala tükenmez kalem ile çizilmeye başlanır, endurasyonun başladığı yerde durulur. Önkolun uzun aksına transvers olarak ölçülen milimetre cinsinden endurasyon çapı testin sonucunu belirler. Bazı hastalarda endurasyonun başlaması test uygulandıktan 72 saat sonra başlayabilir ve bu da pozitif sonuç olarak değerlendirilmelidir.



**Resim 1 a ve b.** Tüberkülin deri testi uygulanması.

Aşılarla eş zamanlı uygulanabilir. Kızamık aşısı tüberkülin yanıtını 4-6 hafta kadar baskılayabilir. Su çiçeği, sarı humma, canlı attenuue influenza aşılarının etkisi net bilinmemektedir. İnaktif, polisakkarid, rekombinan, subunit aşı ya da toksoidler TDT'yi etkilediğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Eş za-



manlı uygulanamıyorsa canlı virüs aşılardan 4-6 hafta sonra uygulanmalıdır. Steroidin baskılayıcı etkisinin ortadan kalkması için, sistemik steroid tedavisi kesildikten 4 hafta sonra uygulanması önerilir.

Pozitif TDT yanıtını gösteren endurasyon çapı epidemiyoloji ve risk faktörlerine göre değişkenlik gösterir. BCG'nin zorunlu aşılar içinde bulunduğu ülkemizde BCG aşısı olmayan ve risk faktörü taşımayan çocuklarda 10 mm ve üzerindeki; BCG aşısı bulunan çocuklarda ise 15 mm ve üzerindeki değerler pozitif kabul edilir. Malnütrisyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya retiküloendotelial sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma), HIV pozitifliği gibi bağışıklık sisteminin baskılayan durumlarda ya da iki haftadan uzun süre 15 mg/gün prednizolon veya eş değeri dozda steroid ya da diğer immünosüpressif ilaçların kullanıldığı durumlarda BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın 5 mm ve üstü değerler pozitif kabul edilir.

Testi değerlendirirken yanlış olarak testi pozitif ve negatif yapan durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Yanlış pozitif TDT sonuçları tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu, TDT içindeki tüberkülin ya da diğer bileşenlere karşı ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonu, BCG aşılanmasına ya da tekrarlayan TDT uygulamasına bağlı ortaya çıkabilir. Tüberküline ya da diğer bileşenlere karşı ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonu ilk 24 saat içinde gelişmektedir. BCG aşıli bir kişide pozitif TDT sonucunun *M. tuberculosis* enfeksiyonuna ya da BCG'ye bağlı olduğunu ayırt etmek güçtür. BCG aşısından 8-12 hafta sonra TDT pozitifleşir. BCG aşısına bağlı olduğu düşünülen TDT'nin aşının dozu, suşu, uygulanma yolu, aşılanma yaşı ve aşılanmanın üzerinden geçen süreye ve aşılanan kişinin beslenme ve immünolojik durumuna göre değişkenlik gösterir. Aşıya bağlı TDT'nin genellikle 15 mm'nin altında olduğu ve aşının üzerinden geçen zamanla azaldığı kabul edilmektedir. Tekrarlayan TDT uygulamasına bağlı daha önce mikobakteriyel antijenlerle duyarlanmış ancak hücrel immünitenin zayıflamasına bağlı TDT negatif olan kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonun ortaya çıkmasına *booster fenomeni* denmektedir. Bu etki en fazla uygulamadan sonraki 1-5 hafta arasında ortaya çıkmaktadır.

Testin uygulandığı kişiye, tüberkülin solüsyonuna, testin uygulanması ve okunmasına ait faktörler yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. **Tablo I**'de TDT'de yanlış pozitiflik ve negatifliğine neden olan durumlar özetlenmiştir. TDT yanıtı olmaması LTBE ya da tüberküloz hastalığını dışlamaz. LTBE ya

da tüberküloz hastalığı olmasına rağmen negatif değerler henüz aşırı duyarlılığın oluşmadığı *M. tuberculosis* basilinin inhalasyonundan sonraki ilk 3-12 haftalık dönemde görülebilir. Kültür ile kanıtlanmış tüberküloz hastalığı olan immünitesi sağlam %10-20 hastada ilk başta TDT'ye yanıt görülmemektedir. Ayrıca miliyer tüberküloz ve tüberküloz menenjit gibi tüberkülozun ağır formlarında başlangıçta TDT'ye karşı uygun immün yanıt oluşmazken, hastalık tedavi edildiğinde TDT pozitifleşmektedir.

**Tablo I. Tüberkülin deri testinde (TDT) yanlış pozitiflik ve negatifliğe neden olan durumlar**

**TDT yanlış pozitifliği**

- BCG aşılması
- Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları
- Tüberkülin ya da diğer bileşenlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu
- Tekrarlayan TDT uygulamaları

**TDT yanlış negatifliği**

- Kişiye ait faktörler
  - Enfeksiyonlar,
    - Virüsler (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV)
    - Bakteriler (tifo, tifüs, brusella, lepra, boğmaca, yaygın tüberküloz)
    - Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu)
  - Canlı virüs aşıları (kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği)
  - Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği)
  - Düşük protein evreleri (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi)
  - Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz)
  - İlaçlar (kortikosteroidler ve bağışıklığı baskılayan diğer birçok ilaç)
  - Yaş (yenidoğan)
  - Stres (cerrahi, yarıklar, mental hastalıklar, graft verus host reaksiyonları)
- Tüberküline ait faktörler
  - Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet)
  - Uygunsuz sulandırma
  - Kimyasal denatürasyon
  - Kontaminasyon
  - Yapışma
- Uygulama yöntemine ilişkin faktörler
  - Çok az antijen enjekte etmek
  - Deri altına enjeksiyon
  - Enjektöre çektikten sonra geç uygulama
  - Diğer deri testlerine çok yakın enjeksiyon
- Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler
  - Deneyimsiz okuyucu
  - Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar
  - Kayıt hataları

## İnterferon Gama Salınım Testleri

İnterferon gama salınım testleri *M. tuberculosis* genomunun RD1 bölgesinde lokalize genler tarafından kodlanan antijenlere yanıt olarak ortaya çıkan IFN- $\gamma$  salınımını ölçer. Amerika Besin ve İlaç Yönetimi (*Food and Drug Administration; FDA*) tarafından onaylanmış 2 test olan QuantiFERON-TB *Gold inTube* (*Cellestis Ltd, Avustralya*) (QFT-GIT) ve T-SPOT.TB (*Oxford Immunotec Ltd, United Kingdom*) testlerinde esas olarak *M. tuberculosis*'de bulunan erken sekretuar antijen hedef 6 (*Early secreted antigenic target; ESAT-6*), kültür filtrat protein 10 (*Culture filtrate protein; CFP-10*) ve QFT-GIT'de ek olarak bulunan antijen 7.7 (TB7.7) antijenlerine karşı oluşan IFN- $\gamma$  yanıtı kanda ölçülmektedir. QFT-GIT testinde ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) yöntemi ile kandaki IFN- $\gamma$  düzeyi ölçülürken, T-SPOT.TB testinde enzime bağlı immüspot assay (ELISpot) yöntemi ile kanda IFN- $\gamma$  salgılayan T hücreler ölçülmektedir. QFT-GIT için üç ayrı tüp bulunmaktadır. Birinci tüpte ESAT-6, CFP-10 ve TB 7.7 amino asit sekanslarını içeren 14 peptit bulunur. İkinci tüp sadece heparin içeren negatif kontrol, üçüncü tüp ise heparin, dekstroz ve fitohemaglutinin içeren pozitif kontroldür. Her bir tüpe 1'er mL kan eklenir, 16-24 saat inkübasyon sonrası plazma ayrılır. Plazmadaki IFN- $\gamma$  konsantrasyonu ELİSA yöntemi ile ölçülür. Yanıt antijen olan plazmadaki ve antijen olmayan plazmadaki IFN- $\gamma$  konsantrasyonları arasındaki fark ile belirlenir. Bu üç tüpteki sonuçlar bir arada değerlendirilerek son karar, pozitif, negatif ya da belirsiz şeklinde verilir. Test sonuçları IU/ml olarak bildirilir ve  $\geq 0,35$  IU/ml değerler pozitif olarak kabul edilir. Test negatif iken pozitif kontrol hala zayıf bir yanıt veriyorsa ya da negatif kontrol değerleri yüksek ise, sonuçlar “*indeterminate*” (belirsiz) olarak bildirilir.

T-Spot için periferik kan mononükleer hücreleri, kontrol materyali ile ve ESAT-6, CFP-10 amino asit sekanslarını içeren peptitlerle inkübe edilir. Antijen ile uyarı sonrası IFN- $\gamma$  salgılayan hücre sayısı, her bir test kuyucuğundaki noktalar (*spots*) ile kendini gösterir. Son karar, pozitif, ara değer, negatif ve geçersiz şeklinde belirtilir. Sonuçlar IFN- $\gamma$  üreten T-hücre sayısı (noktalı hücreler) olarak bildirilir ve  $\geq 8$  noktalanma pozitif olarak kabul edilir. Testte 5, 6, ve 7 noktalanma sınırdaki sonuç olarak bildirilir. Test negatif iken pozitif kontrol hala zayıf yanıt veriyorsa ya da negatif kontrol değerleri yüksek ise, sonuçlar “*invalid*” (geçersiz) olarak bildirilir.

İGST birçok durumlar etkilenebilmektedir. Bunlar testin üretim sorunları, yetersiz kan miktarı, hücrelerin izolasyonunda ve inkübasyonunda gecikme, QFT GIT için tüplerin uygunsuz sallanması, yakın zamanda yapılan TDT'nin olası booster yanıtı olarak sıralanabilir.

Belirsiz/geçersiz sonuç oranları çocuklarda %0-36 arasında değişmekte ve özellikle 5 yaş altı çocuklarda daha sık görülmektedir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerin T lenfositlerinin pozitif kontrole karşı yeterli yanıt oluşturamadığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca helmint enfeksiyonu, malarya, hepatit ve kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında da belirsiz/geçersiz sonuçlar bildirilmiştir.

### **Tüberkülin Cilt Testi ve İnterferon-Gama Salınım Testlerinin Karşılaştırması**

Erişkinler ve çocuklar arasında, LTBE ve tüberküloz hastalığı tanısında farklılıklar bulunması nedeniyle, bu testlerinin kullanımı ve hangi testin seçileceğine erişkin yaklaşımlarından farklı olarak karar verilmektedir. İGST'nin en önemli üstünlüklerinden biri İGST'de bulunan antijenlerin BCG suşlarında ve tüberküloz dışı mikobakterilerin büyük bir kısmında bulunmamasıdır (ESAT-6 ve CFP-10 *M. kansasii*, *M. szulgai* ve *M. marinum*'da, ayrıca ESAT-6 *M. africanum*'da da ekprese olmaktadır). TDT ve İGST'nin özellikleri **Tablo II**'de özetlenmiştir.

Yayınlarda en sık kabul gören bulgu LTBE için İGST'nin özellikle düşük TB yükü ve BCG aşılması olan çocuklarda daha yüksek özgüllüğü olduğu şeklindedir. Bu alanda çocuklarda yapılmış çalışma çok az olup Sun ve ark. BCG aşılama oranının %0-100 olduğu meta-analizlerinde toplam özgüllük ELISPOT, ELISA ve TDT'de sırasıyla %90, %100 ve %56 olarak belirtilmiştir. Bu oran BCG aşısı olan ve olmayan çocuklar ayrı olarak değerlendirildiğinde BCG aşılı çocuklarda ELISPOT ve ELISA testlerinde benzer bulunmuş ancak TDT'de belirgin olarak azalmıştır. Aynı çalışmada tüberküloz hastalığı olan çocuklarda bu testlerin duyarlılığı da değerlendirilmiş olup ELISA ve ELISPOT için sırasıyla %70 (%57-96) ve %62 (%43-100) olarak belirtilmiştir. Bu oran TDT'de benzer olarak %71 (%43-100) saptanmıştır. Literatürde İGST'nin TDT'den daha duyarlı olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

**Tablo II.** Tübekülün deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testi (İGST) özellikleri\*

| Karakteristik                                                               | TDT                    | İGST                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Kullanılan antijen                                                          | Birçok, PPD            | 3 (QFN-GIT), 2 (T-SPOT)          |
| Uygulama şekli                                                              | İntradermal enjeksiyon | Kan alınması                     |
| Hastane başvuru sayısı                                                      | 2                      | 1                                |
| LTBE ve TB hastalığı ayrımı                                                 | Hayır                  | Hayır                            |
| BCG ile çapraz reaksiyon                                                    | Evet                   | Hayır                            |
| NTM ile çapraz reaksiyon                                                    | Evet                   | Sadece nadir türler <sup>1</sup> |
| Riske göre pozitif değerde değişiklik                                       | Evet (5-10-15mm)       | Hayır                            |
| Booster etki                                                                | Evet                   | Hayır                            |
| Önceki TDT ile booster etki                                                 | Evet                   | Olası                            |
| Kalıcılık (tedavi edilip edilmediğine bakılmaksızın testin pozitif kalması) | Evet                   | Bilinmiyor                       |
| Testin tekrarlanabilirliği                                                  | Evet                   | Evet                             |
| Maliyeti                                                                    | Daha düşük             | Daha yüksek                      |
| Eğitimli personelinin olması gereken yer                                    | Hasta başı             | Laboratuvar                      |
| BCG aşılması olmayan çocuklarda tahmini özgüllüğü                           | %95-100                | %90-95                           |
| BCG aşıllı çocuklarda tahmini özgüllüğü                                     | %49-65                 | %89-100                          |
| TB hastalığı kanıtlanmış hastada tahmini duyarlılığı                        | %75-85                 | %80-85                           |
| Klinik TB hastalığı olan hastada tahmini duyarlılığı                        | %50-70                 | %60-80                           |

\*Bu tablo 18 numaralı kaynaktan alınmıştır.

<sup>1</sup>M. marinum, M.szulgai, M. africanum ve M. kansasii

Çok küçük çocuklar *M.tuberculosis* ile karşılaştığında T helper 2 yanıtı ortaya çıkabilmekte bu da sadece IFN üretimi ve T helper 1 yanıtının değerlendirildiği İGST’de yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Özellikle İGST’nin 5 yaş altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu yüzden çok küçük çocuklarda TDT pozitif/ İGST negatif olduğu durumlarda *M. tuberculosis* enfeksiyonu olabileceği akılda tutulmalı, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda İGST tercih edilmemelidir.

Mevcut bilgiler ışığında sadece LTBE için risk faktörü olan, tüberküloz hastalığında şüphelenilen ya da risk faktörü veya tüberküloz hastalığı şüphesi olmasa bile yakın zamanda belirgin immünsupresyon ihtiyacı ya da immünsüpresif durumu olacak çocuklarda TDT veya İGST uygulanması önerilmektedir. LTBE ya da tüberküloz hastalığında hangi testin kullanılacağına duyarlılık ve özgüllükten hangisine ön planda ihtiyaç duyulduğuna göre karar verilmelidir. Düşük riskli, BCG aşıları çocuklar gibi özgüllüğün ön planda olduğu durumlarda İGST, TDT'ye göre 5 yaş üstü çocuklarda üstünlük sağlamaktadır. Duyarlılık açısından iki testin birbirine üstünlüğü olmadığı için duyarlılığın ön planda olduğu tüberküloz hastalığı için yüksek şüphe ya da tüberküloz için risk faktörü olan ve yakın zamanda biyolojik ajan alacak çocuklarda hem TDT hem İGST uygulanmalıdır. İki testin bir arada kullanılması özgüllüğü azaltarak, yanlış pozitif sonuçlara neden olsa da tüberküloz enfeksiyonu gelişmesi için yüksek riskli bu grupta kabul edilebilir bir durumdur. Günümüzde çocuklarda önerilen TDT ve İGST kullanımı ve akış şeması **Tablo III'te** gösterilmektedir.

**Tablo III.** Çocuklarda önerilen Tüberkülin deri testi (TDT) ve İnterferon gama salınım testi (İGST) kullanımı\*

|                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TDT tercih edilir                                                                                                                                                                                |
| • 5 yaş altı çocuklar <sup>1</sup>                                                                                                                                                               |
| İGST tercih edilir, TDT uygulanabilir                                                                                                                                                            |
| • 5 yaş ve üstü BCG aşıları çocuklar                                                                                                                                                             |
| • 5 yaş ve üstü TDT okumasına gelme olasılığı düşük çocuklar                                                                                                                                     |
| Hem TDT hem İGST uygulanan durumlar                                                                                                                                                              |
| • İlk ve tekrarlayan İGST sonuçları geçersiz olanlar                                                                                                                                             |
| • İlk uygulanan test (TDT ya da İGST) negatif ve                                                                                                                                                 |
| - Tüberküloz hastalığı klinik şüphesi olanlar <sup>2</sup>                                                                                                                                       |
| - Tüberküloz hastalığı için risk faktörü var ve hastalığa ilerleme ve kötü seyir için yüksek riske sahipse (özellikle TNF-alfa antagonisti gibi immünmodülatör biyolojik ajan tedavisi alıyorsa) |
| • İlk TDT pozitif ve:                                                                                                                                                                            |
| - 5 yaş ve üstü BCG aşılama öyküsü olan hasta                                                                                                                                                    |
| - Tedaviye uyumu arttırmak için ek kanıt gereken durumlarda                                                                                                                                      |

\*Bu tablo 18 numaralı kaynaktan alınmıştır.

<sup>1</sup> Bazı yazarlar özellikle BCG aşısı olan, ancak başka bir risk faktörü olmayan 2-4 yaş arası çocuklarda İGST kullanmayı tercih etmektedir. Çoğu uzman 2 yaş altında bu yaş grubunda kullanımıyla ilgili yeterli veri olmadığı için önermemektedir.

<sup>2</sup> İki testten herhangi birinin pozitif olması bu grup için anlamlı kabul edilmektedir.

Sonuç olarak, TDT ve İGST tüberküloz enfeksiyonu ya da hastalığın saptanmasında ancak yardımcı testler olarak kullanılabilir. Herhangi bir testin negatif olması LTBE ve tüberküloz hastalığını dışlamamaktadır. Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda testlerin güvenilirliği azalmaktadır. Her iki testin farklı avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte 5 yaş altı çocuklarda ön planda tercih edilmesi gereken test TDT'dir. 5 yaş üstü grupta BCG aşılama durumu, hastanın immün süpresif durumu ve kullanılması planlanan bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar (özellikle TNF alfa antagonistleri) göz önüne alınarak TDT ve/veya İGST'nin kullanılması planlanmalıdır. Sonuçlar hastanın klinik, radyolojik, mikrobiyolojik sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Akdağ R (editör). T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. Ankara:2011.
2. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. (31th ed) American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL; 2018: 829-853.
3. Cauthen GM, Snider Jr DE, Onorato IM. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1597-1600.
4. Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25(3): 557-564.
5. Chu CQ, Field M, Andrew E, et al. Detection of cytokines at the site of tuberculin induced delayed-type hypersensitivity in man. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 522-29.
6. Food and Drug Administration. QuantiFERONTB Gold In-Tube - P010033/S011. Accessed June 16, 2010. Available:http:// [www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)
7. Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(5): 658-674.
8. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, et al. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. *Pediatrics* 2009; 123(1): 30-37.
9. Machingaidze S, Wiysonge CS, GonzalesAngula Y, et al. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculous infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 694-700.

10. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, et al. TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M.tuberculosis*? A TBNET concensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33: 956-73.
11. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1018-32.
12. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15-21.
13. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al. The immune response in tuberculosis. *Ann Rev Immunol* 2013; 31: 475-527.
14. Oxford Immunotec Limited. TSPOT. TB [U.S. package insert]. Accessed June 16, 2010. Available at <http://www.oxfordimmunotec.com/USpageInsert>.
15. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 3-20.
16. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
17. Starke JR. The tuberculin skin test. *Pediatr Annals* 1993; 22: 614-20.
18. Starke JR. Interferon-gamma release assay for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014;134:1763-7.
19. Sun L, Xiao J, Miao Q, et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 63: 165-173.
20. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, et al. Diagnostic tests for childhood tuberculosis: past imperfect, present tense and future perfect? *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(9):1014-1019.
21. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr, et al. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 587-597.
22. Wang L, Turner M, Elwood K, et al. A meta-analysis of the effect of BCG vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002; 57: 804-849.



# AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNDA RADYOLOJİK BULGULAR

---

**Dr. Özlem ÖZKALE YAVUZ\*, Dr. H. Nursun ÖZCAN\*\***

---

Dünya genelinde gerek aşı programları gerekse etkin tedavi yöntemlerine rağmen tüberküloz, gelişmekte olan ülkelerde görülen önemli bir enfeksiyöz hastalıktır. Hafif şiddette bir enfeksiyondan, mortal seyredebilecek ağır bir klinik tabloya kadar geniş bir hastalık spektrumu gösterebilir. *Mycobacterium tuberculosis kompleksindeki* mikobakteriyel türler hastalık etkeni olarak gösterilmiştir. Hastalıktan büyük oranda sorumlu tutulan *M. tuberculosis* basili kişiden kişiye genelde solunum sistemi ile damlacık enfeksiyonu şeklinde bulaşır. Tüberküloz, vücutta pek çok farklı sistemi etkileyebileceği gibi en sık tutulan bölge akciğerlerdir. Enfeksiyonun başlangıç, klinik seyir ve radyolojik özelliklerine göre primer ve sekonder (post-primer, reenfeksiyon) tüberkülozu olarak ikiye ayrılır.

Çocuklarda tüberküloz sıklığı tüm vakaların %6'sını oluşturmaktadır. Hastalık her yıl 64.000 çocukta mortal seyirli olup çocukluk çağındaki ölümlerin en büyük on nedeninden biri haline gelmiştir. Vakaların büyük kısmını 5 yaşından küçük çocuklar ve 10 yaşından büyük adölesanlar oluşturmaktadır. Çocuklarda primer tüberküloz daha sık görülmektedir. Özellikle bebekler ve küçük çocuklar,immün sistemlerinin yeterince gelişmemiş olması nedeniyle erişkin ve büyük çocuklara oranla daha fazla risk altındadır. Çocuklarda tüberküloz teşhisi, spesifik olmayan ve değişken klinik ve radyolojik bulgular nedeniyle, özellikle 4 yaşından küçük hastalarda zordur. Tüberküloz tanısında klinik ve laboratuvar bulgularının görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi önemlidir. Tanıda öncelikli görüntüleme yöntemi akciğer röntgenogramıdır. Akciğer grafisi ulaşımı kolay, radyasyon düzeyi düşük bir görüntüleme

---

\* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı

\*\* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı

yöntemi olması nedeni ile ilk tercih sebebidir. Retrokardiyak patoloji, plevral efüzyon veya apikal lezyonlarda lateral grafi, lateral dekubit grafisi veya apikolordotik grafi tanıya yardımcı olabilir. Tüberküloz tanısında akciğer grafisinin sensitivitesi %38, spesifitesi % 74'tür. Akciğer grafisinin normal olması, tüberküloz tanısını dışlamaz. Akciğer grafisinin normal olduğu, klinik olarak hastalıktan şüphelenilen durumlarda bir sonraki görüntüleme yöntemi olarak kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki tercih edilir. Toraks BT tetkiki ile parankim ve mediasten ayrıntılı şekilde değerlendirilebilir. Ayrıca akciğer grafisinde saptanamayan plevral hastalığı, loküle plevral sıvıyı veya bronkoplevral fistülü göstermede de değerlidir. Bununla birlikte BT'de radyasyon düzeyi, tetkiki kısıtlayıcı önemli faktörlerdir. Parankimi ve mediasteni değerlendirebilecek radyasyon içermeyen bir diğer yöntem akciğer MRG'dir. MRG'nin dezavantajları beş yaş altı çocuklarda sedasyon-anestezi gerekliliği ve solunum artefaktlarıdır. Periferik yerleşimli parankimal konsolidasyon ve/veya plevral efüzyon varlığında toraks US tetkiki kısmen tanıya yardımcıdır.

Tüberkülozun akciğer görüntüleme bulgularının bilinmesi hastalığın tanı ve takibinde önemlidir. Primer tüberkülozun sık görülen radyolojik bulguları; lenfadenopati, konsolidasyon, plevral effüzyon ve miliyer nodüllerdir. Post-primer tüberkülozun radyolojik bulguları ise sentrilobüler nodüler opasiteler, dallanan lineer ve nodüler dansiteler (tomurcuklanmış ağaç görünümü), yamalı veya lobüler konsolidasyon alanları ve kavitasyonlardır.

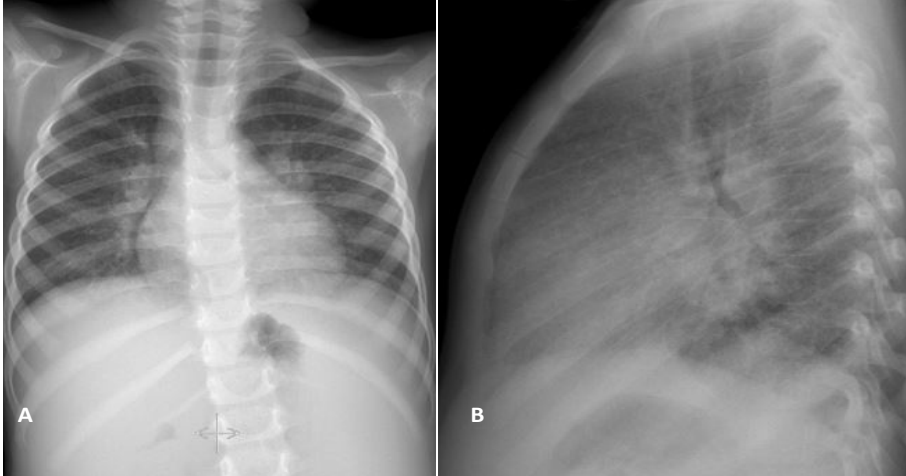
### **Primer Tüberküloz**

Tüberküloz basili ile ilk karşılaşmada, enfekte bireylerin yaklaşık %5'inde, immün sistem enfeksiyonu kontrol altına almada yetersiz kalır ve bu bireylerde ilk 1-2 yıl içerisinde aktif tüberküloz da denilen primer tüberküloz gelişir. Çocukluk çağında ve genç yetişkinlerde görülür. Solunum yoluyla terminal alveollere ulaşan tüberküloz basili alveolar makrofajları enfekte eder. Lenfosit ve epitelioid histiyositlerin granümatöz reaksiyonu başlatarak oluşturdukları primer inflamatuvar yanıt sonucunda, akciğerde gelişen konsolidasyon alanı şeklindeki enfeksiyöz kompleks Ghon odağı olarak adlandırılır. Vakaların % 90-95'inde eşlik eden önemli bir bulgu, tüberküloz basilinin genellikle lenfatik yol ile bölgesel hiler ve mediastinal lenf nodlarına yayılmasıyla gelişen hiler veya paratrakeal

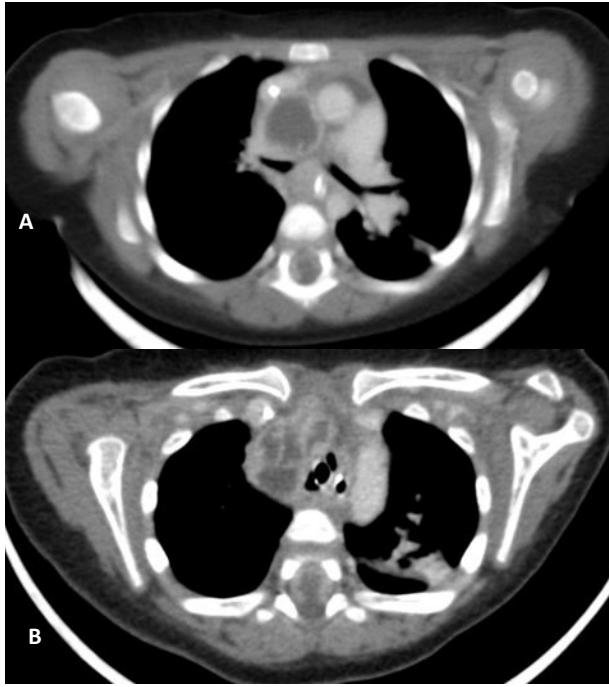
lenfadenopatidir. Akciğer infiltrasyonu ile genellikle aynı tarafta izlenen lenfadenopati birlikteliği “Ghon kompleksi”ni veya “primer kompleks” i oluşturur.

### ***Lenfadenopati***

Primer tüberküloz’daki en karakteristik radyolojik özellik, hemen hemen tüm hastalarda görülen lenfadenopatidir. Lenf nodu tutulumu genellikle sağda olmak üzere tek taraflıdır, ancak bilateral de olabilir. Hiler ve paratrakeal bölgeler sık etkilenir. Konsolidasyonun görülmediği vakalarda lenfadenopati tüberkülozun tek radyolojik bulgusu olabilir. Lenf nodlarının değerlendirilmesine ilk olarak ön-arka ve lateral projeksiyonlarda elde edilen akciğer grafileri ile başlanır. Lenfadenopati, ön-arka grafide mediastinal ve hiler konveksiteye neden olan, lateral grafide ise *bronkus intermedius* arkasında kalan lobule konturlu opasiteler şeklinde görülür (**Resim 1**). BT incelemede ise kısa çapı 1 cm’den büyük, granümatöz reaksiyona bağlı halkasal kontrastlanma gösteren, santralinde kazeifikasyon nekrozunu düşündüren düşük dansiteli yapı bulunan yumuşak doku lezyonu olarak izlenir (**Resim 2**). Lenfadenopatili olguların üçte birinde sekel olarak lenf nodu kalsifikasyonu gelişir.



**Resim 1 A-B.** 3 yaşında primer tüberküloz ile takip edilen kız hasta. (A) Anterior-Posterior ve (B) Lateral projeksiyonda elde olunmuş iki yönlü akciğer grafisinde her iki hiler bölgede konveksiteye neden olan, büyümüş lenf nodlarına ait olabilecek opasiteler izleniyor.

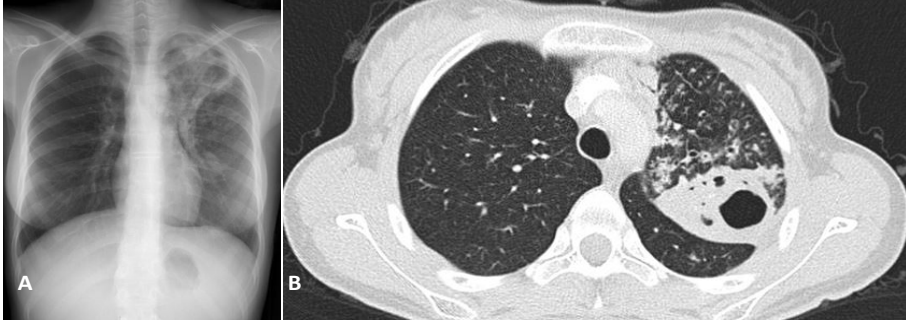


**Resim 2 A-B.** 1 yaşında primer tüberküloz ile takip edilen erkek hasta. (A-B) Kontrastlı toraks BT tetkikinde, mediasten penceresinde sağ paratrakeal alanda, santrali düşük dansitede, kistik-nekrotik özellikte lenfadenopatiler izlenmektedir.

### **Parankimal Hastalık**

Genellikle tek taraflı olan ve granülomatöz enfeksiyonun göstergesi kabul edilen parankimal konsolidasyon alanı, primer tüberküloz ile takip edilen vakaların ancak %70'inde akciğer grafisi ile saptanabilir. Konsolidasyon alanı akciğerin her bölgesini eşit derecede tutabilir ancak üst loblarda ve subplevral kesimlerde daha çok görülür. Akciğer grafisinde ve BT'de, primer tüberkülozdaki konsolidasyon alanı homojen, belirsiz sınırlı, yoğunluk artışı şeklinde görülebileceği gibi lineer, nodüler veya kitle benzeri bir görünüm de oluşturabilir. Konsolidasyon alanı içerisinde, peribronşiyal havanın yerini alan sıvı ve/veya pürülan materyal nedeniyle oluşan hava bronkogramı bulgusu görülebilir. Bazı primer tüberküloz vakalarında, özellikle bebeklerde ve immün sistemin baskılandığı durumlarda, enfeksiyon kontrol edilemez ve multi-lobar tutulumun ve kaviteasyonun görüldüğü progresif hastalık gelişebilir. Tüberküloza ikincil gelişen

kavite kavern olarak adlandırılır. Kavitasyonlar, kalın duvarlı, düzensiz şekilli, parankimal hasar sonucu oluşan ve genellikle sıvı içermeyen hava ile dolu boşluklardır, skar dokusu bırakarak iyileşirler (**Resim 3**).

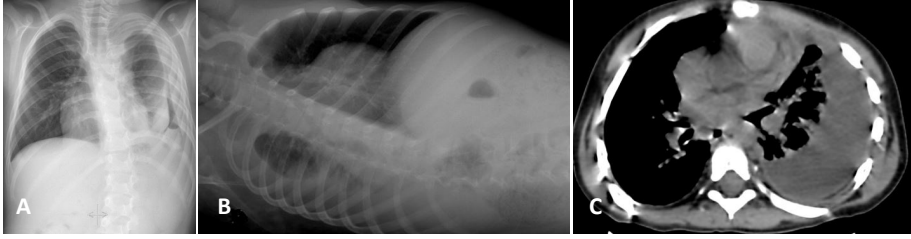


**Resim 3 A-B.** 13 yaşında primer progresif tüberküloz ile takip edilen kız hasta. (A) Posterior-Anterior projeksiyonda elde olunmuş akciğer grafisinde sol akciğer üst lob apikalde içerisinde kavitasyon alanının izlendiği konsolidasyon ile uyumlu opasite artışı görülmektedir. (B) Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi tetkikinde, parankim penceresinde sol akciğer üst lobda içerisinde kavitasyonun izlendiği konsolidasyon alanı ve eşlik eden peribronşiyal kalınlaşmalar izlenmektedir.

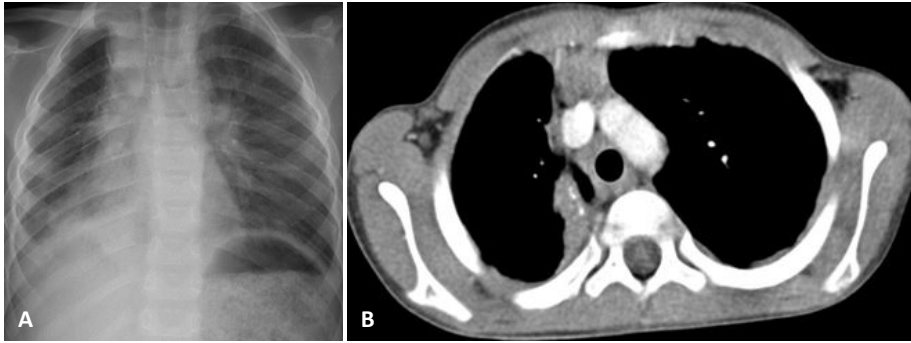
Primer tüberküloz, olguların üçte birinde, özellikle apikal yerleşimli parankimal skar-fibrozis alanları ve tüberkülom da denilen primer odağın kalsifikasyonu ile iyileşir. Primer odağın kalsifikasyonu ve kalsifiye lenf nodları varlığı “Rathke kompleksi” olarak adlandırılır. Bu kompleks geçirilmiş primer tüberküloz açısından güçlü bir göstergedir.

### **Plevral Hastalık**

Çocuklarda görülen primer tüberkülozda plevral efüzyon oldukça nadir görülür. Adölesan yaş grubunda tüberküloz, akciğer röntgenogramlarında parankim bulgusu olmadan, sadece plevral efüzyon şeklinde ortaya çıkabilir (**Resim 4**). Plevral sıvı genellikle tek taraflı ve primer odağın bulunduğu taraftadır. Ampiyem, plevra yaprakları arasında enfekte sıvı birikimi olup plevral kalınlaşma ve kontrastlanma ile karakterizedir. Tedavi edilmemiş ampiyem içerisinde yeni gelişen hava-sıvı seviyeleri bronkoplevral fistül geliştiğinin göstergesi olabilir. Kronik dönemde kalsifiye rezidüel plevral kalınlaşma-fibrozis gelişimi görülebilir (**Resim 5**).



**Resim 4 A-C.** 6 yaşında primer tüberküloz ile takip edilen erkek hasta. (A) Anterior-Posterior ve (B) Lateral dekübit projeksiyonda elde olunmuş akciğer grafilerinde sol hemitoraksta plevra yaprakları arasında efüzyon izleniyor. (C) Kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi tetkikinde, sol hemitoraksta plevra yaprakları arasında efüzyon ile uyumlu sıvı dansitesi dikkati çekmektedir.



**Resim 5 A-B.** 5 yaşında tüberküloz ile takip edilen erkek hasta. (A) Posterior-Anterior projeksiyonda elde olunmuş akciğer grafisinde sağ hemitoraksta lateralde apekten bazale kadar uzanım gösteren ve medialde paratrakeal alandan parakardiyak alan boyunca uzanan plevral kalınlaşmaya ait yumuşak doku tarzında opasite artışları görülüyor. (B) Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi tetkikinde, mediasten penceresinde sağ hemitoraksta üst lob medialde kalsifik, düzensiz; sınırlı yumuşak doku tarzında dansite artışları sekel, kalsifiye, plevral kalınlaşma ile uyumludur.

### Trakeobronşiyal Hastalık

Bronşlarda striktüre yol açabilecek, en sık enfeksiyöz etken tüberkülozudur. Trakeobronşiyal hastalık, bronşlarda çevresel duvar kalınlaşması ve lümende daralma ile karakterize uzun segment tutulumunu ifade eder. Olguların yaklaşık %20'sinde izlenir. Hem primer hem de post-primer tüberkülozda görülebilir. Aktif hastalıkta enfeksiyöz etkenin hava yollarına direkt etkisi, bronşiyal duvar kalınlaşması ile karakterize düzensiz lüminal daralmalar şeklinde görülebilir.

Kronik süreçte tutulan kesimde bronşektazi gelişimi izlenebilir. Aktif hastalıkta her iki ana bronş eşit derecede tutulurken, fibrotik süreçte en sık sol ana bronş tutulmaktadır. Lenf nodlarının basısına veya endobronşiyal tüberkülozun bronş içerisinde büyüyen granülasyon dokusuna bağlı olarak genellikle orta lob ve üst lob anterior segmenti tutan segmenter veya subsegmenter obstrüktif atelektaziler görülebilir. Endobronşiyal tüberkülozun granülasyon dokusuna ikincil gelişen ve daha az sıklıkla görülen çek-valv tipi kısmi bronşiyal obstrüksiyon durumunda ise parankimal havalanma fazlalığı gösteren alanlar izlenir.

### **Post-primer Tüberküloz (Reaktivasyon Tüberkülozu)**

Enfeksiyöz etken ile karşılaşmış çoğu kişide tüberküloz basili klinik ve mikrobiyolojik olarak uzun yıllar latent kalmaktadır. Enfekte olmuş bireylerin yaklaşık % 5'inde, ilk enfeksiyondan sonra gelişen latent enfeksiyonun reaktivasyonu post-primer tüberküloz veya reaktivasyon tüberkülozu olarak adlandırılır. Sıklıkla büyük çocuklarda ve yetişkinlerde görülür.

### ***Parankimal Hastalık***

#### ***Konsolidasyon-Kavitasyon-Nodüleropasiteler***

Post-primer tüberkülozda en sık görülen radyolojik bulgu, özellikle üst lobların apikal ve posterior, alt lobların süperior segmentlerini tutan fokal, yamalı, heterojen infiltratif lezyonların oluşturduğu konsolidasyondur. Konsolidasyon daha çok posterior parankim alanlarında izlenir ve genellikle bilateralidir. Kazeifikasyon nekrozunun bronşa açılması ile kavitasyon oluşumu sık görülür. Hava-sıvı seviyesinin nadir olarak izlendiği kavitasyon görünümü post-primer tüberküloz için belirleyici bir özelliktir. Kavitasyonlar kalın duvarlı ve düzensiz sınırlıdır. Bir veya birden çok sayıda görülebilir. Kavern adı verilen kaviter lezyonlar, enfeksiyonun yüksek bulaştırıcılığı konusunda uyarıcıdır. Kazeifiye materyalin bronşa açılımı, lobar pnömoni veya multifokal peribronşiyal infiltrasyon ve bronkopnömoni şeklinde ortaya çıkabilir.

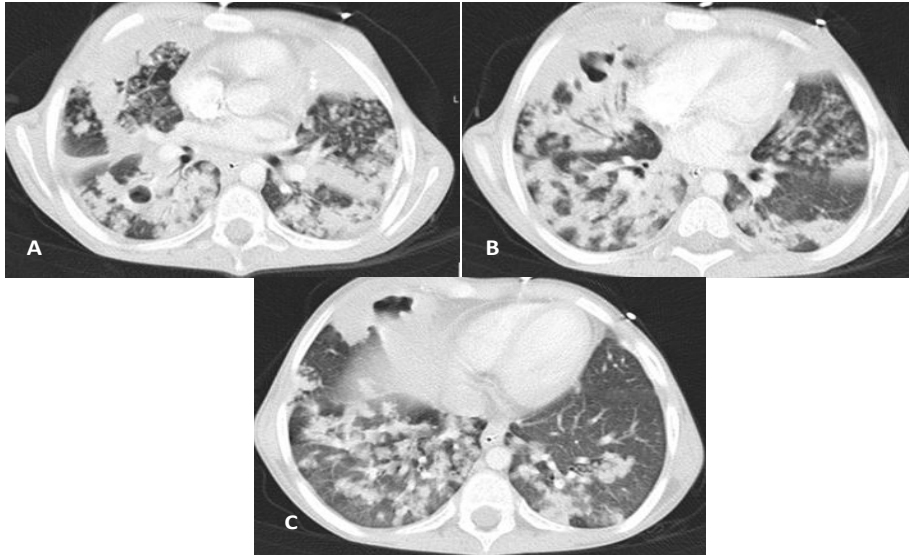
Akciğer parankimindeki eksudatif tipteki bu infiltratif lezyonlar uygun tedavi yapılmaz ise fibroproduktif karakter kazanırlar. Fibroproduktif tip infiltrasyonda, olguların yaklaşık dörtte birinde, kötü sınırlı nodüller ve interstisyel kalınlaşmalara bağlı lineer ve retiküler opasiteler görülür. Nodüler opasite-



ler, peribronkovasküler, subplevral ve sentrilobuler alanlarda, keskin kenarlı, milimetrik boyutlu yoğunluk artışı şeklindedir. Kaviter lezyon içerisindeki kazeöz materyalin bronşiyal yayılımı sonucunda endobronşiyal yayılım gelişebilir. Sentrilobular küçük nodüller ve tomurcuklanmış ağaç görünümü kazeifikasyon nekrozunun endobronşiyal yayılımı temsil eder (**Resim 6**). Hem primer hem post-primer tüberkülozda görülebilir. Bu patern, enfeksiyonun aktivitesini gösteren güvenilir bir işarettir. Ancak tomurcuklanmış ağaç paterni sadece tüberküloza özgü değildir, diğer çeşitli enfeksiyonlarda da görülebilir.

Tüberkülomlar ise yaklaşık 0.5-4 cm veya daha büyük boyutlarda, iyi sınırlı, tek veya birkaç adet görülebilen solid lezyonlardır. Santrali basil içeren kazeöz materyalin inflamatuvar granülasyon dokusu ile çevrilmesiyle oluşur. Üst loblarda ve subplevral alanlarda yerleşme eğilimindedir. Tüberkülom çevresinde daha küçük boyutlarda benzer yapıda satellit nodüller görülebilir. Genelde uzun yıllar stabil kalırlar. Lezyon içerisinde zamanla kalsifikasyon gelişebilir.

Plevral efüzyon, lenfadenopati ve trakeobronşiyal tutulum post-primer tüberkülozda primer tüberküloza oranla daha az sıklıkla görülür.

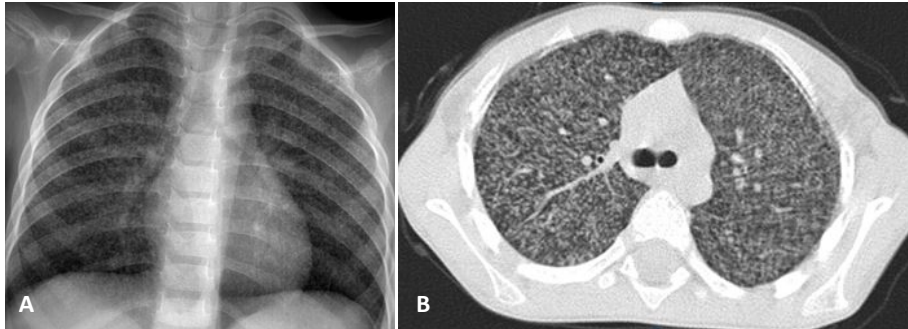


**Resim 6 A-C.** 14 yaşında post-primer tüberküloz ile takip edilen erkek hasta. (A-C) Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi tetkikinde, parankim penceresinde, kaviter lezyonun içerisindeki kazeöz materyalin bronşiyal yayılımı sonucunda gelişen endobronşiyal yayılımı temsil eden sentrilobular küçük nodüller ve tomurcuklanmış ağaç görünümü izleniyor.



## Miliyer Tüberküloz

Miliyer tüberküloz, tüberküloz basilinin primer enfeksiyon odağından, diğer parankim alanlarına hematogen yayılımı sonucu ortaya çıkar. Genellikle çocuklarda ve immün yetmezlikli hastalarda görülür. Hem primer hem post-primer tüberkülozda izlenebilir. Karakteristik röntgenogram ve BT bulgusu, her iki akciğerde dağınık yerleşimli, 1-3 mm çaplı, tüm akciğere simetrik olarak yayılmış nodüllerdir (**Resim 7**). Tanıda toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) tetkiki önemlidir. Kan akımının fazla olduğu alt loblarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Akciğer grafisi çoğu olguda tanı koydurucudur ancak tipik radyolojik görünüm enfeksiyöz sürecin geç dönemlerinde görülür. BT rastgele dağılmış, homojen, simetrik mikronodüler paterni göstererek erken tanı imkanı sağlar. Akciğerdeki miliyer patern, vücuttaki diğer sistemlerin de, hematogen yolla yayılan basilden etkilenmiş olabileceğini düşündürmelidir.



**Resim 7 A-B.** 2 yaşında miliyer tüberküloz ile takip edilen kız hasta. (A) Anterior-Posterior projeksiyonda elde olunmuş akciğer grafisinde tüm akciğere simetrik olarak yayılmış, diffüz, homojen, noktasal, milimetrik nodüler opasite artışları izleniyor. (B) Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi tetkikinde, parankim penceresinde her iki akciğerde diffüz, 3 mm'den küçük, nodüler lezyonlar miliyer tüberküloz için uyumlu olarak değerlendirildi.

Akciğer tüberkülozu özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık görülen, önemli bir enfeksiyöz hastalıktır. Hastanın kliniği, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının yanı sıra görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcıdır. Özellikle akciğer radyografisi ve toraks BT tüberküloz tanısında önemli rol oynar.

## KAYNAKLAR

1. Agrons GA, Markowitz RI, Kramer SS. Pulmonary tuberculosis in children. *Semin Roentgenol* 1993;28: 158-72.
2. Bass Jr JB, Farer LS, Hopewell PC, Jacobs RF, Snider Jr DE. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1990; 142: 725-735.
3. Bjune G, Cotton M, El Sony A, Gie R, Graham S. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1091-1097.
4. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *RadioGraphics* 2007; 27: 1255-1273.
5. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010 Jun 25;59(RR-5):1-25.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Self-study modules on tuberculosis. <http://www.cdc.gov/tb/education/ssmodules/>. Updated May 11, 2016. Accessed June 14, 2016.
7. Cremin BJ, Jamieson DH. Childhood tuberculosis: modern imaging and clinical concepts. *Springer Science and Business Media* 2012: 19-50.
8. Effmann EL. Pulmonary infection. In: Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO, eds. *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, 10th ed. Philadelphia, PA: Mosby, 2004: 982-1039.
9. Griffith-Richards SB, Goussard P, Andronikou S, et al. Cavitating pulmonary tuberculosis in children: correlating radiology with pathogenesis. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 798-804.
10. Hong SH, Im JG, Lee JS, Song JW, Lee HJ, Yeon KM. High-resolution CT findings of miliary tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 220-224.
11. Houben EN, Nguyen L, Pieters J. Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9: 76-85.
12. Hulnick DH, Naidich DP, McCauley DI. Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography. *Radiology* 1983; 149: 759-765.
13. Im JG, Itoh H, Shim YS, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings-early active disease and sequential changes with anti-tuberculous therapy. *Radiology* 1993; 186: 653-660.
14. Joshua B, Christopher J.W, Gillian B, et al. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics* 2007; 27: 1255-1273.
15. Kim Y, Lee KS, Yoon JH, et al. Tuberculosis of the trachea and main bronchi: CT findings in 17 patients. *AJR* 1997; 168: 1051-1056.
16. Krysl J, Korzeniewska-Kosela M, Muller NL, FitzGerald JM. Radiologic features of pulmonary tuberculosis: an assessment of 188 cases. *Can Assoc Radiol J* 1994;45: 101-107.

17. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Muller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis: diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest* 1996; 110: 339–342.
18. Lee KS, Im JG. CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management. *AJR* 1995; 164: 1361–1367.
19. Lee KS, Song KS, Lim TH, Kim PN, Kim IY, Lee BH. Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR* 1993; 160: 753–758.
20. Leung AN, Muller NL, Pineda PR, FitzGerald JM. Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations. *Radiology* 1992; 182: 87–91.
21. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology* 1999; 210: 307–322.
22. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 886–94.
23. McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 655–678.
24. Moon WK, Im JG, Yeon KM, Han MC. Tuberculosis of the central airways: CT findings of active and fibrotic disease. *AJR* 1997; 169: 649–653.
25. Ober WB. Ghon but not forgotten: Anton Ghon and his complex. *Pathol Annu* 1983; 18: 79–85.
26. Oh YW, Kim YH, Lee NJ, et al. High-resolution CT appearance of miliary tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 862–866.
27. Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, et al. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1053–1061.
28. Pombo F, Rodriguez E, Mato J, Perez-Fontan J, Rivera E, Valvuela L. Patterns of contrast enhancement of tuberculous lymph nodes demonstrated by computed tomography. *Clin Radiol* 1992; 46: 13–17.
29. Shewchuk JR, Reed MH. Pediatric postprimary pulmonary tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 648–651.
30. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 624–632.
31. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR* 1986; 146: 497–506.



# TÜBERKÜLOZUN MİKROBİYOLOJİK TANISI

---

**Dr. Zeynep SARIBAŞ\***

---

Tüberküloz halen günümüzde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Doğru ve kısa sürede tanı konulması, hastaya uygun tedavinin başlanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, bakteriyolojik olarak doğrulanmış olgu oranını %56 olarak raporlamaktadır. Kalan olgular klinik, radyolojik bulgulara dayalı olarak konulmakta veya patolojik incelemeye göre tüberküloz tanısı düşünülmektedir. Tüberküloz tanısı koymaya yardımcı yeni yöntemlerin geliştirilmesi ve tüberküloz olgularının saptanması, hastalığın bulaşının engellenmesi açısından da önemlidir.

Aktif tüberküloz tanısında, mikrobiyoloji laboratuvarında, günümüzde yaygın olarak kullanılan yöntemler, mikroskopik inceleme, kültür ve moleküler temelli yöntemlerdir. Laboratuvar tanının doğru olarak konulabilmesi için ilk aşama, doğru örneğin, en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmasıdır. Tüberküloz tanısı için en sık mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örnek balgamdır. Bununla birlikte, bronşiyal aspirat, bronkoalveolar lavaj, açlık mide sıvısı, peritoneal, plevral, perikardiyal sıvılar, doku biyopsileri, idrar gibi örnekler de sıklıkla tanı amacıyla kullanılan örneklerdir. Balgam örneği için önerilen, üç ardışık sabah balgam örneğinin laboratuvara gönderilmesidir. Balgam çıkaramayan çocuk hastalarda açlık mide sıvısı kullanılır. İndükte balgam da balgam çıkaramayan hastalarda kullanılan bir örnektir. Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıkları Derneği (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; IUATLD*) ve çalışma grupları raporlarında, biri sabah balgamı olmak üzere, iki balgam örneğinin de, belirli koşullarda, yeterli olabileceğini belirtmiştir.

Mikroskopik inceleme, tanı laboratuvarlarında kolaylıkla uygulanabilen, ucuz, çabuk sonuç alınabilen bir yöntemdir. Ziehl-Neelsen aside dirençli bo-

---

\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

yama yönteminin, kültürle karşılaştırıldığında duyarlılığı %25-75 olarak rapor edilmiştir. Bu yöntemin duyarlılığı düşük olmasına rağmen, özgüllük ve pozitif prediktif değeri yüksektir. Balgam örneğinde yaymada basil görülebilmesi için 10.000 basil/ml bulunmalıdır. Aside-dirençli boyama yöntemi, bulaştırıcı hastaların saptayabilen, halen laboratuvarlarda ilk basamak tanı yöntemi olarak uygulanan ve vazgeçilemeyen bir yöntemdir. Mikobakteriler, Gram boyama ile iyi boyanmazlar. Hücre duvarındaki mikolik asitlerden dolayı anilin boyalara dirençlidirler. Mikobakterilerin mikroskopik incelemesinde Ziehl-Neelsen veya Kinyoun boyama yöntemleri sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Ziehl-Neelsen boyamada, karbol fuksin boyasının hücre duvarından içeri girebilmesi ısıya gereksinim vardır. Karbol fuksin boyası hücre içine girdikten sonra asit-alkolle dekolorizasyon yapılır. Diğer bakteriler asit-alkolle dekolorize olurken mikobakteriler bu dekolorizan çözeltiye dirençlidir, bundan dolayı aside dirençli basil olarak tanımlanırlar ve mikroskopide karbol fuksinin rengi olan kırmızı renkte görülürler. Kinyoun boyama, Ziehl-Neelsen boyama yöntemine göre on kat daha yoğun karbol fuksinin kullanıldığı ve ısıtmaya gerek kalmayan bir boyama yöntemidir. Kinyoun yöntemi, günümüzde, pek çok laboratuvar da rutin olarak uygulanmaktadır. Isıya gerek olmaması ve dolayısıyla laboratuvar kazalarının önüne geçilmesi yöntemin başlıca avantajlarından. Mikroskopik incelemede kullanılan diğer bir yöntem floresan boyamadır. Aside dirençli boyamaya göre daha duyarlıdır ve daha kısa sürede inceleme yapılabilmesine olanak sağlar.

Dünya Sağlık Örgütü son yıllarda LED (*Light Emitting Diode*) floresan mikroskobiyi önermektedir. Duyarlılığının yüksek olması, kısa sürede çok sayıda yaymanın mikroskopik olarak incelenebilmesi yöntemin avantajlarından. Ancak LED floresan mikroskobiyle doğru sonuç verilebilmesi için validasyon, eğitim, iç ve dış kalite kontrol uygulamalarının yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

*Mycobacterium tuberculosis* tanısında altın standart kültürdür. Gelen örnekler floraya ait bakterileri içeriyorsa dekontamine ve homojenize edilmelidir. Steril vücut sıvılarının dekontamine edilmesine gerek yoktur, gerekirse santrifüj edilir ve ekim yapılır. Steril olmayan örneklerin dekontaminasyon ve homojenizasyonu için önerilen yöntem NaOH-N-asetil-L-sistein (*N-acetyl-L-cysteine*; NALC) yöntemidir. Steril olmayan örneklerin büyük çoğunluğunu bal-

gam örnekleri oluşturmaktadır. Balgam örneği, NaOH'in %2'lik konsantrasyonu ile muamele edildiğinde kontaminant bakteriler ölür, alkaliye dirençli mikobakteri türleri ise canlı kalır. *M. tuberculosis*, kontaminant bakterilere göre çok yavaş ürer. Kontaminant bakteriler hızlı üreyerek *M. tuberculosis*'in üremesini engeller. Bundan dolayı *M. tuberculosis* üremesi için, balgam gibi steril olmayan örneklerin NaOH alkali solüsyonu ile dekontaminasyonu gereklidir. NALC mukolitik maddedir. Laboratuvara gelen balgam örneği sıvılaştırılmalı, homojen hale getirilmelidir. Aksi takdirde mukus, balgamdaki *M. tuberculosis* basilinin etrafını kaplayarak, besiyeri ile temasını ve dolayısıyla üremesini engelleyecektir. Tanı laboratuvarlarında kontaminasyon oranının %2-5 arasında olması önerilmektedir. Kontaminasyon oranının %2'den az olması çok kuvvetli dekontaminant kullanıldığını ve mikobakterilerin de kaybedilmiş olabileceğini düşündürür. Oksalik asit, sulfirik asit, klorheksidin gibi maddeler de dekontaminasyon için kullanılmaktadır.

Kültür, altın standart olmasının yanı sıra duyarlılık testlerine, ileri tanımlama testleri ve epidemiyolojik çalışmalara olanak sağlaması, bu yöntemleri kolaylaştırması açısından da önemlidir. Löwenstein-Jensen besiyeri, yumurta içeren, katı bir besiyeridir. *M. tuberculosis*'in ikiye bölünme süresi 12-24 saattir. Bundan dolayı da besiyerinde gözle görünür kolonilerin oluşması için ortalama üç hafta gibi bir süreye gereksinim vardır. Tüm kültürler 6-8 hafta inkube edilir. Bu süre sonunda negatif olarak değerlendirilir. Kültürde *M. tuberculosis*'in görünür koloniler oluşturmaları için balgamda 10-100 cfu/ml basil bulunması gerekir. Katı besiyerinde *M. tuberculosis* kolonileri kuru, pigmentsiz koloniler olarak görülürler. *Middlebrook* 7H10, 7H11 besiyerleri katı besiyerleri olup yaygın olarak kültür ve duyarlılık için kullanılmaktadırlar. *Middlebrook* 7H9 besiyeri, sıvı besiyeridir. Sıvı besiyerlerinde *M. tuberculosis* daha hızlı ürer. *Middlebrook* 7H9, 7H10 ve 7H11 besiyerlerine oleik asit, albümin, dekstroz, katalazdan oluşan katkı çözeltisi eklenir. Otomatize sistemlerde sıvı besiyerleri daha çok tercih edilegelmiştir. BACTEC MGIT 960 (*Becton Dickinson Microbiology Systems*) sık kullanılan otomatize sistemlerden biridir. Sıvı *Middlebrook* 7H9 besiyerinin modifiye edilmiş şekli kullanılmaktadır. Bu otomatize sistemde mikobakterilerin üremeleri ve dolayısıyla oksijen kullanımına bağlı olarak floresan vermekte bu da pozitif olarak değerlendirilmektedir. Sıvı besiyerlerinin rutin kullanımıyla *M. tuberculosis*'in ortalama üreme süresi 10-12 güne inmiştir. Negatif sonuçlar için sıvı kültürler de altı hafta

inkube edilir. VersaTREK System (*Trek Diagnostic Systems*), MB/Bact Alert 3D (bioMérieux) diğer sıklıkla kullanılan otomatize kültür sistemleridir. TK besiyeri (*Salubris*) otomatize olarak değerlendirilen, hazır, yumurta, demir içeren besiyeridir. Mikobakteri ürediğinde, besiyerinin pH değeri değişir ve besiyeri rengi kırmızıdan sarıya döner, kontaminant bir bakteri veya mantar ürediğinde ise yeşil renk gözlenmektedir.

Klasik olarak *M. tuberculosis* tanımlaması, niasin birikimi, nitrat redüksiyonu, katalazın 68°C'de inaktivasyonu testleriyle yapılmaktadır. Ancak günümüz rutin tüberküloz laboartuvarlarında bu testler nadir yapılmaktadır.

Moleküler yöntemler, mikobakterilerin tanısında geniş yer bulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü Xpert MTB/RIF testini önermektedir. Bu yöntem kapalı kartuşla yapılan, direkt örneğin konulduğu hızlı, uygulaması kolay bir yöntemdir. Gerçek zamanlı PCR (*Polymerase Chain Reaction*) yöntemine dayalı bu yöntemde hem *M. tuberculosis* varlığı hem de rifampisin direnci saptanabilmektedir. Yayma pozitif/kültür pozitif örneklerde duyarlılığı %98 olarak raporlanmıştır. Yayma negatif/kültür pozitif örneklerde duyarlılığı %68 ve HIV (*Human immunodeficiency virus*) ile enfekte kişilerde %79 olarak belirtilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, özellikle çok ilaca dirençli tüberküloz veya HIV'le birlikte görülen tüberküloz olgularında ilk tanı testi olarak önermektedir. Çocuk hastalarda da, yukardaki koşullarda, Xpert MTB/RIF kullanımı önerilmekte ancak mikrobiyolojik tanının doğrulanmasındaki güçlükler vurgulanmaktadır. Çocuk hastalarda, pulmoner tüberküloz için, kültürle karşılaştırıldığında Xpert MTB/RIF testinin duyarlılığı %66 olarak rapor edilmiştir. Duyarlılığın özellikle yayma negatif örneklerde düşük olması nedeniyle Xpert MTB/RIF Ultra yöntemi kullanıma girmiştir. Xpert MTB/RIF Ultra yönteminde, PCR için kullanılan, işlem sonrası örnek hacmi artırılmıştır ve yeni olarak, tanı için çoklu kopyagenleri (*IS6110* ve *IS1081*) hedeflenmiştir. Bu yöntemle saptama limitinin ve duyarlılığın arttığı bildirilmektedir. Xpert MTB/RIF Ultra yönteminde de rifampin direnci saptanmaktadır. Xpert MTB/RIF yöntemiyle rifampisin direncini saptamada benzer ve yüksek (%92,7-95) duyarlılığa sahiptir. Xpert MTB/RIF Ultra yönteminin pulmoner tüberkülozlu çocuk hastalarda duyarlılığı %64,3, özgüllüğü %98,1 olarak saptanmıştır. Xpert MTB/RIF sonuçlarıyla karşılaştırıldığında yeni yöntemin duyarlılığının arttığı, özgüllüğünün azaldığı vurgulanmıştır.



*M. tuberculosis* tanımlamasında yer bulmaya başlamış bir başka yöntem de-matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuşamanı kütle spektromet-resi (*Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time-of-Flight Mass Spe-ctrometry*; MALDI-TOF MS) yöntemidir. MALDI-TOF MS, laserle örneğin iyonizasyonu ve bunun sonucunda elde edilen proteinlerin kütle spektrometri-siyle analiz edilmesidir. Bakterilerin protein yapılarının farklılığına bağlı ola-rak farklı paternler ortaya çıkar ve bu şekilde bakteriler arasında ayrım yapılır. Kültürden sonra tanımlama için yapılan bu yöntemle gerek *M. tuberculosis* gerekse tüberküloz dışı mikobakteri türleri kısa sürede tanımlanabilmektedir.

Son yıllarda, tüm genom dizi analizi yönteminin tanımlama, genotiplendirme ve ilaç direncini saptamaya yönelik çalışmalarda kullanılmaya başlaması tanı laboratuvarlarında da daha yaygın kullanımına, yeni yöntemlerin geliştiril-mesine olanak sağlayacaktır. Tüberküloz tanısında, kısa sürede sonuç veren, uygulaması kolay yeni tanı testleri geliştirilmeye devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Caulfield AJ, Wengenack NL. Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2016;4:33-43.
2. CLSI. Laboratory detection and identification of Mycobacteria; Approved Guideline. CLSI guideline. CLSI document M48-A. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
3. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Inf Dis* 2018;18:76-84.
4. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Laboratory diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infec-tion and disease in children. *J Clin Microbiol* 2016;54:1434-1440.
5. Eddabra R, Benhassou HA. Rapid molecular assays for detection of tuberculosis. *Pneumo-nia*. 2018 May 25;10:4.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laborato-ry diagnostic methods in the European Union – Updated 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
7. Forbes BA, Hall GS, Miller BM et al. Practice guidelines for clinical microbiology labora-tories: Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2018;31: pii: e00038-17.
8. Gilpin C, Kim SJ, Lumb R et al. Critical appraisal of current recommendations and prac-tices for tuberculosis sputum smear microscopy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:946-952.

9. Kocagöz T. Etkin tüberküloz tanısı için nerede, ne zaman, hangi inceleme? ANKEM Derg. 2007; 21(Ek 2): 261-265.
10. Kocagöz T, Altın S, Türkyılmaz Ö et al. Efficiency of the TK culture system in the diagnosis of tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;72:350-357.
11. Köksalan OK. Günümüzde tüberküloz tanısı / güçlükleri. ANKEM Derg 2010;24(Ek 2):61-63.
12. Opota O, Mazza-Stalder J, Greub G, et al. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF Ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection. *Clin Microbiol Infect* 2019;Mar 27. pii: S1198-743X(19) 30123-5.
13. Pai M, Behr MA, Dowdy D et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;27;2:16076.
14. Pignone M, Greth KM, Cooper J et al. Identification of Mycobacteria by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization–Time-of-Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol* 2006;44:1963–1970.
15. Procop GW. Laboratory diagnosis and susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Spectr* 2016;4(6).
16. Sabi I, Rachow A, Mapamba D et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a multicentre comparative accuracy study. *J Infect* 2018;77:321-327.
17. Tudó G, Monté MR, Vergara A. Implementation of MALDI-TOF MS technology for the identification of clinical isolates of *Mycobacterium* spp. in mycobacterial diagnosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34: 1527–1532.
18. Lumb R, Van Deun A, Bastian I, Fitz-Gerald M. Laboratory diagnosis of tuberculosis by sputum microscopy. The handbook, a publication of the global laboratory initiative, a working group of the Stop TB Partnership, South Australia, SA Pathology 2013; 10.
19. World Health Organization. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
20. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
21. World Health Organization. Reduction of number of smears for diagnosis of pulmonary tuberculosis: background document. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
22. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization, 2013.

# TÜBERKÜLOZDA YENİ TANI YÖNTEMLERİ

**Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU\*, Dr. Nural KİPER\*\***

Tüberküloz hastalığında tanısal testler, alınan örnekte *M. tuberculosis* basilinin saptanmasına ya da mikroorganizmaya karşı konak yanıtının değerlendirilmesine yönelik testlerdir. Tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılan İnterferon gama salınım testi (IGRA) veya Tüberkülin deri testi (TDT) tüberküloz hastalığı tanısında da kullanılmaktadır. Semptomu olan ve IGRA ya da TDT'den en az biri pozitif olan çocuklarda *M. tuberculosis*'e bağlı hastalık olma ihtimali yüksek iken, klinik bulguları olan olgularda test sonuçları negatif olsa bile ayırıcı tanıda tüberküloz hastalığı düşünülerek tanıyı doğrulama testleri yapılmalıdır. Tüberküloz tanısını doğrulamak için kullanılan testler direk patojeni saptamaya yönelik olan tüberküloz kültürü, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ve mikroskopik yayma olarak sıralanabilir.

## Tüberküloz kültürü

Mikobakteri kültürü tüberküloz tanısında altın standart yöntemdir. Ancak tanıdaki önemli kısıtlılığı sıvı ya da solid kültürde üreme için yaklaşık 10-100 basil/ml olması gerekmektedir. Çocuklarda tüberkülozun bakteriyolojik doğrulama oranı düşüktür. Tüberküloz kültürünün çocukluk çağı tüberkülozunda sensitivitesi %7-40 aralığında değişmektedir. Akciğer tüberkülozu olgularında bronkoskopi ile alınan örnekte kültür pozitifliği %13-62 aralığında bildirilmiştir. Gastrik aspiratın da tanısal değeri yapılan çalışmalarda yüksek bulunmuştur. Bronkoskopi tanıda faydalı olmakla birlikte, çocuklarda kültür için rutin önerilen bir yöntem değildir.

\* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

\*\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Tüberküloz kültüründe mikroorganizmanın üremesi için sıvı besiyeri kültürlerinde (Bactec ve MGIT) 7-10 gün, solid besiyeri ortamında (Middlebrook ve Löwenstein-Jensen) 3-6 hafta beklemek gereklidir. Sıvı besiyeri kültürünün Löwenstein-Jensen besiyeri kültürüyle karşılaştırıldığında tüberküloz basilini saptamada duyarlılığı daha yüksek saptanmıştır. İlaç duyarlılığını saptamak için standart konsantrasyonda antitüberküloz ilaçlar kültüre eklenmektedir. Mikroskopik ilaç duyarlılık testleri (*Microscopic-observationdrug-susceptibility*; MODS), *M. tuberculosis* kültürde izole edildiğinde kullanılan, rutin kullanılan ilaç duyarlılık testine benzeyen yeni bir yöntemdir. Bu yöntemin (%87-91) geleneksel kültür yönteminden (%55-59) daha fazla tüberküloz olgusunu saptadığı gösterilmiştir. Sıvı besiyeri kültürü ve MODS ile kültürde üreme oranı ve üreme hızı Lowenstein-Jensen ve diğer katı besiyeri ortamlarına göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak MODS ve sıvı besiyeri kültürü gastrik aspiratta, balgamla karşılaştırıldığında daha düşük sensitiviteye sahiptir. Dünya sağlık örgütü bu yöntemin referans laboratuvarlarda kullanılmasını önermektedir.

## Mikroskopi

*Asit-fast* boyama ve mikroskopik inceleme tanıda kullanılan hızlı ve ucuz bir yöntemdir. Mikroskopik tanının duyarlılığı seçilen boyama yöntemine bağlı değişmektedir; “Rhodamin-auromin” floresan boyası diğer yöntemlerden daha sensitiftir. Ancak bu yöntem *M. tuberculosis* basili ile tüberküloz dışı mikobakteri ayrımında yeterli değildir. Bakterinin boyanması için 5000-10000 basil/ml olması gerektiğinden çocuklarda yöntemin sensitivitesi düşüktür. Akciğer tüberkülozu olgularında gastrik aspirat ve balgamda *asit-fast* boyama pozitifliği %10 oranındadır.

## Nükleik asit amplifikasyon testleri

*M. tuberculosis* DNA'sının direk saptanmasına yönelik kullanılan Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi bir nükleik asit amplifikasyon (NAA) yöntemidir. Çocukluk çağı tüberkülozunda geleneksel PCR yönteminin kullanımı kısıtlıdır. Çocuklarda akciğer tüberkülozunda PCR yönteminin balgam veya gastrik aspiratta sensitivitesi %25-83; spesifisitesi %80-100 oranında değişmektedir. Negatif PCR tüberküloz tanısını dışlamadığı gibi, pozitif PCR da her zaman tanıyı doğrulamamaktadır.

### ***Loop aracılı izotermal amplifikasyon testi (LAMP)***

“Loop aracılı izotermal amplifikasyon testi (LAMP)” yöntemi kolay ve hızlı bir yöntem olup *M. tuberculosis* spesifik DNA’yı saptamaya yönelik bir testtir. Hem akciğer tüberkülozu hem de akciğer dışı tüberküloz olgularında alınan örneklerin analizinde kullanılmaktadır. Balgamda LAMP testi sensitivitesi %88-100, spesifisitesi %94-99 oranında bildirilmiştir. Hem balgam hem de balgam dışındaki doku örneklerinde kullanılabilmesi önemli bir avantajdır. Yeterli kanıt olmadığından Dünya Sağlık Örgütü tarafından rutin kullanımı önerilmemektedir.

### ***GeneXpert MTB/RIF***

2010 yılında Dünya sağlık örgütü yeni bir PCR yöntemi olan *GeneXpert MTB/RIF* yönteminin kullanılmasını önermiştir. Bu yöntem hem akciğerden hem de akciğer dışı organlardan alınan örneklerde kullanılabilen bir yöntemdir. Bu yöntemde *M. tuberculosis* kompleks DNA’sı ile birlikte, rifampisin direncini gösteren *rpoB* genindeki mutasyonun varlığı araştırılmaktadır. Onbeş pediatrik çalışmanın incelendiği bir metaanaliz indükte balgam, spontan çıkarılan balgam veya gastrik aspiratta GeneXpert yöntemi sonuçlarının benzer olduğunu göstermiştir. 2013 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü bu yöntemin çocuklarda da kullanılmasını önermektedir. GeneXpert yönteminin sensitivitesi farklı çalışmalarda %66, spesifisitesi ise %98 olarak bildirilmiştir. GeneXpert MTB/RIF testi mikroskopik incelemeden daha sensitif bir yöntem olmasına rağmen, kültüre göre sensitivitesi düşüktür. Bu yöntemle mikroorganizmanın saptanması için en az 131 basil/ml olması gerekmektedir. Ancak çocuk hastalardaki basilin az olması ve alınan örneklerin az miktarda olması nedeniyle bu yöntem de kültür ve klinik tanının yerine geçememektedir.

GeneXpert yöntemi, olası Rifampisin direnci hakkında da bilgi vermektedir. Bu yöntemin ilaç duyarlılık testleri ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ancak *rpoB* gen mutasyonunun olması ya da olmaması her zaman fenotipik direnç veya duyarlılıkla ilişkili olmadığından bu yöntem hızlı sonuç alınmak istenen durumlarda kullanılmalı, sonrasında fenotipik testlerle doğrulama yapılmalıdır. Testten sonra mikroorganizmaya yönelik detaylı ilaç duyarlılık testi yapılmalıdır. GeneXpert yönteminin önemli avantajı iki saat gibi kısa

sürede sonuç vermesi ve özel eğitim gerektirmediyinden birçok merkezde kullanılmasının kolay olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü GeneXpert MTB/RIF testini çocuklarda; özellikle yayma negatif tüberküloz, ilaç dirençli tüberküloz ve HIV ile ilişkili tüberküloz tanısında balgam mikroskopisi ve kültüre ek başlangıç tanı testi olarak önermektedir. Ancak negatif GeneXpert MTB/RIF testi, akciğer tüberkülozu tanısını dışlamamaktadır.

Çocuklarda tüberküloz kültürü için örnek almak zor olduğundan gastrik aspirasyon ya da balgam indüksiyonu gerekebilir. Balgam indüksiyonu yönteminin, akciğer tüberkülozu olan çocuklarda gastrik aspirasyondan daha yüksek tanısal değeri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle de balgam indüksiyon yöntemi, pulmoner tüberküloz şüphesi olan küçük çocuklarda tanıda kullanılması gereken bir yöntemdir. Solunum yolundan örnek almak için kullanılan diğer bir yöntem, jelatin kapsül içeren naylon ipin yutturularak tüberküloz kültürü için örnek alınmasıdır. Yapılan çalışmalarda bu yöntemle kültür başarıları oldukça balgam yöntemine benzer bulunmuştur.

GeneXpert yöntemi ile mikroorganizmanın gaytadan izole edilmesi de kullanılan bir diğer yöntemdir. Gayta örneğinin tanıda sensitivitesi düşük olsa da farklı çalışmalarda spesifisitesi yüksek bulunmuştur.

### ***“Moleküler Line Probe (LPA)” Ölçümü***

Yeni moleküler yöntemlerden olan LPA testi, PCR yöntemine dayanan genetik mutasyon ve direnç durumunu değerlendiren bir testtir. Bu testin kısıtlılığı dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılan sadece ikinci basamak enjekte edilebilir ilaçların değerlendirilebilmesine olanak vermesidir. Bu yöntem Dünya Sağlık Örgütü tarafından kullanılması önerilen bir yöntem olup, sadece genetik mutasyonu gösterip, bu mutasyonun fenotipik ekspresyonunu göstermediğinden sensitivitesi düşüktür.

### **Mikro RNA gen tespiti**

Konak immün yanıtına karşılık mikroRNA'nın ölçülmesi yöntemine dayanmaktadır. Tüberküloz hastalığı ile enfeksiyonun ayrımı, diğer granüloamatöz akciğer hastalıklarının ayrımı ve hastalık izleminde faydalı olduğu gösteril-

miştir. Hastalığı tespit etmede, enfeksiyon-hastalık ayrımında ve diğer hastalıkların ayırıcı tanısında sensitivite %80, spesifisite %90 bulunmuştur, çalışmalar devam etmektedir.

### **Diğer yöntemler**

Tüberküloz tanısında çocuklar için geliştirilmiş özel tanı testleri gerekmektedir. Bazı çocuk çalışmalarında solunum yolu örnekleri dışında kanda da belirteçler çalışılmıştır. Bu testler; flow sitometrik analiz yöntemiyle konak immün yanıtını değerlendiren tanısall bir belirteç olan T hücre aktivasyon marker (TAM) ölçümü, tanısall ve prognostik belirteç olabilecek transkriptomik çalışmalar olarak sıralanabilir. T hücre aktivasyon marker (TAM) ölçümü tüberküloz antijeni ile uyarılan CD4 T lenfositlerinin CD27 ekspresyonunu azaltması prensibine dayanmaktadır, flow sitometrik yöntemle analiz yapılmaktadır. Tanzania’da yapılan prospektif bir çalışmada TAM-Tb testi mikobakteri kültürlerine göre daha sensitif ve spesifik bulunmuştur. Bu yöntem çocuklarda tanı ve tedavide faydalı olsa da maliyeti, kompleks bir test olması ve belirli laboratuvarlarda uygulanması nedeniyle yaygın olarak kullanılamamaktadır.

Erişkinlerde belirteç olarak kullanılan lenfosit supernatan antikoru (ALS) ve idrar liporabinomannan (LAM) ölçümü çocuk çalışmalarında duyarlı sonuçlar göstermemiştir. İdrarda lipoarabinomannan (LAM), *M. tuberculosis* hücre duvarına spesifik lipopolisakkarit olup tanıda değeri zayıftır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda tüberküloz menenjit ve akciğer tüberkülozunda tanısall değeri düşük bulunmuştur. Bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### **KAYNAKLAR**

1. Banada PP, Naidoo U, Deshpande S, et al. A novel sample processing method for rapid detection of tuberculosis in the stool of pediatric patients using the Xpert MTB/RIF assay. PLoS One 2016;11:e0151980.
2. Blok N, Visser DH, Solomons R, et al. Lipoarabinomannan enzyme-linked immunosorbent assay for early diagnosis of childhood tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18:205–210.

3. Chiang SS, Swanson DS, Starke JR. New diagnostics for childhood tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:477–502.
4. Chisti MJ, Salam MA, Raqib R, et al. Validity of antibodies in lymphocyte supernatant in diagnosing tuberculosis in severely malnourished children presenting with pneumonia. *PLoS One* 2015;10:e0126863.
5. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:451–461.
6. Faddoul D. Childhood Tuberculosis: An Overview. *Adv Pediatr*. 2015;62:59-90.
7. Fry S, Barnabas S, Cotton MF. Update on trends in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:152-160.
8. Gaensbauer J, Broadhurst R. Recent Innovations in Diagnosis and Treatment of Pediatric Tuberculosis. *Curr Infect Dis Rep* 2019;21:4.
9. Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2009;94:195–201.
10. Highsmith HY, Starke JR, Mandalakas MA. Tuberculosis. In: Wilmott RW, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, Bush A (eds): *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children* (9th ed) Vol. 29. Philadelphia PA; Elsevier, 2019:474-497.
11. Latorre I, Leidinger P, Backes C, et al. A novel whole-blood miRNA signature for a rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1173–1176.
12. Nansumba M, Kumbakumba E, Orikiriza P, et al. Detection yield and tolerability of string test for diagnosis of childhood intrathoracic tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:146–151.
13. Nicol MP, Allen V, Workman L, et al. Urine lipoarabinomannan testing for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a prospective study. *Lancet Glob Health* 2014;2:e278–284.
14. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, 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;11:819–824.
15. Nicol MP, Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:16–21.
16. Portevin D, Moukambi F, Clowes P, et al. Assessment of the novel T-cell activation marker tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: a prospective proof-of-concept study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:931–938.
17. Rekha RS, Kamal SM, Andersen P, et al. Validation of the ALS assay in adult patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2011;6:e16425.
18. Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Thorac Surg Clin* 2019;29:109-121.



19. Thomas TA, Heysell SK, Moodley P, et al. Intensified specimen collection to improve tuberculosis diagnosis in children from Rural South Africa, an observational study. *BMC Infect Dis* 2014;14:11.
20. Togun TO, MacLean E, Kampmann B, Pai M. Biomarkers for diagnosis of childhood tuberculosis: A systematic review. *PLoS One* 2018;13:e0204029.
21. Triasih R. Newer Diagnostic Tests for Pulmonary Tuberculosis in Children. *Indian J Pediatr* 2015;82:827-832.
22. Walzl G, McNerney R, du Plessis N, et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis* 2018;18:e199-e210.
23. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130–134.
24. Zar HJ, Workman L, Isaacs W, et al. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis in African children in a primary care setting by use of Xpert MTB/RIF on respiratory specimens: a prospective study. *Lancet Glob Health* 2013;1:e97–104.
25. Zhou M, Yu G, Yang X, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for the early diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Mol Med Rep* 2016;13:4620–4626.



# TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR, YAN ETKİLERİ VE YAN ETKİLERE YAKLAŞIM

---

**Dr. Dilber ADEMHAN TURAL\*, Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ\*\***

---

Tüberküloz (TB) ilaçları birinci seçenek ve ikinci seçenek TB ilaçları olarak iki gruba ayrılırlar. Çocukluk çağında genellikle birinci seçenek ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak birinci seçenek ilaçlara karşı direncin olduğu ya da birinci seçenek ilaçların yan etkileri nedeniyle kullanılamadığı durumlarda ikinci seçenek ilaçlar tercih edilir. TB ilaçları bakterisidal etki, sterilize edici etki ve diğer ilaçlara direnç gelişimini önleyici etkilere sahiptirler. Bakterisidal etki, *M. tuberculosis*'inin vitro olarak öldürülmesidir. Sterilize edici etki, *M. tuberculosis*'in insan vücudunda, TB lezyonu içinde yok edilmesi ve metabolizması yavaşlatılmış, yavaş üreyen basilleri de yok etme özelliğidir. İlaçların bir arada kullanılması ilaçlara karşı direnç gelişimini engeller.

## Birinci Seçenek Tüberküloz İlaçları

Ülkemizde kullanılan birinci seçenek TB ilaçlar izoniyazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisindir. En güçlü bakterisidal etkiye sahip olan ilaçlar izoniyazid, rifampisin, etambutol iken en güçlü sterilize edici etkiye sahip olanlar izoniyazid, rifampisin, pirazinamittir. İzoniyazid ve rifampisinin diğer ilaçlara karşı direnç gelişimini engellemeleri diğer önemli özellikleridir.

---

\* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

\*\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

### *İzoniyaad*

Tüm vücut sıvılarına (beyin omirilik sıvısı dahil) çok iyi dağılır; karaciğerde metabolize edilip, böbrekler ile atılır. Karaciğerde N-asetillenme ve kısmen de izonikotinik aside dönüşmek suretiyle metabolize edilir. İlacın itrah hızı asetilasyonun hızı ile orantılıdır. Hem bakterisidal hem de sterilize edici etkileri vardır. Kaviter lezyonlar içinde ekstrasellüler olarak bulunan ve hızlı çoğalan basiller üzerinde özellikle etkilidir. En önemli yan etkileri hepatotoksite ve doz bağımlı nöropatidir. Nöropati pridoksin tedavisi ile önlenabilmektedir. 10-15 mg/kg/gün tek dozda maksimum 300 mg/gün doz olacak şekilde kullanılmalıdır. Oral yolla, emilimini artırmak amacıyla, tercihen yemeklerden yarım saat önce veya yemeklerden 2 saat sonra alınmalıdır.

### *Rifampisin*

Tüm vücut sıvılarına (beyin omirilik sıvısı dahil) çok iyi dağılır, karaciğerde metabolize edilir. Hem bakterisidal hem de sterilize edici etkileri vardır. İzoniyaad gibi kaviter lezyonlar içindeki basiller üzerinde oldukça etkilidir. Tüm antitüberküloz ilaçlar içinde en uzun postantibiyotik etkiye sahip olan ilaçtır. Mikobakterilerin RNA polimeraz enzimini inhibe eder. Rifampisin karaciğerde CYP2C9 (*Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9*) ve CYP3A4 (*Cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4*) gibi bazı mikrozomal enzimleri güçlü ve selektif bir şekilde indükler. Varfarin, kinidin, digoksin, steroid bazı ilaçların karaciğerde yıkımını hızlandırıp etkinliklerini azaltır. Tüm vücut sıvılarını turuncu-kırmızı renge boyayacağı hastalara anlatılmalıdır. Kullanımı sırasında rutin laboratuvar takip gerekmemektedir. 10-15 mg/kg/gün, tek dozla maksimum 600 mg/gün doz olacak şekilde kullanılmalıdır. Oral yolla, emilimini artırmak amacıyla, tercihen yemeklerden yarım saat önce veya yemeklerden 2 saat sonra alınmalıdır.

### *Pirazinamid*

Özellikle beyin omirilik sıvısı olmak üzere tüm vücut sıvılarına çok iyi dağılır; karaciğerde metabolize edilir, böbrekler ile atılır. Hem bakterisidal hem de sterilize edici etkileri vardır. Tedavi başlangıcında basillerin sterilizasyonunda önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Diğer TB ilaçları tarafından öldürül-

meyan asidik ortamdaki metabolizması yavaşlatılmış, yavaş üreyen basiller üzerindeki etkisi nedeniyle antitüberküloz tedavi süresini kısaltır. Kullanımı sırasında rutin laboratuvar takip gerekmemektedir. 20-40 mg/kg/gün, tek dozla maksimum 2000 mg/gün doz olacak şekilde kullanılmalıdır. Oral yolla, emilimini artırmak amacıyla, tercihen yemeklerden yarım saat önce veya yemeklerden 2 saat sonra alınmalıdır.

### *Etambutol*

Tüm vücut sıvılarına ve dokulara çok iyi dağılır. Kısmen karaciğerde metabolize olur, böbrekler ile atılır. Bakterisidal özelliği ön plandadır. Etambutole karşı yavaş direnç gelişmesi nedeniyle, antitüberküloz ilaç kombinasyonlarında direnç gelişimini önler veya geciktirir. Optik nörit ve renkli görme bozukluğu gibi yan etkilerden dolayı kullanımı uzun dönem sınırlı kalmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2014 yılında yayınladığı rapora göre uygun dozlarda kullanıldığında göz üzerindeki yan etkileri, izlenerek güvenle kullanılabilceği bildirilmiştir. Kullanımı sırasında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının takibi gerekmektedir. Tedavi öncesi ve sırasında görme keskinliği ve renkli görme kontrolleri yapılmalıdır. 15-20 mg/kg/gün, tek dozla maksimum 1500 mg/gün doz olacak şekilde kullanılmalıdır. Oral yolla, emilimi etkilenmediğinden, yemeklerden önce veya sonra alınabilir.

### *Streptomisin*

Bakterisidal etkili, böbreklerle atılan bir ilaçtır. Streptomisinin bakteri ve makrofajlar içine girme yeteneği düşüktür. Streptomisin kazeöz olmayan kaviterler içine iyi nüfuz eder. Dissemine hastalık veya tüberküloz menenjitli durumlarında tercih edilir. Günümüzde daha az kullanılmakla birlikte, 20-40 mg/kg/gün, tek dozla maksimum 1000 mg/gün doz olacak şekilde kullanılmalıdır. İntramüsküler yolla (IM), parenteral olarak alınmaktadır.

İzoniyazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol çocuklarda tüberküloz tedavisinin yapıtaşlarını oluşturmakta olup, ilaç direnci olmayan tüm olgularda kullanılmaktadırlar. **Tablo I'** de birinci ve ikinci seçenek antitüberküloz ilaçları ve dozları yer almaktadır.

**Tablo I.** Ülkemizde Kullanılan Birinci ve İkinci Seçenek İlaçlar ve Dozları\*

| <b>İlaçlar<br/>(Kısaltmaları)</b> | <b>Günlük Doz<br/>(mg/kg)</b> | <b>Maksimum Doz<br/>(mg)</b> | <b>Doz Sıklığı ve<br/>Kullanım şekli</b> |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|
| İzoniyaad (INH, H)                | 10-15                         | 300                          | Tek doz /Oral                            |
| Rifampisin (RİF, R)               | 10-15                         | 600                          | Tek doz / Oral                           |
| Pirazinamid (PZA, Z)              | 20-40                         | 2000                         | Tek doz /Oral                            |
| Etambutol (EMB, E)                | 15-25                         | 1500                         | Tek doz /Oral                            |
| Streptomisin (S)                  | 20-40                         | 1000                         | Tek doz /IM**                            |
| Oksifloksasin (OFL)               | 15-20                         | 800                          | İki doz / Oral                           |
| Levofloksasin (LEV)               | 7,5-10                        | 750                          | Tek doz /Oral                            |
| Moksifloksasin (MOKS)             | 7.5-10                        | 400                          | Tek doz /Oral                            |
| Amikasin (AMK)                    | 15-20                         | 1000                         | Tek doz /IM**                            |
| Kapreomisin (KAP)                 | 15-20                         | 1000                         | Tek doz /IM**                            |
| Kanamisin (KAN)                   | 15-20                         | 1000                         | Tek doz /IM**                            |
| Etionamid (ETH)                   | 15-25                         | 1000                         | İki doz / Oral                           |
| Sikloserin (CYC)                  | 10-20                         | 1000                         | İki doz / Oral                           |
| Para-amino salisilik asit (PAS)   | 150                           | 12000                        | İki doz / Oral                           |

\*2011 Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberinden alınmıştır.

\*\*IM: intramuskuler

## İkinci Seçenek Tüberküloz İlaçları

Çocuklarda birinci seçenek ilaçların kullanılmadığı, özellikle ilaç direnci olan hastalarda kullanılmaktadırlar. Sikloserin, etionamid, para-aminosalisilik asit, aminoglikozitler (amikasin, kapreomisin, kanamisin), florokinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin) bu ilaçlar arasında yer almaktadır.

### Aminoglikozidler

Ribozomların 30s alt birimine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak, protein sentezini engelleyerek etki ederler. Oral emilimleri çok zayıf olduğu için intramusküler kullanılmalıdır. Ototoksik ve nefrotoksik etkileri açısından, kullanıldıklarında işitme ve böbrek fonksiyonları takip edilmelidir. Amikasin,

kapreomisin ve kanamisin intramuskuler yolla 15-20 mg/kg/gün, günde tek doz maksimum 1000 mg/ gün olarak kullanılmalıdır.

### *Florokinolonlar*

DNA giraz'ı inhibe ederek, bakterisidal etki göstermektedirler. 18 yaş altında kullanımları kıkırdak üzerindeki büyümeyi baskılayıcı etkilerinden dolayı tercih edilmemekle birlikte, çoklu ilaç direnci gibi durumlarda tercih edilirler. Dört hafta ve daha kısa süre kullanımlarında kıkırdak üzerindeki bu etkilerinin görülmediğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Kullanımları sırasında hastalar böbrek, karaciğer fonksiyonları, artropati ve hematolojik bozukluklar açısından takip edilmelidir. Siprofloksasin 10-20 mg/kg/gün iki dozda, maksimum 1500 mg/gün dozunda, oksofloksasin 15-20 mg/kg/gün iki dozda, maksimum 800 mg/gün dozunda, levofloksasin 7,5-10 mg/kg/gün tek dozda, maksimum 750 mg/gün, moksifloksasin 7,5-10 mg/kg/gün tek dozda, maksimum 400 mg/gün olarak oral yolla kullanılır.

### *Etionamid*

Bakteriyostatik etkiye sahiptir. Kan-beyin bariyerini çok iyi geçer. Yapısal olarak izoniyazide benzer, bu nedenle izoniyazid direncinde etionamid direnci de olabileceği unutulmamalıdır. Kullanımı sırasında hastalar tiroid, karaciğer fonksiyonları takip edilmeli ve psikiyatrik yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Oral yolla, 15-25 mg/kg/gün iki dozda, maksimum 1000 mg/ gün dozunda kullanılır.

### *Sikloserin*

Bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etkiye sahiptir. Nörotoksik etkileri özellikle psikiyatrik yan etkileri ön plandadır. Etionamid ile birlikte bu yan etkileri artabilir. Kullanımı sırasında böbrek, karaciğer fonksiyonları, tam kan sayımı, ilaç düzeyi takipleri yapılmalı, psikiyatrik yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Oral yolla, 10-20 mg/kg/gün iki dozla, maksimum 1000 mg/gün dozunda kullanılır.

*Linezolid*

İn vitro antimikobakteriyel özelliğe sahiptir. Beyin omurilik sıvısına geçisi çok iyi olduğundan, çoklu ilaç direnci olan tüberküloz menenjit vakalarında tercih edilebilir. Oral emilimi iyidir. Böbrek yetmezliği durumlarında kullanımı uygundur. Kullanımı sırasında haftalık tam kan sayımı takibi yapılmalıdır. Oral yolla, iki dozla 11 yaş ve altında 10 mg/kg/gün, 12 yaş ve üzerinde maksimum 1200 mg/gün dozunda kullanılır.

*Para-amino salisilik asit*

Paraaminobenzoik asidin yapısal bir analogudur. Bakteriyostatik etkiye sahiptir. Sülfonamidlerin etkisine benzer şekilde folik asit sentezini kompetatif bir şekilde inhibe ederek etki eder. Oral yolla, 150 mg/kg/gün iki-üç dozla, maksimum 12 g/gün dozunda kullanılır.

**Tüberküloz İlaçlarının Yan Etkileri**

Çocukluk çağında antitüberküloz ilaçların yan etkileri nadiren görülmektedir. Yan etkiler çoğunlukla tedavinin ilk üç ayında ortaya çıkmaktadır. Yan etkiler, ilaç tedavisinin kesimine veya ara verilmesine neden olan major yan etkiler ve tedavi kesilmesine neden olmayan minor yan etkiler olarak iki grupta toplanabilir. Yan etkilerin takibi açısından hastalar ayda bir görülmeli, gerekli durumlarda laboratuvar inceleme yapılmalıdır.

***Minör Yan Etkiler****Gastrointestinal semptomlar*

En sık karşılaşılan yan etkilerdir. Hepatoksisite dışı nedenlerle ortaya çıkan karın ağrısı, bulantı ya da iştahsızlık şikayetleridir. Genellikle etiyonamid, florokinolonlar, etambutol ve para-aminosalisilik asit kullanımı ile ortaya çıkar. İlaç alım zamanının değiştirilmesi, ilacın bölünmüş dozlarda alınması veya ilacın yemeklerden sonra alımı yan etkileri azaltma veya ortadan kaldırma açısından faydalı olabilir.



### *Deri reaksiyonları*

Tüm antitüberküloz ilaçlar deri reaksiyonlarına neden olabilir. Rifampisin trombositopeni yaparak peteşiyal döküntüye sebep olabilir, bu durumda mutlaka tam kan sayımı yapılmalıdır. İzonyazid ve rifampisine bağlı eksfoliyatif dermatit dışında, tüm deri reaksiyonlarında antihistaminik kullanılabilir.

### *Vücut sıvılarının kırmızı/turuncu renge boyanması*

Rifampisine bağlı olarak, ter, idrar, tükürük, balgam, gözyaşı gibi vücut sıvılarının turuncu-kırmızı renge boyanabilir. Ailelere ilaç kullanımı öncesinde bilgi verilmeli ve tehlikeli bir durum olmadığı anlatılmalıdır.

### *Rifampisine bağlı grip-benzeri tablo*

Çocuklarda oldukça nadir görülür. Rifampisin alımından bir kaç saat sonra ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, kas ve kemik ağrısı şeklinde görülebilir. Genellikle sekiz saat içinde sonlanır.

### *Periferik nöropati*

İzonyazide bağlı, ayaklarda yanma hissi, çorap ve eldiven tarzı uyuşukluk şeklinde nörolojik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. B6 vitamininin (pridoksin) 10-50 mg/gün kullanılması bu yan etkinin ortaya çıkmasını engeller. B6 vitaminin gebeler, anne sütü alan bebekler, beslenme yetersizliği olan kişiler, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda izonyazid tedavisine ek olarak kullanılması önerilmektedir.

### *Artralji*

Pirazinamide bağlı olarak ortaya çıkan eklem şikayetleridir. Genellikle kendi kendini sınırlar. İhtiyaç durumunda nonsteroid antiinflatuar tedaviler verilebilir.

### *Kanda ürik asit yükselmesi*

Pirazinamide bağlı olarak ortaya çıkan ve genellikle asemptomatik seyreden

bir durumdur. Nadiren allopurinol tedavisi gerektiren gut tablosu gelişebilir. Şiddetli semptomu olan hastalara antiinflamatuvar tedavi verilebilir.

### ***Majör Yan Etkiler***

Genellikle hastane yatışı gerektiren ilaçların sürekli ya da geçici kesilmesine neden olan yan etkilerdir.

#### ***Hepatotoksosite***

Bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan, hepatotoksik yan etkisi olan başka bir ilaç kullanmayan, malnütrisiyonu olmayan kişilerde antitüberküloz tedavi başlangıcında ve takibinde karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) kontrol edilmesine gerek yoktur. Şiddetli karın ağrısı, kusma, sarılık gibi hepatotoksosite belirtileri geliştiğinde ise mutlaka KCFT'ye bakılmalıdır. Antitüberküloz tedavisi alan bir çocukta hepatotoksosite, antitüberküloz ilaçlara bağlı ortaya çıkabileceği gibi enfeksiyonlar başta olmak üzere başka nedenlere bağlı olarak da gelişebilir. Çok yüksek transaminaz düzeylerinde mutlaka viral hepatitler araştırılmalıdır. En sık izoniyazid, rifampisin ve pirazinamide bağlı hepatotoksite ortaya çıkar.

#### ***Hipersensitivite (aşırı duyarlılık) reaksiyonları***

Hipersensitivite reaksiyonlarına en sık streptomisin, para-aminosalisilik asit neden olmaktadır. Rifampisin ve pirazinamid kullanımında da bu reaksiyon ortaya çıkabilir. Ateş ve deri döküntüsü en sık klinik bulgulardır. Yaygın ya da lokalize olabilir. Döküntü daha çok gövdede eritematöz, kaşıntılı, makuler ya da papüler karakterdedir. Yaygın reaksiyonlarda, eklemlerde ağrı, hepatosplenomegali, periorbital şişlik, kusma, konjonktivit, titreme, halsizlik, baş ağrısı, yaygın lenfadenopati, albuminurive nadiren geçici sarılık görülebilir. Toksik epidermal nekrolizis (Stevens-Johnson Sendromu) gibi hayatı tehdit eden ciddi durumlar ortaya çıkabilir. Nadir de olsa anafilaktik şok gelişebilir.

Hipersensitivite reaksiyonu geliştiği durumlarda hemen bütün ilaçlar kesilmeli ve hasta hastanede izlenmelidir. 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 steroid ve antihistaminikler kullanılabilir.

### *Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositopenik purpura*

Rifampisine bağlı olarak ortaya çıkan hayatı tehdit edici bir tablodur. Bu yan etki ortaya çıktığında rifampisin bir daha eklenmemek üzere antitüberküloz tedaviden çıkarılır.

### *Baş dönmesi (vertigo, nistagmus) ve işitme kaybı*

Aminoglikozitlere bağlı ortaya çıkabilir. Bu yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemede ilaç dozunun doğru verilmesi ve tedavi süresi önemlidir. Hasta kulak burun boğaz uzmanına yönlendirilir ve ilaç kesilir.

### *Görme bozukluğu*

Genellikle etambutole bağlı ortaya çıkar. Görme bozukluğu gelişen hastada tüm ilaçlar kesilmelidir. Hemen görme muayenesi yapılmalıdır. Eğer sorumlu etambutol ise tedaviden çıkartılmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603–662.
2. Bastos ML, Hussain H, Weyer K, et al. Treatment outcomes of patients with multi drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;59:1364-1374.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR–09):1–12.

4. Chen SC, Chen KL, Chen KH, et al. Updated diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. *World J Pediatr* 2013; 9: 91.
5. Akdağ R (editör). TC. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011. Ankara; Başak matbaacılık, 2011:71-78.
6. Çakır E, Karakoç F. Tüberküloz İlaçları, Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri. Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F (editörler). *Çocukluk Çağında Tüberküloz. Toraks Kitapları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2017: 61-65.
7. Frydenberg AR, Graham SM. Toxicity of first-line drugs for treatment of tuberculosis in children: review. *Trop Med Int Health* 2009;14:1329–1337.
8. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:22-26.
9. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017, update. Geneva: World Health Organization; 2017.
10. Lin MY, Lin SJ, Chan LC, Lu YC. Impact of food and antacids on the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:806-818.
11. Maroushek S.R. Principles of Antimycobacterial Therapy. In: Robert Kliegman R, Stanton B, Geme JSt, Schor N, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1439-1444.
12. Perez-Velez CM. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. *Curr Opin Pediatr* 2012;24: 319-328.
13. Ramachandran G, Kumar AK, Swaminathan S. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in children. *Indian J Pediatr* 2011;78:435-442.
14. Schaaf HS, Willemse M, Cilliers K, et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. *BMC Med* 2009;7:19.
15. Schaaf HM, Marais BJ. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a survival guide for paediatricians. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:31–38.
16. Seddon JA, Garcia-Prats AJ, Kampmann B, et al. Toxicity and tolerability of Fluoroquinolone- based preventive therapy for childhood contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33: 1098-1099.
17. Seddon JA, Schaaf HS, Marais BJ, et al. Time to act on injectable-free regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis: time to act. *Lancet Respir Med* 2018;6:662–666.
18. 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;55:5560-5567.

19. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:192–202.
20. WHO2014globalreport.<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809>.
21. World Health Organization. Report of the meeting on TB medicines for children. World Health Organization, Geneva 2008. [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/subcommittee/2/en/index.html](http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/en/index.html).
22. Zhu M, Burman WJ, Starke JR, et al. Pharmacokinetics of ethambutol in children and adults with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1360–1367.



# TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONUNDA KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ

Dr. Uğur ÖZÇELİK\*

Tüberküloz basili ile karşılaşan bir bireyde, vücutta buna karşı oluşan bir bağışıklık yanıtı ile olayın sınırlandırılması; tüberküloz hastalığına ait klinik ve radyolojik bulguların olmaması durumudur. Tanısı için henüz ideal bir test olmamakla birlikte, tüberküloza karşı oluşan bu yanıtın saptanması için T hücrelerinin aktivitesini gösteren testlerin (Tüberkülin deri testi-TDT; İnterferon Gama Salınım Testleri-İGST) pozitif olması tanıda kullanılır. Tüberküloz enfeksiyonu, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTE) olarak da adlandırılır. LTE olan erişkin bireylerde özellikle enfekte olduktan sonraki ilk 2 senede enfeksiyonun hastalığa dönme şansı her yıl için %5-10'dur. Çocuklarda, yaş ne kadar küçük ise bu olasılık çok daha yüksektir. Özellikle tüberküloz insidansının düşük olduğu ülkelerde, tüberküloz enfeksiyon havuzunun küçültülmesi amacı ile verilecek koruma tedavisi ile tüberküloz görülme olasılığının azaltılması amaçlanmaktadır. Bu yaklaşım Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tüberkülozun önlenmesi için kabul edilen yaklaşımlar arasındadır ve "END TB" stratejisinin bir bileşendir. LTE tedavisi 1950'li yıllardan beri uygulanmaktadır ve etkinliği gösterilmiştir. İlk koruma tedavileri İzoniazid ile başlamıştır, ancak son yıllarda tedaviye uyum sorunları ve ilaç direnci farklı ilaç rejimlerini ve kısa süreli tedavileri gündeme getirmiştir. LTE/Koruma tedavilerinin toplumda, İnsan bağışıklık yetmezlik virusu (*Human Immunodeficiency Virus*; HIV) taşıyan hastalarda bile ilaç direncini artırdığına dair veri yoktur.

## Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisi Önerilen Çocuklar

1. Yeni tanı alan tüberkülozlu erişkin ile yakın teması olduğu bilinen veya herhangi bir nedenle yapılan taramalarda, tüberkülin deri testi veya "in-

\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

terferon gama salınım testleri” (Quantiferon ve *The Enzyme-Linked ImmunoSpot*; ELISPOT testleri) pozitif bulunanlara koruma tedavisi verilmelidir. TDT’de pozitiflik değerlendirilmesinde ülkemizde: 15 mm ve üzerindeki TDT’ne sahip BCG aşılı, 10 mm ve üzerinde TDT sahip BCG aşısız ve tüberküloz hastalığına ait klinik ve radyolojik bulgu taşımayan çocuklar olarak bildirilmektedir. İGST’ler; BCG suşu ile çapraz reaksiyon vermeyen, atipik mikobakterilerin çok azından etkilenen testlerdir. Tüberküloz ve LTE tanısında TDT ile aynı duyarlılığa sahip oldukları, özellikle BCG aşılı çocuklarda özgüllüklerinin daha yüksek olduğuna dair çalışmalar vardır. DSÖ, tüberküloz insidansının 100/100.000 altında olduğu ülkelerde İGST’lerin, LTE tanısında kullanılabileceğini bildirmektedir. Ancak, tüberküloz insidansının 100/100.000 üstünde olduğu gelişmekte olan ülkelerde İGST’lerin, TDT yerine kullanılmasını önermemektedir.

2. Son iki yıl içerisinde, bu sürede BCG yapılmadan TDT 6 mm veya üstü artmış ve pozitifleşmiş olanlar,
3. TDT pozitif olup tüberküloz açısından taşıdıkları hastalık nedenleri ile risk taşıyanlar; Diyabeti olanlar, kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi alanlar (15 mg prednizolon ve eş değeri 2-3 haftadan uzun alanlar), bağırsıklığı baskılayıcı tedavi alanlar, hematolojik veya retiküloendotelial sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma gibi), son dönem böbrek hastaları, HIV pozitifler, ağır malnütriyon ve buna neden olan hastalıklar bu gruptadır. Bu hastalarda pozitif TDT sınırı 5 mm olarak kabul edilir.
4. Anti-TNF veya diğer biyolojik ilaçlar başlamadan önce çocukların latent tüberküloz yönünden değerlendirilmesi yapılmalı ve TDT/İGST pozitif olanlara biyolojik ajanlar başlamadan önce koruma tedavisi verilmelidir.

Koruma tedavisi aynı zamanda **tüberküloz ile enfekte olma şansı yüksek bireylere** de uygulanır. Bu grupta tüberkülozlu bir birey ile yakın teması olan çocuklar ve tüberkülozlu anneden doğan bebekler girer.

1. Yeni tanı alan akciğer tüberkülozlu erişkin ve ergenler ile yakın teması olan çocuklara TDT uygulanır ve çocuk tüberküloz hastalığı yönünden de araştırılır. Eğer çocuk tüberküloz hastası değilse, TDT sonucu ne çıkarsa çıksın koruma tedavisi önerilir.



2. Tüberkülozlu anneden doğan bebekler için şu akış uygulanır: Anne daha önce tüberküloz tedavisi almamışsa veya gebeliğin son döneminde tanı aldıysa bebek doğduğu zaman fizik muayene, akciğer grafisi ve TDT ile değerlendirilir. Mümkünse plasentanın da tüberküloz yönünden değerlendirilmesi önerilir. Tüberküloza ait klinik ve radyolojik bulgusu yoksa ve TDT negatif bulunmuşsa çocuğa koruma tedavisi başlanır. Annenin sosyal durumu uygunsa ve bebeğe bakacak birey varsa, annenin bulaştırmıcılığının geçtiği döneme dek bebek anneden ayrılır. Bu süre balgam yayması pozitif olan bireylerde, balgamda basilin negatif bulunmasına dek, balgam yayması negatif bireylerde ampirik olarak 2 hafta olarak kabul edilir. Bu dönem içerisinde annenin sütü sağılıp bebeğe verilebilir. Bebek 3. ayında yeniden aynı şekilde değerlendirilir. Bu değerlendirmede, TDT değeri yine negatif ise koruma tedavisi kesilip aşı uygulanabilir. Eğer TDT pozitifleşmiş ve tüberküloz hastalığına ait bulgu yoksa koruma tedavisi 6 aya dek uzatılır. Bir başka yaklaşımda ise koruma tedavisi direk 6 aya uzatılır ve bu sürenin sonunda bebek TDT ile değerlendirilip, negatif ise aşı uygulanır. Tüberküloz tanılı anneden doğan bebeklerin 2 yıl tüberküloz yönünden yakın izlenmesi önerilir.

### **Latent Tüberküloz Enfeksiyonu/Koruma Tedavisi Öncesi Tarama**

LTE/Koruma tedavisine başlanacak bireylerde tüberküloz hastalığının da olup olmadığından da mutlaka emin olmak gereklidir. Öykü, fizik muayene ve akciğer grafileri ile tüberküloz hastalığından şüphelenilirse bakteriyolojik olarak tüberküloz hastalığının araştırılması gerekir. Çocuk tüberküloz değilse, LTE/Koruma tedavisi endikasyonu olan kişilere tedavi başlanır. Eğer hasta tüberküloz ise verilecek tek ilaçla tedavi hastayı tedavi etmeyeceği gibi, verilen ilaca direnç gelişme riski de yüksek olacaktır.

Daha önce tüberküloz tedavisi veya koruma tedavisi alıp almadığı ve süresi sorgulanır. Daha önce LTE için tedavi alan bir kişinin yeniden teması yoksa, koruma tedavisi alması gerekmez.

İzoniazid başlama endikasyonu varsa bu tedavinin yol açabileceği yan etkiler açısından zemin hazırlayacak hastalıklar sorgulanır. Örneğin ağır karaciğer hastalığı olanlar, daha önce İzoniazide bağlı karaciğer problemleri geçirenler,

ağır alerjik reaksiyonları olan hastalarda İzoniazid kullanılmamalıdır. İzoniazid başlama endikasyonu varsa, birlikte kullanılan ilaçlar sorgulanır. Verilecek ilaçlar karaciğerde metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşime girebilir.

Koruma tedavisi tüberküloz hastası ile temas nedeni ile başlanıyorsa, temaslı kişinin İzoniazide direnci olup olmadığının sorgulanması; eğer varsa kültür ve ilaç direnci sonuçlarının değerlendirilmesi ilaç seçimi için çok önemlidir.

### **Koruma Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Tedaviye Uyum**

#### *İsoniazid*

LTE/Koruma tedavisinde 1950’li yıllardan beri kullanılan ve ilk tercih edilen ilaç İzoniazid’dir. 5-10 mg/kg, maksimum 300 mg olacak şekilde 6-9 ay süre ile uygulanır. Ülkemizde 6 aylık koruma süresi benimsenmiştir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde bu süre 12 aydır. Koruma tedavisinin 6-9 ay süre ile uygulanmasının başarısı %60 ve 90’dır. Yeniden enfeksiyon yoksa etkisinin 19 yıla dek sürdüğü gösterilmiştir ve pratikte ömür boyu sürdüğü kabul edilir. İzoniazid ile koruma tedavisinin HIV ile enfekte çocuk ve erişkinlerde de etkin olduğu gösterilmiştir. İlacın en önemli yan etkisi hepatotoksisitedir ve çocuklarda bu ihtimal düşüktür.

#### *Rifampisin*

Eğer çocuğun enfekte olduğu veya enfekte olma riski taşıdığı erişkinin ilaç direnci biliniyorsa ve İzoniazid direnci varsa koruma Rifampisin ile 4 ay süre ile yapılabilir. Rifampisin dozu 10 mg/kg, maksimum 600 mg olarak uygulanır. Koruma tedavisinin Rifampisin ile 4 ay uygulanmasının 6-9 ay İzoniazid tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Hepatotoksisite yan etkisi İzoniazid’e göre daha azdır. İzoniazid’e göre daha pahalıdır.

#### *İsoniazid ve Rifampisin’in birlikte kullanılması*

Son yıllarda koruma tedavisi süresini kısaltmak amacı ile ne İzoniazid (10 mg/kg, maksimum 300 mg) ve Rifampisin’in (10 mg/kg, maksimum 600 mg) birlikte 3-4 ay süre ile uygulaması konusunda çocuklarda ve erişkinlerde ya-

pılan çalışmalar vardır.Etkinliği gösterilmiştir. Kısa süreli tedavi uyumu artırmaktadır.

### *İzoniazid ve Rifapentin'in birlikte kullanılması*

Rifapentin, uzun etkili bir Rifamisindir. İzoniazid (15 mg/kg, maksimum 900 mg) ve Rifapentin (15-30 mg/kg, maksimum 900 mg) haftada bir kez, 3 ay boyunca verilmesi 2 yaş üzerindeki çocuk ve erişkinlerde etkin ve güvenli bulunmuştur.İki-17 yaş arasındaki 905 çocuk ve gencin katıldığı, randomize, açık etiketli bir çalışmada; İzoniazid ve Rifapentin haftada bir kez, 3 ay boyunca alanların %88.1'i tedavilerini tamamlamış, 9 ay süre ile sadece İzoniazid alanların ise %80.9'u verilen tedaviyi tamamlamış; sadece izoniazid alan 434 kişilik grupta izlemde 3 olguda tüberküloz gelişmişken, İzoniazid ve Rifapentin kombine kısa süreli tedavi alan 471 çocuğun hiçbirinde tüberküloz gelişmemiştir. Tedavi süresince iki grupta da önemli bir yan etki gelişmemiş ve haftada bir İzoniazid ve Rifapentin tedavisine etkin ve güvenilir olmasının yanı sıra, bu tedaviye uyumun da daha iyi olduğu gösterilmiştir.Bu tedavinin HIV pozitif çocuklarda da etkinliği ve güvenirliliği gösterilmiştir. İki yaş altındaki çocuklarda ilacın farmakokinetiği ve yan etkileri konusunda yeterli veri yoktur.Direk gözlem altında verilmesi önerilir.

### **Çok İlaça Dirençli (ÇİD) Tüberkülozu Olan Bireyle Teması Olan Çocuklarda Koruma Tedavisi**

Çok ilaca dirençli tüberkülozlu sahip erişkinler ile temaslı çocuklarda kesin önerilen bir tedavi rejimi yoktur. Bazı araştırmacılar bu çocuklarda bir tedavi başlamadan 2 yıl boyunca yakın izlemi önermektedir. Afrika'da ÇİD tüberkülozlu erişkin ile karşılaşan çocuklarda yapılan çalışmalarda ise direnç durumuna göre seçilen etkin ilaçlar ile yapılan korumanın, İzoniazid ile verilen standart koruma verilenlere göre çocuklarda tüberküloz gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda çocuklarda yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta analiz de bunu desteklemektedir. ÇİD tüberkülozlu erişkin ile karşılaşan çocuklarda ve erişkinlerde koruma için öncelikle önerilen ilaç grubu florokinolonlardır. DSÖ 2018 Latent Tüberküloz Rehberinde ÇİD tüberkülozlu bireyle yakın teması olan çocuklara ve bağışıklığı baskılanmış bireylere flo-

rokinolonlar ile koruma verilebileceğini, eski rehberlerden farklı olarak yeni öneri olarak belirtmiştir. Tedavi süresi kesin olmayıp, yayınlarda 6-12 ay olarak belirtilmiştir. Günümüzde ÇİD tüberkülozunda korumanın etkisinin değerlendirildiği çocuk ve erişkinlere yönelik devam eden kontrollü çalışmalar sürdürülmektedir. Diğer bir seçenek olarak, özellikle florokinolonlara dirençli bireyler ile teması olan çocuklara eğer bu ilaçlara duyarlılık varsa Pirazinamid ve Etambutol ile 9 ay koruma tedavisi önerilebilir.

### **Koruma Tedavisinde Uyum**

Koruma ve LTE tedavilerine uyumun düşük olduğu bilinmektedir. Tedavi süresi uzadıkça uyum bozulmaktadır. Kısa süreli uygulamaların uyumu arttırdığı bilinmektedir. Güney Afrika Cumhuriyet’inde erişkin tüberkülozlu bireyler ile karşılaşması olan beş yaş ve altındaki 335 çocuğun verilen tedaviye uyum açısından değerlendirilmesinde; tüberküloz tedavisi alanlarda uyum %82.6 iken, kemoprofilaksi alanlarda uyumun %44.2 olduğu ve İzoniazid ile 6 süre ile koruma tedavisi alanlarda uyum %27.6 iken, 3 ay süre ile İzoniazid ve Rifampisin ile koruma tedavisi alanlarda %69.6 olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlar İzoniazid-Rifapentin kısa süreli tedavisinin, İzoniazid koruyucu tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda da izlenmiştir.

### **Koruma Tedavisi Sonrası İzlem**

İlacın yan etkileri hakkında aile bilgilendirilir. Hepatit, alerji, beklenmeyen etkilerde doktora başvurusu önerilir. Birlikte karaciğer hastalığı olmayan sağlıklı çocuklarda İzoniazide bağlı hepatotoksisite çok nadir görülmekle birlikte, eğer imkan varsa hepatotoksisite açısından karaciğer enzimleri başlangıçta ve kontrollerde izlenebilir.

Eğer koşullar uygunsa koruma tedavisinin de direkt gözlem altında verilmesi uygundur.

İlaç başladıktan sonra 2-3 aylık aralıklar ile kontroller uygundur. Kontrollerde tüberküloz ait sorgulama ve fizik muayene yapılır. Tüberkülozdan kuşulanıyorsa akciğer grafisi çekilir ve gerekirse ileri araştırmalar yapılır.

LTE tedavisi sonrası TDT halen pozitifdir ve tedavi sonucu TDT kontrolü gerekmez.

## KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use an isoniazid-ri-fapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1650-1653.
2. Comstock GW, Hammes LM, Pio A. Isoniazid prophylaxis in Alaskan Boarding schools. A comparison of two doses. Am Rev Respir Dis 1969;100: 773-779.
3. Comstock GW, Liveassay VT, Woolpert SF. The diagnosis of positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol 1974;99:677-686.
4. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel Isoniazid studies. Am Rev Respir Dis 1979; 119:827-830.
5. Cruz AT, Ahmed A, Mandalakas AM, Starke JR. Treatment of latent tuberculosis infection in children. J Ped Infect Dis 2013;2:248-258.
6. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Bibl Tuberc 1970;26: 28-106.
7. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. Int J Inf Dis 2017;56:68-76.
8. Getehatun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. N engl J Med 2015;372: 2127-2135.
9. Getehatun H, Matteelli A, Abubakar İ, Aziz MA, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J 2015;46:1563-1576.
10. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. World Health Organization. 2014.
11. Haas MK, Belknap RW. Updates in the treatment of active and latent tuberculosis. Semin Respir Crit Care Med 2018;39:297-309.
12. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21.th Century. Chest 2007;131:1898-1906.
13. Matteeli A, Sulis G, Capone S, D'Ambrosio L, Migliori GB, Getahun H. Tuberculosis elimination and challenge of latent tuberculosis. Presse Med 2017;46: e13-e21.
14. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselting AC, et al. The natural history of disease of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of the pre-chemotherapy literature. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8:392-402.
15. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donal PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1078-1090.
16. McClintock AH, Eastman M, MvKinney CM. Treatment completion for latent tuberculosis infection: a retrospective cohort study comparing 9 month of isoniazid, 4 months of rifampin and 3 months of isoniazid and rifapentine. BMC Infect Dis 2017;17:146

17. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdall H, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of Isoniazid for latent tuberculous infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:689-697.
18. Nicholson EG, Geltemeyer AB, Smith KC. Practice guideline for treatment of latent tuberculosisinfection in children. *J Pediatr Health Care* 2015;29:302-307.
19. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, et al.. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis : a retrospective study. *Arch Intern Med* 2006;166:1863-1870.
20. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:3-20.
21. Pai M, Sotgiu G. Diagnosis for latent TB infection: incremental, not transformative progress. *Eur Respir J* 2016;47:704-706.
22. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36 month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:1588-1598.
23. Shim TS. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection due to initiation of Anti-TNF therapy. *Tuberc Respir Dis* 2014;76:261-268.
24. Sneag DB, Schaaf HS, Cotton MF, Zar HJ. Failure of chemoprophylaxis with standart antituberculosis agents in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007;2:1142-1146.
25. Soysal A, Torun T, Efe S, Gencer H, Tahaoglu K, Bakır M. Evaluation of cut-off values of interferon-gamma based assays in the diagnosis of *M.tuberculosis* infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:50-56.
26. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelemse A, et al. The effectiveness of a 9.month regimen of Isoniazid alone versus 3 and 4 month regimens of Isoniazid plus Rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized. *CID* 2007;45:715-722.
27. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gardin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three study months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculous infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155-2166.
28. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents. A randomized clinical trial of a 3-month, 12 dose regimen of a combination of Rifapentine and Isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015; 169:247-255.
29. T.C Sağlık Bakanlığı, Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara, 2011.
30. Van Zyl S, Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:13-18.

31. Venturini E, Tersigni C, Cordola C, Martino M, Galli L. Latent tuberculosis treatment compliance in children: 10 year experience. *Pediatr Infect Dis* 2018;37: 617.
32. Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis New challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early Human Development* 2008; 84: 795–799.
33. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva. 2018.





# TÜBERKÜLOZ HASTALIĞININ TEDAVİSİ

**Dr. Beste ÖZSEZEN\*, Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ\*\***

Çocukluk çağı tüberküloz (TB) hastalığı sıklıkla akciğerde kaviter lezyonun eşlik etmediği intratorasik adenopati ve akciğer orta ve alt zonlarda infiltrasyon ile seyreden, primer enfeksiyonun komplikasyonu olarak meydana gelmektedir. Bu hastalarda erişkin tipi tüberküloza kıyasla daha az sayıda *Mycobacterium tuberculosis* basili görülmekte, bu yüzden tedavi başarısızlığı, nüks ve ilaç direnci çocuklarda daha az görülmektedir. Tüberküloz hastalığı tedavisinde amaç tüberküloz lezyonları içindeki basilleri hızlıca öldürerek hastada kür sağlamak, nüks ve ilaç direnci gelişmesini ve hastalığın yayılmasını önlemek ve bunu en az yan etki ile elde etmektir. Bu yüzden hangi organ tutulumu olursa olsun hastalar tanı alır almaz tedaviye başlanmalıdır. Tedavide ilaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması çok önemlidir.

Antitüberküloz tedavinin iki evresi bulunmaktadır. Birincisi hızla çoğalan basillerin büyük çoğunluğunun yok edildiği başlangıç evresi, ikincisi dormant (uyuyan) basillerin yok edildiği idame evresidir. Başlangıç evresinde hastalığın tutulum yeri ve ilaç duyarlılığına göre üç veya dört antitüberküloz ilaç kullanılmaktadır. Bu evre, bazı özel durumlar dışında iki ay sürer; bu dönemde tedaviye herhangi bir nedenle devam edilmezse tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci gelişebilir. İdame evresinde iki antitüberküloz ilaç ile devam edilir ve hastalığın tutulum yerine göre 4-10 ay sürebilir. Çocukluk çağı tüberkülozunda hem başlangıç hem idame döneminde günlük tedavi uygulanmaktadır; aralıklı tedavi önerilmemektedir.

Tüberküloz hastalığı tedavisinde çok sayıda ilacın birlikte ve uzun süre kullanılması tedavi uyumsuzluğu ve dolayısıyla tedavi başarısızlığına neden ola-

\* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

\*\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

bilmektedir. Bu nedenle tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de doğrudan gözetimli tedavi (DGT) uygulanmaktadır. Böylece hastaya özel bir tedavi planlaması yapılarak hekim, sağlık görevlisi ya da üçüncü bir gözetmenin (öğretmen, okul hemşiresi, sosyal hizmetler görevlisi, ebeveyn gibi) denetiminde hastaların ilaçlarını almaları ve bu durumun kaydedilmesi sağlanır. DGT'nin öncelikle sağlık personeli tarafından uygulanması tercih edilir eğer bu durum sağlanamıyorsa aileden birine görev verilir. Bu görevi üstlenen kişi sağlık personeli değil ise ilaçların kullanımı ve yan etkileri ile ilgili detaylı bilgi verilmelidir. Verem Savaş Dispanseri tarafından hazırlanan, içinde günlük ilaç poşetleri ve “DGT izlem formu” olan “DGT paketi” DGT gözetmenine ulaştırılır. Hastaların bir günlük ilaçları tek bir seferde aç karnına içmesi önerilir. Gözetmen hastanın ilacı içtiği her gün DGT izlem formuna imza atar.

Günümüzde ilaca dirençli tüberküloz hastalığı düşünülmeyen olgularda birinci grup (majör) oral ilaçlar: izoniyazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z), etambutol (E) kullanılmaktadır. Yetişkin ve çocuklarda tüberküloz ilaçlarının farmakokinetiği farklıdır. Çocuklar kilogram başına daha yüksek dozları daha iyi tolere ederler ve daha az ilaç reaksiyonu gelişir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014 yılı raporunda göz toksisiteleri ile ilgili aileler bilgilendirilerek ve çocuklar rutin takip edilerek tüm yaş gruplarında etambutolün kullanılması önerilmektedir. Yine, aynı raporda streptomisin çocukluklarda hiçbir tüberküloz hastalığı tipinde birinci basamak tedavide kullanılmaması önerilmektedir.

Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavisi **Tablo I**'de özetlenmiştir.

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı ve DSÖ önerisine göre, eğer hasta H direncinin düşük olduğu bir bölgede yaşıyorsa, ilaç direnç riski, HIV pozitifliği yoksa, yayma negatif akciğer tüberküloz, tüberküloz lenfadenit veya ağır seyretmeyen akciğer dışı tüberküloz hastası ise ilk iki ay HRZ üçlü kombinasyon tedavisi sonrası dört ay süreyle HR verilmesi, tedavinin altı aya tamamlanması önerilmektedir. Ancak erişkin tipi kaviter akciğer tüberkülozu, yayma pozitifliği olan veya HIV ya da izoniyazid dirençli tüberküloz prevelansı yüksek bölgelerde yaşayan hastalara başlangıç evresinde dördüncü ilaç olarak etambutol eklenmelidir. Yaşı 0-3 ay arasındaki bebekler yukarıda bahsedilen standart tedavi rejimlerine göre tedavi edilmelidir ancak bu hastalarda, özellikle yaşamın ilk haftasındaki yenidoğanlarda olası ilaç etkileşimleri ve toksisiteleri açısından daha dikkatli olunmalıdır.

**Tablo 1.** Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz (TB) hastalığı tedavisi\*\*

| Hastalık tipi                                                                                                     | Başlangıç evresi      | İdame evresi |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|
| Akciğer TB<br>TB lenfadenit<br>Ağır olmayan akciğer dışı TB                                                       | 2 ay HRZ <sup>1</sup> | 4 ay HR      |
| Kaviteli, yaygın ya da yayma pozitif akciğer TB<br>Ağır akciğer dışı TB<br>Miliyer TB*<br>Konjenital-Neonatal TB* | 2 ay HRZE             | 4 ay HR      |
| Bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda TB                                                                            | 2 ay HRZE             | 7-10 ay HR   |
| Kemik eklem TB<br>Menenjit TB                                                                                     | 2 ay HRZE             | 10 ay HR     |

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

<sup>1</sup> H direnci yüksek ve/veya HIV endemik bölgelerde başlangıç tedavisi 4'lü önerilmektedir.

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

\*\*Bu tablo 1 ve 6 numaralı kaynaklardan alınmıştır.

Tüberküloz menenjit ve kemik-eklem tüberkülozu tedavisinde hem ülkemiz Sağlık Bakanlığı hem DSÖ ilk iki ay HRZE kombinasyonunda oluşan dört-lü tedavi ardından on ay HR içeren ikili tedaviyi önermektedir. Tüberküloz menenjit tedavisinde farklı ilaç kombinasyonları öneren merkezler de vardır. Örneğin Amerikan Pediatri Akademisi (*The American of Pediatrics*; AAP) Enfeksiyon Komitesinin son raporunda tüberküloz menenjit tedavisinde HRZ yanına mümkünse beyin omurilik sıvısına geçişi etambutolden daha iyi olduğu gerekçesiyle etionamid veya ilaç direncinden şüphelenilen durumda bir aminoglikozid (parenteral streptomisin, kanamisin, amikasin veya kapreomisin) eklenmesi önerilmektedir. Etambutol yaklaşık %25-50 oranında sadece inflame meningeal dokuya geçebilmekte, etionamid ise hem sağlıklı hem inflame dokuya geçmektedir. Bu özellik meningeal inflamasyon olmadan ortaya çıkabilen tüberkülozların tedavisi için önemli olabilir. Basilin birinci grup ilaçlara duyarlı olduğu gösterilirse bu ilaçların kesilebileceğinden bahsedilmektedir. Li ve ark.'nın 86 tüberküloz menenjit hastasını geriye dönük olarak değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %42'sine linezolid içeren bir

tedavi rejimi (HRZ+Linezolid veya HRZE+Linezolid) verilmiştir. Linezolid içeren tedavi alan hastaların %89'unda olumlu sonuçlar görülmüş olup diğer tedavi rejimi verilen gruba göre bu sonuç anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle yazarlar tüberküloz menenjit tedavisinde dördüncü ilaç ya da dördümlü standart tedaviye ek olarak linezolid kullanımının erken dönemde sağkalımı arttırdığını savunmaktadır. Tüberküloz menenjitte uygun antitüberküloz tedavi altında tüberküloza ait yeni semptom, bulgu ve radyolojik değişiklikler ortaya çıkabilir bu durum paradoksal kötüleşme olarak adlandırılır. Bu durum tedavide kullanılan bakterisidal ilaçların etkisiyle basil içeriklerinin yol açtığı inflamasyon ve ödeme bağlı ortaya çıkmaktadır ve tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir.

Herhangi bir nedenle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (İnsan immün yetmezlik virüsü, *Human immunodeficiency virus*; HIV hariç) antitüberküloz tedavi ile ilgili net bir fikir birliği olmamakta birlikte genel görüş ilaç direnci düşünülmüyorsa ilk iki ay standart dördümlü tedavinin (HRZE) verilmesi, takibinde hastanın altta yatan hastalığına göre tedavi süresinin HR'den oluşan ikili tedavi ile 9-12 aya tamamlanması yönündedir. Primer immün yetmezlik durumunda toplam tedavi 12 aya tamamlanmalıdır.

Nüks ve tedaviyi terkten dönen hastaların tedavisi üçüncü basamak üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinde yapılmalıdır. Bu hastalar için ülkemizde önerilen tedavi şeması ilk iki ay standart dördümlü tedaviye (HRZE) ek olarak streptomisin verilmesi, devamındaki bir ayda dördümlü tedaviye devam edilmesi, üç aylık başlangıç tedavisinin sonunda balgam yayması negatif ise HRZ'ten oluşan üçlü tedavinin 5 ay daha devam etmesi yönündedir.

### **Tedavinin Değerlendirmesi ve İzlemi**

Tüberküloz hastalığı olan çocuklar aylık ziyaretlerle takip edilmelidir. Kontrolde ilaçları uygun şekilde kullanıp kullanmadıkları ve yan etkileri açısından semptomları sorgulanır. Başarılı bir tedaviyle ateş düşer, iştah açılır, hasta kilo almaya başlar. Fizik muayenede rutin olarak kilo kontrolü yapılmalı, ilaç dozları hastaların mevcut kilosuna göre ayarlanmalıdır.

Akciğer tüberkülozu olan olgularda genellikle tedavinin ikinci ayı tamamlandıktan sonra tedavi yanıtını değerlendirmek için akciğer grafisi çekilmelidir.

Tedaviyi sonlandırmak için normal akciğer grafisi bulgularını beklemeye gerek yoktur. Başarılı altı aylık tedavinin sonunda bile hiler adenopati 2-3 yıl süreyle devam edebilir. Takipte hasta kötüleşmediği sürece kontrol akciğer grafisi çekilmesine gerek yoktur. Tanıda balgam, indükte balgam ve açlık mide suyunda basil saptanmışsa, kontrollerde ikinci ayda basil araştırılır. İkinci ayda basil negatif ise ve tedaviye yanıt varsa tekrarı gerekmez. Ancak ikinci ayda halen basil pozitifliği devam ediyorsa, hem ayda bir basil izlemine devam edilir; hem de verilen TB ilaçlarına direnç, tedaviye uyumsuzluk ve bağışıklık yetmezliği gibi tedaviye yanıtı etkileyecek çocuğa ait diğer nedenler araştırılır ve mevcut tedavi değiştirilmeden hasta dirençli tüberküloz takibi yapan bir merkeze yönlendirilir. Tedavi bitiminde tekrar basil aranır.

Eğer tedaviye ara verildiyse tedavi sonlandırma süresi uzatılmalıdır. Bu hastalar için ortak bir fikir birliği olmasa da tedaviyi sonlandırırken dikkat edilmesi gereken faktörler: tedaviye ara verilme süresi, tedaviye hangi dönemde ara verildiği (erken veya geç) ve hastanın tedavi öncesinde sırasında ve ara verildiği dönemden sonrasındaki klinik radyografik ve bakteriyolojik durumudur. DGT’de verilen total doz tedavi süresini belirlemek için hesaplanmalıdır.

Antitüberküloz tedaviye yanıt vermeyen hastalar ilaç dirençli tüberküloz, akciğer tüberkülozunun beklenmedik bir komplikasyonu, başka bir akciğer hastalığı veya tedaviye uyum problemleri açısından ileri inceleme ve değerlendirme için üniversite ya da eğitim araştırma hastanelerine yönlendirilmelidir. Nüks ve tedaviden dönen hastalar tüberküloz takibi yapan üniversite ya da eğitim araştırma hastanelerinde değerlendirilmelidir.

### **Tedaviye Uyum**

Tedaviye uyum ve tedavinin tamamlanmasının önemi açısından ebeveynler, aile bireyleri ya da diğer bakım veren kişiler eğitilmelidir. Tüberküloz hastalığı tedavisini tamamlayabilmek özellikle hastalar tedaviye çok hızlı yanıt verdiği için (birçok hastada 2-4 haftada iyileşme bulguları görülmeye başlar) zordur. Tedavinin ikinci ayı tamamlandığında yapılan değerlendirmede hasta iyileşme bulguları göstermiyor ya da kötüleşme bulguları varsa, kilo kaybetmeye devam ediyorsa veya yayma pozitifliği devam ediyorsa tedavi başarısızlığı düşünülmelidir. Tedaviye uyumsuzluk tedavi başarısızlığının sık bir nedenidir. Ancak çoklu ilaç dirençli (ÇİD) tüberkülozda akılda tutulmalıdır.

### Adölesan Hastaların Değerlendirmesi

Adölesan hastaların tedavisi erişkin şemalarına göre yapılmaktadır. Doz ihtiyacı, ÇİD tüberküloz riski ve ilaç toleransı erişkinlere daha çok benzemektedir. Adölesan ve büyük çocukların 25 kilograma ulaştıkları takdirde erişkin dozlarına göre tedavi edilmesi önerilmektedir. Bu grupta ayrıca tedaviye zayıf uyum önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi planına hastaların dahil edilmesi ve bu konuda sorumluluk verilmesi tedavi uyumunu arttırabilir.

### Tedavi Sonuçlarının Raporlanmasında Kullanılan Tanımlar

Tüm mikrobiyolojik ve klinik olarak tanı almış tüberküloz vakalarının sonuçları DSÖ'nün önerdiği şekilde raporlanmalıdır (**Tablo II**).

**Tablo II.** *Tedavi Sonuçlarının Raporlanması\**

| SONUÇ                | TANIMLAMA                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kür                  | Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış tüberküloz hastalığı olan çocukta birisi tedavinin idame döneminde birisi tedavinin son ayı içinde olmak üzere iki kez yayma ya da kültür negatifliğinin gösterilmesi                 |
| Tedaviyi tamamlama   | Öngörülen tedaviyi süresi içinde tamamlayan olguda tedavinin idame dönemi ya da sonunda balgam incelemesi yapılamadığı durumlarda, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılması |
| Tedavi başarısızlığı | Tedavi başlangıcından 5 ay ya da daha sonrasında alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür ile basil pozitifliğinin gösterilmesi                                                                                    |
| Ölüm                 | Tüberküloz hastasının tedavi başlamadan ya da tedavi sırasında herhangi bir nedenle ölmesi                                                                                                                              |
| Takip dışı kalma     | Tüberküloz hastasının tedaviye başlamaması veya birbirini takip eden 2 ay veya daha fazla süre tedaviye ara vermesi                                                                                                     |
| Değerlendirilemedi   | Tedavi sonucu belirtilmemiş hasta. Başka bir merkeze transfer olan veya takip eden birimde tedavi sonuçları değerlendirilmemiş hastaları içerir.                                                                        |
| Başarılı tedavi      | Kür olan ve tedavi tamamlanmış hastaların toplamı                                                                                                                                                                       |

\* Bu tablo 1 ve 22 numaralı kaynaktan hazırlanmıştır.

## Tüberküloz Hastalığı Tedavisinde Yenilikler

Tüberküloz hastalığında özellikle katı formdaki tablet ilaçları yutmakta zorlanan çocuklarda kalitesi kanıtlanmış suda ya da başka sıvılarda çözünebilen sabit doz kombinasyonları (SDK) yurt dışında mevcuttur. SDK en önemli avantajları ilaçların ezilmesine ya da kesilmesine gerek kalmadan sıvılar içinde hızlıca çözülebilmeleri, damakta meyve tadı bırakmalarıdır. Böylece hastaların gün içinde yutması gereken tablet sayısı azalmakta ve böylece tedavi uyumu artabilmektedir. DSÖ'nün kilograma göre önerdiği uygun dozdaki kombinasyon kullanılmalıdır. Öneriler dozlar genellikle toksisite riskini azaltmak için belirlenen üst sınırın altındadır.

Sonuç olarak tüberküloz hastalığı tedavisinin başarısındaki en önemli faktör tanıyı en hızlı şekilde koymak ve tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlamaktır. DGT ile hastaların belirlenen doz ve sürelerde tedavi alması tedavi başarısızlığı, ilaç direnci ve nüks gelişmesini azaltmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Akdağ R (editör). T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. Ankara:2011.
2. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. (31th ed) American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL;2018:p.829-853.
3. Biral E, Faraci M, Lanino E, et al. *Mycobacterium tuberculosis* pneumonia and bacteremia after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: report of an instructive pediatric case. New Microbiol 2012;35:353–357.
4. Chen YC, Sheen JM, Huang LT, et al. Disseminated tuberculous myositis in a child with acute myelogenous leukemia. Pediatr Neonatal. 2009;50:74–77.
5. Cruz AT, Hwang KM, Birnbaum GD, et al. Adolescentswithtuberculosis: a review of 145 cases. Pediatr Infect Dis J 2013;32:937-941.
6. Çakır E, Karakoç F. Tedavinin Temel İlkeleri, Klinik Sınıflandırma ve Tedavi Rejimleri. Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F (editörler). Çocukluk Çağında Tüberküloz. İstanbul: No-bel Matbaacılık, Temmuz 2017:67-71.
7. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Anti-tuberculosis treatment in children Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup World Health Organization. Geneva, Switzerland. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:1205-1211.

8. Güneş A, Uluca Ü, Aktar F, et al. Clinical, radiological and laboratory findings in 185 children with tuberculous meningitis at a single centre and relationship with the stage of the disease. *Ital J Pediatr* 2015;41:75.
9. Hess S, Hospach T, Nossal R, et al. Life-threatening disseminated tuberculosis as a complication of TNF- $\alpha$  blockade in an adolescent. *Eur J Pediatr* 2011;170:1337–1342.
10. Lancella L, Galli L, Chiappini E, et al. Recommendations Concerning the Therapeutic Approach to Immunocompromised Children With Tuberculosis. *Clinical Therapeutics* 2016;38:180-190.
11. Li H, Lu J, Liu J, et al. Linezolid is associated with improved early outcomes in childhood tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:607-610.
12. New fixed-dose combinations for the treatment of TB in children Factsheet. <http://www.tbfacts.org/tbfacts.org/>
13. New Tuberculosis Treatment Aimed at Children. <http://www.tbfacts.org>
14. PefuraYone EW, Kengne AP, Kuaban C. Incidence, time and determinants of tuberculosis treatment default in Yaounde, Cameroon: a retrospective hospital register-based cohort study. *BMJ Open* 2011;1:e000289.
15. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002244.
16. Solovic I, Sester M, Gomez-ReinoJJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185–1206.
17. Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:306-313.
18. Thwaites GE, vanToorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, stil too few answers. *Lancet Neurol.* 2013;12:999–1010.
19. Van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, et al. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:248-252.
20. Van Well GT, Paes BF, Terwee CB, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics* 2009;123:e1–e8.
21. Vecino R, Santiago B, Baquero-Artigao F, et al. Tuberculosis in pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:774–777.
22. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2014. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).



# İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

---

**Dr. Ebru YALÇIN\***

---

Kişinin ilaca dirençli mikroorganizma ile enfekte olmasıyla primer direnç meydana gelir, çocuklarda en sık görülen direnç şeklidir. Sekonder direnç ise başlangıçta dirençli olmayan suşla enfekte olan bireyin tedavisi sırasında mikroorganizmanın mutant hale gelmesiyle oluşan dirençtir ve genellikle tedaviye uyumsuzluk ya da uygun olmayan tedavi şemaları uygulanması sonucunda oluşur. Tedavide çocuğun basili edindiği kaynağın ilaç direnç durumunun bilinmesi çok önemlidir. İlaça dirençli tüberküloz (TB) tedavisi uzman hekimlerce yapılmalıdır, uygunsuz tedavi hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabilir.

## İlaç Direnci ile İlgili Tanımlamalar

*İlaça dirençli olgu:* En az bir TB ilacına dirençli basille hastalanmış olgu.

*Yeni olgularda ilaç direnci (primer ilaç direnci):* Yeni olguda, yani daha önce TB ilacı kullanmamış ya da bir aydan daha az süre kullanmış hastada görülen ilaç direnci durumu.

*Tedavi almış olgularda ilaç direnci (edinsel ya da sekonder ilaç direnci):* Hastanın daha önce bir aydan uzun süre kullanmış olduğu ilaca karşı saptanan direnç durumudur.

*Çok ilaca direnç (ÇİD):* Hem izoniazide (H) hem de rifampisine (R) direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.

*Yaygın ilaç direnci (YİD):* “Extensive drug resistance; XDR”: ÇİD’e ek olarak, bir kinolona ve bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.

---

\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

### İlacı Dirençli Tüberkülozda Tanı

İlacı dirençli TB'den tedavi başarısızlığı olan olgularda, kronik, nüks ya da tedaviyi terk etmiş olan, düzensiz tedavi alan, ilacı direnci yüksek yerde bulunan, dirençli TB hastası ile temas öyküsü olan hastalarda veya ilacı duyarlılık testinde direnç saptanan hastalarda kuşulanmalıdır. Bu hastalar dirençli TB tedavi merkezlerine sevk edilmelidir. Sevk edilirken de İl Sağlık Müdürlüğü ve Verem Savaş Dispanseri'ne bildirim yapılır.

### İlacı Dirençli Tüberkülozda Tedavi

#### *İzole ilacı direnci*

1. İzonyazid (H) direnci: Bu direnç saptandığında idame tedavisine geçilmiş olduğundan bu dönemde tedaviye 7 ay İzonyazid (H), Rifampisin (R) ve Etambutol (E) ile devam edilmesi önerilir (HRE). Toplam tedavi süresi 9 ay olmalıdır. Yaygın-ağır TB olan çocuklarda bu ilacılara fluorokinolon eklenerek tedavi en az 9 ay sürdürülmelidir.
2. Rifampisin (R) direnci: Bu direnç saptandığında idame tedavisine geçilmiş olduğundan bu dönemde İzonyazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z) ve Etambutol (E) kullanılarak (HRZE) toplam tedavi süresi 12 aya tamamlanır. Eğer R direnci ilk ay içerisinde saptanırsa, başlangıç dönemi tedavi İzonyazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E) ve Streptomisin (S) (HRZES) olarak verilir.
3. Pirazinamid (Z) direnci: *M. bovis* doğal olarak Pirazinamid (Z)'e dirençlidir; bu durumda ya da Pirazinamid (Z) dirençli *M. tuberculosis* ile hastalık durumunda tedavinin ilk 2 ayında E eklenerek, H ve R ile toplam 9 ay tedavi yapılmalıdır.
4. Streptomisin (S) veya Etambutol (E) veya Streptomisin ve Etambutol (SE) direnci varlığında: Pirazinamid (Z) ile kombine standart tedavi verilir.

#### *Çok İlacı Dirençli Tüberküloz*

Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen dirençli TB tedavisi yapan merkezlerce yapılmalıdır. Çocukta ÇİD-TB kaynağı erişkinlerdir. Bu nedenle kaynağın bu-

lunması ve ilaç direnç durumunun belirlenmesi çok önemlidir, tedavi çocuğun ya da kaynak erişkinin ilaç duyarlılık durumuna göre düzenlenmelidir. ÇİD-TB hastasının tedavi rejiminde bir parenteral ve bir kinolon olmak üzere en az 5 aktif ilaç yer alır. Hastanın her doz ilacı doğrudan gözetim altında tedavi DGT ile verilir, ilaçlar günde en az 2 seferde içirilir, intermittan tedavi yapılmamalıdır. Hastanın HIV durumu belirlenmelidir.

Tedavi çok uzun sürelidir, kültür negatifleştikten sonra kabul edilen süre 18-24 aydır. Bu nedenle hasta tedavi uyumu, ilaç etkileşimleri, yan etkiler ve komplikasyonlar açısından çok dikkatli izlenmelidir. Hastanın hastanede yatırılması gerekirse negatif basınçlı havalandırmaya sahip odada yatırılmalı ve kültürleri negatifleştinceye kadar diğer hastalardan izole edilmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından TB ilaçları 5 gruba ayrılarak, ÇİD-TB tedavisi için öneriler belirtilmiştir, hassas ilaçlardan oluşan kombinasyonlarla tedavi edilmelidir.

**Grup 1:** Birinci seçenek oral antitüberkülozlar: H, R, E, Z'dir. Bunlardan duyarlı olanlar tedavide kullanılır.

**Grup 2:** Parenteral antitüberkülozlar: Streptomisin, kanamisin, amikasin, kapreomisin. Bu ilaçlardan bir tanesi kullanılır.

**Grup 3:** Fluorokinolonlar: Ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin. Bu gruptan bir ilaç kullanılır.

**Grup 4:** Oral bakteriostatik ikinci seçenek ilaçlar: Etyonamid, protionamid, sikloserin, terizidon (benzer ilaçlar olduklarından etyonamid ve protionamid'den birisi, sikloserin ve terizidon'dan birisi kullanılır) ve para-aminosalisilik asit. Bu ilaçlar, ilk üç gruptan seçilen ilaçlara eklenir.

**Grup 5:** Etkinliği şüpheli ilaçlar: Klofazimin, linezolid, amoksisilin-klavulanat, thiasetazon, imipenem/cilastatin, yüksek doz izoniyazid, klaritromisin. Eğer ilk dört gruptan ilaçlarla yeterli bir rejim oluşturulamazsa bu gruptan ilaçlar eklenir.

Kombine ilaçlarla kontrol altına alınamayan vakalarda enfekte bölge lokalizeyse cerrahi rezeksiyon düşünülebilir.

Çocukluk çağı ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ikinci seçenek ilaçlar **Tablo I**'de verilmiştir.

**Tablo I.** Çocukluk çağı çoklu ilaç dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılan ikinci seçenek ilaçlar:

| İlaç                               | Çocuk<br>(mg/kg/gün) | Maksimum<br>(mg/gün) | Yan etki                                     |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------|
| <b>Aminoglikozidler:</b>           |                      |                      | Ototoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite |
| Streptomisin                       | 12-18                | 1000                 |                                              |
| Amikasin                           | 12-18                | 1000                 |                                              |
| Kapreomisin                        | 12-18                | 1000                 |                                              |
| Kanamisin                          | 12-18                | 1000                 |                                              |
| <b>Etyonamid</b>                   |                      |                      | Gastrointestinal yan etkiler, hepatit        |
| Protionamid                        | 15–20                | 1000                 |                                              |
| <b>Sikloserin</b>                  |                      |                      | Depresyon, nöbet                             |
| <b>Florokinolon grubu ilaçlar:</b> |                      |                      | Abdominal ağrı, artropati, artrit            |
| Ofloksasin                         | 15-20                | 800                  |                                              |
| Ciprofloksasin                     | 20-30                | 1500                 |                                              |
| Levofloksasin                      | 7,5-10               | 750                  |                                              |
| Moksifloksasin                     | 7,5-10               | 400                  |                                              |
| Para-amino salisilik asit          | 150                  | 12000                | Gastrointestinal yan etki                    |

### Yaygın İlaç Direnci

İzoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid ± streptomisin direnci durumunda, florokinolon ile birlikte streptomisin direnci de varsa amikasin ve 2 alternatif ajanla (etyonamid, sikloserin, para-aminosalisilik asit, klaritromisin, amoksisilin-klavulonat, linezolid) birlikte en az 24 ay tedavi verilmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis; Management of Relapse, Treatment Failure and Drug Resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:654-8.
2. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. List of Major Errata in Order of Importance from the "Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-care Settings 2005;25:9-25.
3. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Management of drug-resistant TB in children, WHO 2006; 3: 30-1.
4. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, treatment of DR-TB in special conditions and situations in children. WHO 2008;9:81-3.
5. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. *Thorax* 1998;53:536-548.
6. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:331-5.
7. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 16;54:1-47.
8. Schaff HS, Gie RP, Kennedy M, et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30 month follow-up. *Pediatrics* 2002;109:765-771.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. İlaça dirençli tüberküloz. Ankara: Başak Matbaa; 2011:43-56.
10. Treatment of tuberculosis guidelines, fourth edition, Geneva. Treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO 2009;7:83-92.
11. Treatment of Tuberculosis in Children. Rapid Advice. WHO 2010;8-92.



# TÜBERKÜLOZDA KORTİKOSTEROİD KULLANIMI

---

**Dr. Ebru YALÇIN\***

---

Tüberkülozda (TB) kortikosteroid (KS) kullanımı, hem akciğer hem de akciğer dışı TB’de bazı özel durumlarda, anti-TB tedavi ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Amaç aşırı inflamasyonu azaltarak klinik olarak hastayı rahatlatmak, düzelmeyi hızlandırmak ve sekellerden korumaktır. KS tek başına asla verilemez mutlaka anti-TB tedavi ile birlikte verilmelidir. En sık kullanılan ilaç prednizolondur; 1-2 mg/kg/gün dozunda verilir, maksimum günlük doz 60 mg’dır. Tedavi bu dozda 4 hafta boyunca uygulanır, daha sonra doz yavaş yavaş azaltılarak 1-2 haftada kesilir.

TB’de KS tedavi endikasyonları;

1. TB perikarditte mutlaka kullanılmalıdır; yapılan çalışmalarda prednizolon kullanan hastalarda klinik iyileşme daha çabuk olmuş, perikardiyektomi gereksinimleri azalmıştır.
2. Santral sinir sistemi TB’de (TB menenjit dahil) mutlaka kullanılmalıdır; kullanılan hastaların yaşam süresini uzatıp sekel riskini azalttığı gösterilmiştir. Faydanın en çok Evre II ve III’te olan hastalarda olduğu belirtilmiştir. Daha potent olması nedeniyle TB menenjit olan hastalarda özellikle bilinç bulanıklığı olanlar ve ağır nörolojik bulguları olanlarda prednizolon yerine deksametazon önerilmektedir. Doz, 25 kg’ın altındaki çocuklarda 8mg/gün, 25 kg üzerindekielerde 12 mg/gündür. Bu dozlar 3 hafta verilir, daha sonra 3 hafta içinde azaltılarak kesilir.
3. Akciğer TB’de büyümüş lenf bezinin bası yaparak düzelmeyen atelektazi ve dispneye yol açması durumunda kullanılmalıdır.

---

\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

4. Miliyer TB’de alveolo-kapiller bloğa bağı gelişen solunum yetmezliğini düzeltmek amacıyla kullanılmalıdır.
5. Plevra TB’de rutinde kullanılması önerilmemekle birlikte, masif efüzyon ve dispne varlığında kullanılabilir.
6. TB ilaçlarına karşı alerjik yanıt, hipersensitivite geliştirse kullanılmalıdır.
7. TB tedavisi almakta olan ve durumu düzelmekte olan bir hastada önceden var olan TB lezyonlarının klinik ya da radyolojik olarak kötüleşmesi “Paradoksik reaksiyon” olarak tanımlanmaktadır; bu durum ilaca dirençli veya tedaviye uyumsuzlukta gelişen kötüleşmeden ayırt edilmelidir. KS tedavisi paradoksik reaksiyon durumunda kullanılmalıdır.

Yukarıdaki endikasyonların aksine KS tedavisinin; Periton TB’de, periferik abdominal veya akciğerde basıya neden olmayan lenf nodu TB’de, kemik ve eklem TB’de, masif olmayan plevral TB’de, miliyer komponenti olmayan yaygın TB’de, genitoüriner sistem TB’de ve periton TB’de kullanılması önerilmemektedir. Bu durumlarda anti-TB tedaviye KS tedavisi eklenmesinin klinik ve radyolojik olarak faydası olmadığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603–62.
2. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, et al. Tuberculosis. Lancet 2003;362:887–99.
3. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, et al. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. Pediatr Infect Dis J 1991;10:179–83.
4. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998;53:536–48.
5. Kalk E, Technau K, Henderson W, Coovadia A. Paradoxical Mycobacterium tuberculosis meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected child. Pediatr Infect Dis J 2013;32:157–62.
6. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, et al. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. Tuber Lung Dis 1994;75:203–7.



7. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Chest* 1988;94:1256–9.
8. Olive C, Mouchet F, Toppet V, et al. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in immunocompetent children: clinical spectrum and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:446–9.
9. Strang JI, Kakaza HH, Gibson Dget al. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987;2:1418–22.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı, Ankara, 2003: 43.
11. World Health Organisation. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children WHO/HTM/TB/2006.371, WHO/FCH/CAH/2006.7.
12. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1996;110:333–8.



# HIV ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

---

**Dr. Sanem ERYILMAZ POLAT\*, Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ\*\***

---

“Human Immunodeficiency Virus” (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü; HIV), dünya çapında tüberküloz (TB) insidansının artışındaki anahtar faktördür. Aynı zamanda HIV, TB’nin gelişmesi için en önemli risk faktörüdür. HIV, erişkin TB hastaları üzerinde büyük bir öneme sahip olup, HIV ile enfekte ve enfekte olmayan çocukların çok küçük yaşlardan itibaren maruziyetlerinin artmasına neden olmaktadır. HIV ile yaşayan insanların, TB hastalığı geliştirme olasılığı HIV negatif olanlara göre 29 kat daha fazladır. Dünya çapında 2013 yılında, TB geliştiren 9 milyon insanın 1,1 milyonunun (%13) HIV-pozitif olduğu ve bu HIV pozitif TB vakalarının %78’inin Afrika Bölgesi’nde yaşadığı saptanmıştır. İngiltere ve ABD’de HIV ile enfekte çocuklarda TB görülme oranları sırasıyla %3 ve %5,5 olarak bulunmakla birlikte, bu oranların Afrika ülkelerinde çok daha yüksek olduğu görülmektedir. TB hastalarında HIV ko-enfeksiyonunun prevalansı Afrika Bölgesi’nde en yüksektir.

HIV’li kişilerin TB hastalığına duyarlılıklarını arttıran mekanizmalar, çok faktörlü süreçlerden kaynaklandığı için tam olarak anlaşılmamıştır. HIV ile enfekte olmayan popülasyonda, TB ile enfekte olmuş kişilerin yaklaşık % 10 kadarı TB hastalığına yakalanmaktadır. Bununla birlikte, HIV pozitif kişilerde, latent durumdan TB hastalığına yakalanma riskinin 20-30 kat arttığı görülmüştür. HIV ile enfekte çocuklarda yaş ve bağışıklık durumu, bir çocuğun *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu sonrası TB gelişmesi riskinin en önemli belirleyicileridir. HIV bulaşmış çocuklar arasında gözlenen yüksek

---

\* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

\*\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

hastalık oranları iki mekanizma ile açıklanabilir: *M. tuberculosis* maruziyetinin artması ve / veya enfeksiyon sonrası aktif hastalığın (TB) gelişmesine karşı hassasiyetin artması. TB ve HIV enfeksiyonu hücresel bağışıklık ile ilişkili hastalıklardır. HIV enfeksiyonu seyri sırasında CD4 + T lenfosit sayısında görülen azalma sonucu *M. tuberculosis*'e karşı bağışık yanıt da azalmıştır. Çalışmalar, HIV hastalığının erken evrelerinde periferik kanda ve akciğerlerde TB spesifik CD4 + T hücrelerinin azaldığını göstermiştir, TB'a spesifik adaptif immünite HIV ile ilişkili immün hasara karşı özellikle duyarlı olabilir. CD4 + T hücrelerinin granülom oluşumundaki temel rolü ve bu tür hücrelerin HIV hastalığının progresyonu ile azalması, HIV pozitif hastalarda ekstrapulmoner TB riskinin artışı açıklayabilir. Ayrıca, CD4 + T hücre popülasyonunun azalması HIV ile geç enfekte olmuş bireylerde hastalığın yeniden aktivasyonu için artmış risk nedenidir. Aynı zamanda HIV enfeksiyonu aktif TB gelişme riskini de artırmaktadır. Aktif TB HIV'e bağlı CD4 + T lenfosit sayısında azalmayı hızlandırır. Ayrıca *M. tuberculosis*'in tümör nekrozis faktör (TNF) yapımını artırarak HIV replikasyonunu artırır. HIV ile enfekte olan TB'lu çocuklarda mortalitenin HIV ile enfekte olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Sınırlı bir sensitiviteye sahip balgam yayma mikroskopisi, kaynakların sınırlı olduğu çoğu ortamda erişilebilir olan tek kesin testtir. Bununla birlikte, semptom bazlı tarama yaklaşımları çok spesifik olmamakla birlikte; TB'ü düşündüren herhangi bir semptomun varlığında, TB'ü dışlamak için ileri araştırma gerektiren "risk altındaki grup"un doğru bir şekilde tanımlanmasını sağlar. Semptom bazlı tarama, aynı zamanda farkındalığı artırır ve tanı ve tedaviye başlamadaki gecikmeyi azaltmaya yardımcı olur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2013 yılında HIV ile ilişkili TB olduğundan şüphelenilen yetişkinler ve çocuklar için ilk tanı testi olarak geleneksel mikroskopi, kültür ve ilaç duyarlılık testi yerine Xpert MTB / RIF kullanılması gerektiği yönündeki önerisini güçlendirmiştir. DSÖ, rutin HIV testinin, varsayımsal ve tanı konmuş TB tanısı almış tüm hastalara ve bilinen HIV pozitif TB hastalarının partnerlerine sunulmasını önermektedir.

## Tedavi

HIV pozitif TB hastalarında antiretroviral tedavi (ART), TB morbidite ve mortalitesini azaltan en etkili tedavilerden biridir. ART'nin erişkinlerde TB

hastalığı riskini % 65 azalttığı gösterilmiştir. ART'ye rağmen, TB riski, HIV ile enfekte olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksektir. ART'nin CD4 + T lenfosit sayısı (veya yüzdesi) veya klinik hastalık evrelemesine bakılmaksızın yapılan doğrulayıcı testleri takiben mümkün olan en kısa sürede başlatılması, HIV ile enfekte çocuklarda TB riskini azaltmada ve sağkalım üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Günümüzde kullanılmakta olan ART ilaçları **Tablo I**'de gösterilmiştir.

DSÖ önerilerine göre, TB tanısı konulan HIV ile enfekte tüm hastalara mümkün olan en kısa sürede (tercihen TB tedavisinin ilk 2-8 haftasında) ART başlanmalıdır. Yapılan retrospektif bir çalışmada, ART'yi 8 haftadan daha uzun süre geciktirmenin artan mortalite ve daha olumsuz virolojik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. HIV pozitif bir çocukta TB hastalığının ortaya çıkması ART başlanması için tek başına bir endikasyondur.

**Tablo I.** Günümüzde kullanılmakta olan antiretroviral tedavi ilaçları.

| Nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) | Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) | Proteaz inhibitörleri (PI) |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|
| Zidovudine                                                   | Nevirapine                                              | Saquinavir                 |
| Didanosine                                                   | Delavirdine                                             | Ritonavir                  |
| Stavudine                                                    | Efavirenz                                               | İndinavir                  |
| Lamivudine                                                   |                                                         | Nelfinavir                 |
| Abacavir                                                     |                                                         | Amprenavir                 |
| Tenofovir                                                    |                                                         | Lopinavir/ritonavir        |
| Emtricitabine                                                |                                                         | Atazanavir                 |

TB tedavisi, HIV ile enfekte ve enfekte olmayan çocuklar için benzerdir, ancak ağır immünsupresyon altında olan çocuklar TB tekrarlama riski altındadır. TB tanısı konulur konulmaz derhal anti-TB tedavisine başlanmalıdır. DSÖ, HIV hastalığının şiddetine bakılmaksızın, HIV pozitif olan tüm çocuklarda dörtlü ilaç tedavisine (izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol) başlanmasını ve intermitan tedaviden kaçınılmasını önermektedir. ART seçimi

çocuğun yaşına, yaşa uygun formülasyonların mevcudiyetine ve çocuğun halihazırda tedavi görüp görmediğine, önceki ART maruziyetlerine ve olası ilaç etkileşimleri olup olmadığına göre yapılır. Rifampisin ilacının ART ile olası etkileşimleri ve her iki hastalıkta da kullanılan ilaçların birlikte kullanımı ile gelişen toksisite artışı çocuklarda tedavi zorluklarına neden olmaktadır. Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin ve bazı non nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) ve proteaz inhibitörleri arasında ilaç etkileşimleri görülebilir. Rifampisin tüm nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) ile geçimli olarak kabul edilir, ancak zidovudin (AZT) ve Abacavir'in glukuronidasyonunu ve eliminasyonunu artırır. Bu durum ilaçların plazma konsantrasyonlarında belirgin bir düşüşe yol açabilir. Bu nedenle, terapötik seviyelerin sürdürülmesi için, rifampisin başlanması ve kesilmesi sırasında doz ayarlaması yapılması gerekebilir. Efavirenz (EFV), rifampisin ile daha az anlamlı bir ilaç etkileşimi içerdiğinden ve doz ayarlaması gerekmediğinden, 3 yaşın üzerindeki çocuklarda tercih edilen rejim EFV bazlı ART'dir.

Eğer lopinavir / ritonavir bazlı ART kullanılacaksa, rifampisin ile olası ilaç etkileşimlerinden dolayı, ritonavirin artırılması gerekir. Mümkünse, ilaç etkileşimlerini azaltmak için daha az güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifabutin, rifampisin yerine kullanılmalıdır. Rifampisin efavirenz, ritonavir, ritonavir/saquinavir ve nevirapin ile birlikte verilebilir. Rifampisin indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir ve delavirdine ile birlikte verilmemelidir. İlaç etkileşimi nedeniyle, rifampisin tüberküloz tedavisinden çıkartılmamalıdır.

HIV enfekte olgularda tüberküloz tedavisi klasik tüberküloz tedavisine benzerdir. Bununla birlikte ART ile olan etkileşim, paradoksal reaksiyon ve direnç gelişimi gibi sorunlar açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavide genel prensip, ilk 2 ay izoniyazid (H) (5-10 mg/kg/gün), rifampisin (R) (10-12 mg/kg/gün), pirazinamid (Z) (30 mg/kg/gün) ilaç tedavisini takiben, HR ile 4 ay daha idame tedavisi verilir ve toplamda en az 6 ay süreyle olmak üzere tedavi tamamlanır. Ancak Amerikan Pediatri Akademisi, TB olan HIV ile enfekte olan tüm hastalarda en az 9 ay ve 4'lü ilaç (ilk 2 ay HRZE (E: Etambutol) ya da aminoglikozit, sonraki 7 ay HR) almalarını, ancak dirençli TB dışlanırsa 3'lü tedavi almalarını önermektedir.

HIV ile enfekte çocuklarda TB tedavisi süresi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Tedaviye iyi bir yanıt alındığında HIV ile enfekte olan çocukların

HIV ile enfekte olmayan çocuklardan daha uzun bir tedavi süresine sahip olmaları gerektiğine dair yeterli kanıt yoktur. Genel olarak ağır TB hastalığı olmayan HIV ile enfekte olan çocuklara 6 ay boyunca standart anti-TB tedavisi verilir, eğer tedaviye yetersiz yanıt alınırsa anti-TB tedavi süresi uzatılabilir. HIV ile enfekte olmuş çocuklarda çok ilaca dirençli TB (ÇİD)'un tedavisinde, HIV ile enfekte olmayan çocuklarda olduğu gibi aynı prensipler izlenmektedir. Yetişkin çalışmalarından elde edilen bilgilere dayanarak, ÇİD-TB'lu çocukların HIV durumlarından bağımsız olarak 18-24 ay boyunca TB tedavisi almaları önerilir.

Thioasetazon, HIV ile enfekte olan kişilerde ağır ve bazen fatal Stevens - Johnson Sendromuna neden olabileceği için, asla kullanılmamalıdır. TB ve HIV enfeksiyonu olan hastalar, diğer enfeksiyonların profilaksisi için mutlaka kotrimaksazol kullanmalıdırlar.

### **İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuar Sendromu (IRIS)**

İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (IRIS), ilk olarak antiretroviral tedavi alan edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu (*Acquired immune deficiency syndrome*; AIDS) hastalarında, CD4+ T lenfosit sayısında artma ve viral yükteki azalmaya rağmen klinik seyirde kötüleşme, farklı klinik formlarda fırsatçı enfeksiyonların görülmesi olarak tanımlanmıştır. IRIS, Çok Etkin Antiretroviral Tedavi (*Highly Active Antiretroviral Treatment*; HAART)'nin tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte daha da sık ortaya çıkmaktadır. IRIS 2 formda görülebilir: 1) “Maskesiz IRIS”: HAART ile birlikte aktif TB'un klinik bulguları aşikar hale gelir, 2) “Paradoksal IRIS”: TB tedavisi alan hastada HAART tedavisi başlanması ile hastanın kliniğinde kötüleşme ortaya çıkar. Tanı kriterleri arasında başlangıçta klinik iyileşme ve HIV RNA titrelerinin düşmesi, TB tedavisi ve HAART başlangıcı arasında 30 günden az zaman olması, 3 ay içinde klinik kötüleşme olması ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi yer alır. Patogenezi net aydınlatılamamakla birlikte TB semptomlarının ve belirtilerinin bu geçici olarak alevlenmesinde TB basilleri tarafından salınan antijenlere bir “aşırı duyarlılık ” reaksiyonunun katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu durum tedavi başarısızlığını göstermez ve genellikle kendiliğinden düzelir, ancak ciddi vakalarda kortikosteroid tedavisi gerekebilir. IRIS sendromunda ART ve TB tedavisinin sonlandırılması gerekmez.

### Koruyucu Tedavi

HIV ile enfekte olan bir çocuk, enfeksiyöz (pulmoner) TB hastasıyla karşılaştığında, çocuğun yaşından ve tüberkülin cilt testinin sonucundan bağımsız olarak, çocukta aktif TB hastalığı ekarte edildikten sonra, koruyucu izoniyazid tedavisi 6-12 ay boyunca verilmelidir. Ayrıca, böyle bir çocuk, tedavi sonrası tekrar aktif TB hastası ile karşılaşır, tekrar koruyucu izoniyazid tedavisi verilmelidir, çünkü önceki tedavi gelecekteki reenfeksiyon epizodunu önlememektedir. İzoniyazid, ART ile ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olmaz ve tedavi düzenlenmesi önerilmez. Toksisite açısından, özellikle stavudin (d4T) ile birlikte periferik nöropati potansiyelinde artış ve nevirapin ile birlikte kullanılırsa hepatotoksisite potansiyelinde artış bir endişe kaynağıdır, ancak çocuklarda çok nadir görülür.

### Aşılama

DSÖ, HIV ile enfekte çocuklarda BCG aşılmasının kontrendike olduğunu belirtmiştir, ancak bu durum bebeklerin HIV durumlarının bilinmediği durumlar için bir ikilem oluşturmıştır. “*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*” birliği, TB’un endemik olduğu bölgelerdeki asemptomatik HIV maruziyeti olan bebeklerin BCG ile ilişkili hastalık gelişimi açısından dikkatli izlenmesi koşulu ile BCG aşılmasına devam edilmesini önermektedir. DSÖ’nün HIV ile enfekte olduğu bilinen çocuklara BCG yapılmaması önerisini kuvvetle desteklemektedir, bununla birlikte, sınırlı kaynakların mevcut olduğu ortamlarda HIV riskine bakılmaksızın tüm bebeklere BCG aşısı uygulanır. HIV ile enfekte olmuş annelerde doğan ve doğumdan sonra BCG yapılan bebeklerin yakın takip edilmesi, BCG ile ilişkili herhangi bir komplikasyonun erken tanımlanması ve tedavisi için çok önemlidir.

HIV ve TB ko-enfeksiyonunun önlenmesi için TB bulaşının kontrol edilmesi, HIV ile enfekte olguların hastalık hakkında bilgilendirilmesi, HIV ile enfekte olguların erken saptanması ve uygun tedavisi yapılması gerekmektedir. HIV ile enfekte olan tüm hastalar izlem sırasında, mutlaka TB açısından da değerlendirilmelidir.



## KAYNAKLAR

1. Akdağ R (editör). T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. Ankara:2011.
2. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed. Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009:680-708.
3. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002;359:2059–64.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Persons Living with HIV. Drug Interactions. <http://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/tbhiv.htm>.
5. Cohen JM, Whittaker E, Walters S, et al. Presentation, diagnosis and management of tuberculosis in HIV-infected children in the UK. *HIV Med* 2008;9:277-284.
6. Doğru Ersöz D. HIV enfeksiyonu olanlarda tüberküloz tedavisi, In: Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F (editörler). Çocukluk Çağında Tüberküloz (1. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2017:81-83.
7. Hesselning AC, Cotton MF, Fordham von Reyn C, et al. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1376–1379.
8. Hesselning AC, Cotton MF, Jennings T, et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clin Infect Dis* 2009;48:108–114.
9. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, et al. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics* 2008;121:e1646–1652.
10. Leblebicioğlu H. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Serer D, Ertem E, Gökengin D. (editörler). Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2000; 361-374.
11. Marais BJ, Ayles H, Graham SM, Godfrey-Faussett P. Screening and preventive therapy for tuberculosis. *Chest Clin N Am* 2009;30:827–846.
12. Marais BJ, Cotton M, Graham SM, et al. Diagnosis and management challenges of childhood TB in the era of HIV. *Jnl Infect Dis* 2007;196(Suppl 1):S76–85.
13. Marais BJ, Rabie H, Cotton MF. TB and HIV in children – advances in prevention and management. *Paediatr Respir Rev* 2011;12: 39-45.
14. Schaaf HS, Krook S, Hollemans DW, et al. Recurrent culture-confirmed tuberculosis in human immunodeficiency virusinfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:685–691.
15. Shelburne III SA, Hamill R. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 2003; 5: 67-79.

16. Suther AB, Lawn SD, del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and metaanalysis. *PLoS Med* 2012, 9(7): e1001270.
17. Swaminathan S. Tuberculosis in HIV-infected children. *Paed Respir Rev* 2004; 5: 225-230.
18. Thomas P, Bornschlegel K, Singh TP, Abrams EJ, Cervia J, Fikrig S, et al. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-exposed children in New York City. The New York City Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:700-706.
19. Venturini E, Turkova A, Chiappini et al. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(Suppl 1): S5.
20. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2014. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
21. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, et al. Effect on mortality and virological response of delaying antiretroviral therapy initiation in children receiving tuberculosis treatment. *AIDS* 2010, 24:1341-1349.

# KARACİĞER VE BÖBREK YETMEZLİĞİNDE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

---

**Dr. Ebru YALÇIN\***

---

## HEPATİK HASTALIK VE TÜBERKÜLOZ

### Altta Yatan Karaciğer Hastalığı Olan Hastalarda Tüberküloz Tedavisi

Karaciğer rezervi iyi olan (albümin, kolesterol, protrombin zamanı normal), kronik karaciğer hastalığı olmayan hastalara (hepatit virüs taşıyıcıları, geçirilmiş akut hepatit gibi) standart tüberküloz (TB) tedavisi başlanabilir, yine de bu hastalarda ilaçların hepatotoksik etkisi daha sık görüldüğünden karaciğer fonksiyonlarının yakından izlenmesi önerilir. Karaciğer rezervi iyi olmayan, kronik-ağır karaciğer hastalığı olanlarda karaciğer fonksiyon testlerine tedavi başlanmadan bakılmalıdır, eğer serum ALT düzeyi normalden 3 kat yüksekse hasta bir uzmana yönlendirilmelidir. Bu durumda aşağıdaki rejimlerden biri uygulanabilir (H: İzoniiazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E: Etambutol, S: Streptomisin):

- 2 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HRE / 7 ay HR ya da 2 ay HRES / 6 ay HR ya da 6-9 ay RZE,
- 1 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HES / 10 ay HE,
- Hepatotoksik ilaç olmadan; 18-24 ay ES + kinolon (+ sikloserin).

### Tüberküloz İlaçlarına Bağlı Gelişen Hepatotoksisitede Tüberküloz Tedavisi

Hepatotoksisite TB tedavisinde kullanılan ilaçların en sık rastlanan yan etkilerinden biridir, H, R ve Z başta olmak üzere pek çok ilacın hepatotoksisite

---

\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

özelliği vardır. Toksisite semptomları; iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, sarılık olabilir. Bu semptomlar ortaya çıkınca transaminazlar ve bilirubin düzeylerine bakılır, altta yatan karaciğer hastalığı olmayan hastalarda belirti yoksa TB tedavisi sırasında rutin karaciğer enzimlerinin bakılmasına gerek yoktur. TB tedavisine bağlı hepatotoksisite tanısı;

- Belirti olsun olmasın transaminaz değerlerinin normalin üst sınır değerinin 5 katını aşması veya
- Hepatit belirtisi olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması durumlarında ya da
- Serum total bilirubin değerinin 1,5mg/dl üzerine çıkması ile konulur.

Bu durumda ilaçların tamamı hemen kesilir. TB tedavisi alan bir hastada ortaya çıkan hepatotoksisite, tüberküloz ilaçlarına ya da başka bir nedene bağlı olabilir. Transaminazların çok yüksek olduğu durumlarda ayırıcı tanıda viral hepatit de düşünülmelidir. İlaça bağlı hepatotoksisitede karaciğer fonksiyonları normal değerlere (ya da bazal değerlere) düşünce aynı ilaçlara aynı dozlarla tekrar başlanır. İlaçların tümüne birden tam doz başlanır. İki hafta içinde transaminazlar ya da bilirubin düşmezse ve tedaviye başlanamazsa hasta bir göğüs hastalıkları uzmanına danışılır. İkinci kez TB tedavisi başlandığında ilaca bağlı hepatotoksisite görülen hastalar, tedavi hemen kesilerek bir göğüs hastalıkları uzmanına gönderilmelidir. Hastanede yatırılarak verilecek tedavi için 3 ayı öneri sunulmuştur:

1. Bu hastalarda karaciğer fonksiyonları normale dönünce E, S başlanır. H ve R sırayla eklenir. H artan dozlarda 2 gün aralarla artırılarak ve 2 günde bir karaciğer fonksiyon takibi ile verilir. Karaciğer fonksiyonları normal seyrederse, R 2 günlük aralarla arttırılarak eklenir.
2. Bu hastalarda karaciğer fonksiyonları normale dönünce E başlanır. H artan dozlarda 2 gün aralarla artırılarak ve 2 günde bir karaciğer fonksiyon takibi ile verilir. Karaciğer fonksiyonları normal seyrederse, R 2 günlük aralarla artırılarak eklenir. Z 2 günlük aralarla artırılarak eklenir.
3. Hepatotoksik olmayan bir tedavi (etambutol, streptomisin, ofloksasin, sikloserin) başlanıp transaminazlar ve bilirubin normale dönünce H ve R tek tek ve sırayla tam doz eklenebilir. Karaciğer toksisitesinin geri dönüşüm-

süz olması durumunda 18-24 ay boyunca bu rejim (etambutol, streptomisin, ofloksasin, sikloserin) devam ettirilir. H ve/veya R eklenince hepatotoksiste gelişmezse hepatotoksik olmayan ilaçlardan sırayla sikloserin ve kinolon tedaviden çıkarılabilir.

Tedavi başlangıcında karaciğerde TB'ye bağlı granülomatöz tutulum varsa, transaminaz ya da bilirubin yüksekliği olabilir. Bu durumda tedaviye başlanabilir, hasta yakından izlenir.

## **RENAL YETMEZLİK VE SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINDA TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ**

TB tedavisinde kullanılan ilaçların bazılarının böbreklerden temizlenmesi, bazı hastalarda da hemodiyaliz uygulamalarından dolayı ilaçların dolaşımdan uzaklaştırılması böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda TB tedavisini güçleştirmektedir. H, R ve Z hemen tümüyle karaciğerden atılır. Bu nedenle genellikle böbrek yetmezliğinde kullanılmalarında sorun olmaz, standart doz ve sürede kullanılabilirler. Böbreklerden elimine olan TB ilaçlarının dozlarının azaltılması yerine doz aralıklarının arttırılması önerilir (toksisiteden kaçınılırken etkin ilaç konsantrasyonu bu şekilde sağlanmış olur). Kreatinin klirensi 30ml/dk üzerinde ise standart tedavi sürdürülür; toksisiteden kaçınmak için serum kreatinin ölçümü yapılması yeterlidir. Şimdiye kadar oluşturulmuş olan rehberlerde kreatinin klirensi <30 ml/dk veya hemodiyalize ihtiyacı olan erişkin hastalardaki öneriler bulunmaktadır.

Kreatinin klirensi 30 ml/dk'dan az olanlar ve hemodiyaliz alanlarda:

- H ve R normal dozda, günlük verilebilir (tedavi doz sıklığı değiştirilmez); diyaliz günlerindeki dozlar diyalizden sonra verilir.
- H kullanımı nedeniyle piridoksin 10 mg/gün kullanılması gereklidir.
- Z, E ve S günlük verilmez, haftada üç doz ve diyalizden sonra standart dozda verilir. İlaç serum düzeyi bakılması ve E'nin oküler toksisite yapması nedeniyle yakın takip önerilir.

Hemodiyalize giren ve kreatinin klirensi <30 ml/dk olan yeni olgularda önerilen tedavi; 2ay HRZ<sub>3</sub>E<sub>3</sub> (2 ay günlük HR, haftada 3 gün ZE) ve ardından 4 ay HR tedavisidir, beraberinde tüm rejim boyunca piridoksin 10 mg/gün önerilir.

Periton diyalizi yapılan hastalar için veri yoktur. Hemodiyaliz verilen hastalar gibi tedavi uygulanması önerilmiştir. Hastaların ilaçlarının hemodiyalizden hemen sonra içirilmesi DGT'yi kolaylaştıracaktır.

Anti-TB ilaçların böbrek yetmezliğinde kullanımı **Tablo I**'de verilmiştir.

**Tablo I.** Anti-Tüberküloz ilaçların böbrek yetmezliğinde kullanımı (Kreatinin klirensi <30 ml/dk veya hemodiyaliz durumunda öneriler)

| İlaç                                    |                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İzoniyazid                              | Günlük, standart doz. Birlikte piridoksin kullanılması önerilir.                                                 |
| Rifampisin                              | Günlük, standart doz.                                                                                            |
| Pirazinamid                             | Standart doz, haftada 3 gün, diyalizden sonra verilir.                                                           |
| Etambutol                               | Standart doz, haftada 3 gün, diyalizden sonra verilir.                                                           |
| Aminoglikozidler                        | Standart doz, haftada 3 gün, diyaliz sonrası.                                                                    |
| Kapreomisin                             | Standart doz, haftada 3 gün, diyaliz sonrası.                                                                    |
| Ofloksasin                              | Doz aralığı arttırılmalıdır, haftada 3 gün verilir. Günlük verilmesi önerilmez.                                  |
| Levofloksasin                           | Doz aralığı arttırılmalıdır, haftada 3 gün verilir. Günlük verilmesi önerilmez.                                  |
| Moksifloksasin                          | Veri az olmakla beraber herhangi bir değişiklik yapılmadan kullanılabileceği belirtilmektedir.                   |
| Tiyonamidler<br>(etyonamid,protionamid) | Günlük kullanılabilir.                                                                                           |
| Sikloserin                              | Haftada 3 gün verilir, günlük verilmesi önerilmez. İlaç kan düzeyi ölçümü yapılmalı, nörotoksisite izlenmelidir. |
| Para-aminosalisilik asid                | Eğer kullanılacaksa granül formül şeklinde olan kullanılmalıdır.                                                 |
| Klofazimin                              | Günlük, standart doz.                                                                                            |

## KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Hepatic Disease. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:653.
2. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Management of Common Adverse Effects, Hepatitis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:637.

3. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Renal Insufficiency and End-stage Renal Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:652-653.
4. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
5. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-52.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Özel durumlarda tedavi. Ankara: Başak Matbaa; 2011:36-38.
7. Treatment of Tuberculosis Guidelines, fourth edition. Management of drug-induced hepatitis. WHO 2009; 4.10.2:60-63.
8. Treatment of Tuberculosis Guidelines, fourth edition. Liver disorders. WHO 2009; 8.4.2: 97-99.
9. Treatment of Tuberculosis Guidelines, fourth edition. Treatment regimens in special situations. WHO 2009; 8.4.3:98-99.





# TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ ENFEKSİYONLARI

---

**Dr. Dilber ADEMHAN TURAL\*, Dr. Nural KİPER\*\***

---

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM), atipik mikobakteriler olarak da adlandırılan, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* ve *Mycobacterium leprae* dışındaki mikobakteri türlerini tanımlar. TDM toprak, arıtılmamış sular gibi çevresel kaynaklardan elde edilirler. Mikroorganizmanın insandan insana ya da hayvandan insana geçişi gösterilememek ile birlikte kistik fibrozis (KF) hastalarında bazı türlerinin insandan insana bulaşma şüphesi bulunmaktadır. Son yıllarda tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarının insidansı ve prevalansı mikrobiyolojik yöntem ve tekniklerin gelişmesi, klinisyenlerin farkındalığının artması ile artış göstermiştir.

TDM, insanlarda nadiren hastalığa yol açmaktadır ve hem asemptomatik hem de semptomatik enfeksiyona neden olmaktadır. TDM özellikle yapısal akciğer hastalığı veya immün yetmezliği olan hastalarda kronik akciğer enfeksiyonuna neden olabilir. Nadiren de ciddi akciğer enfeksiyonu, lenfadenit, mastoidit ve dissemine hastalığa sebep olmaktadır.

## Etiyoloji ve Epidemiyoloji

TDM, dünyanın her yerinde yaygın olarak bulunmaktadır. İnsanların mikroorganizmayı çevresel kaynaklardan kazandığı düşünülmektedir. Ancak İngiltere’de bir KF merkezinde, hastalardan elde edilen *Mycobacterium abscessus* suşlarına yapılan tüm genom sekans analizi sonuçları, KF hastaları arasında nazokomiyal geçiş olasılığını düşündürmektedir.

---

\* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

\*\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

TDM türlerinin izolasyon sıklığı coğrafi bölgelere göre önemli ölçüde değişmektedir. 16S rekombinant DNA gen sekanslama gibi moleküler tanımlama araçlarının geliştirilmesi ile 170'den fazla TDM türü tanımlanmıştır.

*Mycobacterium avium complex* (MAC) bakterileri genellikle doğal ve sentetik ortamlardan izole edilmiştir. MAC vakaları, evdeki duş ve musluk suyuna maruz kalma ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. *Mycobacterium avium* kuşlardan elde edilirken, *Mycobacterium marinum* balık ve diğer soğuk kanlı hayvanlardan elde edilmektedir. *Mycobacterium fortuitum complex* ve *Mycobacterium chelonae* sularda yaygın olarak bulunur, nazokomiyal yara enfeksiyonları ve kateter ilişkili enfeksiyonlara sebep olabilirler.

İnsanlar her gün TDM'lere maruz kalmaktadır. Ancak hala TDM kaynaklı hastalıkların özelliklede çocuk yaş grubundaki insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin kırsal bölgelerinde, bataklıklarda *M. avium*'un yaygın bulunduğu bölgelerde cilt testi duyarlılığı ile ölçülen *M. avium complex*'in asemptomatik enfeksiyonlarının görülme sıklığı, erişkinliklerde %70'leri bulmaktadır. Avustralya'lı çocuklarda, TDM enfeksiyonunun görülme sıklığı her 1.000.000 kişi de 8,4 olup, lenfadenit olgularının üçte ikisini oluşturmaktadır. Hollanda'da çocuk yaş grubunda TDM hastalığının görülme sıklığının yılda 1.000.000 çocukta 7,7 olduğu ve tüm lenfadenit enfeksiyonlarının %92'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Yetişkinlerden elde edilen solunum örneklerine göre TDM prevalansı, ülkeler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermek ile birlikte, yılda 5-15/100.000 kişi olduğu tahmin edilmektedir. Pulmoner TDM hastalığı aylar, yıllar içinde yavaş ilerlerken ve iyileşmesi genellikle yıllar sürdüğü için, pulmoner TDM hastalığı prevalansının tahmin edilen insidans oranlarından çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

## Patogenez

*M. tuberculosis* ve TDM'lerin neden olduğu lezyonların histolojik görünimleri genellikle ayırt edilemez. Klasik patolojik lezyon, kazeifiye granülomlardır. *M. tuberculosis* enfeksiyonlarına kıyasla, TDM enfeksiyonlarının yalnızca kronik inflamatuvar değişiklikler gösteren daha çok kazeifiye olmayan granülomlardan oluştuğu görülmektedir.

Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarının patogenezinin sorumlu tutulan mekanizmalar aşağıda belirtilmiştir:

- Dissemine TDM enfeksiyonlarının AIDS'li hastalarda CD4<sup>+</sup> T lenfosit sayısının 50/μl altına düştükten sonra gelişmesi, T hücre ürünlerinin ve aktivitesinin mikobakterilere karşı savunmada önemli olduğunu göstermektedir.
- Mikobakteri enfeksiyonları, interferon-γ (IFN-γ), interlökin-12 ve tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) salınımları artırılarak kontrol altına alınmaktadır. IFN-γ ve interlökin-12 yollarında yetersizlik veya mutasyon saptanan ve TNF-α blokajı yapan ilaç kullanan kişilerde tüberküloz ve TDM enfeksiyonlarının insidansının yüksek olduğu bilinmektedir.
- Yapısal veya kazanılmış akciğer hastalıkları (Pulmoner alveoler proteinozis, KF, KF dışı bronşektaziler, α1-antitripsin eksikliği) TDM enfeksiyonlarına zemin hazırlamaktadır.

## Tanı

Mikobakteriler, birçok vücut bölgesinden izole edilebilirler. Çevrede çok yaygın olarak bulunduklarından örnek alınırken kontaminasyona dikkat edilmelidir. Aside dirençli bakteri (ARB) boyama yöntemi, mikobakterilerin varlığını göstermek için kullanılır. Ancak ARB boyama, TDM türleri ve *Mycobacterium tuberculosis* arasında tür ayırımını gösteremez. Tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testlerinin (*Interferon gamma releasing assay*; IGRA) duyarlılığı TDM türleri arasında farklılıklar göstermektedir. Bir çok TDM enfeksiyonunda özellikle MAC kaynaklı olgularda IGRA testlerinden QuantiFERON testi negatif sonuçlanır. Ancak zaman zaman yanlış pozitiflikler ile karşılaşılabilir.

Lenf nodları, kemik, yumuşak doku, deri enfeksiyonları için hastalık yapıcı TDM'nin kültür ile izolasyonu ve tercihen granümatöz enflamasyonun histolojik olarak gösterilmesi teşhis için yeterlidir. Tanıda altın standart mikroorganizmanın kültürde üretilmesidir. Üretilen mikroorganizmanın ilaç duyarlılık testleri tedavi planı ve etkinliği için önemlidir. Kültürde üretilen isolatlardan alt tür çalışmaları için tam genom sekanslama veya 16S rRNA gen sekanslama

yapılabilir. Alt tür belirlenmesi ilaç duyarlılığı açısından önem arz etmektedir. Örneğin *Mycobacterium absessus complex* alt tiplerinden *Mycobacterium absessus subsp absessus* ve *Mycobacterium absessus subsp bolletii*'nin eritromisin metilaz geni ile kodlanan indüklenen makrolid direnci bilgisi, başlangıç tedavisinin düzenlenmesi için önemlidir.

AIDS hastalarında yaygın enfeksiyonda kan kültürleri %90-95 oranında hassastır. *Mycobacterium absessus* gibi hızlı üreyen türlerde, hemen hemen tüm hastalarda 7-10 gün içinde kan kültürü ile etken tespit edilebilir.

Çocuklarda akciğer TDM enfeksiyonlarının teşhisi zordur. MAC dahil birçok TDM türü çevremizde yaygın olarak bulunduğundan, örnekler üzerinde bulunabilir veya örnekleri kontamine edebilirler. Sonuç olarak, bu bakterilerin solunum ve sindirim sistemi gibi steril olmayan örneklerden izole edilmesi, her zaman gerçek hastalığı yansıtmaz. Bu nedenle TDM izolasyonunun klinik önemi için, *American Thoracic Society* (ATS) ve *British Thoracic Society* (BTS) tanı kriterleri önemli destekleyicilerdir. **Tablo I**'de ATS/BTS tanı kriterleri yer almaktadır. Bu kriterler, klinik özellikleri, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguları dikkate alır. Bu kriterlerin ayırt edici özelliği, akciğer TDM hastalığının kesin tanısını koymak için aynı TDM türünün ürettiği birden fazla kültüre ihtiyaç duyulmasıdır. Çocuklarda, kesin tanı genellikle bronkoskopi ve pulmoner veya endobronşiyal biyopsi gibi invazif işlemleri veya farklı günlerde alınmış 3 balgam örneği gerektirir. Tüm örneklerin ekilmesinde katı ve sıvı besiyerleri kullanılır. Kültürde mikroorganizma 2-3 hafta arasında üretilmektedir. Kültürde izolasyon için uygun sıcaklık 28-37°C arasındadır. Hızlı çoğalan mikobakteriler 7 günde kültürde üretilebilirken, yavaş çoğalan mikobakterilerde süre 8-12 haftayı bulmaktadır. **Tablo II**'de sıklıkla patojen olan hızlı ve yavaş üreyen TDM'ler yer almaktadır.

**Tablo I.** Tüberküloz dışı mikobakterilerle gelişen akciğer hastalığının American Thoracic Society/British Thoracic Society tanı kriterleri\*

**Klinik (İki kriter de gereklidir)**

1- Pulmoner semptomlar, akciğer grafisinde nodüler ya da kaviter opasiteler, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinde multifokal bronşiektazi ve küçük nodüller

ve

2- Tüberküloz dahil diğer hastalıkların dışlanması

**Mikrobiyolojik inceleme (En az bir kriter gereklidir)**

1- En az iki ayrı balgam örneğinde kültür pozitifliği

veya

2- En az bir bronş lavajında kültür pozitifliği

veya

3- Mikobakteri histopatolojik özelliklerini taşıyan akciğer-transbronşiyal biyopsi örneği ve biyopside kültür pozitifliği veya mikobakteri histopatolojik özelliklerini taşıyan akciğer-transbronşiyal biyopsi örneği ve birden fazla balgam örneğinde kültür pozitifliği

\*9 numaralı kaynaktan alınmıştır.

**Tablo II.** Üreme hızlarına göre sıklıkla görülen patojen Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM)

| Hızlı üreyen TDM                       | Yavaş üreyen TDM                   |
|----------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Mycobacterium abscessus complex</i> | <i>Mycobacterium avium complex</i> |
| <i>Mycobacterium chelonae</i>          | <i>Mycobacterium Kansasii</i>      |
| <i>Mycobacterium fortuitum</i>         | <i>Mycobacterium marinum</i>       |
|                                        | <i>Mycobacterium ulcerans</i>      |

## Klinik Seyir

### Akciğer Hastalığı

Akciğer hastalığı, yetişkinlerde en sık görülen TDM enfeksiyon kliniğidir. Ancak çocuklarda daha nadir görülür. MAC normal sağlıklı çocuklarda en sık saptanan, akut pnömoni, kronik öksürük, paratrakeal veya peribronşiyal lenfadenit veya hava yolu daralmasına bağlı hışıltıya sebep olabilir. Çocukların % 60'ında ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi temel belirtiler görülür. Altta yatan bronşiektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KF ve pnömokonyozlar gibi akciğer hastalıklarının bulunması tanıda yönlendiricidir. Fizik muayene- de spesifik bulgular olmamakla birlikte, ral, ronküs ve hışıltı duyulabilir.

Radyolojik bulgular, akciğer hastalığının fibrokaviter veya nodüler bronşektatik olmasına bağlı değişmektedir. Akciğer radyografik bulguları, tek taraflı

infiltrasyon ve hiler lenfadenopati ile primer tüberkülozdaki bulgulara çok benzer. Fibrokaviter hastalıkta parankimal opasite ile birliktelik gösteren ince duvarlı kavite, plevral ve yaygın tutulum beklenir. Kaviter olmayan hastalıkta ise akciğer parankiminin orta ve alt bölgeleri tutulmuştur. Multifokal bronşektazi ve 5 mm altında küçük nodüller saptanır. Fibrokaviter hastalıkta akciğer grafisi yeterli iken, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi nodüler/bronşektatik hastalığın tanısında gereklidir.

Tanı için klinik ve radyolojik bulgular ile kültürde mikroorganizmanın izolasyonu gereklidir. Mikrobiyolojik ve radyolojik bulguları tipik olmayan olgular da akciğer biyopsisi tanıda önerilmektedir.

Bazı TDM kronik akciğer hastalığı zemininde solunum yolunu enfekte etmekte ancak hastalığa neden olmamaktadır. Bu durum kolonizasyon olarak tanımlanmaktadır, sıklıkla MAC ile birlikte görülmektedir.

### *Hipersensitif Akciğer Hastalığı*

Hipersensitif akciğer hastalığı benzeri tablo TDM enfeksiyonlarında son yıllarda tanımlanmış bir klinik tablodur. Akciğerdeki inflamasyon ve enfeksiyonun birlikteliği ile karakterizedir. Sıcak havuzlarda ve küvetlerdeki MAC maruziyeti, metal işleme sıvılarında *M. immunogenum* hipersensitivite pnömonisi benzeri klinik tabloya yol açmaktadır. Hastalar daha küçük yaşta ve başlangıç subakut olup nefes darlığı, öksürük ve ateş en sık semptomlardır. Nadiren hastaneye yatış gerektiren solunum yetmezliğine sebep olmaktadır. MAC ilişkili hipersensitivite pnömonisinde sentrilobuler nekrotik olmayan granülom yapısı ön plandadır. Akciğerlerde yaygın nodüler infiltratlar izlenir. Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinde yaygın buzlu cam görünümü ve sentrilobuler nodüller mevcuttur. Klinik öykü (sıcak küvet suyu maruziyeti), mikrobiyolojik, radyolojik bulgular ve histopatolojik bulgularla tanı konulur.

Tedavide hastanın bakteri ile maruziyetinin önlenmesi, antimikobakteriyel tedavi ve kortikosteroidler önerilmektedir. Ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda 1-2 mg/kg/gün prednizolon tedavisinin 4-8 haftada doz azaltılarak kullanılması önerilmektedir. İmmün yetmezliği olanlarda, temas önlenmesine rağmen persistan hastalığı devam edenlerde, bronşektazisi olan hastalarda antimikobakteriyel tedavi önerilir. Üç-6 ay gibi kısa süreli antimikobakteriyel tedavi yeterli olmaktadır.

### *Dissemine (Yaygın) Hastalık*

Genellikle immün yetmezliği olan çocuklarda en sık MAC'a bağlı yaygın hastalık gelişir. MAC grubundan en sık *M. avium* yaygın hastalığa neden olmaktadır. IFN- $\gamma$  ve interlökin-12 yolaklarında yetersizlik veya mutasyon saptanan hastalarda birinci derecede görülür ve bu hastalarda tedavi cevabı da genellikle yetersiz olur. Yaygın hastalık CD4<sup>+</sup> T lenfosit sayısı çok düşük olan ciddi immün yetmezlikli hastalarda da gelişmektedir. AIDS'li hastalarda CD4<sup>+</sup> T lenfosit sayısı 50/ $\mu$ l altına düştükten sonra ortaya çıkar. Ancak 2 yaş altı çocuklarda daha yüksek T lenfosit sayılarında bile görülebilmektedir. MAC ilişkili yaygın hastalıkta ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve karın ağrısı sıktır. Hepatosplenomegali, jeneralize lenfadenopati görülebilir. Hastaların %90'ında tanı kan kültürü ile konulmaktadır.

### *Lenfatik Hastalık*

Çocuklarda en yaygın form servikal lenfadenittir. Bir-5 yaş arası çocuklarda submandibuler, submaksiller, süperior anterior servikal lenf nodları en sık tutulan bölgelerdir. Kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte kum havuzları, toprakta oynama ve diş çıkarma suçlanmaktadır. HIV enfeksiyonu dışında erişkinlerde lenfadenit nadirdir. BCG aşısı MAC'a bağlı gelişen servikal adenit riskini azaltmaktadır. Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı gelişen lenfadenitlerin %80'inde kültürde MAC izole edilmiştir, bunu *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. haemophilum* izlemektedir. Klinik tablo akut lenfadenitten daha az gürültülüdür. Nadiren sistemik semptomlar görülebilir. Lenf nodu genellikle 1,5 cm üzerinde yavaş büyüyen, sert, tek taraflı, ağrısız ve hareketlidir. Lenf nodu zamanla flukstasyon gösterir, derisi inceler, hiperemi gelişir ve sonunda cilde fistüle olarak aylar boyunca drene olur. Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarına bağlı gelişen lenfadenitin tanısı lenf nodu kültüründe mikroorganizmanın izolasyonu ile konulur. Histopatolojik incelemede kazeöz granülomla birlikte ARB boyama pozitif ya da negatif olabilir. Cerrahi eksizyon tercih edilmelidir.

### *Cilt Hastalığı*

Cilt tutulumu çocuklarda nadirdir. *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. marinum* ve *M. ulcerans* sıklıkla cilt ve yumuşak dokuda lokalize enfek-

siyona neden olurken, nadiren de kateter ilişkili bakteriyemiye yol açmaktadır. Lokal drenaj, abse, cerrahi insizyonlar, açık travmatik yaralar ve kırık zemininde enfeksiyon gelişmektedir. Klinik hastalık genellikle 4-6 haftalık bir inkübasyon periyodundan sonra ortaya çıkar ve lokalize selülit, ağrılı nodüller veya drene olan apse şeklinde kendini gösterir. *M. haemophilum*, özellikle böbrek transplantasyonundan sonra, immün sistemi baskılanmış hastalarda ülsere, süpüratif, ağrılı subkutan nodüllere neden olur. Tanı doku örneği ya da drenaj materyalinden mikroorganizmanın izolasyonu ile konulur.

### *Yumuşak Doku ve Kemik Hastalığı*

Travma, cerrahi, intraartiküler enjeksiyonlar yoluyla mikroorganizmanın tendon kılıfları, eklemler ve kemiklere inokulasyonu olmaktadır. Kronik granülomatöz enfeksiyona, tenosinovit ve osteomyelite neden olmaktadır. Nüks enfeksiyonlar tedavi sonrası yıllar sonra bile ortaya çıkmaktadır. Tanı, biyopsi materyalinde mikroorganizmanın kültürde izolasyonu ile konulur.

TDM türlerinin neden olduğu hastalıklar **Tablo III**'te görülmektedir.

**Tablo III.** Tüberküloz dışı mikobakteri türleri ve yol açtığı hastalıklar\*

| Klinik Hastalık                 | Sıklıkla neden olan türler                                                         | Daha az sıklıkla neden olan türler                                                                  |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akciğer enfeksiyonu             | MAC, <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i>                                      | <i>M. xenopi</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. simiae</i> |
| Lenfadenit                      | MAC                                                                                | <i>M. kansasii</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. malmoense</i>                                    |
| Cilt Enfeksiyonu                | <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. marinum</i> | <i>M. ulcerans</i>                                                                                  |
| Yaygın Hastalık                 | MAC                                                                                | <i>M. kansasii</i> , <i>Mycobacterium genavense</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. chelonae</i>    |
| İskelet-kas sistemi enfeksiyonu | MAC, <i>M. kansasii</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i>                | <i>M. chelonae</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i>                                         |
| Kateter ilişkili enfeksiyon     | <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i>                                           | <i>M. abscessus</i>                                                                                 |

MAC: *Mycobacterium avium complex*

\*American Academy of Pediatrics: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 29. Elk Grove Village, IL, 2012'den alınmıştır.



### *Kistik Fibrozis Hastalarında Tüberküloz Dışı Mikobakteriler*

KF'te solunum örneklerinden TDM izole edilme prevalansı %4-20 arasında değişmektedir. En sık izole edilen mikroorganizmalar yetişkinlerde MAC, çocuklarda *M. abscessus*'tur. KF hastalarında tüm yaşlarda en az 1 pozitif TDM kültürü % 6-8,1 arasındadır. Bu yüzde yaş ile beraber artmaktadır. Altta yatan yapısal akciğer hastalığı ve mukosiliyer klirensin bozulması predispozan faktörlerdir. Kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör (KFTR) geninde mutasyonun TDM enfeksiyonlarına yatkınlık yarattığı bilinmektedir. KF'e bağlı olan semptomlar ve radyolojik bulgular tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle de adolesan ve erişkinlerde en az yılda bir defa kültür alınması önerilmektedir. Ancak TDM enfeksiyonlarının daha küçük yaşlarda da görülme sıklığının artması nedeniyle daha erken yaşlardan mikobakteriler için kültür alınmaya başlanmalıdır. Tedaviye yanıtız klinik bulguları olan hastalarda da TDM düşünölmelidir. Tanı kriterleri **Tablo I**'de belirtilen akciğer hastalığı tanı kriterleri ile aynıdır.

KF hastalarında kullanılan düşük doz uzun süreli azitromisin tedavisinin makrolid dirençli TDM enfeksiyonlarına zemin hazırladığı bilinmektedir. Bu nedenle de makrolid tedavisinden önce örnek alınması ve tedavi sırasında belli aralıklarla kültür takibi yapılması önerilmektedir. KF hastalarında TDM enfeksiyonlarının akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü daha da hızlandırdığı bilinmektedir. Antimikobakteriyel tedavi ile hastalarda kilo alımı ve akciğer fonksiyonları iyileşme görölebilir. Tedavi yanıtında akciğer tomografisi, solunum fonksiyonları ve klinik belirteçlerin kullanılması önemlidir.

### *Transplant Alıcılarında Tüberküloz Dışı Mikobakteriler*

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda son yıllarda TDM bağıli özellikle akciğer enfeksiyonları daha sık görölmektedir. MAC ve *M. kansasii* en sık izole edilen mikroorganizmalardır. Solid organ nakillerinde nadiren görölürken, akciğer nakli yapılan hastalarda TDM enfeksiyonları daha fazla izlenmektedir.

## **Tedavi**

TDM enfeksiyonlarının tedavisi uzun süreli ve zahmetlidir. Tedavide antimikobakteriyel ajanlar, cerrahi veya kombine yöntemler kullanılmaktadır.

TDM nadiren klinik patojen olduklarından şüpheli enfeksiyonlarda ampirik antibiyotik tedavisi önerilmemektedir. Tüberküloz ile benzer klinik bulgular görüldüğünden tüm mikobakteri enfeksiyonlarında *M. tuberculosis*'in etken olmadığını kanıtlamak gereklidir

Enfeksiyona neden olan TDM türünün izolasyonundan sonra ilaç duyarlılık testi yapılmalıdır. Ancak etkin tedavinin en zorlayıcı basamağı, in vitro ilaca duyarlılık ile in vivo tedaviye yanıt arasında görülen önemli çelişkilerdir. İn vitro olarak, yavaş üreyen TDM'ler (*M. kansasii*, *M. marinum*, *Mycobacterium xenopi*, *M. ulcerans* ve *M. malmoense*) genellikle birinci basamak antitüberküloz ilaçlar rifampisin ve etambutole duyarlıdır. MAC bakterileri genellikle bu ilaçlara dirençlidir ancak kombinasyonlarına ve makrolidler gibi diğer antibiyotiklere değişken düzeylerde duyarlılığa sahiptir. MAC enfeksiyonları için birinci seçenek ilaç, makrolidler (Klaritromisin veya Azitromisin), ikinci seçenek ilaç etambutoldür. Bazı durumlarda üçüncü ilaç olarak rifabutın eklenebilir. Hızlı üreyen TDM'ler (*M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*) antitüberküloz ilaçlara karşı oldukça dirençlidir ve genellikle indüklenebilir makrolid direnç mekanizmalarına sahiptir. Tüm TDM enfeksiyonlarında, direnç gelişimini önlemek için çoklu ilaç tedavisi esastır. TDM enfeksiyonlarının tedavisi konak immün yanıtı, mikroorganizma tipi ve yaygın hastalık olma durumuna göre farklılık göstermektedir. Lenfadenit, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarında cerrahi eksizyon, debridman ve antimikobakteriyel tedavi kombinasyonları uygulanmaktadır. TDM'lerin yol açtığı akciğer hastalıklarının tedavi rejimleri **Tablo IV**'te yer almaktadır.

**Tablo IV.** Tüberküloz dışı mikobakterilerebağlı gelişen akciğer hastalıklarında önerilen tedavi rejimleri\*

| <b>Etken</b>                                                         | <b>Tedavi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Mycobacterium avium complex</i><br>Nodüler<br>bronşektazik tip    | Klaritromisin 15-30 mg/kg/gün iki dozda (1000 mg/gün)<br>+ Azitromisin 15 mg/kg/gün<br>+ Rifampisin 10-20 mg/kg/gün (600 mg/gün)<br>+ Etambutol 15-25 mg/kg/gün (1500 mg/gün)                                                                                                                                                                        |
| <i>Mycobacterium avium complex</i><br>Fibrokaviter veya<br>dissemine | Klaritromisin 15-30 mg/kg/gün iki dozda (1000 mg/gün)<br>+ Rifampisin 10-20 mg/kg/gün (600 mg/gün)<br>+ Etambutol 15-25 mg/kg/gün (1500 mg/gün)<br>+ ilk 8 haftada Streptomisin 15 mg/kg/gün (1000 mg/gün) veya Amikasin 15 mg/kg/gün (1000 mg/gün)                                                                                                  |
| <i>M. kansasii</i>                                                   | İzoniazid 10-15 mg/kg/gün (300 mg/gün) veya Klaritromisin 15-30 mg/kg/gün iki dozda (1000 mg/gün)<br>+ Rifampisin 10-20 mg/kg/gün (600 mg/gün)<br>+ Etambutol 15-25 mg/kg/gün (1500 mg/gün)                                                                                                                                                          |
| <i>M. xenopi</i>                                                     | Klaritromisin 15-30 mg/kg/gün iki dozda (1000 mg/gün)<br>+ Rifampisin 10-20 mg/kg/gün (600 mg/gün)<br>+ Etambutol 15-25 mg/kg/gün (1500 mg/gün)<br>+ Moksifloksasin 10 mg/kg/gün (400 mg/gün)<br>+ İzoniazid 10-15 mg/kg/gün (300 mg/gün)                                                                                                            |
| <i>M. simiae</i>                                                     | Klaritromisin 15-30 mg/kg/gün iki dozda (1000 mg/gün)<br>+ Moksifloksasin 10 mg/kg/gün (400 mg/gün)<br>+ Kotrimoksazol 10 mg/kg/gün iki dozda<br>+ ilk 8 haftada Streptomisin (1000 mg/gün) veya Amikasin (1000 mg/gün)                                                                                                                              |
| <i>M. malmoense</i>                                                  | İzoniazid 10-15 mg/kg/gün (300 mg/gün)<br>+ Rifampisin (600 mg/gün)<br>+ Etambutol (1500 mg/gün)<br>+ Moksifloksasin (400 mg/gün)<br>+ Klaritromisin 15-30 mg/kg/gün iki dozda (1000 mg/gün)                                                                                                                                                         |
| <i>M. abscessus</i>                                                  | İlk 2 ay Klaritromisin + Şu antibiyotiklerden en az ikisi;<br>Amikasin intravenöz (IV) 15 mg/kg/gün, Sefoksitin IV 60-160 mg/kg/gün 4 dozda (12000 mg/gün)<br>İmipenem 60-100 mg/kg/gün 3 ya da 4 dozda (2000-4000 mg/gün), daha sonra Klaritromisin (1000 mg/gün) + yukarıdaki ilaçlardan en az biri                                                |
| <i>M. fortuitum</i><br>(Akciğer hastalığı)                           | İlk 2-8 hafta Amikasin IV 15 mg/kg/gün +<br>Levofloksasin 0-5 yaş 7,5-10 mg/kg/gün iki dozda (500 mg/gün); >5 yaş 7,5-10 mg/kg/gün (500 mg/gün) +<br>Sefoksitin IV 34 g/gün veya İmipenem (2000-4000/gün)<br>Daha sonra ikili kombinasyon; Kotrimoksazol 10mg/kg/gün, Doksisisiklin 1-2 mg/kg/doz 2 dozda (200 mg/gün),<br>Levofloksasin (500mg/gün) |

\*19 numaralı kaynaktan alınmıştır. İlaç dozları çocukluk çağı dozlarını içermektedir. Parantez içinde maksimum dozlar yer almaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bhattacharya J, Mohandas S, Goldman DL. Nontuberculous mycobacterial infections in children. *Pediatrics in Review* 2019;40:179-189.
2. Blyth CC, Best EJ, Jones CA, et al. Nontuberculous mycobacterial infection in children: a prospective national study. *Pediatr Infect Dis* 2009;28:801–805.
3. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2013;381:1551–1560.
4. Ehrmantraut ME, Hillingoss DM, Chernick M, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterium infections are highly associated with mutations in CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A708.
5. Emiralioğlu N, Kiper E.N. Atipik Mikobakteri Enfeksiyonlarında Tanı ve Tedavi. In: Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F (editörler). *Çocukluk Çağında Tüberküloz. Toraks Kitapları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2017: 99-105.
6. Esther CR Jr, Henry MM, Molina PL, et al: Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:39–44.
7. Field SK, Cowie RL. Treatment of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. *Chest* 2003;124:1482-1486.
8. Gabriella SL, Jeffrey RS. *Mycobacterium abscessus* infections in children: A review of current literature. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2018;7:131-144.
9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
10. Grange JM, Yates MD, Pozniak A. Bacteriologically confirmed nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in southeast England: a recent increase in the number of cases. *Arch Dis Child* 1995;72:516–517.
11. Hellinger WC, Smilack JD, Greider JL Jr, et al. Localized soft tissue infections with *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* complex in immunocompetent patients: granulomatous tenosynovitis of the hand or wrist. *Clin Infect Dis* 1995;21:65–69.
12. Horsburgh CR Jr, Gettings J, Alexander LN, Lennox JL. Disseminated *Mycobacterium avium*-complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985–2000. *Clin Infect Dis* 2001;33:1938–1943.
13. Ingen J.V, Soolingen D.V. Nontuberculous Mycobacteria. In: Robert Kliegman R, Stanton B, Geme JSt, Schor N, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1465-1470.
14. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax* 2008;63:627-34.

15. Marras TK, Wallace RJ Jr, Koth LL, Stulbarg MS. Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest* 2005;127:664–671.
16. McGrath EE, Anderson PB. The therapeutic approach to non-tuberculous mycobacterial infection of the lung. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:389-96.
17. McGrath EE, Anderson PB. Increased prevalence of non-tuberculous mycobacteria infection. *Lancet* 2007;370:28.
18. Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Pierre-Audiger C, et al. *Mycobacterium abscessus* and children with cystic fibrosis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1587–1591.
19. Tozkoparan E, Uçar E. Tüberküloz dışı mikobakteri hastalıkları. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds), *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*, 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi, 2010:1041-1050.
20. Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
21. Weinstock DM, Feinstein MB, Sepkowitz KA, Jakubowski A. High rates of infection and colonization by nontuberculous mycobacteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1015–1021.
22. Weiss CH, Glassroth J. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Expert Rev Respir Med* 2012;6:597-612.
23. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 1995;20:954–963.



# BCG AŞISI

**Dr. Dilber ADEMHAN TURAL\*, Dr. Uğur ÖZÇELİK\*\***

Fransa’da Pasteur Enstitüsünde, 1900’lerin başlarında C. Guérin ve A. Calmette enfekte bir sığırın memesinden elde edilen *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) suşunu, içinde öküz safrası bulunan patatesli besiyerlerinde 230 kez pasajlayarak “atenue” hale getirdiler. Aşı, aşığı keşfeden bilim adamlarının ve basilin baş harfleri kullanılarak *Bacille-Calmette-Guérin* (BCG) olarak isimlendirilmiştir. BCG, tüberküloz basilinin bütün yapısal özelliklerini taşıyan, ancak hastalık oluşturma yeteneği yok edilmiş bir *M. bovis* suşudur. Virülansı düşük, canlı bir aşıdır. Aşı ilk kez 1921 yılında oral yolla uygulanmıştır. Ancak daha sonra intradermal uygulamalara geçilmiştir. Dünyada en sık uygulanan aşı olduğu bilinmektedir. Günümüzde her yıl yaklaşık 100 milyon bebeğin BCG ile aşılandığı bilinmektedir.

Aşı doğumdan itibaren uygulanabilir. Ülkemizde olduğu gibi bazı ülkelerde yan etkilerinin daha az olduğu ve etkinliğinin daha iyi olduğu düşünülerek doğum sonrası 2. ayda uygulanmaktadır.

Yıllar içinde BCG aşısı üzerinde yapılan çalışmalarda koruyucu etkisinin %0-80 arasında değişen oranlarda olduğu gösterilmiştir. Bu geniş aralığın; toplumlar arasındaki hücresel immünitedeki genetik farklılıklar, farklı genetik yapıdaki basillerin virülans farkı, yaşanan coğrafyanın çevresel özellikleri (ortamda yer alan tüberküloz dışı mikobakteriler), aşının uygulandığı yaş ve aşılar arasındaki potansiyel farklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bir meta-analiz çalışmasında, BCG’nin yetişkinlerde ve çocuklarda akciğer tüberkülozunu önlemede %50 etkili olduğu, menenjit ve miliyer tüberkülozdan koruyuculuğunun %80’lere ulaştığı gösterilmiştir. Bebekler üzerinde yapılan bir başka meta-analizde ise BCG’nin tüm tüberkülozlu vakalarda %50,

\* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

\*\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

tüberkülozdan ölümlerde %71, dissemine tüberkülozlarda %78, tüberküloz menenjitlerde %64 koruma sağladığı bildirilmiştir. Aşının koruyuculuk süresi ile ilgili verilere bakıldığında; verilerin sistematik gözden geçirildiği bir çalışmada yenidoğan döneminde aşılamanın 15 yıl kadar etkinliğinin sürdüğü belirtilirken; Alaska'daki yerli halka yapılan aşılamanın etkinliğinin 55 yıl sonra halen sürdüğü gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tüberküloz riskinin yüksek olduğu popülasyonlarda, hücrel immün yetmezliği olmayan kişilere, bebeklik döneminde (doğar doğmaz ya da hastaneye ilk başvurusu sırasında) tek doz BCG aşısı uygulanmasını önermektedir. Tekrarlanan aşılardan tüberkülozdan korunmada ek bir fayda sağladığı gösterilememiştir.

BCG aşısının *Mycobacterium tuberculosis*'in yanı sıra *Mycobacterium leprae*'ya karşı da etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tüberküloz dışı mikobakterilerden *Mycobacterium avium intracelulare*'den kaynaklanan lenfadenitler ve *Mycobacterium ulcerans*'ın neden olduğu Buruli enfeksiyonundan da koruduğu gösterilmiştir.

DSÖ, BCG aşısı için tek kontrendikasyon olarak sadece HIV enfeksiyonunu gösterecek ülkemiz dahil olmak üzere birçok ülkede konjenital immün yetmezlikler, lenfoma, lösemi, Hodgkin hastalığı ve retikuloendotelial sistemin diğer tümörleri, yüksek doz kortikosteroid veya diğer immün sistemi baskılayan ilaç kullanan hastalarda, radyoterapi alan hastalarda, yüksek ateş, gebelik, yaygın deri enfeksiyonu, geniş yanığı olan ve tüberkülin deri testi pozitif olan kişilerde de BCG aşısı uygulanmamaktadır.

### **BCG'nin Uygulama Tekniği ve Kullanım Süresi**

Aşı enjektör ile çekilirken içine hava verilmemesine dikkat edilmedir. Aşı sol deltoid kas bölgesine intradermal olarak uygulanır. Bir yaşına kadar 0,05 ml, 1 yaşından sonra 0,1 ml uygulanır. Aşı uygulanacak cilt bölgesi antiseptikler ile temizlenmemelidir.

İntra dermal uygulamada dikkat edilmesi gerekenler:

- Aşı uygulanacak yerin cildi sol elin iki parmağı arasında gerilir ve enjektör cilde paralel gelecek şekilde tutularak deri içine girilir.
- İğne deri içine sokulurken, açık ucunun yukarı gelmesine ve açık ucunun tamamen deri içine girmiş olmasına dikkat edilmelidir.



- İğne deri içindeyse hafif bir direnç hissedilir ve enjeksiyondan sonra deride 5-6 mm bir kabarcık (papül) olmalıdır. Eğer bir direnç hissedilmez ise iğne deri altına girmiştir.

Aşı sulandırılmadan, oda sıcaklığında bir ay, buzdolabında +2 ile +8°C’de 1-2yıl etkinliğini korur. Işığa, ısıya ve donmaya karşı çok dayanıksızdır. Sulandırıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılması gerekmektedir. Kendi sulandırıcısı dışında herhangi bir sulandırıcı ile kesinlikle sulandırılmamalıdır. Sulandırılmış aşı buzdolabının içinde saklanır, buzluğunda ya da kapağında muhafaza edilmez. BCG aşısı sulandırıldıktan sonra dağılmayan parçacıklar ya da yabancı madde içeriyorsa, kullanma süresi dolmuşsa, ampüller üzerinde etiket yoksa, ampül çatlaksa kesinlikle kullanılmamalıdır.

Aşı sonrası aşı uygulanan yerde 2-3 hafta sonra bir papül oluşur. 4-6 haftada bu papül yaklaşık 0,5 cm boyutunda ülserleşir ve bunun üzerinde bir kabuk oluşur. Bu kabuk birkaç kez düşüp yeniden oluşabilir. Genellikle 8-12 hafta içinde yerine bir skar dokusu bırakarak iyileşir. Bunlar aşı sonrası beklenen normal deri reaksiyonlarıdır.

BCG uygulanması sonrası skar oluşması genellikle beklenen bir bulgu olmasına rağmen, daha önce yapılan çalışmalarda değişik oranlarda aşı sonrası skar gelişmediği bildirilmiştir. Ancak skar oluşmamasının aşının koruyucu olmadığı anlamına gelmediği bilinmektedir.

### **BCG Aşısının Komplikasyonları**

BCG, yan etkileri az olan bir aşıdır. Aşıdan sonra görülen komplikasyonlar daha çok aşının dozu, aşılama yeri ve derinliği, aşılanan kişinin yaşı, aşı suşu ve immün sisteminin durumuyla ilgilidir. Lokal ve sistemik komplikasyonlar olarak değerlendirilebilir.

#### ***Lokal Komplikasyonlar***

##### **Lenfadenit**

En sık görülen lokal reaksiyondur. Genellikle aşı uygulaması sonrası sıklıkla ilk 2 ayda görülür; nadiren de olsa aşı sonrası 8 -12 ay sonrada ortaya çık-

maktadır. Sıklıkla aşı yapılan kolda aksiller veya servikal-supraklavikuler lenfadenopati gelişir. Buna yönelik herhangi bir tedavi uygulanması önerilmez. Kalsifiye olarak veya apse kıvamına gelip, akarak iyileşir. Apse kıvamına gelmiş ve akacak nitelikteki lenf nodları iğne aspirasyonu veya insizyon ile boşaltılabilir. Ancak BCG sonrası gelişen lenfadenit, BCG disseminasyonunun bir belirtisi olabileceğinden, lenfadenit gelişen kişilerin, lezyonun yayılması açısından yakın izlenmesi önerilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde bu durum görülebilir.

### Keloid

BCG aşısı uygulanması sonrası aşı yerinde meydana gelen geniş deriden kabarıklık aşırı skar dokusu oluşmasıdır. Genetik nedenlerle olduğu düşünülmektedir.

### Erken Aşı Reaksiyonu

Aşı sonrası bir hafta içinde aşı uygulanan yerde akıntı, yara ve şişlik oluşmasıdır. Genellikle daha önce tüberküloz basili ile karşılaşan kişilere aşı yapıldığında görülür. Koch fenomeni olarak bilinir. Bu nedenle üç aylıktan büyük bebeklerde BCG aşısı öncesi tüberkülin deri testi yapılması gerekmektedir. Sekonder enfeksiyonları önlemek, temiz tutmak dışında bir tedavi uygulamaya gerek yoktur.

### Lupus Vulgaris

Aşıya bağlı reaksiyonun çevre dokuda oluşturduğu deri tüberkülozudur.

### ***Sistemik Komplikasyonlar***

Çok nadir görülmektedir. Genellikle doğumsal veya kazanılmış bağışıklık sisteminin eksikliklerinde görülür. Ölümcül seyredebilir. Bağışıklık sisteminin özellikle mikobakterilere karşı savunma yetersizliği ile giden “*MSMD-Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease*” (interferon-gama ve interlökin-12 reseptör eksikliklerini içeren) tipi bağışıklık yetmezliği olan kişilerde, BCG dahil mikobakteriler ile yaygın hastalık görülebilmektedir. Osteomiye-

lit, dissemine hastalık ve ölüm ile sonuçlanabilir. Bu hastaların tüberküloz hastalığına yönelik tedavi alması gerekmektedir. Tedavide *M. bovis*'in doğal olarak pirazinamide dirençli olduğu göz önüne alınarak tedavinin düzenlenmesi önerilir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı'na göre BCG aşısı, immün yetmezliği olmayan tüm bebeklere 2 aylıkken uygulanmaktadır. Aşı diğer aşılarla aynı anda uygulanabilmektedir. Canlı virüs aşlarıyla aynı anda farklı kollardan yapılmalı, canlı virüs aşısı önce yapıldıysa, BCG aşısı uygulamak için en az 4 hafta beklenmelidir. BCG aşısı olmamış 3 aydan büyük tüm çocuklarda aşı öncesi tüberkülin deri testi uygulanmaktadır. Testin sonucuna göre aşılama kararı verilmektedir. Altı yaşından büyüklere BCG aşısı uygulanması önerilmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Akdağ R (editör). TC. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011. Ankara; Başak matbaacılık, 2011:71-78.
2. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, et al.. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. Science 1999;284:1520-1523.
3. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam K, Whittle H, Hill A. Variations in the NRAM-PI gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. N Engl J Med 1998;338:640-644.
4. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta analysis of the published literature. JAMA 1994;271:698-702.
5. Goroya JS, Viridi VS. Bacille Calmette-Guerin lymphadenitis. Postgrad Med J 2002;78:327-329.
6. Hart PD'A, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. BMJ 1977;2:293-295.
7. Hatzenbuehler L.A, Starke J.R. Tuberculosis. In: Robert Kliegman R, Stanton B, Geme JSt, Schor N, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1445-1461.
8. Herman PWM, Messadi F, Guebrexabher H, et al. Analysis of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia, Tunisia and the Netherlands: usefulness of DNA typing for global tuberculosis epidemiology. J Infect Dis 1995;171:1504-1513.

9. Karonga Prevention Trial Group. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet* 1996;348:17-24.
10. Mancuso JD, Mody RM, Olsen CH, et al. The Long term effect of Bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin skin testing: a 55 year follow-up study. *Chest* 2017;152:282-294.
11. Rermruay R, Rungmaitree S, Chatpornvorarux S, et al. Clinical features and outcomes of Bacille-Calmette-Guerin (BCG) induced diseases following neonatal BCG Tokyo-172 strain. *Vaccine* 2018;36:4046-4053.
12. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis. A meta analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22:1154-1158.
13. Roy A, Harris RJ, Rodrigues LC, et al: Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g4643.
14. Sepulveda RL, Prcha C, Sorensen RU. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tuber Lung Dis* 1992;73:372-377.
15. Smith PG, Revill WDL, Lukwago E, Rykushin YP. The protective effect of BCG against *Mycobacterium ulcerans* disease: a controlled trial in an endemic area of Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976;70:449-457.
16. Tala-Heikkila MM, Tuominen JE, Tala EO. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1324-1327.
17. Trnka L, Pankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. Protective effect of BCG vaccination against *Mycobacterium avium intracellulare* complex. *Tuber Lung Dis* 1994;75:348-352.
18. World Health Organization: *Global tuberculosis report 2012*, Geneva, 2012, World Health Organization.
19. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiologic Record* 2018;8:73-96.

# GELİŞTİRİLMEKTE OLAN YENİ TÜBERKÜLOZ AŞILARI

---

**Dr. Ayşe METE YEŞİL\*, Dr. Nural KİPER\*\***

---

Günümüzde Tüberküloz (TB) için tek ruhsatlı aşı olan BCG'nin etkinliği ve güvenilirliğine yönelik yapılan çalışmalarda tartışılmalı sonuçlar elde edilmiş olup aşının çocuklarda ağır TB hastalığına karşı koruyucu olduğu kabul edilmektedir. Ülkeler arasında aşı politikaları farklılık göstermekle beraber TB prevalansının yüksek olduğu ülkelerde doğumdan kısa süre sonra tek doz BCG aşısı yapılması önerilmektedir. Ancak BCG'nin tam koruma sağlamaması ve bulaşı engellemedeki rolünün net olmaması nedeniyle yeni ve daha güçlü aşılar ihtiyaç duyulmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) TB hastalığını önleme stratejisinin başında aşı geliştirme çalışmaları gelmektedir. TB hastalığını engellemenin yanı sıra basilin bulaşını önleyebilecek güçlü bir aşı geliştirilmesi, hastalığın eradikasyonunu sağlayabilecek en etkili yöntem olacaktır. İdeal TB aşısı ayrıca kolay ulaşılabilir, ucuz ve bağışıklığı yeterli olmayan hasta grubunda da güvenli olmalı, korunması ve uygulaması ileri teknoloji gerektirmemelidir. Koruyucu aşılarla primer enfeksiyonun önlenmesinin yanı sıra temas sonrası uygulanan aşılarla hastalığı ve latent enfeksiyonun reaktivasyonu önlemek, tedavi edici aşılarla anti-TB tedavinin etkinliğini arttırmak da aşı çalışmalarının hedefleri arasındadır.

Geliştirilmekte olan aşı teknolojileri arasında DNA aşıları, subünit aşılar, canlı zayıflatılmış aşılar, canlı rekombinan aşılar bulunmaktadır. Güncel olarak TB'ye yönelik 13 farklı aşının çalışmaları devam etmekte olup bu aşılarından üçü faz 2b, üçü faz 3 aşamasındadır.

---

\* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Subunit aşıların yapısında bir veya daha fazla koruyucu olduğu düşünülen antijen bulunmakla beraber koruyuculuğun artması için canlı viral vektörler veya adjuvanlar kullanılmaktadır. Bu tip aşılar genellikle BCG aşılamaından sonra yapılarak BCG'nin etkinlik süresini uzatmak ve etkisini güçlendirmeyi hedeflenmektedir. Antijen spesifik T lenfosit yanıtını güçlendirmek amacıyla heterolog “*prime-boost*” stratejisi ile geliştirilen ümit verici *MVA85A* modifiye Ankara aşısı virüsünün faz 2b etkinlik çalışmasında yeterli koruyuculuk göstermediği anlaşılmıştır. İki immünojenik *M. tuberculosis* antijeni ve adjuvandan oluşan *M72/AS01* aşısının çalışmaları ise faz 2b aşamasında olup BCG aşılı, TB enfekte erişkin hasta grubunda %50'nin üzerinde koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir. Ümit verici bu aşıda kullanılan immünojenik protein sayısının arttırılmasının koruyuculuk üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

Canlı TB aşılarından rekombinan aşı özelliği gösteren *VPM1002*, BCG aşısının immünolojik özellikleri değiştirilerek elde edilmiştir. Üreaz kodlayan genin listeriolizin kodlayan genle değiştirilmesi fagozomun asidifikasyonu hızlandırılarak apopitozu kolaylaştırır. Bu aşının prelinik çalışmalarda etkili ve güvenliği olduğu gösterilmiş olup faz 2- 3 aşamasında klinik çalışmaları devam etmektedir. İnaktif tam hücre aşısı *Mycobacterium vaccae*'nin çalışmaları da Faz 3 aşamasında olup çocukken BCG aşısı yapılmış HIV enfekte erişkinlerde tüberküloza karşı koruma sağladığı gösterilmiştir.

Anti-TB tedavinin etkinliğini arttırarak tedavi süresini kısaltan ve latent enfeksiyonun kontrolünü sağlayan *RUTI* tedavi edici aşılaradır. Detoksifiye edilerek lipozom içerisine hapsedilmiş TB basil parçaları içermekte olan bu aşının hayvan çalışmalarda T hücre yanıtı üzerine etki göstererek basil sayısında azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu aşının çalışmaları da Faz 2 aşamasında devam etmektedir.

Aşıların klinik çalışma maliyetlerinin global tedavi masraflarının yanında düşük kaldığı akılda tutulmalı, aşı çalışmalarına yönelik çalışmalar desteklenmelidir. Yeni ve daha güçlü aşı/aşıların uygun aşılama politikasıyla uygulanmasıyla yıllar içinde yeni olgular önlenilecek, milyonlarca hayat kurtarılabilecek, TB tedavisinin ekonomik yükü azaltılabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Bloom BR. New promise for vaccines against tuberculosis. *N Engl J Med* 2018;379:1672-1674.
2. Cardona PJ. RUTI: a new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb)*. 2006;86:273-289.
3. Kaufmann SH, Weiner J, von Reyn CF. Novel approaches to tuberculosis vaccine development. *International Journal of Infectious Diseases* 2017;56:263-267.
4. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Infectious Diseases* 2013;58:470-480.
5. Nieuwenhuizen NE, Kulkarni PS, Shaligram U, et al. The Recombinant Bacille Calmette–Guérin Vaccine VPM1002: Ready for Clinical Efficacy Testing. *Frontiers in Immunology* 2017;8:1147.
6. Soundarya J, Ranganathan UD, Tripathy SP. Current trends in tuberculosis vaccine. *Medical Journal Armed Forces India* 2019;75:18-24.
7. Tezol Ö, Kuyucu N. BCG ve Yeni Tüberküloz Aşıları. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences* 2016;12:97-104.
8. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *The Lancet* 2006;367:1173-1180.
9. Van Der Meeren O, Hatherill M, Nduba V, et al. Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01(E) Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med* 2018;379:1621-1634.
10. Von Reyn CF, Mtei L, Arbeit RD, et al. Prevention of tuberculosis in Bacille Calmette–Guérin-primed, HIV-infected adults boosted with an inactivated whole-cell mycobacterial vaccine. *Aids* 2010;24:675-685.

