



Çocuklarda akciğer dışı tüberküloz olgularının değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi

Evaluation of cases of pediatric extrapulmonary tuberculosis: a single center experience

Özge Kaba¹, Manolya Kara¹, Cemile Ayşe Odacılar², İbrahim Kamer², Murat Sütçü¹,
Sevliya Öcal Demir¹, Emine Çalışkan³, Selda Hançerli Törün¹, Nuran Salman¹, Ayper Somer¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Kaba Ö, Kara M, Odacılar CA, et al. Evaluation of cases of pediatric extrapulmonary tuberculosis: a single center experience. *Turk Pediatri Ars* 2019; 54(2): 86–92.

Öz

Amaç: Çocuklarda, lenfohematojen yayılım riskinin yüksek olması nedeniyle akciğer dışı tüberküloz erişkinlere göre daha sık gözlenmekte ve daha fazla komplikasyona yol açmaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde akciğer dışı tüberküloz tanısı ile izlediğimiz çocuk olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile tedavi sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda 2008–2017 yılları arasında akciğer dışı tüberküloz ile izlenen 0–18 yaş arası 70 olgu geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Yaş ortancası 8,8 (0,4–17) yıl olan olguların %47,1'i kız (n=33) idi. Sıfır–4 yaş arası 27 olgu (%38,6), 5–9 yaş arası 15 olgu (%21,4), 10–18 yaş arası 28 olgu (%40) vardı. Kırk dört olgu (%62,9) akciğer dışı tüberküloz, 26 olgu (%37,1) akciğer+akciğer dışı tüberküloz tanısı almıştı. Yirmi iki olguda (%31,4) en sık toraks dışı lenfadenopati saptandı. Diğer olgular sıklık sırasına göre; kas-iskelet sistemi (n=10, %14,3), gastrointestinal sistem (n=9, %12,9), miliyer (n=8, %11,4), toraks içi lenfadenopati (n=7, %10), renal (n=6, %8,6), merkezi sinir sistemi- (n=5, %7,1) ve plevra tüberkülozu (n=3, %4,3) tanıları almıştı. Tüberkülin deri testi ve interferon gamma salınım testi birlikte çalışılan toplam 58 olguda, tüberkülin deri testi pozitifliği (n=37, %63,8) interferon gamma salınım testi pozitifliğine göre (n=32, %55,2) daha fazlaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,35). Olguların ortanca tedavi süresi 12 (6–24) ay idi. Tedavisi sonlandırılan olguların 52'sinde (%74,2) iyileşme, altısında (%8,5) sekel gelişimi izlendi. Merkezi sinir sistemi tüberkülozu tanılı iki olgu (%2,8) yaşamını kaybetti.

Çıkarımlar: Çocuklarda akciğer dışı tüberküloz tanısı konulurken klinik, laboratuvar, radyolojik veriler birlikte değerlendirilmelidir. Interferon gamma salınım testleri tek başına tüberkülin deri testine üstün olmayıp, tanıda birlikte kullanılması düşünülmelidir.

Anahtar sözcükler: Akciğer dışı tüberküloz, çocuk, değerlendirme

Abstract

Aim: Extrapulmonary tuberculosis is observed more frequently and leads to complications with a higher rate in children compared with adults because the risk of lymphohematogenous spread is higher. In this study, the clinical, laboratory, and radiologic findings and treatment outcomes were evaluated in pediatric patients who were followed up in our clinic with a diagnosis of extrapulmonary tuberculosis.

Material and Methods: Seventy patients aged 0–18 years who were followed up with a diagnosis of extrapulmonary tuberculosis between 2008 and 2017 in the Division of Pediatric Infectious Diseases in our hospital were examined retrospectively.

Results: The median age of the patients was 8,8 (range, 0,4–17) years and 47.1% were female (n=33). Twenty-seven patients (38.6%) were aged 0–4 years, 15 (21.4%) were aged 5–9 years, and 28 patients (40%) were aged 10–18 years. Forty-four patients (62.9%) were diagnosed as having extrapulmonary tuberculosis and 26 (37.1%) had pulmonary + extrapulmonary tuberculosis. The most common form of extrapulmonary tuberculosis was extrathoracic lymphadenopathy, which was found in 22 patients (31.4%). The other patients were diagnosed as having musculoskeletal system tuberculosis (n=10, 14.3%), gastrointestinal system tuberculosis (n=9, 12.9%), miliary tuberculosis (n=8, 11.4%), intrathoracic lymphadenopathy (n=7, 10%), renal tuberculosis (n=6, 8.6%), central nervous system tuberculosis (n=5, 7.1%), and pleural tuberculosis (n=3, 4.3%). Among a total of 58 patients in whom tuberculin skin test and interferon gamma release tests were studied together, tuberculin skin test positivity (n=37, 63.8%) was found with a higher rate compared with interferon gamma release test positivity (n=32, 55.2%), but the difference was not statistically significant (p=0.35). The median treatment period was 12 (range, 6–24) months. Among the patients whose treatments were terminated, improvement was observed in 52 patients (74.2%) and the development of sequela was observed in six patients (8.5%). Two patients who were diagnosed as having central nervous system tuberculosis (2.8%) died.

Conclusion: Clinical, laboratory, and radiologic data should be evaluated together when making a diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children. Interferon gamma release tests alone are not superior to tuberculin skin test, but should be considered to be used in combination in the diagnosis.

Keywords: Child, extrapulmonary tuberculosis, evaluation

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özge Kaba E-posta / E-mail: ozgekabamd@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 18.05.2018 **Kabul Tarihi / Accepted:** 11.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.33239

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



Giriş

Tüberküloz, dünya genelinde ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada yer almakta, tek etkenli enfeksiyon kaynaklı ölümlerin ise en sık nedenini oluşturmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tüberküloz 2017 raporuna göre, 2016 yılında tahmini 10,4 milyon yeni tüberküloz olgusunun yaklaşık %10 kadarını 15 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır. Genel olarak, 1,3 milyon İnsan İmmün yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) negatif olgu tüberküloz nedeniyle yaşamını kaybetmiştir. Aynı raporda ülkemizden bildirilen 12 417 yeni olgunun %66'sı akciğer tüberkülozu olarak kaydedilmiştir. Bu veriler erişkin verileri olup, çocuklara ilişkin bildirimler kıstıtlıdır (2).

Çocuklarda özellikle de yaş küçüldükçe, lenfohematojen yayılım riskinin yüksek olması nedeniyle akciğer dışı tüberküloz (AD-TB) erişkinlere göre daha sık gözlenmektedir. Başta lenf nodu ve merkezi sinir sistemi (MSS) olmak üzere, tüberküloz vücutta her organı tutabilir. Akciğer tüberkülozu saptanan olgularda eşlik eden akciğer dışı organ tutulumu gözlenebilir. Özellikle MSS ve kemik-eklem tüberkülozunda, daha uzun süreli tedavi verilmesi gerektiğinden, akciğer tüberkülozu tanısı alan olgularda akciğer dışı organ tutulumu açısından dikkatli olunmalıdır.

Çocukluk çağında en önemli ölüm nedenlerinden biri olan tüberkülozun çoğu belirti ve bulgularının hastalığa özgül olmaması, çocuk olgularda tanısal tetkiklerin duyarlılığının düşük olması ve tüberkülozun pek çok hastalığı taklit edebilmesi nedeniyle çocuklarda tanı koymak bilhassa zordur (3). Hâlbuki hastalık ve ölüm oranını etkileyen en önemli etmenlerin başında tedaviye erken başlanması gelmektedir. Bu nedenle, laboratuvar olarak hastalığı kanıtlamanın mümkün olmadığı durumlarda klinik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilip tedavi başlanması önerilmektedir (4). Tanı için gereken en önemli adım hastalıktan şüphelenmektir. Çocuklarda tüberküloza ilişkin ülkemiz verilerinin yayımlanması bu açıdan oldukça önemlidir. Bu yazıda, kliniğimizde 2008–2017 tarihleri arasında AD-TB tanısı ile izlediğimiz çocuk olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile ülkemiz verilerine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya üniversitemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda 2008–2017 yılları arasında AD-TB tanısı ile izlenen 0–18 yaş arası 70 çocuk olgu alındı. Bu olgulara ait cinsiyet, yaş, tüberküloz temas öyküsü, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) skar sayısı, başvuru yakınması, fizik baki

bulguları ile laboratuvar, radyolojik, mikrobiyolojik veriler ve tedavi rejimleri olguların dosyalarından incelendi.

Olgu tanımları

“Akciğer tüberkülozu”; akciğer parankiminde tutulum varlığı olarak belirlendi. Akciğer dışı tüberkülozu; akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde aside dirençli basil (ARB) gösterilebilen ya da klinik, radyolojik ve histolojik klinik bulgu varlığı olarak belirlendi. “Akciğer dışı tüberkülozu”; lenfadenit, kemik, deri, MSS, gastrointestinal sistem ve periton, göz, genitouriner sistem ve miyiler olarak sınıflandırıldı. Akciğer tüberkülozu ve AD-TB birlikte olan olgularda her iki tutulumun da olduğu belirtildi; akciğer dışı tutulan organ(lar) kaydedildi (5). “Tüberküloz menenjit” tanılarını beyin omurilik sıvı BOS örneğinde ARB aranması ve kültür ile radyolojik bulgulardan en az birinin olmasıyla konuldu.

“Yeni olgu”; daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış olgular olarak tanımlandı.

“Nüks olgu”; daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan olguda yeniden ARB pozitifliği, klinik ve radyolojik bulgu gelişmesi olarak belirlendi.

“Tedavi başarısızlığından gelen olgu”; yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür ile basil gösterilen olgular olarak tanımlandı (5).

Radyolojik değerlendirme

Tüm olguların başlangıç ve tedavi sonu radyolojik görüntülemeleri çocuk radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Akciğer tüberkülozu postero-anterior akciğer grafi ve toraks bilgisayarlı tomografi tetkikleri ile; AD-TB olguları ise enfeksiyon yerine göre tüberküloza özgü radyolojik bulgular açısından tarandı.

Mikrobiyolojik değerlendirme

Olgularda tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testi (IGST) ile tüberküloz basili maruziyeti araştırıldı. Tüberkülin deri testi uygulamalarında “Mantoux” yöntemi ile ön kolun 2/3 iç yüzüne 27-gauge iğne ile 5TÜ solüsyondan 0,1 mL intradermal enjeksiyonla 6–10 mm'lik bir papül oluşturacak şekilde uygulandıktan 48–72 saat sonra endürasyonun transvers çapı değerlendirildi. Tüberkülin deri testi pozitifliği; risk etmeni olmayan ve BCG skarı olanlarda ≥ 15 mm, BCG skarı olmayanlarda >10 mm, risk etmeni olanlarda >5 mm olarak kabul edildi (6).

Mikrobiyolojik tetkikler için balgam, açlık mide suyu,

bronkoalveoler lavaj sıvısı, uygun olgulardan lomber ponksiyon ile alınan BOS örneği ve tutulan organa göre alınan doku örnekleri kullanıldı. Direkt yaymada ARB bakıldı ve kültür çalışıldı. Kültür için Löwenstein-Jensen besiyeri ve BACTEC-Middle-Brook testi kullanıldı. Tüberküloz hastalığı tanısı, kültürde etkenin saptanması ya/ya da histopatolojik bulgular, klinik ve radyolojik bulgu varlığına dayanılarak konuldu (6).

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (2018/581). Helsinki ilkelerine uygun olarak planlanan ve yapılan çalışma; geriye dönük olarak yapıldığından onam alınmamıştır.

İstatiksel çözümleme

İstatistiksel çözümler için SPSS (Statistical Package for Social Science) istatistik programı (21. versiyon, Chicago) kullanıldı. Kalitatif ölçümler sayı ve yüzde olarak, kantitatif ölçümler ise ortalamaya±standart sapma (gerektiğinde ortanca, alt ve üst sınırlar belirtilerek) olarak verildi. Çalışmada bağımlı grupların değerlendirilmesinde Mc Nemar testi kullanıldı. Testlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların özellikleri ve dağılımı

Yaş ortancası 8,8 (0,4–17) yıl olan olguların %47,1'i kız (n=33) idi. Sıfır–4 yaş arası 27 olgu (%38,6), 5–9 yaş arası 15 olgu (%21,4), 10–18 yaş arası 28 olgu (%40) vardı. Kırk dört olgu (%62,9) AD-TB, 26 olgu (%37,1) akciğer+AD-TB tanısı almıştı. Akciğer dışı tüberküloz olgularının dağılımı incelendiğinde; 22 olguda (%31,4) en sık toraks dışı lenfadenopati (LAP) saptandı. Diğer olgular sıklık sırasına göre; kas-iskelet sistemi tüberkülozu (n=10, %14,3), gastrointestinal sistem tüberkülozu (n=9, %12,9) miliyer tüberküloz (n=8, %11,4), toraks içi LAP (n=7, %10), renal tüberküloz (n=6, %8,6), MSS tüberkülozu (n=5, %7,1) ve plevra tüberkülozu (n=3, %4,3) idi. Olguların tanı dağılımına göre özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Merkezi sinir sistemi tüberkülozu tanısı bir olguda kültür, iki olguda radyolojik bulgu ve iki olguda kültürde üreme ve radyolojik bulgu ile konuldu. Gastrointestinal sistem tüberkülozu tanılı olguların altısında biyopsi (granümatöz iltihap) ve radyolojik bulgu (batın içi LAP + peritonda kalınlaşma), birinin periton sıvısı örneğinde kültür pozitifliği, iki olguda tüberküloz ile uyumlu radyolojik bulgu vardı.

Klinik bulgular ve laboratuvar inceleme

En sık başvuru yakınması, 24 olguda (%34,3) saptanan

boyunda şişlik varlığı idi. Ateş, gece terlemesi 11 olguda (%15,7), ekstremitelerde hareket kısıtlılığı ve ağrı dokuz olguda (%12,9), öksürük yedi olguda (%10), hematüri yedi olguda (%10) ve kilo kaybı altı olguda (%8,6) vardı. Bilinç bulanıklığı, kusma, baş ağrısı üç olguda (%4,3), kusma iki olguda (%2,8) ve büyüme gelişme geriliği bir (%1,4) olguda saptandı.

Öykü ve aile taraması sonucu 20 olguda (%28,6) yakın çevrede tüberkülozlu bir birey ile temas varlığı saptandı. Altmış üç olguda (%90) BCG skarı pozitifliği. Tüberkülin deri testi uygulanan 65 olgunun 39'unda (%60) sonuç pozitif bulundu. İnterferon-gamma salınım testinde pozitiflik oranı %54,1 (33/61) saptandı. Tüberkülin deri testi ve IGST birlikte çalışılan toplamda 58 olguda, TDT pozitifliği (n=37, %63,8) IGST pozitifliğine göre (n=32, %55,2) daha fazlaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,35$).

Olguların tanı anındaki laboratuvar incelemeleri değerlendirildiğinde; 12 olguda (%17,1) anemi, üç olguda (%4,2) lökositoz, 34 olguda (%48,5) C-reaktif protein yüksekliği, 49 olguda (%70) eritrosit sedimentasyon hızında artış vardı. Anti-HIV testi çalışılan olguların tamamında (36/70) test negatif bulundu.

Tanısal değerlendirme

Çeşitli vücut sıvılarında ve doku örneklerinde ARB pozitifliği %20,6 (14/68) idi. Kültürde *Mycobacterium tuberculosis* üreme oranı %32,6 (15/46) idi (Tablo 2). İki olguda (%2,8) izoniazid (H), iki olguda (%2,8) rifampisin (R) direnci vardı. İki olguda (%2,8) çok ilaca dirençli tüberküloz saptandı. Kırk üç olguya (%76,2) histopatolojik inceleme ile tanı konuldu.

Olguların 26'sına (%37,1) akciğere yönelik bilgisayarlı tomografi (BT), 24'üne (%34,3) boyun ultrasonografisi; on olguya (%14,3) kas-iskelet sistemi incelemesine yönelik manyetik rezonans inceleme (MRI), dokuzuna (%12,9) kraniyal MRI, dokuzuna (%12,9) batın BT, sekizine (%11,5) batın ultrasonografisi, dördüne (%5,7) beyin BT, ikisine (%2,8) vertebra BT çekildi. Bir olguya (%1,4) bronkoskopi yapıldı.

Olguların %51,6'sında (33/64) tüberküloz hastalığına ilişkin radyolojik bulgu vardı. Akciğer bulguları: hiler LAP-granülom (n=4, %5,7), hiler LAP-konsolidasyon (n=3, %4,2), endobronşiyal tutulum (n=1, %1,4), miliyer görünüm (n=8, %11,4), plevral kalınlaşma-efüzyon (n=3, %4,2) idi. Akciğer dışı radyolojik bulgular; hidrosefali (n=2, %2,8), hidrosefali-intrakraniyal tüberküloz (n=2, %2,8), batın içi LAP + peritonda kalınlaşma (n=8, %11,5), hidronefroz (n=1, %1,4), kemikte lezyon-apse (n=7, %10) olarak saptandı.

Tablo 1. Olgularının dağılımı

Tutululum yeri	Yaş, ay medyan (aralık)	TDT poz n (%)	IGST poz n (%)	ARB poz n (%)	Kültür poz n (%)	Histopatolojik bulgu n (%)	Radyoloji tanısı bulgu n (%)	Tedavi n (%)	Tedavi süresi, ay medyan (aralık)	Son durum n (%)
Toraks dışı LAP	22 (31,4) 84,5 (6–188)	14/21 (66,7)	10/18 (55,6)	1 (4,5)	5 (22,7)	22 (100)	–	HRZ: 20 (90,1) HRZE: 9 (9,9)	9 (6–15)	İyileşme: 19 (86,5) Takipsiz: 1 (4,5) Relaps: 1 (4,5) Tedavi devam: 1 (4,5)
Kas-iskelet	10 (14,3) 82 (7–192)	6/10 (60)	7/10 (70)	2 (20)	2 (20)	9 (90)	7 (70)	HRZE: 8 (80) HRZS: 1 (10) HRE: 1 (10)	18 (12–24)	İyileşme: 5 (50) Takipsiz: 1 (10) Tedavi devam: 1 (10)
Gastrointestinal	9 (12,9) 132 (34–204)	3/8 (37,5)	4/7 (57,1)	–	1 (11,1)	6 (66,7)	8 (88,9)	HRZ: 4 (44,4) HRZE: 4 (44,4) HRE: 1 (11,2)	12 (9–15)	Sekel: 3 (30) İyileşme: 7 (77,7) Takipsiz: 1 (11,1) Tedavi devam: 1 (11,1)
Miliyer	8 (11,4) 146,5 (5–179)	5/7 (71,4)	3/7 (42,9)	1 (12,5)	2 (25)	2 (25)	6 (75)	HRZE: 5 (62,5) HRZS: 3 (37,5)	15 (12–24)	İyileşme: 7 (87,5) Takipsiz: 1 (12,5)
Toraks içi LAP	7 (10) 28 (12–189)	4/7 (57,1)	2/7 (28,6)	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (14,3)	6 (85,7)	HRZ: 3 (42,9) HRZE: 2 (28,6) HRZS: 1 (14,3) HRS-PAS: 1 (14,3)	9 (6–18)	İyileşme: 6 (85,7) Takipsiz: 1 (14,3)
Renal	6 (8,6) 149,5 (53–190)	4/5 (80)	4/6 (66,7)	6 (100)	1 (16,6)	–	–	HRZ: 3 (50) HRZE: 3 (50)	9 (6–12)	İyileşme: 5 (83,3) Sekel: 1 (16,7)
MSS	5 (7,1) 35 (5–202)	1/4 (25)	1/3 (33,3)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	4 (80)	HRZE: 40 HRZS: 3 (60)	15 (12–24)	Sekel: 2 (40) Takipsiz: 1 (20) Mortalite: 2 (40) İyileşme 3 (100)
Plevra	3 (4,3) 170 (112–179)	2/3 (66,7)	2/3 (6,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	2 (66,7)	HRZ: 2 (66,7) HRZE: 1 (33,3)	12 (12–18)	İyileşme 3 (100)

AD-TB: Akciğer dışı tüberküloz; ARB: Aside dirençli basil; E: Etambutol; H: İzoniazid; IGST: İnterferon gamma salınım testi; LAP: Lenfadenopati; n: Olgu sayısı; MSS: Merkezi sinir sistemi; R: Rifampisin; S: Streptomisin; Z: Pirazinamid

Tablo 2. Tüberküloz olgularının mikrobiyolojik verileri

Örnek türü	ARB pozitifliği		Kültür pozitifliği	
	n	%	n	%
Balgam	2/8	25	1/8	12,5
AMS	1/13	7,7	1/13	7,7
BOS	2/5	40	2/5	40
Biyopsi	3/36	8,3	9/14	64,3
İdrar	6/6	100	2/6	33,3
Toplam	14/68	20,6	15/46	32,6

AMS: Açlık mide suyu; ARB: Aside dirençli basil; BOS: Beyin omurilik sıvısı; n: Olgu sayısı

Tedavi ve son durum

Olguların ortanca tedavi süresi 12 (6–24) ay idi. Olgular da en sık kullanılan tedavi rejimi 32 olguda (%45,7) kullanılan HR+pirazinamid (Z) kombinasyonu idi. Etambutol (E)+HRZ 27 olguda (%38,6), HRZ+streptomisin (S) sekiz olguda (%11,4), HRE 2 olguda (%2,8) ve HRS+ paraaminosalisilik asit (PAS) kombinasyonu bir olguda (%1,4) kullanıldı. İki olguya hidrosefali nedeniyle ventriküloperitoneal şant uygulandı.

Tedaviye bağlı iki olguda (%2,8) transaminaz yüksekliği, bir olguda (%1,4) streptomisin sonrası anafilaksi gelişti.

Tedavi sonrası 52 olguda (%74,2) iyileşme, altı olguda (%8,5) sekel gelişimi [hidrosefali (n=2, %2,8), kifoz-lordoz (n=3, %4,2), hidronefroz (n=1,%1,4)] izlendi. Bir olguda (%1,4) tedavi kesildikten dokuz ay sonra nüks gözlemlendi. Merkezi sinir sistemi tüberkülozu tanılı iki olgu (%2,8) yatışının 10. günü ve 1. ayında herniasyon nedeniyle kaybedildi. Bu olgulardan biri bilinci kapalı bir şekilde başvurmuş ve postmortem tanı konulmuş olduğundan steroid tedavisi uygulanamadı. Yaygın tüberkülozları ve hidrosefalisi olan diğer olguda ise steroid tedavisi kullanıldı.

Tartışma

Türkiye’de Verem Savaşı 2015 raporunda; ülkemiz için tüberküloz sıklığı 100 000’de 17,2 olarak belirtilmiştir (7). Tüberküloz olgularının yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde 15 yaş altı olgu hızı 100 000’de 4,7 civarındadır. Tüm olgularda akciğer dışı organ tutulumu %35,4, hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum %4,6 olup; 15 yaş altı olgu grubunda bu oranların daha yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Çocuklarda özellikle de yaşamın ilk yıllarında tüberküloz enfeksiyonunun hastalığa dönüşme ve ciddi yaygın hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (8). Bu yaş grubunda lenfohematojen yayılım riskinin yüksek olması nedeniyle AD-TB sıklığı artmaktadır. Benzer şekilde, çalışmamızda da AD-TB tanılı olgularımızın üçte birinden fazlasını 0–4 yaş arası çocuklar oluşturmak-

taydı. Erişkinlerden farklı olarak, çocukluk döneminde akciğer tüberkülozuna AD-TB’nin eşlik etme olasılığı da yüksektir. Çalışmamızda bu oran %37,1 olarak saptanmıştır. Bu bulgunun ışığında özellikle küçük çocuklarda akciğer tüberkülozu tanısı konulduğunda akciğer dışı organ tutulumunun taranması açısından da şüphe seviyesinin yüksek tutulması vurgulanabilir.

Tüberküloz lenfadenit, genel olarak AD-TB’nin en sık karşılaşılan şeklidir (9). Coşar ve ark. (10) çocukluk çağı tüberkülozlarını değerlendirdikleri çalışmalarında AD-TB oranı %38,6; tüberküloz lenfadenit sıklığı ise %11,7 bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde en sık saptanan AD-TB türü %31,4 oranında toraks dışı lenfadenopati idi. Ülkemiz istatistiklerine göre 15 yaş altı çocuklar da dahil olmak üzere ikinci sıklıkta saptanan plevra tüberkülozudur. Kemik-eklem tutulumu nadir görülmekte ve tüm tüberküloz olgularının %3’lük kısmını oluşturmaktadır (9). Akciğer dışı tüberküloz olgularında ise sıklığı %10–35 civarında bildirilmiştir. Olgu grubumuzda ülkemiz genelinden farklı olarak, ikinci sırada (%14,3) kas-iskelet sistemi tüberkülozu yer almaktadır. Tek başına plevra tüberkülozu ise en nadir saptadığımız AD-TB türüdür. Bu durum, kliniğimizin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olması nedeniyle komplike olguların tarafımıza gönderilmesi ile ilgili olabilir.

Akciğer dışı tüberkülozun en ciddi şekli MSS tüberkülozu ve miliyer tüberkülozudur. Özellikle 6 ay–4 yaş arası çocuklarda bu iki hastalığın gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (11–14). Merkezi sinir sistemi tüberkülozu parankimal ya da meningeal tüberküloz şeklinde gözlenebilir (15). Olguların ancak %30 kadarında TDT pozitif saptanmaktadır (16). Radyolojik olarak en sık, hidrosefali, bazal meningeal tutulum ve meninkslerde kontrastlanma artışı saptanmaktadır (17, 18). Üstelik bu bulguların gelişimi erişkinlerde 4–6 hafta sürerken, çocuk olgularda hastalığın başlangıcından sonraki 5–10 gün gibi kısa bir sürede gerçekleşebilmektedir (19). Bu nedenle özellikle 4 yaş altı çocukların miliyerizasyon ve olası MSS tüberkülozu açısından erken dönemde tetkik edilmesi komplikasyon ve mortalite oranını düşürecektir.

Dizinde çocuklarda tüberküloz menenjit komplikasyonlarına ilişkin istatistikler farklılık göstermektedir. Anjum ve ark. (20) Pakistan’da yürüttükleri çalışmalarında tüberküloz menenjit tanılı 40 çocukta ölüm oranını %5 bulmuş, yaşayan olguların tamamında nörolojik sekel geliştiğini belirtmişlerdir. Vietnam’dan bildirilen diğer bir makalede tüberküloz menenjitli çocuk olgularda ölümün %15, nörolojik sekel gelişiminin %33 olduğu bildirilmiştir (21). Çalışmamızda MSS tüberkülozu olan olguların yaş ortancası 8,8 (0,4–17) yıl olup, iki olgu izlemi sırasında her-

niasyon nedeniyle kaybedilmiştir, iki olguya hidrosefali nedeniyle ventriküloperitoneal şant uygulanmıştır. Dizin verileri ile uyumlu olarak MSS tüberkülozu olgularımızda TDT ve IGST pozitiflik oranı düşüktür; bununla birlikte miliyer tüberküloz olgularında TDT'nin %71,4 gibi makul bir oranda yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Devrim ve ark. (22), çocukluk çağında akciğer ve AD-TB olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında, AD-TB olgularında ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi konstitüsyonel belirtilerin anlamlı ölçüde daha az olduğunu bulmuşlardır. Bu durum AD-TB tanısının beklenilenden daha düşük tanı almasına neden olabilir. Bununla birlikte AD-TB olgularında TDT pozitiflik oranının, akciğer TB'ye göre düşük olduğu bildirilmiştir (23, 24). Akciğer dışı tüberküloz olgularında IGST'nin pozitiflik oranına ilişkin veriler dizinde değişkenlik göstermektedir (25). Azghay ve ark. (26) çalışmalarında tüberküloz lenfadenit olgularında kuantiferon testinin pozitiflik oranı akciğer tüberkülozuna göre yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte kemik-eklem tüberkülozunda IGST duyarlılığı %45 gibi oldukça düşük bir oranda bildirilmiştir. Çalışmamızda; TDT ve IGST birlikte çalışılan olgularda TDT pozitifliği (%63,8) IGST pozitifliğine göre (%55,2) yüksek bulunmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dizin ışığında çalışmamızı değerlendirecek olursak, tüberküloz sıklığı yüksek olan ülkemiz gibi coğrafyalarda IGST'nin tek başına TDT'ye üstün olmadığını; ancak TDT ile beraber ve klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik verilerle değerlendirilmesinin uygun olacağını söyleyebiliriz.

Akciğer dışı tüberküloz tedavisi, genel olarak akciğer tüberkülozuna benzer şekilde olup, tutulan bölgeye göre süresi daha uzun olabilmektedir. Ancak; genel olarak çocukların antitüberküloz ilaçları erişkinlerden daha iyi tolere ettiği söylenebilir (27). Çalışmamızda transaminaz yüksekliği %2,8 ve anafilaksi %1,4 oranında saptanmıştır. Bununla birlikte; hastalığın yaygınlaşma olasılığı yüksek olduğundan, yaşam beklentisi yüksek olan bu olgularda komplikasyon gelişimi yakından izlenmelidir. Olgu grubumuzda altı olguda hidrosefali, kifoskolyoz ve hidronefroz gibi komplikasyonlar gözlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yanları görece az sayıda olgu içermesi ve geriye dönük olmasıdır. Bununla birlikte çocukluk çağına ilişkin tüberkülozda ülkemiz verilerine katkı sağlaması açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; çocuklarda AD-TB tanısı konulurken klinik, laboratuvar, radyolojik veriler birlikte değerlendirilmelidir. Interferon gamma salınım testleri tek başına TDT'ye üstün olmayıp, tanıda birlikte kullanılması düşünülmelidir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için onay kurumsal etik inceleme kurulundan (2017/581) alındı.

Hasta Onamı: Çalışma laboratuvar verilerinin retrospektif bir incelemesi olduğu için hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.K., M.S., Ö.K.; Tasarım - C.A.O., Ö.K.; Denetleme - S.H.T., A.S., N.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - C.A.O., M.K., S.Ö.D., İ.K., E.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - E.Ç., İ.K., S.Ö.D.; Literatür Taraması - M.S., S.H.T.; Yazıyı Yazan - M.K., Ö.K., M.S.; Eleştirel İnceleme - A.S., N.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study was approved by the institutional ethical review board (2018/581).

Informed Consent: As the study was a retrospective review of the laboratory data, no patient consent was obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.K., M.S., Ö.K.; Design - C.A.O., Ö.K.; Supervision - S.H.T., A.S., N.S.; Funding - M.K., İ.K.; Materials - C.A.O., M.K., S.Ö.D., İ.K., E.Ç.; Data Collection and/or Processing - C.A.O., M.K., S.Ö.D., İ.K., E.Ç.; Analysis and/or Interpretation - E.Ç., İ.K., S.Ö.D.; Literature Review - M.S., S.H.T.; Writing - M.K., Ö.K., M.S.; Critical Review - A.S., N.S.

Conflict of Interest: The authors have not reported a conflict of interest.

Financial Disclosure: There is no financial support in this study.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. (cited 2019 June 27). Available from: URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf.
2. World Health Organization. WHO Tuberculosis Programme: Framework for Effective Tuberculosis. Control, 1994. (cited 2019 June 27). Available from: URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/58717/WHO_TB_94.179.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
3. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. N Engl J Med 2012; 367: 348–61. [CrossRef]
4. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tu-

- berculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1091–7.
5. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara, 2011, s:11-15. (cited 2019 June 27). Available from: URL: https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/30102014133530-tuberkuloz_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf.
 6. Sağlık Bakanlığı. Akciğer Tüberkülozu Tanısı. In: Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara, 2011, s: 5-11. (cited 2019 June 27). Available from: URL: https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/30102014133530-tuberkuloz_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf.
 7. Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de Verem Savaşı 2015 Raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1059; 2016.
 8. Gündeşlioğlu ÖÖ, Kocabaş E. Extrapulmonary Tuberculosis in Childhood. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2016; 12: 32–8.
 9. Bozdemir ŞE, Nazlıoğlu HÖ, Hacımustafaoglu M, Çelebi S. Tuberculous Lymphadenitis in Children. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 6–11. [CrossRef]
 10. Coşar H, Onay H, Bayram N, Özkinay F. The Evaluation of the Epidemiological and Clinical Findings and the Prognosis of the 44 Pediatric Tuberculosis Patients. *J Pediatr Inf* 2008; 2: 1–6.
 11. Starke JR. Mycobacterium tuberculosis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: 2012. p.771–86.
 12. Gupta RK, Kumar S. Central nervous system tuberculosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2011; 21: 795–814. [CrossRef]
 13. CDC. Reported tuberculosis in the United States, 2004. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2005.
 14. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 415–30. [CrossRef]
 15. Patkar D, Narang J, Yanamandala R, Lawande M, Shah GV. Central nervous system tuberculosis: pathophysiology and imaging findings. *Neuroimaging Clin N Am* 2012; 22: 677–705. [CrossRef]
 16. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev* 2010; 31: 13–25. [CrossRef]
 17. Theron S, Andronikou S, Grobbelaar M, Steyn F, Mapu-kata A, du Plessis J. Localized basal meningeal enhancement in tuberculous meningitis. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 1182–5. [CrossRef]
 18. Andronikou S, Wieselthaler N, Smith B, et al. Value of early follow-up CT in paediatric tuberculous meningitis. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 1092–9. [CrossRef]
 19. Vadivelu S, Effendi S, Starke JR, Luerssen TG, Jea A. A review of the neurological and neurosurgical implications of tuberculosis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52: 1135–43. [CrossRef]
 20. Anjum N, Noureen N, Iqbal I. Clinical presentations and outcomes of the children with tuberculous meningitis: An experience at a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2018; 68: 10–5.
 21. 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. [CrossRef]
 22. Devrim I, Aktürk H, Bayram N, et al. Differences between pediatric extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis: a warning sign for the future. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6: e2014058. [CrossRef]
 23. Steiner P, Rao M, Victoria MS, Jabbar H, Steiner M. Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children with culture positive for Mycobacterium tuberculosis (tuberculin-negative tuberculosis). *Am J Dis Child* 1980; 134: 747–50. [CrossRef]
 24. van den Bos F, Terken M, Ypma L, et al. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in young children. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 309–13. [CrossRef]
 25. Song KH, Jeon JH, Park WB, et al. Usefulness of the whole-blood interferon-gamma release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 182–7. [CrossRef]
 26. Azghay M, Bouchaud O, Mechaï F, Nicaise P, Fain O, Stirnemann J. Utility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in adult, pulmonary and extrapulmonary, active tuberculosis diagnosis. *Int J Infect Dis* 2016; 44: 25–30. [CrossRef]
 27. Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 648–55. [CrossRef]