

Retrospective Evaluation of 35 Pediatric Tuberculosis Cases Proven by Histopathological and/or Microbiological Analysis

Mikrobiyolojik ve/veya Histopatolojik Olarak Kanıtlanmış 35 Pediyatrik Tüberküloz Olgusunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Haşim Gencer¹, Nazan Dalgıç², İhsan Kafadar³, Dilek Kabakçı⁴, Ümmühan Öncül⁴

¹Esenler Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Abstract

Objective: The progress and clinical findings of childhood tuberculosis are distinctly different from those of adult tuberculosis. Children have fewer positive mycobacterial cultures and less specific findings and symptoms than adults. Thus, diagnosis of tuberculosis is difficult and it is rarely evidenced.

Materials and Methods: The study involved retrospective evaluation of 35 confirmed tuberculosis cases between May 2009 and February 2013 by the Infectious Diseases Clinic of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital.

Results: Of the 35 patients included in this study, 13 had pulmonary tuberculosis, 15 had extrapulmonary tuberculosis, and 7 had both pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Primary tuberculosis (34.3%) was the most commonly diagnosed form of pulmonary tuberculosis; tuberculosis lymphadenitis (25.7%) was the most frequently diagnosed form of extrapulmonary tuberculosis. Acid-resistant bacteria were observed in 40% of cases, mostly in the gastric lavage aspirate (31.4%). The culture was positive in 62.9% of cases, mostly in the gastric lavage aspirate (31.4%).

Conclusion: Diagnosis of tuberculosis in childhood is quite difficult and it is rarely confirmed because children have less specific signs and symptoms of the disease and fewer positive mycobacterial cultures than adults. The gold standards for diagnosing tuberculosis in childhood still include a history of close contact with a tuberculosis patient, tuberculin skin test reactivity, and clinical and radiological findings associated with tuberculosis. (*J Pediatr Inf 2015; 9: 97-101*)

Keywords: Tuberculosis, childhood, proven

Özet

Amaç: Çocuklarda tüberkülozun doğal seyri ve klinik bulguları, erişkinde görülen hastalıktan belirgin olarak farklıdır. Çocuklarda hastalığın spesifik bulgu ve semptomlarının daha az olmasının yanında tüberküloz (TB) basilinin kültürde üretilme oranı erişkinlerden düşüktür. Bu nedenle, çocukluk çağında TB'nin tanısı oldukça zordur ve nadiren kanıtlanır.

Gereç ve Yöntemler: Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından Mayıs 2009-Şubat 2013 tarihlerinde TB tanısı konulan 35 tüberküloz olgusu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 35 olgunun 13'ü pulmoner TB, 15'i ekstrapulmoner TB ve 7'si pulmoner ve ekstrapulmoner TB birlikteliğine sahipti. Primer TB (%34,3) en sık pulmoner TB formu iken; TB lenfadenit (%25,7) en sık ekstrapulmoner TB formuydu. Aside dirençli basil (ARB) %40 olguda gösterildi ve en sık ARB pozitiflik oranı (%17,1) açlık mide sıvısında idi. Kültürde üreme oranı %62,9 olup; en çok kültür üremesi %31,4 oranında açlık mide sıvısında saptandı.

Sonuç: Çocukluk çağı TB'nin tanısı hastalığın daha az spesifik semptom ve bulgularla seyretmesi ve erişkin hastalara göre daha az kültür pozitiflik oranlarına sahip olmasından dolayı oldukça zordur ve nadiren kanıtlanır. Bunun için çocukluk çağı TB tanısında halen TB'li bir erişkin ile temas öyküsü, tüberkülin cilt testi pozitifliği ve eşlik eden anlamlı klinik ve radyolojik bulguların varlığı altın standart olmaya devam etmektedir. (*J Pediatr Inf 2015; 9: 97-101*)

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, çocukluk çağı, kanıtlanmış

Received/Geliş Tarihi:
17.05.2015

Accepted/Kabul Tarihi:
05.06.2015

Correspondence

Address

Yazışma Adresi:

Haşim Gencer

E-mail:

hsmgncr@hotmail.com

This study was presented at the 8th National Pediatric Infectious Congress, 28-30 April, Antalya, Turkey.

Bu çalışma 8. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur, 28-30 Nisan 2005, Antalya, Türkiye.

©Copyright 2015 by Pediatric Infectious Diseases Society - Available online at www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2015 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine

www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

DOI:10.5152/ced.2015.2096



Giriş

Tüberküloz (TB) hastalığı günümüzde halen önlenemez enfeksiyon hastalıkları içerisinde birinci ölüm nedeni olma özelliğini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2012 yılında tüm dünyada 8.6 milyon yeni TB olgusu tespit edilmiş, 1.3 milyon TB olgusu yaşamını kaybetmiştir. DSÖ verilerine göre Türkiye’de 2012 yılında 16.000 yeni TB olgusu tespit edilmiştir (1). 2012 Verem Savaşı Dispanserliği (VSD) raporuna göre ise ülkemizde 2010 yılında 15.183 yeni olgu tespit edilmiş olup yıllık toplam olgu sayısı 16.551 olarak belirtilmiştir (2). Aynı raporda, TB olgularının çocukluk çağı yaş gruplarına göre yapılan değerlendirilmesinde, olguların %1,3’ünün 0-4 yaş, %4,1’inin 5-14 yaş ve %19,3’ünün 15 ve üzeri yaşta olduğu saptanmıştır.

Çocukluk çağı TB’nun kaynağı, genellikle erişkin bulaştırıcı pulmoner TB olgularıdır. Normal şartlarda *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte yetişkinlerin %5-10’u TB hastalığını geliştirirken, çocuklarda bu oran %34’lere kadar çıkmaktadır (3). Yüksek riskli bölgelerde TB ile temas altında yaşayan 5 yaş altı çocukların %79’unda TB hastalığı gelişebilmektedir (4).

Tüberküloz tanısında DSÖ tarafından önerilen TB sınıflaması “şüpheli, olası ve kesin hastalık” olarak 3 gruptur (5). Kesin hastalık tanısı yalnızca klinik örneklerden TB basilinin gösterilmesi veya üretilmesi ile konulabilir (6, 7). Çocuklarda TB, az sayıda basil ile meydana gelir ve akciğerde kaviteasyon beklenmez, bu nedenle mikrobiyolojik yöntemler erişkin tipi TB’den farklı olarak ancak %30-40 hastada pozitif sonuç verir (8-10). Çocuklarda TB’un kesin tanısındaki güçlükler nedeni ile şüpheli ve olası olguların tanısında kullanılmak üzere; skor sistemleri, tanısal sınıflandırmalar, algoritmalar ve bunların kombinasyonu gibi çok sayıda tanısal yaklaşım geliştirilmiştir (5, 11, 12). Ama hiçbir istenilen özgüllük ve duyarlılıkta bulunmamıştır.

Bu çalışmada kesin TB tanısı alarak tedavi başlanan 35 pediyatrik olgunun epidemiyolojik, klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik ve tedavi yöntemlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu sayede çocukluk çağı TB’sinin tanısında klinik ve laboratuvar bulgularının değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından Mayıs 2009 - Şubat 2013 tarihleri arasında mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik olarak kanıtlanmış TB tanısı alan 35 olgu çalışmaya dahil edildi.

Hastaların medikal kayıtları taranarak elde edilen bilgiler standart bir forma kaydedildi. Formda yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzey, yakınma, muayene bulguları, temas öyküsü, tüberkülin cilt testi (TCT), BCG aşısı skarı

durumları, QuantiFERON-TB Gold testi (Cellestis International, Carnegie, Australia) sonuçları, TB organ yerleşimi, laboratuvar ve radyolojik bulguları, mikrobiyolojik ve histopatolojik tanı varlığı, tedavi rejimi ve süresi ile izlem sonuçlarına ilişkin veriler kaydedildi.

Tüberkülin cilt testi (TCT) 0,1 mL 5 tüberkülin ünitesi PPD solüsyonu kullanılarak intradermal olarak ön kol iç yüzüne yapıldı ve 48-72 saat sonra oluşan endurasyonun dikey ve yatay çapı kalem ucu tekniğiyle milimetre olarak ölçüldü. Testin değerlendirmesi ülkemiz VSD kriterlerine göre belirlendi. Buna göre BCG skarı olmayan, TCT ≥ 10 mm olan ve BCG skarı olan TCT ≥ 15 mm olan hastalar TCT pozitif kabul edildi. QuantiFERON-TB Gold test; sadece *M. tuberculosis*’te olup *Mycobacterium bovis* ve birçok nontüberküloz mikobakteride bulunmayan, ESAT-6, CFP-10 ve TB 7.7 antijenlerini kullanarak in vitro ortamda bellek T hücrelerinden salgılanan interferon gamma (IFN- γ) düzeyinin ELISA yöntemi ile ölçülmesine dayanır. *M. tuberculosis*’in neden olduğu enfeksiyonun tanısı için kullanılan bir testtir. Hem aktif hastalık hem de latent hastalık döneminde tanı koydurucudur. Test, T hücrelerinin spesifik antijenler ile uyarılması, T lenfositlerinin bu uyarılara IFN- γ salınımı ile cevap vermesi ve IFN- γ miktarının ölçülmesine dayanır. Hastaların akciğer grafileri, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve diğer radyolojik tetkikleri TB yönünden ayrıntılı olarak değerlendirildi. Toraks BT’de TB ile uyumlu bulgular (tomurcuklanmış ağaç görünümü, plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, ampiyem, konsolidasyon, kaviteasyon, lenfadenopati (LAP), kalsifiye lenf nodu, nodül, sekel, atelektazi ve lenf nodu istasyonları) arandı. Menenjit şüphesi olan bütün hastalara lomber ponksiyon yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) incelendi. Uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtı kaydedildi. Hastalara standart anti-TB tedavi başlandı. Tüm hastalara izoniazid (10 mg/kg/gün, maksimum 300 mg/gün), rifampisin (15 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün) 6-12 ay ve ek olarak tedavinin başlangıç fazında iki ay pirazinamid (35 mg/kg/gün, maksimum 2 g/gün), etambutol (20 mg/kg/gün, maksimum 1 g/gün) veya streptomisin (25 mg/kg/gün, maksimum 2 g/gün) tedavisi uygulandı. Ayrıca miliyer, meningoensefalit, perikardit ve peritoniti olan olgulara steroid tedavisi verildi. Hastalar taburcu olduktan sonra ilk ay 15 günde bir, daha sonra ayda bir tedavi bitimine kadar takip edildi.

İstatistiksel analiz

Dosyalardan elde edilen veriler SPSS 16,0 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) programına aktarılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların 20’si kız ve 15’i erkek olup yaş ortalamaları 111,93 \pm 63,8 ay idi. Olguların %25,7’si 5 yaş altındaydı. Hastaların %60’ında tüberkülozlu hasta ile

temas öyküsü yoktu. Temas öyküsü olan olgulardan 12 (%34,3) olgu ev içi, 2 (%5,7) olgu ev dışı temastı. Pulmoner TB 13 olguda, ekstrapulmoner TB 15 olguda, pulmoner ve ekstrapulmoner TB 7 olguda vardı. Primer TB 12 olgu (%34,3) ile en sık pulmoner TB formu iken; %11,4 olgu sekonder kaviter, %5,7 olgu plörezi ve %5,7 olgu miliyer TB idi. TB lenfadenit 9 (%25,7) olgu ile en sık ekstrapulmoner TB formu iken; batin TB'u %20, TB menenjit %11,4, iskelet TB'u %5,7 hastada görüldü. BCG skarı olguların %22,9'unda mevcut olup TCT pozitifliği oranı %48,6 olarak saptandı. QuantiFERON-TB Gold bakılan 22 olgunun %90'ında test pozitifliği. Olgularımızın %51,4'ünde anemi, %48,6'sında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliği, %28,6'sında lökositoz vardı. Pulmoner TB'lu 20 olgunun 8'inin akciğer grafileri normaldi, 18'inin toraks tomografisi TB'la uyumluydu. Aside dirençli basil (ARB) gösterilmesi ve kültürde *M. tuberculosis* üremesi Tablo 1'de gösterilmiştir. Histopatolojik biyopsi bölgeleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Olgulara izoniasid, rifampisin, pirazinamid, etambutol veya streptomisin tedavisi başlandı. Steroid tedavisi 13 (%37,1) olguya (7 olgu peritonit, 2'si plörezi, 2'si meningoensefalit, 2'si miliyer TB) verildi. Tüm hastalar tedaviye iyi yanıt verdi, tedavi ve izlem sürecinde kaybedilen olgu olmamıştır.

Tartışma

Günümüzde TB önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle çocuk TB'unun yaygınlığı, bir toplumda yürütülen halk sağlığı hizmetlerinin göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocukların balgam çıkarması güçtür ve balgamda basil sayısı azdır. Bu yüzden; çocukların indeks olgu olması beklenmez (13). Çocuklara TB genellikle erişkin bulaştırıcı TB'lu hastalardan bulaşmaktadır, bu yüzden çocuklarda TB tanısında indeks olgu çok önemlidir (14). Çocuk TB'unun tanısı erişkinden zordur. Erişkinlerde tanı için mikrobiyolojik kanıt gösterilmesi zorunluken; çocuk TB'da basilin gösterilmesi her zaman olası değildir (15).

Erişkin hastalarda pulmoner TB daha sıklıkla izlenirken çocuklarda ekstrapulmoner TB daha sıktır. Çocuklarda immün durum, tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu ve iki yaş altında (özellikle yenidoğan döneminde, hücreli immüni-tenin zayıf olması nedeniyle) olması; hastalığa dönüşme, ilerleyici/ölümcül gitme ve ekstrapulmoner TB gelişme riskini artırır (16-19). Shrestha ve ark. (20) 60 TB'lu çocuk hastada yaptığı çalışmada pulmoner TB'un (%53,7) ekstrapulmoner TB'dan daha sık görüldüğü, BCG skarının %48,8 olguda ve TB'la temas öyküsünün %36,6 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde ekstrapulmoner TB olguları daha sık saptanmış olup BCG skarı %22,9 oranında tespit edilmiştir. Pekcan ve ark. (13) 16 farklı merkezde 12 yıl boyunca izlenen 539 TB'lu çocuk hastada

Tablo 1. Aside dirençli basil (ARB) gösterilmesi ve kültürde *M. tuberculosis* üretilmesi

	ARB		Kültür	
	Hasta sayısı (n=44)	%	Hasta sayısı (n=44)	%
Açlık mide suyu	6	17,1	11	31,4
Apse	2	5,7	2	5,7
Periton sıvısı	2	5,7	3	8,6
Bronkoalveolar lavaj	1	2,9	-	-
Beyin omurilik sıvısı	1	2,9	2	5,7
Balgam	1	2,9	2	5,7
Plevral efüzyon	1	2,9	2	5,7

ARB: aside dirençli basil

Tablo 2. Histopatolojik biyopsi tanı yeri

	Hasta sayısı (n=14)	%
Lenf nodu	7	50
Periton	3	21,3
Terminal ileum	2	14,2
Eklem sıvısı	2	14,2

yaptıkları çalışmada; TB temas öyküsü %40 bulunmuştur. Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde TB temas öyküsü %40 olarak bulunmuştur (13).

Çocuklarda sık saptanan ekstrapulmoner TB tiplerinden en sık TB lenfadeniti görülür. Ülkemizde Coşar ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmada 44 TB'lu çocuk olgudan %38,6'sında akciğer dışı TB tespit edilmiş olup, bunların da %11,7'sinde TB lenfadenit olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, Coşar ve ark. (21) çalışmasına benzer şekilde 35 kesin TB olgusunun %42,8'ini akciğer dışı TB'lu olgular oluşturmaktaydı. Ancak, bizim çalışmamızda akciğer dışı TB'lu olgularımızdan %40'ı TB lenfadenit tanısı almıştı. Bu oran Coşar ve ark. (21) çalışmasına göre yüksek bir orandı.

Ekstrapulmoner TB içinde mortalitesi en yüksek SSS tutulumudur. SSS TB'u, tedavi edilmemiş hastaların %13-23 mortalite ve %30-40 sekellere neden olduğu bildirilen en ciddi ekstrapulmoner TB şeklidir (11, 16, 17, 22, 23). Ting ve ark. (24) çocuklarda yaptıkları 10 yıllık izlem çalışmasında; 5 kesin TB menenjitli olgu saptadıklarını ve iki hastanın izlemde kaybedildiğini, yaş ortalamalarının 7 yıl olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda yaklaşık 4 yıllık izlemde dört olguya TB menenjit tanısı klinik, BOS bulguları, BOS TB polimeraz zincir reaksiyonu, BOS kültürü ve kranial görüntüleme bulguları ile konuldu. Yaş ortalamaları 54 ay olan olgulardan izlemde kaybedilen olmadı. İzlem süresinin kısa olması hastalarımızda mortalite görülmesini açıklayabilir.

Tek başına TCT pozitifliği TB hastalığı tanısı konulmasında yeterli değildir. Ayrıca TB prevelansının yüksek olduğu ve BCG aşısının rutin uygulandığı ülkemiz gibi toplumlarda testin TB lehine yorumlanmasını güçleştirir. Buna karşın diğer parametreler ile birlikte yorumlandığında TB için hala anlamlı bir yere sahiptir. Colditz ve ark. (25) yaptıkları meta-analize göre; BCG aşısının TB'a yakalanma riskini %50, TB'dan ölme riskini %71, TB menenjitine yakalanma riskini %64 oranında azalttığını hesaplamışlardır (25). Çok merkezli farklı bir çalışmada genel koruma oranının %0-80 olduğu saptanmıştır (26). Şen ve ark. (27) Elazığ il merkezindeki ilköğretim okullarında öğrenim gören çocuklarda yaptıkları çalışmalarında %21,7'sinin BCG skarının olmadığını, %65,7'sinin tek skarlı, %12,6'sının ise çift skarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %22,9'unda BCG skarı saptandı. Hastaların koruyuculuğu yüksek olan BCG aşılarının olmaması; aşılı hastalara göre yüksek oranda hastalığa yakalanmalarını izah etmektedir.

QuantiFERON-TB Gold testinin klinik olarak TB tanısı konmuş olgularda duyarlılığı %64 olup, özgüllüğü %100'dür (28). Debord ve ark. (29) 2008-2010 yılları arasında aktif TB hastalığı tanısı alan 19 çocuk hastayla yaptığı bir çalışmada mikrobiyolojik olarak kesin 10 TB olgusunun 6'sında (%60) QuantiFERON-TB Gold testi pozitifliği saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda QuantiFERON-TB Gold testi yapılan 22 olgunun 20'sinde (%90,9) pozitif idi. Dogra ve ark. (30) 2004-2005 yılları arasında aktif TB hastalığı tanısı olan 97 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada 8 hastada mikrobiyolojik olarak kesin TB bulunmuş ve bu hastalarda klinik formun QuantiFERON-TB Gold test ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Mikrobiyolojik olarak kesin 8 hastanın 4'ü pulmoner, 4'ü ekstrapulmoner olup, ekstrapulmoner TB olgularının 3'ünde QuantiFERON-TB Gold test negatif saptanmıştır. Değerlendirmeye alınan hasta örneklem sayısının çok az olması istatistiksel olarak anlamlı farka yol açmamış, ancak sonucun sonraki çalışmalar açısından yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (30). Çalışmamızda pulmoner TB'lu olgularda QuantiFERON-TB Gold testi %91,6 pozitif saptanmış olup ekstrapulmoner TB olgularında %92,8 pozitif saptanmıştır. Pulmoner ve ekstrapulmoner TB'lu olup QuantiFERON-TB Gold testi yapılan 4 olguda da test pozitif bulunmuştur. TB'da rastlanan hematolojik değişikliklerin başında anemi, lökositoz, lökopeni ve lökomoid reaksiyon tanımlanmıştır. Fakat bu parametrelerin birçok enfeksiyon hastalığında görülebilmesi nedeniyle klinik önemleri sınırlıdır (31). Çalışmamızda da literatür bulgularına benzer olarak anemi, ESH'ında artış ve lökositoz olmasına rağmen bu bulgular bize tanıda yol gösterici olmamıştır.

Çocuklarda mikrobiyolojik tanı için örnek elde etmek hem güç hem de elde edilen örneğin basil içeriğinin düşük olması nedeniyle zordur. Bu nedenle çocuklarda tanı daha

çok indeks olgu ile temas ve klinik bulgulara göre konmaktadır. Demir ve ark. (32) 65 hastadan oluşan serilerinde basil pozitifliğini %9,2, Göçmen ve ark. (33) ise çocuk TB'lu hastalardan oluşan serilerinde basil pozitifliğini %28 olarak saptamışlardır. Çalışmamızdaki hastalarda üç gün üst üste alınan örneklerde basilin gösterilebilirliği %40 gibi yüksek bir değeri oluşturmaktaydı. Diğer çalışmalardaki düşük kültür pozitifliği oranı; örnek alınış tekniği ve laboratuvar çalışma koşullarıyla ilgili olabilir. Bizim çalışmamızdaki pozitiflik oranı literatürle paralellik göstermektedir.

Sonuç

Çocukluk çağı TB'unun kesin tanısındaki güçlükler nedeniyle, hastalığın tanısında halen TB'lu bir erişkin ile temas öyküsü, tüberkülin cilt testi pozitifliği ve eşlik eden anlamlı klinik ve radyolojik bulguların varlığı altın standart olmaya devam etmektedir. İndeks olgunun temas halinde olduğu olgular dikkatli takip edilmelidir. TB şüphesinde akciğer grafisi normale mutlaka toraks BT istenmelidir. TCT yanında QuantiFERON-TB Gold test planlanmalıdır. Çocukluk çağına önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam eden TB'ü; her zaman ayırıcı tanıda akılda tutmalı ve kanıtlanmış TB tanısı için ARB gösterilmesi ve kültürde *M. Tuberculosis* üretilmesi, histopatolojik tanı için çaba sarf edilmelidir. İleride çok merkezli, daha çok kanıtlanmış TB olgularının dahil olduğu çalışmalarla; çocuklarda TB hastalığının daha iyi anlaşılması ve yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile bu hastalıkla savaşta başarı şansımız artacaktır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not obtained due to the retrospective nature of this study.

Informed Consent: Written informed consent was not obtained due to the retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.D., H.G.; Design - N.D., H.G.; Supervision - N.D.; Funding - H.G., Ü.Ö.; Materials - D.K., Ü.Ö.; Data Collection and/or Processing - N.D., H.G.; Analysis and/or Interpretation - N.D., H.G.; Literature Review - N.D., H.G.; Writer - H.G.; Critical Review - İ.K.; Other - İ.K., D.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı etik komite onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı yazılı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.D., H.G.; Tasarım - N.D., H.G.; Denetleme - N.D.; Kaynaklar - H.G., Ü.Ö.; Malzemeler - D.K., Ü.Ö.; Veri toplanması ve/veya işleme - N.D., H.G.; Analiz ve/veya yorum - N.D., H.G.; Literatür taraması - N.D., H.G.; Yazılı yazar - H.G.; Eleştirel İnceleme - İ.K.; Diğer - İ.K., D.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization. Available from: URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf
2. Türkiye Ulusal Verem Savaş Dernekleri Federasyonu, Türkiye'de Verem Savaşı 2012 Raporu. Available from: URL: http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Dokumanlar/raporlar/turkiyede_verem_savasi_2012_raporu.pdf
3. Beyers N, Gie RP, Schaaf HS, et al. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 38-43.
4. Rie AV, Beyers N, Gie RP, et al. Childhood tuberculosis in an urban population in South Africa: burden and risk factor. *Arch Dis Child* 1999; 80: 433-7. [CrossRef]
5. Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 1038-45.
6. Starke JR. Tuberculosis in children. *Current Opin in Pediatrics* 1995; 7: 268-77. [CrossRef]
7. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. Ankara: Sağlık Bakanlığı, Verem Savaş Daire Başkanlığı, 2003.
8. Dufour G. Mycobacteriology. *Semin. Pediatr Infect Dis* 1993; 4: 205-13.
9. Pomputius W, Rost J, Dennehy PH, Carter EJ. Standardization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 222-6. [CrossRef]
10. Somu N, Swaminathan S, Paramasivan C, et al. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tuberc Lung Dis* 1995; 76: 295-9. [CrossRef]
11. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 624-32. [CrossRef]
12. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173: 1078-90. [CrossRef]
13. Pekcan S, Aslan AT, Kiper N, et al. Multicentric Analysis of Childhood Tuberculosis in Turkey. *Turk J Pediatr* 2013; 55: 121-9.
14. Wilfret C, Hotez P. Tuberculosis In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds.). *Krugman's Infectious Disease of Children* (Çeviri: Kanra G.) 11th. Ed St. Louis Missouri: Mosby; 2006; pp.731-62.
15. Arpac S, Keskin S, Kiter G, Sezgin N, Uçan ES. Tüberkülozlu çocuk hastalarımızın geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2001; 2: 27-33.
16. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Paediatr Respir Rev* 2001; 2: 113-9. [CrossRef]
17. Lighter J, Rigaud M. Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009; 39: 61-88. [CrossRef]
18. Rowinska-Zakrzewska E. Extrapulmonary tuberculosis, risk factors and incidence. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79: 377-8.
19. Forssbohm M, Zwahlen M, Loddenkemper R, Rieder HL. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. *Eur Respir J* 2008; 31: 99-105. [CrossRef]
20. Shrestha S, Bichha RP, Sharma A, Upadhyay S, Rijal P. Clinical profile of tuberculosis in children. *Nepal Med Coll J* 2011; 13: 119-22.
21. Coşar H, Onay H, Bayram N, Özkinay F. Tüberkülozlu 44 Çocuk Hastanın Epidemiyolojik, Klinik ve Prognoz Yönünden Değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf* 2008; 2: 1-6.
22. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 107-17. [CrossRef]
23. Kocabaş E. Çocukluk çağı tüberkülozunda klinik özellikler ve tanı. *T Klin J Pediatr* 2004; 2: 215-24.
24. Ting PL, Norton R. Central nervous system tuberculosis: a disease from Papua New Guinea in North Queensland. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 193-8. [CrossRef]
25. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG Vaccine In the Prevention of Tuberculosis: Metaanalysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702. [CrossRef]
26. Starke JR, Smith KC. Treatment of the Stages of Tuberculosis In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 5th ed. Saunders 2004; pp.1364-70.
27. Şen Ç, Aygün AD, Altunışık E, Kocabay K. Elazığ il merkezindeki ilköğretim okulu çocuklarında PPD ile BCG aşısının değerlendirilmesi ve tüberküloz enfeksiyon prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998; 41: 497-508.
28. 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: 165-73. [CrossRef]
29. Debord C, Lauzeanne A, Gourguillon N. Interferon-gamma Release Assay Performance for Diagnosing Tuberculosis Disease in 0 to 5 Years Old Children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 995-7. [CrossRef]
30. Dogra S, Narang P, Deepak K. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect* 2007; 54: 267-76. [CrossRef]
31. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 583-90. [CrossRef]
32. Demir T, Çelik E, Antmen E ve ark. Çocuk tüberkülozu olgularının retrospektif olarak incelenmesi. *Solunum hastalıkları* 1999; 10: 384-91.
33. Göçmen A, Cengizler R, Özçelik U, et al. Childhood tuberculosis: A report of 2205 cases. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 149-58.