



# Akciğer Dışı Tüberkülozu Olan Çocuklarda Klinik Bulgular ve Tanı

## Clinical Manifestations and Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis in Children

Deniz Aygün<sup>1</sup>, Necla Akçakaya<sup>1</sup>, Haluk Çokuğraş<sup>1</sup>, Yıldız Camcıoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Makale atfı:** Aygün D, Akçakaya N, Çokuğraş H, Camcıoğlu Y. Akciğer dışı tüberkülozu olan çocuklarda, klinik bulgular ve tanı. *Pediatr Inf 2019;13(2):92-97*

### Öz

**Giriş:** Tüberküloz (TB), hem gelişmekte olan hem de göç nedeniyle gelişmiş ülkelerde, kontrol stratejilerine rağmen insidansı artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Akciğer dışı tüberküloz (ADTB)'un klinik belirtilerinin çok farklı olması tanı ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır. Çalışmamızda çocukluk yaş grubunda akciğer dışı tüberküloz tanısı alan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Aralık 2007-Aralık 2017 tarihleri arasında fakültemiz çocuk enfeksiyon servisinde ADTB tanısıyla yatırılan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak araştırmanın amaçları doğrultusunda incelendi.

**Bulgular:** ADTB alan 90 hastanın 56 (%62.2)'si kız, 34 (%37.8)'ü erkekti. Yaş ortalamaları  $123.2 \pm 63.5$  aydı (3-204 ay). Olguların 29 (%32.2)'u TB lenfadenit, 14 (%15.6)'ü gastrointestinal TB, 12 (%13.3)'si TB menenjit, 12 (%13.3)'si miliyer TB, 10 (%11.1)'u plevra TB, 6 (%6.7)'si kemik TB tanısı almıştı. Yedi (%7.7) hastanın üçünde böbrek, ikisinde deri tutulumu vardı, diğer ikisinde genitoüriner sistem ve perikart tutulumu vardı. On dokuz (%21.1) olguda akciğer tutulumu eşlik ediyordu. Olgularımızın 41 (%45.6)'inde TB teması vardı, 48 (%53.3)'ünün ailesi asgari ücretle geçinmekteydi. Seksen yedisi (%96.7) Bacille Calmette Guerin (BCG) aşılandı, 37 (%41.1)'sinin kilosu 3. persentilin altındaydı. Kırk dördünde (%48.9) tüberkülin deri testi (TDT) ve 31 (%34.4)'nde interferon gama salınım testi (İGRA) pozitifliği saptandı. Vücut sıvılarından alınan örneklemelerin 29 (%32.2)'unda aside dirençli bakteri tespit edildi, 28 (%31.1) örnekte kültürde üreme saptandı. Kırk altı (%51.1) olguda histopatolojik bulgular tanıyı doğruladı. ADTB olguları yerleşim bölgelerine göre kendi aralarında

### Abstract

**Objective:** Tuberculosis (TB) is an important public health problem both in developing and developed countries due to migration with increasing incidence despite control strategies. Various clinical manifestations of extrapulmonary tuberculosis (EPTB) cause delay in diagnosis and treatment. In the present study, we aimed to evaluate the clinical and laboratory findings of extrapulmonary tuberculosis in childhood.

**Material and Methods:** The medical records of patients hospitalized with the diagnosis of EPTB in the pediatric infection disease department between December 2007 and December 2017 were evaluated retrospectively.

**Results:** There were 90 patients diagnosed with EPTB with fifty-six (62.2%) female and 34 (37.8%) male patients. Age distributions ranged from 3 to 204 months and mean patient age was  $123.2 \pm 63.5$  months. Twenty-nine (32.2%) patients had TB lymphadenitis, 14 (15.6%) had gastrointestinal TB, 12 (13.3%) had TB meningitis, 12 (13.3%) had miliary TB, 10 (11.1%) had pleural TB, and 6 (6.7%) patients had bone TB. Out of 7 patients (7.7%), three had renal, two had skin and the other two had genitourinary and pericarditis involvement. Nineteen patients had (21.1%) concomitant pulmonary involvement. Forty-one (45.6%) patients had history of TB contact. Forty-eight (53.3%) families received minimum wage. Eighty-seven (96.7%) patients had BCG vaccine, and the weight of 37 (41.1%) patients was below the third percentile. Forty-four (48.9%) patients had tuberculin skin test and 31 (34.4%) patients had interferon gamma release test positivity. Acid resistant bacteria was demonstrated in 29 (32.2%) of the body fluid samples and culture positivity was demonstrated in 28 (31.1%) samples. Histopathological findings were confirmed in 46 (51.1%) patients. When the patients with EPTB were subgrouped according to localisations, ages of the patients with pleu-

### Yazışma Adresi / Correspondence Address

#### Deniz Aygün

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

E-mail: fdenizaygun@gmail.com

Geliş Tarihi: 11.12.2018

Kabul Tarihi: 18.02.2019

karşılaştırıldığında plevra TB'li hastaların yaşları daha yüksekti ( $p= 0.005$ ). Miliyer TB asgari ücretle geçimini sağlayan ve TB teması olanlarda anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p= 0.000$ ,  $p= 0.020$ ). Miliyer TB'de düşük vücut ağırlığı daha sıktı ( $p= 0.003$ ). Olumlu TDT sonucu, TB lenfadenitli olgularda daha fazla idi ( $p= 0.010$ ). Histopatolojik bulgular gastrointestinal sistem TB'sinde tanıyı anlamlı oranda destekledi ( $p= 0.000$ ).

**Sonuç:** TB akciğer dışında en sık lenf düğümlerini tutmakla birlikte tüm organ ve dokuları tutabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. ADTB tanısında histopatolojik veya mikrobiyolojik değerlendirme önemli olmakla birlikte ülkemiz gibi TB insidansının yüksek olduğu bölgelerde farklı şikayet ve bulgularla başvuran hastaların ayırıcı tanısında mutlaka hatırlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, akciğer dışı, tüberküloz

## Giriş

Tüberküloz (TB) halen insan sağlığını tehdit etmeye devam eden önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünya nüfusunun dörtte biri TB ile enfektedir ve halen günde 5000 kişi hayatını kaybetmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 yılında 10.4 milyon kişide TB geliştiğini tahmin etmektedir fakat bildirim yapılan olgu sayısı sadece 6 milyondur (1). Bu rapor TB olgularının neredeyse yarısından fazlasına tanı konulmadığı veya rapor edilmediği gerçeğini yansıtmaktadır. Primer ve postprimer TB, yaşa, histopatolojiye, organ tutulumuna, genetik yatkınlığa, konağın immün sistemine, klinik seyrine göre farklılıklar gösterir. *Mycobacterium tuberculosis*, primer olarak solunum yolu ile girdiği akciğerde hastalık oluşturabilmesine karşın, postprimer olarak organ ayırt etmeksizin hemen hemen tüm doku ve organların tutulmasında oldukça başarılı bir etkindir. Çocuklarda lenfohematojen yayılım riskinin yüksek olması nedeniyle akciğer dışı TB daha sık görülmektedir. Konağın yaşı küçüldükçe enfeksiyonun yayılım riski artarak hastalığa dönüşme olasılığı yükselmektedir (2-5).

Lenf nodu ve santral sinir sistemi TB'si en sık görülen akciğer dışı TB formlarıdır. Gastrointestinal sistem (GIS), kemik-eklem, kardiyovasküler sistem, genitoüriner sistem ve adrenal bezler, cilt ve diğer tüm dokularda TB gelişebilir. Çocukluk çağında akciğer dışı TB'nin klinik belirtilerinin çok farklı ve özgül olmaması aynı zamanda immünolojik ve mikrobiyolojik testlerin duyarlılığının düşük olması tanı ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır. DSÖ aynı yılda 0.8 milyon kişide akciğer dışı tüberkülozu (ADTB) bildirim yapmıştır, fakat tanı koymada ve bildirimdeki kısıtlamalar nedeniyle çocukluk çağı ADTB'nin küresel etkisi bilinmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda çocukluk yaş grubunda ADTB tanısı alan olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Servisi'nde Aralık 2007-Aralık 2017 tarihleri arasında

ral TB were older ( $p= 0.005$ ). Miliary TB was higher in families receiving minimum wage and in families with a history of TB contact ( $p= 0.000$ ,  $p= 0.020$  respectively). Miliary TB was more common in patients with body weights below the third percentile ( $p= 0.003$ ). TDT positivity was higher in TB lymphadenitis ( $p= 0.010$ ). Histopathologic findings were strongly positive in gastrointestinal TB ( $p= 0.000$ ).

**Conclusion:** TB is an infectious disease that involves mostly the lymph nodes other than the lung. Although histopathologic and microbiologic evaluations are important in the diagnosis of EPTB, TB should be kept in mind in patients admitted with different complaints and signs in places with high TB incidence like our country.

**Keywords:** Child, extrapulmonary, tuberculosis

yatırılarak ADTB tanısı konulan tüm hastaların verileri geriye dönük olarak hasta dosyaları ve elektronik kayıt sistemleri üzerinden incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzey, altta yatan hastalık, aşılama durumu, temas öyküsü, tutulum bölgeleri, klinik belirtileri, tüberkülin deri testi (TDT) sonuçları, interferon gama salınım testi (İGRA) sonuçları, kültür pozitifliği, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi. Tüberküloz tanısı ailede TB öyküsü ve temas sorgulanması, klinik belirtiler, TDT ve İGRA taraması, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, vücut sıvı örneklerin değerlendirilmesi ve kültür vasatlarında üretilmesiyle tanı konulmuştur.

Açlık mide suyu, balgam, beyin omurilik sıvısı, idrar, torasentez ve parasentez sıvıları, lenfadenopatilerde biyopsi materyalleri mikobakteriyel kültür için kullanılmıştır. Kültürler fakültemiz Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda incelenmiştir. Kültür incelemelerinde Löwenstein-Jensen besiyeri ve Bactec besiyeri kullanılmıştır, tüm hastalar Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) pozitifliği açısından değerlendirilmiştir. Radyolojik bulguların değerlendirilmesinde fakültemiz Radyoloji Anabilim Dalı, Çocuk Radyolojisi Bölümü raporları esas alınmıştır.

Hastaların tanımlamaları ve sınıflandırılması Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre yapılmıştır. Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde aside dirençli bakteri (ARB) gösterilebilen ya da TB ile uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar ADTB olarak tanımlanmıştır. Plevra TB, ADTB olarak kaydedilmiş, plevra TB olan hastada balgam yayması pozitif hastalar, akciğer ve ADTB olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizde SPSS programı (istanbul.edu.tr resmi sitesinden indirilen 21.0 sürüm, IBM Company, SPSS Inc.) kullanıldı. Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik veriler ise sıklık (n) ve yüzde (%) ile belirtildi. İki grup arasındaki sayısal farklılıkların istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesinde one way ANOVA kullanıldı. İki nominal değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0.05'in altı olarak

kabul edildi. Çalışmamız için fakültemiz lokal etik kurulundan (14.03.2018-29430533) ve tüm hastalarımızın ebeveynlerinden onay alınmıştır.

### Bulgular

ADTB tanısı alan 90 hastanın 56 (%62.2)'si kız, 34 (%37.8)'ü erkekti. Yaş ortalamaları  $123.2 \pm 63.5$  aydı (3-204 ay). Olguların 29 (%32.2)'u TB lenfadenit, 14 (%15.6)'ü gastrointestinal TB, 12 (%13.3)'si TB menenjit, 12 (%13.3)'si miliyer TB, 10 (%11.1)'u plevra TB'si, 6 (%6.7)'si kemik TB'si tanısı almıştı. Yedi (%7.7) hastanın üçünde böbrek, ikisinde deri tutulumu vardı, diğer ikisinde genitoüriner sistem ve perikart tutulumu vardı. On dokuz (%21.1) olguda akciğer tutulumu eşlik ediyordu. Olgularımızın 41(%45.6)'inde TB teması vardı, 48 (%53.3)'inin ailesi asgari ücretle geçmekteydi. Seksen yedisi (%96.7) aşılydı, 37 (%41.1)'sinin kilosu 3. persentilin altındaydı. Kırk dördünde (%48.9) TDT ve 31 (%34.4)'inde İGRA pozitifliği saptandı.

Laboratuvar değerlendirilmesinde ortalama sedimentasyon  $53.324 \pm 32.638$  mm/saat, ortalama C-reaktif protein (CRP)  $4422 \pm 5426$  mg/dL, ortalama lökosit sayısı  $14.001 \pm 19.002$  /mm<sup>3</sup>, ortalama nötrofil sayısı  $7348 \pm 4865$  /mm<sup>3</sup>, ortalama lenfosit sayısı  $2658 \pm 1730$  /mm<sup>3</sup>, ortalama trombosit sayısı  $360.108 \pm 154.391$  /mm<sup>3</sup>, ortalama hemoglobin  $11.1 \pm 1.6$  g/dL saptandı.

Vücut sıvılarından alınan örneklemelerin 29 (%32.2)'unda ARB tespit edildi, 28 (%31.1) örnekte kültürde üreme saptandı, üremelerin 6 (%6.7) tanesinde izoniazid direnci saptanmıştı. Kırk altı (%51.1) olguda histopatolojik bulgular tanıyı doğruladı. Elli sekiz (%64.4) olguda radyolojik tanı vardı.

Altta yatan hastalık taramasında toplam 7 (%7.8) olguda immün sistemi baskılayacak kronik bir hastalık veya immün-yetersizlik sendromlarından biri saptanmıştır. Bir interferon gama (INF- $\gamma$ ) reseptör eksikliği, iki kronik granümatöz hastalık ve bir hipogamaglobulinemi olmak üzere dört hasta immün-yetersizlik tanısı almıştı. Diğer üç olgudan biri hemodiyalizi alan kronik böbrek yetersizliği ve diğer ikisi ise immünsüpresif tedavi almakta olan inflamatuvar bağırsak hastalığı ve juvenil idiyopatik artrit tanılıydı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

TB lenfadenit tanılı 29 olgu yerleşim bölgelerine göre sınıflandırıldığında 19 (%65.5) servikal, 5 (%17.2) aksiller, 3 (%10.3) submandibular, 2 (%6.8) submental lenf düğümü tutulumu vardı. Yirmi bir (%72.4) hastada TDT pozitifliği, 12 (%41.4) hastada İGRA pozitifliği saptandı. Bir tanesi izoniazid dirençli olmak üzere 7 (%24.1) hastanın doku kültüründe üreme saptandı, 20 (%68.9) olguda histopatolojik bulgulara dayanarak tanı doğrulandı.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı	(n= 90) n (%) / Ort $\pm$ SS
Cinsiyet	
Erkek	34 (%37.8)
Kız	56 (%62.2)
Hastaların yaş dağılımı (ay)	3-204 (123.2 $\pm$ 63.5)
Aile öyküsü	41 (%45.6)
BCG aşısı	87 (%96.7)
Asgari ücretle geçimini sağlama	48 (%53.3)
Büyüme gelişme geriliği	37 (%41.1)
TDT pozitifliği	44 (%48.9)
İGRA pozitifliği	31 (%34.4)
Akciğer parankiminde infiltrasyon	19 (%21.1)
Histopatolojik tanı	46 (%51.1)
Radyolojik tanı	58 (%64.4)
Eşlik eden hastalık	7 (%7.8)
Aside dirençli bakteri varlığı	29 (%32.2)
Kültürde üreme	28 (%31.1)
İlaç direnci	6 (%6.7)

TDT: Tüberkülin deri testi, İGRA: Interferon gama salınım testi.

TB menenjitli toplam 12 olgumuzun 8 (%66.7) tanesinin TDT pozitifliği saptandı, İGRA pozitifliği 3 (%25.0) hastada vardı. Olgularımızın 5 (%41.7)'inde beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda ARB varlığı ve 4 (%33.3)'ünde kültür pozitifliği saptanmıştı. Kranial görüntülemelerinde 7 (%58.3) olguda tüberküloz, 3 (%25) olguda baziler bölge tutulumu ve 1 (%8.3) olguda hidrosefali saptanmıştı, bir olgumuzun ise radyolojik bulgusu yoktu. TB menenjitli olgularımızda hayatını kaybeden olmadı.

ADTB olguları yerleşim bölgelerine göre kendi aralarında karşılaştırıldığında plevra TB'li hastaların yaşları daha yüksekti ( $p= 0.005$ ). Miliyer TB asgari ücretle geçimini sağlayan ve TB teması olanlarda anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p= 0.000$ ,  $p= 0.020$ ). Miliyer TB'de büyüme gelişme geriliği daha sıkı ( $p= 0.003$ ). Olumlu TDT sonucu, TB lenfadenitli olgularda daha fazla idi ( $p= 0.010$ ). Histopatolojik bulgular GIS TB'sinde tanıyı anlamlı oranda destekledi ( $p= 0.000$ ). ADTB'nin yerleşim bölgelerine göre karşılaştırılması Tablo 2'de görülmektedir.

Klinik tablo ve risk faktörleri dikkate alınarak olguların %71.1 (n= 64)'inde 4'lü, %28.4 (n= 26)'ünde 3'lü anti TB tedavisi başlandı. Dördüncü ilaç olarak 50 (%78.1) olguda streptomisin, 14 (%21.8) olguda etambutol tercih edilmişti. Tedavi sırasında ilaç yan etkisi olarak 8 (%8.8) hastada geçici karaciğer enzim yüksekliği ve 6 (%6.6) hastada ürik asit yüksekliği gelişti, tedavi sonlandırılmasına gerek duyulmadı. Streptomisine bağlı ototoksikite gelişen hastamız olmadı. Gastrointestinal TB tanılı bir hastamız tedavi süresince yedi kez ileus atağı geçirdi

**Tablo 2.** Yerleşim bölgelerine göre akciğer dışı tüberküloz alt gruplarının karşılaştırılması

	Lenfadenit (n= 29)	GİS (n= 14)	Menenjit (n= 12)	Miliyer (n= 12)	Plörezi (n= 10)	Diğer (n= 13)	p
Cinsiyet (erkek)	20 (%68.9)	8 (%57.1)	8 (%66.7)	7 (%58.3)	7 (%70.0)	6 (%46.2)	0.765
Yaş (ay)	138.2 ± 52.5	129.9 ± 57.8	91.0 ± 68.0	91.5 ± 74.3	175.1 ± 18.9	101.7 ± 71.1	0.005
Aile öyküsü	13 (%44.8)	7 (%50.0)	6 (%50.0)	10 (%83.3)	1 (%10.0)	4 (%30.8)	0.020
Asgari ücret	8 (%27.6)	10 (%71.4)	8 (%66.7)	12 (%100)	5 (%50.0)	5 (%38.5)	0.000
Büyüme GG	3 (%10.3)	9 (%64.3)	5 (%41.7)	10 (%83.3)	6 (%60.0)	4 (%30.8)	0.003
TDT pozitifliği	21 (%72.4)	5 (%35.7)	8 (%66.7)	4 (%33.3)	2 (%20.0)	4 (%30.8)	0.010
İGRA	12 (%41.4)	6 (%42.9)	3 (%25.0)	4 (%33.3)	5 (%50.0)	1 (%7.7)	0.242
Eşlik eden hastalık	0 (%0)	0 (%0)	2 (%16.7)	1 (%8.3)	2 (%20.0)	2 (%15.3)	0.152
Maide ARB	7 (%24.1)	4 (%28.6)	5 (%41.7)	6 (%50.0)	3 (%30.0)	4 (%30.8)	0.667
Maide üreme	7 (%24.1)	6 (%42.9)	4 (%33.3)	7 (%58.3)	3 (%30.0)	1 (%7.7)	0.106
Direnç	2 (%6.9)	1 (%7.1)	2 (%16.7)	1 (%8.3)	0 (%0)	0 (%0)	0.603
Histolojik tanı	20 (%68.9)	12(%85.7)	3 (%25.0)	4 (%33.3)	0 (%0.0)	7 (%53.8)	0.000

GİS: Gastrointestinal sistem, TDT: Tüberkülin deri testi, İGRA: Interferon gama salınım testi, ARB: Aside dirençli bakteri.

ve tedavinin 9. ayında ileocekal bölgeden perforasyon oldu. Operasyon edilen hastaya ileokolik anastomoz uygulandı ve geçici kolostomi takıldı. Diğer hastalarımızda herhangi bir komplikasyon gelişmedi, kaybedilen hastamız olmadı.

## Tartışma

Üç yüz milyon yıldan beri insanları enfekte eden TB mikrobu ile insanoğlunun savaşı halen devam etmektedir (6,7). TB dünya genelinde tek bir bulaşıcı ajandan ölüme yol açan enfeksiyöz hastalıklar içinde birinci sıradadır. DSÖ'nün 2017 raporuna göre 2016 yılında 1.7 milyon insan TB enfeksiyonu sonucunu hayatını kaybetmiştir (8). TB hastalığını önlemeye yönelik resmi politikalar ve kontrol çabalarına rağmen TB'nin standart bir olgu tanımının olmaması ve tanıdaki zorluklardan dolayı TB halen ölümcül bir sağlık sorunudur. Solunum yolu ile veya nadiren farklı yollardan vücuda giren TB basili, lenfhematojen yolla vücudun farklı dokularına yayılmakta ve organ tutulumuna yol açmaktadır. Çocuklarda lenfhematojen yayılım olasılığının yüksek olması nedeniyle erişkinlere göre ADTB daha fazla görülmektedir (9,10). Yüzeyel lenf düğümü tutulumu çocuklarda ADTB'nin en sık görülen klinik formudur. TB lenfadenit TB insidansının yüksek olduğu bölgelerde çocukluk döneminde, düşük olduğu bölgelerde ise 20-40 yaş grubu kadınlarda daha sık görülmektedir. Özellikle TB'nin yüksek endemik olduğu bölgelerde yapılan bir araştırmada, lenf düğümü TB'yi en yaygın akciğer dışı tutulum formu olarak bildirilmiştir (11,12). Yine Kolombiya'da yapılan bir çalışmada TB lenfadenit %40.6 oranla çocuklarda en sık ADTB olarak bildirilmiştir (13). Bizim çalışma grubumuzda da en sık ADTB bulgusu %32.2 oranında lenfadenit olarak saptanmıştır. Tinsa ve arkadaşları ise bizim sonuçlarımıza benzer şekilde TB lenfadenit sıklığını %35 oranında bildirmişlerdir (14). Yavaş büyüyen ağrısız, sert lenfadenopati en önemli klinik bulgusu olup en sık yerleşim yeri %63-%77

gibi değişen oranlarda servikal bölgedir (15,16). Literatürle uyumlu olarak bizim olgularımızda da en sık yerleşim servikal lenf düğümleri (%65.5) idi, ikinci sıklıkta aksiller (%17.1) daha az oranda submandibuler (%10.3) ve submental lenf düğümü (%6.8) tutulumu saptandı. TB lenfadenit tanısı 20 (%68.9) olguda histopatolojik bulgular ile kanıtlanmıştır.

TB lenfadenit dışındaki ADTB olgularımız sırasıyla gastrointestinal TB, menenjit, miliyer TB, TB plörezi ve kemik TB tanısı almıştı. Lenfadenit ve gastrointestinal TB'yi en sık ADTB formu olarak bildiren çalışmalar bulunmaktadır (17-19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise çocuklarda en sık ADTB formları sırasıyla lenfadenopati, kemik, meninks ve miliyer TB olarak bildirilmiştir (20). Yine çocuklarda yapılan başka bir çalışmada TB lenfadenit dışındaki tutulum bölgeleri sırasıyla santral sinir sistemi (%13), plevra (%6), miliyer (%5) ve kemik TB (%4) olarak sıralanmıştır (12).

Aktif hastalığı olan yetişkin teması çocuklarda TB saptanmasında önemli bir yaklaşımdır. Çeşitli çalışmalarda temas oranı %25-66 arasındadır (21,22). Çalışmamızda 41 (%45.6) olguda TB teması vardı. Olguların %50'sinde enfekte baba ile temas saptanmıştır. Miliyer TB olgularında temas daha fazlaydı (p=0.020). Ülkemizden bildirilen temas oranları ise %16-%23.7'dir (20,23).

Hastalıktan korunmak için ilk geliştirilen ve günümüzde halen kullanılmakta olan tek TB aşısı BCG'nin, hücreli immüniteyi geliştirdiği ve böylece diseminasyon TB'ye karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Olgularımızın 87 (%96.7)'si aşılanmıştı fakat TB'den ölen veya sekel kalan hastamız olmamıştır.

TDT ülkemizde TB taramasında kullanılan başlıca incelemedir. Fakat TDT'nin BCG aşısı, bireyin immünitesi, uygulama ve yorumlama tekniği gibi birçok etmenden etkilenmesi düşük



duyarlılık ve özgüllüğe neden olmaktadır. Buna karşın İGRA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü çok yüksektir. Olgularımızın %48.9 TDT ve %34.4 İGRA pozitifliği saptandı. Çocuklardaki ADTB taramalarında TDT pozitifliği %52-69.6 oranında değişmektedir (21). İGRA'nın çocukluk çağı ADTB'sindeki pozitifliğini araştıran çalışmalar kısıtlıdır, Shin ve arkadaşlarının erişkin ADTB'li hastalarda yaptıkları çalışmada İGRA pozitifliği %64.3 oranında bildirilmektedir (24).

TB tanısı koymada klinik örneklerde mikobakterilerin saptanması altın standart yöntemdir. Erken tanıda kullanılan ARB yöntemi hızlı sonuç vermektedir. Fakat, çocuk TB'sinde basilin gösterilmesi her zaman olası değildir ve erişkinin aksine kültür pozitifliği daha düşük orandadır. Ayrıca ADTB'li hastaların genellikle az sayıda basil içermesi ve zaman zaman örneklemedeki teknik zorluklar nedeniyle bakteriyolojik doğrulama yapmak çok zor olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada, kültür pozitifliği %10-40 arasında değişmektedir (25-27). Araştırmamızda, 29 (%32.2) çocukta ARB tespit edildi, 28 (%31.1) örnekte ise basil kültürde üretilebildi. Ülkemizden bildirilen yayınlarda çocuklarda kültür pozitifliği %23.5-31 arasında değişmektedir (28,29).

Çocukluk çağı TB tedavisinin planlanmasında temas edilen kaynak olgudan üretilen basilin ilaç duyarlılığını saptamak önemlidir. Son yıllarda erişkin olgularda çoklu direnç gelişimi artmakta olup temaslı çocukların tedavisinde büyük bir soruna neden olmaktadır. Ülkemizde çocuk hastalarda %2.2-%7.9 arasında direnç bildirilmektedir (29). Çalışmamızda benzer şekilde üremelerin 6 (%6.7) tanesinde ilaç direnci saptanmıştı, dirençlilerin hepsi tekli izoniazid direnciydi.

Çocukluk çağı ADTB tedavisinde, farklı sıvı ve dokulara penetre olabilen ilaçlar tercih edilmelidir. Çocuklar yüksek doz ilaçları daha iyi tolere etmektedirler ve yan etkiler daha düşük oranda görülmektedir. Olgularımızın %71.1'i 4'lü, %28.4'ü 3'lü anti TB tedavisi almıştı. Dördüncü ilaç olarak %78.1 olguda streptomisin, %21.8 olguda etambutol tercih edilmiştir. Guleç ve arkadaşları çalışmasında da bizim verilerimize benzer olarak streptomisin %79 olguda ve etambutol %21 olguda 4. ilaç olarak tercih edilmişti (30). Olgularımızda geçici karaciğer enzim yüksekliği ve ürik asit yüksekliği dışında herhangi bir ilaç yan etkisi gözlenmemiştir, hastaların izleminde görme alanı ve işitme testleri normal bulunmuştur. Olgularımızda mortalite oranı %0 olan gözlenmiştir ve iki olguda gelişen öğrenme güçlüğü dışında sekel gelişmedi. Gastrointestinal TB tanılı bir olgumuzda tedavinin 9. ayında ileocekal perforasyon gerçekleşti. Bağırsak perforasyonu, eşlik eden başka ağır hastalığı olan yaşlı hastalarda bildirilmiştir, fakat çocuklarda özellikle de tedavinin ilerlemiş aylarında perforasyon son derece nadirdir.

TB dünya genelinde düşük gelir ve sosyoekonomik düzeyli toplumların hastalığıdır. Çalışmamızda ailelerin %53.3'ü ailesi asgari ücretle geçinmekteydi ve miliyer TB asgari ücretli

ailelerde daha fazlaydı (p= 0.000). Malnütrisyon ve düşük vücut ağırlığı TB'ye sık eşlik eden bir bulgudur. Olgularımızın 37 (%41.1)'sinin kilosu 3. persentilin altındaydı ve düşük vücut ağırlığı Miliyer TB'de daha sıkı (p= 0.003). TB enfeksiyonu sırasında artan IFN- $\gamma$  ve interlökin-10 (IL-10) gibi inflamatuvar sitokinlerin yanı sıra düşük gelir düzeyinin de kilo kaybı ve düşük vücut ağırlığında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çocukluk çağına, TB akciğer dışında en sık lenf düğümlerini tutmakla birlikte tüm organ ve dokuları tutabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastaların %96.7'i aşı olmasına rağmen TB olmuşlardır, TB teması %45.6 gibi yüksek oranda bulunmaktadır. Tanıda altın standart basilin kültürde üretilmesidir. Çocuklarda ADTB tanısı %31.1 basilin kültürde üretilmesi ve %51.1 histopatolojik bulgular ile kanıtlanmıştır. Dirençli basil oranı %6.7'dir. Hastalarımızın mortalite oranı %0 ve sekel oranı çok düşüktür (2/90). Bu veriler ışığında, ülkemiz gibi TB insidansının yüksek olduğu bölgelerde farklı şikayet ve bulgularla başvuran hastaların ayırıcı tanısında TB mutlaka araştırılmalıdır. TB klinik olarak zorlayıcı olmakla birlikte önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.

**Etik Komite Onayı:** Çalışmamız için fakültemiz lokal etik kurulundan (14.03.2018-29430533) onay alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Tüm hastalarımızın ebeveynlerinden onay alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - YC, DA, HC, NA; Tasarım - DA, YC, HC, NA; Denetleme - YC, HC; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - DA, YC, HC, NA; Analiz ve/veya Yorum - DA, YC, HC; Literatür Taraması - DA, YC; Yazıyı Yazan - DA, YC; Eleştirel İnceleme - YC, HC, NA.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

## Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO), Geneva, Global Tuberculosis Report 2016; 2016. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
2. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis* 2010;50:184-94.
3. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis* 2012;205(Suppl 2):S199-S208.
4. Sandgren A, Cuevas LE, Dara M, Gie RP, Grzeska M, Hawkrigde A, et al. Childhood tuberculosis: progress requires an advocacy strategy now. *Eur Respir J* 2012;40:294-7.
5. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Pediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:498-510.
6. Barış Yİ. Dünyada tüberkülozun tarihçesi. *Toraks Dergisi* 2002;3:338-40.
7. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006;100:1862-70.

8. World Health Organization's Global Tuberculosis Report 2017.
9. Priya K, Laxman SM. Extrapulmonary tuberculosis: overview, manifestations, diagnostic and treatment techniques. *Adv Mater Rev* 2014;1:13-9.
10. Santiago-García B, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Ruiz-Contreras J, Bellón JM, Muñoz-Fernández MA, et al. Pediatric extrapulmonary tuberculosis: clinical spectrum, risk factors and diagnostic challenges in a low prevalence region. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1175-81.
11. Marais BJ, Wright CA, Schaaf HS, Gie RP, Hesselning AC, Enarson DA, et al. Tuberculous lymphadenitis as a cause of persistent cervical lymphadenopathy in children from a tuberculosis-endemic area. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:142-6.
12. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Enarson DA, Beyers N. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:732-8.
13. Sepulveda EVF, Yunda LFI, Herrera KCM, Moreno GC. Extrapulmonary tuberculosis in colombian children: Epidemiological and clinical data in a reference hospital. *Int J Mycobacteriol* 2017;6:132-7.
14. Tinsa F, Essaddam L, Fitouri Z, Boussetta K, Bousnina S. Extra-pulmonary tuberculosis in children: a study of 41 cases. *Tunis Med* 2009;87:693-8.
15. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, Magnussen H, Kirsten DK. Assessment of lymph node tuberculosis in northern Germany: a clinical review. *Chest* 2002;121:1177-82.
16. Mert A, Tabak F, Ozaras R, Tahan V, Oztürk R, Aktuğlu Y. Tuberculous lymphadenopathy in adults: a review of 35 cases. *Acta Chir Belg* 2002;102:118.
17. Gaifer Z. Epidemiology of extrapulmonary and disseminated tuberculosis in a tertiary care center in Oman. *Int J Mycobacteriol* 2017;6:162-6.
18. Kruijshaar ME, Abubakar I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999-2006. *Thorax* 2009;64:1090-5.
19. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill* 2013;18. pii: 20431.
20. Kamer İ, Sütçü M, Acar M, Erol OB, Törün SH, Salman N, et al. Pediyatrik tüberküloz: Bir üniversite hastanesinin beş yıllık deneyimi. *Çocuk Dergisi* 2017;17:43-52.
21. Matos TP, Kritski AL, Ruffino Netto A. Epidemiological aspects of tuberculosis in children and adolescents in Rio de Janeiro. *J Pediatr* 2012;88:335-40.
22. Franke MF, del Castillo H, Pereda Y, Lecca L, Cárdenas L, Fuertes J, et al. Modifiable factors associated with tuberculosis disease in children: A case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:109-11.
23. Hocaoğlu AB, Erge DO, Anal O, Makay B, Uzuner N, Karaman O. Characteristics of children with positive tuberculin skin test. *Tuberk Toraks* 2011;59:158-63.
24. Shin JA, Chang YS, Kim HJ, Ahn CM, Byun MK. Diagnostic utility of interferon-gamma release assay in extrapulmonary tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:44-8.
25. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2000;83:342-6.
26. Kumar MK, Kumar P, Singh A. Recent advances in the diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. *J Nat Sci Biol Med* 2015;6:314-20.
27. Gupta N, Kashyap B, Dewan P, Hyanki P, Singh NP. Clinical spectrum of pediatric tuberculosis: a microbiological correlation from a tertiary care center. *J Trop Pediatr* 2019;65:130-8.
28. Cakir E, Erdem E, Ozlu N, Seber E, Gencer S, Kilicaslan Z. Demographic and microbial characteristics and drug resistance of childhood tuberculosis in Istanbul: analysis of 1,541 cases. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:304-9.
29. Özkaya Ş, Onbaşıoğlu M. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2013 Raporu. Ankara: Uzman Matbaacılık; 2013. Erişim:<http://tüberküloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/>
30. Gulec S, Telhan L, Kockaya T, Erdem E, Bayraktar B, Palanduz A. Description of pediatric tuberculosis evaluated in a referral center in Istanbul Turkey. *Yonsei Med J* 2012;53:1176-82.