

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ
VE
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



2011-2018 YILLARI ARASINDA ÇOCUK ENFEKSİYON
HASTALIKLARI BİLİM DALI'NDA İZLENEN BAĞIŞIKLIĞI
BASKILANMIŞ HASTALARDA LATENT TÜBERKÜLOZ
ENFEKSİYONUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Burcu TUNCER AKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayper SOMER

İSTANBUL - 2020

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana yol gösteren başta İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL'a ve yeni Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ'a olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tıpta Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile bana yeni ufuklar açan, tezimin her aşamasında bana yol gösteren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi, saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Ayper SOMER'e,

Tezimi tamamlama süresince katkılarını esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Özge KABA'ya ve Uzm. Dr. Manolya KARA'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm tıpta uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Aynı ortamda uyum içinde çalıştığım tüm Çocuk Sağlığı Enstitüsü ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman fedakârlıkları ve sevgileriyle yanımda olan sevgili annem ve babama,

Tıpta uzmanlık öğrenciliğim ve eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim eşime ve beni hayata motive eden oğluma

Sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Burcu Tuncer Akan

2020, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.1. Dünyada Tüberküloz.....	2
2.1.2. Türkiye’de Tüberküloz	4
2.2. Mikrobiyoloji	6
2.3. İmmünopatogenez.....	7
2.3.1. Tüberkülozda Doğal İmmünite	7
2.3.2. Tüberkülozda Kazanılmış İmmünite.....	7
2.4. Tüberküloz Enfeksiyonu, Hastalığı ve Tanısı.....	8
2.4.1. Primer Enfeksiyon	9
2.4.2. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu.....	9
2.4.3. Reaktivasyon Tüberkülozu	9
2.4.4. Tüberküloz Tanısı	10
2.4.5. Tüberkülozun Çocuklarda Seyri	11
2.5. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı.....	12
2.5.1. Tüberkülin Deri Testi.....	14
2.5.2. İnterferon Gama Salınım Testleri	16
2.5.3. Görüntüleme	19
2.5.4. Balgam İncelemesi.....	19
2.6. Latent Enfeksiyonda Koruyucu Tedavi	19
2.6.1. İzlem	22
2.6.2. Temas Profilaksisi.....	22
2.7. BCG Aşılması ve Yeni Aşı Çalışmaları.....	22
2.8. Bağışıklığın Baskılandığı Durumlarda Tüberküloz	23

2.8.1. Biyolojik Ajanlar ve TB.....	24
2.8.2. Kortikosteroid ve TB	29
2.8.3. Organ Nakli ve TB.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Hasta Grupları	32
3.2. Tanımlamalar	33
3.3. Tanıda Kullanılan Testler.....	33
3.4. Radyolojik Değerlendirme.....	33
3.5. Tedavi ve Klinik İzlem	34
3.6. İstatiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR	35
4.1. Hastaların Özellikleri	35
4.2. TDT veya İGST sonucuna Göre İzoniazid Tedavisi Başlanması	37
4.3. TDT ve İGST Sonuçlarının Karşılaştırılması	38
4.4. TDT ve İGST'nin Primer Hastalıklar ile İlişkisi	38
4.5. TDT ve İGST'nin Önceden Kullanılan Bağışıklık Baskılayıcı Tedavi ile İlişkisi	40
4.6. TDT ve İGST'nin Eşlik Eden Bağışıklık Baskılayıcı Tedavi Sayısı ile İlişkisi	41
4.7. Görüntüleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi	42
4.8. İzlemede Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Olan Olguların Değerlendirilmesi.....	42
4.9. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı Alan Olguların Değerlendirilmesi ve İzlemi	43
4.10. Tüberküloz Gelişen Olguların Değerlendirilmesi.....	43
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKÇA	56
8. EKLER	67
8.1. EK-1: Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda TB Takip Formu	67
8.2. EK-2 Etik Kurul Onayı	69
9. ÖZGEÇMİŞ.....	70

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ülkemizde DSÖ'nün 2018 verilerine göre insidans ve mortalite oranları	6
Tablo 2. Çocukluk dönemi ve erişkin dönemi tüberkülozu arasındaki farklar	12
Tablo 3. Primer enfeksiyon sonrası yaşlara göre ortalama hastalık gelişme riskleri	12
Tablo 4. Çocukluk çağı tüberkülozunda evrelerin özellikleri ve tedavi	13
Tablo 5. Ülkemizde TDT sonuçlarını değerlendirme kriterleri.....	15
Tablo 6. Yalancı negatif TDT sonucuna yol açan nedenler	16
Tablo 7. QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) değerlendirme kriterleri.....	17
Tablo 8. T-SPOT.TB test değerlendirme kriterleri.....	17
Tablo 9. İGST ve TDT arasındaki benzerlik ve farklılıklar	18
Tablo 10. LTBE tedavi rejimleri.....	21
Tablo 11. Biyolojik ajan çeşitleri ve endikasyonları	25
Tablo 12. LTBE tanısında test seçimine göre koruyucu tedavi endikasyonları	26
Tablo 13. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri	36
Tablo 14. Kullanılan bağışıklık baskılayıcı tedaviler.....	37
Tablo 15. TDT ve İGST sonuçları ile ilgili veriler.....	38
Tablo 16. TDT-İGST sonuçlarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 17. TDT ve primer hastalıklar ile ilgili veriler	39
Tablo 18. İGST ve primer hastalıklar ile ilgili veriler	40
Tablo 19. TDT ve önceden kullanılan bağışıklık baskılayıcı tedavi ile ilgili veriler	40
Tablo 20. İGST ve önceden kullanılan bağışıklık baskılayıcı tedavi ile ilgili veriler	41
Tablo 21. TDT ve eşlik eden bağışıklık baskılayıcı tedavi sayısı ile ilişkili veriler.....	41
Tablo 22. İGST ve eşlik eden bağışıklık baskılayıcı tedavi sayısı ile ilişkili veriler	42
Tablo 23. LTBE tanısı alan olguların özellikleri	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dünya genelinde mortalite sıralaması ve TB kaynaklı mortalite oranı	2
Şekil 2. Dünya genelinde tahmini TB insidansı, 2018.....	3
Şekil 3. Dünya genelinde TB ve HIV kaynaklı tahmini ölüm sayısı, 2000-2018	4
Şekil 4. Ülkemiz genelinde yıllara göre azalan TB insidansı, 2005-2017	5
Şekil 5. TB enfeksiyonu ve hastalığının gelişimi	10
Şekil 6. Çocuklarda LTBE taramasının yönetimi	27
Şekil 7. TNF- α İnhibitörleri kullanan çocuk hastalarda TB yönetimi	28



KISALTMALAR LİSTESİ

- **AIDS** : Edinilmiş immün yetersizlik sendromu
- **ARB** : Aside dirençli basil
- **BAL** : Bronkoalveolar lavaj
- **BCG** : Bacillus Calmette-Guérin
- **BT** : Bilgisayarlı tomografi
- **DGT** : Doğrudan gözetimli tedavi
- **DGTS** : Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi
- **DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- **FMF** : Ailevi Akdeniz ateşi
- **H** : İzoniazid
- **HIV** : İnsan immün yetersizlik virüsü
- **IBH** : İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- **IFN- γ** : İnterferon-gama
- **IGST** : İnterferon- γ salınım testleri
- **IL** : İnterlökin
- **ITP** : İmmün trombositopenik purpura
- **JIA** : Jüvenil idiyopatik artrit
- **LJ** : Löwenstein-Jensen
- **LTBE** : Latent tüberküloz enfeksiyonu
- **NK** : Doğal öldürücü hücreler
- **PPD** : Pürifiye protein derivesi
- **PZR** : Polimeraz zincir reaksiyonu
- **RA** : Romatoid artrit
- **SLE** : Sistemik lupus eritamatozus
- **TB** : Tüberküloz
- **TDM** : Tüberküloz dışı mikobakteriler
- **TDT** : Tüberkülin deri testi
- **TNF- α** : Tümör nekrotizan faktör-alfa

ÖZET

2011-2018 Yılları Arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda İzlenen Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonunun Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Tüberküloz (TB) dünya genelinde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak varlığını sürdürmektedir. Aktif hastalık tablosuna yol açabilen latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE), özellikle bağışıklığı baskılanmış çocuk hasta grubunda riskin daha da artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle de bağışıklık baskılayıcı tedavi alacak veya almakta olan çocukların LTBE varlığı açısından taranması önem taşımaktadır. Çalışmamızda bağışıklığı baskılanmış çocuk olguların, latent tüberküloz enfeksiyonu açısından klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları ve tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı'nda 2011-2018 yılları arasında izlenen bağışıklığı baskılanmış olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) tanısı; tüberkülin deri testi (TDT) ve/veya interferon- γ salınım testi (İGST) ile akciğer grafisi kullanılarak konuldu. İstatistiksel analiz olarak ki-kare testi ile Fischer's Exact test uygulandı. Uyum analizinde Kappa Uyum testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 101'i (%53.2) kız, 89'u (46.8) erkek 190 olgu dahil edildi. Olguların 87'si (%45.8) nonspesifik üveit, 61'i (%32.1) kronik inflamatuvar romatolojik hastalıklar, 26'sı (%13.7) inflamatuvar bağırsak hastalığı, 10'u (%5.3) kronik immün trombositopenik purpura, 3'ü (%1.6) solid organ nakli ve 3'ü (%1.6) kronik karaciğer/ böbrek yetersizliği tanıları ile bağışıklık baskılayıcı tedavi almaktaydı. Bu tedavilerin 89'unu (%46.8) adalimumab, 42'sini (%22.1) infliksimab, 28'sini (%14.7) etanersept, 13'ünü (%6.8) rituksimab, 6'sını (%3.2) anakinra, 3'ünü (%1.6) kanakinumab ve 9'unu (%4.7) kortikosteroid oluşturmakta idi. Toplam 190 olgunun 92'si (43 kız/ 49 erkek) LTBE tanısı aldı. TDT ile taranan olgularda test sonucu pozitiflik oranı %34.2 (n=65), İGST ile taranan olgularda test sonucu pozitiflik oranı %8.3 (n=10) olarak saptandı. TDT ve İGST birlikte değerlendirildiğinde, iki test arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p >0.05). LTBE tanısı alan 92 olgunun 74'ü, dokuz ay boyunca düzenli olarak izoniazid tedavisi aldı ve 73'ünde izlemde TB hastalığı gelişmedi. Adalimumab kullanan 1 olguda izoniazid tedavisinin tamamlanmasına rağmen izlemde akciğer TB gelişti. Başvuruda LTBE saptanmayan ve adalimumab kullanan 2 olguda da izlemde akciğer TB gelişti.

Sonuç: Birincil hastalığı nedeniyle bağışıklık baskılayıcı ajanlar ile tedavi uygulanan tüm ocuk olgular TB enfeksiyonu açısından taranmalı ve izlenmelidir. Ülkemiz gibi TB prevalansı yüksek ülkelerde TDT'nin güvenli bir yöntem olduğu dşnlmektedir. Yine de bağışıklık baskılayıcı tedavi alan olgularda TDT yanıtının azalabileceği ve bu hastalara beraberinde İGST uygulamasının TB insidansını azaltabileceği de gz ardı edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: Bağışıklık baskılayıcı tedavi, ocuk, Latent Tüberküloz, TDT, İGST



ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Latent Tuberculosis in Immunocompromised Patients Followed at Pediatric Infectious Diseases Department Between 2011 to 2018

Aim: Tuberculosis (TB) continues to exist as an important cause of mortality and morbidity worldwide. Latent tuberculosis infection (LTBI), which can progress in to an active disease, causes an increased risk especially in the immunocompromised pediatric patient group. For this reason, it is important to screen the children who are starting or already receiving immunosuppressive therapy in terms of the presence of LTBI. In our study, we aimed to evaluate clinical, laboratory, radiological findings of immunocompromised children and their treatment processes in terms of latent tuberculosis infection.

Material and Methods: The study was carried out retrospectively between 2011 to 2018 with immunocompromised patients Pediatric Infection Diseases Department, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University. Latent tuberculosis (LTBI) was diagnosed via Mantoux tuberculin skin test (TST) and/or interferon- γ release assay (IGRA), posterior-anterior chest X-ray. Statistical analysis was performed using the Chi-square test with Fisher's Exact test.

Results: 190 children have included in the study, 101 of these were girls. Cases were on immunosuppressive therapy due to primary diseases. Among these diseases, 87 (45.8%) were nonspecific uveitis, 61 (32.1%) were chronic inflammatory rheumatological diseases, 26 (13.7%) were inflammatory bowel disease, 10 (5.3%) were chronic immune thrombocytopenic purpura, 3 (1.6%) were solid organ transplantation and 3 (1.6%) were chronic liver/ kidney failure. As for the choice of immunosuppressive therapy, the most prevalent agent was adalimumab which is used in 89 (46.8%) of the cases, followed by infliximab used in 42 (22.1%), etanercept in 28 (14.7%), rituximab 13 (6.8%), anakinra in 6 (3.2%), canakinumab in 3 (1.6%) and corticosteroids in 9 (4.7%) of the cases. Of the 190 cases in total, 92 (43 female / 49 male) were diagnosed with LTBI. Test result positivity rate was 34.2% (n = 65) in cases screened with TST, and test result positivity rate was 8.3% (n = 10) in cases screened with IGRA. When TST and IGRA were evaluated together, no statistically significant relationship was detected between the two tests ($p > 0.05$). Seventy-four of the 92 patients who diagnosed with LTBI, completed 9 months course of isoniazid treatment and of these 73 did not develop TB disease during follow-up. Despite completion of isoniazid treatment in 1 case using adalimumab, lung TB progressed in the follow-up. Lung TB developed in follow-up in 2 cases who did not have LTBI and using

adalimumab.

Conclusion: All pediatric cases treated with immunosuppressive drugs should be screened and followed for TB infection. TST is considered to be a safe method in countries with high TB prevalence like our country. Nevertheless, it should be noted that receiving immunosuppressive therapy may decrease TST response and that IGRA application may decrease TB incidence with these patients.

Key words: Immunosuppressive Treatment, Pediatric, Latent tuberculosis, TST, IGRA



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada en sık ölüme yol açan enfeksiyon hastalığı olan tüberküloz (TB), önemli bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir (1). Çocukluk çağı tüberkülozu, kontrol altına alınamayan erişkin tüberkülozunun bir göstergesi olup aynı zamanda da bu olguların zeminini oluşturur. Toplumda tüberküloz hastalığı olan çocuk hastaların belirlenmesi ve etkili biçimde tedavisi tüberküloz ile savaşta önemli bir noktadır. Ülkemizde pediatrik TB hastalarının oranı tüm TB olguları içinde %9'dur (2).

Latent TB enfeksiyonu (LTBE), aktif hastalığın klinik bulguları olmaksızın basil ile enfekte olma durumunu tanımlar. Dünya nüfusunun %23'ünde LTBE görülmekte ve yeni TB olguları için kaynak oluşturmaktadır (1). Yaşamın herhangi bir döneminde aktif hastalığa dönüşme riski %5-10 oranındadır (3). Aktif hastalık gelişmesini önlemek için LTBE özellikle çocukluk döneminde belirlenip tedavi edilmelidir. LTBE tanısında altın standart bir test olmamakla birlikte, iki test kullanılmaktadır. Bunlar tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon- γ salınım testidir (İGST). Bu testler tüberküloz basiline karşı gelişmiş hücresel bağışıklık yanıtı ölçerler (4, 5).

Başta malnütrisyon olmak üzere hücresel bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar (primer immün yetersizlik, diyabet, kronik böbrek yetersizliği ve organ nakli) veya bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar (biyolojik ajanlar, kortikosteroidler) ile tedavi gibi faktörler TB enfeksiyonunun hastalığa dönüşme riskini artırır (6). Bağışıklığı baskılanan çocuklarda tüberkülozun klinik ve radyolojik bulguları genellikle tipik değildir, belirtiler daha az ayırt edicidir ve altta yatan hastalığın belirtileri ile karışabilir (7). Ayrıca bu çocuklarda tanısal tetkiklerin duyarlılığının düşük olması nedeniyle TB tanısı gecikir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda artmış TB riski ve anti TB tedaviye bağlı toksisite riski latent TB enfeksiyonunda koruyucu tedaviyi gündeme getirmiştir. Kabul edilen yaygın görüş bağışıklığı baskılanmış hastaların TDT ve İGST ile taranması ve TB hastalığı dışlandıktan sonra, herhangi bir pozitif test sonucunda LTBE açısından koruyucu tedavinin başlanmasıdır (8).

Bağışıklığı baskılayan ilaç kullanımı olan hastalarda belirlenen tanı ve tedavi protokolleri genellikle erişkin hastalar için derlenmiş verilerden oluşturulmaktadır.

Bu çalışmada 2011-2018 yılları arasında merkezimizde izlenen bağışıklığı baskılayıcı tedavi kullanan çocuk olguların; TB enfeksiyonu açısından klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları ve tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

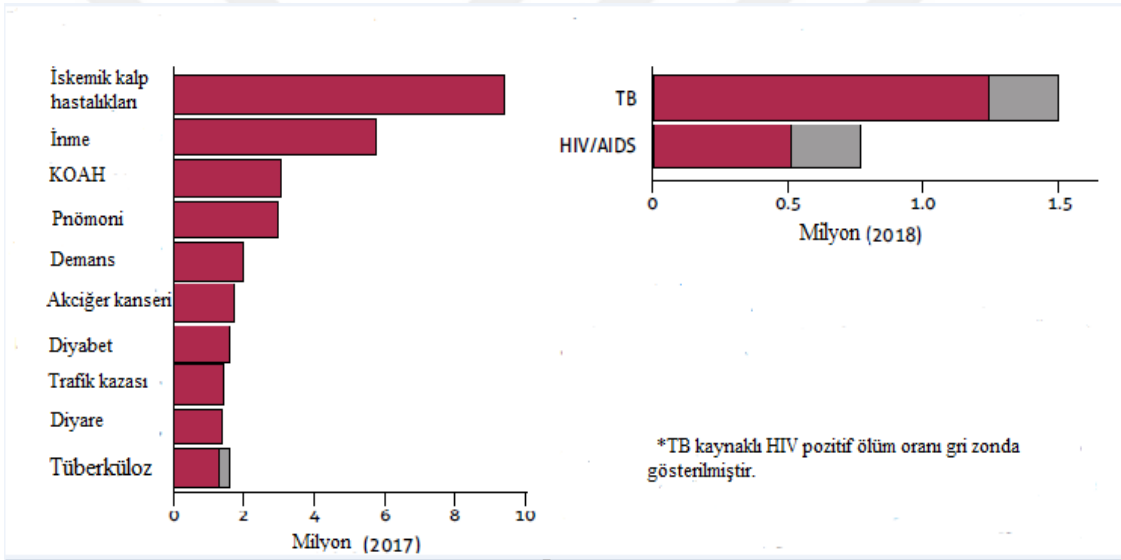
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

2.1.1. Dünyada Tüberküloz

Tüberküloz (TB), çok eski çağlardan beri halk sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Salgınlar, savaşlar ve sosyoekonomik sorunlar sebebiyle TB kontrol programlarının ihmal edilmesi ve İnsan İmmün Yetersizlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV)’nün yaygınlaşması TB sıklığını arttırmıştır (3).

Tüberküloz, 2018 yılında 10 milyonu aşan enfekte birey sayısı ve 1.6 milyona ulaşan mortalite sayısı ile dünyada en sık ölüme yol açan enfeksiyon hastalığıdır. Doğru tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanması ile TB insidansı dünya çapında azaltılmış ve 2000-2018 yılları arasında 54 milyon bireyin mortalitesi engellenmiştir (1).



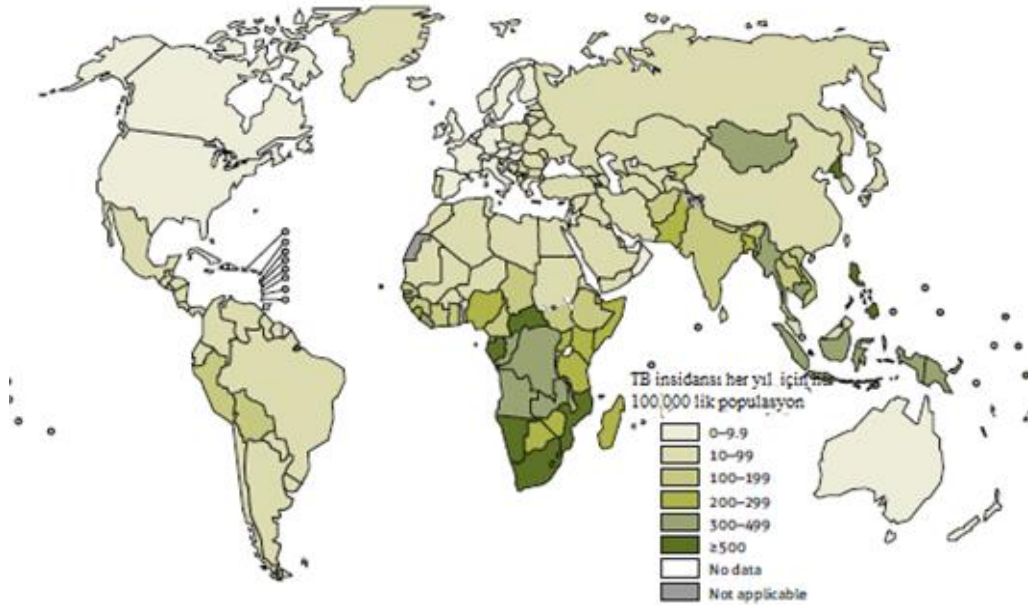
Şekil 1. Dünya genelinde mortalite sıralaması ve TB kaynaklı mortalite oranı (1)

Dünya genelinde TB'nin kontrolü adına ilk çalışmalar 1990'lı yıllarda başlamıştır. Hasta sayılarının artışı ve TB kontrol çabalarının yetersizliği nedeniyle 1993 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TB'nin dünya çapında acil bir durum olduğunu belirterek bütün ülkelerde “Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi” (DGTS) uygulamalarını önermiştir (9). 2000'li yılların başında DGTS'nin dünya geneline yayılması ve tedavi başarısıyla ilgili hedeflere yaklaşılmasına karşın, vaka bulma oranının düşük kalması nedeniyle DSÖ, Küresel TB'yi Durdurma Planı olarak yeni ilkeler benimsemiştir. Bu ilkeler, TB prevalansı ve ölüm hızının 2015 yılında 1990 yılına göre yarı yarıya azaltılması ve 2050 yılında TB'nin elimine edilmesi olarak belirlenmiştir (9). 2005 yılı ise TB'ye karşı savaşta bir dönüm noktası olmuş

TB durdurma stratejilerinden TB bitirme stratejilerine geçiş başlamıştır (10). DSÖ 2019 raporunda 2018-2022 yılları arasında dört yeni küresel hedef belirlenmiştir. Bu hedefler; 40 milyon TB vakasına tedavi, 30 milyon LTBE vakasına koruyucu tedavi verilmesi ile TB vakalarının tanı, tedavi ve bakımı için yılda 13 milyar dolar, bilimsel araştırmalar için yılda 2 milyar dolar bütçe ayrılması olarak belirlenmiştir (1).

Dünya Sağlık Örgütü her yıl TB hastalığının kontrolü amacıyla teşhis ve tedavide gelişmeler ve TB'nin prevalansı ve mortalitesine ilişkin küresel analizler içeren Global Tüberküloz Raporu adlı bülteni yayınlamaktadır.

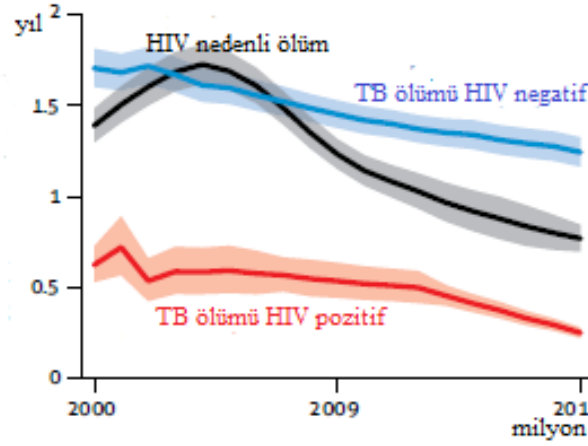
2019 yılında yayınlanan raporda, 202 ülkenin verileri değerlendirilmiştir. Bu rapora göre 2018 yılında yeni vaka sayısının yaklaşık 10 milyon olduğu ve bunların da yaklaşık %8.6'sını HIV ile enfekte bireylerin oluşturduğu tahmin edilmektedir. Raporda 2018 yılında TB görülen vakalarının oransal dağılımı incelendiğinde %44 Güney Doğu Asya, %24 Afrika, %18 Batı Pasifik, %8.1 Doğu Akdeniz, %2.9 Amerika, %0.6 Avrupa ülkelerinde görüldüğü belirtilmiştir. Hindistan ve Çin vakalar arasında en fazla yüzey alanına sahip olan ülkelerdir (1).



Şekil 2. Dünya genelinde tahmini TB insidansı, 2018 (1)

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılı raporunda, TB insidansı ve mortalitesi HIV ile enfekte olan ve olmayan popülasyon ayrılarak hesaplanmıştır. Dünya genelinde TB mortalitesi, HIV ile enfekte olmayan grupta 1.2 milyon ve HIV ile enfekte grupta 251,000

olarak belirtilmiştir (1). HIV-TB birlikteliği en fazla Afrika ülkelerinde görülmektedir ve HIV ile enfekte bireylerde TB riski 19 kat artmıştır. 2000-2018 yılları arasında TB mortalitesi HIV ile enfekte olmayan grupta %27, HIV ile enfekte grupta %68 oranında azalmıştır (1).



Şekil 3. Dünya genelinde TB ve HIV kaynaklı tahmini ölüm sayısı, 2000-2018 (1)

Çocuklarda TB'nin küresel yükünü belirlemek, teşhiste zorluklar, belirtileri benzer hastalık grubunun yüksek olması ve kontrol programlarında geri planda kalması nedeniyle görece zordur (11). Dünya genelinde çocuk TB vakalarının sadece %7.1'inin bildirildiği tahmin edilmektedir (12).

2019 yılında yayınlanan raporda 10 milyon TB vakasının 1.1 milyonunu 15 yaş altı çocukların oluşturduğu ve 205,000 çocuğun TB nedeniyle yaşamını kaybettiği belirtilmiştir (1).

Dünyada 67 milyondan fazla sağlıklı çocukta latent TB enfeksiyonu olduğu bilinmekte olup bu durum enfeksiyon havuzu için ciddi bir risk oluşturmaktadır (1). Çocukluk çağı tüberkülozu ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile yakından ilişkilidir. Gelişmekte olan ülkelerde TB artışının en önemli nedenleri; sağlık bakımı alma güçlüğü, yoksulluk, malnütrisyon ve erken dönemde HIV ile karşılaşmadır (13).

2.1.2. Türkiye’de Tüberküloz

Türkiye’de 20.yüzyılın başında ciddi bir epidemi olmuş ve TB nedenli ölümler, bütün ölüm nedenleri içinde birinci sıraya yükselmiştir. Bu durum 1950’li yıllara kadar devam etmiş, TB ölüm sayısı 1950 yılında 204/ 100,000 olarak saptanmıştır (14).

İlk Verem Savaş Derneği 1918 yılında “Osmanlı Veremle Mücadele Cemiyeti” adı ile kurulmuştur. Cumhuriyet döneminde kurulan derneklerden bazıları; Dr. Cemalettin

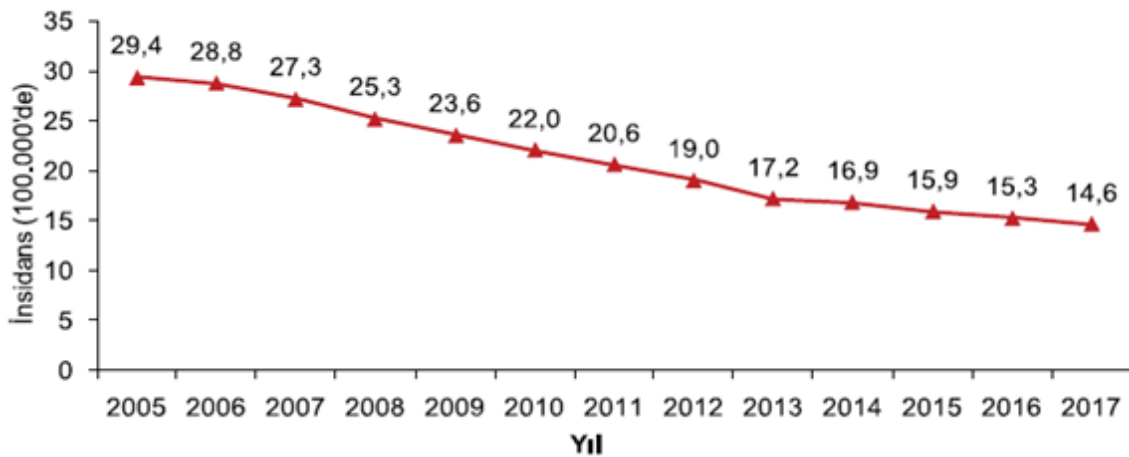
Topuzlu'nun gayretleri ile Eyüp Veremle Mücadele Cemiyeti, Dr. Behçet Uz tarafından açılan İzmir Veremle Mücadele Cemiyeti, Prof. Dr. Tevfik Sağlam tarafından açılan İstanbul Verem Savaş Derneğidir. 1924 yılında açılan Heybeliada Sanatoryumu TB savaşında önemli bir rol oynamıştır (15).

1939 yılında başlayan 2. Dünya Savaşı'na katılmamamıza karşın, her yaştan gencin askere alınarak ordunun hazır bekletilmesi ve hastalık tespit edilenlerin tedavi kuruluşlarında izole edilmeksizin hava değişimi raporu ile köylerine gönderilmeleri sonucu tüberkülozun yayılımı hız kazanmıştır (15).

1948 yılında Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü bünyesinde üretilen intradermal BCG aşısı ile tüberkülozdan koruma programı başlamış, 1952 yılında Dünya Sağlık Örgütü ile birlikte BCG aşıları uygulanmaya başlanmıştır. 1950-1970 yılları arasında yapılan tüberküloz mücadelesinden olumlu sonuçlar alınmış, TB prevalansı 25 kat azalmıştır (15, 16). Ülkemiz istatistiklerine bakıldığında; 1953-1959 yıllarında nüfusun %56'sının, 1980-1982 yıllarında ise %25'inin enfekte olduğu görülmüştür (16).

1960'larda başlayan hastaların kayda alınması sistemi 2005 yılından itibaren verilerin bireysel olarak toplanması sistemine dönüşmüş ve Türkiye'de TB ile mücadelede önemli bir sıçrama yaratmıştır (17). Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde kayıtlı TB vakalarının değerlendirmesini ve tedavi stratejilerini içeren Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi aralıklarla güncellenerek yayınlanmaktadır.

2019 yılında yayınlanan rehberde göre, ülkemizde kayıtlı tüberküloz vakaları insidansında son 10 yıldır yıllık ortalama %5 düşüş görülmektedir. 2005 yılında insidans 29.4/100,000 iken 2017 yılında insidans 14.6/100,000'dir (17).



Şekil 4. Ülkemiz genelinde yıllara göre azalan TB insidansı, 2005-2017 (17)

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Avrupa bölgesinde yer alan ülkemizde 2018 yılı verilerine göre tahmini TB insidansı ve mortalite oranı Tablo 1'de verilmektedir (1).

Tablo 1. Ülkemizde DSÖ'nün 2018 verilerine göre insidans ve mortalite oranları (1)

BÖLGE	İNSİDANS (100,000'de)	MORTALİTE (100,000'de)
Afrika Bölgesi	231	37
Güney Doğu Asya Bölgesi	220	32
Doğu Akdeniz Bölgesi	115	11
Batı Pasifik Bölgesi	96	4.7
Avrupa Bölgesi	28	2.5
TÜRKİYE	16	0.49
Amerika Bölgesi	29	1.7
DÜNYA GENELİ	132	16

2.2. Mikrobiyoloji

Mycobacterium cinsi, *Actinomycetales* takımının, *Mycobacteriaceae* ailesine dahil olup bu ailedeki tek cinstir. Mikobakteriler 0.2-0.6 x 1-10 µm boyutlarında olan hareketsiz, sporsuz ve aerob bakterilerdir. Mikobakterilerin en belirgin özelliği, yavaş üremeleri ve aside dirençli olmalarıdır. Uygun koşullarda üremeleri, türe göre değişmekle beraber 3 gün ile 2 ay arasında değişmektedir (18).

Mikobakterilerin hücre duvarı %40 oranında lipit içermekte olup, dış kısmındaki mikolik asit adı verilen yağ asidi; aside direnç gösterebilme özelliği sağlar. Hücre duvarının bu yapısı nedeniyle gram boyamada iyi boyanmazlar, Erlich-Ziehl-Nielsen boyası ile boyanırlar (19).

M. tuberculosis kompleksi, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii* ve *Mycobacterium caprae* türlerinden oluşur (18). İnsanda en sık hastalık oluşturan mikobakteri türü, TB hastalığının etkeni olan *M. tuberculosis*'tir. *M. tuberculosis*'in ilk olarak H37RV olmak üzere dirençli XDR suşları ve *M. bovis*'in BCG suşunun tüm genom dizileri belirlenmiştir. *M. tuberculosis* genomu; lipit metabolizmasında yer alan enzimleri kodlayan çok sayıda gen içerdiği için diğer bakterilerden farklıdır (20).

2.3. İmmünopatogeneze

Tüberküloz, inhalasyon yolu ile akciğere ulaşan *M. tuberculosis* kompleksi basillerinin oluşturduğu, enfeksiyon veya hastalık durumunu konağın direnci ile basilin virulansı arasındaki dengenin belirlediği bir enfeksiyondur (21, 22). Konağın basil antijenlerine karşı oluşturduğu doğal ve kazanılmış immünite, hastalığın tipini belirlemektedir (21).

2.3.1. Tüberkülozda Doğal İmmünite

Üst solunum yolunun fiziksel engeli, alveolar makrofajlar, nötrofiller, doğal öldürücü (NK) hücreler, mast hücreleri gibi çeşitli hücreler, kompleman sistemi, akut faz proteinleri, tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler doğal immün yanıtta görev alırlar (23).

Doğal immün yanıtın esas hücresi makrofajlardır. Alveollere ulaşan *M. tuberculosis* basili makrofajlar tarafından fagosite edilir. Fagolizozom içindeki basiller, ortamın asiditesinin artması, lizozomal proteolitik enzimlerin etkisi, reaktif oksijen ve nitrojen ara ürünlerinin üretilmesi ile yok edilir (24). Makrofajlar, interlökin (IL)-1, IL-6, IL-12, tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler salgılayarak T lenfositlerin inflamasyon bölgesine toplanmalarına ve çoğalmalarına neden olurlar. T-lenfositler tarafından salınan interferon-gama (IFN- γ) ve ortamda bulunan TNF- α , sinerjistik etki göstererek makrofajların mikobakterilere karşı etkinliğini güçlendirir (25).

Tümör nekrotizan faktör-alfa, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilen inflamatuvar etkileri olan sitokindir. TNF- α , fagositik hücreleri otokrin olarak uyarır ve T-lenfositleri aktive eder. Mikobakteriye karşı immün cevapta oldukça önemli olan IFN- γ ile birlikte nitrik oksit sentaz (NOS) 2 ekspresyonunu uyarır (26). TNF- α granülom oluşumunda anahtar rol oynar böylece bakteri bir duvar ile sınırlandırılır ve enfeksiyonun yayılması engellenir. TNF- α konak dokusunun hasarında en etkili olan sitokindir.

İnterferon-gama üreten ilk hücrelerden biri olan NK hücreleri, perforin ve granzim içeren granüllerin hedef hücreye ekzositozu ile basil yüklü makrofajlara sitotoksik etki gösterir ve IFN- γ üreterek makrofaj aktivasyonunun devamlılığını sağlar (23).

2.3.2. Tüberkülozda Kazanılmış İmmünite

Spesifik immün yanıt, T hücre aktivasyonu ile efektör fonksiyonları içeren hücresel immün yanıt ve B hücre olgunlaşması ile antikör üretimini içeren humoral immün yanıtı içerir. Hücresel immün yanıtın en iyi tanımlandığı hastalıklardan biridir.

Hücresel immün yanıt, mikobakteri antijenlerinin makrofaj veya dendritik hücrelerin

Major Doku Uygunluk Molekülleri (Major Histocompatibility Molecules Class I/II; MHC I/II) aracılığı ile T-lenfositlere sunulmasıyla başlar. Peptid yapılı antijenlerin MHC molekülleri ile sunulması sonucu CD4+/CD8+ T-lenfositler çoğalır. CD4+ T lenfositler MHC-II molekülleri ile ilişkili olarak antijeni tanırlar ve ürettikleri sitokinlere göre T-helper (Th)-1 ve Th-2 olarak alt gruplara ayrılırlar (24). Tüberküloz enfeksiyonuna karşı en büyük görevi, Th-1 tipi bağışıklık yanıtının üstlendiği bilinmektedir. Th-1 lenfositler IFN- γ , IL-2, TNF- α salgılar ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda rol alırlar. Th-1 lenfositler tarafından salgılanan IFN- γ , makrofajların bakterisidal ve tüm nörosidal kapasitelerini artırır ayrıca TNF- α ve lenfotoksin ile birlikte granülom oluşumunda rol oynar. Th-1 lenfositler tarafından salgılanan IL-2 ise CD8+ T lenfositleri aktive eder. Th-2 lenfositler IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve TGF- B gibi anti-inflamatuvar sitokinleri salgılayarak doku hasarını azaltmaya çalışır. IL-4 ile IL-10; makrofajların, TGF- β ise Th-1 lenfositlerin aktivasyonunu inhibe ederek hücrel immüniteyi baskılar (24, 27). CD8+ T-lenfositlerin esas görevi hedeflenmiş hücre ölümüdür. CD8+ T hücreler sitoplazmalarında perforin ve granzim gibi sitolitik aktiviteye sahip granülleri taşır. Makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagosit edilen, ancak öldürülemeyen basillere ait antijenler, MHC-I molekülleri üzerinden CD8+ T lenfositlerine sunulur ve hem granül ekzositoz hem de fas-fas ligand yolağıyla enfekte hedef hücrenin ölümü sağlanır (28).

Glikolipid yapılı mikobakteri antijenlerinin CD1 molekülleri ile sunulması sonucu CD4-/CD8- T lenfositler çoğalır. Gama/ delta hücreleri olarak da bilinen CD4- ve CD8- T hücreleri IFN- γ salgılayarak makrofajları uyarır. MHC'den bağımsız olarak litik aktivite gösterirler. Sitotoksik aktiviteleri vardır ve antijen sunan hücre olarak da görev yaparlar (24, 29).

2.4. Tüberküloz Enfeksiyonu, Hastalığı ve Tanısı

Aristo “Tüberkülozlu bir hastanın soluğu havayı kirletir, bir başka kişi hastalığı bu havadaki hastalık yapan şeyden alır” görüşüyle tüberkülozun bulaşmasını ilk kez dile getirmiştir (3). Tüberkülozun en önemli bulaş yolu basil içeren damlacıkların akciğere inhalasyonudur. Çapları 1-3 μ m olan partiküller alveollere daha yüksek oranda ulaşır. En bulaştırıcı olan hastalar, balgam mikroskopisinde aside dirençli basil (ARB) pozitif olan akciğer ve larinks TB’li hastalardır (30, 31). Yayma negatif TB’li hastaların bulaştırıcılığı çok daha azdır (31).

Alveollere ulaşan *M. tuberculosis* basilleri, başlangıçta doğal immün yanıt ile yok edilebilir, basillere karşı kazanılan immün yanıtla enfeksiyon kontrol altına alınabilir veya primer enfeksiyonu takiben çoğalarak primer tüberküloz enfeksiyonunu oluşturabilir. Primer

enfeksiyon sırasında sessiz hale geçen basiller, yıllar sonra çoğalmaya başlayarak reaktivasyonla sekonder tüberküloza neden olabilir (21, 22).

2.4.1. Primer Enfeksiyon

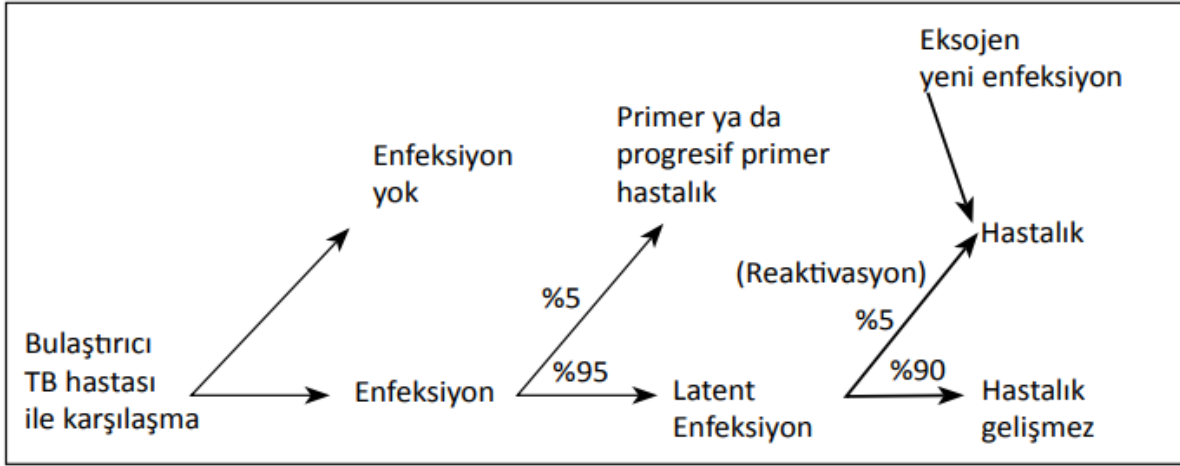
Tüberküloz enfeksiyonu, basillerin inhalasyonu takiben akciğerin alt loblarında periferik bölgeye yerleşmesiyle oluşur. Basiller akciğerdeki primer odakta çoğalarak bölgesel lenfatik sistem yolu ile lenf bezlerine, buradan da lenfo-hematojen yolla organ ve dokulara taşınırlar (32). Bu olaylar genellikle mikroskopik düzeydedir ve subkliniktir. Primer enfeksiyonda hastalığa ait semptom ve bulgular yoktur; akciğer grafilerinde lezyon yoktur. Nadiren çocuklarda enfeksiyonun erken döneminde düşük derecede ateş ve öksürük olur ve akciğer grafilerinde kendi kendine gerileyen özgül olmayan infiltrasyon görülebilir (33).

2.4.2. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

Primer enfeksiyonu takiben kontrol altına alınan basil senelerce metabolik olarak inaktif (dormant) durumda kalabilir (3). Hastalığın klinik, laboratuvar ya da radyolojik bulguları olmaksızın, vücuda alınan organizmanın bağışıklık yanıtı ile sınırlandırıldığı durumu tanımlar. Latent TB enfeksiyonunda kişi bulaştırıcı değildir ancak TB'nin gelişme olasılığı nedeniyle bir havuz rolü oynarlar ve uzun vadede hastalığın yayılmasında etken olurlar (34). Bu enfekte kişilerin yaşam boyu %5-10 olasılıkla TB hastalığı olma riski vardır (3). Özellikle çocuklar, koruyucu tedavi almazlarsa en fazla ilk 2 yılda risk oranı oldukça yüksek olmak üzere hayat boyu aktif hastalık gelişme riski taşırlar (35).

2.4.3. Reaktivasyon Tüberkülozu

Primer enfeksiyon sonrası hayatın herhangi bir döneminde özellikle genel vücut direncinin bozulduğu zamanlarda (diyabet, majör cerrahi tedavi, stres, bağışıklığı baskılayıcı tedavi vb.) organizmada sessiz kalan basillerin yeniden aktivasyonu ve çoğalması ile tüberküloz hastalığı gelişebilir (36). Bu durum reaktivasyon TB veya erişkin TB olarak isimlendirilmiştir. Başlangıç enfeksiyonu sırasında kalsifiye olmuş parankimal odakların bronkojen yolla dağılımı ile gelişir. Ateş, öksürük, gece terlemesi, nefes darlığı, kilo kaybı ve hemoptizi görülür (36). Radyolojik görüntülemeye üst lob kaviteleri veya yaygın üst lob infiltrasyonları tipiktir. TB hastalığı en çok akciğerleri tutmakla birlikte tüm organ ve sistemleri tutabilen bir klinik tabloya da yol açabilmektedir (37).



Şekil 5. TB enfeksiyonu ve hastalığının gelişimi (17)

2.4.4. Tüberküloz Tanısı

Tüberküloz hastalığında altın standart tanı yöntemi *M. tuberculosis*'in kültürde üretilmesidir (38). Doğru tanı uygun şekilde alınan örneğin uygun koşullarda laboratuvara ulaştırılması ile mümkündür.

2.4.4.1. Örneklerin toplanması

Balgam: Yeterli öksürük kuvveti olan erişkin ve adolesanlardan balgam örneği alınır. Balgam çıkartamayan hastalara, salgı üretimini artırmak amacıyla hipertonic salin inhalasyonu uygulanarak indüklenmiş balgam örneği alınır.

Açlık mide suyu: Çocuklarda balgam alınamadığı durumlarda sabah erken saatte ve henüz yataktan kalkmadan aç karnına mide içeriğinin aspire edilmesi yöntemi ile açlık mide suyu alınır.

Bronkoalveolar lavaj: Gerekli durumlarda çocuklarda ve erişkinlerde bronkoskopi işlemi ile bronkoalveoler lavaj örneği alınır.

2.4.4.2. Bakteriyolojik tanı

Mikobakterilerin en belirgin özelliği, yavaş üremeleri ve aside dirençli olmalarıdır. Hücre duvarında bulunan mikolik asit nedeniyle Gram boyamada iyi boyanmazlar, Erlich-Ziehl-Nielsen boyası ile boyanırlar (19). Doğrudan mikroskopik bakının enfeksiyöz akciğer TB olgularını yakalama duyarlılığı %90-95'tir (38). Mikroskopik yayma incelemesi uygulaması kolay, ucuz ve tanısal değeri yüksek bir yöntemdir. En önemli dezavantajı basilin

inkübasyon süresinin uzun olması ve duyarlılığın uygulayan kişiye bağlı olarak değişkenlik göstermesidir.

2.4.4.3. Kültür

M. tuberculosis her 18-24 saatte bölünerek kültürlerde çok yavaş ürer. Kültür için iki tip besiyeri kullanılmaktadır. Bunlar geleneksel katı besiyerleri yumurta bazlı Löwenstein-Jensen, agar bazlı Middlebrook-Love ve et suyu bazlı sıvı besiyeridir. Koloni üreme süresi, katı besiyerinde 3-8 hafta, sıvı besiyerinde 1-8 hafta arasında değişmektedir. Katı besiyerlerinde koloni morfolojisi ve üreme miktarı daha iyi değerlendirilebilir (39).

Günümüzde kullanılan otomatik bir radyometrik yöntem olan BACTEC (Becton Dickinson, Towson, MD)'de örnek, sadece karbon 14 işaretli palmitik asit içeren sıvı besiyerine ekilir ve mikobakteriler palmitik asidi metabolize ettikçe açığa çıkan CO₂-14 radyoaktivitesi ölçülür (40).

Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından Löwenstein-Jensen gibi geleneksel yumurta bazlı katı besiyerli kültürlerin, yeni jenerasyon sıvı besiyerli kültürler ile birlikte çalışılması önerilir. Çünkü sıvı besiyerindeki sonuçlar daha çabuk alınmasına karşın, bazen TB basili sadece bir besi yerinde üreyebilir. Bu kombinasyonla mikobakterilerin izolasyon şansının arttığı bilinmektedir (39).

2.4.5. Tüberkülozun Çocuklarda Seyri

Çocuklar tüberküloz basili ile en sık ev ortamında karşılaşmakla birlikte; karşılaşma terimi çocuğun bulaşıcı akciğer TB'si olan bir yetişkin veya adolesan ile teması anlamındadır. Çocukluk çağı TB'sinde bronş salgılarında basil miktarının az oluşu ve öksürük kuvvetinin zayıf olması nedeniyle bulaş riski düşüktür (41).

Çocukluk çağı tüberkülozu erişkin dönemden farklı seyreder. Adolesan yaş grubunda erişkin tipi tüberküloz (reaktivasyon tüberkülozu) görülebilmekle beraber çocukluk yaş grubundaki akciğer tüberkülozu olgularının çoğu primer enfeksiyon şeklindedir (33). Çocukluk dönemi ve erişkin dönemi tüberkülozu arasındaki farklar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Çocukluk dönemi ve erişkin dönemi tüberkülozu arasındaki farklar (42)

	Erişkin dönemi	Çocukluk dönemi
Bulgular	Öksürük, ateş, hemoptizi, gece terlemesi ve kilo kaybı	Primer enfeksiyon sırasında bu bulgular nadiren görülebilir
Balgam ARB pozitiflik oranı	%70	%5
TB kültür pozitifliği	Balgamda %90	AMS'de %30-40
Akciğerlerde yerleşim	Üst loblar sık tutulur	Orta ve alt loblar tutulur
Kavite	Sıktır	Nadirdir
Lenf bezleri	Nadirdir	Sıktır
Yayılma eğilimi	Nadirdir	Sıktır
Bulaştırıcılık	Sıktır	Nadirdir
İyileşme	Fibrozis	Kalsifikasyon

ARB: Aside rezistan basil, AMS: Açlık mide suyu, TB: Tüberküloz

İmmün sistem fonksiyonları normal olan çocuklar arasında klinik tablonun seyri yaşa göre değişkendir, özellikle küçük yaşlardaki çocuklarda ağır klinik tablo görülme olasılığı yükselirken on yaşından büyük çocuklarda erişkin tipi TB daha fazla görülmektedir. Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksektir (43). Bağışıklık sistemi baskılanan çocuklarda ise TB enfeksiyonunun hastalığa dönüşme veya TB reaktivasyon riski artmıştır (44).

Tablo 3. Primer enfeksiyon sonrası yaşlara göre ortalama hastalık gelişme riskleri (45)

	TB hastalık riski (%)	Akciğer TB (%)	Miliyer veya Menenjit TB (%)
0-12 ay	50	30-40	10-20
1-2 yaş	20-25	10-20	2-5
2-5 yaş	5	5	< 0.5
5-10 yaş	2	2	<0.5
>10 yaş	10-20	10-20	<0.5

TB: Tüberküloz

2.5. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı

Latent tüberküloz enfeksiyonu olan çocuklar ve adolesanlar gelecekteki TB olguları için kaynak oluşturduğu için saptanması ve tedavisi hastalıkla mücadele açısından önemlidir (45).

Küçük çocuklarda tüberküloz hastalığının yayılımının daha kolay olması, basil ile enfeksiyonun yeni olma olasılığının yüksek olması ve ilaçların çocuklar için güvenli olması nedeniyle LTBE saptanan tüm çocukların ve adolesanların tedavi edilmesi önerilir (45, 46). Bağışıklığı baskılanan çocuklarda belirtilerin daha az ayırt edici olması ve tanısal testlerin zayıf immün yanıtla bağlı duyarlılığının düşük olması nedeniyle tanı koymak daha zordur. Bu çocuklarda LTBE'nin TB hastalığına ilerleme riski daha yüksektir.

LTBE tanısında iki test kullanılmakta olup altın standart bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. TDT ve İGST tüberküloz basiline karşı gelişmiş hücresel bağışıklık yanıtını ölçer. Bu testler latent ve aktif TB ayrımı yapmazlar ikisinde de pozitifdir (4, 5).

Tablo 4. Çocukluk çağı tüberkülozunda evrelerin özellikleri ve tedavi (45)

	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
TDT	Negatif	Pozitif	Pozitif
İGST	Negatif	Pozitif	Pozitif
Akciğer grafi	Normal	Normal	Bulgu var
Klinik bulgular	Normal	Normal	Bulgu var
Koruyucu tedavi	Gereklidir	Gereklidir	-
Hastalık tedavisi	-	-	Gereklidir.

TDT: Tüberkülin deri testi, İGST: İnterferon- γ salınım testi

Ülkemiz için test seçimi önerilerine bakıldığında öncelikle TDT tercih edilmekle birlikte aşağıdaki gruplara İGST yapılması önerilmektedir (17):

1. TDT negatif olan bağışıklığı baskılanmış çocuklar

- HIV ile enfekte çocuklar
- Anti-TNF kullanımı öncesi
- Organ ya da hematolojik kök hücre nakli öncesi
- Kronik böbrek yetersizliği olan çocuklar
- Yüksek doz (15 mg/kg, uzun süreli) steroid kullanımı öncesi
- Maligniteler

2. Çocukluk çağı TB veya akciğer dışı TB hastalığı tanısı

2.5.1. Tüberkülin Deri Testi

TB basilinin keşfinin ardından çalışmalarına devam eden Robert Koch TB hastalığı için tedavi metodu geliştirdiğini belirtmiştir. *M. tuberculosis* kültür ekstresi filtratından elde edilen tüberkülinin subkutan uygulaması, tedavi metodu olarak kabul görmemiştir ancak Koch farkında olmadan günümüzde hala uygulanan bir tanı yöntemi ortaya çıkarmıştır. TDT 1930'lu yıllarda tanı koyma testi olarak kullanılmaya başlanmış, 1939 yılında ise Seibert ve Glenn (3) tarafından pürifiye protein derivesi (PPD) uluslararası standart olarak kabul edilmiştir.

PPD, basil kültür filtresine uygulanan protein presipitasyonu ile elde edilir. TDT, *M. tuberculosis*'in tüberkülin antijenine karşı gelişen gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu ortaya koyar. Basil ile duyarlanmış T hücrelerinin TDT uygulama bölgesine göçü ve lenfokin salınımı ile başlayan inflamatuvar değişiklikler endürasyon oluşumu ile sonlanır (47). Hastalık tanısına dolaylı olarak yardımcı olan bu test, TB enfeksiyonu/ hastalığı geçiren kişilerde tedavi başarısının takibinde kullanılmaz (45).

TDT uygulaması için önerilen; *M. tuberculosis*'ten elde edilen 0.1 mL 5 tüberkülin ünitesi PPD solüsyonunun sol ön kolun 2/3 üst kısmı iç yüzüne intradermal olarak verilmesidir. Bu yöntem, *Mantoux* yöntemi olarak tanımlanır. Uygulama, 1 mL'lik dizyem taksimatlı 27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektör ile yapılır. Test yapılacak bölge herhangi bir antiseptikle silinmez. Enjeksiyonu takiben iğne ucunda deride bir kabarcık oluşmalıdır. Test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç santimetre yanına tekrarlanarak uygulama yeri işaretlenir. Uygulanan bölgede damar ve lezyon olmamalıdır. TDT yanıtının değerlendirilmesi, deneyimli kişiler tarafından uygulamadan 48-72 saat sonra yapılmalıdır. Uygulama bölgesi bu süre boyunca kuru tutulmalıdır. Yanıt, test yerindeki endürasyon çapının en geniş yerinden milimetre cinsinden ölçülmesi ile değerlendirilir. Endürasyon yokluğu 0 mm olarak ifade edilmelidir (47, 48).

Tüberküloz hastalığının sosyoekonomik durumla ilişkisi, coğrafi dağılımı ve ülkelerde uygulanan bağışıklama programlarının farklılığı nedeniyle TDT sonuçlarının yorumu ülkelere göre farklılık göstermektedir. Ulusal rehberimize göre TDT sonuçlarının yorumu Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Ülkemizde TDT sonuçlarını değerlendirme kriterleri (17)

BCG skarı olan bireylerde	
Endürasyon 0-5 mm	Negatif kabul edilir
Endürasyon 6-14 mm	BCG'ye bağlı kabul edilir.
Endürasyon ≥ 15 mm	Pozitif kabul edilir.
BCG skarı olmayan bireylerde	
Endürasyon 0-5 mm	Negatif kabul edilir.
Endürasyon 6-9 mm	Negatif kabul edilir, TDM'lere bağlı olabilir.
Endürasyon ≥ 10 mm	Pozitif kabul edilir.
Bağıışıklığı baskılanmış bireylerde	5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir

TDT: Tüberkülin deri testi, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri, BCG: Bacillus Calmette-Guerin

Bağıışıklığı baskılanmış bireyler; HIV enfeksiyonu veya AIDS tablosu varlığı, diyaliz ihtiyacı olan kronik böbrek yetersizliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid alımı (2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları), organ ya da hematolojik kök hücre nakli yapılması ve farklı etiyolojiler nedeniyle immünsupresif tedavi kullanımı ve retiküloendotelyal sistem malignitesi olanlardır (17).

Tüberküloz basili ile enfekte olan bazı bireylerde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu yıllar içinde azalabilir ve bu bireylere TDT yapıldığında yanlış negatif sonuç ortaya çıkabilir. TDT 1-4 hafta içerisinde tekrarlandığında, ilk testin immün sistemi uyarması sonucu yapılan ikinci test pozitif sonuç verir ve bu durumda ikinci test esas alınır. Booster fenomeni olarak tanımlanan bu durum tüberkülinin konversiyonudur (48).

İmmün sistem fonksiyonları normal, TB hastalığı olan çocukların %10'unda negatif TDT yanıtı saptandığı bildirilmektedir (47). Yalancı negatif test sonuçlarına neden olabilen durumlar Tablo 6'da listelenmiştir.

Tablo 6. Yalancı negatif TDT sonucuna yol açan nedenler (47)

Enfeksiyonlar
• Viral hastalıklar (HIV, kızamık, suçiçeği) • Bakteriyel hastalıklar (Tifo, brusella, tifüs, lepra) • TB enfeksiyonunun erken dönemi (<12 hafta) • Mantar (Blastomikoz)
Canlı virüs aşılı
• Kızamık • Polio • Suçiçeği
Kişiyile ilgili durumlar
• Metabolik rahatsızlıklar (Kronik böbrek yetersizliği) • Maligniteler (Lenfoma ve lösemi) • Beslenme bozukluğu • İmmünespresif ilaçlar • <2 yaş
Test materyaline ait faktörler
• Yetersiz doz • Uygun olmayan saklama koşulları • Son kullanma tarihinin geçmesi
Hatalı uygulama
• Deri altına yapılması • Uzun süre enjektörde saklanması • Çok az antijen kullanılması
Hatalı okuma
• Deneyimsiz ya da yanlış okuma • Çok erken ya da geç okuma

TDT: Tüberkülin deri testi, HIV: İnsan İmmün Yetersizlik Virüsü

2.5.2. İnterferon Gama Salınım Testleri

İn-vitro hücrel immün yanıt ölçümüne dayalı bir test olan IFN- γ salınım testleri, *M. tuberculosis*'in saptanmasında TDT'ye alternatif immünolojik bir tanı yöntemi olarak geliştirilmiştir. TB antijenleri ile duyarlı hale gelmiş kişilerin CD4+ T lenfositlerinin, mikobakteriyel antijenlerle tekrar karşılaştıklarında IFN- γ üretmesi/salgılaması ilkesine dayanır. Artmış IFN- γ üretim düzeyi, TB enfeksiyonu yönünde bir gösterge olarak kabul edilir (8, 49).

Günümüzde kullanılan İGST yöntemleri, *M. tuberculosis*'e özgül farklılık bölgesi 1 (RD1) adlı bölgedeki genler tarafından kodlanan, erken sekretuar antijen hedef-6 (ESAT-6), kültür filtrat protein 10 (CFP10) ve TB7.7 (Rv2654) proteinlerini kullanır (50, 51). Bu proteinler, uyarıcı antijen PPD'ye oranla *M. tuberculosis*'e daha özgüldürler ve özgüllükleri

TDT'den yüksektir (51). Günümüzde ticari olarak klinik kullanımda olan iki İGST bulunmaktadır.

2.5.2.1. QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test (QFT-GIT)

M. tuberculosis'e özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı T-hücrelerden salınan IFN- γ düzeyini ölçen, ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) temelli bir testtir. Testte tam kan kullanılır ve kontrol materyalleri ve antijenler (Nil, TB ve mitojen) dört özel tüpte hazır olarak bulunur. Sonuçların IU/mL olarak bildirildiği yöntemde ≥ 0.35 IU/mL saptanan değerler pozitif kabul edilir. Test negatif iken pozitif kontrol zayıf bir cevap veriyorsa veya sonraki negatif kontrol değerleri yüksek ise, sonuçlar yani belirsiz olarak kaydedilir (8, 52).

Tablo 7. QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) değerlendirme kriterleri (8)

Yorum	Nil	TB yanıtı	Mitojen yanıtı
Pozitif	≤ 8.0	≥ 0.35 IU/mL ve $\geq$ Nil'in %25'i	Yok
Negatif	≤ 8.0	< 0.35 IU/mL veya $<$ Nil'in %25'i	≥ 0.5
Belirsiz	≤ 8.0	< 0.35 IU/mL veya $<$ Nil'in %25'i	< 0.5
	> 8.0	Yok	Yok

TB: Tüberküloz

2.5.2.2. T-SPOT. TB Test

M. tuberculosis'e özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerle uyarıldığında IFN- γ üreten periferik mononükleer T-hücrelerinin sayısını ölçen, ELISPOT (*enzyme-linked immunospot assay*) temelli bir testtir. Sonuçlar IFN- γ üreten T-hücre sayısı (noktalı hücreler) olarak bildirildiği yöntemde ≥ 8 noktalanma pozitif kabul edilir. Testte 5, 6, ve 7 noktalanma sınırda sonuç olarak kaydedilir. Test negatif iken pozitif kontrol zayıf bir cevap veriyorsa veya sonraki negatif kontrol değerleri yüksek ise, sonuçlar *invalid* yani geçersiz olarak kaydedilir (8, 52).

Tablo 8. T-SPOT. TB test değerlendirme kriterleri (8)

Yorum	Nil	TB yanıtı	Mitojen yanıtı
Pozitif	≤ 10 nokta	≥ 8 nokta	Yok
Borderline	≤ 10 nokta	5, 6 veya 7 nokta	Yok
Negatif	≤ 10 nokta	≤ 4 nokta	
Geçersiz	> 10 nokta	Yok	Yok
	≤ 10 nokta	< 5 nokta	< 20 nokta

TB: Tüberküloz

Yaş gruplarına göre İGST duyarlılığı değerlendirildiğinde özellikle 5 yaşın altındaki küçük çocuklarda sonuç pozitif ise *M. tuberculosis* ile enfeksiyonu büyük olasılıkla gösterir, ancak negatif sonuçlar enfeksiyonu dışlatmaz. Bu grupta belirsiz sonuçlar diğer yaş gruplarına kıyasla daha fazladır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda da İGST pozitif kontrolde düşük yanıtı neden olabilmektedir. Azalmış TDT yanıtı beklenen bu grupta İGST'nin de belirsiz sonuç vermesi tanı koymada güçlük oluşturmaktadır (53, 54). Çocuklarda İGST ve TDT'nin TB tanısındaki duyarlılığının karşılaştırıldığı çalışmalarda kanıtlanmış TB'si olan çocuklarda, aralarında fark olmadığı gösterilmiştir (55). İGST ve TDT arasındaki benzerlik ve farklılıklar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. İGST ve TDT arasındaki benzerlik ve farklılıklar (49)

	İGST	TDT
Duyarlılık	%80-95	%75-90
Özgüllük	%95-100	%70-95
LTBE saptama yeteneği	Evet	Evet
LTBE ile Aktif TB ayırma	Hayır	Hayır
Yanlış pozitif sonuç	Nadir	Evet
Yanlış negatif sonuç	Nadir	Evet
BCG'nin test sonucuna etkisi	Hayır	Evet
Kontrol muayenesi	Hayır	Evet
Laboratuvar altyapı	Gerekli	Gereksiz
Yorum farklılığı	Hayır	Evet
Maliyet	Çok pahalı	Çok ucuz
Sonuçlanma zamanı	16-24 saat	48-72 saat
Rapel etkisi	Hayır	Evet

TDT: Tüberkülin deri testi, İGST: İnterferon- γ salınım testi

TB: Tüberküloz, LTBE: Latent tüberküloz enfeksiyonu, BCG: Bacillus Calmette-Guerin

Tüberküloz için bütün risk faktörlerinin taranması, tanı yöntemlerinin duyarlılığını etkileyebilmesi nedeniyle bağışıklığı baskılayıcı herhangi bir tedavi almadan önce yapılmalıdır. İGST özellikle monoklonal antikorlara karşı TNF- α inhibitörleri gibi immünomodülatör biyolojik ajanların alımından önce yapılmalıdır.

Günümüzde kabul edilen genel görüş; bağışıklığı baskılanmış hastaların TDT ve İGST ile değerlendirilmesi ve TB hastalığı dışlandıktan sonra herhangi bir test pozitifliğinde LTBE açısından koruyucu tedavinin başlanmasıdır (8).

2.5.3. Görüntüleme

Latent TB enfeksiyonu tedavisi başlanmadan önce TB hastalığının dışlanması için klinik ve radyolojik değerlendirme yapılmalıdır (56). Göğüs direkt grafi analizlerinde hiler ya da mediastinal lenfadenopatiye eşlik eden parankimdeki küçük odaklar, infiltrasyon, ateletazi en sık görülen bulgulardır. Plevral efüzyon, segmental havalanma artışı, alveolar konsolidasyon, ampiyem ve lokal kitle görünümü ve nadiren büyük çocuklarda kaviteler izlenebilir.

Ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) diğer görüntüleme yöntemleri olup akciğer ve akciğer dışı TB (abdominal ve kemik TB'si, meningoensefalit) vakalarının tanılarında kullanılır (57).

Akciğer grafisi normal ve aktif TB açısından klinik bulgusu olmayan koruyucu tedavi endikasyonu bulunan çocuklara LTBE tedavisi verilmelidir.

2.5.4. Balgam İncelemesi

Latent TB enfeksiyonu tanısı almış kişilerde balgam incelemesi endikasyonu yoktur. Ancak akciğer grafisinde eski ya da iyileşmiş lezyonu olan balgam çıkarabilen çocuklara değerlendirme yapılmalıdır. Solunumsal şikâyetleri olan bağışıklığı baskılanmış çocuklarda akciğer grafisi normal dahi olsa örnekleme ile bakteriyolojik inceleme yapılmalıdır. Yine bu grupta bakteriyel etken saptanamadığında ve radyolojik bulguları kuşkulu ise bronkoscopi veya ince iğne aspirasyonu açısından bu kişiler değerlendirilmeli, aktif TB dışlanana kadar tekli ilaç tedavisi verilmemelidir (7). Çocukluk çağı tüberkülozunda enfeksiyonun az basille olan seyri, çocukların balgam çıkaramaması ve örnek almadaki güçlükler sebebiyle bakteriyolojik doğrulama erişkinlere kıyasla daha zordur. Tercihen 3 gün üst üste olacak şekilde açlık mide suyu alınır. Çocukların vücut sıvı kültürlerinde tüberküloz basili üreme oranı çoğunlukla %50'nin altındadır (58).

2.6. Latent Enfeksiyonda Koruyucu Tedavi

Latent tüberküloz enfeksiyonu, *M. tuberculosis* enfeksiyonu sırasında az sayıda sessiz (dormant) basil nedeniyle oluşur ve tedavideki amaç inaktif basillerin reaktivasyonla hastalık oluşturmasını önlemektir. Koruyucu tedavi verilmeden önce hasta anamnez, fizik muayene

bulguları, akciğer filmi ile değerlendirilmeli ve TB hastalığı düşündüren bulgu saptanırsa bakteriyolojik inceleme yapılmalıdır. Saptanamayan TB varlığında koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir. Koruyucu tedaviye başlamadan önce, kişinin ev içi temaslarının da TB açısından taranması gerekir.

LTBE tedavi endikasyonu bulunan çocuklar ömürleri boyunca gelişebilecek hastalık riskini azaltmak için izoniazid (H) ile tedavi edilmelidir.

LTBE tedavi endikasyonları aşağıda listelenmiştir (17):

1. Bulaşıcı tüberkülozlu hasta ile temashı olan
 - Tüberkülozlu anneden doğan bebekler
 - 34 yaş ve altında olan yakın temashılar
 - 35 yaş ve üzerinde olup LTBE saptananlar ile bağışıklığı baskılanmışlar
 - 35 yaş ve üzerinde olup ilk test ile LTBE saptanmayanlara iki ay sonra test tekrarı yapılarak bu ikinci teste göre karar verilir.
2. Bulaşıcı tüberkülozlu hasta ile temashı değilken
 - 0-4 yaş TDT pozitif çocuklar
 - 5-14 yaş TDT ya da İGST pozitif çocuklar
3. Son 2 yılda TDT konversiyonu olanlar (Booster ikinci TDT sonucu TDT negatifken pozitifleşmesi ya da 10 mm artış olması)
4. TB tedavisi ya da LTBE tedavisi almamış olup akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyonu olan, yayma ve kültürleri negatif hastalar
5. Bağışıklığı baskılanan aşağıdaki gruplardaki hastalardan LTBE saptananlar
 - HIV enfekte bireyler
 - Anti-TNF ilaç başlanması planlanan hastalar
 - Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmış hastalar
 - Diyaliz ihtiyacı olan kronik böbrek yetersizliği olan hastalar
 - Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
 - Silikozlu hastalar

Latent enfeksiyon tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç izoniaziddir (H). Yapılan çalışmalarda H'nin çocuklarda erişkinlere kıyasla daha etkili olduğu, daha iyi tolere edildiği ve nadiren H ilişkili hepatit görüldüğü bildirilmiştir (59).

Çocuklarda LTBE tedavisi için önerilen yöntem, 6 ay süre ile H'nin 10 mg/kg/gün (maksimum: 300 mg/gün) dozunda her gün alınmasıdır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda ise H tedavisi 9 aya uzatılarak tamamlanmalıdır. H'nin tolere edilemediği ya da hastalığı bulaştıran kişilerden izole edilen basillerin H'ye dirençli olması durumunda tedavide rifampisin (R) kullanılabilir.

Tablo 10. LTBE tedavi rejimleri (17)

H	10mg/kg/gün (maks. 300 mg/gün), 6 ay Bağışıklığı baskılanmış hastalar, 9 ay
R	15 mg/kg/gün (maks. 600 mg/gün), 4 ay
H ve R	10 mg/kg/gün H + 15 mg/kg/gün R, 3 ay
H ve Rifapentin	Haftada bir doz-toplam 12 doz, 3 ay DGT

LTBE: Latent tüberküloz enfeksiyonu, H: İzoniazid, R: Rifampisin, DGT: Direkt gözlem tedavisi

İzoniazid (H): Tüberküloz tedavisinde en yaygın kullanılan ve en güçlü olan ilaçtır. Hücre duvarındaki mikolik asit sentezini bozarak etki eder ve bakterisidaldır. Hızla emilerek tüm vücut sıvılarına benzer konstrasyonlarda dağılır. Aç alındığında biyoyararlanımı yaklaşık %90'dır. HIV pozitif, diyabet, böbrek yetersizliği, alkolizm, malnütrisyon, gebelik, piridoksin eksikliğine bağlı epileptik nöbeti olanlarda H ile birlikte 10 mg/gün piridoksin (vitamin B6) kullanılmalıdır (60). En sık görülen yan etki karaciğer enzimlerinde yükselmedir ve genellikle klinik olarak anlamlı değildir. Nadiren hepatit görülebilir bu durumda ilaç kesilmelidir (17). Periferik nöropati, anemi, artralji, pellegra ve lupus benzeri sendrom diğer yan etkileridir.

Rifampisin (R): Tüberküloz tedavisinde ikinci önemli ilaçtır. RNA polimeraz enzimini inhibe ederek etki eder ve bakterisidaldır. Işıktan korunması gereken ilaç, iyi emilir ve dokulara yüksek oranda geçer. En sık görülen yan etki gastrointestinal sistem üzerine olup, hepatotoksisite, cilt erüpsiyonu, trombositopeni, ateş, grip benzeri sendrom görülebilir. Karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak bazı ilaçların yıkımını ya da eliminasyon hızını artırır. Bu nedenle HIV pozitif hastalarda retroviral tedavinin düzeyini düşürebilir veya toksisite yapabilir (17). Tedaviye ara verilmesi ve tekrar başlanması sonrasında anti-rifampisin antikor oluşturarak alerjik trombositopeni ve hemoliz yapabilir bu durumda ilaç kesilmelidir.

2.6.1. İzlem

Koruyucu tedavinin aralık verilmeden düzenli kullanımı esastır. Eğer kısa süreli aralar verildiyse bu süre tedavinin sonuna eklenmelidir. Ara verildiği takdirde 6 aylık tedavi 9 ay, 9 aylık tedavi 12 ay olarak tamamlanmalıdır (56). Koruyucu tedavinin bitiminde tüberkülin deri testi sonucunda değişim olmaz. Daha önce herhangi bir nedenle koruyucu tedavi almış kişilerde, yeni bir yakın temas durumunda yeniden koruyucu tedavi önerilmektedir.

İzoniazid kullanımı sırasında geçici transaminaz yükseklikleri oluşabilir ancak özellikle hepatotoksisite riski olan çocuklar, tedaviye başlamadan ve takiplerde, aylık transaminaz düzeyleri ile değerlendirilmelidir. Transaminaz değerlerinin normal üst sınır değerinin 5 katına çıkması, hepatit semptomları ile birlikte transaminaz yüksekliği veya başka bir neden olmaksızın bilirubin 1.5 mg/dL üzerine çıkması durumunda H kesilmelidir (61).

2.6.2. Temas Profilaksisi

Temas vakaları; TB hastalığı olan bir erişkinle teması olup herhangi bir şikâyeti olmayan, TDT negatif ve akciğer grafisi normal olan çocuklardır. Bu çocukların *M. tuberculosis*’e yeterli immün yanıt geliştirmeleri ve deri testi pozitifleşmesi 3-6 ay sürer. Özellikle 5 yaşın altındaki çocuklar ciddi hastalık riski taşırlar.

Bulaşıcı TB hasta temaslılarından; tüberkülozlu anneden doğan bebekler, 35 yaş altı yakın temaslılar ve 35 yaş üstü bağışıklığı baskılanmış hastalara koruyucu tedavi verilmelidir. Temas vakalarının tedavisi 6 ay süresince H ile yapılır (17).

2.7. BCG Aşılması ve Yeni Aşı Çalışmaları

Günümüzde tüberküloza karşı kullanılan tek aşı olan BCG aşısı; Fransa’da Calmette ve Guérin tarafından bovin tipi TB basillerinin, safralı ve gliserinli patates üzerinde 230 defa kültürden kültüre aktarılmasıyla 13 senelik bir sürede üretilmiş, 1921 yılında kullanılmaya başlanmıştır (62).

BCG, lenfohematojen yayılımı engelleyerek miliyer ve menenjit TB gibi mortalitesi yüksek olan durumların ortaya çıkışını azaltır (63). Colditz ve ark.’ları (64) yaptıkları meta-analiz çalışmasında, BCG aşısının TB hastalık riskini %50, TB kaynaklı ölüm riskini %71, TB menenjit riskini ise %64 oranında azalttığını saptamıştır. İsveç’te yapılan bu çalışmada yenidoğan döneminde BCG aşı uygulaması sona erdirildiğinde, bebeklik döneminde TB hastalık insidansının 6 kat arttığı görülmüştür (64). Ülkemizde tüm yaş gruplarında yapılan bir çalışmada BCG’nin koruyuculuğu, erişkinlerde %72.7 ve 0-6 yaş grubunda %85 bulunmuştur (65).

BCG aşısının esas olarak primer TB hastalığına karşı koruyucu etkisi olup sekonder veya reenfeksiyon durumunda gelişen TB hastalığına karşı koruyuculuğu daha azdır. Yeniden aşılama yapılarak koruyuculuğun arttığı gösterilememiştir (63). Malign hastalık, lenfoma, lösemi, konjenital immün yetersizlik ya da HIV enfeksiyonu gibi durumlarda, yaygın BCG hastalık riski nedeniyle BCG aşılması önerilmemektedir.

Günümüzde BCG aşısı tüberküloz için tek lisanslı aşıdır. Ancak etkinliğin, sınırlı ve yaşa göre değişken olması ve TB hastalığına karşı orta derecede koruma sağlaması nedeniyle yeni aşı çalışmaları yapılmaktadır. Küresel olarak TB epidemisini bitirme amacı taşıyan preparatlar araştırılmaktadır. Hiç enfekte olmamış infantlara temas öncesinde uygulanırsa primer enfeksiyonu önleyen, adolesan ve erişkinlere temas sonrası uygulanırsa hastalığı ve/veya latent enfeksiyonun reaktivasyonunu önleyen aşı hedeflenmektedir (66).

2.8. Bağışıklığın Baskılandığı Durumlarda Tüberküloz

Kortikosteroidler, biyolojik ajanlar gibi bağışıklığı baskılayan ilaçlar ve kronik hastalıklar immün sistemi baskılayarak TB riskini artırır (7). Bu risk ülkemiz gibi tüberkülozun sık görüldüğü yerlerde daha fazladır.

Bağışıklığı baskılanan çocuklarda tüberkülozun klinik ve radyolojik bulguları genellikle tipik değildir, belirtiler daha az ayırt edicidir. Ayrıca akciğer dışı TB de, bu hasta grubunda daha sık görülür. Belirtilerin altta yatan hastalığın belirtileri ile karışması tanıda gecikmeye neden olur (67). Bu hastalarda TB'nin ilk semptomları ile tanı arasında geçen süre ayları bulabilir (44). En sık belirtiler ateş ve öksürüktür. Nedeni bilinmeyen ateş varlığında ayırıcı tanıda mutlaka TB düşünülmelidir. Respiratuvar şikayetleri olan hastalarda radyolojik bulgular normal dahi olsa mutlaka TB açısından bakteriyolojik inceleme yapılmalıdır. Akciğer dışı belirtiler altta yatan hastalığa bağlı olabileceği gibi akciğer dışı TB her zaman akılda tutulmalıdır (7).

Bağışıklığın baskılandığı çocuklarda tüberkülozun klasik radyolojik bulguları sık görülmeyp akciğer grafisi normal dahi olabilir. Akciğer grafisinin normal olduğu durumlarda yüksek rezolüsyonlu BT kullanılmakla birlikte akciğer grafisine belirgin bir üstünlüğü olmayıp sadece küçük kavitasyonları saptamada daha etkin olduğu bildirilmiştir (68). Orta ve alt akciğer alanlarında konsolidasyon, nodüller, miliyer patern ve tek taraflı mediastinal LAP bu hastalarda sık görülen radyolojik bulgulardır (68).

Bağışıklığı baskılanmış çocuk ve erişkin hastalarda TDT genellikle anejik olması nedeniyle yeterince güvenilir değildir. TDT'nin bu durumu sebebiyle bu gruba İGST yapılması önerilmektedir (69). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve ülkemiz rehberlerine

göre TDT değerlendirmesinde, bu grupta 5 mm ve üzeri endürasyon pozitif kabul edilmektedir ve bu hastalara TDT ile birlikte İGST de yapılması önerilmektedir (17, 56).

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda artmış TB riski ve anti-TB tedaviye bağlı toksisite riski LTBE’de koruyucu tedaviyi gündeme getirmiştir. Kabul edilen yaygın görüş, bu hastalara TDT ve İGST yapılması, TB hastalığı dışlandıktan sonra herhangi bir pozitif test sonucunda LTBE açısından koruyucu tedavi verilmesidir (8).

2.8.1. Biyolojik Ajanlar ve TB

Biyolojik tedaviler, hastalık gelişim sürecinde rol alan immün veya genetik mediyatörlerden birini özgün olarak hedef alan immünomodülatör ilaçlardır. Biyolojik ajanlar; romatolojik hastalıklar, maligniteler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, psöriyazis, organ transplantasyonları ve üveit başta olmak üzere oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir (70). Temelde sitokin fonksiyonlarını bozarak, T hücre aktivasyonu için gerekli olan sinyalleri bloke ederek ve B hücre düzeyini azaltarak üç yolla etki gösterirler (71). Biyolojik ajanların etki mekanizmalarına göre gruplandırma ve endikasyonları Tablo 11’de verilmiştir.

Biyolojik ajanlar bağışıklık sistemini baskılayarak kullanımı sırasında ve sonrasında mikobakteriyel, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyon sıklığını artırırılar. Avrupa Romatizma Mücadele Derneği (European League Against Rheumatism, EULAR) tarafından biyolojik ajanlar içinde özellikle TNF- α blokeri ilaçların kullanımı sırasında mikobakteriyel enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (72).

Tablo 11. Biyolojik ajan çeşitleri ve endikasyonları

TNF-α inhibitörleri	İnfliksımab	• JİA
	Etanersept	• Psöriyasis ve psöriyatik artrit
	Adalimumab	• İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
	Golimumab	• Sarkoidoz
	Sertolizumab	• Kronik iridosiklit
IL inhibitörleri		• Behçet hastalığı
	Anakinra	• FMF, periyodik ateş sendromları
	(IL-1 inhibitörü)	• RA
	Kanakinumab	• Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom
	(IL-1 beta monoklonal antikoru)	• FMF
	Tosilizumab	• JİA
	(IL-6 inhibitörü)	• Sistemik JİA
B hücre inhibitörleri	Rituksımab	• Lenfoproliferatif hastalıklar
	(CD 20 monoklonal antikoru)	• RA
Selektif kostimülasyon inhibitörü	Abatasept	• Çoklu ilaca dirençli otoimmün hastalıklar
		• RA
		• Glomerülonefritler

TNF- α : Tümör nekrotizan faktör alfa, IL: İnterlökin

JİA: Juvenil idiyopatik artrit, RA: Romatoid artrit, FMF: Ailevi Akdeniz ateşi (Familial Mediterranean fever)

2.8.1.1. TNF- α inhibitörleri ve TB

TNF- α , *M. tuberculosis* basilinin sınırlandırılıp yayılmasını önleyen granülom formunun oluşumunda ve IFN- γ ile birlikte antimikrobiyal aktivitenin sağlanmasında temel rol oynar ve tüberküloza karşı konağın immünolojik yanıtında önemli bir göreve sahiptir (73). Azaltılmış TNF- α seviyelerinin varlığında disorganize yapıda, makrofaj aktivasyonunun yetersiz olduğu basil oranı yüksek granülomlar oluşur (74).

TNF- α inhibitörleri ile tedaviyi takiben kısa sürede TB gelişen olgular latent tüberkülozun reaktivasyonu, daha uzun sürede gelişenler ise gecikmiş reaktivasyon ya da yeni TB enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (75).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (U. S. Food and Drug Administration, FDA) tarafından seçilen romatolojik hastalıkların tedavisi için beş anti TNF; etanersept, infliksımab, adalimumab, sertolizumab ve golimumab onaylanmıştır. Bunlar arasında sadece etanersept çözünür bir TNF reseptörü füzyon proteinidir. İnfliksımab ve adalimumab ise monoklonal anti-TNF antikorlardır. Sertolizumab ve golimumab daha yeni ajanlardır ve kullanımları ile ilgili veriler sınırlıdır (74).

Yapılan çalışmalarda TB riskinin TNF- α blokeri kullanımı sonrası 1.8 - 29.3 kez artmış olduğunu, ortaya çıkan TB'nin yaklaşık yarısının akciğer dışı TB olduğunu ve bunların da

%10'unun disemine hastalık şeklinde ortaya çıktığını göstermiştir (76). TB hastalığı ortaya çıkma süresi verilen tedavi seçeneğine göre değişmekle birlikte, yapılan bir çalışmada ilaç başlanma ve hastalık görülme arası süre incelendiğinde infliksimab 5.5 ay, etanersept 13.6 ay, adalimumab 18.5 ay bulunmuştur (77). Monoklonal antikor olan infliksimab ve adalimumabın diğer TNF- α inhibitörlerine göre TB hastalığı oluşturma riski daha yüksek bulunmuştur (78).

TNF- α inhibitörlerinin TB hastalığı riskini artırdığı pek çok çalışmada gösterilmesine rağmen diğer biyolojik ajanların TB hastalığı ile ilişkisi netleşmemiştir. Ancak biyolojik ajanların etki mekanizmaları düşünüldüğünde TB hastalığı ve diğer enfeksiyonlar açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Ayrıca biyolojik ajanların kullanıldığı otoimmün hastalıkların da TB riskini artırdığı bilinmektedir (78).

TNF- α inhibitörleriyle tedavi öncesi LTBE saptananlar koruyucu tedavi almalıdır. LTBE taramasında test seçimine göre koruyucu tedavi endikasyonları Tablo 12'de verilmiştir (76).

Tablo 12. LTBE tanısında test seçimine göre koruyucu tedavi endikasyonları (76)

LTBE taramasında ilk olarak TDT tercih edildiğinde koruyucu tedavi endikasyonları:

- BCG aşısı olmayanlarda 5 mm ve üzeri endürasyon olması
- BCG aşıları olanlarda 10 mm ve üzeri endürasyon olması
- TDT negatif olup İGST yapılan hastalarda İGST pozitif olması

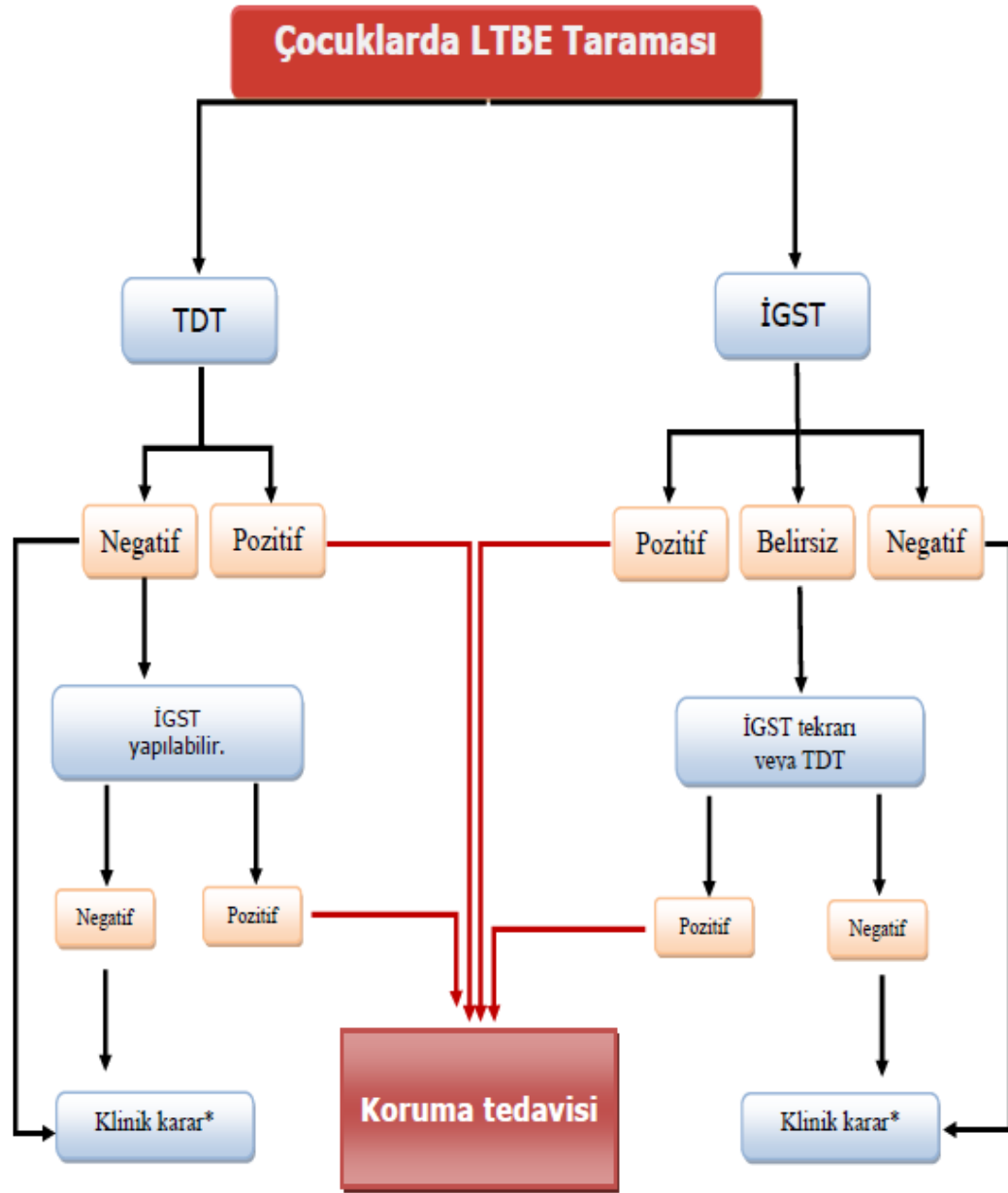
LTBE taramasında ilk olarak İGST tercih edildiğinde koruyucu tedavi endikasyonları:

- İGST pozitif
- İGST belirsiz ise İGST tekrarının pozitif veya TDT'nin pozitif olması

LTBE: Latent tüberküloz enfeksiyonu, TDT: Tüberkülin deri testi, İGST: İnterferon- γ salınım testi

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

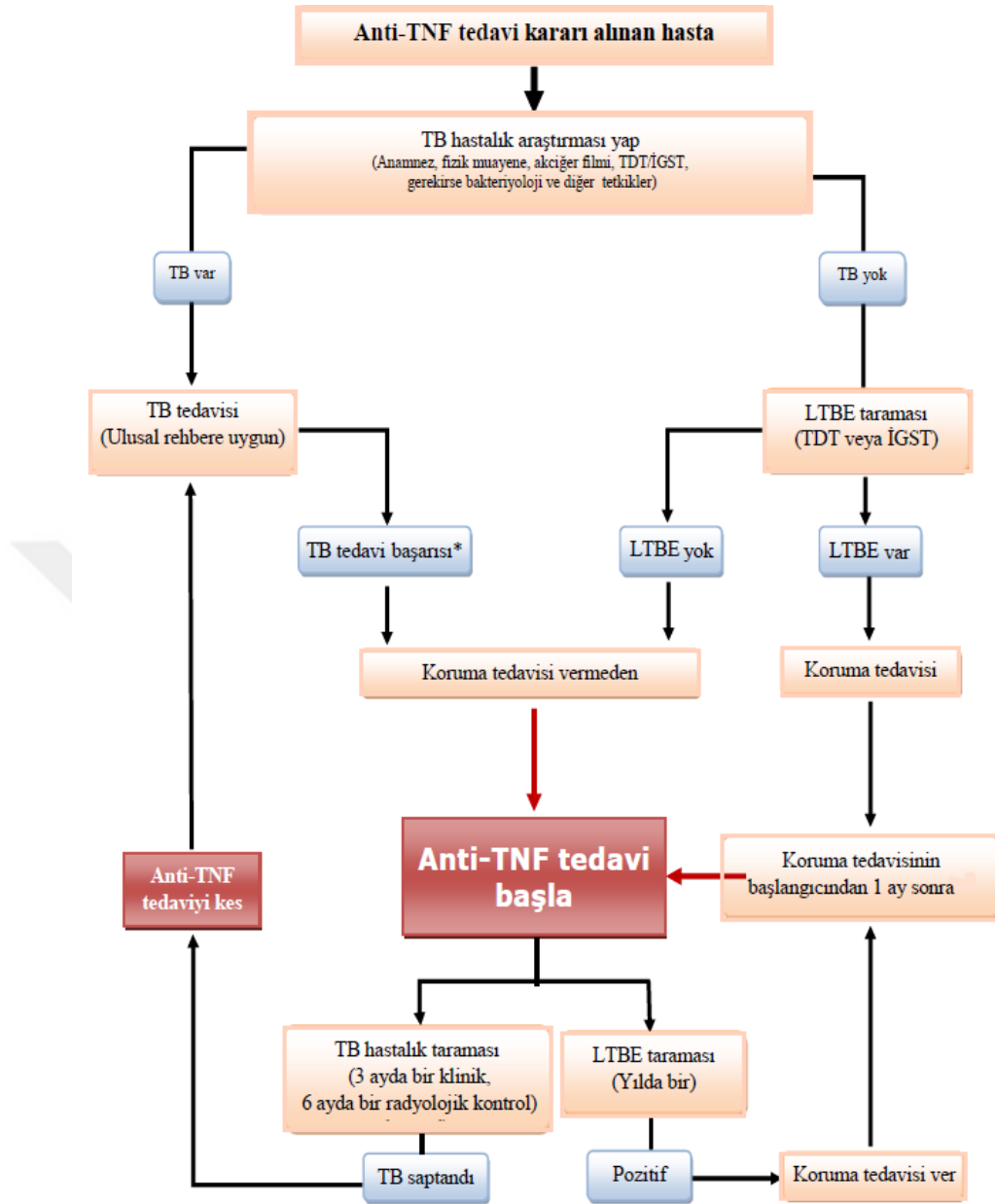
Şekil 6. Çocuklarda LTBE taramasının yönetimi (76)



* Latent enfeksiyon taramasında test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu değerlendirerek koruyucu tedavi kararını verebilir.

LTBE saptanmayan hastaların izleminde yılda bir taramanın tekrarlanması önerilir. LTBE varlığında koruyucu tedavinin biyolojik ajan kullanımından en az 1 ay önce başlanması ve takiplerde biyolojik ajan kesilse dahi koruyucu tedavi tamamlanması önerilir. Tedavi sırasında aktif TB saptanırsa biyolojik ajanlar kesilerek standart dördümlü anti TB ilaç tedavisi uygulanmalıdır (76).

Şekil 7. TNF- α İnhibitörleri kullanan çocuk hastalarda TB yönetimi (76)



*Hastanın tedavisinden beklenen yararlar ve riskler değerlendirilerek TB tedavisi tamamlandığında TNF- α inhibitörlerinin kullanımı düşünülebilir.

Biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalara TB takip ve koruma programı uygulanmalıdır. Biyolojik ajan tedavisinden önce hastalar asemptomatik olsalar dahi; TB hastası ile temas öyküsü, BCG aşılama durumunu içeren ayrıntılı anamnez alınarak, fizik muayene, görüntüleme, TDT ve İGST ile LTBE açısından değerlendirilmelidir. Biyolojik ajanlarla tedavi süresince ve tedavi bitimi sonrası 6 ay yakından takip edilmelidir. Bu takip sıklığı ulusal rehberimizde anti-TNF tedavisi başlanan hastalar için 3 ayda bir klinik, 6 ayda

bir radyolojik kontrol olarak belirlenmiştir (76). Özellikle anti-TNF kullanan hastalarda önceden TB tedavisi almış dahi olsalar tedavi altında nüks TB riski vardır.

2.8.1.2. İnterlökin inhibitörleri ve TB

İnterlökin 1 esas olarak aktive makrofajlar tarafından üretilen CD4+ T ve B lenfositlerin proliferasyonunda rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. İnflamasyon sırasında ateş ve akut faz proteinlerinin üretiminden sorumludur (70). IL-1, TB patogenezinde ise özellikle gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunda yer alır.

Çocukluk döneminde kullanımı giderek artan IL-1 inhibitörleri içinde; IL-1 reseptör antagonisti anakinra ve IL-1 beta monoklonal antikoru kanakinumab vardır. Anakinra; romatoid artrit, Behçet hastalığı ve kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromlarında, kanakinumab ise 2 yaş üzeri JİA ve periyodik ateş sendromlarında kullanılmaktadır (79).

Anakinra ve kanakinumab kullanan hastalarda bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların sıklığının arttığı bilinmekle birlikte TB enfeksiyonunun değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır (70, 79). IL-1 inhibitörlerinin, TNF- α inhibitörleri ile karşılaştırıldığı ve TB için daha güvenilir olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (80).

2.8.1.3. B Hücre inhibitörleri ve TB

Rituksimab, B hücre yüzeyinde bulunan CD20 molekülünü hedef alarak B hücre deplesyonu yapan, kimerik monoklonal antikordur (70). Başlıca lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere çoklu ilaca dirençli otoimmün hastalıklar, renal transplantasyon ve romatoid artrit gibi pek çok hastalıkta kullanılmaktadır. Rituksimabın esas etkisinin humoral immün sistem üzerine olması nedeniyle TB ile ilişkisinin düşük olduğu düşünülmektedir. Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology) rituksimab kullanımı öncesi rutin TB taraması önermemektedir (81).

2.8.2. Kortikosteroid ve TB

Kortikosteroidler güçlü anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etki gösterirler. Proinflamatuvar sitokin sentezini baskılayarak doğal bağışıklık yanıtı azaltırlar ancak esas etki mekanizması T ve B lenfosit fonksiyonlarını etkileyerek kazanılmış immün yanıtı baskılamaktır (7). Klinikte çok geniş bir kullanım alanına sahip olan kortikosteroidlerin TB hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir (82). Ancak TB hastalığının çocuklarda zor tanı alması ve steroid kullanımını gerektiren primer hastalıkların da TB ile ilişkisi olabilmesi

nedeniyle steroid kullanımı ve TB arasındaki ilişki netleşmemiştir. Pediyatrik popülasyonda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlı olup genellikle erişkin kaynakları takip edilmektedir.

Bağışıklığı baskılayan ilaç olarak sadece steroid kullanan astımlı hastalarda yapılan çalışmalarda TB insidansının düşük olduğu gösterilmiştir ancak oldukça eski yıllara ait yayınlardır ve steroid dozları açısından net veri elde edilemeyen çalışmalardır (83).

Amerika Toraks Derneği uzlaşısı raporunda uzun süre yüksek doz kortikosteroid alımı 2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları olarak tanımlanmıştır (56).

Son yıllarda romatolojik hastalıklarda kortikosteroid kullanımına bağlı TB gelişimiyle ilgili çalışmalar yayınlanmış, kortikosteroid kullanan olgularda TB insidansının yüksek olduğu ve koruyucu tedavinin önemli olduğu belirtilmiştir. Güney Kore’de orta ve yüksek doz steroid alan 269 kişilik romatizmal hasta grubunda aktif tüberküloz insidansı ve risk faktörleri retrospektif olarak değerlendirilmiş, bu grupta aktif tüberküloz enfeksiyonu riskinin arttığı belirtilmiştir (84). Hong Kong’da kortikosteroid alan 652 Lupus hastasıyla yapılan ve H profilaksisinin tüberküloza karşı etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada H profilaksisi alan ve almayan grupta TB hastalığı insidansı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (85). Ancak sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastaların genel popülasyondan daha yüksek bir TB enfeksiyonu prevalansına sahip olduğu ve immünsüpresif dozlarda kortikosteroid verildiğinde, TB tekrarı riski altında olduğu bildirilmiştir (85).

2.8.3. Organ Nakli ve TB

Organ nakli; son dönem organ yetersizliği gelişen hastalarda, hayat kurtarıcı ve yaşam kalitesini artıran sıklığı tüm dünyada artış göstermekte olan bir tedavi yöntemidir. Tedavi başarısını etkileyen faktörlerin en başında enfeksiyonlar gelir. Tüberküloz insidansı hematopoetik kök hücre alıcılarında 10 ile 40 kat, solid organ alıcılarında 20 ile 74 kat daha yüksektir ve mortalite daha fazladır (86). Ülkemizde, solid organ nakli yapılan olgularda TB sıklığının %1.2 - 6.7 olduğu gösterilmiştir (7).

Solid organ nakli sonrası TB hastalığı en fazla ilk yıl içerisinde görülür. Diğer solid organ nakillerine kıyasla böbrek alıcılarında TB daha geç ortaya çıkar. Ancak bu sürenin hastaya verilen immünsüpresif tedavinin süresi ve dozu ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (7). Nakil hastalarında akciğer TB daha çok görülmekle birlikte genel popülasyona göre akciğer dışı ve dissemine TB insidansı artmıştır (86). Erişkin verilerine göre TB insidansı akciğer transplant alıcılarında en fazla iken, kalp ve karaciğer transplant alıcılarında daha azdır (7).

Solid organ alıcılarında görülen TB hastalığında; latent enfeksiyonun immünsupresif tedaviye bağı reaktifte olduğı düşünölmektedir. Nakil öncesi alıcı ve vericileri aktif ve latent TB tarafından ayrıntılı değeriendirilmelidir. LTBE saptandığında 9 ay süresince izoniazid tedavisi verilmelidir (17).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda, 2011-2018 yılları arasında, primer hastalığı nedeniyle tedavide biyolojik ajan veya kortikosteroid kullanmakta olan, yaş aralığı 23-215 ay arasında değişen ve latent tüberküloz enfeksiyonu ile TB hastalığı açısından izlenen 190 çocuk hasta dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak LTBE tanı yöntemleri ve tedavi rejimlerine göre gruplandırıldı. Derlenen demografik, fizik muayene, laboratuvar ve tedavi süreçlerine yönelik veriler karşılaştırıldı.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 13.08.2018 tarihindeki toplantısında 1101 sayılı karar ile onaylandı.

3.1. Hasta Grupları

Çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Olgu yaşının 1 ay-18 yaş olması
2. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'ndan takipli olması
3. Primer hastalık tanısı nedeniyle bağışıklık baskılayıcı tedavi kullanıyor ve/veya kullanacak olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Olgu yaşının <1 ay veya >18 yaş olması
2. Primer immün yetersizlik veya HIV enfeksiyonu tanısı varlığı

Hastalar aldıkları tedavi rejimlerine göre ve LTBE tanısında kullanılan tanı yöntemine göre gruplara ayrıldı. Bağışıklık baskılayıcı tedavi rejimlerine göre; TNF- α inhibitörleri (infliksimab, adalimumab ve etanersept), IL-1 inhibitörleri (anakinra ve kanakinumab), B hücre inhibitörü (rituksimab) ve kortikosteroid kullanan hastalar olarak gruplandırıldı. LTBE tanısında kullanılan tanı yöntemine göre TDT kullanılan ve İGST kullanılan hastalar olarak gruplandırıldı.

Latent tüberküloz enfeksiyonu açısından hastalar rutin olarak detaylı tıbbi öykü, fizik muayene, TDT ve / veya İGST ve toraksın direkt grafisi ile değerlendirildi.

Bu hastalara ait cinsiyet, yaş, tedavi gerektiren primer hastalık tipi ve süresi, kullanılan

tedavi çeşidi, tüberküloz temas öyküsü, BCG skar durumu, ateş, kilo kaybı ve üç haftadan uzun süren öksürük gibi tüberküloza özgü başvuru yakınmaları, sigara maruziyeti gibi demografik veriler ile başvuruda kaydedilen muayene bulguları, laboratuvar, radyolojik, mikrobiyolojik veriler ve tedavi verileri hasta dosyalarından incelendi.

3.2. Tanımlamalar

Latent TB enfeksiyonu, TDT ve/ veya İGST pozitif ve akciğer grafisinin normal olması şeklinde tanımlandı.

Aktif TB hastalığı, klinik ve radyolojik bulgular ve mikrobiyolojik kanıt varlığı olarak tanımlandı.

TDT pozitifliği, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde yer aldığı şekilde bağışıklığı baskılananlarda ≥ 5 mm olarak kabul edildi.

İGST pozitifliği T-hücrelerden salınan IFN- γ düzeyinin ≥ 0.35 IU/mL olarak kabul edildi.

3.3. Tanıda Kullanılan Testler

TDT ön kolun 2/3 üst yüzeyine 0.1 mg'lık 5 tüberkülin ünitesi PPD'nin 27 gauge iğne ile intradermal enjekte edildiği ve sonucun 72 saatte mm cinsinden okunduğu Mantoux yöntemi kullanarak yapıldı.

İGST, QuantiFERONR-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) testi ile yapıldı. QFT-GIT testi için, 3 ml periferik kan alındı. Heparinize kan ilk olarak 37°C'de test antijenleri ile 16–24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, 5 dakika 2500 x g'de santrifüje edilerek plazma elde edildi. Ayrılan plazmada oluşan IFN- γ miktarı, test kitindeki reaktifler kullanılarak ELISA metoduyla ölçülmüştür.

3.4. Radyolojik Değerlendirme

Tüm olguların başlangıç ve izlemde yapılan radyolojik görüntülemeleri çocuk radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Akciğer grafisinde, hiler ya da mediastinal lenfadenopatiye eşlik eden/etmeyen parankimdeki infiltrasyon, atelektazi, nodüler opasite ve kaviteler TB hastalığı lehine değerlendirildi.

3.5. Tedavi ve Klinik İzlem

Latent tüberküloz tedavisinde 9 ay H (günde bir kez 10 mg/kg/doz, maksimum 300 mg) kullanıldı. Koruyucu tedavi, biyolojik ajan kullanımından en az 1 ay önce başladı.

İzlem; her 3 ayda bir öykü ve fizik muayene ile 6 ayda bir radyolojik kontrol ile yapıldı. Hastalar her 3 ayda bir yapılan poliklinik takibi sırasında tedaviye uyum, yan etki ve aktif TB hastalığı açısından ayrıntılı değerlendirildi.

3.6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) istatistik programı (26. versiyon, ABD) kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile ölçüldü. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare test koşulları sağlanmadığında ise Fischer's Exact test kullanıldı. Uyum analizinde Kappa Uyum testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Latent TB enfeksiyonun araştırıldığı bağışıklığı baskılanmış 190 çocuğun 89'u (%46.8) erkek, 101'i (%53.2) kızdı.

Yaş dağılımlarına bakıldığında oyun çocuğu (12-36 ay) %3.2, okul öncesi çocuğu (36-60 ay) %9.5, okul çocuğu (61-120 ay) %33.7 ve adolesan (121-216 ay) %53.7 oranında saptandı. Olguların yaş ortalaması 124.3 ± 49.9 ay idi (ortanca değer 128 ay; aralık 23-215 ay).

Hastaların 87'si (%45.8) nonspesifik üveit, 34'ü (%17.9) juvenil idiyopatik artrit, 26'sı (%13.7) inflamatuvar bağırsak hastalığı, 10'u (%5.3) kronik immün trombositopenik purpura, 8'i (%4.2) psöriyasis, 7'si (%3.7) FMF veya diğer periyodik ateş sendromları, 6'sı (%3.2) Behçet hastalığı, 5'i (%2.6) sarkoidoz, 3'ü (%1.6) solid organ transplantasyonu, 3'ü (%1.6) kronik karaciğer/ böbrek yetersizliği, 1'i (%0.5) sistemik lupus eritematozus tanısı ile izleniyordu. Olguların primer hastalık süresine bakıldığında ortalama 30.2 ± 28.6 ay idi (ortanca değer 24 ay; aralık 1-184 ay). Çalışmaya alınan 193 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kız	101	%53.2
Erkek	89	%46.8
Tanı		
Nonspesifik üveit	87	%45.8
Jüvenil idiyopatik artrit	34	%17.9
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	26	%13.7
Kronik immün trombositopenik purpura	10	%5.3
Psöriyasis	8	%4.2
Periyodik ateş sendromları	7	%3.7
Behçet hastalığı	6	%3.2
Sarkoidoz	5	%2.6
Solid organ nakli	3	%1.6
Kronik karaciğer/ böbrek yetersizliği	3	%1.6
Sistemik lupus eritematozus	1	%0.5
Tüberkülozla temas öyküsü varlığı	9	%4.7
BCG skar varlığı	172	%90.5
Başvuru yakınmaları		
Sık enfeksiyon öyküsü	20	%10.5
Ateş	4	%2.1
Öksürük	2	%1.1
Sigara maruziyeti	79	%41.6

n: Olgu sayısı, BCG: Bacillus Calmette-Guérin

Hastaların fizik muayenesine 24'ünde (%12.6) artrit, 17'sinde (%8.9) döküntü, 7'sinde (%3.6) büyüme gelişme geriliği, 9'unda (%4.7) solunum seslerinde kabalaşma, 4'ünde (%2.1) ateş saptandı. Artrit ve döküntü primer hastalık tanısı ile ilişkilendirildi. 129 hastanın fizik muayenesinde özellik yoktu.

Bağışıklığı baskılanmış hastaların 89'una (%46.8) adalimumab, 42'sine (%22.1) infliksimab, 28'ine (%14.7) etanersept, 13'üne (6.8) rituksimab, 6'sına (%3.2) anakinra, 3'üne

(%1.6) kanakinumab başlanmıştı ve 9'u kortikosteroid (%4.7) tedavisi almaktaydı. Hastalarda kullanılan tedaviler Tablo 14'te gösterilmiştir. Hastalar immüsupresyon süresince ortalama 16.5 ± 14.0 ay (ortanca değer 12; aralık 6-60 ay) takip edildi.

Tablo 14. Kullanılan bağışıklık baskılayıcı tedaviler

Biyolojik ajan/ steroid	n	%
Adalimumab	89	%46.8
İnfliksımab	42	%22.1
Etanersept	28	%14.7
Rituksımab	13	%6.8
Anakinra	6	%3.2
Kanakinumab	3	%1.6
Kortikosteroid	9	%4.7

n: Olgu sayısı

190 hastanın tamamının TDT sonucuna, 121 hastanın da İGST sonucuna güvenilir olarak ulaşıldı.

4.2. TDT veya İGST Sonucuna Göre İzoniazid Tedavisi Başlanması

TDT sonucu bilinen 190 hasta değerlendirildi. TDT sonucu hastaların 97'sinde (%51.1) 0 mm, 25'inde (%13.2) 1-4 mm arasında saptandı. Hastaların 68' inde (%35.8) TDT 5 mm ve üzerinde idi. Daha önceden immüsupresif tedavi kullanmamış olan 3 hastanın TDT sonucu 10 mm altında ve normaldi. TDT ile taranan hastaların 65'ine (%34.2) LTBE tanısı ile H tedavisi başlandı. İlgili veriler Tablo 15'te sunulmuştur.

İGST sonucu bilinen 121 hasta değerlendirildi. Hastaların 105'inde (%55.3) İGST negatif, 6'sında (%3.2) belirsiz saptandı. Hastaların 10'unda (%5.2) İGST pozitif saptandı ve LTBE tanısı ile H tedavisi başlandı. İGST sonucu değerlendirilen hastalarda test pozitiflik oranı %8.3 saptandı. Böylelikle LTBE'de koruyucu tedavi başlama durumu açısından İGST ile taranan hastaların ilaç endikasyonu anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür.

Tablo 15. TDT ve İGST sonuçları ile ilgili veriler

			İGST pozitif		İGST negatif	
TDT	n	%	n	%	n	%
0 mm	97	%51.1	6	%3.1	58	%30.5
1-4 mm	25	%13.2	0	%0.0	14	%7.3
≥5 mm-10 mm	26	%13.7	1	%0.5	12	%6.3
≥10mm	42	%22.1	3	%1.5	21	%11.0

n: Olgu sayısı, TDT: Tüberkülin deri testi, İGST: İnterferon- γ salınım testi

4.3. TDT ve İGST Sonuçlarının Karşılaştırılması

121 hastanın TDT ve İGST sonuçlarının ikisi de bulunmaktaydı. İGST sonucu bilinen ve TDT 0 mm olan 66 hastanın 6'sında İGST pozitif, 2'sinde İGST belirsiz saptandı. TDT < 5 mm altında olan 80 hastanın 72'sinde İGST de negatifti. TDT ve İGST pozitif hasta sayısı 4'tü. TDT sonuçları İGST ile karşılaştırıldığında her iki test arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum saptanmadı ($p > 0.05$, Kappa=0.044).

Tablo 16. TDT-İGST sonuçlarının karşılaştırılması

		İGST n (%)			Toplam	<i>p değeri</i>
		Negatif	Pozitif	Belirsiz		
TDT n (%)	Negatif	73 (%69.5)	6 (%60.0)	2	81	>0.05
	Pozitif	32 (%30.4)	4 (%40.0)	4	40	
Toplam		105	10	6	121	

n: Olgu sayısı, TDT: Tüberkülin deri testi, İGST: İnterferon- γ salınım testi

4.4. TDT ve İGST'nin Primer Hastalıklar ile İlişkisi

Primer hastalıklar ile TDT pozitifliği - negatifliği arasındaki ilişki değerlendirildi. Nonspesifik üveit hastalarında TDT pozitiflik oranı anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Kronik İTP hastalarında TDT pozitiflik oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Diğer hastalıkların TDT pozitifliği - negatifliği ile ilişkisi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). TDT ve primer hastalıklar ile ilgili veriler Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. TDT ve primer hastalıklar ile ilgili veriler

	TDT<5 mm (n=122)		TDT≥5 mm (n=68)		<i>p değeri</i>
	n	%	n	%	
Hastalık tanısı					
Nonspesifik üveit	64	52.45	23	33.82	<0.05 ¹
Jüvenil idiyopatik artrit	22	18.03	12	17.64	>0.05 ¹
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	12	9.83	14	20.58	>0.05 ¹
Kronik immün trombositopenik purpura	3	2.45	7	10.29	<0.05 ¹
Psöriyasis	5	4.09	3	4.41	>0.05 ¹
Periyodik ateş sendromu	3	2.45	4	5.88	>0.05 ¹
Behçet hastalığı	4	3.27	2	2.94	>0.05 ¹
Sarkoidoz	5	4.09	0	0.0	>0.05 ¹
Solid organ nakli	2	1.63	1	1.47	>0.05 ¹
Kronik karaciğer/ böbrek yetersizliği	1	0.81	2	2.94	>0.05 ¹
Sistemik lupus eritematozus	1	0.81	0	0.0	>0.05 ¹

¹Ki-kare testi (Fischer exact test)

n: Olgu sayısı, TDT: Tüberkülin deri testi

Primer hastalıklar ile İGST pozitifliği - negatifliği arasındaki ilişki değerlendirildi. Behçet hastalarında İGST pozitifliği anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Diğer hastalıkların İGST pozitifliği - negatifliği ile ilişkisi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). İGST ve primer hastalıklar ile ilgili veriler Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. İGST ve primer hastalıklar ile ilgili veriler

	İGST (-) (n=111)		İGST (+) (n=10)		<i>p değeri</i>
	n	%	n	%	
Hastalık tanısı					
Nonspesifik üveit	54	48.64	5	50.0	>0.05 ¹
Jüvenil idiyopatik artrit	18	16.21	0	0.0	>0.05 ¹
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	16	14.41	3	30.0	>0.05 ¹
Kronik immün trombositopenik purpura	3	2.70	0	0.0	>0.05 ¹
Psöriyazis	6	5.40	0	0.0	>0.05 ¹
Periyodik ateş sendromu	3	2.70	0	0.0	>0.05 ¹
Behçet hastalığı	2	1.80	2	20.0	<0.05 ¹
Sarkoidoz	5	4.50	0	0.0	>0.05 ¹
Solid organ nakli	3	2.70	0	0.0	>0.05 ¹
Kronik karaciğer/ böbrek yetersizliği	1	0.90	0	0.0	>0.05 ¹

¹Ki-kare testi (Fischer's exact test)n: Olgu sayısı, İGST: İnterferon- γ salınım testi

4.5. TDT ve İGST'nin Önceden Kullanılan Bağışıklık Baskılayıcı Tedavi ile İlişkisi

Önceden kullanılan immüsupresif tedavi ile TDT pozitifliği - negatifliği arasındaki ilişki değerlendirildi. Siklosporin tedavisi almış olgularda TDT pozitiflik oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$). Diğer immüsupresif tedavi alan olgular için TDT pozitifliği - negatifliği karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). İlgili veriler Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. TDT ve önceden kullanılan bağışıklık baskılayıcı tedavi ile ilgili veriler

Tedavi	TDT<5 mm (n=122)		TDT≥5 mm (n=68)		<i>p değeri</i>
	n	%	n	%	
Kortikosteroid	95	77.86	55	80.88	> 0.05 ¹
Metotreksat	67	54.91	27	39.70	> 0.05 ¹
Azatiyoprin	17	13.93	15	22.05	> 0.05 ¹
Siklosporin	24	19.67	4	5.88	< 0.05 ¹
Leflunomid	2	1.63	0	0.0	> 0.05 ¹

¹Ki-kare testi (Fischer's exact test)

n: Olgu sayısı, TDT: Tüberkülin deri testi

Önceden kullanılan immünsupresif tedavi ile İGST pozitifliği - negatifliği arasındaki ilişki değerlendirildi. Metotreksat tedavisi almış olgularda İGST pozitiflik oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$). Diğer immünsupresif tedavi alan olgular için İGST pozitifliği - negatifliği karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). İlgili veriler Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20. İGST ve önceden kullanılan bağışıklık baskılayıcı tedavi ile ilgili veriler

Tedavi	İGST (-) (n=111)		İGST (+) (n=10)		p değeri
	n	%	n	%	
Kortikosteroid	86	77.47	9	90.00	$> 0.05^1$
Metotreksat	62	55.85	2	20.00	$< 0.05^1$
Azatiyoprin	20	18.01	2	20.00	$> 0.05^1$
Siklosporin	17	15.31	1	10.00	$> 0.05^1$
Leflunomid	1	0.90	0	0.0	$> 0.05^1$

¹Ki-kare testi (Fischer’s exact test)

n: Olgu sayısı, İGST: İnterferon- γ salınım testi

4.6. TDT ve İGST’nin Eşlik Eden Bağışıklık Baskılayıcı Tedavi Sayısı ile İlişkisi

Eşlik eden immünsupresif tedavi sayısı ile TDT pozitifliği - negatifliği arasındaki ilişki değerlendirildi. Eşlik eden immünsupresif tedavi sayısına göre gruplandırıldığında tedavi almayan, tekli tedavi (kortikosteroid, metotreksat, azatiyoprin vb.) ve ikili tedavi (kortikosteroid+ metotreksat, kortikosteroid+ siklosporin vb.) alan olgularda TDT pozitifliği - negatifliği karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). İlgili veriler Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. TDT ve eşlik eden bağışıklık baskılayıcı tedavi sayısı ile ilişkili veriler

Tedavi	TDT<5 mm (n=122)		TDT $\geq$ 5 mm (n=68)		p değeri
	n	%	n	%	
Yok	13	10.65	9	13.23	$> 0.05^1$
Tekli	61	50.00	33	48.52	$> 0.05^1$
İkili	48	39.34	26	38.23	$> 0.05^1$

¹Ki-kare testi

n: Olgu sayısı, TDT: Tüberkülin deri testi

Eşlik eden immünsupresif tedavi sayısı ile İGST pozitifliği - negatifliği arasındaki ilişki değerlendirildi. Eşlik eden immünsupresif tedavi rejimleri sayısına göre gruplandırıldığında tedavi almayan, tekli tedavi ve ikili tedavi alan olgularda İGST pozitifliği - negatifliği karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). İlgili veriler Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22. İGST ve eşlik eden bağışıklık baskılayıcı tedavi sayısı ile ilişkili veriler

Tedavi	İGST (-) (n=111)		İGST (+) (n=10)		p değeri
	n	%	n	%	
Yok	12	10.81	3	30.00	$> 0.05^1$
Tekli	55	49.50	5	50.00	$> 0.05^1$
İkili	44	39.63	2	20.00	$> 0.05^1$

¹Ki-kare testi (Fischer’s exact test)

n: Olgu sayısı, İGST: İnterferon- γ salınım testi

En sık eşlik eden immünsupresif ilaca bakıldığında olguların 118’inin (%62.1) steroid kullandığı saptandı.

4.7. Görüntüleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Yüz doksan hastanın akciğer grafileri değerlendirildi. 183 akciğer grafisinde TB enfeksiyonu lehine bulgu saptanmadı. Akciğer grafisinde nonspesifik parankimal infiltrasyon olan 6, nodüler opasite olan 1 hastaya toraks tomografisi ile görüntüleme yapıldı. Toraks tomografisi yapılan hastalarda TB düşünülmeydi.

4.8. İzlemde Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Olan Olguların Değerlendirilmesi

Başvuru muayenesinde latent TB enfeksiyonu olmayan 21 hastanın, biyolojik ajan tedavisi altındaki izlemlerinde yıllık olarak yapılan TDT ≥ 5 mm saptandı. Tekrarlanan akciğer grafilerinde özellik yoktu. Tüberküloz hastalığı dışlanan 21 hastaya da latent enfeksiyon tanısı ile H tedavisi başlandı. Biyolojik ajan tedavilerine 1 ay ara verildikten sonra devam edildi. İzlemde LTBE saptanan 2 olguda ev dışı yakın çevresinden TB teması öyküsü vardı.

4.9. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı Alan Olguların Değerlendirilmesi ve İzlemi

Çalışmaya alınan 190 olgunun 71'i (%37.3) başvuru sırasında, 21'i (%11.0) izlemde LTBE tanısı aldı. Doksan iki olguya H tedavisi başlandı. LTBE tanısı alan hastaların ortalama takip süresi 20.2 ± 14.4 ay idi (ortanca değer 18 ay; aralık 6-60 ay). LTBE tanısı alan olguların özellikleri Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. LTBE tanısı alan olguların özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kız	43	%46.7
Erkek	49	%53.3
İlaç		
Adalimumab	37	%40.2
İnfliksımab	22	%23.9
Etanersept	13	%14.1
Ritüksımab	9	%9.8
Kortikosteroid	6	%6.5
Anakinra	3	%3.3
Kanakinumab	2	%2.2

n: Olgu sayısı

Latent enfeksiyon tanısı ile H tedavisi başlanan 92 hastanın 18'i takiplerine düzenli devam etmedi, yetmiş dördü tedaviyi düzenli kullandı. Bu hastaların 3'ünde transaminaz yüksekliği saptandı ancak izlemde ilaç kesilmesine gerek kalmadan geriledi. İzoniazid, biyolojik ajan başlanmasından en az bir ay önce verildi ve 9 ay boyunca devam edildi. Hastalar 3 ayda bir öykü ve fizik muayene ile 6 ayda bir radyolojik bulgular açısından takip edildi. LTBE nedeni ile düzenli H alan 74 olgunun 73'ünde TB gelişmedi.

Adalimumab kullanan 1 olguda izlemde TDT 10 mm saptandı ve LTBE tanısı ile H tedavisi başlandı. LTBE tanısı sonrası adalimumab tedavisine 1 ay ara verilmesine ve H tedavisinin 9 aya tamamlanmasına rağmen olgunun izleminde akciğer TB gelişti.

4.10. Tüberküloz Gelişen Olguların Değerlendirilmesi

JİA tanısıyla takip edilen 12 yaşında erkek olguda izlemde akciğer TB gelişti. 3 yıl süreyle kortikosteroid ve metotreksat kullanımını takiben TNF- α inhibitörü başlanan hasta adalimumab kullanmaktaydı. Başvuru muayenesinde TDT ve İGST negatif, akciğer grafisi

normaldi. Tedavinin 3. ayında babasının akciğer TB tanısı alması üzerine adalimumab kesilerek H başlandı. Hastanın bir ay sonra yapılan TDT'si pozitif, çekilen akciğer grafisinde ise paratrakeal opasite saptandı. Toraks BT'de nekrotik bir kitle lezyonu izlendi ve mevcut bulguları TB ile uyumlu bulundu. Hastaya izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol içeren antitüberküloz tedavi başlandı.

Üveit tanısıyla takip edilen 6 yaşında erkek olguya, 13 ay süre ile kortikosteroid ve metotreksat kullanımını takiben TNF- α inhibitörü olarak adalimumab başlanması planlanmıştı. Başvuru muayenesinde TDT ve İGST negatif, akciğer grafisi normaldi. Tedavinin 20. ayında öksürük ve halsizlik şikayeti üzerine yapılan ayrıntılı değerlendirmede; tekrarlanan TDT ve İGST negatif, akciğer grafisinde ise hiler lenfadenopati saptandı. Toraks BT'sinde TB ile uyumlu parankimal infiltrasyon ve mediastinal lenfadenopati gösterilen hastanın adalimumabı kesildi ve akciğer TB tanısıyla dörtlü antitüberküloz tedavi başlandı.

Üveit tanısıyla takip edilen 16 yaşında kız olgunun izleminde akciğer TB gelişti. Üç yıl süreyle kortikosteroid ve metotreksat kullanımını takiben TNF- α inhibitörü olarak da adalimumab tedavisi almaktaydı. Başvuru ve kontrol muayenelerinde TDT negatif ve akciğer grafisi normaldi. Adalimumab tedavisinin 16. ayında TDT sonucunun 10 mm saptanması üzerine LTBE tanısı aldı. Adalimumab tedavisine 1 ay ara verilen hasta, 9 ay süresince H tedavisi kullandı. Adalimumab tedavisinin 33. ayında malar döküntü, ateş, halsizlik ve nefes darlığı şikayeti gelişti. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastanın adalimumab tedavisi kesilerek ayrıntılı değerlendirme yapıldı. TDT 10 mm ve İGST belirsiz sonuçlanan hastanın, yapılan toraks BT görüntülemesinde, bilateral akciğer parenkiminde diffüz miliyer nodüller ile mediastinal lenfadenopati saptandı ve TB ile uyumlu bulundu. Hastaya izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve streptomisin içeren antitüberküloz tedavi başlandı.

5. TARTIŞMA

Kronik inflamatuvar hastalıklar, transplantasyon veya diğer hastalıklar nedeniyle bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanan çocuklar TB gelişimine daha yatkındırlar (44). Bu çocuklarda tüberkülozun klinik ve radyolojik bulgularının da değişken olması nedeniyle tanı koymak daha zordur (87). Yüksek riskli bu hastalarda tüberküloz hastalığını engellemekten daha önemli strateji, TB taraması yapmaktır. LTBE tanı ve tedavisi ise, TB kontrol planı için anahtar bileşendir. Çalışmamızda 2011 - 2018 yılları arasında bağışıklığı baskılanmış çocuk olguların LTBE açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda 7 yıllık sürede (2011-2018) 190 çocuk olgu LTBE taraması ile değerlendirildi. Kız cinsiyet dağılımı %53.2 olup hastaların çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 124.3 ± 49.9 ay olup, hastaların %53.7'si adolesan dönem içinde idi. Kılıç ve ark.'larının (88) biyolojik tedavi öncesi LTBE taramasını değerlendirdiği çalışmada, verilerimize benzer olarak hastaların %57'sini kızlar oluşturmaktaydı ve yaş ortalaması 147.0 ± 49.9 ay saptanmıştı.

Çalışmaya alınan hastaların primer tanılarını, en sık olarak %45.8 oranla nonspesifik üveit, ikinci olarak %17.9 oranla JİA oluşturmaktaydı. Bağışıklığı baskılayıcı ilaç tedavilerine bakıldığında hastaların %46.8'si adalimumab, %22.1'i infliksimab kullanmaktaydı. Verilerimizden farklı olarak Stoll ve ark.'larının (89) yaptığı 1033 çocuk olguda kullanılan biyolojik tedaviler ve TB ilişkisinin değerlendirildiği çalışmasında ise JİA tanılı hastalar %52.6 oranla çoğunluğu oluşturmaktaydı ve en sık olarak infliksimab (%51.0) kullanılmıştı.

Çalışmamızda primer hastalıkları nedeniyle bağışıklığı baskılayıcı tedavi alan 190 hastanın 92'sine (%48.4) LTBE tanısı konuldu. TNF- α inhibitörü alan 3 (%1.5) olguda izlemde TB gelişti. Kılıç ve ark., primer romatolojik hastalıkları nedeni ile biyolojik tedavi alan çocukların LTBE açısından değerlendirildiği çalışmasında ise hastaların, %19.4'ünün LTBE tanısı aldığı ve 1 hastada da (%0.7) TB geliştiği bildirilmişti (88). Çağatay ve ark.'larının (90) yaptığı 1887 erişkin olgunun biyolojik ajan kullanımı sırasında TB gelişimini inceleyen çalışmasında ise hastaların %75.5'ine LTBE tanısı konduğu ve %1.16'sında TB geliştiği bildirilmişti.

Çalışmamızda LTBE taraması yapılan olguların çoğunluğu (%95.2) biyolojik ajan ile tedavi almaktaydı. Biyolojik ajanlar içinde özellikle TNF- α inhibitörü ilaçların kullanımı sırasında mikobakteriyel enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (91). Diğer biyolojik ajanların TB

ile ilişkisi henüz netlik kazanmamakla birlikte, bütün biyolojik ajanların TB riskini artırabileceği düşünülmektedir.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından etanersept, infliksimab, adalimumab, sertolizumab ve golimumab olmak üzere beş anti-TNF onaylanmıştır. Bunlar arasında sadece etanersept TNF reseptörü füzyon protein olup ve diğerleri monoklonal anti-TNF antikorlardır. Sertolizumab ve golimumab yeni ajanlardır ve yan etkilerle ilgili veriler sınırlıdır (74).

Sağlıklı popülasyon ile yapılan bir karşılaştırma çalışmasında TNF- α inhibitörü kullanımının TB riskini 4 kat artırdığı gösterilmiş ve TNF- α inhibitörü alan hastalarda TB hastalık tablosunun kendini geç dönemde belli etmesi nedeniyle yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olduğu belirtilmiştir (91). Ülkemizde anti-TNF kullanımının TB riskini 10-20 kat arttırdığını bildiren yayınlar vardır (76).

LTBE olan çocuklar ve adolesanlar gelecekteki TB olguları için kaynak oluşturduğu için LTBE'nin yönetimi hastalıkla mücadele açısından oldukça önemlidir. Bağışıklığı baskılanan çocuklarda belirtilerin daha az ayırt edici olması ve tanısal testlerin zayıf immün yanıtla bağlı duyarlılığının düşük olması nedeniyle tanı koymak daha zordur. LTBE tanısında iki test kullanılır ancak altın standart bir yöntem yoktur. TDT ve İGST tüberküloz basiline karşı gelişmiş hücrel bağışıklık yanıtını ölçerler. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda LTBE tanısında öncelikle hangi testin kullanılmasıyla ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur.

Amerikan Toraks Derneği, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin 2017 yılında yayınladıkları rehberde göre LTBE taranması gerekli 5 yaş üstü hastalara İGST yapılmasını ancak maliyet ve diğer nedenlerle İGST yapılmadığında TDT'nin güvenilir bir alternatif olduğunu, 5 yaşın altında İGST yerine TDT kullanımını önermektedir (92). Rehberde TB için riskli olduğu belirtilen immünsupresif tedavi alan hastaların LTBE açısından ayrıntılı öykü, fizik muayene, İGST ve/veya TDT ile taranması önerilmektedir. Toraks grafisi sadece belirtilen tarama yöntemleri ile TB şüphesi arttığında endikedir (92). Kanada Tüberküloz Komitesi'nin rehberinde ise bağışıklığı baskılanmış grupta İGST performansının değişkenlik göstermesi nedeniyle LTBE tanısı için ilk olarak TDT yapılması, TDT negatif olduğunda veya klinisyenin TDT negatif olduğu halde TB şüphesi olduğu durumda İGST yapılması önerilmektedir (93).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tüm hastalar için TDT ve İGST kombinasyonunu önermemektedir. TDT ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir ancak TDT sonuçlarını etkileyen birçok etken vardır. TDT'nin uygulamasında, testi değerlendirmek için hastanın geri gelmesi, testi uygulamanın ve değerlendirmenin değişkenlik göstermesi ve yorum farklılıkları gibi zorluklar mevcuttur. BCG aşılması ve tüberküloz dışı mikobakteri

enfeksiyonları TDT sonuçlarını etkileyerek yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir (94, 95). İGST ise pahalıdır ve uygun laboratuvar şartlarının oluşması gereklidir, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde maliyet etkin yaklaşım da düşünülmelidir. İGST tek vizitte tamamlanır ve dış etkenlerden daha az etkilenir. İGST'nin TDT'ye göre avantajı, BCG ve diğer mikobakteri türlerinden daha az etkilenmesi nedeniyle yanlış pozitiflik ve negatiflik oranı daha azdır. Bu nedenle BCG aşılanmış TDT pozitif hastaların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Bu durum, BCG aşısı 2 aylıkken rutin olarak yapılan ülkemiz için özellikle önemlidir. Ayrıca İGST, TDT'ye kıyasla immünsupresif ilaçlardan daha az etkilenir bu nedenle bağışıklığı baskılanmış hastalarda LTBE tanısında oldukça önemlidir (96, 97).

Ülkemiz için LTBE tanısında test seçimi önerilerine bakıldığında öncelikle TDT tercih edilmekle birlikte bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı olan hastalara İGST yapılması önerilmektedir (17). Bağışıklığı baskılanmış olan çocuklarda TDT sonucu ≥ 5 mm üzeri pozitif kabul edilmektedir ve TDT negatif olan hastalara İGST yapılması önerilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda TDT ve/veya İGST pozitif olanlar LTBE kabul edilmeli ve H tedavisi başlanmalıdır (8).

2017 yılında Portekiz'de yayınlanan bir çalışmada LTBE tanısında BCG aşılı çocuklarda TDT ve İGST karşılaştırıldığında TDT'nin daha düşük duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte İGST duyarlılığının özellikle küçük çocuklarda düşük olabileceği için 5 yaşın altındaki çocuklara TDT yapılması önerilmiştir (53). Gaensbauer ve ark.'ları (98) birinci basamak pediatrik merkezde yaptıkları çalışmada ise İGST'nin 2-5 yaş arası ve daha büyük çocuklarda kullanılabileceği bildirmiştir.

Amerika'da 2 - 14 yaş arası 12544 göçmen çocuğun TB açısından değerlendirildiği bir çalışmada 7786 çocukta TB saptanmış ve bu hastaların 5243'ü TDT ve/veya İGST ile değerlendirilmiştir. TDT ve İGST arasında uyum saptanmamıştır. TDT pozitif ve İGST negatif hasta sayısının yüksek olması nedeniyle göçmen çocuklarda TB taramasında İGST kullanımını önermiştir (99). Bu çalışmanın ardından Tebruegge ve ark.'ları (100) yayınladığı 240.000 BCG aşılı çocuğun incelendiği bir meta analizde ise TDT pozitif ve İGST negatif olan çocukların TB ile enfekte olma olasılıklarının yüksek olduğu ve TDT'yi terk etmenin saptanamayan latent tüberkülozun aktif tüberküloza ilerlemesine neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca İGST'nin 5 yaş altı çocuklarda güvenilir olmadığını ve tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde İGST maliyetinin karşılanamayacağını belirtmiştir.

Gabriele ve ark.'ları (69) romatizmal hastalık nedeniyle bağışıklığı baskılanmış tedavi alan çocuklarda yaptığı bir çalışmada İGST'nin, TDT'den daha duyarlı olduğu saptanmış ayrıca TNF- α inhibitörlerinin İGST'yi etkilediği bu nedenle tedavi öncesi yapılması gerektiği

belirtilmiştir. IFN- γ cevabının immünsupresif tedaviden etkilenebileceği ve İGST negatif sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiği belirtilmiştir. Richeldi ve ark.'ları (101) ise bağışıklığı baskılanmış hastalarda TDT ve IFN- γ dayalı testlerin birlikte kullanımının daha faydalı olduğunu bildirmiştir. Silveira ve ark.'larının (102) yaptıkları çalışmada ise İGST'nin bağışıklığı baskılanmış çocuklarda pozitiflik oranı, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında düşük saptanmış ve immünsuprese çocuklarda TDT kullanımı önerilmiştir. BCG aşılı inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısıyla TNF- α inhibitörü kullanan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada TDT ve İGST'nin tamamlayıcı yöntemler olduğu belirtilmiştir (103).

İran'da renal transplant adayı 31 çocuğun LTBE açısından değerlendirildiği bir çalışmada, TDT ve İGST etkinlikleri karşılaştırılmıştır. LTBE olmadığı karar verilen 31 hastanın tamamında İGST negatifti ve 30'unda TDT 0 mm saptanmıştı, 1 hastada TDT 12 mm saptanmıştı. İGST ve TDT karşılaştırıldığında, renal transplant adayı çocuklarda LTBE tanısında TDT'nin tek başına yeterli olup, TDT negatif olması durumunda İGST'nin gerekli olmayabileceği bildirilmiştir (104).

Çalışmamızda, başvuru değerlendirmesinde 190 hastanın tamamına TDT yapılmış, 121 hastaya İGST yapılmış geri kalan 69 hastaya finansal nedenlerden dolayı İGST yapılamamıştı. TDT ile taranan olgularda test sonucu pozitiflik oranı %34.2 (n=65), İGST ile taranan olgularda test sonucu pozitiflik oranı %8.3 (n=10) olarak saptandı. LTBE taramasında H tedavisi başlama endikasyonunun TDT ile taranan hastaların anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. BCG aşılamanın yüksek olduğu ülkemizde aradaki farkı bu aşının oluşturabileceği düşünüldü. TDT sonuçları İGST sonuçları ile karşılaştırıldığında; literatürle benzer olarak her iki test arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda İGST ve TDT'nin beraber kullanımının latent tüberküloz enfeksiyonunu göstermede daha hassas olacağı düşünüldü. Ancak bağışıklığı baskılayıcı tedavi alan çocuklarda İGST'nin değişken olması ve TDT pozitif/ İGST negatif sonuçların TB ile enfekte olma ihtimali nedeniyle TDT pozitifliğinin TB enfeksiyonunu saptamada anlamlı olduğu düşünüldü. Çalışmamızda TDT 0 mm olan 66 hastanın 6'sında İGST pozitif saptandı. Bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlarda TDT yanıtı azaldığından özellikle TDT negatif hastalara İGST yapılmasının bu hastalarda TB insidansını azaltacağı düşünüldü.

Çalışmamızda, primer hastalık ile TDT sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi. Nonspesifik üveit hastalarında TDT pozitiflik oranı anlamlı olarak düşük bulundu. Literatürde bir veri bulunmamakla birlikte bu durum nonspesifik üveit tedavisinde kullanılan sistemik immünsupresif tedavi dozunun diğer hastalık gruplarına kıyasla daha düşük olması ile ilişkilendirildi. Kronik İTP hastalarında ise TDT pozitiflik oranı anlamlı olarak yüksek

bulundu. Bu durum TDT uyguladığımız kronik İTP hastaların tamamının daha önce pulse steroid tedavisi almaları ve yüksek doz steroid kullanımının TB gelişimini artırması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Literatüre bakıldığında İTP hastalarında artmış akciğer ve akciğer dışı TB riski olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (105, 106).

Çalışmamızda, primer hastalık ile İGST sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi. Behçet hastalığı ve İGST pozitifliği arasında ilişki saptandı. 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada da Behçet hastalığında LTBE tanısında İGST'nin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (107).

Romatolojik hastalıklarda kullanılan hastalığı modifiye edici ilaçların TB ile ilişkisi henüz netlik kazanmamakla birlikte bu ilaçların T-hücresi fonksiyonunu değiştirerek TB insidansını artırabileceği düşünülmektedir. Hastalık modifiye ilaçlar içinde TB ile en çok ilişkilendirilen ajan metotreksattır. Hastalığı modifiye edici ilaçların TDT ve İGST üzerine etkisi konusunda net veriler bulunmamaktadır. Metotreksat tedavisinin, TDT negatifliği ile ilişkili bulunduğu çalışmalar olduğu gibi T hücre fonksiyonlarını etkileyerek yanlış pozitif TDT sonucuna sebep olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (108, 109). JİA tanılı 24 çocuk hastanın LTBE açısından değerlendirildiği prospektif bir çalışmada ise 1 yıllık metotreksat tedavisi sonrasında LTBE sıklığının 2 katına çıktığı gösterilmiş ve İGST'nin TDT ye üstünlüğü olmadığı saptanmıştır (110). Çalışmamızda önceden kullanılan hastalığı modifiye edici ilaçların TDT ile ilişkisine bakıldığında metotreksat kullanımı ile TDT arasında bir ilişki saptanmadı. Siklosporin tedavisi almış olgularda TDT pozitifliği anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$). Siklosporin ile böyle bir ilişki görebildiğimiz kadarıyla daha önce bildirilmemiştir.

Çalışmamızda önceden kullanılan hastalığı modifiye edici ilaçların İGST ile ilişkisine bakıldığında, metotreksat tedavisi almış olgularda İGST pozitifliği anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$). Bu sonuç, immünsupresif ilaçların İGST sonuçlarını etkilemeyeceği yönündeki yayınlarla uyusmamaktadır (97). Edwards ve ark.'ları da (54) IFN- γ analizine dayalı testlerin hastaya hiçbir immünsupresif tedavi almadan yapılmasını önermiştir.

Uzun süre yüksek doz steroid kullanımının TDT negatifliği ile ilişkisi bilinirken Edwards ve ark.'ları (54) kortikosteroidi, İGST test sonuçlarının %30'unda pozitiften negatife değişmesine neden olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise kortikosteroid kullanımı ile TDT ve İGST arasında bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, biyolojik ajan kullanımına eşlik eden immünsupresif ilaç sayısının TDT ve İGST ile ilişkisi değerlendirildi. Eşlik eden immünsupresif ilaç sayısına göre hastalar; tedavi almayan, tekli tedavi ve ikili tedavi alan olgular olarak gruplandırıldı. TDT/ İGST

pozitifliği - negatifliği karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Çağatay ve ark.'larının (111) çalışmasında da TDT sonuçları, biyolojik ajan ile birlikte immünsupresif tedavi alan ve almayan olgularda karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda LTBE saptanan 92 hastanın; 37'si (%40.2) adalimumab, 22'si (%23.9) infliksimab, 13'ü (%14.1) etanersept almaktaydı. İzoniazid tedavisi başlanan hastalar ortalama 20.2 ± 14.4 ay (6-60 ay) süreyle izlendi. İnfliksizimab ve etanersept kullanan hastaların hiçbirinde TB gelişmedi. İzoniazid tedavisine rağmen, adalimumab kullanan 1 olguda izlemde TB gelişti. Üveit tanısı ile adalimumab kullanan 16 yaşındaki kız hastada tedavinin 16. ayında LTBE saptandı, adalimumab tedavisine 1 ay ara verilerek 9 ay H tedavisi tamamlandı. Adalimumab kullanımının 33. ayında döküntü, ateş, öksürük ve nefes darlığı gelişmesi üzerine çocuk yoğun bakım ünitesine alındı. Görüntülemelerinde akciğerde miliyer nodüller ve mediastinal lenfadenopati saptanarak akciğer TB tanısı aldı.

Çalışmamızda başvuru sırasında ve izlemde LTBE saptanmayan 12 yaşındaki JİA tanılı erkek hastada adalimumab tedavisinin 3. ayında babasında akciğer TB gelişti. Adalimumab tedavisi kesilen hastanın 1 ay sonra yapılan değerlendirmesinde akciğer TB saptandı. Başvuru sırasında ve izlemde LTBE saptanmayan 6 yaşındaki üveit tanılı erkek hastada da adalimumab tedavisinin 20. ayında öksürük ve halsizlik şikâyeti üzerine yapılan incelemelerinde akciğer TB saptandı.

İngiltere'den yapılan bir araştırma, TNF- α inhibitörü alan hastalar arasında TB insidansını karşılaştırmıştır. TB insidansının adalimumab (144/ 100,000) için en yüksek olduğunu, ardından infliksizimab (136/ 100,000) ve etanersept (39/ 100,000) ile en sık olduğunu bildirmiştir (77). Bu farklılığı açıklayan birçok teori olmakla birlikte en yaygın kabul farmokokinetik hipotezdir (112). İnfliksizimabın intravenöz uygulanmasının, deri altından uygulanan etanerseptle karşılaştırıldığında kan ilacı seviyelerini çok hızlı artırdığı bilinmektedir. Adalimumab, etanersept ile benzer farmakokinetik özelliklere sahip olsa da, adalimumab ile TB riski en yüksektir. Çalışmamızda da H tedavisine başlayan hastaların çoğu adalimumab tedavisi almaktaydı. Ayrıca izlem sırasında TB gelişen 3 olgumuz da adalimumab almaktaydı.

TNF- α inhibitörleri kullanımından kısa süre sonra ortaya çıkan TB olguları en sık olarak latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile olmakla birlikte daha sonra ortaya çıkanlar gecikmiş reaktivasyon ya da yeni enfeksiyonla ilişkilendirilir. Keane ve ark.'larının (75) yaptığı bir çalışmada, TB başlangıcına kadar geçen sürenin infliksizimab (5.5 ay) için etanersept (13.4 ay) ve adalimumab (18.5 ay) ile karşılaştırıldığında en kısa olduğunu bildirmiştir. Ülkemizde,

etanersept tedavisi altında toplam 36 hastanın ortalama 11.5 ay (3-48 ay) süreyle değerlendirildiği başka bir çalışmada ise TB olgusu gözlenmemiştir (113). Çalışmamızda babasında TB saptanan 12 yaşında erkek hastada adalimumab başlangıcından 4 ay sonra TB saptandı. Literatüre göre daha erken olmasının nedeninin ev içi temas olduğu düşünüldü. İzlemde TB gelişen 6 yaşında erkek hasta ise literatür ile uyumlu olarak adalimumab tedavisinin 20. ayında tanı almıştı.

Hess ve ark.'larının (114) yaptıkları bir olgu sunumunda ise SAPHO sendromu (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit) tanısı ile izlenen 16 yaşındaki kız hastada adalimumab kullanımının 3. yılında TB menenjit ve akciğer TB saptanarak diseminan TB gösterilmiştir. Çalışmamızda üveit tanılı 16 yaşında kız hasta, adalimumab kullanımının 33. ayında, yoğun bakım ünitesinde akciğer TB tanısı almıştı. Bu olgular, uzun dönem adalimumab kullanımında da TB riskinin devam ettiğini ve TB'nin klinik prezantasyonunu ağırlaştırabileceğini düşündürmektedir.

TNF- α inhibitörü tedavisi sırasında aktif TB gelişimini inceleyen bir çalışma; adalimumab kullanımı, erkek cinsiyet ve daha önce TB öyküsünün aktif TB gelişimi için artmış risk olduğunu göstermiştir (90). Bizim çalışmamızda da izlemde TB gelişen 3 hastadan 2 si erkekti ve adalimumab alıyordu.

TNF- α inhibitörü kullanımı sırasında H tedavisine rağmen TB gelişimini bildiren yayınlar mevcuttur (115, 116). Çalışmamızda adalimumab kullanan 16 yaşındaki kız hastada H tedavisinin tamamlanmasına rağmen izlemde TB gelişti.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, spesifik rehberler ve ulusal rehberimiz TNF- α inhibitörleri ile tedavi öncesi hastaların LTBE taraması yapılmasını önermektedir (56, 76).

Biyolojik ajanlar içinde IL-1 inhibe edici ajanlardan anakinra ve kanakinumab pediyatrik yaş grubunda kullanılmaktadır (79). Anakinra romatoid artrit, Behçet hastalığı ve kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromlarında kullanılmaktadır. Kanakinumab ise 2 yaş üzerinde JİA ve periyodik ateş sendromlarında onaylanmıştır.

İnterlökin-1, TB patogeneğinde gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunda yer almasına rağmen IL-1 inhibitörlerinin TB ile doğrudan bir ilişkisi olmadığı düşünülmektedir. TNF- α inhibitörleri ile karşılaştırıldığında TB için daha güvenilir olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (80). Literatürde pediyatrik grupta, IL-1 inhibitörlerinin TB ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır ve IL-1 inhibitörleri ile tedavi öncesi LTBE taranması ile ilgili fikir birliği yoktur.

İtalya'da Dermatoloji Kliniği tarafından erişkinlerde yapılan bir çalışmada Behçet hastalığı tanılı 41 yaşında erkek hasta, LTBE taramasında İGST pozitif saptanmış ancak yan

etkileri nedeniyle izoniazid ve rifampisin kısa sürede kesilmiştir. Hastaya yüksek doz kortikosteroid ile birlikte anakinra başlanmış ve 1 yıllık takip süresince TB görülmemiştir (117).

2015 yılında Fransa’da yayınlanan bir olgu sunumunda, gut tanısıyla izlenen ve 4 yıl süreyle anakinra tedavisi alan 41 yaşındaki erkek hastada ateş ve servikal lenfadenit gelişmiş, TDT’si negatif olmasına rağmen tomografide nekrotik servikal lenfadenit ve aspirasyonda TB basili saptanması üzerine servikal TB lenfadeniti tanısı gösterilmiştir. Bu olguda TNF- α inhibitörlerine göre daha güvenilir olduğu bilinse de anakinra kullanımı sırasında TB gelişimi açısından dikkatli izlem gerektiği belirtilmiştir (118).

Settas ve ark.’ları (119), 6 yıl önce akciğer TB tanısı olup takibinde 9 ay süre ile tedavisini remisyon ile tamamlayan romatoid artrit tanılı ve anakinra başlanan 77 yaşında bir erkek hastayı değerlendirmiştir. TB öyküsü nedeni ile TNF- α inhibitörü tercih edilmeyen hasta anakinra tedavisinin 23. ayında gelişen ateş ve öksürük yakınmaları ile başvurmuş balgamda PZR ile TB gösterilmesi ve görüntülemede infiltrasyon ile hiler lenfadenopati saptanması ile akciğer TB tanısı almıştı. Yine bu olgu da bütün biyolojik ajanların kullanımı öncesinde LTBE taraması yapılması ve ilaç kullanım süresince bütün hastaların TB açısından takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (119).

Kanada’da erişkinlerde yapılan kohort çalışmasında romatoid artrit tanılı 112,300 hasta değerlendirmiş ve toplam 386 TB vakası saptanmıştır. Kortikosteroid ile kombine hastalığı modifiye edici ilaçlar veya biyolojik ajan tedavileri kullanan hastalar TB açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada biyolojik ajanlar dahil bütün immünsupresif tedavi rejimlerinin TB ile ilişkili olduğu gösterilmiş, biyolojik ajanlar içinde TNF- α inhibitörleri ve anakinranın TB ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (120).

Kanakinumab kullanan hastalarda bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların sıklığının arttığı bilinmekle birlikte TB enfeksiyonun değerlendirildiği bir çalışma yoktur (79).

Anakinra ve kanakinumab tedavisi öncesi LTBE taraması hakkında literatürde kesin veri yoktur. Ulusal rehberimizde de TNF- α inhibitörleri dışındaki biyolojik ajanlarla ilgili tarama ve izlem programı olmamakla birlikte riskli durumlar klinisyene bırakılmıştır. Çalışmamızda bağışıklık baskılayıcı tedavi olarak IL-1 inhibitörü almakta olan ve alması planlanan hastalara da LTBE taraması yapılmıştır. Anakinra alan 3 ve kanakinumab alan 2 hastaya LTBE tanısı konulmuş ve 9 ay süreyle H tedavisi verilmiştir. İzoniazid tedavisi alan 5 hastanın da izleminde TB gelişmemiştir. LTBE saptanmayan hastaların izlemde de TB saptanmamıştır. Çalışmamızda IL-1 inhibitörlerinin, TNF- α inhibitörleri ile karşılaştırıldığında daha güvenilir olduğu ancak özellikle ülkemizde kullanımı sırasında TB

riski bulunabileceği düşünöldü.

Biyolojik ajanlar içinde rituksimab, B hücre inhibitörü olan kimerik bir monoklonal antikordur. Başlıca lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere otoimmün hastalıklar, romatoid artrit gibi pek çok hastalıkta kullanılmaktadır. Rituksimabın esas etkisinin humoral immün sistem üzerine olması nedeniyle TB ile ilişkisinin düşük olduğu düşünölmektedir. Amerikan Romatoloji Koleji rituksimab kullanımı öncesi rutin TB taraması önermemektedir (81). Literatüre bakıldığında ise pediatrik grupta yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Erişkin çalışmalarında ise rituksimab ve TB ile ilgili farklı veriler mevcuttur.

2014 yılında yayınlanan klinik araştırmaların ve ulusal kayıtların incelendiğı bir derlemede, RA hastaları ile yapılan 9 randomize kontrollü çalışmada rituksimab ve TB arasında ilişki saptanmadığı ayrıca Sjögren sendromu, kriyoglobülinemi ve SLE tanısıyla rituksimab alan diğer hastalarda da TB saptanmadığı belirtilmiştir. Derlemede Almanya kaydında yer alan farklı otoimmün bozuklukların tedavisi için rituksimab alan 370 hastanın hiçbirinde TB gelişmediğı bildirilmiştir (121). Rituksimab Konsensus Uzman Komitesi rituksimab kullanan romatizmal hastalıkları olan hastalarda ihmal edilebilir bir TB riski olduğunu belirtmiştir (122).

Fransa'da yayınlanan bir çalışmada anti-sentetaz sendromu nedeniyle rituksimab alan 28 yaşındaki kadın hastada, rituksimab 3. dozundan 2 ay sonra ateş ve göğüs ağrısı gelişmesi üzerine yapılan tetkiklerinde plevral TB saptandığı bildirilmiştir (123). Başka bir çalışmada RA tanısı ile rituksimab kullanan 42 yaşında kadın hastada tedavinin 3. ayında dizde şişme şikayeti üzerine yapılan tetkiklerinde sinoviyal sıvıda TB basili bulunmuştur (124). TNF- α inhibitörleri ile karşılaştırıldığında rituksimab alan hastalarda TB riski düşük olmakla birlikte hastaların TB açısından izlenmesi ve akılda tutulması gerektiğı belirtilmiştir.

Gottenberg ve ark.'larının (125) yaptığı çalışmada rituksimab alan RA tanılı 4 hastada izlemde TB geliştiğı bildirilmiştir. Van Vollenhoven ve ark.'larının (126) yaptığı çalışmada ise rituksimab alan 2 hastada izlemde TB saptanmıştır. Bu çalışmalarda rituksimabın TNF- α inhibitörleriyle karşılaştırıldığında daha erken dönemde TB yaptığı belirtilmiştir. Rituksimab ve TB arasındaki ilişkinin diğer biyolojik ajanlara göre daha zayıf olduğu ancak yine de hastalara ilaç öncesi TB incelemesi yapılması gerektiğı belirtilmiştir.

Çalışmamızda bağışıklığı baskılanmış 193 hastanın 13'üne (%6.8) rituksimab tedavisi öncesi LTBE taraması yapıldı. Başvuruda LTBE tanısı alan 9 hastaya H tedavisi başlandı. Rituksimab alan hastaların hiçbirinde izlemde TB gelişmedi.

Pediyatrik grupta rituksimab tedavisi öncesi LTBE taraması hakkında literatürde kesin veri yoktur. Bununla birlikte ölkemizde TB prevalansı göz önüne alındığında rituksimab

kullanımı sırasında TB riski bulunduğu ve hastalara ilaç öncesi LTBE taraması yapılmasının uygun olduğu düşünöldü.

Klinikte oldukça geniş bir kullanım alanına sahip kortikosteroidler sitokin sentezini ve lenfosit fonksiyonlarını etkileyerek bağışıklığı baskılar. Düşük doz steroid kullanımının TB riskini arttırdığına dair belirsizlik olmasına rağmen yüksek doz steroid kullanımının TB insidansını arttırdığı saptanmıştır (84). Amerika Toraks Derneğı (ATS) Uzlaşı Raporu'nda uzun süre yüksek doz kortikosteroid kullanımı tanımı yapılmış 2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz olarak kabul edilmiştir (56). Ulusal rehberimizde de ATS Uzlaşı Raporu'nun tanımladığı şekilde yüksek doz kortikosteroid kullanımı öncesi LTBE taraması önerilmektedir. Düşük doz steroid kullanımı ile ilgili kabul edilen yaygın görüş TB insidansının normal popölasyonla benzer olduğu yönünde olsa da Youssef ve ark.'ları (127) romatizmal hastalık tanısı ile steroid kullanan hastalarda dozdan bağımsız olarak steroidin TB ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada kortikosteroidlerle tedavi edilmiş hastalarda TB riskinin genel popölasyondan fazla olduğu esas belirleyici etkenin kümülatif doz olduğu belirtilmiştir (128). Kanada'da romatoid artrit tanılı hastalarda yapılan, sadece biyolojik tedavi alanlar ve biyolojik tedavi ile kombine kortikosteroid alanların karşılaştırıldığı çalışmada ise eşlik eden kortikosteroid kullanımının TB için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (120).

Çalışmamızda bağışıklığı baskılayıcı tedavi alan hastaların 9'u (%4.7) uzun süreli kortikosteroid alıyordu ve 118'i (%62.1) de diğeri tedavi rejimlerine kombine olarak kortikosteroid alıyordu. Kortikosteroid kullanımı olan hastaların 6'sına LTBE tanısı ile H tedavisi başlandı. Ayrıca LTBE tanısı alan 92 hastanın %61.9'unun daha önce kortikosteroid kullandığı göröldü. Kortikosteroidlerle tedavi edilmiş hastalarda TB riskinin artmış olabileceğı düşünöldü.

Çalışmamızın esas kısıtlılığı retrospektif yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır. TDT sonucunun okuyan gözlemciye göre değışebilmesi de çalışmamızın diğeri yayınlarda da olan ortak kısıtlılığıydı. Çalışmanın kısıtlılıklarından bir diğeri de İGST'nin bütün hastalara rutin yapılmamış olması nedeniyle iki testin karşılaştırmasının yeterince yapılamamasıydı.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda adalimumab kullanan 3 olguda izlemde akciğer TB saptandı. Biyolojik tedaviler içinde özellikle TNF- α inhibitörlerinin TB ile ilişkili olduğu saptandı. LTBE tanısı olsun veya olmasın TNF- α inhibitörleri kullanan tüm hastaların TB açısından izlenmesi gerektiği görüldü.
- Biyolojik tedaviler içinde IL-1 inhibitörü; anakinra ve kanakinumab ve B hücre inhibitörü; rituksimabın TNF- α inhibitörleri ile karşılaştırıldığında daha güvenilir olduğu saptandı. Ancak ülkemiz gibi TB prevalansı yüksek olan ülkelerde bu ilaçların kullanımını öncesi LTBE taraması yapılmasının bağışıklığı baskılanmış hastalarda TB insidansını azaltabileceği düşünüldü.
- Çalışmamızda TDT ile taranan hastalarda test sonucu pozitiflik oranı %34.2, İGST ile taranan hastalarda test sonucu pozitiflik oranı %8.3 olarak saptandı. TDT ile tarama yapılan hastalarda izoniazid tedavisi başlama oranının daha yüksek olduğu görüldü. Ancak İGST'nin bağışıklığı baskılanmış çocuklarda duyarlılığının değişken olması, çocuklarda izoniazidin iyi tolere edilmesi ve bu hasta grubunda TB gelişmesi durumunda mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle TDT güvenli bir yöntem olarak değerlendirildi.
- Bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlarda TDT yanıtı azaldığından özellikle TDT negatif hastalara İGST yapılmasının bu hastalarda TB insidansını azaltabileceği düşünüldü.
- LTBE tanısı için iyi analiz edilmiş bir göğüs röntgeni ile birlikte TDT ve İGST yapılması ve herhangi bir pozitif sonuç varlığında H tedavisi verilmesi şeklindeki yaklaşımın bağışıklığı baskılanmış hastalarda TB mortalitesini azaltabileceği düşünüldü.

7. KAYNAKÇA

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Türkiye Ulusal Verem Savaş Dernekleri Federasyonu, Türkiye’de Verem Savaşı 2012 Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 884. Ankara, 2012: 43-71.
3. Kılıçaslan, Z. Tüberküloz Epidemiyolojisi ve Dünyada Tüberküloz: Tüberküloz. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z (editörler). İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010: 25-35.
4. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177 (10): 1164-1170.
5. Soysal A, Bakır M. Tüberküloz enfeksiyonunda tanı: Tüberkülin deri testi. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 27-32.
6. Akdağ R. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Sağlık Bakanlığı Yayınları. Başak Matbaacılık. Ankara, 2011.
7. Kıyan E. Bağışıklığı baskılanmış durumlarda tüberküloz: Tüberküloz. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z (editörler). İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010: 383-398.
8. Kocabaş E, Çelik Ü. Tüberküloz tanısında interferon gama salınım testleri: Çocukluk Çağında Tüberküloz. In: Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F (editörler). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2017: 41-51.
9. Dye C, Maher D, Weil D, Espinal M, Raviglione M. Targets for global tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(4): 460-462.
10. Çevirme A. Dünyada ve Türkiye’de Tüberkülozun Önlenmesi ve Kontrolü ile İlgili Yasalar. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics*. 2017; 3 (1): 1-6.
11. Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, Moore M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993-2001: the need for continued vigilance. *Pediatrics*. 2004; 114 (2): 333-341.
12. World Health Organization. (2018). Global tuberculosis report 2018. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8 (8): 498-510.

14. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Ankara, 2003.
15. Vidinel İ. Türkiye’de tüberküloz hastalığına tarihsel bir bakış: Tüberküloz. In: Özkara Ş, Kılıcarslan Z (editörler). İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010: 17-25.
16. Bilgiç H. Tüberküloz Epidemiyolojisi. In: Kocabaş A. (ed). Tüberküloz kliniği ve Kontrolü. Çukurova Üniversitesi basımevi. 1991: 401-439.
17. Kara F. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129. Ankara, 2019: 1-33.
18. Babacan F, Över U. Mikobakterilerin genel özellikleri ve Mycobacterium tuberculosis complex. In: Willke (Topçu) A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul, 2002, Cilt 2: 1675-1690.
19. Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003; 83 (1-3): 91-97.
20. Ramakrishnan L, Federspiel NA, Falkow S. Granuloma-specific expression of Mycobacterium virulence proteins from the glycine-rich PE-PGRS family. *Science*. 2000; 288 (5470): 1436-1439.
21. Özbal Y. Tüberküloz İmmunolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2006; 28: 25-34.
22. Manabe YC, Bishai WR. Latent Mycobacterium tuberculosis-persistence, patience, and winning by waiting. *Nat Med*. 2000; 6 (12): 1327-1329.
23. Yüce A. Tüberküloz immünolojisi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis Special Topics* 2008; 1 (2): 31-41.
24. Öner Eyüboğlu F. Tüberküloz immünolojisi: Tüberküloz. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z (editörler). İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010: 71-78.
25. Co DO, Hogan LH, Kim SI, Sandor M. Mycobacterial granulomas: keys to a long-lasting host-pathogen relationship. *Clin Immunol*. 2004; 113 (2): 130-136.
26. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004; 120 (4): 213-232.
27. Abbas&Lichtman. Cellular and Molecular Immunology Fifth Edition. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier 2005: 163-88.
28. Stenger S, Modlin RL. Cytotoxic T cell responses to intracellular pathogens. *Curr Opin Immunol*. 1998; 10 (4): 471-477.
29. Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1990; 65 (1): 6-24.

30. Bhatt K, Salgame P. Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Immunol.* 2007; 27 (4): 347-362.
31. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli [published correction appears in Lancet 1999 May 15; 353 (9165): 1714]. *Lancet.* 1999; 353 (9151): 444-449.
32. Salman N, Somer A, Yalçın I. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı. İstanbul: Akademi Yayınevi, 2. Baskı. 2015 s: 762.
33. KOCABAŞ, E. (2004). Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Klinik Özellikler ve Tanı. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi*, 2(3), 215-224.
34. Marais BJ. Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children. *Int J Infect Dis.* 2017; 56: 122-125.
35. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. 2014. http://who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/
36. Gemicioğlu B. Erişkinde Tüberküloz Kliniği ve Tanısı. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu 30 Nisan 1999, İstanbul, s. 21-37.
37. Çokuğraş H. Çocuklarda Tüberkülozun Klinik Tabloları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu 30 Nisan 1999, İstanbul, s. 81-88.
38. Ceyhan İ. Tüberkülozun Laboratuvar Tanısı. *Klinik Gelişim Dergisi.* 2007, Cilt 20, No:1.
39. Kocabaş E, Çelik Ü. Çocuk tüberkülozunda mikrobiyolojik tanı: Çocukluk Çağında Tüberküloz. In: Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F (editörler). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2017: 31-40.
40. Plorde JJ. Mycobacteria. In: Ryan KJ, Ray CG (eds). *Sherris Medical Microbiology*, 4th ed. Mc Graw-Hill, 2004: 439-456.
41. Hoge CW, Fisher L, Donnell HD Jr, et al. Risk factors for transmission of Mycobacterium tuberculosis in a primary school outbreak: lack of racial difference in susceptibility to infection. *Am J Epidemiol.* 1994; 139 (5): 520-530.
42. Özçelik U. Çocukluk çağı tüberkülozunda klinik ve tanı. Tüberküloz. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z (editörler). İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010: 351-364.

43. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 392-402.
44. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016; 20 (38): 1-678.
45. Kara F. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129. Ankara, 2019: 133-154.
46. Roya-Pabon CL, Perez-Velez CM. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia (Nathan)*. 2016; 8:23. Published 2016 Nov 24.
47. Gökçay, G. (2010). Tüberkülin cilt testi. *Çocuk Dergisi*, 10(1), 6-12.
48. Arıca V, Gunher Arıca S, Şilfeler İ ve Özer C. Tüberkülin Cilt Testi Uygulanması. *JKartal TR* 2013; 24 (3): 201-207.
49. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (4): 245-252.
50. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000; 356 (9235): 1099-1104.
51. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4 (12): 761-776.
52. Starke JR; Committee on Infectious Diseases. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. 2014; 134 (6): e1763-e1773.
53. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. *Pulmonology*. 2018; 24 (2): 106-114.
54. Edwards A, Gao Y, Allan RN, et al. Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon- γ release assays used for diagnosis of latent tuberculosis. *Thorax*. 2017; 72 (10): 946-949.
55. 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 (2): 165-173.
56. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors,

- July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161 (4 Pt 2): S221-S247.
57. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2004 Apr; 4(4):251. Dosage error in article text]. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3 (10): 624-632.
58. Rigouts L. Clinical practice: diagnosis of childhood tuberculosis. *Eur J Pediatr.* 2009; 168 (11): 1285-1290.
59. Starke JR ve Jacobs RF. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 3th ed. Philadelphia: Elsevier Inc 2008; 770-788.
60. Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle.* 1980; 61 (4): 191-196.
61. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174 (8): 935-952.
62. Centers for Disease Control (CDC). Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a joint statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1988; 37 (43): 663-675.
63. Bloom BR, Fine PEM. The BCG experience: implications for future vaccines against tuberculosis. In: Bloom BR, ed. *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*. Washington DC, American Society for Microbiology Press, 1994; pp. 531-557.
64. 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 (9): 698-702.
65. Koçoğlu F. Tüberküloz Sorununun Çözümünde Günümüzde Uygulanan Kontrol Yöntemlerinin Etkinliği. In: Kocabaş A. (Ed). *Tüberküloz, Kliniği ve Kontrolü*. Emel Matbaası, Ankara. 1991: 439-443.
66. Tezol Ö, Kuyucu N. BCG ve Yeni Tüberküloz Aşıları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2016; 12 (3): 97-104.
67. Shao C, Qu J, He L. A comparative study of clinical manifestations caused by tuberculosis in immunocompromised and non-immunocompromised patients. *Chin Med J (Engl).* 2003; 116 (11): 1717-1722.

68. Kiyan E, Kilicaslan Z, Gurgan M, Tunaci A, Yildiz A. Clinical and radiographic features of pulmonary tuberculosis in non-AIDS immunocompromised patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7 (8): 764-770.
69. Gabriele F, Trachana M, Simitsopoulou M, et al. Performance of QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay in children receiving disease modifying anti-rheumatic drugs. *World J Pediatr.* 2017; 13 (5): 472-478.
70. Gülbezer Er E, Keser G. Biyolojik tedaviler. *RAED Dergisi* 2017; 9 (1–2): 11–31.
71. Çobanoğlu N. Biyolojik Ajanlar ve Tüberküloz. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2016; 12 (3): 86-91.
72. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (3): 529-535.
73. Lasco TM, Cassone L, Kamohara H, Yoshimura T, McMurray DN. Evaluating the role of tumor necrosis factor-alpha in experimental pulmonary tuberculosis in the guinea pig. *Tuberculosis (Edinb).* 2005; 85 (4): 245-258.
74. Acar M, Sütçü M, Aktürk H, et al. Tuberculosis screening in pediatric patients receiving TNF-alpha inhibitor therapy. *Turk J Pediatr.* 2017; 59 (5): 503-510.
75. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345 (15): 1098-1104.
76. Kara F. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129. Ankara, 2019: 203-219.
77. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (3): 522-528.
78. Dobler CC. Biologic Agents and Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2016; 4 (6): 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0026-2016.
79. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting

- interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clinical Microbiology and Infection*, 24, S21–S40.
80. Cantarini L, Lopalco G, Caso F, et al. Effectiveness and tuberculosis-related safety profile of interleukin-1 blocking agents in the management of Behçet's disease. *Autoimmun Rev*. 2015; 14 (1): 1-9.
 81. Alkadi A, Alduaiji N, Alrehaily A. Risk of tuberculosis reactivation with rituximab therapy. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017; 11 (2): 41-44.
 82. Agrawal PN, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D. Incidence of tuberculosis among patients receiving treatment with oral corticosteroids. *J Assoc Physicians India*. 2000; 48 (9): 881-884.
 83. Senderovitz T, Viskum K. Corticosteroids and tuberculosis. *Respir Med*. 1994; 88 (8): 561-565.
 84. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16 (1): 9-13.
 85. Mok MY, Lo Y, Chan TM, Wong WS, Lau CS. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol*. 2005; 32 (4) :609-615.
 86. Aguado JM, Silva JT, Samanta P, Singh N. Tuberculosis and Transplantation. *Microbiol Spectr*. 2016; 4 (6): 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0005-2016.
 87. Skogberg K, Ruutu P, Tukiainen P, Valtonen V. Effect of immunosuppressive therapy on the clinical presentation and outcome of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1993; 17 (6): 1012-1017.
 88. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, Cokugras H, Arisoy N, Akcakaya N. Is it safe to use anti-TNF- α agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int*. 2012; 32 (9): 2675-2679.
 89. Stoll ML, Grubbs JA, Beukelman T, et al. Risk of tuberculosis among Alabama children and adolescents treated with tumor necrosis factor inhibitors: a retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; 15 (1): 79. Published 2017 Nov 9.
 90. Cagatay T, Bingol Z, Kıyan E, et al. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clin Respir J*. 2018; 12 (4): 1668-1675.

91. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents J.W. Baddley et al. / *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018) S10eS2.
92. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. (2017). Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*, 64 (2), 111–115.
93. Kunimoto D, Gardam DM, Kitai I, et al. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection-2010 Update: An Advisory Committee Statement (ACS) Canadian Tuberculosis Committee (CTC). *Can Commun Dis Rep*. 2010; 36(ACS-5):1-22. Published 2010 Jun 1.
94. 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; 59 (RR-5): 1-25.
95. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170 (1): 5-6.
96. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. *AIDS (London, England)*. 2002 Nov; 16 (17): 2285-2293.
97. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (11): 2799-2806.
98. Gaensbauer J, Gonzales B, Belknap R, Wilson ML, O'Connor ME. Interferon-Gamma Release Assay-Based Screening for Pediatric Latent Tuberculosis Infection in an Urban Primary Care Network. *J Pediatr*. 2018; 200: 202-209.
99. Lowenthal P, Barry PM, Flood J. High Discordance Between Pre-US and Post-US Entry Tuberculosis Test Results Among Immigrant Children: Is it Time to Adopt Interferon Gamma Release Assay for Preentry Tuberculosis Screening?. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(3):231-236.
100. Tebruegge M, Clifford V, Curtis N. Interferon-gamma Release Assays Should Not Replace Tuberculin Skin Tests in Screening Programs for Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(8):929.

101. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest*. 2009; 136(1):198-204.
102. Silveira MBV, Ferrarini MAG, Viana PO, et al. Contribution of the interferon-gamma release assay to tuberculosis diagnosis in children and adolescents. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22(10):1172-1178.
103. Kurti Z, Lovasz BD, Gecse KB, et al. Tuberculin Skin Test and Quantiferon in BCG Vaccinated, Immunosuppressed Patients with Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015;24(4):467-472.
104. Sayyahfar S, Davoodzadeh F, Hoseini R, Rahimzadeh N, Otukesh H. Comparison of tuberculin skin test and interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection in pediatric candidates of renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018; 22(2):10.1111/ptr.13148.
105. Wu SR, Kuo HC. Awareness of tuberculosis among patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia in the endemic area. *Ann Hematol*. 2017; 96(10):1773-1774.
106. Nasa P, Juneja D, Sehra S, Singh HK, Prasad DB. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with disseminated tuberculosis: An unusual presentation. *Int J Mycobacteriol*. 2019;8(1):107-109.
107. Wu, X., Chen, P., Wei, W. et al. Diagnostic value of the interferon- γ release assay for tuberculosis infection in patients with Behçet's disease. *BMC Infect Dis* **19**, 323 (2019).
108. Arenas Miras Mdel, M., et al., *Diagnosis of latent tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus: T.SPOT.TB versus tuberculin skin test*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 291031.
109. Arias-Guillén M, Sánchez Menéndez MM, Alperi M, et al. High rates of tuberculin skin test positivity due to methotrexate therapy: False positive results?. *Semin Arthritis Rheum*. 2018; 48(3):538-546.
110. Sztajn bok F, Boechat NL, Ribeiro SB, Oliveira SK, Sztajn bok DC, Sant'Anna CC. Tuberculin skin test and ELISPOT/T. SPOT.TB in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:17.
111. Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int*. 2010;30(11):1459-1463.
112. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ?. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 34(5 Suppl1):12-18.

113. Ayaz NA, Demirkaya E, Bilginer Y, et al. Preventing tuberculosis in children receiving anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol*. 2010; 29(4):389-392.
114. Hess S, Hospach T, Nossal R, Dannecker G, Magdorf K, Uhlemann F. Life-threatening disseminated tuberculosis as a complication of TNF- α blockade in an adolescent. *Eur J Pediatr*. 2011;170(10):1337-1342.
115. Elbek O, Uyar M, Aydin N, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(4):421-426.
116. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(10):1127-1132.
117. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. Long-term efficacy and safety of anakinra in a patient with Behçet's disease and concomitant tuberculosis infection. *Int J Dermatol*. 2017; 56(2):218-220.
118. Ottaviani, Sébastien MD; Dieudé, Philippe MD, PhD Tuberculous Cervical Lymphadenitis in a Treated With Anakinra, JCR: Journal of Clinical Rheumatology: June 2015 - Volume 21 - Issue 4 - p 230 Gouty Patient.
119. Settas LD, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaides P. Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra). *J Clin Rheumatol*. 2007; 13(4):219-220.
120. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(6):717-722.
121. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) targeted biologics and recently licensed TNF- α inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl*. 2014; 91:56-64.
122. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(6):909-920.
123. Gazaix-Fontaine E, Ottaviani S, Dieudé P. Pleural tuberculosis under rituximab therapy for anti-synthetase syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2018 Jul; 47(4):338-339.
124. Ottaviani S, Tiendrebeogo J, Choudat L, et al. Knee tuberculosis under rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2013; 80(4):435-436.

125. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9):2625-2632.
126. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(9):1496-1502.
127. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016; 42(1):157-x.
128. Bahri, F. (2009). Chimiothérapie antituberculeuse au cours des biothérapies et des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs. *La Revue de Médecine Interne*, 30, S277–S280.

8. EKLER

8.1. EK-1: Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda TB Takip Formu

Adı Soyadı:

Protokol no:

Dosya No:

Doğum Tarihi /Yaşı:

Cinsiyeti:

Başvuru tarihi:

Başvuru şikayeti ve kısa öykü:

Tartı/boy persantil:

Primer hastalık:

Primer hastalık süresi:

Takip eden klinik:

Kullanılan immünsüpresif tedavi:

Başlangıç tarihi /dozu:

Eşlik eden ilaç kullanımı:

Öncesinde immünsüpresif kullanımı:

Öncesinde INH profilaksi kullanımı:

Evdeki kişi sayısı (yetişkin / çocuk):

Aylık gelir / sosyoekonomik durum:

Sigara dumanı maruziyeti:

Sık alt / üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü:

TB temas hikayesi:

Temas varsa aile taraması sonucu:

BCG skar mevcudiyeti / sayısı:

TB tarama testi:

Semptom/ Fizik muayene bulgu:

PPD sonuçları (tarihleri ile beraber):

IGRA sonuçları (tarihleri ile beraber):

WBC: PNL: Lenf: Hb: PLT: Eos:

CRP/ESR:

PAAG/Toraks BT:

Mikrobiyolojik / Histopatolojik:

Latent TB tanısı (aldıysa tarih/gerekçe):

INH profilaksi başlangıç zamanı:

Bitiş zamanı:

Toplam süre:

INH yan etki:

Aktif TB tanısı (aldıysa tarih/gerekçe):

Anti-TB tedavi (ilaç rejimi / tarih)

Anti-TB yan etki:

Sonuç:



8.2. EK-2 Etik Kurul Onayı



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 1101

Tarih: 13.08.2018

Konu : Prof. Dr. Ayper SOMER hk.

Sayın Prof. Dr. Ayper SOMER
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi :Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalının 06/06/2018 gün ve 201839 sayılı yazı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Burcu Tuncer AKAN' ın yürüteceği 2018/1056 dosya numaralı "Bağışıklığı baskılanmış hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonunun değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 10/08/2018 tarih ve 13 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

9. ÖZGEÇMİŞ**ADI SOYADI: Burcu Tuncer Akan****1. GENEL**

DÜZENLEME TARİHİ	01.07.2020		
T.C. KİMLİK NO	10771910668		
DOĞUM YERİ VE YILI	Eskişehir / 1989		
GÖREV YERİ	İstanbul Tıp Fakültesi		
GÖREV UNVANI	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi		
YAZIŞMA ADRESİ	İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çapa 34390 Fatih-İstanbul		
TEL	0212 414 20 00 / 33284	GSM	0554 455 57 50
E-POSTA	drburcutuncer@gmail.com	FAX	0212 533 13 83

2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2013	İstanbul Tıp Fakültesi