

Çocuklarda ekstrapulmoner tüberküloz hastalığının tanı ve tedavisi

Semra Şen^{1,*}, Zümrüt Şahbudak Bal¹, Fadıl Vardar²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatrik Enfeksiyon Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü

*İletişim: semrasen19@gmail.com

SUMMARY: Şen S, Şahbudak Bal Z, Vardar F. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Review of extrapulmonary tuberculosis in children. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 109-122.

Tuberculosis is still a major public health problem in developing and developed countries. The immune status in children, human immunodeficiency virus (HIV) infection and age under two years increase the risk of progressive/fatal disease and extrapulmonary tuberculosis (EPTB). As EP TB may mimic malignancies and many other diseases, it should be kept in mind in the differential diagnosis. Because of the difficulty in obtaining bacteriological evidence, contact history, clinical findings, radiographs, and tuberculin skin test may help in decision-making regarding the initial treatment. If in doubt, empiric treatment can be administered while awaiting culture result. The morbidity and mortality can be reduced with early diagnosis and treatment of the disease.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, child.

ÖZET: Tüberküloz hem gelişmekte hem de gelişmiş ülkelerde halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çocuklarda immün durum, tedavi edilmemiş insan immün yetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonu ve iki yaş altında olması; hastalığa dönüşme, ilerleyici veya ölümcül gitme ve ekstrapulmoner tüberküloz gelişme riskini artırır. Ekstrapulmoner tüberküloz, çocuk hastalarda ayırıcı tanıda akılda tutulmalı, maligniteler dahil birçok tabloyu taklit edebileceği unutulmamalıdır. Bakteriyolojik kanıtların zorluğu nedeniyle temas öyküsü, klinik bulgular, grafi ve pozitif tüberküloz deri testi ile başlangıç tedavisine karar verilebilir. Şüphe halinde, kültürler alınarak ampirik tedavi seçeneğinin akılda tutulması, erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbidite azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: ekstrapulmoner tüberküloz, çocuk.

Tüberküloz (TB), dünyada hem gelişmekte olan hem de göç nedeni ile gelişmiş ülkelerde, geliştirilen kontrol stratejilerine rağmen insidansı artan, halen önemli bir halk sağlığı sorunudur.^{1,2} 2000 ve 2020 yılları arasında yaklaşık 1 milyar insanın enfekte olacağı, 200 milyonunda hastalık gelişmesi ve 35 milyon hastanın da TB nedeniyle kaybedileceği öngörülmektedir.¹ Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre toplam 7.5 milyon TB vakasının 650.000'i (%9) çocuk hastalar oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %39 oranlarına kadar yükselmektedir.² Dünya Sağlık Örgütü (2010) verilerine göre 2.6 milyon kültür pozitif pulmoner tüberküloz (PTB), 2 milyon kültür negatif PTB ve 0.8 milyon ekstrapulmoner TB (EPTB) bildirilmiştir.³

Çocuk verileri yetersizdir.⁴ Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) TB'de görülen artış Asya ve Doğu Avrupa'dan göçlere, artan HIV (insan immün yetmezlik virusu) oranına bağlanmıştır.^{3,5,6} Gelişmekte olan ülkelerde HIV ile enfekte olmayan olgularda 20 kat daha fazla TB hastalık gelişme ve TB ilişkili mortalite riski daha yüksektir.⁷ Türkiye'de ulusal TB prevalansı %0.4 olarak bildirilmektedir.⁸

Çocukluk çağı TB'unda tanı, enfekte çocuğun temaslarının saptanması yönünden büyük önem taşır. Ayrıca erken tanı, tedavinin prognozunu belirleyebilmektedir. Ancak günümüzde, çocuklarda TB tanısını mikrobiyolojik olarak doğrulamada hâlâ sorunlar vardır. Sıklıkla akciğerde hastalık oluşturmaya eğilimli TB

basili, organ ayırt etmeksizin hemen tüm doku ve organları tutabilir. Enfekte birçok çocuk ve yetişkinde TB asemptomatik olarak kalmaktadır. Bulaşma yolu, yetişkin veya ergen bir TB hastası ile yakın temastır. Çocuklarda immün durum, tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu ve iki yaş altında (özellikle yenidoğan döneminde, hücrel immünitenin zayıf olması nedeniyle) olması; hastalığa dönüşme, ilerleyici/ölümcül gitme ve EPTB gelişme riskini artırır.^{3,4,9-10} Hemodiyaliz alan hastalarda da EPTB daha sık olduğu bildirilmektedir.¹¹ Tüberküloz hastalığı olan çocukların %50'sinden daha az bir kısmında örneklerden basil izole edilebilmektedir. Çocukluk yaş grubunda basil yükünün az olması nedeniyle balgam ve mide açlık sıvısında basil saptanmasında zorluklar yaşanır. Klinik bulguları, pozitif tüberkülin deri testi (TDT), radyolojik olarak TB ile uyumlu lezyonları olan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen klinik yanıt alınamayan çocuklarda, tekrarlanan balgam ve/veya mide açlık sıvısı örneklerinde ARB (aside dirençli bakteri) saptanamasa da TB düşünülmelidir. Ayrıca başlangıçta TDT ve akciğer grafilerinin %50 normal olduğu hatırlanmalıdır.^{3,4,9,12} Tedaviye başlanmadan tam kan, kemik iliği (miliyer TB'de), doku biyopsi örnekleri, BOS, steril sıvılar (plevra vb), dışkı, orta akım idrar, bronkoalveoler lavaj gibi örneklerin alınması kültürde üretme şansını arttırmak açısından değerlendirilmelidir. Örnekler laboratuvara hızlı bir şekilde ulaştırılmalı ve ekimi sağlanmalıdır.⁴ Löwenstein-Jensen kültüründe 6-8 haftada, BACTEC'te iki haftada etken üretilebilmektedir. *Mycobacterium tuberculosis* duvarında Gram boyamada zor görünen yüksek lipid içeriği nedeniyle asidorezistan Ziehl-Neelsen (ZN) ile boyanabilmekte, dokularda ise auramine ve rhodamine eklenmesi ile boyama ZN'ye göre daha duyarlıdır. Nükleik asit amplifikasyon tekniklerinden *Mycobacterium tuberculosis* spesifik insersiyon sekansı IS6110 kullanılmaktadır. EPTB'de polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) sonuçları çok farklıdır.^{3,4,9,12-15} Lipoarabinomannan balgam, serum ve idrarda yüksek olarak bulunmaktadır. Adenozin deaminaz (ADA) periton, plevra ve beyin-omurilik sıvısında yüksek saptanmaktadır.⁴ İnterferon Gama Salınım Testleri (İGRA), latent enfeksiyon ve hastalık ayırımında yeterli değildir. Çocuklarda yapılan az sayıda çalışmada İGRA, TDT'ye göre daha özgün olmakla birlikte,

duyarlılık arasında fark düşüktür. Birden fazla BCG aşısı yapılmış, hastalık yükü düşük olan ülkelerdeki hastalar için önerilmektedir. Buna karşın TDT'ye duyarlılığında üstünlüğü olmaması, kan alma ve laboratuvar ekipmanı ihtiyacı, maaliyeti nedeniyle hastalık yükü yüksek görülen ülkelerde tercih edilmemektedir. Ayrıca BCG ve Non-tüberküloz mikobakteriler (NTM) ile çapraz reaksiyon (*M. kansasii*, *M. szulgai* ve *M. marinum* dışında) İGRA'da görülmemektedir. Bazı yayınlar beş yaş altı, immün yetmezliği olan, TNF-alfa antagonisti kullanan hasta grubunu yüksek risk grubu altında görerek, QuantiFERON-TB GOLD'u kapsayan bütün testlerin negatif çıkması durumunda bile hastanın latent TB enfeksiyonundan aktif hastalığa dönüş riski arttığından yakın gözlem altında tutulması gerektiğini vurgulamıştır.^{13,16}

Tüberküloz olgularının %15-20 kadarı EPTB iken, HIV olgularda bu oran %50'ye kadar artmaktadır. Hücrel immünitenin baskılanması ve çocuk olma, EPTB riskini artmaktadır. Çocuklarda hastalığa dönüşüm, özellikle primer enfeksiyondan sonraki ilk beş yıl içinde, morbidite ve mortalitesi yüksek şekillere (menenjit, miliyer TB vb) dönüşme eğilimi nedeniyle daha büyük risk taşımaktadır.^{4,6,13,17-21}

Ekstrapulmoner TB tanısında öykü-yakın temas, klinik ve radyolojik bulgular, TDT, mikrobiyolojik incelemeler yardımcıdır. Ancak PTB'a göre daha zor olması nedeniyle tanı ve tedavi gecikmektedir, çünkü daha az görülür ve malignitelerden çocukluk çağında görülen birçok benign hastalığa kadar (menenjit, sarkoidoz, mantar, steril piyüri, Crohn hastalığı dermatolojik patolojiler, non-tüberküloz mikobakteriler, over kanserleri, akut karın vb), birçok tabloyu taklit etme özelliği nedeniyle, hekimlerce daha az tanınmaktadır (Tablo I).³

Ekstrapulmoner TB, lenfadenopati (%67), santral sinir sistemi (%13), plevral (%6), miliyer/dissemine (%5) ve kemik (%4) olarak en sık karşımıza çıkmaktadır.¹⁴ Yenidoğan döneminde miliyer TB, okul öncesi dönemde lenf nodu TB ve menenjit, daha büyük çocuklarda ise plevra ve osteoartiküler TB daha siktir. Renal ve gastrointestinal TB çocuklarda uzun inkübasyon dönemi nedeniyle daha seyrektiler. (Şekil 1) Tedavi edilmeyen bebeklerin %40-50'sinde, daha büyük çocukların %15'inde 1-2 yıl içinde

hastalık gelişmesi beklenmektedir.¹

Plevra tüberkülozu

Çocukluk dönemi TB'de plevral TB %1-2 görülmektedir.³⁰ Genellikle ergenlik döneminde görülür ve okul öncesi çocuklarda seyrekir.^{14, 31,32}

Plevral efüzyon PTB olgularının %2-38'nde eşlik etmektedir.^{14,32} Radyolojik pulmoner parankimal tutulum olmaksızın tek taraflı plevral efüzyon ile olan izole plevral TB %10-27 görülmektedir.³⁰ Plevral TB reaktivasyon veya primer olarak oluşmaktadır.¹⁴ Tipik olarak unilateral efüzyon, enfeksiyondan 6-10 hafta sonrasında oluşmaktadır.^{14,32} Subplevral odağın plevraya açılması ya da lenfo-hematojen yolla oluşur. Plevra boşluğuna giren basil geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu yaratır.³³ Reaktivasyon, parankimal hastalıkla birlikte plevral efüzyon birlikteliğindedir.^{14,31} Plevral efüzyon yetişkin hastaların yarısında plevral kalınlaşma ile iyileşmekte, %9 kadar >10 mm üzerinde bulunmaktadır.³⁰

Akut veya subakut olmakla birlikte en sık yan ağrısı, öksürük, halsizlik, solunum seslerinde azalma veya anoreksi ile görülmektedir. Yan ağrısı başlangıçta gelişebilir, sıvı miktarı arttıkça ağrı azalabilir. Fizik bakıda bakteriyel pnömونيye taklit etmektedir, matite ve solunum seslerinde azalma olabilir. Ateş yan ağrısı ve tek taraflı plevral efüzyon olan toksik gözükmeyen çocuk ve ergenler TB açısından değerlendirilmelidir. Plevral efüzyon genellikle sağdadır, sadece %5 olguda iki taraflıdır.^{14,31,33}

Radyolojik olarak parankimal konsolidasyon, dolgun fissür ve mediastinal veya hiler adenopati görülebilir.¹⁴ Radyolojik bulgularında parabol çizen opaklaşma, yan filmde arka sinüste sıvı, az miktarda sıvı ise yan dekübit grafide görünür. Ultrasonografi ile az miktardaki sıvı ve içindeki fibriller, septasyon, plevral kalınlaşma veya kalsifikasyon görülebilir.^{31,33}

TDT %80-89 pozitif bulunmaktadır.^{14,34} Plevral efüzyon eksüda niteliğinde, 1000-6000 beyaz kan hücresi/ μ L, glukoz 70 mg/dl'den düşük, protein 4 gr/L'den yüksektir. Adenozin deaminaz (ADA) düzeyinin plevral sıvıda 40U/L üstündedir. Santrifüj edilmiş plevral sıvıda ARB direkt bakı ve kültürde %20-40 olguda saptanabilmektedir. Plevral dokuda daha yüksektir (%40-60). Plevral sıvının PZR ile incelemesinde duyarlılık %75'dir;

ADA ile birlikteliğinde ise %90'a yükseldiği bildirilmektedir. Plevranın histopatolojik incelemesi (transtorasik iğne, videotorakoskopi), granülom görülmesi altın standarttır. Masif sıvı toplanması durumu dışında erişkinlerde sıvı boşaltılmasının tedavi sonucunu etkilemediği belirtilmektedir.^{14,31-33}

Tüberküloz ampiyemde plevraya TB kavitesinin açılması sonucunda ortaya çıkan seyrek bir durumdur, tüp drenaj gerektirebilen bazan de kendiliğinden göğüs duvarından akıntı oluşabilmektedir.^{31,33}

Perikard tüberkülozu

Tüm perikarditlerin %4-10'unda etkenin M. tuberculosis olduğu, rastlanan EPTB vakalarının %14'ünün TB perikardit olarak ortaya çıktığı bilinmektedir.³⁵ Perikardiyal tutulum pulmoner TB'li olguların %1-2'de primer olarak doğrudan lenf nodlarından veya hematojen yolla komplike olması sonucunda ortaya çıkar.^{14,36,37} Sırasıyla dört patolojik evresi vardır: polimorfonükleer lökosit egemenliği olan fibrinöz eksüda ve erken granülom oluşumu, lenfosit egemenliği olan seroanjinöz eksüda, efüzyonun absorpsiyonu ile kazeifiye granülom oluşumu ve fibrin/kollajenozis ve fibrozis nedenli perikard kalınlaşması, restriktif perikardit ve kalsifikasyon. Perikardiyal efüzyon en sık olmakla birlikte, restriktif perikardit veya ikisinin kombinasyonu olan tabloda görülmektedir.^{36,38}

En sık semptomları solunum seslerinde azalma, öksürük, ateş ve kilo kaybıdır. Yan ağrısı çocuklarda yetişkinlere göre üçte bir daha az görülmektedir. Fizik muayenede hepatomegali ve jugüler venöz dolgunluk, pulsus paradoksus ve perikardiyal frotman görülmektedir. Tamponad yetişkinlere göre çocuklarda daha sık olmakla birlikte (%90), tamponadlı hastaların hemodinamik şok tablosu ile başvuruları daha seyrekir (%9).¹⁴

Radyolojik en sık bulgu kardiyomegali (%91)'dir.^{14,38} Plevral efüzyon %40 olguda görülürken, pulmoner infiltrasyon %25 olguda görülmektedir. Klasik perikardit bulguları olarak T dalga inversiyonu, QRS voltaj düşüklüğü ve ST elevasyonudur ve %25'den az hastada görülmektedir. Ekokardiyografik bulgularda efüzyon, perikard kalınlaşması veya yapışıklıklar görülebilmektedir. Tamponadlı olgularda sağ atrial ve ventriküler kollaps

gelişebilmektedir.^{14,36}

Perikardiyosentez, tamponadlı olgularda tanı koydurucu ve tedavi edicidir. Efüzyon genellikle kanlı eksüda niteliğindedir. Kültürde ARB üretme oranı düşüktür. Perikardın histopatolojik incelemesinde kazeifiye granülom görülmesi durumunda duyarlılık %87 perikardiyal dokunun PZR ile incelemesinde ise duyarlılık %81 ve özgünlük %75'dir. Diğer dolaylı bir yöntemse perikard sıvısında ADA düzeyi bakmaktır, 35 U/L üzerindeki değerlerin duyarlılığı %90, özgünlüğü %74'dür.¹⁴

Miyokard tüberkülozu oldukça seyrek görülür. Miyokarda tüberkülomlar, miliyer tüberküller ve yaygın infiltratif perikard ile tanımlanmaktadır. Klinik olarak aritmiler, iletim blokları, kapak yetmezlikleri ve konjestif kalp yetmezliği ile karşımıza çıkmaktadır. Tanı genellikle postmortem olarak konur.¹⁴

Yüzeyel lenf bezi tüberkülozu

Yüzeyel TB lenfadenopati (skrofula), EPTB olgularının %50'den fazlasını oluşturmaktadır. Daha öncesinde pastörize olmayan süt içimi nedeniyle Mycobacterium bovis nedenliydi, ancak artık Mycobacterium tuberculosis'in hematogen olarak veya damlacık yolu ile oluştuğu bilinmektedir.^{13,14} Enfeksiyonun başlangıcından 6-12 ay sonrasında ortaya çıkar ve non-tüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonlardan daha sık olduğu bildirilmektedir. Birçok hastada TDT pozitifdir ve %30-40 olguda akciğer grafisinde patoloji saptanmaktadır.¹⁴

Lenfadenopati genellikle solid 2-4 cm arasında ısı artışı, kızarıklık, ağrı ve duyarlılığı olmayan yavaş büyüyen, fikse ve dokuya yapışık olabilen kitlelerdir.^{13,14,39} Genellikle tek taraflı, seyrek olarak iki taraflı (alt boyun ve

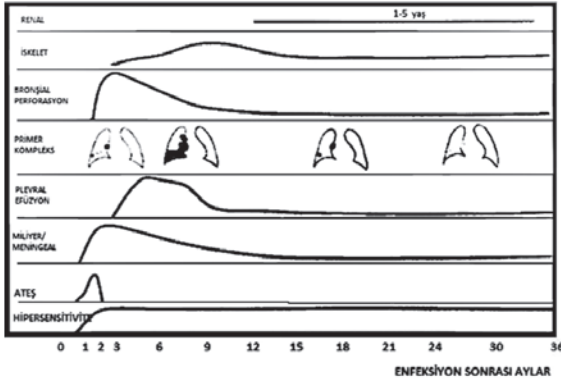
göğüste) olabilmektedir.¹³ Spontan regresyon görülebilmektedir, tedavi edilmemiş olanlar kazeifiye olur ve fistülize olabilmektedir.^{14,39} Antimikobakteriyel tedavi sonrasında paradoksik artmış lenf nodları özellikle immünsüpre hastalarda sıklıkla görülür. En sık sırasıyla anterior servikal, posterior üçgen, submandibüler, tonsiller ve supraklavikuler lenf nodları primer akciğer veya abdominal tutulumla ikincil gelişmektedir.^{4,13,14} İnguinal, epitroklear veya aksiler lenf nodları deri veya kemik tüberkülozuna ikincil olarak seyrek görülür.¹³ Ateş, halsizlik ve büyüme geriliği gibi konstitüsyonel semptomlar %50 hastada görülmektedir.¹⁴

Düşük dereceli ateş dışında sistemik belirti ve bulgular görülmemektedir. TDT genellikle pozitifdir. Radyolojik olarak %30-70 olguda primer pulmoner odakta görülebilir ve genellikle asemptomatiktir. Bazen lenfadenit akutur; ateşle birlikte hızlı büyüme, hassasiyet ve fluktuasyon görülebilir. Seyrek olarak fluktuasyon veren sellülitli kitle şeklinde görülmektedir.¹³

Lenf nodu TB tanısını koymak, TDT'nin NTM'de de pozitif sonuç vermesi nedeniyle karışmaktadır.^{13,14} Lenfadenit TB tanısında endemik bölgede, 4'ten fazla ve daha uzun persistan, 2x2 cm'den büyük, görünen yerel bir nedeni olmayan, antibiyotik tedavisine yanıt vermeme TB tanısı için %88 duyarlı ve %98 özgündür.¹⁴ Hastaların dörtte üçü kültür pozitifdir, ince iğne aspirasyonunda da bu oran yüksektir.¹⁴ Tanısı eksizyonel biyopsi ile konur.¹³ Pürülan akıntıda %7.4 ARB pozitifliği saptanmaktadır. Granülomların merkezinde kazeifikasyon nekrozu, bunun çevresinde lenfositler, epitelioid histiyositler ve nükleuslar at nalı şeklinde dizilmiş olan

Tablo I. Ekstrapulmoner TB şüphesini arttıracak ip uçları.^{3,24}

| |
|--|
| Asit sıvısında lenfosit artışı, kültürde üreme olmaması |
| Kronik lenfadenopati (özellikle servikal) |
| BOS'ta lenfositik pleositoz, yüksek protein ve düşük glukoz |
| Crohn hastalığı ve amebiazis ayırıcı tanısında |
| HIV enfeksiyonu |
| Plevra sıvısı eksüda niteliğinde, lenfosit hakimiyeti, kalınlaşma ve negatif bakteriyel kültür |
| Bakteriyel kültürde üremesi olmayan monoartiküler eklem enflamasyonu |
| Persistan steril piyüri |
| Tüberküloz endemik ülke |
| Açıklanamayan plevral efüzyon/konstriktif perikardit/perikardiyal kalsifikasyon |
| Vertebral osteomyelit (torakal) |



Şekil 1. Ekstrapulmoner TB'nin oluşma zamanı.

Langhans tipinde dev hücreler görülmektedir. Hindistan'da 1124 periferel lenf bezi ince iğne aspirasyon örneğinde 584 (%52) TB tanısı konmuş. Bunların biyopsilerinde %1.7 yanlış sonuç alındığı belirtilmektedir.⁴⁰

Ayrırcı tanıda non-tüberküloz mikobakteriyel olanlara göre TB'li olgularda çok sayıda dev hücrelerin olduğu kazeifiye granülomlar ile karakterizedir, mikroapseler ise daha seyrek görülmektedir.¹⁴ Tedavi edilmemiş lenfadenitler rezolüsyona uğrayabilir, ama sıklıkla kazeifikasyon nekrozuna ilerleyebilir, kapsüller rüptüre ilerleyebilir. Deriye rüptür cerrahi girişim gerektirebilecek sinüs traktına neden olur.¹³

Santral sinir sistemi tüberkülozu

Santral sinir sistemi tüberkülozu, tedavi edilmemiş hastaların %13-23 mortalite ve %30-40 sekellere neden olduğu bildirilen en ciddi EPTB şeklidir.^{1,3,4,14,41} Amerika Birleşik Devletleri'nde EPTB olgularının %6.3'ünü oluşturur.⁴² En sık menenjit TB olarak, olguların %95'de görülmektedir. Tüberkülomlar %5, TB apseleri %1'den az olguda görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, subakut menenjitin en sık nedenidir ve lenfohematojen yada kontrol altında olmayan disseminasyon sırasında doğrudan yayılmaktadır.^{3,13,14} Primer enfeksiyondan 2-6 ay sonra ortaya çıkar ve hastaların yarısı iki yaşın altındadır, genellikle 6 ay ile 4 yaş arasında TB açısından endemik ülkelerde görülmektedir.^{4,13,14,43} Hastaların %50'sinde miliyer tüberkülozun komplikasyonudur, bu olgularda kazeifiye meningeal odaktan subaraknoid boşluğa basil yayılmaktadır.¹⁴ Kortikal veya meningeal damarları infiltre eden

eksüda burada enflamasyon, obstrüksiyon ve serebral sonrasında kortekste enfarkta neden olur. Kafa tabanı en sık etkilenmekte, buna ikincil hidrosefaliye sebep olabilir. Vaskülit, enfarkt, serebral ödem ve hidrosefali birlikteliği ile tedrici ve hızlı zedelenme meydana gelmektedir. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımına bağlı bulgular vasküler hacim görülebilir.^{13,44}

Hızlı klinik gelişime rağmen, olguların üçte ikisinde kaynak olgu tanınabilmekte, TDT olguların üçte birinde pozitif bulunmaktadır.¹⁴ Genellikle sinsi, yavaş olarak ilerlemekle birlikte, başlangıç konvülsiyon veya nörolojik bozukluklarla ani olabilmektedir.^{3,42} Apati en dikkat çekici semptomdur. Küçük çocuklar oyuna ilgi göstermez, karakter değişikliği olur.⁸ Üç evre bulunmaktadır.¹⁴ İlk evresinde (1-2 hafta içinde ortaya çıkar) özgün olmayan semptomlar bulunmaktadır (baş ağrısı, kusma, huysuzluk, ateş), fokal nörolojik bulgular yoktur.^{13,14} İkinci evrede bu bulgulara mahmurluk, kranial sinir tutulumları (özellikle III, VI ve VII), meningeal irritasyon bulguları, kafa içi basınç artışı bulguları, nöbet, hipertoni, oryantasyon veya konuşma bozukluğu eşlik edebilmektedir.^{3,13,14} Belirgin hidrosefalide ventriküloperitoneal şant ve ekstrapulmoner drenaj gerekli olabilir. Sonuncu evrede ise bilinç değişikliği, ciddi artmış kafa içi basıncı, hemipleji veya parapleji, koma görülmektedir (Tablo II).^{13,14} Gelişmekte olan ülkelere ilk evrede az sayıda hasta tanınmakta, %50 ikinci evrede ve üçte bir olgu da üçüncü evrede tanınmaktadır.¹⁴ Evreleme prognozu belirlemede yardımcıdır, erken evrede uygun tedavi ile iyi sonuçlar alınmaktadır.⁴² İlk evrede tipik olmamakla birlikte, son evrede sekel

Tablo II. Tüberküloz menenjit evreleri.

| | |
|---------------------|----------------------------------|
| <i>Birinci Evre</i> | |
| | Nonspesifik semptomlar |
| | Minimal menenjit bulguları |
| | Bilinç açık |
| | Parezi yok |
| <i>İkinci Evre</i> | |
| | Zaman zaman dalgınlık |
| | Menenjit bulguları |
| | Fokal nörolojik bulgular |
| <i>Üçüncü Evre</i> | |
| | Koma ve hemipleji veya parapleji |

Tablo III. Tüberküloz artritte sinovyal sıvı bulguları.

| | |
|-----------------|--|
| Lökosit sayısı | 50.000/mm ³ 'den az (mononükleer hücreler daha fazla) |
| Sıvı kültürleri | %75-90 |
| Doku kültürleri | %94 pozitif |
| Biyopsi | %90'ında granülomlar |

%40-50 (körlük, işitme problemleri, parapleji, diyabetes insipidus ve mental retardasyon) görülebilmektedir. Tüberküloz menenjitli hızlı veya yavaş gidebilir.¹³⁻¹⁴

Radyolojik olarak hidrosefali (>%80) ve kafa tabanı tutulumu (%89) siktir.^{8,14,41} Akciğer grafileri %50 olguda patolojiktir, hiler veya mediastinal lenfadenopati, pulmoner infiltrasyonlar ve miliyer görünüm siktir.^{3,13,14}

Hastaların %50'de TDT pozitifdir. Genellikle eritrosit sedimentasyon hızı yüksektir, uygunsuz ADH salınımına bağlı hiponatremi gelişebilir.³ Meninks TB tanısında beyin omurilik sıvısında (BOS) evre III'te lenfosit ağırlıklı (100-500/mm³), yüksek protein (50-5000 mg/dl) ve düşük glukoz (20-40 mg/dl) saptanmaktadır.¹⁴ Erken dönemde nötrofil egemenliği olabilmektedir.¹³ Direkt bakıda, büyük hacimdeki (5-15 cm³) BOS'ta, ARB %10-30 olguda (özellikle santrifüje edildikten sonra oluşan süpernatant kalın bir yayma olarak gönderilirse), kültürde ise %30-70 olguda pozitifdir.^{13,14,42} Başlangıç BOS bulgularının spesifik olmaması halinde tekrarlayan ponksiyonlarda glukozun düşmesi, proteinin yükselmesi, lenfositlerin artışı yön göstericidir.³ Mide açlık suyu aspiratları %10 TB menenjitli olguda pozitifdir.^{3,14} Görüntüleme manyetik rezonans görüntüleme, kranial tomografiye göre daha üstündür.³

Erken ventriküloperitoneal şant belirgin hidrosefalisi olan çocuklarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı, prognozu iyileştirdiği

bildirilmektedir.⁸

Tüberküloz menenjitte göre daha seyrek olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde yer kaplayan oluşumlar arasında önemlidir. TB'nin geç komplikasyonlarıdır ve sıklıkla on yaş altında görülmektedir.^{13,14} Boyutları 1 mm-8 cm arasında değişir.⁴¹ Klinik olarak yer kaplayan oluşumlarla benzer klinikle gelebilir.³ Baş ağrısı, kusma, papil ödem, hemiparezi veya nöbet ile gelebilmektedir. Ateş, hidrosefali, meningismus en sık bulgularıdır. Radyolojik olarak hiperdens, soliter, neoplasmlardan ayırt edilmesi zor lezyonlardır. Yetişkinlerde supratentorial (en sık frontal lob), çocuklarda infratentorial ve posteriorda (en sık serebellum) lezyonlar daha sık görülür.^{4,13,14,41} Tüberküloz ve menenjitler %10 birlikte bulunabilmektedir.¹⁴ TDT genellikle pozitif ve akciğer grafisi normaldir. Cerrahi eksizyon gerekli olmamasına rağmen, tanısız amaçlı biyopsi stereotaktik gerekebilir.^{13,41} Tüberküloz antimitikobakteriyel tedavi sonrasında da paradoksik olarak gelişebilmektedir, tedavi değişikliğini gerektirmez, genellikle kortikosteroidle yanıt vermektedir.¹⁴ Tüberküloz aylar ve yıllar içerisinde rezolüsyon gösterir. Tüberküloz tedavinin süresi ile ilgili fikir birliği yoktur.^{13,41}

Erken tanı önemlidir.⁴¹ Tedavide izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol iki ay, izoniazid ve rifampisin ile 12 aya

Tablo IV. Ekstrapulmoner tüberküloz tedavisi.³³

| Tutulmuş yeri | Başlangıç dönemi tedavisi | İdame tedavisi |
|---------------------------------|---------------------------|----------------|
| TB lenfadenit | 2 ay HRZ | 4 ay HR |
| Ağır olmayan EPTB | 2 ay HRZE(S) | 4 ay HR |
| Eklem-kemik TB | 2 ay HRZE(S) | 7-10 ay HR |
| Miliyer TB | | |
| Menenjit TB | | |
| Konjenital-neonatal TB | | |
| Bağışıklığı baskılanmışlarda TB | | |

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

tamamlanmalıdır. Meningeal enflamasyonun azaltılmasında steroid 4-6 hafta kullanılabilir, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.⁴⁴ Nöroşirürjik girişim obstrüktif hidrosefali tedavisinde ventriküloperitoneal şant yerleştirilmesi için gerekli olabilmektedir.^{3,27}

Kemik tüberkülozu

Kemik tüberkülozu tüm TB'in %1-2'sinde komşu bölgesel lenf nodu veya enfekte komşu kemik dokudan lenfohematojen yayılım ile oluşabilmektedir. İzole iskelet lezyonları immün yetersizliği olmayan, multifokal kemik lezyonları ise immün yetmezliği olan olgularda görülmektedir. Primer enfeksiyondan bir ay (TB daktiliti) veya yıllar (kalça osteoartrit) sonrasında, ortalama 1-3 yılda semptomlar başlamaktadır, TB temas öyküsünün tam olmaması ve klinik bulguların geç ortaya çıkması nedeniyle tanı gecikir.^{13,14,45,46} Söz konusu primer odak asemptomatik kalabileceğinden hastada hiçbir akciğer ya da gastrointestinal belirti, bulgu olmadan ilk belirtiler iskelet sisteminde ortaya çıkabilir.⁴⁵ Daktilitli olgular dışında (beş yaşın altında sıklıkla) hastaların çoğu hayatlarının ikinci onyılındadır.¹⁴ BCG'nin seyrek olarak osteomiyelit nedeni olduğu bildirilmektedir.³ Diz, kalça en sık tutulan eklemlerdendir.¹³ Enflamasyon geliştikçe nekrotik materyel ve eksudasyonun giderek artmasıyla basınç yükselir ve kemikte destrüksiyon gelişir. Enflamasyon bu şekilde önce subperiostal bölgeye daha sonra ilerleyecek kas ve fasyalar arasından deri altına ulaşabilir. Bu durumda deride soğuk apse adı verilen bir şişlik oluşur. Ancak enflamasyona ait belirtiler (ısı artışı, kızarıklık gibi) yoktur. Zamanla apse drene olur ve sonuçta hastalık odağıyla vücut yüzeyi arasında uzanan bir sinüs oluşur. Tüm bu olayların sonucunda tutulan kemikte deformasyonlar, sekestrasyonlar, patolojik kırıklar ortaya çıkabilir.⁴⁵

Klinik olarak subfebril ateş, huzursuzluk, lezyon yerine göre anormal duruş ve eşlik eden koruyucu kas spazmı özellikle çözülürken ağrıya neden olur. Bu çocukların geceleri ağlayarak uyanmalarına yol açar.⁴⁵ Enfeksiyon lokal bulguları (palpasyonla duyarlılık, şişlik vb) sıklıkla, sistemik bulgular hastaların üçte birinden azında görülmektedir.¹⁴

Daha çok ağırlık taşıyan kemik ve eklemler (vertebralar, diz, kalça) tutulur. Kemik tutulumu çocuklarda epifizde, erişkinlerde

ise metafizde bir odak şeklinde başlar. Bunun nedeni akciğerlerin apeksleri gibi bu bölgelerin kanlanmasının dolayısıyla oksijenasyonunun daha iyi olmasıdır. Yumuşak doku apsesi ve komşu eklemden epifize yayılım kemik enfeksiyonunu komplike hale getirir. Eklem tutulumu sonrasında hastalık sıklıkla kendini belli etmektedir.^{13,45,47,48}

En sık kemik TB sırasıyla spondilit, artrit ve osteomiyelittir. Spinal kemik TB olgularının %50'dir ve vertebranın tutulumuna göre üçe ayrılır: anterior (en sık), paradiskal ve santral.^{3,14,25,46} Vertebralardan bir veya birden fazlası tutulabilir.¹³ Anterior tutulumda anterior longitudinal ligament boyunca diğer vertebralara da yayılabilir. Paradiskal tutulum disk hastalığına neden olur. İntervertebral disk vasküler bir yapı olduğundan primer enfeksiyon gelişebilmektedir.³ Alt torasik ve lomber bölge en sık tutulur ve vertebranın ön korpusu ilk olarak tutulur, geç dönemde intervertebral disk tutulur, paraspinal dokulara ve subligamental yayılım ile Pott apsesi ortaya çıkar. Çocuklarda Pott hastalığında düşük dereceli ateş, huzursuzluk, sırt ağrısı (genellikle önemli hassasiyet olmadan) ve anormal duruş görülebilir; çocuk yürümek istemez. İstemsiz immobilizasyon ve kas spazmına bağlı omurgada rijidite oluşabilmektedir.^{13,14,46} Çocuk hastalarda Pott hastalığında, yetişkinlere göre nörolojik bulgular daha seyrek ve abse formasyonu daha sıklıkla.⁵⁰ Vertebranın ön korpusunun destrüksiyonu kollapsı sonucunda kifoz ve parapleji gelişebilmekte, seyrek olarak spinal subluksasyonuna yol açabilmektedir. Hastalığın ilerlemesinde apseler retrofarengeal, akciğer, psoas, gluteal bölge veya spinal kanalda oluşabilmektedir. Fibröz doku ile iyileşmekte, kalsifikasyon bulunabilmektedir. Tutulan vertebra sayısına göre bulgular değişmektedir. Kas spazmına bağlı postür ve yürüyüş değişikliği olabilir.^{3,13,46}

Tüberküloz artritli olgular genellikle monoartrit, ağrısız ve büyük eklemleri tutar; tüm kemik TB olgularının %30'unda kalça veya diz tutulumu eşlik etmektedir (Tablo III).^{14,39,46} Oligoartiküler ve poliartiküler tutulum vaka bazında belirtilmiştir.⁴⁷ Tutulum eklemden kemik destrüksiyonu olmaksızın hafif efüzyondan belirgin kemik destrüksiyonu ve sinovyal membranın kronik fibrozisi ile birlikte eklem restriksiyonuna kadar farklılık göstermektedir.¹³

Metafizin osteomyeliti transefizel yayılımı ile veya daha seyrek olarak doğrudan bulaş ile artrit gelişebilir. Çocuklarda bir buçuk yaş sonrasında transefiziyel damarlar kaybolduğundan bu yayılım küçük yaşlarda görülmektedir.^{14,46}

Kemik TB olgularının %10'u osteomyelittir; kalvaryum, eller, ayak ve kostalar en sık tutulum yeridir.^{14,25,46} Genellikle akciğerdeki primer odaktan hematogen yayılım sonrasında disseminasyon sonucu çok odaklı tutulum yapabilir. Osteomyelit eklem tutulumu olmaksızın gelişebilir ve sıklıkla uzun kemiklerde görülür.^{3,46} Görüntüleme kistik lezyonlar, yumuşak doku ödemi ve osteoporoz görülebilmektedir.^{25,46} Spina ventosa, genellikle TB daktilit ile ilişkili olmakla birlikte, absorpsiyon ve periostal kalınlaşma sonrasında diafiz ekspansiyonu ve kistik kavitasyonlar ile karakterizedir.^{14,25} BCG osteomyeliti aşılama beş yıl sonrasına kadar görülebilen, radyolojik ayırt edilemeyen, kültür ile doğrulanmış bir tanıdır. Genellikle epifiz ve metafizde gelişmektedir.⁴⁶

TDT %80-90 olguda pozitifdir.¹³ Osteoartiküler tutulumda eritrosit sedimentasyon hızı genellikle yüksektir.⁴⁷ Diğer laboratuvar bulguları Tablo III'te belirtilmiştir.

Manyetik rezonans incelemesi, direkt grafilere göre altı ay öncesinde lezyonları gösterebilir; yumuşak doku oluşumlarını, kord basısını göstermesi ve tedavi planlanmasıyla yanıtın izlenmesinde tomografiye göre daha yararlıdır.^{14, 25,46} Radyografide %50'den fazla kemik kaybı olması lezyonun görülebilir olması için gereklidir. Radyografide düzensiz litik lezyonlar, osteopeni ve minimal periostal reaksiyon. Tanı kemik biyopsisi ve histopatolojide granülomların görülmesi ile doğrulanabilir. Her ne kadar direk bakıda ARB negatifse de, kültürde %70 pozitiflik bulunmaktadır. Gd-DTPA enfeksiyonun kronikleşmesi, apse ve koleksiyon gelişimi ile ilgili bilgi vermektedir.⁴⁶

Tedavide iki ay dördümlü antitüberküloz tedavi (izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol), on ay izoniazid ve rifampisin önerilmektedir.²⁷ İmmobilizasyon, yatak istirahati ve cerrahi debridman artık önerilmemektedir. Büyük abse veya nörolojik komplikasyonlar varsa cerrahi önerilebilir.⁴⁶ Eklem tutulumunda drenaj, basıncı azaltmada etkili olabilir. İki veya daha fazla vertebra destrüksiyonunda kemik grefti ve radikal

rezeksiyon yapılabilir.³

Abdominal tüberküloz

Tedavi edilmemiş pulmoner TB'li olgular abdominal TB ile %6-38 arasında komplike olur.^{13,14} Genellikle lenfohematojen yayılıma rağmen, Mycobacterium bovis ile kontamine süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi de abdominal TB için bir yayılım yoludur. Abdominal TB'li olguların ilk başvurusunda %50'sinden azına tanı konabilmektedir ve TDT hastaların üçte birinden azında pozitifdir. Periton TB oldukça seyrek görülür, tüm TB olgularında %0.1-3.5, EPTB arasında ise %4-10 arasındadır.⁴⁹

Jejunum, Peyer plak komşuluğunda ileum ve apendikste genellikle gelişmektedir. Enfeksiyon genellikle mezenterik lenfadenit ile komplike olabilir. Bağırsaklarda obstrüksiyon ve omentuma ilerleyerek jeneralize peritonite neden olabilir. Lokalize peritonit enfekte abdominal lenf nodlarından veya intestinal odak veya TB salpenjitinden direkt yayılım ile gelişebilmektedir. Başlangıçta ağrı ve duyarlılık azdır. Seyrek olarak lenf nodları, omentum ve periton birleşerek ve düzensiz ağrısız bir kitle olarak palpe edilebilir. TDT pozitif olan tüm kronik gastrointestinal bulguları olan hasta çocuklarda düşünülmelidir.¹³

Abdominal TB'de en sık peritoneal TB ve enterit görülmektedir. Seyrek ve genellikle ergenlik döneminde görülür ve pulmoner kavitasyonlarla birlikte görülür. Özellikle mezenterik lenf nodlarından yakın abdominal odaktan yayılımla veya miliyer hematogen yayılım sonucunda yaşça daha büyük çocuklarda peritoneal TB meydana gelebilir.^{13,14}

Çoğu hastada iki aydan uzun süren karın ağrısı, diyare, kabızlık, kilo kaybı, anoreksi, karında kitle ve kusma benzeri şikayetler yüzeysel ülserler nedeniyle gelişmektedir. Bu yakınmalar çok değişkendir ve tanının gecikmesine neden olur. Fizik muayenede genellikle abdominal distansiyon, asit sıvısı görülebilir. Laparaskopi veya laparatomide periton kalınlaşması, adezyon ve tüberküller görülmektedir. En sık cerrahi bulgu ise perforasyon ve peritonitle gelen intestinal obstrüksiyondur ve olguların %20'sinde görülür. Genellikle cerrahi girişimler konservatiftir ve tıbbi tedaviye yanıt iyidir. Ösefagus TB çocuklarda oldukça seyrektir ve mediastinal lenf nodlarının ösefagus lümenine rüptüre olabileceği trakeoösefageal fistül nedeni olabilmektedir.^{13,14,49}

TDT çoğunlukla pozitifdir. Akciğer grafileri %50-75 hastada patolojiktir.^{13,14} Asit sıvısında ADA yüksekliğinin %100 duyarlılığı ve %97 özgünlüğü olduğu gösterilmiştir. Tanıda parasentez, biyopsi ve kültür yardımcıdır. Asit sıvısında artış, septasyon, lenfosit ağırlıklı eksuda, serum asit albümin farkı 1.1gr/dl'den düşük görülebilmekte (portal hipertansiyondan farklı olarak), ARB direkt bakıda ve kültürde hastaların üçte birinde pozitifdir.^{13,14,49} Periton TB'de CA-125 düzeyleri yüksekliği de bildirilmektedir.^{50,51}

Bilgisayarlı tomografi bağırsak duvarında kalınlaşma, asit ve abdominal tutulumu göstermesi açısından tercih edilen görüntüleme şeklidir. En sık lenfadenopati (primer olarak paraaortik ve mezenterik), kalsifikasyon görülmektedir. Periton TB'de plevral efüzyon da eşlik etmektedir.⁴⁹ Miliyer hastalıkta karaciğer ve dalakta abse de görülebilir. Bağırsak kalınlaşması en sık ilioçekal bölgede görülür. Abdominal ultrasonografi retroperitoneal veya mezenterik adenopati, abse ve hepatosplenik nodüllerini göstermede uygundur.¹⁴

Genitoüriner sistem tüberküloz

Renal TB çocuklarda seyrek görülen ve pulmoner TB'nin lenfohematojen yayılımı sonucu geç dönem komplikasyon olarak görülmektedir. Renal parankimde infiltrasyon sonrasında, üretere yayılarak striktürlere, prostat veya epididim tutulumuna, mesaneye yayılarak fibrozis gibi geç bulgulara neden olabilir. Renal korteks komşuluğunda kitle oluşabilir ve renal pelvise fistülizasyon ile sürekli bakteriüri nedeni olabilir. Kemik TB, renal TB'li olguların üçte birinde bulunmaktadır, fakat yetişkinlerin tersine vertebral tutulum renal yayılım ile ilişkisizdir. Erkeklerde ve çocuk hastalarda ergenlik döneminde daha sıktır. Az sayıda hastada bilinen TB öyküsü vardır. Semptomlar azdır; ateş hastaların %30'da görülmektedir. Sık idrara gitme, dizüri, böğür ağrısı hastaların %60-70'inde ve makroskobik hematüri %30'unda görülmektedir.^{3,13,14}

Görüntülemelerde hidronefroz en sık görülen bulgudur (%75-80). Hastaların %90'nda, intravenöz piyelogramda, genellikle tek taraflı hidronefroz ve/veya üreteral striktür izlenmektedir. TDT genellikle pozitifdir. Akciğer grafisi renal TB'li hastaların %50'sinde patolojiktir. En sık üriner bulgu steril piyüri ve mikroskobik hematüridir. Bakteriyel etkenler

ile süperenfeksiyon olguların %12-50'sinde görülmektedir. İdrar ARB kültürleri %50-90 pozitifdir ve idrar örneklerinde PZR %50 duyarlıdır.^{13,14}

Genital TB ergenlik öncesinde her iki cinsiyette de beklenmez. İntestinal veya kemik dokusundan lenfohematojen yayılım ile ilgilidir. Adölesan kızlar primer enfeksiyon sırasında genital TB olabilirler. Fallop tüpleri daha sık olmak üzere, endometrium, over ve servikste de görülebilmektedir. Genellikle bulgular alt karın ağrısı, dismenore veya amenoredir. Adölesan dönemde epididimit ve orşit tek taraflı, nodüler, ağrısız skrotal şişlik olarak görülmektedir. Hem erkek hem de kızlarda sistemik bulgular genellikle yoktur, akciğer grafisi normal ve TDT genellikle pozitifdir. Tanınmayan genital TB kız çocuklarında infertiliteye neden olabilir. In vitro fertilizasyon öncesinde endemik bölgelerde TDT taraması yapılmalıdır.¹³

Deri tüberkülozu

Pediyatrik hastaların %1'den azında deri TB görülmektedir. Erkek, erken ergenlik döneminde, immün yetmezliği olmayan hastalarda sıktır ve TDT çoğu hastada pozitifdir. Diğer EPTB'li olguların tersine sistemik yayılım azdır. Birçok dermatolojik problemi taklit edebilmektedir.^{14,52}

En sık görülen üç deri TB şekli lupus vulgaris, skrofuloderma ve tüberkülozis verrukoza kutistir. Lupus vulgaris lezyonları, lenfohematojen olarak yayılır ve sıklıkla yüzde ve ekstremitelerde görülür. Lupus vulgaris BCG yapılan alanda da bildirilmiştir. Ilıman iklimlerde kollarda, tropikal iklimlerde ise kalça ve alt ekstremitelerde daha sıktır. Lezyonlar kırmızı-kahverengi renk değişikliği olarak başlar ve plak oluşur. Lezyonlar ağrısız ve lokal olarak destrüktif özelliktedir. Bölgesel lenfadenopati hastaların %50'sinde bulunmaktadır.^{13,14,52}

Skrofuloderma, lenf nodunun tipik olarak servikalden doğrudan yayılım ile oluşur. Sistemik şekle ilişkili tek deri TB'dir. Lezyonlar kırmızı-kahverengi renk değişikliği olan lenf nodülleri olarak başlar ve kazeifiye olur, sinüs traktusları oluşturup pürülan materyal drene olabilmektedir.^{13,14, 52}

Tüberkülozis verrukoza kutis, genellikle el ve ayaklardan travma yoluyla basilin direkt inokülasyonu ile meydana gelmektedir. Lezyonlar kırmızı-kahverengi renk değişikliği olarak başlar ve plak formasyonu yumuşak, fluktuasyon

veren bakteriyel süperenfeksiyon olmayan lezyon oluşur. Skrofuloderma olguları dışında seyrek olarak ARB (<%10) pozitifdir. Deri lezyonlarından alınan kültürler %20-50 pozitifdir. Histopatolojide granülomlar ve lenfositik infiltrasyonlar tanıda yardımcıdır. Akciğer grafileri %10-20 olguda patolojiktir.^{13,14,52} Tüberküloz basilin hipersensitivite reaksiyonu olarak sıklıkla eritema nodozum görülmektedir.¹³

Dissemine ve miliyer tüberküloz

Tüberküloz basili, semptomatik veya asemptomatik pulmoner M. tuberculosis enfeksiyonlarında uzak anatomik bölgelere dissemine olmaktadır. Klinik bulgular, mikroorganizma yükü veya konak immün yanıtına bağlıdır. Enfeksiyon başlangıcındaki diseminasyon genellikle gizlidir, ancak aylar veya yıllar içinde EFTB ile sonuçlanabilir.¹³

Dissemine tüberkülozun klinik olarak en sık görülen şekli miliyer TB'dir; iki veya daha fazla organ tutulumu ile karakterizedir. Miliyer TB primer enfeksiyonun erken (2-6 ay) komplikasyonudur.¹³ Miliyer TB (milier Latince mısır, darı) tüm TB olgularının %1-2'sini oluşturmaktadır. Lenfohematojen olarak yayılır, basilin yayılımının kontrol edilemediği patolojik durumlarda ortaya çıkmaktadır. Genellikle neonatal dönemde, beş yaş altı, malnütrisyonlu, immün süpresif, tümör nekroz faktör- α gibi ajanlar alan romatolojik patolojileri olan çocuklarda görülmektedir. Damarsal açıdan zengin organlar en yüksek riske sahiptir ve çok sayıda organ tutulumu ile (akciğer, dalak, karaciğer, kemik iliği ve beyin)^{3,14,53} birlikte. Primer enfeksiyon sırasında akuttur ve hızla ilerler; postprimer enfeksiyon sırasında hızla ilerleyici, tekrarlayan ya da kronik miliyer TB'ye dönüşebilmektedir. Yüksek endemik ülkelerde reinfeksiyon da önemli role sahiptir.⁵³ Klinik değişken olmakla birlikte, akut ateşli bir hastalık olarak veya daha yavaş ortaya çıkabilmektedir.^{3,43} Enfeksiyonun başlangıcından 2-6 ay sonrasında ortaya çıkmakta, ancak yenidoğan döneminde ilerleme daha hızlı olmaktadır. Disemine olgularda anerji gelişebilmesi nedeniyle TDT pozitifliği değişkendir.¹⁴

Miliyer TB'de ateş (%76), öksürük (%68), kilo kaybı (%43), anoreksi (%41) ve gece terlemeleri (%36) en sık semptomlardır.¹⁴ Yetişkinlere göre titreme, gece terlemesi, hemoptizi ve produktif öksürük daha seyrek, ancak periferik LN tutulumu ve hepatosplenomegali daha siktir.

Benzer şekilde miliyer TB'li çocuklarda daha yüksek oranda (%20-40) menenjit görülür.⁵³ Fizik muayenede ateş yüksekliği (%68), hepatomegali (%64), anormal akciğer tutulumu (%48), splenomegali (%39) ve lenfadenopati (%29) görülmektedir.¹⁴ Tüberküloz menenjiti hastaların %20-40'nda eş zamanlı görülmekte, morbidite ve mortalite için major risk faktörüdür. Koroid tüberkülleri miliyer TB'li olguların %70'de görülür ve tanıyı hızlandırır ve patognomoniktir.^{3,14}

Akciğer grafilerinde veya HRCT'de veya tutulan organda çok sayıda miliyer tüberkül görülmesi, bu bulguların mikobakteriyoloji, histopatoloji ve/veya antitüberküloz tedaviye yanıt ile konfirme edilmelidir.⁵³ Klasik olarak bilateral akciğerlerde çok sayıda (<2 mm) nodüllerin olduğu miliyer görünüm, hastaların %50'sinde görülmektedir. Daha büyük olan (> 3 mm) nodüller olguların %10'nda görülür. Miliyer TB'li olguların %5'nde plevral ve perikardiyal efüzyon, hiler veya mediastinal lenfadenopati veya kavitasyon olabilir. Kültürde pozitiflik %30-60'tur. Bu popülasyondaki yüksek menenjit riski nedeniyle lomber ponksiyon ve/veya kranial görüntüleme açısından bu olguların önemlidir.^{3,14} Sabah idrarı, mide açlık suyu veya karaciğer biyopsi örneklerinde ARB üretilmesi tanıda yardımcıdır. Kemik iliği biyopsisinin değeri düşüktür.³ Histopatolojide granülom ve kazeifikasyon patognomoniktir. Akut respiratuar distres sendromlu olgularda hiyalen membran vardır; ilerlemiş HIV'li olgularda granülom formasyonu ve minimal hücrese yanıt eşlik etmektedir.⁵³

Tedavide dörtlü tedavi (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol) iki ay, izoniazid ve rifampisin on ay önerilmektedir. Klinik gidişi kötü olan hastalarda steroidin rolü kesin olmamakla birlikte verilebilir.³ Tanı ve tedavide gecikme mortalitenin (%15-20) önemli nedenidir. BCG ile aşılama çocuklarda miliyer TB'den korunma konusunda etkili olduğunu göstermektedir.⁵³

Konjenital tüberküloz

Konjenital TB nadirdir. Fetusa umbilikal venden hematojen olarak, doğum sırasında veya sonrasında TB'li annenin amniyotik sıvının aspire edilmesi ile bulaşmaktadır.^{3,14} Annede semptomlar öksürük, kilo kaybı, ateştir ve %20 hemoptizi görülebilir. Annede plörit, menenjit, genital TB veya gebelik sırasında dissemine

hastalık görülebilmektedir. Pulmoner TB'li anne bebeklerinde prematürite, düşük doğum ağırlığı, perinatal mortalite görülebilmektedir. Gebelerde semptomların spesifik olmaması, akciğer grafisi çekilmesinde tereddüte neden olur. Gebelerde bu nedenle tanı nadiren konmakta ve yenidoğan ailedeki TB tanısı alan ilk üye olabilmektedir. Bu yaş grubunda TDT sadece pozitifse yardımcıdır.¹⁴

Doğumdan 2-9 hafta sonra başlar ve semptomlar bakteriyel sepsisi taklid edebilir.¹⁴ Hastaların asemptomatik dönemi olabilir. Solunum sıkıntısı, ateş, abdominal distansiyon, hepatosplenomegali, letarji, kulak akıntısı ilk geliş yakınmaları olabilir. Fizik muayenede %75 olguda hepatomegali, izleminde respiratuar distres ve kulak akıntısı görülebilmektedir.^{13,14} Klinik olarak, küçük bebeklerde septisemi ve konjenital enfeksiyonları taklit edebilir. Annede TB şüphesi veya geçirilmiş TB varlığında, bebekte antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen konjenital enfeksiyonlar açısından açıklanamayan durumlarda konjenital TB düşünülmelidir. Tanısal kriterlerinde TB lezyonu ve aşağıdakilerden en az birinin olması: yaşamın ilk haftasında lezyon olması, primer hepatik kompleks (umbilikal venden inokülasyon ile), gebenin genital trakt TB veya plasenta TB ve postnatal bulaş olasılığının dışlanmasıdır. TDT genellikle negatiftir ve 1-3 ay sonra pozitifleşir. Bazı bebeklerde radyolojik bulgular normal olmakla birlikte çoğunda difüz radyolojik anomaliler gelişebilmektedir. En sık erken radyolojik bulgu hiler lenfadenopati ve parankimal infiltrasyondur; %50 olguda miliyer özelliktedir. Mide açlık suyunda %70'inde ARB kültür pozitifdir. Mide veya trakeal aspiratta saptanması oldukça yardımcıdır, yanlış pozitif sonuçlar seyrekdir. Gereğinde kemik iliği, trakeal aspirat ve doku biyopsileri alınmalıdır. Hepatik biyopsilerde %90 kültür pozitifdir. BOS bakışı ve kültürü yapılmalı, ancak %20 olguda meningeal tutulum olması nedeniyle yararı azdır.^{13,14}

Tüberkülozlu anneden doğan bebeklerde konjenital TB hastalığı araştırılır. Fizik muayene, akciğer grafisi, TDT, açlık mide suyu ya da gerekirse lomber ponksiyon örneğinden yayma ve kültür yapılır; bebek hasta ise tedavi başlanır. Plasentanın histopatolojik ve mikrobiyolojik açıdan incelenmesi önerilir. Bebekte aktif hastalık düşünülmüyorsa ve TDT negatif ise izoniazid ile profilaksi başlanır. Bebek üç

aylık olunca tekrar klinik olarak ve TDT ile değerlendirilir. TDT pozitif ise aktif hastalığın olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastalık yoksa, TDT sonucuna bakılmaksızın izoniazid altı aya tamamlanır. Koruma tedavisinin altıncı ayının sonunda tekrar TDT yapılır ve negatif bulunursa BCG uygulanır. Sosyal koşulları uygun olan ailelerde, annenin balgamının teorik olarak negatifleşeceği iki haftalık tedavi süresince bebekten ayrı tutulması önerilir. Bu dönemde annenin sağılan sütü bebeğe verilebilir. Sosyal koşulları uygun olmayan ailelerde ise anne ve bebek birarada kalabilirler ve anne cerrahi maske takarak bebeği emzirir.³³

HİV enfekte hastalarda tüberküloz

HİV enfekte çocuklarda, enfeksiyondan hastalık dönüşümü, reinfeksiyonu veya reaktivasyon riski yüksektir. Atipik pulmoner bulgular ve EPTB açısından risk altındadır; bu popülasyondaki TB olgularının %60'nı oluşturmaktadır. HİV pozitif TB'li çocuklarda, negatif olanlara göre mortalite daha yüksektir. Antiretroviral tedavi almayanlarda TB tedavisine yanıt daha düşüktür. Mortaliteden TB olduğu kadar diğer fırsatçı enfeksiyonlar da sorumlu tutulmaktadır. CD4 T hücre sayısının azaldığı olgularda risk artar. TB gelişimi artmış viral yük ve viral replikasyon ile ilişkilidir. Latent TB'in tanınması enfeksiyona ilerleme riskinin yüksek olması nedeniyle önemlidir.⁵⁴⁻⁵⁶

HİV enfekte TB menenjitli çocuklarda HİV negatif kontrollere göre hepatosplenomegali, dissemine lenfadenopati, çomak parmak, otere ve bilinç değişikliği sıklığı daha yüksektir. Miliyer TB daha sıktır. Lenfositik interstisyel pnömoni radyolojik olarak miliyer TB'yi taklit edebilir.^{14,54}

HİV enfekte çocuklarda TB tanısı, akciğerde fırsatçı enfeksiyonlarının daha sık olması nedeniyle daha zordur. Bu grupta TDT pozitifliği daha azdır. HİV pozitif veya negatif çocuklarda interferon bazlı analizler latent TB enfeksiyonu ve hastalığı ayırt etmeyi sağlamaz.⁵⁶ Akciğer grafilerinde sıklıkla hiler lenfadenopati görülür, TB ve non-tüberküloz mikrobakteriyel enfeksiyon ayırımı zordur. Kranial bilgisayarlı tomografide HİV enfekte çocuklarda bazal tutulum ve granülomlar daha seyrek, obstrüktif hidrosefali daha sıktır. Histopatoloji sensitivite ve spesifitesi daha düşüktür, granülom oluşumu CD4+ lenfosit sayısı ile ilişkilidir. ADH gibi laboratuvar

incelemelerinin de CD4+ lenfosit sayısı ile ilişkili olması nedeniyle tanısal değeri düşüktür. Pulmoner TB'de, kültür sonuçları HIV enfekte ve olmayan çocuklarda benzerdir.¹⁴

Tedavi süresi çocuklarda net olmamakla birlikte önce dördü tedavi sonrasında ikili tedavi ile toplam 9-10 ay önerilmektedir. Proteaz inhibitör antiretroviral tedavi alan hastalarda rifampisin karaciğer sitokrom p450 üzerinden ilaç düzeylerini etkilemesi nedeniyle, proteaz inhibitörleri ve nevirapine kullanımı sırasında rifabutun tercih edilmesi önerilmektedir.^{13,14,54} Thiacetazone, yaşamı tehdit eden Stevens-Johnson sendromuna neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. HIV enfekte çocuklarda HAART (highly active antiretroviral therapy) tedavisi sonrasında semptom, bulgu ve radyolojik bulguların alevlenmesi ile ortaya çıkan İRİS (immune reconstitution inflammatory syndrome) riski yüksektir. Ölen basilin aşırı immün yanıtı sonucunda İRİS ortaya çıktığı düşünülmektedir.^{13,14}

Tedavi

Özellikli tedaviler her bir başlık altında özetlenmiştir. Genel olarak Sağlık Bakanlığı'nın EPTB tedavisi aşağıda görülmektedir (Tablo IV).

Kortikosteroid tedavisi TB'li çocukların tedavisinde doku hasarının yüksek olduğu durumlarda yararlıdır. Kortikosteroid mortaliteyi, uzun dönem nörolojik sekelleri azaltır. Trakeya veya bronşlara bası yapan solunum sıkıntısına neden olan hiler büyümüş lenf nodu olması halinde, lokalize amfizem veya kollabe konsolide lezyonlar, TB menenjit kortikosteroidden sıklıkla fayda görür. Kortikosteroid alveolokapiller blok, plevral veya perikardiyal efüzyon ile ilişkili miliyer hastalıkta da faydalı olabilir. Prednisone genellikle 1-2 mg/kg, 4-6 hafta süreyle verilir, azatılarak kesilir.^{13,33}

Sonuç olarak, EP TB çocuklarda daha sıktır ve tanı ile tedavi gecikmektedir. Latent TB'ların tanınarak tedavisinin yapılması EPTB'yi azaltabilir. Şüphe halinde, kültürler alınarak ampirik tedavi seçeneğinin akılda tutulması, erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbidite azaltılabilir.^{14,28}

KAYNAKLAR

1. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 624-632.
2. Kurz H, Stögmann W. Extrapulmonary tuberculosis in childhood. Case reports from a pediatric specialty hospital. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144: 178-182.
3. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Paediatr Respir Rev* 2001; 2: 113-119.
4. Lighter J, Rigaud M. Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009; 39: 61-88.
5. Khazaei HA, Rezaei N, Bagheri GR, et al. Epidemiology of tuberculosis in the Southeastern Iran. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 879-883.
6. Tinsa F, Essaddam L, Fitouri Z, et al. Extra-pulmonary tuberculosis in children: a study of 41 cases. *La Tunisie Medicale* 2009; 87: 693-698.
7. Tsai KS, Chang HL, Chien ST, et al. Childhood tuberculosis: epidemiology, diagnosis, treatment, and vaccination. *Pediatr Neonatol* 2013; 55: 295-302.
8. Yaramış A, Gurkan F, Elevli M, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics* 1998; 102: E49.
9. Rowińska-Zakrzewska E. [Extrapulmonary tuberculosis, risk factors and incidence]. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79: 377-378.
10. Forssbohm M, Zwahlen M, Loddenkemper R, Rieder HL. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. *Eur Respir J* 2008; 31: 99-105.
11. Tahar G, Goucha-Louzir R, Rachid LM. Tuberculosis in children undergoing hemodialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 47-50.
12. Şen S, Şahbudak Bal Z, Yılmaz Çiftdoğan D, Yıldız Kb, Vardar F. Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi ekstrapulmoner tüberküloz olgu deneyimi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2012; 21: 205-211.
13. Long S, Pickering LK, Prober CG. In: Long SS (ed). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (4th ed). New York: Elsevier Saunders; 2012.
14. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 107-117.
15. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-196.
16. Mazurek GH. Guidelines for using the QuantiFERON-TB gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-15): 49-55.
17. Aisenberg GM, Jacobson K, Chemaly RF, Rolston KV, Raad II, Safdar A. Extrapulmonary tuberculosis active infection misdiagnosed as cancer: Mycobacterium tuberculosis disease in patients at a Comprehensive Cancer Center (2001-2005). *Cancer* 2005; 104: 2882-2887.

18. Wong KS, Chiu CH, Huang YC, Lin TY. Childhood and adolescent tuberculosis in northern Taiwan: an institutional experience during 1994-1999. *Acta Paediatr* 2001; 90: 943-947.
19. Kul'chavenia EV, Zhukova II. [Extrapulmonary tuberculosis in children]. *Probl Tuberk* 1992; 9-10: 15-16.
20. Mehta PK, Raj A, Singh N, Khuller GK. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 66: 20-36.
21. Baghaie N, Khalilzade S, Boloursaz MR, Khodayari AA, Velayati AA. Extra pulmonary tuberculosis in children: two years study. *Acta Med Iran* 2010; 48: 239-243.
22. Tatar D, Coşkunol İ, Aydın M, Alptekin S, Arslangiray S. İzmir Eşrefpaşa Verem Savaş Dispanseri'nde 1995-2000 yılları arasında izlenen çocukluk çağı tüberküloz olgularının retrospektif analizi. *Akciğer Arşivi* 2001; 32: 107-112.
23. Herranz M, Bernaola E. [Clinical characteristics of tuberculosis in childhood]. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30: 117-129.
24. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1761-1768.
25. Al-Otaibi A, Almuneef M, Hameed T. An unusual combination of extrapulmonary manifestations of tuberculosis in a child. *J Infect Public Health* 2012; 5: 203-206.
26. Cruz AT, Ong LT, Starke JR. Emergency department presentation of children with tuberculosis. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 726-732.
27. Perez-Velez CM. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 319-328.
28. Saldana L, Abid M, McCarthy N, Hunter N, Inglis R, Anders K. Factors affecting delay in initiation of treatment of tuberculosis in the Thames Valley, UK. *Public Health* 2013; 127: 171-177.
29. Le Roux P, Quinque K, Bonnel AS, Le Luyer B. Extrapulmonary tuberculosis in childhood. *Arch Pediatr* 2005; 12(Suppl): S122-S126.
30. Emmrich JV, Kamprad M, Sorge I, et al. Extensive fibrosis caused by pleural tuberculosis: a lesson from a case without post-exposure-prophylaxis. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 206-209.
31. Fischer GB, Andrade CF, Lima JB. Pleural tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 27-30.
32. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sánchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest* 1999; 115: 26-30.
33. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011.
34. Cruz AT, Ong LT, Starke JR. Childhood pleural tuberculosis: a review of 45 cases. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 981-984.
35. Öztunç F, Batmaz G, Bilgesamanlı Ü, Kozan M, Çetin G, Sarıoğlu A. Tüberküloz perikarditli iki olguda ilginç ekokardiyografik bulgular. *T Klin Kardiyoloji* 1995; 8: 176-179.
36. Yoon SA, Hahn YS, Hong JM, Lee OJ, Han HS. Tuberculous pericarditis presenting as multiple free floating masses in pericardial effusion. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 325-328.
37. Meyburg J, Schmidt KG, Nützenadel W, Bettendorf M. Tuberculous pericarditis in an infant evolving during triple chemotherapy. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 138-141.
38. Hugo-Hamman CT, Scher H, De Moor MM. Tuberculous pericarditis in children: a review of 44 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 13-18.
39. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1091-1097.
40. Handa U, Palta A, Mohan H, Punia RP. Fine needle aspiration diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Trop Doct* 2002; 32: 147-149.
41. Kocabaş E. Çocukluk çağı tüberkülozunda klinik özellikler ve tanı. *T Klin J Pediatr* 2004; 2: 215-224.
42. DeLance AR, Safae M, Oh MC, et al. Tuberculoma of the central nervous system. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 1333-1341.
43. Myers JN. Miliary, central nervous system, and genitourinary tuberculosis. *Dis Mon* 2007; 53: 22-31.
44. Buonsenso D, Serranti D, Valentini P. Management of central nervous system tuberculosis in children: light and shade. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 845-853.
45. Akkaya A, Turgut E. Kemik ve eklem tüberkülozu. *T Klin Tıp Bilimleri* 1996; 16: 343-346.
46. Teo HE, Peh WC. Skeletal tuberculosis in children. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 853-860.
47. Hadadi A, Rasoulinejad M, Khashayar P, Mosavi M, Maghighi Morad M. Osteoarticular tuberculosis in Tehran, Iran: a 2-year study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1270-1273.
48. Al-Sayyad MJ, Abumunaser LA. Tuberculous arthritis revisited as a forgotten cause of monoarticular arthritis. *Ann Saudi Med* 2011; 31: 398-401.
49. Dinler G, Sensoy G, Helek D, Kalayci AG. Tuberculous peritonitis in children: report of nine patients and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 21: 7235-7239.
50. Santos FC, Nascimento AL, Lira LA, et al. Bone tuberculosis: a case report on child. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46: 249-251.
51. Menke J, Kühnle I. Tuberculous peritonitis with infracarinal mass and elevated CA-125 in a 13-year-old girl. *Infection* 2014; 42: 415-418.
52. Sethuraman G, Ramesh V. Cutaneous tuberculosis in children. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 7-16.
53. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 415-430.

54. Swaminathan S. Tuberculosis in HIV-infected children. Paediatr Respir Rev 2004; 5: 225-230.
55. Hesselning AC, Westra AE, Werschkull H, et al. Outcome of HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. Arch Dis Child 2005; 90: 1171-1174.
56. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. J Infect Dis 2007; 196 (Suppl): S76-S85.