

Ev İçi Aktif Tüberküloz ile Temas Sonrası Çocuklarda Tüberküloz Hastalığı Gelişme Riskinin Değerlendirilmesi

Evaluation of The Risk of Developing Tuberculosis Disease in Children After Contact with Household Active Tuberculosis

Berker Okay, Gülşen Akkoç, Murat Eevli, Kamil Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Sultangazi/İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kamil Şahin

Merkez Mah. Lise Sokak No 5 C Blok Daire 13 Kağıthane -İstanbul

T: +90 532 405 97 06 E-mail : drkamil_sahin@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 20.06.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 30.01.2022

Orcid :

Berker Okay <https://orcid.org/0000-0002-1506-9110>

Gülşen Akkoç <https://orcid.org/0000-0002-1444-1187>

Murat Eevli <https://orcid.org/0000-0002-0510-9650>

Kamil Şahin <https://orcid.org/0000-0002-0443-2148>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):107-115) DOI: 10.31832/smj.953481

Öz

Amaç	Çocuklarda tüberkülozun erken ve doğru tanısı tüberküloz kontrolünde ve tedavisinde oldukça önemlidir. Bu çalışmada ev içi aktif tüberküloz tanılı birey ile temas sonrası tüberküloz gelişme riskinin ve tanıya yönelik tetkiklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	Bu çalışmada 1 Mayıs 2019-2 Ocak 2020 tarihleri arasında hastanemiz çocuk enfeksiyon polikliniğine başvuran ev içi aktif tüberkülozlu birey ile teması olan 0-18 yaş arası ve tüberküloz profilaksisi almayan hastalar, retrospektif olarak incelendi. Olgulardan istenmiş olan kan tahlilleri, akciğer görüntülemesi ve 3 gün sabahları alınan mide açlık suyunda aside dirençli bakteri boyanma, mikobakteri kültürü, tüberküloz PCR tetkiklerine sistemden bakılarak formlara not edildi.
Bulgular	Çalışmaya katılan çocuklar yaş, cinsiyet, şikâyet, indeks vakanın kimliği, BCG aşı skarının varlığı, ev içi temas süresi, PPD boyutu, laboratuvar sonuçları ve akciğer görüntülemeleri açısından incelendi. Tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi alan çocuklar arasında yaş, indeks vakanın kimliği, akciğer görüntülemesi, C reaktif protein, lökosit, nötrofil değerleri ve PPD boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Tüberküloz hastalığı tedavisi başlanan çocukların indeks vakalarının tamamı (%100) anne idi ($p<0,001$). Tüberküloz hastalığı tedavisi başlanan çocukların lökosit sayısı, nötrofil sayısı, CRP, PPD boyutu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,032$; $p=0,002$; $p=0,043$; $p=0,031$). Hastalık tedavisi başlanan çocukların akciğer görüntülemelerindeki patoloji oranı, profilaksi tedavisi alan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$).
Sonuç	Aktif tüberkülozlu hastalar ile ev içi teması olan, indeks vakanın anne olduğu, 15 yaştan büyük ve lökosit sayımı, nötrofil ve CRP değerlerinde yüksekliği bulunan çocukların, tüberküloz hastalığı yönünden daha dikkatli araştırılması ve klinik izleme alınması gerekmektedir.
Anahtar Kelimeler	Çocuk; Ev içi temas; Tüberküloz; Koruyucu tedavi

Abstract

Introduction	Early and accurate diagnosis of tuberculosis in children is essential for monitoring and treating tuberculosis cases. The aim of the study is to determine the risk of developing tuberculosis and potential subjects of the diagnostic tests following contact with an active tuberculosis patient in a household.
Materials and Methods	The study consists of the retrospective analysis of children aged 0-18, contacted a household member with active tuberculosis and admitted our hospital Pediatric Infection Outpatient Clinic between 01.05.2019 and 02.01.2020, and who did not receive tuberculosis prophylaxis. Blood tests, lung imaging, acid-resistant bacteria staining in the gastric fasting aspirate taken in the mornings for 3 days, mycobacterial culture and tuberculosis PCR examinations requested from the patients were noted on the forms by looking at the system.
Results	Subjects, who participated in the study, were compared based on age, gender, symptoms, index case, presence of BCG vaccine scar, household contact duration, TCT diameter, laboratory, and radiologic studies results for TB disease and LTBI. Statistically significant differences between the treatment of TB disease and LTBI were observed in terms of age, index case being mother, radiologic studies, c-reactive protein, leukocyte count, neutrophil count, and PPD diameter. All index cases (100%) of children who received TB disease treatment were their mothers ($p>0.001$). Leukocyte count, neutrophil count, c-reactive protein, and PPD diameter were significantly higher in statistical terms among children who received TB disease treatment (respectively $p:0.032$; $p:0.002$, $p:0.043$, $p:0.031$). The rate of positive pathologic finding in imaging studies was higher statistically significant children who received TB disease treatment than received prophylactic treatment ($p<0.05$).
Conclusion	In case the index cases are mothers, have high inflammatory markers levels, older than fifteen years old, the children, who contacted with active TB patients in the household, should be evaluated more carefully in terms of tuberculosis disease and close clinical monitoring should be obtained.
Keywords	Tuberculosis; Household contact; Children; Prophylaxis

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), uzun süre belirti vermeden ve çocuklarda özgül olmayan bulgular ile seyreden bir hastalıktır. Bu nedenlerle tanı geciktiğinde, ortaya çıkan komplikasyonlar açısından sakatlık ve ölüme yol açabilir.¹ Tüberküloz hastalığı, erken tespit edilerek tedavi edildiğinde veya temaslı olgulara profilaksi verildiğinde, önlenilebilir ve başka kişilere bulaşması engellenebilir bir durumdur.¹

Çocuklar tüberküloz basilini genellikle erişkin tüberkülozlu olgulardan almaktadır. Temas genellikle ev içinde olmaktadır. Temas aşamasında, genelde tüberkülin cilt testi (TCT) negatif, akciğer grafisi normaldir ve çocukta hastalığın belirti ve bulguları yoktur.² Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda ilk 5 yaşta temas sonrası enfeksiyon varsa, hastalanma riski yüksektir. Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksektir.³ Kültür pozitif akciğer tüberkülozu ile temaslılarda TCT pozitiflik oranları %75-85, klinik tanı konulmuş olgular ile temaslılarda TCT pozitiflik oranları ise %50-70 arasında bulunmuştur. TCT kişilerde aktif hastalığı göstermemektedir ve sadece temas durumunu belirtmektedir.⁴ Akciğer görüntülemelerinin, aktif tüberküloz tanısında duyarlılığı %70-80 ve özgüllük ise %60-70'tir.⁵ Tek bir test ile çocukluk çağı tüberküloz hastalığının tanısını koymak genellikle mümkün değildir. Hangi testlerle tanı konulacağını bilmesi ve tedavi açısından enfeksiyon ve hastalık ayırımının yapılması son derece önemlidir.

Diğer bir önemli durum, tüberküloz hastalığında ve latent enfeksiyonda verilen tedaviler değiştiği için hangi temaslı çocukların daha detaylı taranması gerekliliğidir. Risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılan bu çalışmada, hangi testlerin risk belirlemede kullanılabilir olduğunu araştırdık. Bu sayede ev içi aktif tüberküloz ile temas sonrası tüberküloz gelişme riskinin saptayarak, hangi çocukta, ne zaman, hangi tetkiklerin istenmesi gerektiğinin belirlenmesi ile birlikte, tüberküloz hastası olmasına rağmen çocukların sadece profilaksi tedavisi almalarının önüne geçmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Polikliniği'ne 1 Mayıs 2019 - 2 Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran, ev içi aktif tüberküloz hastası ile temaslı olan ve Çocuk enfeksiyon servisinde yatmış ve tetkikleri eksiksiz olarak yapılmış çocuklar çalışmaya alındı. Retrospektif kesitsel, tanımlayıcı olarak planladığımız çalışmamızda, çocukların şikayetleri, muayene bulguları, epikrizleri ve izlem süresince alınmış notları incelendi. Çocuklardan istenmiş olan tam kan sayımı, c-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı, pürifiye protein derivesi (PPD), radyolog yorumlu ön-arka akciğer grafisi ve kontrastlı toraks bilgisayar tomografisi (BT) ile 3 gün sabahları alınan mide açlık suyunda çalışılan aside dirençli basil boyanma (ARB), mikobakteri kültürü ve tüberküloz polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tetkikleri sistem üzerinden daha önceden hazırlanmış bilgi formuna kaydedildi. Ayrıca bilgi formuna; başvuru anında çocukların demografik bilgileri, mevcut şikayet ve fizik muayene bulgu ve belirtileri, Bacille Calmette Guerin (BCG) aşısının varlığı, indeks vakanın kimliği, ev içi temas süresi not edildi. Çalışmaya katılan hastalar TB hastası ve Latent tüberküloz hastası olarak 2 grup olarak ele alındı.

Ev içi temas, bulaştırıcı hasta ile aynı evde 8 saat ve üzeri zaman geçirme olarak belirlendi. İndeks vaka, ev içindeki ilk kaynak olgu olarak tanımlandı. PPD pozitifliği BCG aşıllılarda 15 mm ve üzeri, aşısızlarda 10 mm ve üzeri olarak kabul edildi. Çalışmaya ilk başvuru anından önce antitüberküloz profilaksisi başlanan çocuklar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmamıza, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 23.01.2020 tarih ve onay no:38 sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya alınması planlanan tüm çocukların ailelerinden çalışma başlangıcı öncesinde bilgilerinin tarafımızca kullanılması açısından yazılı onamları alındı.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 for Windows programı

kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve median (alt ve üst sınır) olarak verildi. Değerlendirilen sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi, sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Gruplarda normal dağılım olup olmadığına Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldı. Belirlenen grupta sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlandığında Student t test, sağlanmadığında Mann Whitney U test ile yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılması ise Ki-Kare testleri ile değerlendirildi. Grubu belirleyen faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 39 çocuğun 24'ü (%61,5) erkek ve 15'i (%38,5) kız idi. Çalışmaya dâhil olan çocukların yaş ortalaması 91,9 ay \pm 69,6 ay (minimum: 2 ay maksimum: 208 ay), ortanca değeri ise 81 ay idi. Yaş dağılımına bakıldığında ise çocukların 16'sı (%41,0) beş yaş altı, 15'i (%38,5) beş ile on beş yaş arası, 8'i de (%20,5) on beş yaş üstü idi. Cinsiyete göre yaş dağılımı ve yaş grupları arasında istatistiksel anlamda fark bulunamadı (sırasıyla $p:0,50$, $p:0,29$). Çalışmaya alınan 39 çocuğun ortalama ağırlığı $22,0 \pm 7,1$ kilogramdı (minimum 4 kilogram, maksimum 96 kilogram), ortanca değeri ise 18 kilogramdı. Boy ortalamaları ise $125,1 \text{ cm} \pm 55,2 \text{ cm}$ (minimum: 60 cm, maksimum: 190 cm), ortanca değeri 110 cm bulundu. Gomez ve Waterlow malnutrisyon sınıflamasına göre 5 çocukta hafif, 3 çocukta orta ve 1 çocukta ağır malnutrisyon saptandı. SDS değerlerine göre -2 SDS altında kalarak boy kısalığı saptanan çocuk sayısı 11 (%28,2), +2 SDS üzerinde bulunarak obezite saptanan çocuk sayısı 7 (%17,9) saptandı. Demografik özellikler Tablo 1'de ve başvuru anında şikâyetleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan temaslı çocukların 8'ine (%20,5) tüberküloz hastalığı tanısı konularak anti-tüberküloz tedavisi

başlandı. %79,5'ine (n:31) latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) tedavisi başlandı. Çocukların 25'i (%64,2) izoni-azid (İNH) profilaksisi alırken, indeks vakada saptanan ilaç direnci sebebiyle 6 çocuğa (%15,3) İNH dışı ilaçlarla profilaksi verildi. Çalışmaya başlangıç tarihinde, ortalama izlem süresi tüm çocuklarda 6 aya tamamlanmış olarak saptandı. Hiçbir çocukta komplikasyon görülmedi.

Tablo 1: Çalışmaya alınan çocukların demografik özelliklerinin cinsiyetlere göre dağılımı

DEĞİŞKENLER	ERKEK	KIZ
Sayı	n:24 (%61,5)	n:15 (%38,5)
Yaş (Ay)Ort \pm SS	84,5 \pm 61,5	103,9 \pm 81,7
Ağırlık (kg)Ort \pm SS	19,0 \pm 6,9	21,2 \pm 7,2
Boy (cm) \pm Ort \pm SS	120,6 \pm 51	127,0 \pm 56
Vücut kitle indeksi- Ort \pm SS	16,1 t \pm 4,7kg/m ²	14,7 \pm 5,2 kg/m ²
Tıbbi özgeçmiş	2 (%8,3) (astım, Chron)	1 (%4,1) (epilepsi)
1kg: kilogram *cm: santimetre		

Tablo 2. Çalışmaya alınan çocukların şikâyetlerinin dağılımı

Şikâyet n(%)	Yok	14 (%35,9)
	Var	25 (64,1)
	Öksürük	21 (%53,8)
	Balgam	8 (%20,5)
	Gece Terlemesi	7 (%17,9)
	Ateş	4 (%10,3)
	Hırıltı	2 (%5,1)
	Kilo kaybı	2 (%5,1)

TB hastalık ve LTBE tanısı alan çocukların yaş dağılımı, indeks vaka ve PPD değerlerinin arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tüberküloz tedavisi alan ve LTBE tedavisi alan çocuklar arasında boy ve ağırlık ile vücut kitle indeksi ve SDS değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p:0,12$, $p:0,21$, $p:0,11$, $p:0,17$). TB ve LTBE tedavisi alan çocukların hepsinin (%100) mide açlık suyu, mikobakteri kültürü ve PZR sonuçları negatif saptandı. Tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi alan çocukların karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

		Tüberküloz Hastalık (n %)	Latent tüberküloz (n %)	p
Yaş(Yıl)	<5 hastalar	3/8 (%37,5)	13/31 (%41,9)	p=0,045
	5-15 yaş arası hastalar	1/8 (%12,5)	14/31 (%45,2)	
	>15 hastalar	4/8 (%50,0)	4/31 (%12,9)	
Hastalığı bulaştırın indeks vaka		Anne: 8 (%100)	Anne: 8 (%25,8)	p<0,001
PPD endürasyonçaplarını, Ort±SS		13,0 ±2,1 mm	6,0 ±3,1 mm	p=0,031

		Hastalık Tedavisi Başlanan1 n %	LTBE Tedavisi Başlanan2 n %	p
Şikayetin varlığı	Var	5	%62,5	p:0,41
	Yok	3	%37,5	
Cinsiyet	Erkek	4	%50,0	p:0,35
	Kadın	4	%50,0	
İndeks vaka şikayetleri	Var	3	%37,5	p:0,52
	Yok	5	%62,5	
İndeks vaka çoklu ilaç direnci	Var	2	%25,0	p:0,50
	Yok	6	%75,0	
Ailenin medikal öyküsü	Var	4	%50,0	p:0,44
	Yok	4	%50,0	
Ailede akraba evliliği	Var	4	%50,0	p:0,36
	Yok	4	%50,0	
Aşılama durumu	Tam	7	%87,5	p:0,27
	Eksik	1	%12,5	
BCG skar varlığı	Var	7	%87,5	p:0,11
	Yok	1	%12,5	
Sigara maruziyeti	Var	4	%50,0	p:0,33
	Yok	4	%50,0	
İndeks vaka ile aynı odada kalma	Var	2	%25,0	p:0,26
	Yok	6	%75,0	
Malnutrisyon	Var	2	%25,0	p:0,17
	Yok	6	%75,0	

1 Üçlü veya 4'lü antitüberküloz tedavisi alan hasta çocuk grubu 2 Tek ilaç ile Tüberküloz profilaksisi alan latent Tüberküloz tanısı almış hastalar

TB ve LTBE tedavisi alan çocukların laboratuvar bulguları karşılaştırıldı (Tablo 5). Tüberküloz hastalığı tedavisi başlanan çocukların lökosit, nötrofil, CRP ortalamaları LTBE tedavisi başlanan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,03, p<0,00, p=0,04).

Lökosit için hastalık tedavisi başlanan çocukları belirle-

mek için kesim değeri incelenmesinde ROC Curve analizinde %75 duyarlılık, %90,3 özgüllük ile 10,4 ve üzeri kesim değeri olarak saptandı. Pozitif prediktif değer (PPV) %66,7; Negatif prediktif değer (NPV) %93,3 bulundu.

Nötrofil için hastalık tedavisi başlanan çocukları belirlemek için kesim değeri incelenmesinde ROC Curve ana-

lizinde %87,5 duyarlılık, %71,1 özgüllük ile 3,75 ve üzeri kesim değeri olarak saptandı (PPV %43,8; NPV:%95,7).

CRP için hastalık tedavisi başlanan çocukları belirlemek için kesim değeri incelenmesinde ROC Curve analizinde %62,5 duyarlılık, %83,9 özgüllük ile 6,85 ve üzeri kesim değeri olarak saptandı (PPV %50,0; NPV:%89,7).

Üç kesim değerinin birlikte değerlendirildiği CRP 6,85 ve üstü ve/veya lökosit 10,4 ve üstü ve/veya nötrofil 3,75 ve üstü olan çocuklar incelendiğinde hastalık tedavisine başlanan hastalar için duyarlılık %87,5, özgüllük %90,3, PPV %70,0, NPV %96,6 olarak saptandı (Tablo 6).

Çalışmaya katılan çocukların hepsine akciğer görüntülemesi yapıldı. Çocukların 8'inin (%20,5) ön arka akciğer grafisinde patolojik bulgu mevcut idi. Bunların 5'inde infiltrasyon ve 3'ünde miliyer görünüm tespit edildi. Çalışmaya katılan 39 çocuğun 9'unda (%23,0) patolojik toraks

BT görüntüsü görüldü. Bu dokuz hastanın 2'sinde (%22,2) kistik-nekrotik lenfadenit, 4'ünde (%44,4) tomurcuklanan ağaç manzarası ve buzlu cam görüntüsü, birinde (%11,1) erken dönem kaviteleşme, birinde (%11,1) lineer parankimal atelettazik alan, bir (%11,1) hastada asiner infiltrasyon mevcuttu. Hastalık tedavisi başlanan çocukların ön-arka akciğer grafisinde patoloji oranı LTBE tedavisi başlanan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,004). Hastalık tedavisi başlanan çocukların %100'ünde toraks BT patolojikti, hastalık tedavisi başlanan çocukların BT pozitiflik oranı LTBE tedavisi alan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,003).

Tablo 5. Tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi alan çocukların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

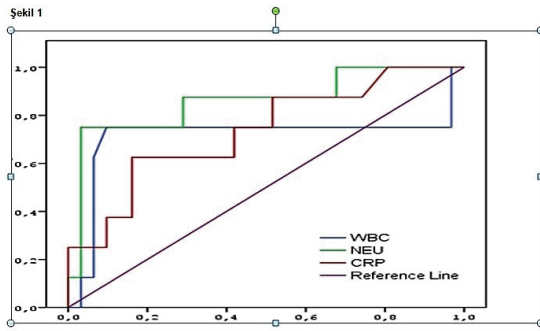
Laboratuvar Değerlendirmeleri			
	Hastalık tedavisi başlanan hastaların tanı sırasındaki değerleri1Ort.±SD (Median)	LTBE tedavisi başlanan hastaların tanı sırasındaki değerleri2Ort.±SD (Median)	p
Lökosit /mm ³	10700±4900 (12000)	7800±2800 (7200)	0,03
CRP mg/dL	44,6±80,9 (10,4)	5,3±9,8 (1,3)	0,04
Nötrofil/mm ³	6800±2800 (7300)	3400±1600 (3360)	0,002
Sedimentasyon mm/h	9,4±6,5 (8)	15,6±15,1 (8)	0,68
AST U/L	33,4±11,3 (33)	30,0±14,0 (27)	0,21
ALT U/L	26,3±18,2 (17,5)	17,4±9,4 (14)	0,25
Trombosit/mm ³	336100±108000 (331500)	344100±125600 (309000)	0,94
Hb g/dL	11,9±2,2 (11,7)	12,4±1,3 (12,4)	0,44
Kan üre azotu mg/dL	22,8±6,6 (23,8)	23,6±6,3 (22,5)	0,86
Kreatinin mg/dL	0,43±0,21 (0,4)	0,36±0,1 (0,3)	0,26
Albumin g/dL	4,3±0,4 (4,5)	4,2±0,3 (4,2)	0,34
Ca mg/dL	9,7±0,7 (10,1)	9,8±0,5 (9,8)	0,79
NA mEq/L	138,6±2,4 (139)	138,0±2,0 (138)	0,02
K mEq/L	4,8±0,4 (4,8)	4,4±0,4 (4,4)	0,02

* ALT: alaninaminotransferaz; AST: aspartataminotransferaz; Ca: kalsiyum; CRP: c-reaktif protein; Hb: hemoglobin; K: potasyum; Na: sodyum, 1 Üçlü veya 4'lü antitüberküloz tedavisi alan hasta çocuk grubu, 2 Tek ilaç ile Tüberküloz profilaksisi alan latent Tüberküloz tanısı almış hastalar

Tablo 6. Tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi alan çocukların Lökosit, Nötrofil ve C-reaktif protein değerlerinin ortak karşılaştırılması

			LTBE tedavisi başlanan ²	Hastalık tedavisi başlanan ¹	Toplam
CRP 6,85 mg/dl üstü ve Lökosit 10400 /mm ³ birim üstü ve Nötrofil 3750 /mm ³ üstü	Hayır	n	28	1	29
		% Satır	96,6	3,4	100
		% Sütun	90,3	12,5	74,4
	Evet	n	3	7	10
		% Satır	30,0	70,0	100
		% Sütun	9,7	87,5	25,6
	Toplam	n	31	8	39
		% Satır	79,5	20,5	100
		% Sütun	100	100	100

1 Üçlü veya 4'lü antitüberküloz tedavisi alan hasta çocuk grubu, 2 Tek ilaç ile Tüberküloz profilaksisi alan latent Tüberküloz tanısı almış hastalar



* CRP: C-reaktif protein, Nsgü: Nötrofil, WBC: White Blood Cell (Beyaz kan hücreleri-Lökosit)

Şekil 1 Hastalık ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi başlamada gruplar arasında fark saptanan lökosit, Nötrofil ve C-reaktif protein için kesim değeri incelemesi

TARTIŞMA

Tüberküloz günümüzde tedavi edilebilir ve korunulabilir bir hastalık olmasına rağmen çocuklarda en sık 10 ölüm sebebinden biridir.⁶ Sağlıklı bireylerin korunması için hasta bireylerin erken tespiti ve tedaviye başlanması çok önemlidir.⁶ Çocukluk çağı tüberkülozunda kaynak olgunun saptanması, takibi ve etkin bir biçimde tedavisi yüzlerce tüberküloz enfeksiyonunun önlenmesine yardımcı olmaktadır.⁷

Bizim yaptığımız çalışmada, TB tanısı konulan 8 hastanın

3'ü (%37,5) 5 yaş altındaydı; 4'ü (%50,0) 15 yaş üstü idi. Sağlık Bakanlığı tarafından 2019 yılında yayınlanan Türkiye'de Verem Savaş Raporu'na göre çocukluk çağı tüberküloz hastalarının çocuk yaş grubu içinde dağılımı 5 yaş altı %18,0, 5-15 yaş arası %51,0 ve 15 yaş üstü %30,0 saptanmıştır.⁸ Bizim çalışmamızda hastalığın beş yaş altı ve on beş yaş üstü sıklığının yüksek olmasının sebebi temaslı taramaları ile yapılmasıdır. Türkiye genelinde yapılmış çocukluk çağında temaslı taramasına ait veri veya yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamıza dâhil edilen çocukların şikâyetlerine bakıldığında; 14 çocukta (%35,9) hiçbir belirti yok iken, en sık gördüğümüz belirti 21 çocukta mevcut olan (%53,8) öksürüktü. Tüberküloz hastası çocuklar çoğunlukla belirti ve bulgu göstermezler (sessiz klinik). En sık belirtiler öksürük, hışıltı, servikal lenfadenopatidir.⁹ Ama bu şikâyetler tüberküloz hastalığı tanısı alan çocuklar için olup temaslı çocuklar için yapılmış genel bir şikâyet dağılım oranı verisi yoktur.

Çalışmamızda hastalık tanısı konan çocuklar incelendiğinde indeks vakanın anne olma oranı %100 olarak görüldü. Çocuklarda ev içinde en çok maruziyet anne ile olduğu için anneyle temas sonrası hastalık görülme olasılığı tarafımızca daha yüksek saptandı. Türk aile yapısında annenin

çocuklarla daha çok ilgilenmesi, okula gitme yaşı henüz gelmemiş özellikle beş yaş altı çocukların evde anne ile temasının daha uzun süreli olması gibi etkenler sebebiyle indeks vakanın anne olduğu beş yaş altı çocuklarda tarama sırasında özellikle dikkatli davranılmalıdır.

Ev içi temaslıların %30-%50'sinin tüberkülin cilt testi pozitifdir. Kaynak olgunun bulaştırıcılığında, temas derecesi ve süresi önemlidir.¹⁰ Hong Kong'da yapılan bir çalışmada en az 1 aylık bir süre boyunca indeks vaka ile aynı evde veya iş yerinde 8 saatten uzun süre yakın teması bulunan olgularda TCT pozitifliği %60,6 iken bu şartlara uymayan sınırlı teması olanlarda bu oran %3,1 olarak saptanmıştır.¹¹ Ülkemizde verem savaş dispanserlerinde yapılan çalışmalarda temaslı taramasında saptanan tüberküloz olgularının %73,2'sinden fazlasının PPD'si 15 mm ve üzerinde olduğu saptanmıştır.¹² Bizim çalışmamızda tüberküloz hastalığı tanısı konan 8 çocuğun 7'sinde (%87,5) PPD 10 mm üstünde ve bu hastaların 5'inde (%62,5) ise 15 mm üstündeydi. Türkiye verileri çalışmamıza paralellik göstermektedir. Çalışmamızda alınan çocukların 32'sinde (%82,1) BCG skarı mevcut idi. Tüberküloz hastalığı tedavisi başlanan 8 çocuğun tamamında ise (%100) BCG skarı vardı. Bu konu ile ilgili yapılmış meta-analize göre, BCG aşısının TB'ye yakalanma riskini %50,0, TB nedeni ile oluşan mortalite riskini ise %71 azalttığı gösterilmiştir.¹³ Buna rağmen çalışmamızda BCG skarı olmayan 7 çocukta hastalık gözlenmezken kalan 32 çocuğun 8'inde (%25,0) hastalık saptanmıştır. BCG skarı olmayan 7 hastanın 6'sına BCG yapılmış iken, bir yabancı uyruklu hastaya yapılmamıştı. Çalışmamızda skar varlığına rağmen tüberküloz hastalığı tanısı konan çocukların olması, aşının %100 koruyucu olmadığını göstermektedir. Yine de skar varlığına rağmen TB hastalığı tanısı alan çocuklar olmasına karşın ağır TB formlarının görülmemesi, aşının TB menenjit ve milyer TB gibi ağır TB formlarına karşı koruyuculuğunu düşündürmektedir.

Çalışmaya katılan çocukların prenatal ve natal öyküleri ile kronik hastalıklarının temas sonrası hastalık oluşturma ih-

timalini arttırmadığı tespit edildi. Ayrıca indeks vakanın şikâyeti, çoklu ilaç direnci, ailenin kronik hastalık öyküsü, akraba evliliği, çocuğun şikâyeti olup olmamasının, aynı ev veya aynı odada kalma durumunun, indeks vaka temas süresinin, evde yaşayan kişi sayısının, ev içi sigara maruziyetinin, aşı takvimine uyumun ve BCG skarının da hastalık gelişimiyle ilgili olarak istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanamamıştır.

Çocukların balgamında ve açlık mide suyunda basil sayısının az olması sebebiyle bakteriyolojik tanı zordur.¹⁴ 12 yaş altı TB tanılı çocukların %95'inde bakteriyolojik yöntemler negatif saptanmaktadır.¹⁴ Ayrıca bu uygulamalar da hastane yatışı ve tecrübeli personel gereksinimi ile birlikte enfeksiyon riski de taşımaktadır.¹⁴ Bizim çalışmamızda 3 gün üst üste sabahları alınan mide açlık sularında ARB boyanma, kültür ve PZR pozitifliği saptanmadı. Polimeraz zincir reaksiyonu, nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinden en sık kullanılanıdır. Testin spesifite ve sensitivitesi tanıda tek başına kullanılacak kadar güvenli değildir, diğer tanı yöntemleri ile birlikte destekleyici olarak kullanılabilir. Çocuklarda testin sensitivitesi %25-83 ve spesifitesi %80-100 arasında değişmektedir. Tüberkülozun hiçbir klinik ve radyolojik bulgusunun olmadığı çocuklarda %39 oranında pozitiflik saptandığı da bildirilmiştir.¹⁵ Bizim çalışmamızda hiç pozitif bulmamamızın sebepleri laboratuvar eksikliklerinin yanı sıra, hasta uyumsuzluğu, tecrübeli personel eksikliği, numunenin doğru zamanda ve düzgün alınmaması gibi birden çok sebebe bağlı olabilir.

Çalışmamızda hastalık tanısı konulan 8 hastanın tamamında ön arka akciğer grafisinde patoloji olduğu, en sık olarak da 5 hastada görülen (%62,5) infiltrasyonun saptandığı görülmüştür. Çocuklarda primer akciğer tüberkülozunda en sık akciğer grafi bulgusu, fokal parankimal odak ve hiler lenfadenopatidir. Bunun dışında havalanma artışı, ateletazi, milyer görünüm, alveoler konsolidasyon, plevral efüzyon, ampiyem ve nadiren fokal kitle izlenebilir.¹⁶ Bu sebeple temaslı taraması yapılan çocuklarda belirti ve

bulgu olmasa bile akciğer görüntülemesi yapılmalıdır.

Çalışmamızda, tüberküloz hastalığı tedavisi başlanan çocukların lökosit, nötrofil ve CRP değerlerinin ortalamaları LTBE tedavisi başlanan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Yapılan çalışmalarda TB tanılı hastaların serum CRP ve sedimantasyon düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur.^{17,18} Akut faz reaktanlarının yüksekliği temaslı çocuklarda TB hastalığı açısından uyarıcı parametrelerdir.

Çocukluk çağı tüberkülozunda tanı için bulgular, tüberküloz hastası ile temas öyküsü, risk faktörlerinin var olup olmaması, tüberkülin cilt testi, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular bir arada değerlendirilmelidir.¹⁸ Bu durumlarda temas öyküsü tanının belki de en önemli ayağıdır.¹⁹ Aktif tüberkülozlu yetişkin ile teması olan her çocuğa TCT, fizik muayene ve ön arka akciğer filmi ve gereklilik halinde toraks BT ile değerlendirme yapılmalı, alınabiliyorsa balgam veya açlık mide suları incelenmeli çocuğun o anda tüberküloz hastalığı bulunup bulunmadığı tespit edilmelidir. Hastalık tespit edilmeyen tüm çocuklara profilaksi başlanmalı, profilaksi 6 aya tamamlanmalıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 15 yaş üzerine, aktif TB hastalığı ile temas sonrası profilaksi verilmediğinde %4,9 oranında hastalık oluştuğu, %13 oranında ise TCT testinde pozitiflik oluştuğu tespit edilmiş, profilaksi alanlarda ise hastalık oluşmadığı görülmüştür.²⁰ Çalışmamızda LTBE tanısı alan ve profilaksi başlanan çocukların izlemlerinde hiçbirinde TB hastalığına gidiş gözlenmemiştir.

Evde indeks vakası anne olan, PPD boyutları büyük, akut faz reaktanları yüksek, akciğer görüntülemesinde patoloji saptanan, özellikle beş yaş altı ve on beş yaş üstü çocukların gözden kaçırılmaması ve uygun TB hastalığı tedavisi başlanması gereklidir. Bu yüzden temaslı tüm çocukların detaylı şekilde taranması, anamnezlerinin derinleştirilmesi, gerekli laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin yapılması, PPD boyutlarının belirlenmesi ve en önemlisi de bu çocukların hepsinin izleme alınarak yakın takip edilmesi

gerekmektedir. Bunun yanında yaş grubu farketmeksizin TB tanılı birey ile temaslı olup TB hastalık tanısı almayan tüm yaş gruplarındaki çocuklara profilaksi başlanmalıdır. Çalışmamızın, kısa süreyi kapsayan retrospektif bir çalışma olması ve vakaların düşük sayıda olması gibi kısıtlılıkları vardır.

Sonuç olarak; çocukluk çağı tüberkülozu dünyada ve ülkemizde önemini hala koruyan bir hastalıktır. Bulaştırıcı TB'li olguların saptanması ve etkili bir tedavi verilmesi mücadelenin önemli bir parçasıdır. Özellikle, çocukluk yaş grubu hastaların korunması için kaynak olgunun saptanması, temasın öğrenilmesi ve uygun tedavinin başlanması elzemdir. Ayrıca indeks vakanın temasta bulunduğu riskli grupların da belirlenerek uygun önlemlerin alınması TB'nin yayılmasının önlenmesinde yardımcı olmaktadır.

Kaynaklar

1. Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lonnroth K, Getahun H, Migliori GB et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: Progress and new developments. *Lancet* 2012; 379(9829):1902-13.
2. Çocukluk Çağı Akciğer Tüberkülozunda Tanı. Uğur Özçelik, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Nobel Tıp Kitabevi; 2017, sayfa 1-5.
3. Global Tuberculosis Report 2020, Sayfa 1-25. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>
4. Soysal A, Bakır M. Tüberküloz enfeksiyonunda tanı-Tüberkülin cilt testi. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1:27-32.
5. Kiper N. Çocukluk çağı akciğer tüberkülozu. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun 2003;106-14.
6. WHO (2006) Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO reference number: WHO/HTM/TB/2006.371.
7. Kolsuz M. Risk Gruplarında Aktif Olgu Bulma ve Temaslı Taraması. *Türk Toraks Derneği*. 2010;11:253-74.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2019 Raporu. Ankara.2020;16-47.
9. Gedik AH, Cakir E, Donmez T, Ari E, Koksalan OK. Tuberculin skin test positivity without tuberculosis contact: A major challenge in childhood; *Journal of Pediatrics and Child Health*. 2015; 51(6):632-8.
10. Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, FitzGerald JMI. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: A large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1014-20.
11. Lee MSN, Leung CC, Kam KM, Wong MY, Leung MCM, Tam CM et al. Early and late tuberculosis risks among close contacts in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:281-7.
12. Bozabalı S, Olukman Ö, Cangar Ş. Çocukluk Çağı Tüberküloz Olgularının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*.2017;1:27-33.
13. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994 Mar 2;271(9):698-702.
14. Şen V, Uluca Ü, Yılmaz S, Şen HS, Tuncel T, Güneş A et al. Akciğer tüberkülozlu çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014; 41(3), 552-57.
15. Delacourt C, Poveda JD, Churean Q, Beydon N, Mahut B, Jde Blic et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995; 126: 703-709.
16. Marais BJ, Obihara CC, Gie RP. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. *Archives Diseases Childhood* 2005; 90: 1166-1170.
17. Ding RD, Zhang HJ. Effect of linezolid on serum PCT, ESR, and CRP in patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia, *Medicine Clinical Trial/Experimental Study*. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep; 97(37): 121-77.
18. Wang Y, Hu C, Wang Z, Kong H, Xie W, Wang H. Serum IL-1 β and IL-18 correlate with ESR and CRP in multidrug-resistant tuberculosis patients. *J Biomed Res*. 2015;29(5):426-428.
19. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, Geneva, World Health Organization; 2014.
20. Kolsuz M, Küçükkepçici C, Demircan N, Uçgun İ, Metintaş M, Erginel S. Akciğer tüberküloz olgularının yakın temaslarının 6 aylık izlem sonuçları. *Toraks Dergisi*. 2003; 4:127-32.