

Çok İlaça Direçli Akciğer Tüberkülozu Olan Çocuk Olguda Tanı ve Tedavi Yaklaşımında Yaşanan Güçlükler

Management and Treatment Difficulties of Multi-drug Resistant Pulmonary Tuberculosis in a Pediatric Case

Selda HANÇERLİ TÖRÜN¹, Emine Manolya ACAR¹, Ayper SOMER¹, Gonca ERKÖSE², Dilek ŞATANA², Zuhale BAYRAMOĞLU³, Emine ÇALIŞKAN³, Zeki KILIÇASLAN⁴

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul.

¹ İstanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Diseases, Istanbul, Turkey

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İstanbul.

² Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul.

³ Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Istanbul, Turkey

⁴ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul.

⁴ Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Istanbul, Turkey

Geliş Tarihi (Received): 09.05.2017 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 01.01.2018

ÖZ

Tüberküloz dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Çocukluk çağında ortaya çıkan çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) enfeksiyonu, primer ilaç direnci gösteren ve dolaşımda olan erişkin ÇİD-TB etkenleri ile meydana gelmektedir. Bu olguda, ÇİD-TB tanısı olan ve 24 aylık tedavi sonrasında sağlığına kavuşan 17 aylık bir olgu sunulmuştur. Tekrarlayan pnömoni nedeni ile hastaneye başvuran 17 aylık kız bebeğin fizik muayenesinde sağ servikal bölgede lastik kıvamında 2 cm'den küçük lenfadenopati saptanmıştır. Akciğer dinleme bulgusu olarak sağ bazalde kreptan raller tespit edilmiştir. Yapılan tetkiklerinde tüberkülin deri testi (TDT) negatif, interferon gama salınım testi (IGST) negatif bulunurken, toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) mediastinal konglomere patolojik lenfadenopati, sol akciğer alt lobun tama yakınında hava bronkogramları saptanmıştır. Açlık mide suyu (AMS) örneği alınarak epitüberküloz tanısı ile izoniazid, rifampisin, pirazinamid tedavileri başlanmıştır. Tedavinin 6. ayında multipl servikal lenfadenopatileri nedeni ile tekrar ayaktan polikliniğimize başvuran hastada AMS kültürü sonucunda izoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin, etionamid, rifabutin dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi üremesi olduğu tespit edilmiştir. Hastanın kontrol toraks BT'si çekildiğinde sağ akciğerin orta lob lateralinde ve alt lob mediyobazalinde reziduel peribronşiyal infiltrasyonlar ve sekel

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Selda Hançerli Törün, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Tel (Phone): +90 212 414 2000, E-posta (E-mail): seldahancerli@hotmail.com

hiler kalsifik lenf gangliyonu saptanmıştır. Hastanın kontrol olarak alınan AMS örneğinde *M.tuberculosis* üremesinin devam etmesi nedeni ile minör ilaç direnç testleri çalışılmış ve iştirme testi ile görme muayenesi yapılarak moksifloksasin, amikasin, para-amino salisilik asit, protionamid ve pirazinamid başlanmıştır. Tedavinin üçüncü ayında kontrol AMS örneğinde *M.tuberculosis* üremesinin halen devam etmesi üzerine mevcut tedaviye devam edilmiştir. Amikasin tedavisi 6. ay sonunda kesilmiştir. Hastanın tedavisi 24. ay sonunda tamamlanmıştır. Hastanın üç yıllık takibi sonunda 5 yaş 2/12 aylık kontrollerinde klinik ve radyolojik bulguların hemen hemen hepsinde düzelme saptanmıştır. Çocukluk çağında TB klinik tablosu hastalığa özgü belirtilerden ve erişkinlerde görülen hastalıktan farklı seyretmektedir. Çocuklar tüberküloz basilini genellikle erişkin tüberkülozlu olgulardan aldıkları için, bu yaş grubunda ÇİD-TB olguları ile karşılaşabilmektedir. Bu durum, özellikle uzun dönem tedavi gerekmesi, öte yandan çocuklara özel ilaç formülasyonlarının olmaması nedeni ile sorun oluşturmaktadır.

Anahtar sözcükler: Çocuk; çok ilaca direnç; pulmoner tüberküloz.

ABSTRACT

Tuberculosis continues to be a major health problem worldwide. Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) infection that occurs in childhood is caused by adult MDR-TB agents which are in circulation and resistant to primary drugs. In this case report a 17-month-old child with MDR-TB who was cured after a 24-month therapy regimen was presented. Physical examination of a 17-month-old girl admitted to the hospital with the cause of recurrent pneumonia revealed a rubbery lymphadenopathy less than 2 cm in the right upper cervical region. Crepitant rales were detected in the right basal on auscultation of the lung. Interferon gamma release assay (IGRA) and tuberculin skin (TST) tests were negative. Computed tomography (CT) scan of the chest showed mediastinal conglomerate pathologic lymphadenopathy and air bronchograms were detected near the lower lobe of the left lung. Treatment of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide with the diagnosis of epituberculosis was started by taking a sample of gastric aspirate culture sample. In the sixth month of the treatment patient was admitted to our clinic with enlarged cervical rubbery lymphadenopathy. It was determined that microbiological test of gastric aspirate culture specimen was positive for *M.tuberculosis* complex resistant to isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin, ethionamide and rifabutin. Control CT showed residual peribronchial infiltrations and hilar calcific lymph nodes. Hearing test, vision control and, thyroid function tests were performed and treatment of moxifloxacin, amikacin, para-amino salicylic acid, protionamide and pyrazinamide was started based on minor drug susceptibility results of *M.tuberculosis* isolate which was still growing in gastric aspirate culture. Gastric aspirate culture for *M.tuberculosis* was still positive after 3 months of treatment and the current treatment was continued. Amikacin was stopped after 6 months. Therapy regimen was stopped after 24-months. Over the course of a follow-up period of more than 3 years, the clinical and radiological resultsof the patient has improved significantly. The clinical presentation of TB in children is often nonspecific and differs from the patterns seen in adults. MDR-TB cases can be seen in this age group since tuberculosis in children is mainly caused by transmission of drug-resistant strains from adults. This situation is particularly problematic due to the long-term treatment and the lack of specific drug formulations for children.

Keywords: Child; multidrug-resistance; pulmonary tuberculosis.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2015 yılında yayımlanan tüberküloz (TB) raporu-na göre yılda 1 milyon çocuk TB tanısı almakta ve 136.000 çocuk TB'den ölmektedir¹. Yoksulluk, TB kontrol programlarının etkin olmaması, özellikle Afrika ve Doğu Asya ülkelerindeki insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonundaki artış, uluslararası göçler hastalığın kontrol altına alınmasını güçleştirmektedir².

Çocukluk çağındaki TB sorunu, yalnız bu yaştaki TB hastalığına ait sorunların değil, bununla birlikte erişkinlerdeki TB kontrol programlarının etkinliğinin de en önemli göstergelerinden birisidir. TB'nin doğal seyrini konak ve basilin özellikleri belirlemektedir. İmmün sistemi sağlam olan çocuklarda TB'nin klinik tablosu büyük oranda yaşla ilişkilidir. Çocukluk çağında TB tanısı çoğu kez TDT pozitifliği, temas öyküsü ve uygun klinik ve radyolojik bulgularla konulmaktadır. Çocukların önemli bir kısmında yayma negatif hastalık geliştiğinden ve balgam örneği alınmasında zorluklar yaşandığından mikrobiyolojik doğrulama güç olmaktadır³.

Dirençli TB'de temel ilkeler tüm TB hastalarında geçerlidir. Ancak bu durumda en önemli konu, kür sağlayıcı bir tedavi rejimine başladıktan sonra hasta izlemine sürdürmek tedavisini tamamlamaktır. Bu amaçla, tedaviye başlayan ve kararları veren ilgili uzman hastane ile verem savaş dispanseri ve il sağlık müdürlüğü ile sıkı bir işbirliği yapmalıdır. Uzun süreli tedavi ve takip nedeniyle artan hastane ziyaretleri hastanın ve ailesinin sosyal ve ekonomik desteğe ihtiyacını artırmaktadır. Bu olgu sunumunda çok ilaca dirençli (ÇİD) TB tanısı konularak 24 aylık tedavi sonrasında sağlığına kavuşan 17 aylık bir olgunun tanı ve tedavi süresince karşılaşılan güçlükler irdelenmiştir.

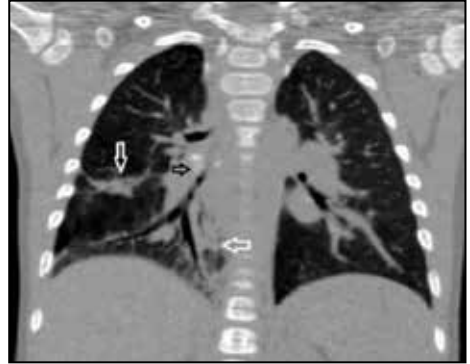
OLGU SUNUMU

On yedi aylık kız bebek, tekrarlayan pnömoni nedeniyle 2014 yılında il dışından başvurdu. Fizik muayenesinde; kilosu 12.5 kg (90-97 persentil), boyu 89 cm (> 97persentil), genel durumu iyi olarak belirlendi. BCG skarı 5 mm olarak tespit edildi. Sağ servikal bölgede 1.5 cm, sol servikal bölgede 1.5 cm büyüklüğünde lastik kıvamında lenfadenopati saptandı. Akciğerlerde dinleme bulgusu olarak sağ bazalde krepitan ralleri belirlenirken diğer sistemlerin muayeneleri normal olarak saptandı.

Yapılan tetkiklerinde tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testi (IGST) negatif bulundu. Ekokardiyografisinde sekundum tipte 9 mm ASD saptandı. Biyokimyasal testleri, ter testi, immünglobulin değerleri normal bulundu. Toraks BT'sinde mediastinal konglomere patolojik lenfadenopati, sol akciğer alt lobun tama yakınında hava bronkogramları ve yaygın konsolide alanlar saptanması nedeniyle açlık mide suyu (AMS) alınarak epitüberküloz tanısı ile izoniazid, rifampisin, pirazinamid tedavileri başlandı (Resim 1). Kontrollerine il dışında devam eden hastanın tedavinin altıncı ayında boynunda gözlenen korteks kalınlığı artmış multipl servikal lenfadenopatileri nedeni ile biyopsi yapılması önerilmesi üzerine aile kendi isteği ile ayaktan polikliniğimize başvurdu. AMS kültür sonucuna ulaşılan hastanın izoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin, etionamid, rifabutin dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleks üremesi olduğu öğrenildi. AMS örnekleri; N-asetil-L-sistein-sodyum hidrosit karışımı ile dekontamine edilerek, fosfat tamponu ile nötralize edildi ve santrifüjlenerek konsantre hale getirildi. Bactec MGIT 960 (BD, Sparks, MD, ABD) ve Löwenstein-Jensen (BD, Sparks, MD, ABD) besiyerlerine ekim yapıldı. *M.tuberculosis* kompleksi olarak saptanan kültürler için MGIT 960 yöntemi (BD, Sparks, MD, ABD) kullanılarak primer ve sekonder ilaç duyarlılığı çalı-



Resim 1. Sağ akciğer alt lob posterobazal ve sağ akciğer orta lob lateral segmentlerde bilobere pnömonik konsolidasyonlar (kapalı oklar) ve sağ akciğer alt lob bazalde peribronşiyal infiltrasyonlar mevcuttur. Sağ paratrakeal zincirde çok sayıda lenfadenopati (yıldız) izlendi.

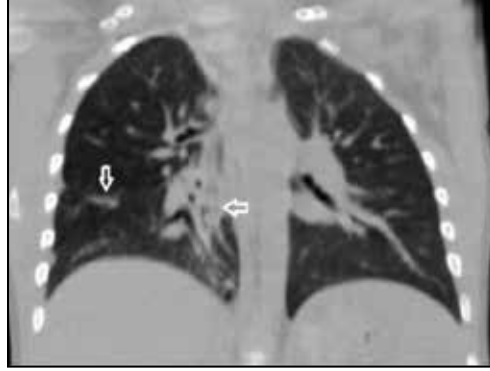


Resim 2. Sağ akciğerde orta lob lateralde ve alt lob mediobazalde rezidüel peribronşiyal infiltrasyonlar (beyaz ok) ve tedavi almış hastada sağ hiler sekel kalsifik lenf gangliyonu (siyah ok) izlendi.

şıldı. Hastanın hastaneye yatışı yapılarak üç gün üst üste AMS örnekleri alındı ve kontrol toraks BT'si çekildi ve sağ akciğerde orta lob lateralde ve alt lob mediobazalde rezidüel peribronşiyal infiltrasyonlar ve sağ hiler sekel kalsifik lenf gangliyonu TB ile uyumlu olarak bulundu (Resim 2).

Hastanın kontrol AMS örneğinde üremenin devam etmesi nedeni ile minör ilaç duyarlılıkları çalışıldı ve ÇİD-TB tanısı ile ilaç temini için Sağlık Bakanlığı izni alındı. Hasta izolatu, izoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin, etionamid, rifabutin dirençli ve para-amino salisilik asit, ofloksasin, kapreomisin, klofazimin duyarlı bulundu. Hasta izolatu genotipik açıdan bir inceleme yapılmadı.

Hastaya uygulanan tedavi ısteme testi ve görme muayenesi yapılarak amikasin, moksifloksasin, para-amino salisilik asit, protionamid ve pirazinamid şeklinde değıştirildi. Oral olarak verilen ilaçların miktarının fazla olması nedeni ile hastaya ilaç içirmekte güçlükler yaşandı. İlaçlar enjektörle sulandırarak, ilk haftalarda nazogastrik yol ile devamında hastanın kendisinin ağızdan alımı ile sağlandı. Bu dönemde oral ilaçları içmede teşvik edici olsa da nazogastrik sonda çıkarılarak takip eden günlerde izlemde kaşık, enjektör, kap gibi malzemeler kullanılarak dönüşümlü olarak ilaçların içilmesi sağlandı. Antibiyotik tedavisine her gün intramusküler uygulama şeklinde başlandı. Hasta tedavinin 44. gününe kadar hastanede yatırılarak izlendikten sonra, yaşadığı yerdeki verem savaş dispanseri ile iletişime geçilerek ilaç temini sağlandı ve ayaktan izleme alındı. Tedavinin 3. ayında kontrol olarak alınan AMS örneğinde Bactec MGIT 960 ve Löwenstein-Jensen besiyerlerinde üreme olması nedeniyle mevcut tedaviye devam edildi. Amikasin tedavisi 6 aya tamamlandı. Tedavinin son 3 ayında hastanın enjeksiyon yerlerinde ağrı, bacağının üzerine basamama gibi yakınmaları olması nedeni ile haftada 3 gün olacak şekilde antibiyotik tedavisi 6 aya tamamlandı. Aylık kontrollerine devam edilen hastanın aralıklı olarak bakı-



Resim 3. Sağ akciğerde sekel pleuroparenkimal bant formasyonları ve sağ posterobazalde subsegmenter atelettazi alanları (beyaz ok) izlenmekte olup rezidüel pnömonik infiltrasyon mevcut değildi.

lan biyokimyasal testleri, tiroid fonksiyonları, görme ve işitme muayenelerinde anormallik saptanmadı. Tedavinin 18. ayında yapılan kontrol görüntülemesinde sekel lezyonlar ile uyumlu olması, kontrol olarak alınan son 5 AMS örneğinde üreme olmaması nedeni ile tedavi 24 aya tamamlanarak kesildi (Resim 3).

Ayaktan poliklinik izlemine devam edilen hastanın konuşmasında gecikme tespit edilmesi nedeni ile yapılan işitme testi, nörolojik muayene ve kraniyal görüntülemesinde anormal bir özellik saptanmadı. Konuşma terapisi desteği verilerek nöroloji ve enfeksiyon poliklinik takiplerine devam edildi. En son 5 yaş 2/12 aylık kontrollerinde konuşması düzelen hastanın sistem muayenesinde anormal bir özellik saptanmadı.

TARTIŞMA

TB'nin T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde olgu hızının 100.000'de 19.4'ten 100.000'de 17.5'e (-%10.0) gerilediği bildirilmiştir⁴. ÇİD-TB olguları yeni TB olgularının %0-2.9'unda, önceden tedavi görmüş TB olgularının ise %12-29.9'unda görülmektedir. 1963 yılında Edith Lincoln çocukluk çağında görülen TB'yi anlattığı kitabında yer alan "Günümüzde tüberkülozdan ölümler belirgin olarak azalmıştır ve yakın gelecekte TB artık halk sağlığı sorunu olmaktan çıkacaktır" tespitinin üzerinden 50 yıldan fazla geçmiş olmasına rağmen, TB halen her yönü ile ciddiyetini hiç kaybetmemiş bir enfeksiyon hastalığı olmaya devam etmektedir⁵.

Olgumuz akciğer TB'si tanısı ile tedavisi başlandığında Karadeniz Bölgesine gitmiş ve mikrobiyolojik açıdan yapılan tetkiklerine ancak tedaviye yanıt alınamadığı için altı ay sonra tekrar başvuruda bulunduğunda ulaşılabilmektedir. Bu olgu, mikrobiyolojik tetkiklerin istek yapan kliniklerle birlikte değerlendirmesinin önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Hastanelerde ortak otomasyon sistemi kullanımının hizmete girmesinin bu olguların erken tanısına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Çocuklar enfeksiyonu genellikle aynı evi paylaştıkları erişkinlerden almaktadır. Bu olgu raporundaki indeks olgu gerek tanı anında yaşadığı ilde gerekse göç ettikleri İstanbul'da geniş aile taramalarında tespit edi-

lememiştir. Çocuk olgularda TB tespiti enfeksiyon kontrol programlarının etkinliği açısından aile taraması önemli bir yer tutmaktadır. Olgumuzda olduğu gibi tedavi öncesi alınan kültürde üreyen basilde çok ilaca direnç varlığında toplum sağlığı açısından dolaşımda olan basilin tespiti için çaba sarf edilmesinin önemi büyüktür.

Çocukluk döneminde TB, çoğu kez TDT pozitifliği, temas öyküsü ve uygun klinik ve radyolojik tanı gibi bulgularla konulmaktadır. Olgumuzda tekrarlayan pnömoni tablosu ile hastaneye yatırılması sonrasında TDT ve interferon salınım testlerinde anormal bir özellik saptanmamıştır. Aktif TB'li hastalarda TDT %25'e varan oranlarda yalancı negatif olabilmektedir⁶. İnterferon- γ salınım testlerinin Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin yayınladığı birderlemede enfeksiyonu saptama duyarlılıkları, QFT-GIT (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) için %81, T-Spot (Oxford Immunotec, Oxford, Birleşik Krallık) için %91 olarak bulunmuştur⁷. Ancak her iki testin de tarama testi olduğu göz ardı edilmemeli, TB ile ilgili semptom, bulgu ya da film bulgusu olan kişilerde negatif İGST ya da negatif TDT sonucunun hastalığı dışlamayacağı, klinik kanaat kullanmak gerekebileceği unutulmamalıdır. İnterferon- γ salınım testlerinin kullanımı konusunda, özellikle beş yaşından küçük çocuklarda, yeterli araştırma verisinin bulunmaması ve eldeki verilere göre İGST testlerinin duyarlılığının yetersiz olması nedeniyle sonuçların tanıya katkıları da azalmaktadır⁸.

Radyolojik olarak çocukluk çağı TB'sinde çocukların çoğunda parankimal infiltrasyon ve adenopatiler çabucak iyileşmekte ancak bazı çocuklarda, özellikle de süt çocuklarında lenf nodları büyümeye devam etmektedir. Parankim inflamasyonu ve atelektazilerin oluşturduğu lezyon kollaps-konsolidasyon veya segmental lezyon olarak adlandırılmaktadır. Bazen parankimal lezyon ilerleyip büyüyerek fokal pnömoni ve plevral kalınlaşma ile sonuçlanmaktadır. *M.tuberculosis*, kalsifikasyon ve fibrozis geliştikten sonra da yıllarca lenf nodlarında canlı olarak kalabilmektedir⁹. Olgumuzda tedavinin 6. ayında radyolojik görüntüde reziduel peribronşial infiltrasyonlar sekel kalsifik lenf ganglionu tespit edilmesine rağmen açlık mide suyu kültüründe üreme devam etmiştir.

Tedavi rejimi belirlenirken TB hastalığının yaygınlığı, konağın özellikleri ve ilaç direnci gibi özellikler göz önüne alınmaktadır. Toraks içi TB (akciğer TB'si ve/veya hiler lenfadenopati) tedavisi için T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberinde önerilen standart yaklaşım³; tedaviye izoniazid-rifampin-pirazinamid kombinasyonu ile başlanması, ikinci ayda pirazinamidin sonlandırılarak tedaviye dört ay daha izoniazid-rifampin kombinasyonu ile devam edilmesi şeklindedir. Birçok klinik çalışmada bu tedavi rejimi ile %100'e yaklaşan tedavi başarı oranları bildirilmiştir. Hastanın tedavisinin altıncı ayı sonunda ateş, öksürük gibi şikayetleri tekrarlamamış ancak servikal lenfadenopati ve radyolojik bulguların kısmen düzelmesi üzerine sevk edilmesi gerekmiştir. TB tedavisinde başarısızlık yaşandığında tedavi uyumsuzluğu ve ilaç direnci ilk akla gelmesi gereken konular arasında yer almaktadır. Hastaların izlemi sırasında klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik açıdan düzelme takibi yapılması önemlidir.

Olgunun AMS örneğindeki üreme sonucuna göre ÇİD-TB tespit edilmiştir. DSÖ⁷ 2016 yılında revize edilen ÇİD-TB rehberinde kültür ile tanısı doğrulanmış tüm hastalara eriş-

kinlerde olduğu gibi ÇİD-TB tedavi protokolü verilmesini önermektedir. ÇİD-TB hastalarının tedavi protokolünde bir parenteral ve bir kinolon olmak üzere en az beş aktif ilaç yer almaktadır^{4,7,10}. Olgumuzda da ilaç duyarlılık testinde duyarlı olarak saptanan amikasin, moksifloksasin, para-aminosalisilik asit, protionamid ve pirazinamid kullanılarak tedavi rejimi planlanmıştır. Dirençli TB hastalarının tedavileri mutlaka gözetim altında yürütülmesi gerekmektedir. Olgumuzun oturduğu semtteki verem savaş dispanseri ile iletişime geçerek ilaç temini sağlandıktan sonra hasta taburcu edilmiştir. Dirençli olgular için planlanan tedavi uzun süreli bir tedavi olduğu için; kültür sonucunun negatif olmasından sonra kabul edilen tedavi süresi 18-24 ay olmalıdır. Hastamızda, kontrol olarak alınan son beş AMS örneğinde üreme olmaması nedeni ile üreme olmayan son kültürün üzerinden 18 ay geçtikten sonra; tedavi 24 aya tamamlanarak kesildi.

Çocuklar tedavi uyumu, ilaç yan etkileri ve tedavinin etkinliği açısından dikkatli izlenmelidirler. Genel olarak, çocukların ilaçları erişkinlere kıyasla daha iyi tolere ettikleri gösterilmiştir. Çocuklarda en büyük güçlük tablet ya da kapsül formlarını içmede güçlük ve özellikle süt çocuklarında enjeksiyon için yeterli kas kütlelerinin olmamasıdır.

Sonuç olarak çocukluk çağında TB klinik tablosu hastalığa özgü değildir ve erişkinlerden farklıdır. Çocuklar TB basiliini genellikle erişkin TB'li olgulardan aldıkları için, ÇİD-TB olguları ile karşılaşılabilir. Bu durum, özellikle uzun dönem tedavi gerekmesi ve çocuklar için geliştirilmiş özel ilaç formülasyonlarının olmaması nedeni ile sorun oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: 2015.
2. Kılıçaslan Z. Tüberküloz, pp: 25-35. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z, (eds). Tüberküloz. 2010, Türk Toraks Derneği, İstanbul.
3. Kampmann B, Whittaker E. Immunology of Tuberculosis in Children, pp:33-47. In: Jeffrey R. Starke, Peter R. Donald (eds), Handbook of Child and Adolescent Tuberculosis.2015,1th ed. Oxford University Press, Oxford.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi Ankara, 2011.
5. Jenkins HE. Global burden of childhood tuberculosis. Pneumonia 2016; 8: 24.
6. Holden M, Dubin MR. Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. N Engl J Med 1971; 285: 1506-9.
7. World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. Geneva. 2016
8. Starke JR. Interferon-release assay for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. Pediatrics 2014; 134: 1763-73.
9. Yalçın Güneş E. Çocuk tüberkülozunda evreler: Temas, enfeksiyon, hastalık. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2016; 12(3): 14-6.
10. Schaaf HS, Seddon JA. Epidemiology and management of childhood multidrug-resistant tuberculosis. Clin Pract 2012; 9(6): 701-13.