

Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Tanı Sorunları

Problems of Diagnosis in Childhood Tuberculosis

Ayten Pamukçu Uyan

Abant İzzet Baysal Üniversitesi
İzzet Baysal Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı,
Bolu, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Prof.Dr. Ayten Pamukçu Uyan,
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
İzzet Baysal Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
14280 Gölköy, Bolu, Türkiye
Tel: 0374 253 46 56
E-posta: uyan_a@ibu.edu.tr

Alındığı Tarih: 04.02.2008 Kabul Tarihi: 16.05.2008

ÖZET

Çocuklarda tüberkülozun doğal seyri ve klinik bulguları, erişkinlerde görülen hastalıktan belirgin olarak farklıdır. Çocuklar, hastalığın daha az spesifik bulgu ve semptomlarına ve de daha az pozitif mikobakteriyel kültüre sahiptir. Bu nedenle, çocukluk çağında tüberkülozun tanısı oldukça zordur ve nadiren kanıtlanır, çoğunlukla klinik bulgulara, semptomlara ve özel araştırmalara dayandırılır. Bu derlemede, çocuklarda tüberkülozun tanı kriterleri bir kez daha vurgulanmıştır. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 26-30*)

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, çocukluk çağı, tanı

SUMMARY

The natural history and clinical manifestations of tuberculosis in children differ significantly from those of the disease seen in adults. Children have less specific signs and symptoms of disease and fewer positive mycobacterial cultures. Therefore, the diagnosis of tuberculosis in childhood is quite difficult, seldom confirmed and is based mainly on clinical signs, symptoms and special investigations. In this review, diagnostic criteria of tuberculosis in children were emphasized. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 26-30*)

Key words: Tuberculosis, childhood, diagnosis

Giriş

Tüberküloz (TB), çocuklarda ve adölesanlarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olup, daha ziyade gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (1,2,3). Olguların çoğu TB enfeksiyonu şeklinde seyretmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation) WHO ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) CDC çocukluk çağı TB'ünü, 15 yaşın altında görülen TB olarak tanımlamışlardır ve hastalığın klinik bulguları genellikle primer TB ile ilişkilidir. Çocukluk çağı TB'ünde hastalığın bulgu ve semptomları daha az spesiftir ve çocuk TB'u, toplumda tanı konmamış bir enfeksiyon kaynağından, yakın zamanda olan bulaşmayı gösterir (1). Tüberküloz, çocuklarda genellikle az sayıda basil ile meydana gelir ve kavitasyon beklenmez. TB'lu çocuklar toplum içinde hastalığın taşınmasına çok az katkıda bulunurlar (4-6). Bundan dolayı, TB kontrol programları içinde tüberkülozlu çocukların tedavisi öncelikli olarak düşünülmez (1,4).

TB medikal anlamda sosyal bir hastalık olarak kabul edilir (7). Çocukluk çağı TB'unun toplum sağlığı açısından önceliği düşüktür, çünkü hastalığın bulaşması ve devamı kaviter akciğer TB'lu erişkinler ile olmaktadır (5,6). Tahminlere göre Dünya popülasyonunun 1/3'ü TB basili ile enfektir. WHO verilerine göre her yıl 8.8 milyon yeni TB olgusu meydana gelmekte ve bunların 3 milyonu hastalıktan kaybedilmektedir. Rapor edilen TB vakaları ve kontrol çalışmaları, balgamda aside rezistan basil (ARB) pozitifliğine dayanır ve pediatrik vakaları içermez (1,6-10). Oniki yaşın altındaki çocukların yaklaşık %95'inde ARB negatiftir, bu nedenle olgu sayısının yaşa göre kesin tahmini mümkün değildir (1). Çocukluk çağı TB'u ile ilgili veriler ise, erişkin trendlerine paralel olarak yapılan, total hastalığın tahmini oranlarından ibarettir. Gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda tüberküloz, total hastalığın %3-6 kadarını, gelişmekte olan ülkelerde %15-20 kadarını, az gelişmiş-fakir ülkelerde ise %39 kadarını oluşturmaktadır (2,3,5-7,11).

TB insidansı yeryüzünde giderek artış göstermektedir. Çocukluk çağı tüberkülozunun boyutunun bilinmesi halk sağlığı açısından, hem popülasyondaki tüm tüberkülozun kontrolü, hem de erken tanı ve tedavi için önemlidir (9,11).

Tanısal Yaklaşımlar

Mycobacterium tuberculosis (MT)'in bulaşması, genellikle çocukluk çağına meydana gelir ve tüberküloz sıklıkla küçük çocuklarda görülür, 13 yaşlarına doğru görülme oranı azalır da sonra tekrar yükselir (12,13). Küçük çocuklar aktif pulmoner TB'lu anne-babaları ile çok yakın temastadırlar ve çocuklarda saptanan TB büyük oranda pulmoner TB'dur (%60-80) (12,14,15). Pulmoner TB gelişen çocuklarda yayma pozitif kaviter TB'un (erişkin tipi) meydana gelmesi çok nadirdir. Büyük çocuklarda ve adölesanlarda TB daha çok (1/3 veya 1/4'inde) plörezi olarak ortaya çıkar. Efüzyonlu plörezi, primer pulmoner TB'un komplikasyonudur ve pulmoner hastalıklı çocukların %2-38'inde gelişir (12,15). Lenfadenopati en sık görülen ekstrapulmoner bulgudur ve TB'lu çocukların %67'sinde saptanabilir (14). Küçük çocuklarda miliyer hastalık (%5) ile menenjit (%13) görülmesi daha muhtemeldir, ölüm hızı yüksek olan bu formlar, yenidoğan döneminde BCG aşısının yapılması ile azalmıştır (12,14,16).

Çocukluk çağı TB'unun kesin tanısı oldukça zordur, çünkü yaklaşımı kolaylaştırabilecek standart bir vaka tanımı yoktur (5,7,8,11). Tanı güçlüğü nedeniyle epidemiyolojik veriler yetersiz ve güvenilirliği sınırlıdır (5,6,8). WHO ve IUATLD (International Union Against TB and Lung Disease) raporlarında yalnızca yaşa göre yayma pozitif vakalar bildirilmektedir. ARB 12 yaşın altındaki vakalarda %95 negatif olduğu için, bu durum TB tanısının, tahminin altında kalmasına neden olmaktadır (1,7). Çocuklarda TB tanısı genellikle birkaç bulgunun kombinasyonu ile yapılır ve anahtar bulgular; erişkin tüberkülozlu vaka ile temas öyküsü, klinik semptom ve bulgular (uzamış öksürük (>2 hafta), antibiyotiğe cevapsız kronik solunum sistemi semptomları ve ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, yorgunluk), pozitif tüberkülin deri testi (TST) ve akciğer grafisini kapsamaktadır. Ayrıca şüpheli vakalarda açlık mide suyu ve diğer vücut sıvılarının incelenmesi ile de kanıt sağlanabilir (1,2,4,7,9-11,17,18). Çocukların yarısından fazlasında semptomlar non-spesifiktir ve özellikle hastalığın erken döneminde olguların %50'si asemptomatik seyrederek (2,11,19).

Çocukluk çağına akciğer TB'unun tanısı için klinik ve radyolojik olarak tanımlanan spesifik bir bulgu yoktur, diğer kronik AC hastalıkları ile benzer semptom ve

bulguları paylaşabilir (18,20). Bu nedenle; çocukluk çağı TB'unun kanıtlanması, pratik bir "altın standart" olması nedeniyle oldukça zordur (4,13,18,20-22). TB, çocukluk çağı akciğer hastalıklarının içerisinde değerlendirilmelidir, örneğin 30 günü geçen öksürük varsa TB olasılığı düşünülmeli, ancak bu durumda akut pnömoni olan çocuk gözden kaçırılmamalıdır. WHO Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) rehberi buna uyarlanmalıdır (18). Çocukluk çağı TB'unun kesin tanısındaki güçlükler nedeniyle, hastalığın tedavisi, endemik bölgelerde bile yetersiz kalmaktadır, çünkü TB kontrol programları daha çok balgam yayması pozitif kişilerin tedavisine yöneliktir (22). Çocukluk çağı tüberkülozu, yayma negatif olması nedeniyle halk sağlığı açısından risk olarak düşünülmemektedir (18,23,24). Endemik bölgelerde TB tanısı çoğunlukla; klinik semptom ve bulgular ile akciğer grafi bulgularına dayandırılır (2,22).

Akciğer grafisi çocukluk çağı TB'unun tanısında yardımcı olabilir (3). Çocuklarda primer akciğer TB'unun en sık saptanan radyolojik bulgusu, fokal parankimal odak olsun/olmasın, "hiler lenfadenopatidir (LAP)" (3,13). Komplike olmamış hiler veya paratrakeal LAP, çocuklarda primer TB'un işareti olarak kabul edilmektedir (3,22). Akciğer TB'lu çocuklarda genelde radyolojik bulgular, lenfadenopati (hiler, mediastinal, subkarinal) ve AC parankiminde değişikliklerden ibarettir. En sık parankimal değişiklikler segmental havalanma artışı, ateletazi, alveoler konsolidasyon, plevral efüzyon, ampiyem ve nadiren fokal kitledir (11,21). Plevral efüzyon, primer pulmoner TB'un tek radyolojik bulgusu olabilir ve genellikle tek taraflıdır (15). Miliyer TB, bilateral ince retiküler gölgeler (kar fırtınası görünümü) ile karakterizedir (11). Küçük çocuklarda kaviter hastalık beklenmeyen bir bulgudur (12,21). Toraks BT, endobronşial TB'un gösterilmesinde, LAP, erken kavitezyon ve akciğer TB'unu takiben meydana gelen bronşektazinin saptanmasında faydalıdır. Ayrıca TB menenjit veya tüberküloz gibi santral sinir sistemi hastalıklarında kranial BT yardımcı olabilir (11).

Pozitif tüberkülin deri testi (TST); MT ile infeksiyon olduğunu gösterir, hastalığın varlığını veya genişliğini göstermez (18). BCG aşısı; TST sonuçlarını etkilememektedir, bebeklik döneminde aşılanmış çocukların çoğunda geçici reaktif TST olabilir ve 5 yaşında non-reaktif TST saptanabilir. Meta-analiz çalışmalarına göre BCG'nin TST üzerine etkisi 15 yıldan azdır ve 15 mm üzerindeki endurasyonlar, BCG' den çok, tüberküloz infeksiyonuna bağlıdır. Son çalışmalar, BCG aşısının TST üzerine küçük bir etkisi olduğunu bildirmektedir (11). Ayrıca çevresel non-TB mikobakteri ile asemptomatik infeksiyon,

sıklıkla TST'in yalancı pozitif yorumlanmasına sebep olmaktadır (3,11). Pozitif TST tanımı için rehberlerde, farklı değerlendirmeler gözlenmektedir (British Thoracic Society (BTS), WHO, American Academy of Pediatrics (AAP)). TST'nin yorumlanması, BTS ve WHO'nun rehberlerinde BCG'li ve BCG'siz olarak yapılmaktadır (11). Endürasyon çapı BCG'siz çocuklarda >10mm, BCG'li çocukta >15mm üzerinde ise, TST pozitif olarak tanımlanmaktadır (18). Diğer iki rehberden farklı olarak AAP'nin TST yorumunda, BCG'nin etkisi hariç tutulmuştur. AAP tarafından farklı popülasyonlarda risk bazında, farklı cut-off değerler önerilmektedir (11,22). Bu da, TST'in sensitivite ve spesifitesi ve farklı gruplarda TB'un prevalansı bazında 3 cut-point (>5mm, >10mm, >15mm) şeklinde bildirilmektedir (11). Endemik bölgelerde TST'in diagnostik değeri sınırlıdır, çünkü sağlıklı çocuklarda da basil ile infeksiyon sonucu, pozitif TST saptanabilir (22). Ağır TB'lu çocuklarda (akciğer TB'u, yaygın hastalık veya TB menenjit), malnutrisyonda, immun supresif ilaç alanlarda veya kızamık gibi viral infeksiyon olanlarda ise, TST yalancı negatif sonuç verebilir (3,11,18). Çocuklarda TB'un kesin tanısı zor olduğu için, klinik olarak şüpheli hastalarda; 1) TB'lu erişkin vaka ile temas hikayesi, 2) pozitif TST ve 3) TB ile uyumlu klinik ve radyolojik bulgular gibi yardımcı bulgular tanıyı kanıtlamak için sıklıkla kullanılmaktadır (3,18,21,22,25). Bu üçlünün iyi değerlendirilmesi tanı için oldukça önemlidir, ancak erişkin temasını göstermek oldukça zordur, çünkü genellikle MT'e maruz kalınması evin dışında meydana gelmektedir (22,25).

Erişkinlerde ve büyük çocuklarda akciğer TB'unun tanısında, balgam yaymasında aside dirençli basil saptanması ve mikobakteriyel kültür ile kanıtlanması "altın standart" olarak kabul edilmektedir (2,18,21,22). Ancak çocuklarda az sayıda basil ile meydana gelen hastalığın tabiatı nedeniyle, bakteriyolojik tanı çok yardımcı bir metod değildir (11,22). Çünkü 12 yaşın altındaki çocukların %95'inde balgam yaymasında ARB'nin negatif olduğu bildirilmektedir (2,7,21). Endemik bölgelerde bile muhtemel tüberkülozlu çocuklarda yayma pozitif sonuç %10-15'in altındadır (4,18,22). Çocuklardan alınan balgam yayması örneklerinde, kültür pozitif olanların %60-70'inde mikroskopik olarak, Ziehl-Neelsen (ZN) boyama ile basil saptanabilir. Auramine ve rhodamine gibi yeni boyaların ZN'e üstünlüğü vardır, kolay, ucuz ve hızlı olarak bildirilmektedir (3,11). Küçük çocuklarda, ZN boyası yapılan balgam örneklerinde tüberkülozun kanıtlanması %20'nin altındadır,

erişkinde ise %75 olarak bildirilir. *Mycobacterium tuberculosis*'in bakteriyolojik olarak kültür ile gösterilmesi 3-8 haftalık bir süreyi kapsar ve bakteriyolojik kanıt %30-40'ı geçmez (2-4,6,25,26). Alınan örneklerden yapılan yaymalardan, mutlaka ARB boyası ve mikobakteri kültürü yapılmalıdır. Mikobakteri kültürü çocuklarda akciğer tüberkülozu şüphesi olduğunda daha faydalı olmaktadır. Bakteriyolojik kanıtlama çocuklarda, ilaç direnci şüphesi olduğunda veya indeks vaka bilinmiyorsa, izole edilen bakterinin duyarlılık testi için gerekebilir. Ayrıca MT ile non-TB mikobakterilerin ayrımında da, kültür tek yöntemdir (11,21,27).

Bakteriyolojik inceleme için balgam örneği toplanması çocuklarda sıklıkla önemli bir problemdir, çünkü 10 yaşın altındaki çocuklar balgam çıkaramaz (11,18,22). Sensitivitesinin düşük olmasına rağmen açlık mide suyu, TB şüphesi olan çocuklarda en iyi materyeldir (3). Mide lavajı ile alınan örneklerde, vakaların %30-50'sinde MT üretilebilir, infantlarda bu oran %70'e kadar çıkabilir (1,3,11). Akciğer dışı tüberkülozu olan çocukların diğer vücut sıvıları ve doku örneklerinde, ZN boyama ile yapılan mikroskopik incelemede, hastalığın tabiatı nedeniyle pozitiflik oranı daha da düşüktür (11). Beş yaşın altındaki küçük çocuklarda veya yeterli balgam çıkaramayan çocuklarda materyalin elde edilmesi için, sabah erken saatte üç gün üst üste açlık mide suyu (AMS) alınmakta, ancak bu yöntem genellikle hastaneye yatışı gerektirmektedir (11,21,22). Son zamanlarda, %5'lik hipertonic tuzlu su nebulizasyonu, çocuklarda balgam indüksiyonu için kullanılmaktadır (6,11). Ancak bu yöntemde, tüberkülozun diğer hastalara ve personele yayılma kaygısı olmaktadır, bu nedenle işlemin infeksiyon kontrolunun uygulandığı yerlerde ve eğitimli personel tarafından yapılması önerilmektedir (11). Hipertonic tuzlu su ile indüklenmiş balgam alınarak yapılan Güney Afrika çalışmasında, tek balgam örneği alınması ile üç kez alınan açlık mide suyu sonuçlarının benzer olduğu bildirilmiştir (22). Materyal elde etmek için ayrıca bronkoalveoler lavaj (BAL), indüklenmiş balgam, beyin-omurilik sıvısı, plevra ve asit sıvısı veya doku biopsisi (örn. lenf nodundan) yapılabilir (18,21). Bronkoskopik değerlendirme akciğer tüberkülozu olan çocuklarda tartışmalıdır, bu uygulama endobronşial tüberkülozun tanısında faydalıdır (11). BAL'ın kültür ve yayma pozitifliği açısından gastrik lavaşa üstünlüğü gösterilememiştir (18). BAL, fleksible fiberoptik bronkoskop ile yapılmakta, mide lavajı ile birlikte kullanıldığında tanıda değerli katkı sağlamaktadır,

ancak endemik bölgelerde bile birçok merkezde bronkoskop mevcut değildir (22). Açlık mide suyu, BAL ile karşılaştırıldığında, daha az invaziftir (28,29). Çocuklarda nükleik asid amplifikasyon tekniği ve serodiagnostik testler ile yapılan çalışmalar yetersiz sayıdadır ve AMS kültürü ile karşılaştırıldığında genellikle düşük sensitivite ve spesifite gösterirler (30).

Serolojik testler çocukluk çağı tüberkülozunun tanısı için yetersizdir (22). Birçoğu bakteriyal nükleik asidin, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği kullanılarak artırılmasını içermektedir (11). Balgamda PCR tekniğinin kullanılması değişken sonuçlar gösterir ve faydası sınırlıdır (22). Çocuklarda sensitivitesi düşük (%13-83), kontaminasyon riski yüksek ve pahalı bir tekniktir (3,4,11). Ayrıca yalancı pozitif sonuçlar; gereksiz bir TB tedavisi sırasında altta yatan hastalığın ilerlemesi, ilaçların yan etkileri ve gereksiz maliyet gibi önemli problemler yaratır (3).

Çocuklarda tüberkülozun kesin tanısındaki güçlükler nedeni ile tanıda kullanılmak üzere; skor sistemleri, tanısal klasifikasyonlar, tanısal algoritmalar ve bunların kombinasyonu gibi birkaç tanısal yaklaşım geliştirilmiştir (2,11,22). WHO tarafından önerilen tanısal yaklaşımda TB; "şüpheli, muhtemel ve kesin hastalık" olarak ayrılmıştır (11). Bu tanısal yaklaşımların çoğu standardize değildir, karşılaştırma yapmak zordur (8,11). Bazı çalışmalarda TB tanısı, klinik tanı algoritmaları kullanılarak yapılmıştır ve birçoğu da prospektif çalışmalardır (21). Bu çalışmalar gözden geçirildiğinde, standart semptom tanımı olmaması nedeniyle tanıda sınırlı bulunmuşlardır. Toplum bazlı çalışmalar ise, tüberküloz ile ilişkili olarak tanımlanan 3 haftayı geçen öksürük gibi semptomların sağlıklı çocuklarda da olabileceğini göstermiştir (22).

Sonuç olarak; çocukluk çağı tüberkülozunun karşımıza farklı klinik tablolar ile çıkabileceği ve tanıda klinik ve radyolojik olarak spesifik bir bulgunun olmadığı unutulmamalıdır. Bu nedenle TB'dan şüphelenen çocuklarda tanı açısından; hastaların klinik semptom ve bulgularının (tedaviye cevapsız uzamış yüksek ateş, uzamış öksürük, iştahsızlık, kilo kaybı gibi) ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, temas öyküsünün araştırılması, TST ve AC grafisinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Tanının desteklenmesi için, hem mikroskopik inceleme, hemde kültür için, açlık mide suları veya büyük çocuklardan balgam alınması, TB menenjit şüphesi olan vakalarda LP yapılması, plevral effüzyonu olanlarda torasentez yapılması ve gereğinde diğer vücut sıvılarının da değerlendirilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in Children. Clin Chest Med 2005;26:295-312.
2. Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:1038-45.
3. Eamranond P, Jaramillo E. Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:594-603.
4. Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. Arch Dis Child 2007;92:446-52.
5. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:1305-13.
6. Theart AC, Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Beyers N. Criteria used for the diagnosis of childhood tuberculosis at primary health care level in a high-burden, urban setting. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:1210-4.
7. Mandalakas AM, Starke JR. Current concept of childhood tuberculosis. Semin Pediatr Infect Dis 2005;16:93-104.
8. Wells CD, Nelson LJ. New international efforts in childhood tuberculosis: proceedings from the 2002 workshop on childhood tuberculosis, Montreal, Canada, 6-7 October 2002. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:630-5.
9. Heining U. Diagnosing tuberculosis. Arch Dis Child 2005;90:1104.
10. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics 2006;118:1350-9.
11. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Lancet Infect Dis 2003;3:624-32.
12. Enarson DA. Children and the global tuberculosis situation. Paediatr Resp Rev 2004; 5 Suppl A: S143-5.
13. Marais BJ, Obihara CC, Gie RP, et al. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. Arch Dis Child 2005;90:1166-70.
14. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. Paediatr Respir Rev 2007;8:107-17.
15. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sanchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. Chest 1999;115:26-30.
16. Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. The Lancet 2006;367:1173-80.
17. Hoskyns W. Paediatric tuberculosis. Postgrad Med 2003;79:272-8.
18. Graham SM, Gie RP, Schaaf HS, Coulter JBS, Espinal MA, Beyers N. Childhood tuberculosis: Clinical research needs. 2004;8:648-57.
19. Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. Emerg Infect Dis 1995;1:115-23.

20. Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselning AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90:1162-5.
21. Nelson LJ, Wells CD. Tuberculosis in children: Considerations for children from developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:150-4.
22. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1078-90.
23. Starke JR. Childhood tuberculosis: ending the neglect. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:373-4.
24. Sanchez-Albisua I, Baquero-Artigao F, Del Castillo F, et al. Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: what has changed? *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:49-53.
25. Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:306-13.
26. Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:189-94.
27. Engelbrecht AL, Marais BJ, Donald PR, Schaaf HS. A critical look at the diagnostic value of culture-confirmation in childhood tuberculosis. *J Infection* 2006;53:364-9.
28. Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN, et al. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:295-9.
29. Bibi H, Mosheyev A, Shoseyov D, Feigenbaum D, Kurzbar E, Weiller Z. Should bronchoscopy be performed in the evaluation of suspected pediatric pulmonary tuberculosis? *Chest* 2002;122:1604-8.
30. de Charnace G, Delacourt C. Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. *Paediatr Resp Rev* 2001;2:120-6.