

ÇOCUK TÜBERKÜLOZUNUN TANI VE TEDAVİSİ

Elif DAĞLI*

Çocuk Tüberkülozu için uluslararası tanı ve tedavi rehberleri hazırlanmamış olup, erişkinler için hazırlanmış tedavi rehberlerinde çocuklarla ilgili kısa bölümler yer almıştır. (1). Diğer taraftan, çocuk tüberkülozu toplumda erişkin tüberkülozunun kontrol altına alınmamış olduğunu gösteren bir sağlık indeksidir ve gelecekteki tüberküloz havuzunu oluşturması açısından epidemiyolojik önem taşır.

TANI:

Çocuk tüberkülozunun tanısı erişkin tüberkülozu tanısından daha zordur. İnfeksiyon vehastalık ayrımı erişkinlerden klinik ve laboratuvar olarak çok belirgin olmayıp, çocuklarda daha sık primer hastalık görülmektedir. İnfeksiyon ile hastalık arasındaki süre de birkaç aydan yıla kadar değişebilir. Semptomlar her zaman radyolojik değişikliklere eşlik etmeyebilmektedir. Genelde çocuklar gereğinden fazla tüberküloz tanısı ve tedavisi almaktadırlar. Bugüne kadar çocuk tüberkülozu için kullanılan tanı yöntemleri şunlar olmuştur:

- Klinik semptom ve bulgular
- Temas öyküsü
- Radyolojik bulgular
- Tüberkülin cilt testi
- Mikobakteri saptanması ve izolasyonu
- Bronkoskopi
- Histopatolojik çalışmalar

Tüberküloz hastası çocuğun tanısında öykünün çok önemli bir ağırlığı vardır.

En sık görülen semptomlar öksürük, ateş, hırıltı ve kilo almada azalma, ekstrapulmoner tüberkülozda organa yönelik semptom ve bulgudur. Bununla birlikte, çocuk tüberkülozunda semptom ve bulgu duyarlılığı ve özgünlüğü çok düşük olmaktadır.

Tüberkülin Testi

- Duyarlılık: Kültürle kanıtlanmış tüberkülozu olan çocuklarda %10 yanlış negatif olabilmektedir.
- Özgünlük: BCG aşısı dahil diğer mikobakterilerle enfekte kişilerde yanlış pozitiflik görülebilmektedir. Süt çocukluğunda BCG aşısı olanların %80-90'ında 5 yaşında negatif

bulunabilmektedir. Daha büyük çocuklarda aşıdan 10-15 yıl sonra %80-90 nında negatif saptanmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada üç BCG skarlı olan çocukların % 57'sinin, iki skarlı olanların % 28'sinin tüberkülin yanıtlarının 15 mm üzerinde olduğu bulunmuştur (2). Kuzey Amerika'da aktif vaka ile yakın temas immünsüprese hasta ve tüberküloz ile uyumlu klinik ve radyolojik bulgular varlığında tüberkülin testi 5 mm ve az ise; 4 yaştan küçük, kronik hastalık veya yüksek tüberküloz riski varlığında tüberküline testi 10 mm veya fazla ise; 4 yaştan fazla, bilinen risk faktörü olmayan çocuklarda tüberkülin testi 15 mm veya fazla ise pozitif kabul edilmektedir (3). Ülkemizde de 15 mm sınır değer olarak kabul edilmektedir. Ancak tüberkülin deri testi değerlendirmesinde yaşanan bölge ve hastanın çevresi ile bağışıklık durumu mutlaka dikkate alınmalıdır.

Radyolojik bulgular:

Çocuk tüberkülozu radyolojisi için tipik olan primer tüberkülozda görülen paratrakeal veya hiler lenfadenopati, kaviter veya miliyer görüntü dışında birçok akciğer hastalığı görüntüsüne benzer görüntüler tüberküloza eşlik edebilir. Bu lezyonlar şu şekilde özetlenebilir (3):

Pulmoner Tüberküloz Lezyonları

- En sık hiler, paratrakeal veya mediastinal lenfadenopati ve akciğer parankim değişiklikleri
- Akciğer hastalığı ve lenfadenopatinin yol açtığı havayolu daralması
- Segmental hiperinflasyon
- Atelektazi
- Alveolar konsolidasyon
- İnterstisyel görüntü
- Plevral efüzyon
- Miliyer görünüm
- Kavitasyon

Balgamda Mikobakteri saptanması ve izolasyonu

Birkaç saat içinde sonuç alınabilen bir testtir. Basil yoğunluğu 5000-10 000 basil/ml olduğu takdirde tanı için sonuç verebilir. Erişkinlerde %50-80 pozitif sonuç veren bu test çocuklarda primer hastalıkta az sayıda mikroorganizma

* Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

olduğu için yüksek pozitiflik vermez. En yüksek olasılıkla açlık mide suyunda % 40 pozitiflik bulunduğu bildirilmiştir. Açlık mide suyu tüberküloz şüphesi olan çocuklardan direkt mikroskopi ve kültür için alınabilecek en iyi örnek olup, hastanede yatan çocukta sabah erken saatte ayağa kalkmadan ve gece yutulan solunum yolu sekresyonları mide peristaltizmi ile boşalmadan ardışık olarak iki veya üç kez alınmalıdır. Tüberküloz şüphesi taşıyan tüm kültür hastalardan alınmalıdır. Mikroskopiden daha duyarlıdır. Sonuç saptamak için 10 bakteri/ml yeterlidir. Suş ayrımı, ilaç duyarlılık testleri ve genotipleme için mikroorganizmanın kültürde üretilmesi gereklidir. Tüberkülozu olan çocuklarda %22-42 kültür pozitifliği gösterilebilmektedir.

Bronkoskopi

Bronkoalveolar lavaj ile alınan örnekteki kültür pozitifliği mide açlık suyundan daha yüksek bulunmamaktadır. Bununla birlikte açlık mide suyu ile birlikte araştırıldığında pozitiflik oranını arttırmaktadır. Endobronşial tüberküloz şüphesinde ve immun baskılanmış hastalarda başka pulmoner patolojilerin eşlik ettiği düşünüldüğünde yapılması yararlı olur.

Diğer Tanı Yöntemleri

Tüberküloz tanısında kullanılan diğer yöntemler şunlardır:

- Bactec ile hızlı kültür
- Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction-PCR)
- Luciferaz testi
- Tüberkülostearik asit test
- Immunolojik testler
- Adenozin deaminaz düzeyleri
- Bronkoalveolar Lavajda CD4+ T lenfositler, Igler, fibronektin
- ESAT-6 (Antijenik Target 6 Kda protein)

Pozitif PCR tüberküloz için tek başına tanı koydurucu olmadığı gibi, negatif PCR tüberküloz tanısını dışlamaz. Ancak ekstrapulmoner hastalıkta yardımcı olabilir. Serum ICAM düzeyleri miliyer ve pulmoner tüberkülozda klinik ve radyolojik düzelmeye ilişkili bulunabilmektedir. Adenozin deaminaz tüberkülozda plevral, perikardial, peritoneal sıvılar ve BOS'da artış gösterebilmektedir. IFN- γ tüberküloz plevral efüzyonda, serum IL-1 ve IL-2 aktif pulmoner tüberkülozda, CD4+ T-lenfositler, IgG, IgA, IgM ve fibronektin miliyer tüberkülozda bronkoalveolar sıvıda yükseltilmekte ve tanıda yardımcı olabilmektedir. ESAT-6, *M.tuberculosis* ve birkaç çevresel mikobakteri tarafından eksprese edilen, *M bovis* tarafından edilmeyen bir antijen olup bu antijene karşı invitro interferon gamma cevabı tüberküloz hastalarında yüksek, temassız sağlıklılarda ve BCG uygulananlarda düşüktür. Ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde genel toplumda ESAT-6 cevabı yüksek olması epidemiyolojik

çalışmalarda kısıtlılık yaratabilmektedir (3-4).

Çocuk tüberkülozunda ideal tanı yöntemi aktif hastalık ile latent enfeksiyonu ayırt edebilmeli BCG uygulananlarda farklı sonuç vermeli, ucuz ve sahada kolay uygulanabilir olmalıdır.

TEDAVİ:

Uygun tedavi birkaç anti-tüberküloz ilacın kombine edilmesi ile yapılmaktadır. Birinci tercih anti-tüberküloz ilaçlar İzoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Streptomisin (S) ve Etambutol (E) olmak üzere beş tanedir. Bu ilaçlardan birinin yalnız kullanılması bakteri topluluğunda zaten bulunmakta olan doğal olarak dirençli suşların seçilerek çoğalmasına neden olacaktır. Bu nedenle kür sağlayabilmek için tüberküloz ilaçlarından birkaçı aynı anda kullanılır.

En etkin bakterisidal ilaçlar olan izoniazid ve rifampisin metabolik olarak hızlı bölünen basillere olduğu kadar yarı inaktif basillere de etkilidirler. Rifampisin basil bölünmesinin her devresinde etkisini gösterebilir. Diğer iki bakterisidal ilaçtan pirazinamid, hücre içi asit ortamdaki basilleri tahrip eder, streptomisin ise hücre membranını geçemeyip sadece hücre dışı basilleri yok eder.

Etambutol ve tiasetazon bakteriyostatik olup bakterisidal ilaçlarla birlikte direnç gelişimini önlemek üzere rejimlerde bulunur. İnatçı basilleri öldüren ve sterilize edici etkisi olan ilaçlar pirazinamid ve rifampisin her kısa tedavi rejiminde yer almalıdır.

Çocuk Tüberkülozunun Farkları

Bir çok klinik çalışma kısa dönem tedavi rejimlerinin çocuk tüberkülozunda etkili olduğunu göstermiştir (5-7). Ancak çocuk tüberkülozu erişkinden farklılıklar gösterir. Tüberkülozlu çocuğun klinik özellikleri tedavide mutlaka dikkate alınmalıdır.

- Kazeöz lezyonlar nispeten daha düşük sayıda mikobakteri içermektedir. Tedavi uyumu az da olsa sekonder rezistans gelişme olasılığı düşüktür. Ancak yaygın lezyonları olan çocukta rezistans gelişebilir. Yine de çocukta tedavi planlarken lezyonu küçük yerine büyük tahmin etmek yararlıdır.
- Çocuklar erişkinlerden daha fazla menenjit gibi ekstrapulmoner diseminasyon hastalık geliştirme riskine sahiptir. Bu nedenle kullanılan ilaçların değişik dokulara nüfuz edebilmeleri önemlidir. INH, RIF, PZA, Etionamidin hem inflame hem de inflame olmayan dokulara geçebildiği, streptomisin ve etambutolun sadece inflame dokuları geçtiği hatırlanmalıdır.
- Erişkin ve çocukta tüberküloz ilaçlarının farmokinetiği farklıdır. Çocuklar ağırlık başına daha yüksek dozları iyi tolere ederler. Ancak çocuklarda ilaçlar erişkinlere

Tablo 1: Çocuk Tüberkülozunda Önerilen İlaç Dozları

İlaç	BTS		ATS		WHO	
	Günlük	İntermitan	Günlük	İntermitan	Günlük	İntermitan
INH	5-10mg/kg	15mg/kg 3/h	10-15mg/kg	20-30mg/kg 2/h	5mg/kg	10 mg/kg 3/h
RF	10mg/kg	15mg/kg 3/h	10-20 mg/kg	10-20mg/kg 2/h	10 mg/kg	10mg/kg 3/h
PZA	35mg/kg	50mg/kg 3/h	50mg /kg	50mg/kg 2/h	25 mg/kg	35mg/kg 3/h
E	15mg/kg	30mg/kg 3/h	50 mg/kg	50mg/kg 2/h	15mg/kg	30mg/kg 3/h

BTS: British Thoracic Society **ATS:** American Thoracic Society **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

göre farklı şekilde verilmesi gerekir.Çoğu ticari ilaç erişkin için hazırlanmıştır. Çocukların tabletleri ezerek almasını gerekir

Komplike olmayan pulmoner tüberküloz olgularında izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol veya streptomisin kombinasyonu önerilen tedavi rejimidir. Eğer direnç olası değilse ve hastalık minimal yaygınlık gösteriyorsa dördüncü ilaç verilmeyebilir (7). T.C. Sağlık Bakanlığı tedavi protokolleri benzer şekilde üç ilaç içermektedir. Dünya Sağlık Örgütü tedavi şemaları dört ilaçla iki ay başlangıç, rifampisin ve izoniazid gibi iki ilaçla dört ay devam tedavisi önermektedir (8).

Birinci tercih ilaçların dünyada ticari olarak bulunan preparat formları ve yan etkileri Tablo 2’de gösterilmiştir (9). Etambutol beş yaş üstündeki çocuklarda 15 mg/kg dozlarında güvenli bulunmuştur. Bununla birlikte tedavi öncesi oftalmolojik inceleme önerilmektedir (10).

Çocuklarda Önerilen Tedavi Rejimleri

Dünya Sağlık Örgütü pulmoner tüberküloz ve ağır ekstrapulmoner tüberküloz (abdominal,spinal,perikardial) için 2 ay izoniazid,rifampisin,pirazinamid ve etambutol daha sonraki dört ay için izoniazid ve rifampisin her gün veya haftada 3 kez önermektedir. Tüberküloz menenjit için aynı şemada ilk iki ay etambutol yerine streptomisin uygun görülmüştür. Basil negatif hafif ekstrapulmoner tüberküloz vakalarında (lenfadenit, mediastinal lenfadenopati) iki ay izoniazid, rifampisin ve pirazinamid, daha sonra günlük veya haftada üç gün izoniazid ve rifampisin dört ay boyunca tavsiye edilmektedir (9).

Kortikosteroid Tedavisi

Kortikosteroid tedavisi tüberkülozun bazı klinik formlarında yararlıdır. Kortikosteroidler enflamatuvar cevabı baskılayarak doku hasarını azaltırlar. Tüberküloz menenjitli çocuklarda mortalite ve nörolojik sekeli azalttıkları gösterilmiştir. Endobronşial tüberkülozda kollaps ve konsolidasyonu engelleyip, miliyer tüberkülozda gaz diffüzyonunu sağlayıp, perikardial ve plevral tüberkülozda yapışıklıkları engellediklerinden tedavi endikasyonu içinde yer alırlar (10). Maksimum 60 mg olacak şekilde 1-2 mg/kg dozda

4-6 hafta süreyle kullanıp daha sonra doz azaltılarak kesilmelidir (12).

İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavisi

İlaça direnç, tüberküloz kontrolünü güçleştiren bir tehdit olarak karşımıza çıkmaktadır. İlacını düzensiz kullanan veya bırakan hastalarda, HIV enfeksiyonu ile birlikte seyreden tüberküloz vakalarında tekli ve çoklu ilaç direnci ortaya çıkmaktadır. Çocukların bu hastalarla teması sonucunda çocuklara da geçen bu tüberküloz formu tanı ve tedavi güçlükleri nedeniyle sorun oluşturmaktadır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde görülme oranı artmakta olup, İngiltere’de 1995-1999 yıllarında 15 yaş altı izoniazid direnci % 7 bulunmuştur (9). Ülkemizde yapılan bir çalışmada yine izoniazid direnci % 6.7, toplam ilaç direnci % 26.7 olarak saptanmıştır (11).

İlaça dirençli olguların tedavisi mutlaka bu konuda uzman bir merkez tarafından yürütülmelidir.

Tedavi Örgütlenmesi:

Çocuk tüberkülozunun önlenmesi için en geçerli yöntem erişkin tüberkülozunun kontrol altına alınmasıdır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü’nün benimsediği Direkt Gözetim altında Tedavi erişkinlerde bir çok Dünya ülkesinde uygulanmaktadır.Tedavi presibi ilacın hastaya yutturulmasına tanık olmaktan öte aşağıdaki kuralları içeren bir kapsama sahiptir (12):

- 1) Sürdürülebilir ve etkin bir ulusal tüberküloz programı için politik kararlılık
- 2) Direkt mikroskopi ile semptomlu hastalarda tanı konması
- 3) Altı aylık kemoterapinin ücretsiz olarak sağlanması
- 4) İlaç sunumunun kesintisiz olarak devamı
- 5) Hasta tanısı, takibi ve tedavisinin izlemi , kayıt ve raporlanması

DGT programları yıllık enfeksiyon riskini Şili’de % 5, Küba’da %7, Uruguay’da %8 azalttığı görülmüştür (9). Hindistan’da DGT uygulanan süre içinde 10 yaş altı çocuklarda yapılan yıllık enfeksiyon riski çalışmaları üç ayrı taramada giderek azalan enfeksiyon riski ortaya koymaktadır (13). Çocuk tüberkülozunda 1991-1998 arası Güney

Afrika yoksul bir kırsal alanda DOTS uygulaması sonuçlarına göre hastaların % 75 nin bölgede tedavi edilmesi sağlanmış, % 85'I tedaviyi tamamlamıştır. Tedavi denetimi % 26 klinik sağlık görevlileri, % 20 saha çalışanları, % 46 sağlık görevlisi olmayan kişiler tarafından yapılmıştır (14).

Çocuk tüberkülozunun kontrol altına alınması için ülkemizde de var olan kaynakların daha örgütlü kullanımı ve DGT uygulanması gereklidir.

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisi

Latent Tüberküloz enfeksiyonu tedavisi tüberküloz basili ile enfekte olan ancak PPD testi, fizik muayene ve akciğer grafisi normal olan çocuklarda basili vücuttan atarak aktif hastalığın oluşmasını önlemek için yapılan tedavidir.

Hastalık için risk taşıyanlar çocuklar şu şekilde gruplanabilir:

1. Aktif hastalık ile yeni temas
2. Son 2 yıl içinde tüberkülin testi pozitifleşmesi veya 6 mm fark göstermesi
3. Doğal olarak enfekte olmuş çocuğun HIV+ olması veya bağışıklık baskılanması
4. <4 yaş/yüksek risk erişkine maruz kalan çocuklar

Hastalık gelişme olasılığı basili aldıktan hemen sonra en yüksektir. Chennai, Güney Hindistan'da yıllık hastalık gelişme sıklığı daha önce enfekte olmamışlarda 1.2/1000, daha önce enfekte olmuşlarda 8.8/1000, yeni enfekte olmuşlardada 20.0/ 1000 bulunmuştur (15).

Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisinde Dünyada çeşitli tedavi şemaları uygulanmaktadır (Tablo 4). Dünya Sağlık Örgütü yayınlarına göre 6 ay INH başarısı % 65, 12 ay INH başarısı %75 olup süre açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır (16). İngiltere'de latent tüberküloz tedavisi izoniazid 6 ay veya izoniazid ve rifampisin 3 ay uygulanmaktadır (17). Sağlık Bakanlığı ülkemizde 6 ay izoniazid tedavisi önermektedir.

KAYNAKLAR:

1. Mandalakasa AM, Starke JR . Current Concepts of Childhood Tuberculosis. Semin Pediatr Infect Dis 2005;16:93.
2. Ildırım İ, Hacimustafaoğlu M, Ediz B. Correlation of tuberculin induration with the number of Bacillus

3. Calmette-Guerin vaccines. Pediatr Infect Dis J. 1995
3. Starke JR Modern approach to the diagnosis and treatment of tuberculosis in children Ped Clin North Am: 1988;35:441
4. Vekemans J, Lienhardt C, Sillah JS, Wheeler JG, et al..Tuberculosis contacts but not patients have higher gamma interferon responses to ESAT-6 than do community controls in The Gambia. Infect Immun. 2001 Oct;69(10):6554-7.
5. Ait-Khaled N, Enarson DA.: Tuberculosis A Manual for Medical Students. 2003 WHO/CDS/TB/99.272
6. Starke JR. Multidrug therapy for tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 1990;9:785
7. Khan EA Hassan M. Recognition and management of tuberculosis in children. Current Pediatrics 2002;12:545
8. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. World Health Organization WHO/CDS/TB 2003.313
9. Shingadia D,Novelli V Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. The Lancet Infect Dis 2003;3:624
10. Trebucq A.: Should etambutol be recommended for routine Treatment of tuberculosis in children? Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:12-15
11. Dilber E, Göçmen A, Kiper N, Özçelik U Drug Resistant tuberculosis in Turkish Children. Turk J Pediatr 2000 ;42:145
12. N. Nair Childhood tuberculosis: public health and contact tracing. Paediatr Respir Rev 2001;2:97
13. Gopi PG, Subramani R, Narayanan PR. Trend in prevalence of TB infection and ARTI after implementation of a DOTS programme in south India. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:346
14. Wilkinson D, Davies GR Pediatric Tuberculosis in rural South Africa-value of directly observed therapy. J Trop Pediatr 1998;44:266
15. Narmada R, Narain R, Raju VB, Naganna K et al. Incidence of tuberculosis among infected and non-infected children Ind J Med Res 1977; 65: 171-183.
16. Efficacy of various durations of Isoniazid preventive therapy for tuberculosis:five years of follow-up in the IUAT trial. International union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis Bull World Health Org 1982;60:555
17. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998;53:536-48.