Çocuk Tüberkülozu

Prof Dr Esen Demir

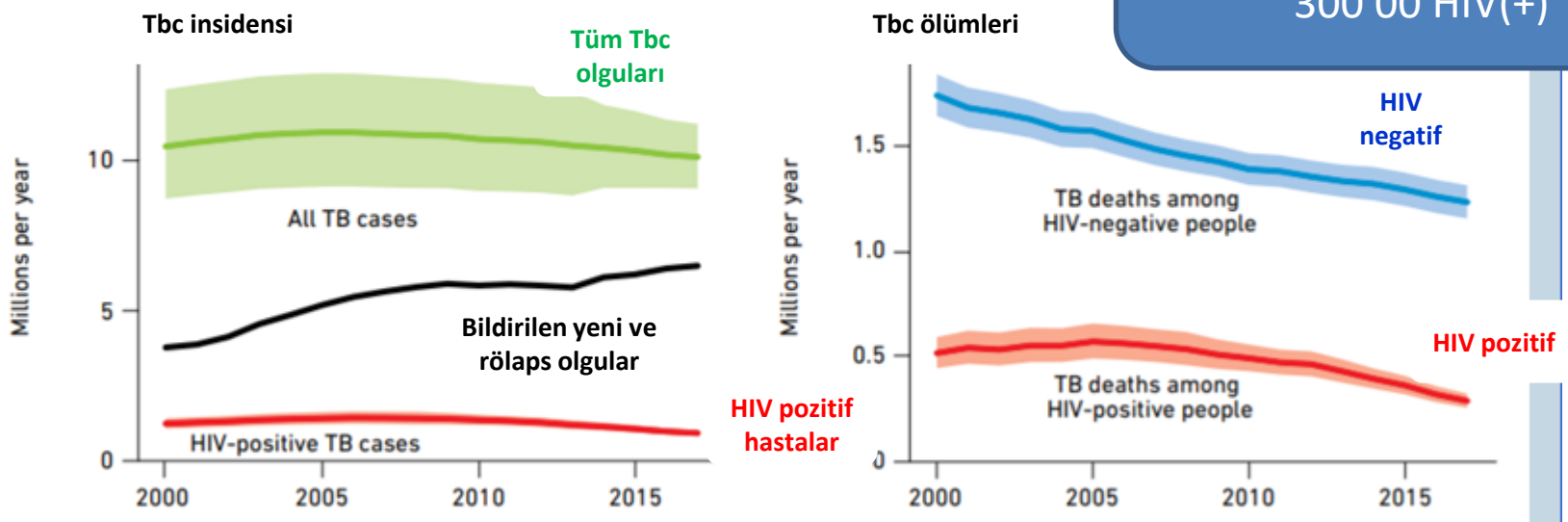
EÜTF Çocuk Göğüs Hastalıkları BD

World Health

2000-2017 yılları arasında Tbc insidens ve ölüm oranlarındaki global eğilimi

2017 tahmini yeni Tbc
10 milyon

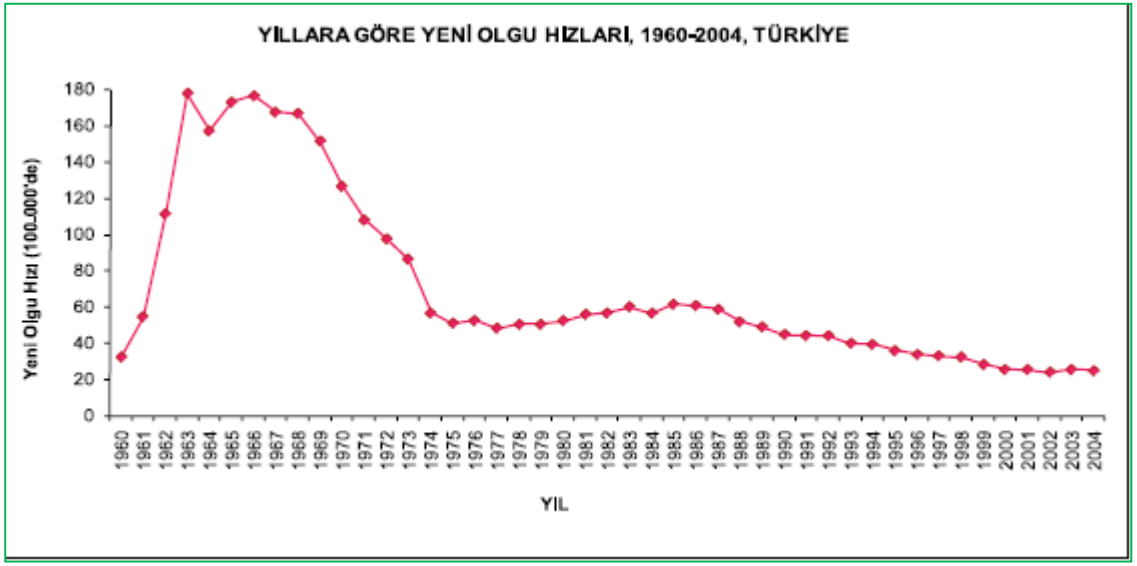
2017 tahmini Tbc mortalite
1.3 milyon HIV(-)
300 00 HIV(+)



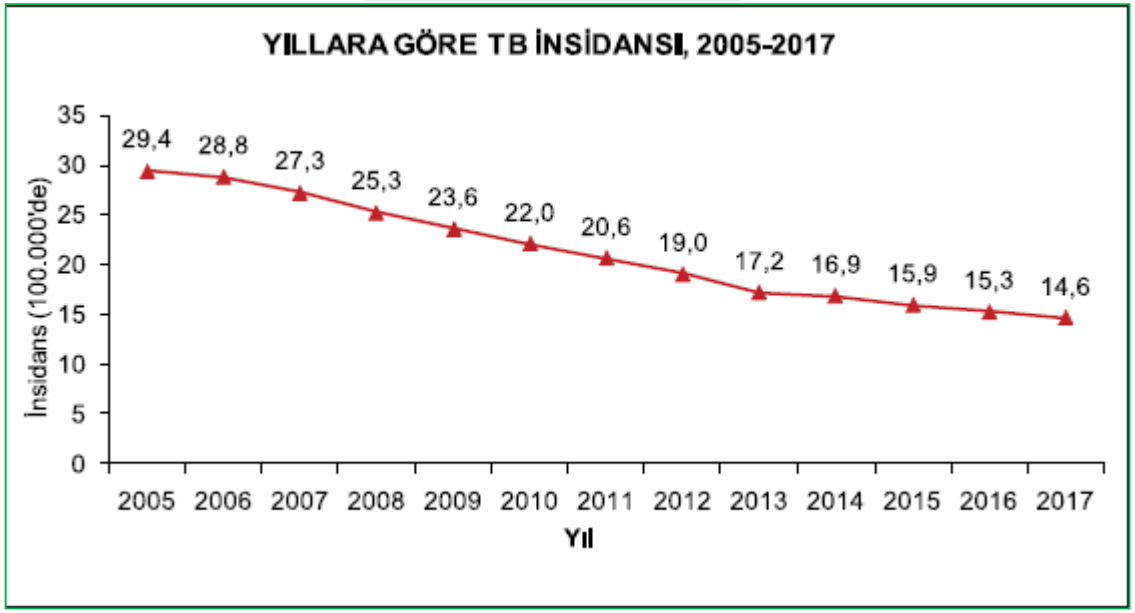
Shaded areas represent uncertainty intervals.

Source: Global Tuberculosis Report 2018, WHO

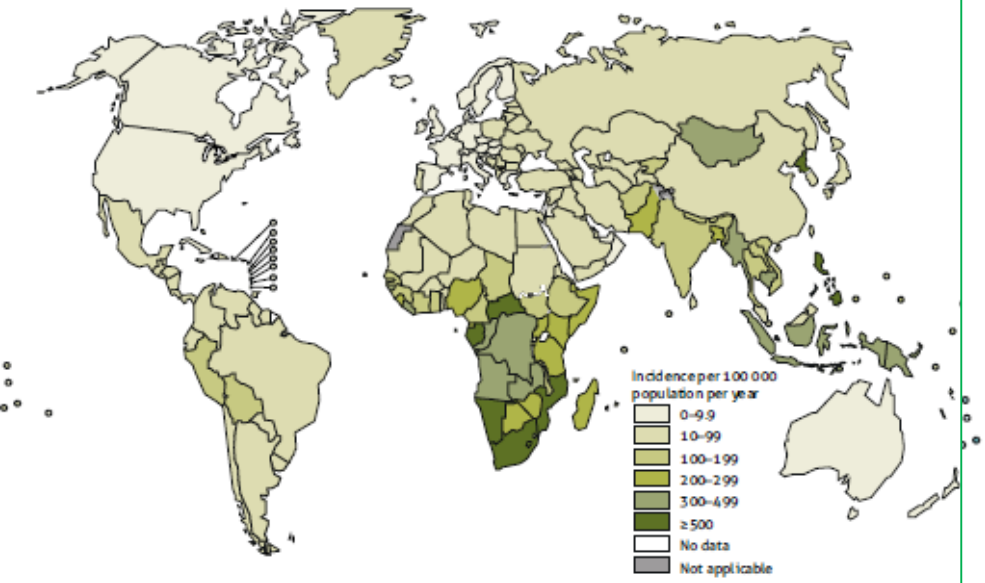
© WHO. All rights reserved.



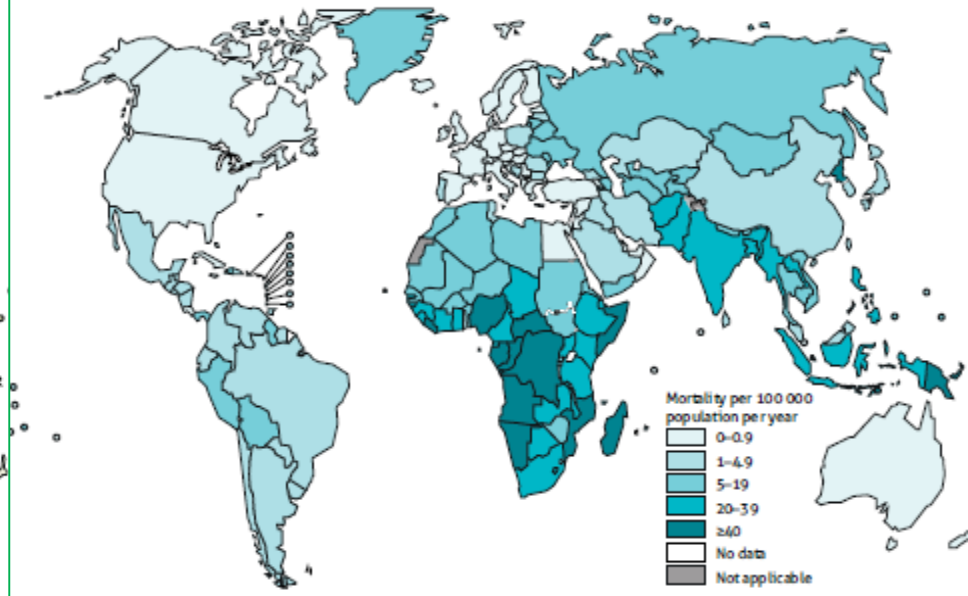
100.000 nüfus



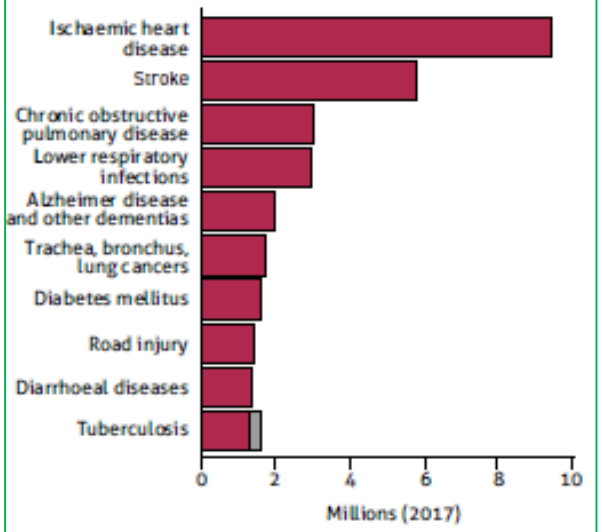
Estimated TB incidence rates, 2018



Estimated TB mortality rates in HIV-negative people, 2018



Top causes of death worldwide in 2017.[a,b]
Deaths from TB among HIV-positive people are shown in grey.



3 ana evre bulunur: Temas, enfeksiyon, hastalık

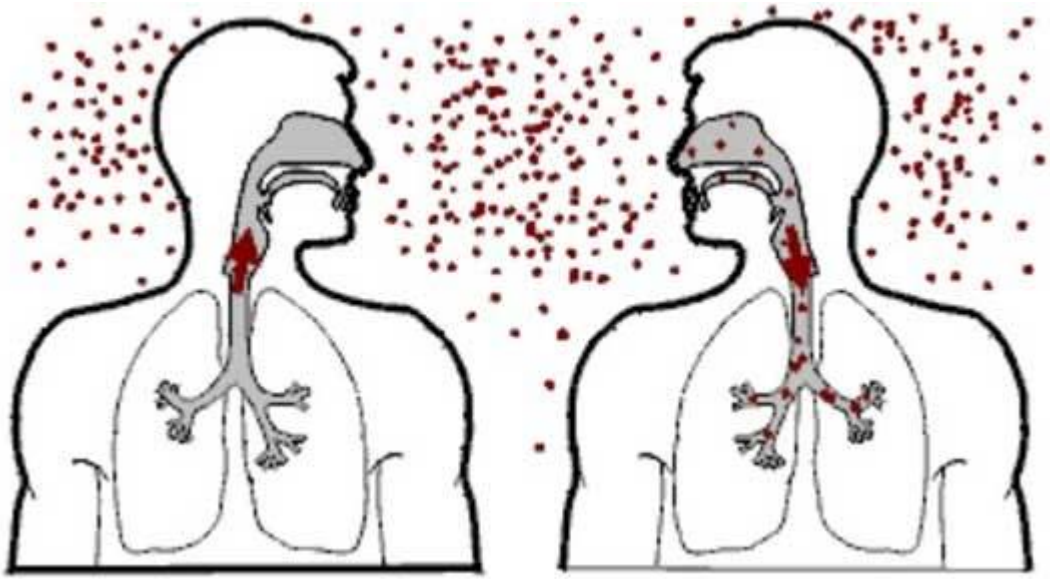
Temas(%35)

- Geçmişte veya şu anda kesin tbcli erişkin ile yakın teması
- Tanımlanamaz
- PPD pozitifliği 3ay
- Taramalarda tanı konur
- **Ev içi**, okul, kreş, bakım evi veya diğer kapalı alanlar

- Yakın temas:kaynak olgu ile >4saat/hafta
- Ev içi bulaş:>1gün/hafta aynı evde uyumak(%20)
- Tesadüfi bulaş:<4saat/hafta temas

- Özel mekanlarda bulaş: İş ve okul bulaşı
- Okul arkadaşlığı %3.7
- İş arkadaşlığı %0.3

- Çocuklar TBC BASİLİNİ erişkinden alır
- Balgam negatif erişkin vaka %30-40 çocuk bulaştırma riski
- Tedavisiz erişkin tbc hasta:10-15/yıl yeni enfekte kişi



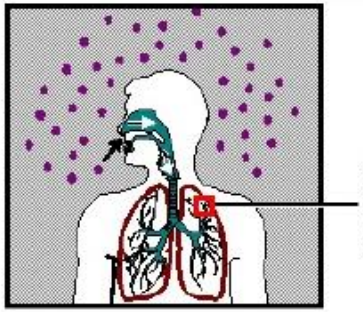
Temas(%35)

- **Balgamda basıl bulunması**
- **Kaviteli akciğer tbc**
- **Larinks tbc**
- Primer akciğer tbc
- Basil(-) hasta

ÇOCUKTA İZOLASYON

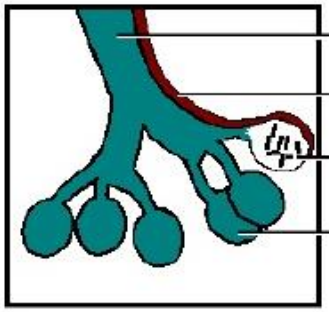
- Akciğerde yaygın infiltrasyon
- Kaviteli tbc

1



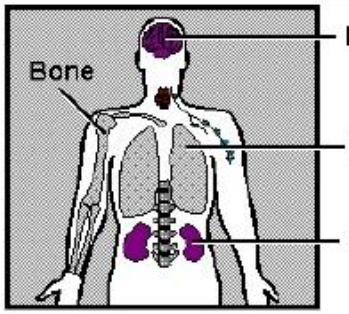
Basil içeren damlacıklar akciğere girip alveollere geçer

2



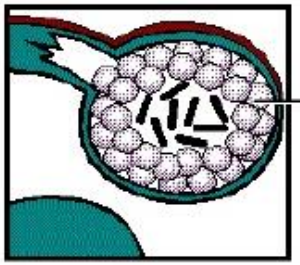
Tbc.basili alveollerde çoğalır

3



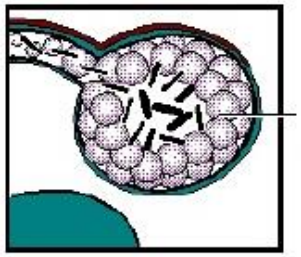
A sayıda basil kan dolaşımına geçer ve tüm vücuda yayılır. Akciğer ve böbrek, beyin, kemik gibi organlara ulaşıp hastalık oluşturabilir

4



2-4 haftada makrofajlar tbc basillerinin etrafını kabuk gibi sarıp enfeksiyonu kontrol altında tutar **ENFEKSİYON**

5



Immun sistem basilleri kontrol altında tutamaz ise basiller hızla çoğalmaya başlar **(TBC HASTALIĞI).** Akciğer, böbrek, beyin ve kemikte bu hastalık olabilir.

Enfeksiyon(latent tüberküloz enfeksiyonu)

- Basil en sık basil akciğerden girer
- Basil→ alveol →makrofajlarXbasil→basil yok edilir
- **→basil makrofaj içinde çoğalır →tüberkülom →hiler lenf bezlerine yayılır →PRİMER Odak →lenfohematojen yayılım →tüm organlar**

Enfeksiyon(latent tüberküloz enfeksiyonu)

- 8-10 haftada gelişir
- Subklinik: Hafif ateş, öksürük
- Geç tipte duyarlılık reaksiyonu→kazeöz lezyon (sınırlı)
- 6ayda kazeifikasyon

- Hücresel immun yanıt → TDT(tüberkülin deri testi:3ayda pozitif
- **Aktif hastalık bulgusu yok, radyolojik bulgu yok**
- **PPD pozitif veya interferon gama testi pozitif**
- 2 yıl riskli

- **Latent tüberküloz enfeksiyonu**

➢Tüberkülin deri testi (TDT)

➢Interferon gama sal?n?m testinin (İGST) pozitif

- Enfekte çocukta hastalığa ait belirti ve bulgu yoktur.

➢Akciğer grafileri normal veya akciğer parankiminde veya lenf nodlarında kalsifikasyon ve/veya granülom

- Enfekte çocuklar bulaştırıcı değildir.
- En sık ilk 2 yılda olmak üzere ileride hastalık riski taşır

Hastalık:

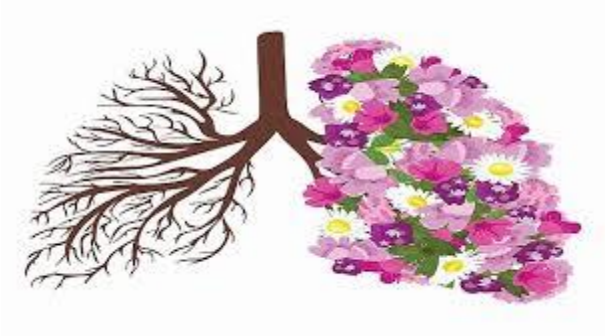
• M. tuberculosis'e bağlı enfeksiyon sınırlandırılamazsa hastalık ortaya çıkar.

• Akciğer parankimi içerisinde basil çoğalmaya devam eder.

Buna karşı oluşan bağışıklık yanıtı ile hem parankim içerisinde infiltrasyon alaninda, hem de lenf bezlerinde büyüme olur.

• 0-5 yaşta enfeksiyon varsa hastalanma riski yüksektir.

(Yaş ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksek)



Tbc enfeksiyonunun Tbc hastalığına dönüşmesini arttıran durumlar

Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi

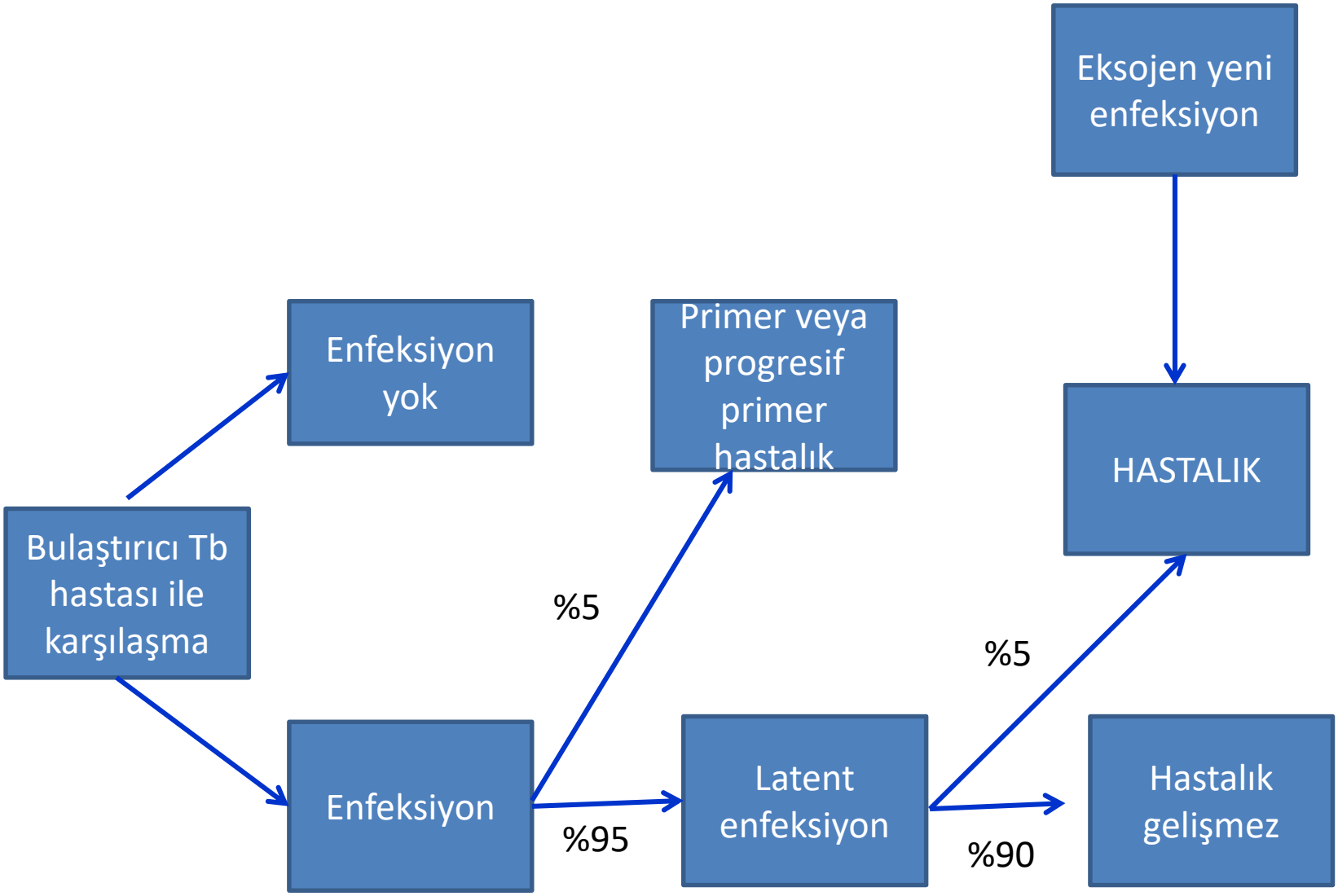
	Risk faktörü olmayan kişilere göre tahmini TB risk oranı	Kaynak No.
TB MARUZİYETİNE GÖRE		
Bulaştırıcı bir TB hastasının yakın temaslısı	16-46	45
Yüksek prevalanslı yerden yeni göçle gelmek	15	46
Fibronodüler lezyonlar olan akciğer filmi	6-19	47-49
YÜKSEK RİSK		
HIV enfeksiyonu olan kişiler	50-110	50, 51
Yaş: 0-2 yaşındaki temaslı	>10	52, 53
TNF alfa inhibitörleri	10	54, 55
Hemodiyaliz yapılan kronik böbrek yetmezliği	8	56
Organ transplantasyonu	70-300	57-59
Kök hücre transplantasyonu	20	59
Son 2 yılda gelişen yeni TB enfeksiyonu	15	60
ORTA-DÜŞÜK DERECEDE RİSK		
Yaş: 3-5, 10-15 yaş gruplarındaki temaslılar	>3	52, 53
Silikoz	1,4-30	61-63
Sistemik kortikosteroid tedavisi 1 aydan uzun süreli (≥15mg prednizon)	3-8	64
İdeal vücut ağırlığından %10 daha zayıf olanlar (vücut kitle indeksi olarak ≤ 20)	2-3	65
Alkol kullanım bozukluğu	3-4	66, 67
Diabetes mellitus	1,5-5	68-72
Sigara içme (günde 1 paket)	1,8-3,5	73-75
İnhale glukokortikoid tedavisi	2,5	76
ÇOK DÜŞÜK RİSK		
TDT pozitif, risk faktörü yok ve akciğer filmi normal	1	

ÇOCUK TÜBERKÜLOZUNUN ÖZELLİKLERİ

- Erişkin tüberküloz kontrolünün en güzel göstergesi
- Basil yükü azdır
- Daha ağır formlarda görülebilir
- Hematojen yayılım sıktır
- Akciğer dışı tbc riski fazladır(0-4 yaş %25)
- İlaç komplikasyonları nadirdir
- Akciğerde genelde alt zonlarda yerleşir

	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
TDT	Negatif	Pozitif	Pozitif (%50-85)
İGST	Negatif	Pozitif	Pozitif (%60-85)
Akciğer grafisi	Normal	Genellikle normal*	Genellikle bulgu vardır**
Klinik bulgular	Normal	Normal	Genellikle bulgu vardır***
Koruyucu ilaç tedavisi	Gereklidir	Gereklidir	-
Hastalık tedavisi	-	-	Gereklidir

* TDT (+) bir çocukta akciğer grafisinde granülom veya kalsifikasyonlar varsa, bu enfeksiyon olarak değerlendirilir.
** Akciğer dışı TB'li çocuklarda akciğer grafisi normal olabilir.
*** Bazı akciğer TB'li çocuklarda fizik bulgular normal iken akciğer grafisinde bulgu olabilir.


Eksojen yeni enfeksiyon
Enfeksiyon yok
Primer veya progresif primer hastalık
HASTALIK
Bulaştırıcı Tb hastası ile karşılaşma
%5
%5
Enfeksiyon
Latent enfeksiyon
Hastalık gelişmez
%95
%90

Çocuklarda yaşlara göre hastalanma riski

	Primer enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski	Akciğer TB	Miliyer veya Menenjit TB
0-12 ay	%50	%30-40	%10-20
1-2 yaş	%20-25	%10-20	%2-5
2-5 yaş	%5	%5	<%0,5
5-10 yaş	%2	%2	<%0,5
>10 yaş	%10-20	%10-20	<%0,5

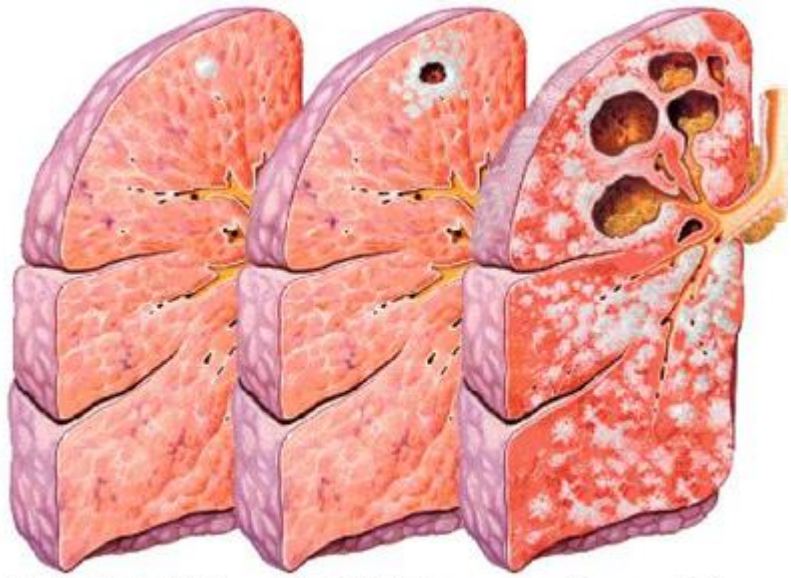
Akciğer Tbc'nin klinik tipleri

- Primer akciğer tüberkülozu

Progressif primer akciğer tbc(pnömoni, endobronşial hastalık)

Kronik akciğer tüberkülozu(kaviter, fibrotik, tüberküloma)

- Plevral tüberküloz



Infección tuberculosa inicial en el lóbulo superior derecho — *Placa incicial activa que progresa hacia una cavitación* — *Numerosas cavidades tuberculosas y erosión bronquial*

Tanı

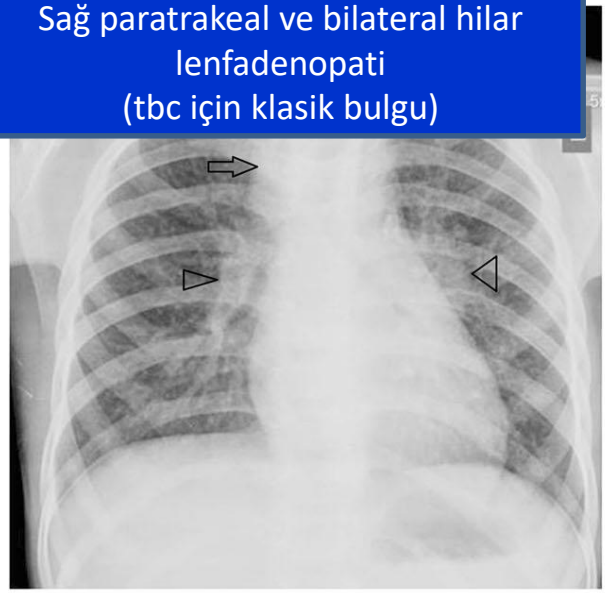
Klinik bulgular;

- Bebek(0-1yaş) ve ergenlerde bulgular daha belirgindir
- **Kuru öksürük ve hafif dispne**
- Ateş, gece terlemesi, iştahsızlık aktivitede azalma
- Bebeklerde kilo almada zorluk vegelişme geriliği
- Hışıltı ve solunum seslerinde azalma(lenf basısı)
- Lenfohematojen yayılıma bağlı akciğer dışı organ tutulum bulguları(en sık lenfadenopati)

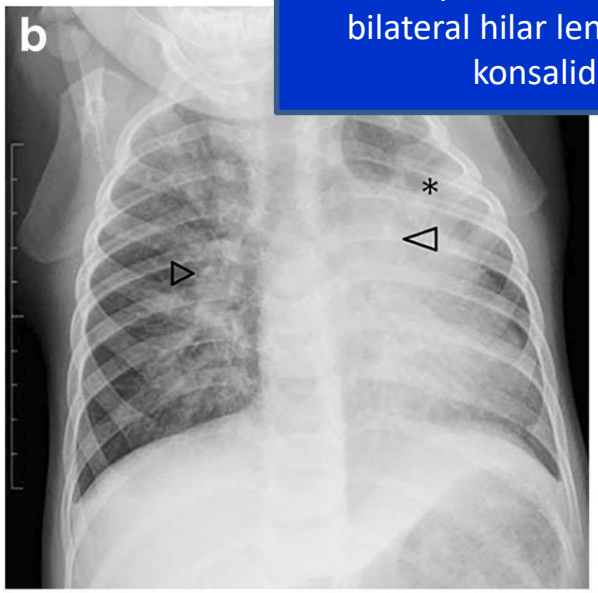
Radyolojik bulgular

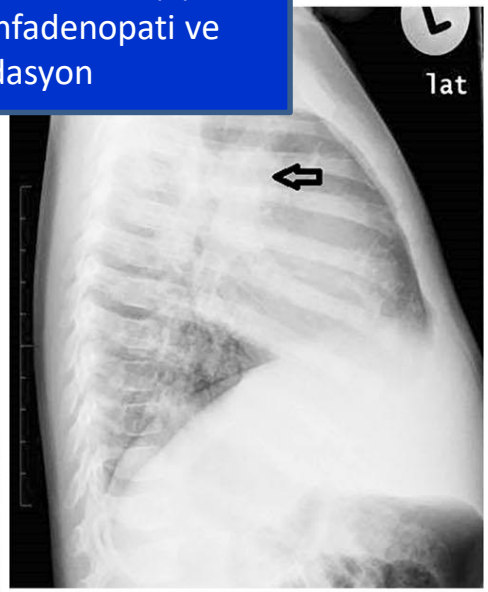
- Tek taraflı lenfadenopati ve aynı tarafta konsalidasyon
- Paratrakeal, hiler ve subkarinal lenfbezlerinde büyüme
- Yan grafi mutlak çekilmelidir
- Bronş tıkanmasına bağlı lober, segmental atelektazi, hiperaerasyon
- Plevral efüzyon, abse, kavitasyon, miliyer dağılım
- Apikal infiltrasyon ve kavite(erişkin tbc)
- Sekel değişiklikler(fibrozis, kalsifikasyon(%20-50), bronşektazi)(1/3 olguda sekel vardır)
- Kalsifikasyon küçük çocuklarda 6-12 ay, büyük çocuklarda 12-24 ay sonra gelişir
- Radyolojik düzelme 6ay(%40) ile bir yıl(%30) oluşur
- BT tanı güçlüğü olan olgularda yapılmalıdır

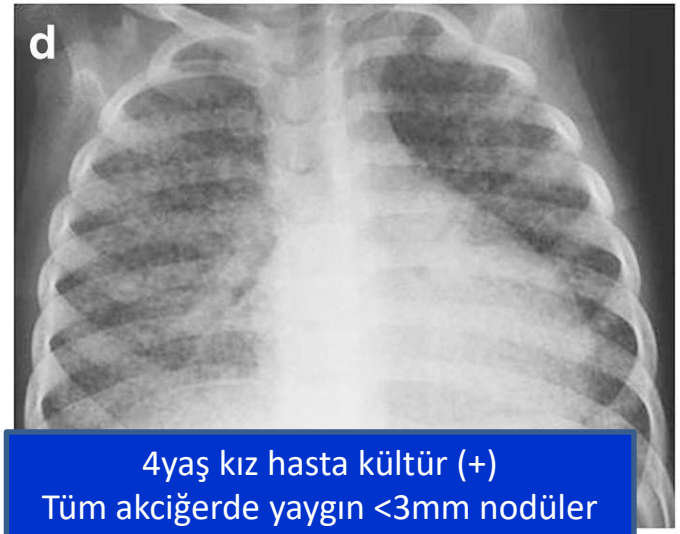
8yaş erkek hasta
Sağ paratrakeal ve bilateral hilar lenfadenopati
(tbc için klasik bulgu)



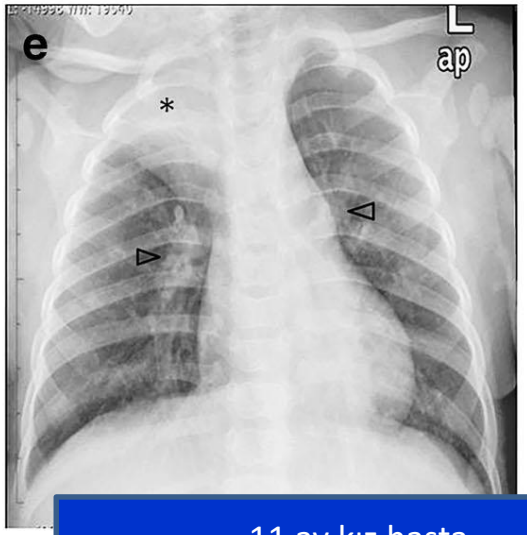
17 ay erkek hasta kültür (+)
bilateral hilar lenfadenopati ve konsalidasyon







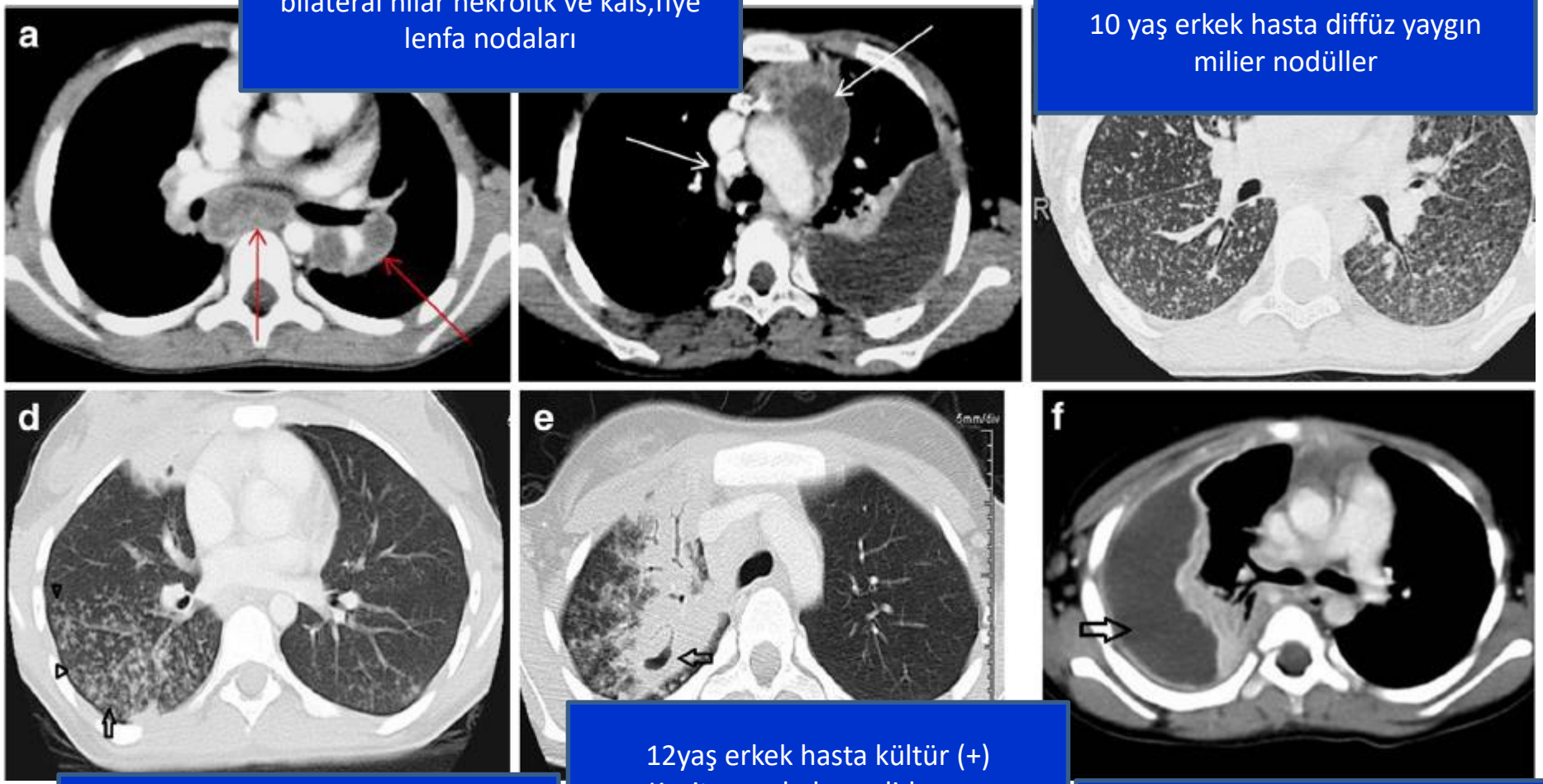
4yaş kız hasta kültür (+)
Tüm akciğerde yaygın <3mm nodüler infiltrasyon
MİLİER TB



11 ay kız hasta
Sağ üst lobda konsalidasyon ve bilateral hiler lenfadenopat,

bilateral hilar nekroitk ve kals,fiye lenfa nodaları

10 yaş erkek hasta diffüz yaygın milier nodüller



8yaş kız hasta tomurcuklanmış ağaç görünümü ile sentrlobuler nodüller

12yaş erkek hasta kültür (+) Kavitasyonlu konsalidasyon

6yaş erkek hasta plevral ampiyem ve sağ akciğerde kollaps

Tüberkülin deri testi (PPD)

- BCG aşısı yok ve risk faktörü yoksa 10mm ve üzeri
- BCG aşısı var ise 15mm ve üzeri pozitiftir.
- Bağışıklığı baskılayan durumlarda(BCG var veya yok) 5mm ve üzeri pozitif

- 2-4haftadan fazla 15mg/gun prednizolon veya eşdeğeri
- İmmunosüpresif ilaç
- Malnütrisyon, DM, KBY, Hematolojik ve RES maliğnitesi olan ve HIV pozitif çocuklar

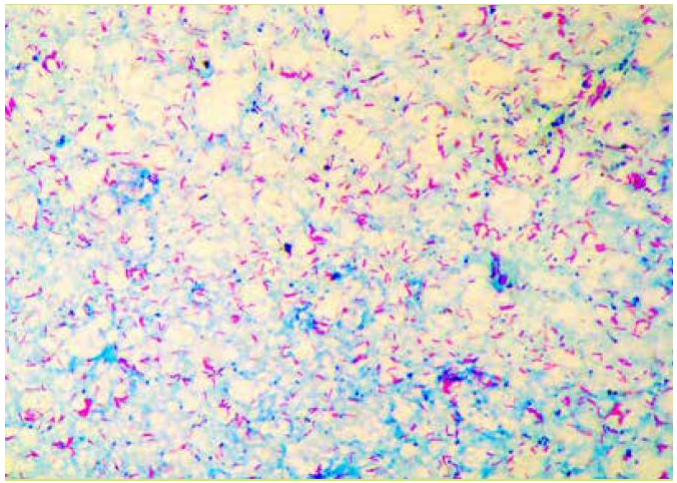
İNTERFERON GAMA SALINIM TESTİ(IGST)

- IFN-δ M.tuberculosis(MBTC) enfeksiyonu hücresel yanıtında önemli
- İnvitro test
- Önceden duyarlı hale gelmiş T bellek hücreler bu antijenle tekrar uyarıldığında antijeni hatırlayan hücrelerden salınan IFN-δ yanıtı ölçülür
- M.tbc özgü RD1 bölgesi(farklılık bg)genlerinin kodladığı
- ESAT-6 (erken salınan antijenik hedef-6)
- CFP10(kültür filtrat protein 10) antijenleri
- M. kansasii, M szulgai, M marinum, M flavescens
- M. Boviste yok(BCG)(ÖZGÜLLÜĞÜ yüksek)
- **QuantiFERON-TB Gold PLUS**
- **T-SPOT**

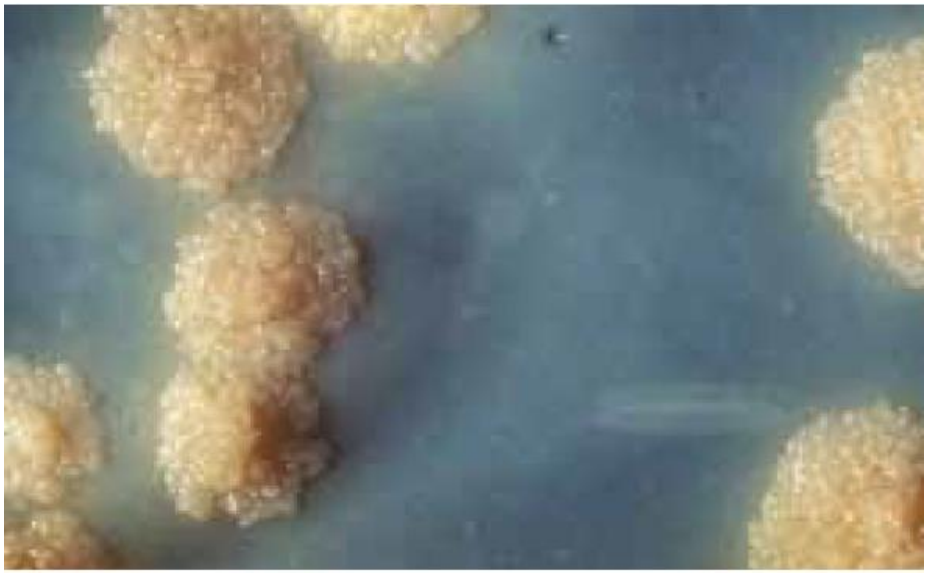
Mikrobiyolojik testler

- Basil sayısı çocuklarda azdır
- 10 yaştan sonra anlamlı balgam alınabilir
- Açlık mide suyu(gece yutulan balgam)(3gün üst üste), indükte balgam, BAL, nazofaringesl katater
- Direkt yayma ve kültür
- AMS direkt balgam %5-10, kültür %30-40

- Çocuk tbc tanısı semptomlar, temas öyküsü, TDT pozitifliği ve radyolojik bulgularla konur



Asidorezistan bakteri



Kültürde üreyen tbc basili kolonileri

Katı kültür

Sıvı kültür

Koruyucu ilaç

- Bulaştırıcı ha
- Etkinlik %60-
- TDT negatifle

Kimlere yapal

1. Bulaşıcı TB hasta temaslılarından
   a. Tüberkülozlu anneden doğan bebeklere
   b. 34 yaş ve altı gruptaki yakın temaslılara
   c. 35 yaş ve üstü grupta, LTBE saptananlar ile bağışıklığı baskılanmışlara, hepatotoksisite riski* ile tedaviden elde edilecek yarar karşılaştırılarak koruyucu tedavi kararı verilir.
   d. 35 yaş ve üzeri grupta ilk test ile LTBE saptanmayanlara iki ay sonra test tekrarı yapılarak bu ikinci teste göre karar verilir.
2. TB hastası temaslısı değilken, 0-4 yaş TDT pozitif ve 5-14 yaş TDT ya da İGST pozitif çocuklara koruyucu tedavi verilir.
3. Son 2 yılda TDT konversiyonu olursa (konversiyon tanımı, başlangıç TDT sonrası booster için ikinci TDT yapılmış kişide: ya (i) TDT negatif iken en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi ya da (ii) pozitifleşme olmasa bile 10 mm ve üzeri artış olmasıdır.)
4. TB tedavisi ya da LTBE tedavisi almamış kişide akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyonu olan, yayma ve kültürleri negatif hastaya koruyucu tedavi verilir.
5. Bağışıklığı baskılanan aşağıdaki gruplardaki hastalardan LTBE saptananlara (TDT pozitifliği 5 mm ve üzeri ya da İGST pozitifliği olanlara).
   a. HIV pozitif kişiler
   b. Anti-TNF ilaç başlanacaklar
   c. Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmış hastalar
   d. Diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
   e. Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
   f. Silikozlu hastalar

Koruyucu tedavi için tarama

Öykü, FB, Xray ve bakteriyolojik tetkik

- Hastalık varsa tedavi
- Hastalık yoksa endikasyon varsa koruyucu tedavi
- Öncesinde tbc tedavisi veya koruma laıp almadığı sorulmalıdır
- Koruma aln çocuk tekrar temas yoksa tedavi verilmez
- Ağır KC hastalığı olanlar, izoniyazit toksisitesi olan veya alerjisi olanlara verilmemelidir

Koruyucu tedavi

- İzoniyazid(10mg/kg, max. 300mg) 6ay, günlük
- Bağışıklığı baskılanmışlarda 9-12 ay
- İzoniyazid direnci varsa Rifampisin 4ay(10mg/kg, max 600mg)varsa koruyucu tedavi
- HR dirençli erişkinle temaslı çocuk pirazinamid ve etambutol
- HR ve etambutol direnci varsa pirazinamid, kinalon
- 6-9 ay
- İlaç etkileşimlerine dikkat

Koruyucu tedavi izlemi

- Yan etkiler hakkında aile bilgilendirilir
- Karaciğer hast. plmayan çocuklarda rutin KC enzim değerlendirilmesine gerek yoktur
- 2-3 ay aralıklarla kontrol
- Yan etkiler ve hastalık bulguları sorgulanır
- Hastalık şüphe? Akciğer grafisi ve mikrobiyolojik araştırma

Hastalık tedavisi

- Çocuk tüberkülozu genellikle kapalı kazeöz lezyonlarla karakterize primer enfeksiyonun komplikasyonudur
- Basil sayısı azdır. Sekonder ilaç direnci az ve tedavi başarısı yüksektir.
- İlaç toleransı iyidir
- Çocuklara özel ilaç formülasyonları yoktur, tatları kötüdür(kullanımda zorluklar)
- İlaç yan etkileri azdır
- Etambutol retrobulber nörit,(0-6yaş çocuklarda dikkat!)
- Kullanılacaksa tedavi başlangıcında göz muayenesi
- KC toksisitesi az olduğundan izlemde KCFT yapılmasına gerek yoktur

Hızlı çoğalan basiller öldürülür

Sterilizasyon dönemi
Arada çoğalan basiller öldürülür

Tutulum yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı TB	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli, yaygın ya da yayma pozitif akciğer TB Ağır akciğer dışı TB Miliyer TB* Konjenital-Neonatal TB*	2 ay HRZE	4 ay HR
Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda TB	2 ay HRZE	7-10 ay HR
Kemik-eklem TB Menenjit TB	2 ay HRZE	10 ay HR

- HRZES iki ay
- HRZE sonraki bir ay
- HRE daha sonraki 5 ay

Tablo 16. Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri

İlaç	Çocukta günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
İzoniyazid	10-15 mg/kg	300mg (tek doz)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, gastrit, periferik nöropati, hipersensitivite
Rifampisin	10-15 mg/kg	600mg (tek doz)	Salgıların turuncu olması, kusma, hepatit, grip benzeri tablo
Pirazinamid	20-40 mg/kg	2gr (tek doz)	Hepatotoksisite, hiperürisemi, artralji
Etambutol	15-25 mg/kg	1,5gr (tek doz)	Kırmızı-yeşil renk ayrım bozukluğu ve görmede azalma ile giden optik nörit; Gastro-intestinal yan etkiler
Streptomisin, Amikasin, Kanamisin, Kapreomisin	12-18 mg/kg	1gr (tek doz)	Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite
Etyonamid, protiyonamid	15–25 mg/kg	1gr (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etkiler, hepatit
Sikloserin	10–20 mg/kg	1gr (iki dozda)	Depresyon, nöbet
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800mg (iki dozda)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg	750mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg	400mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Para-aminosalisilik asit	150 mg/kg	12gr (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etki

Kortikosteroid kullanım endikasyonları

- **Tüberküloz menenjit**
- **Masif sıvılı TBC perikardit**
- **Hipoksi ile giden miliyer tbc**
- **Endobronşial tbc, hipoksiyo neden olabilecek lenfadenopati**

1-2mg/kg predizolon iki hafta , azaltılıp 4-8 haftada kesilir

Tüberkülozlu anneden doğan bebek

- Konjenitak tbc araştırılmalıdır
- FB, Xray, PPD, AMS, gerekirse PL(YAYMA, KÜLTÜR)
- Plesanta histopatolojik ve mikrobiyolojik değerlendirilmesi
- Aktif hastalık düşünülmüyorsa izoniyazid ile profilaksi
- 3. ayda klinik ve PPd ile değerlendirme
- Hastalık yoksa tedavi 6 aya tamamlanır
- 6. ayda PPD (-) ise BCG yapılır
- Tedavi alan anne 2 hafta(balgamda basil negatifleşir) uzak tutulur. Anne sütü sağılıp bebeğe verilebilir
- Sosyal koşullar uygun değilse anne bebek beraber tutulup anne maske ile bebeği emzirir.

- **Birinci basamak hekimi uzmana sevk etmelidir**
- **Tanı konunca bildirimi zorunludur**
- ***Bulaşıcı hastalıklar bildirim formu* doldurulup aynı gün İl Sağlık Müdürlüğüne bildirim yapılmalıdır**