

**ÇOCUKLUKLARDA
AKCİĞER TÜBERKÜLOZU
TEDAVİSİ**

**Dr. Fazilet Karakoc
Marmara Üniversitesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları
Bilim Dalı**

Sunum Planı

- Tedavide kullanılan ilaçlar
- Tedavi rejimleri
- Farklı klinik tablolar
- TB Tx alan hastaların izlemi

KOCH'TAN BU YANA PRENSİPLER DEĞİŞMEDİ!

- **Mikroorganizma her vakada saptanmalıdır.**
- **Hastadan izole edilen mikroorganizma kültürde üretilmelidir.**

Tedavi protokolleri objektif mikrobiyolojik tanının doğrulandığı tedavi sonuçlarının takip edildiği erişkin çalışmalarına göre düzenlenmiş

ÇOCUKLARDA

- Mikrobiyolojik tanı zor
- Tedavi rejimleri ile ilgili çok az sayıda randomize kontrollü çalışma var
- Tedavide kullanılan ilaçlar ile ilgili olarak az sayıda farmakokinetik çalışma var

TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Birinci seçenek ilaçlar

İzoniazid

Rifampin

Rifapentin

Rifabutin

Etambutol

Pirazinamid

Streptomisin

İkinci seçenek ilaçlar

Sikloserin

Etyonamid

Levofloksasin*

Moksifloksasin*

Gatifloksasin*

p-Aminosalisilik asit

Amikasin/kanamisin*

Kapreomisin

İLK SEÇENEK İLAÇLARIN DOZLARI

	INH	RİF	PZA	EMB
Doz	10-15 mg/kg/gün	10-20 mg/kg/gün	15-30 mg/kg/gün	15-25 mg/kg/gün
Haftada iki doz	20-40 mg/kg/gün	10-20 mg/kg/gün	50-70 mg/kg/gün	50 mg/kg/gün
Maksimum doz	g:300 mg h:900 mg	g:600 mg h:600 mg	g:2000 mg h:4000 mg	g:2500 mg h:mak yok
İlaç formları	Tb 100,300	Kp 150,300 Sy 10mg/ml	Tb 500	Tb 100,400

Isoniazid (INH)

- İsoniazid tüm dünyada en yaygın kullanılan anti TB ilaçtır
- Tablet formu tercih edilir
- Süspansiyon formu iyi tolere edilemez ve diareye yol açar
- Bakterisid, ucuz, kolay verilebilir ve toksik değildir
- % 10 çocukta ALT yüksekliğine yol açabilir, fakat klinik toksisite çok nadirdir.

Rifampin (RIF)

- Rifampisin MTBC için bakterisidal bir ilaçtır, genellikle 15mg/kg dozunda iyi tolere edilir
- Suspansiyon formu emilimin azalmaması için aç karnına alınmalıdır
- Gastrointestinal rahatsızlık, hepatit, trombositopeni, kolestatik sarılık, vücut sıvılarında boyanma gibi yan etkileri vardır.

Pirazinamid (PZA)

- Bakterisidal bir ilaçtır, GIS iyi emilir ve dokulara penetrasyonu iyidir
- Çocuklarda optimal doz? 30mg/kg çocuklarda iyi tolere edilir.
- Hepatik toksisite, GIS rahatsızlık, deri döküntüleri gibi yan etkileri vardır.

Etambutol (EMB)

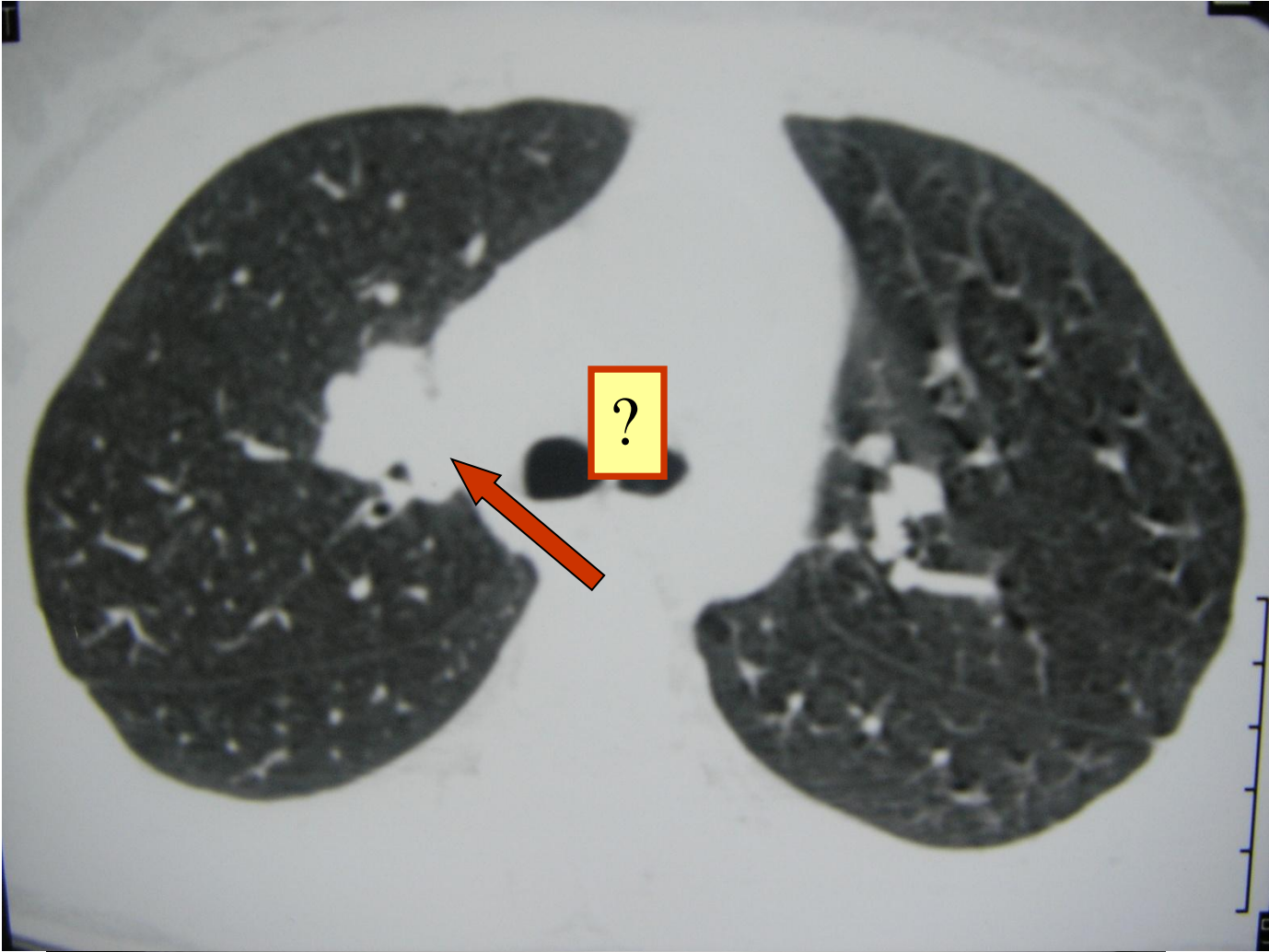
- Tüm yaşlardaki çocuklarda 20 mg /kg /gün (15-25 mg/kg) ya da haftada üç kez aralıklı 30 mg /dozunda EMB öküleri yan etkiler açısından güvenli
- 3811 EMB alan çocuktan sadece 2 tanesinde (%0.05) öküleri yan etkiler nedeniyle ilaç kesilmiş

Donald PR, Int J Tuberc Lung Dis, 2006

Streptomisin (SM)

- Streptomisin böbrekle atılan, bakterisid etkili bir ilaçtır.
- Eskiden çok kullanılmakla birlikte, intramuskuler kullanım zorunluluğu olması, ototoksisite ve nefrotoksisite yapabilmesi nedeni ile günümüzde daha az kullanılmaktadır.

- 12 yaş kız hasta
- Öksürük, kilo kaybı, terleme
- Yaklaşık 3 ay önce kuru öksürük başlayan hastanın
- gece terlemeleri mevcut ve son 3 ayda 4 kg tartı kaybı olmuş.
- Öz geçmişi: Özellik yok
- Soy geçmişi: Ablasında 1 aydır kronik öksürük mevcut
- Fizik muayene doğal
- Sedimentasyon 55/saat
- PPD: 18 mm
- PA AC grafi: Mediasten geniş, LAP?,
- AC CT: Mediastende 2 adet 2x2 cm boyutlarında LAP,



Çocuklarda Primer Pulmoner Tüberküloz Tedavisi

INH+RİF+PZA 2 AY
+
INH+RİF 4 AY → 6 AY

**İLAÇ DİRENCİ YOK İSE BU TEDAVİ
REJİMİ İLE KÜR ORANI %99**

*T.C. Sağlık Bakanlığı, Verem Savaş Daire Başkanlığı
ATS, CDC, AAP

Çocuklarda Primer Pulmoner Tüberküloz Tedavisi

1970 'li yıllarda 12 -18 aylık Tx rejimleri ,
etkin fakat tedaviye uyum sorunları nedeni
ile başarısızlık oranları yüksek

KISA DÖNEM KEMOTERAPİ

- Bakterisidal ilaçlar ile yoğun başlangıç tedavisi
- DGT

*

ATS, CDC, AAP

Komplike olmayan, basit akciğer ve akciğer dışı TB hastalığında 6 aylık tedavi rejimleri yeterlidir

- INH rezistansı açısından yüksek risk var ise Ethambutol ya da streptomisin rejime eklenir 4 ilaç ile tx başlanır
- Hastalığın ağır formlarında, altta yatan başka bir hastalık varlığında ya da ilaç direncinin olması durumunda tedavi klinik cevaba göre 9-12 ay olarak düzenlenebilir.
- Uzun süreli tedavinin üstünlüğü?????

4 ilaç ile Tedavi önerilen hastalar

- **ATD** üst loblarda infiltrasyonlu, kaviteli, balgam çıkaran erişkin tipi TB olan hastalara
- **DSÖ**
Yayma pozitif TB,
Yaygın parankim infiltrasyonu olan yayma negatif TB
Ciddi akciğer dışı TB olan hastalarda

* Am J Respir Crit. Care Med 2003; 167: 603- 662
Int J Tuberc Lung Dis 2006;10(8):1205-1211

- 16 yaşında kız hasta
- Bir yıl önce pnömoni ve ampiyem nedeni ile tx almış
- Son bir yıldır öksürük , balgam nedeni ile sık antibiotik / nadiren bronkodilatör kullanımı
- Aile taraması negatif
- PPD=15 mm, ESR=114 mm/sa
- BAL=**ARB POZİTİF**

OZCELIKILKUR

0.234\$\$\$212

View Pos: AP

Series Desc: AP

Plate ID: 9103050461

<1-1>

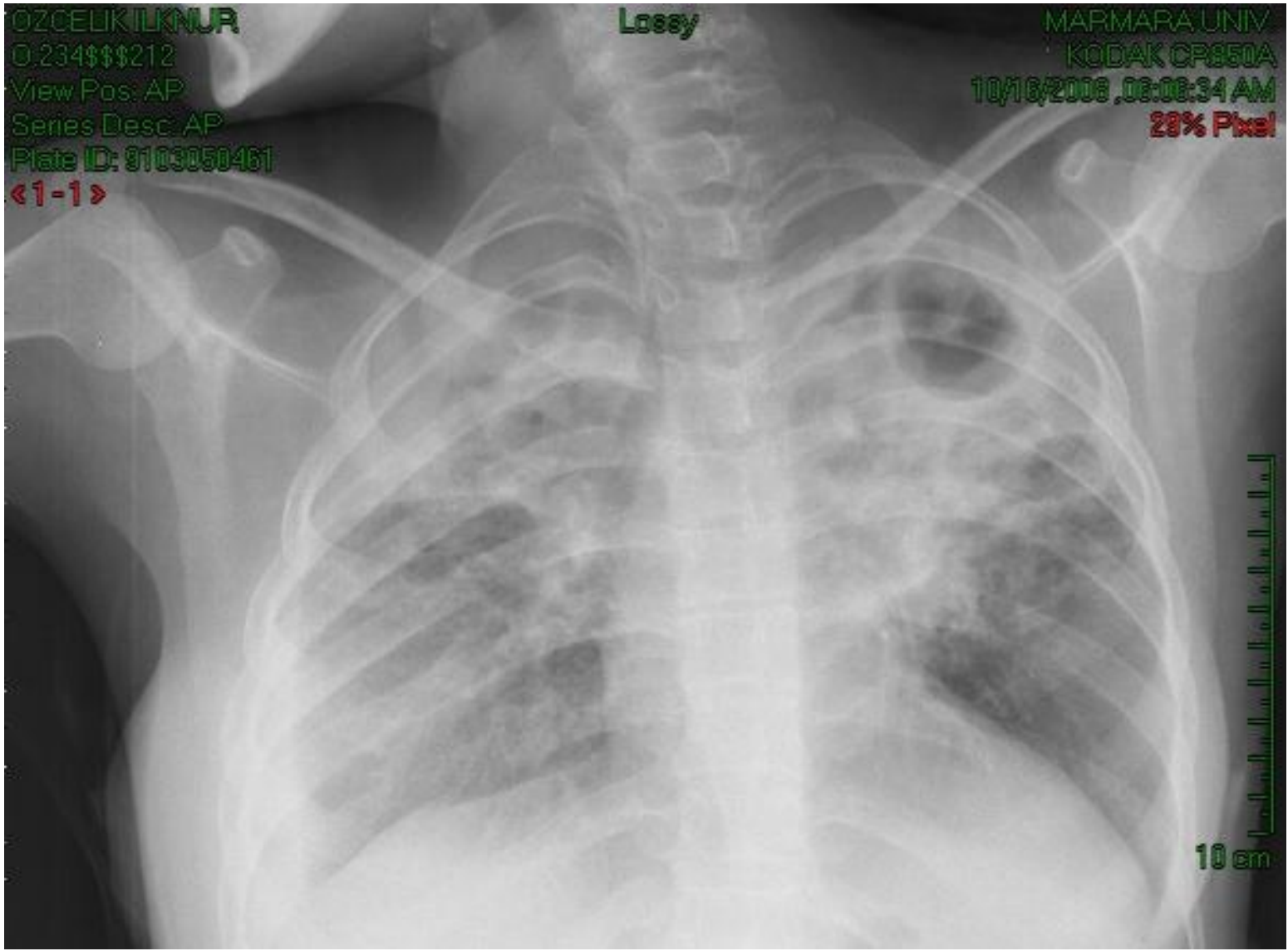
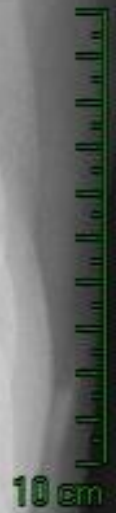
Lossy

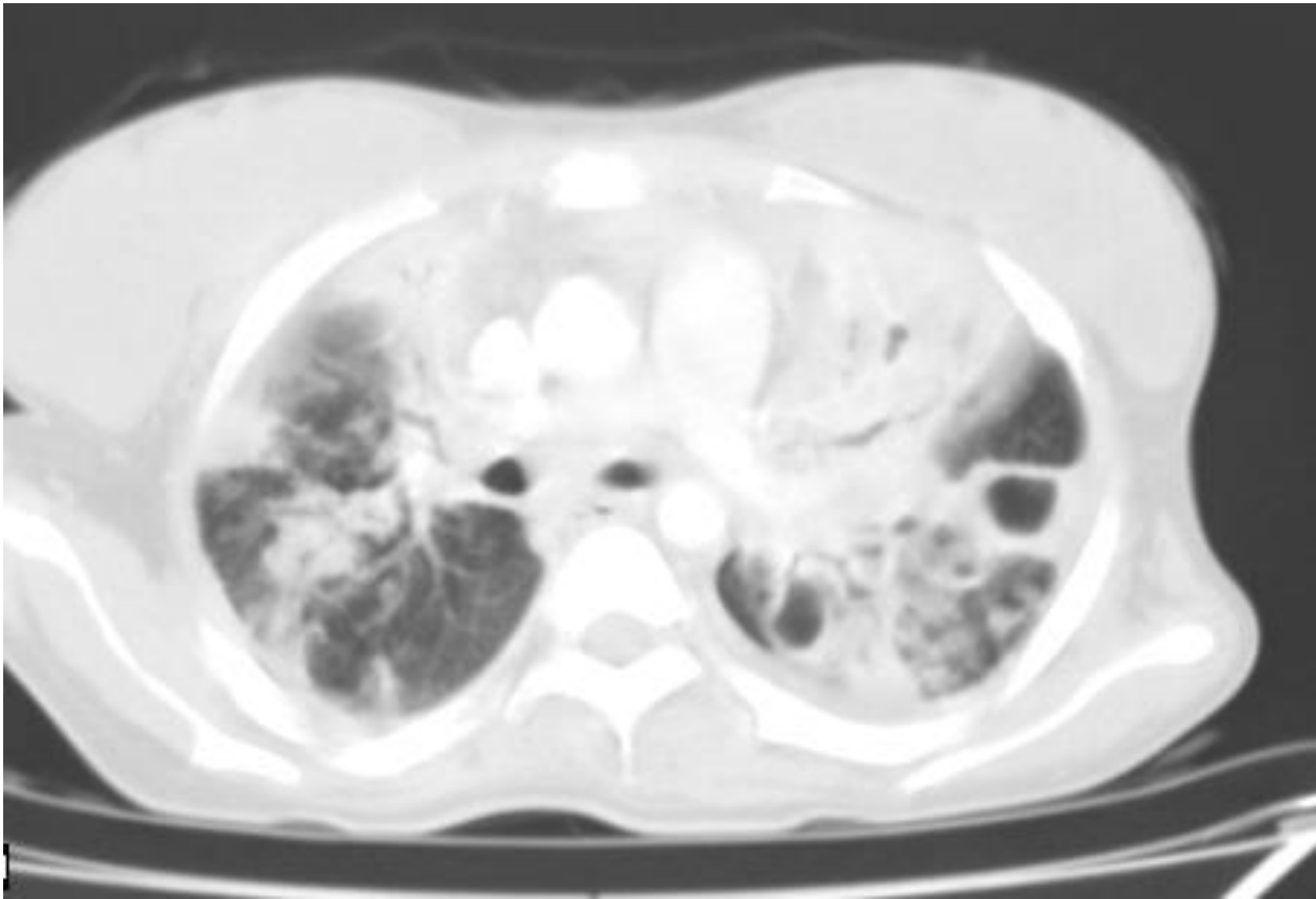
MARMARA UNIV

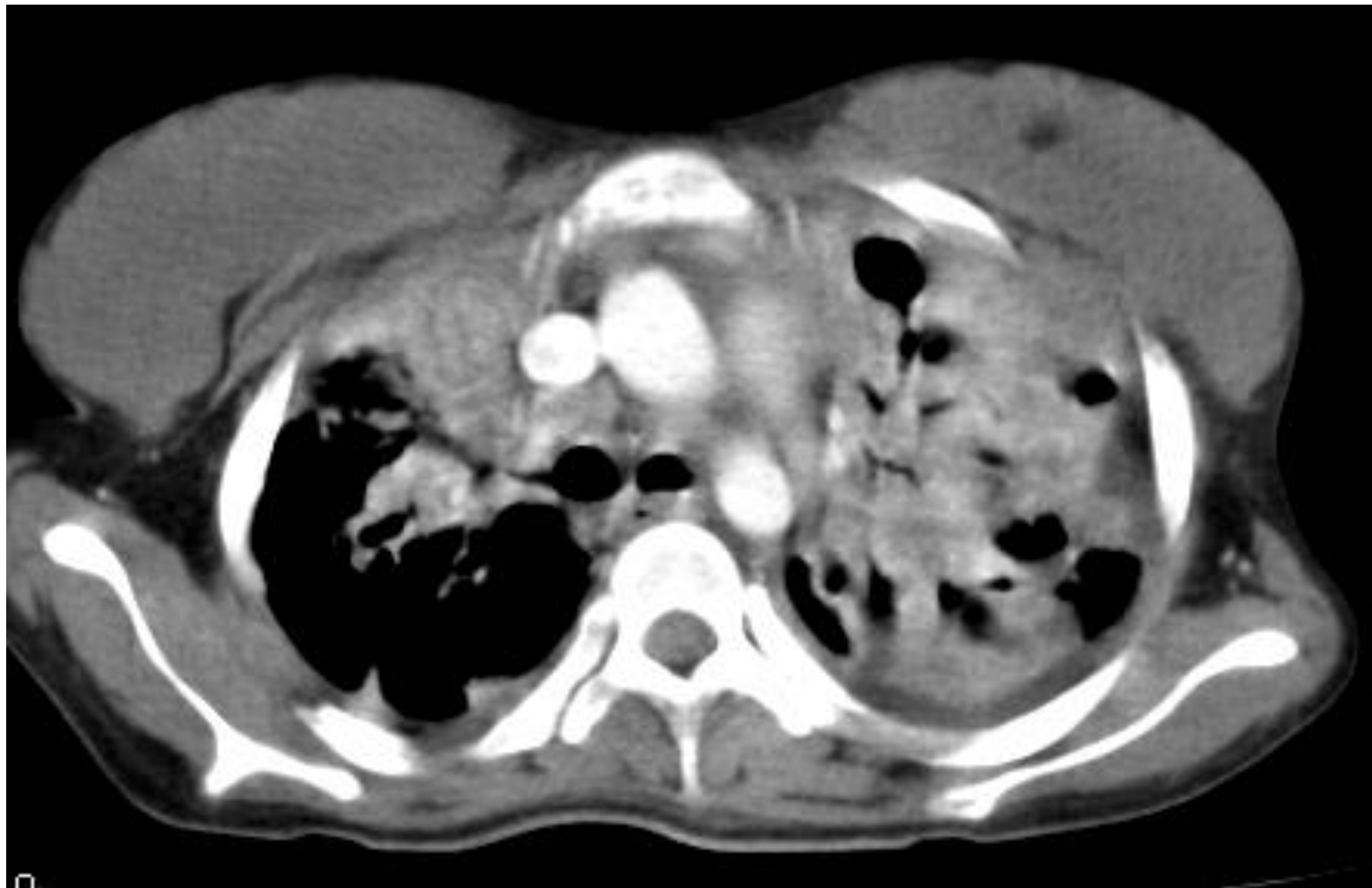
KODAK CR850A

10/16/2008,08:08:34 AM

28% Pixel







Dirençli *Mycobacterium Tuberculosis* İnfeksiyonu Riskinin Yüksek Olduğu Koşullar*

- Dirençli tüberkülozu olan hasta ile temas
- Daha önce tüberküloz tedavisi alan/direnç durumu bilinmeyen aktif tüberkülozu olan hasta ile temas
- İlaç direncinin yüksek olduğu bölgelerde yaşayan aktif tüberkülozlu hasta ile temas (INH direnci >%4)
- 2 ay kombine tedavi sonrasında ARB (+) olan hasta ile temas

*ATS, CDC, IDSA. Treatment of Tuberculosis Am J Resp Crit Care Med 2003;167:608.

Dirençli *Mycobacterium Tuberculosis* İnfeksiyonu Riskinin Yüksek Olduğu Koşullar*

- 1) Hassasiyet elde edilinceye kadar dörtlü ilaç rejimleri uygulanır (INH,RIF,PZA,SM ya da E) .
- 2) Bu ortamlarda DOTS önerilir.

****CDC ;Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance , Recommendations of the Advisory Council for the elimination of Tuberculosis, 1993***

Ülkemizde ilaç direnci 1984-1989 Metaanaliz

İlaç	Primer direnç (%)	Sekonder direnç (%)	Toplam direnç (%)
İNH	14.4	34.1	27.8
SM	8.8	24.6	22.5
ETB	2.2	13.3	7.8
RİF	5.7	23.1	22.3
THİO	-	-	6.8
PRZ	-	-	1.6
Toplam	26.1	45.8	40.6

1995-2004 yıllarında yapılan çalışmalar

İlaç	Primer direnç (%)	Sekonder direnç (%)	Toplam direnç (%)
İNH	5.1-8.9	8-22	5.6-30
SM	12.1-20.6	13.3-18.5	2.4-31.9
ETB	1.3-4.2	2.6-11.3	1.4-10
RİF	3-10.8	6-22	1.2-36.2
ÇİD	1.5-4.8	4.4-16.6	1.8-9

Türk Çocuklarında *Mycobacterium Tuberculosis*

İlaç Direnci

60 çocukta direnç sonuçları

Total	% 26.7
Streptomycin	% 18.3
INH	% 6.7
Rifampisin	% 6.5
Etambutol	% 4.2
İki ilaç	% 3.3

*Dilber E, Göçmen A, Kiper N, Özçelik U
Turk J Pediatr 2000 ;42:145*

Çocukluklarda Aralıklı- günlük TB tedavisi Meta-analiz:

Indian Pediatr. 2010

- 4 randomize kontrollü çalışma
- Aralıklı tedavi haftada iki kez/ günlük tedavi
- 466 çocuk
- 439 akciğer tüberkülozu
- 27 ekstrapulmoner tüberküloz
- Aralıklı tedavi alan hastalar, günlük tedavi alanlardan daha az kür olmuştur

Çok ilaca Dirençli TB

- Dünyada 9.4 milyon TB ,2008
- 440.000 % 3.6 ÇİD TB
- Çocuklardaki TB tüm TB hastalarının % 10-15
- Çocuklarda ÇİD????

Çok ilaca Dirençli Tüberküloz ÇİD

- Çocuklar ilaç rezistan TB ile enfekte olduklarında ve ÇİD geliştirirler,
- Akciğer kaviteli ve basil yükü fazla çocuklarda tedavi rejimi yetersiz ise ya da tx uyum iyi değil ise sekonder direnç gelişebilir

ÇİD Tüberküloz

INH ve rifampin direnci var

(Diğer 1. jenerasyon ilaçlara direnç olabilir ya da olmayabilir)

Yaygın ÇİD Tüberküloz

ÇİD'e ek olarak Florokinolonlara ve Amikasin, Kanamisin, Kapreomisin gibi 2. jenerasyon enjektabl ilaçlardan birine direnç olması

ÇİD TANI?????

MTB izole etmek ve duyarlılık testleri ile ilaç direncini göstermek ÇİD TB tanısında altın standart

- ÇİD-TB hasta ile temas
- Anti TB tedaviye rağmen iyileşme yok ise
- Yetişkin index vakada tedaviye cevap yok ise ya da index vakanın TB ölüm hikayesi var ise

**Çok ilaca dirençli *TB tedavisinde*
*genel prensipler***

**Dirençli hastaların tedavi
kararlarının uzmanlaşmış
merkezlere bırakılması gerekir**

Çok ilaca dirençli TB tedavisinde genel prensipler

- İlaç duyarlılık testi sonucuna göre en az 3-4 ve daha fazla sayıda duyarlı olduğu ilaçla tedavi edilmelidir.
- İlaç ilavelerinde kesinlikle tek ilaç tedaviye eklenmemeli, en az iki ilaç birlikte eklenmelidir.
- Tedavi direkt gözetim altında sürdürülmeli ve düzenli kontroller yapılmalıdır. **Aralıklı tedavi yapılmaz**
- Tedavi kültürde negatifleşme olduktan sonra en az 12 ay daha devam ettirilmelidir

DOT (Directly observed therapy)

Tüm tüberküloz ilaçlarının bir gözlemci denetiminde alınması

- Tüm çocuk tüberküloz hastaları, özellikle de dirençli vakalar için DOT önerilir
- Aileler DOT için güvenilir değildir

Çocuklarda DOT Strateji

- **1098 çocuk**
- **Ortalama yaş=11.2 yıl**
- **% 87 yeni vaka**
- **%37.7 Smear pozitif vaka**
- **%92.4 Kür**
- **Tedavi tamamlama yüzdesi %97**

Sharma S, Sarin R, Khalid UK, Singla N, Sharma PP, Behera D. The DOTS strategy for treatment of paediatric pulmonary tuberculosis in South Delhi, India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 74–80.

**ÇOCUK
TÜBERKÜLOZUNDA
FARKLI
KLİNİK
TABLOLAR**

MİLYER TÜBERKÜLOZ

- Milyer TB , tüm Tb vakalarının % 1-2 'sini
- Ekstrapulmoner TB vakalarının % 8'ini oluşturur
- Çocuklarda Periferik lenfadenopati, Hepatosplenomegali, % 20-40 hastada menenjit mevcuttur

Gurkan F, *Scand J Infect Dis* 1998

Hussey G, *Pediatr Infect Dis J* 1991

Aderele Wl. *East Afr Med J* 1978

Rahajoe NN *Paediatr Indones* 1990

MİLYER TB Tedavi

- ATS,CDC,IDSA,BTS
6 aylık tedavi yeterli

- **AAP 9 aylık tedavi öneriyor,**

Milyer TB eşlik eden TB menenjit var ise tx 12 aya uzatılır. Menenjit sıklıkla bulunduğu için mutlaka BOS incelemesinin yapılması öneriliyor

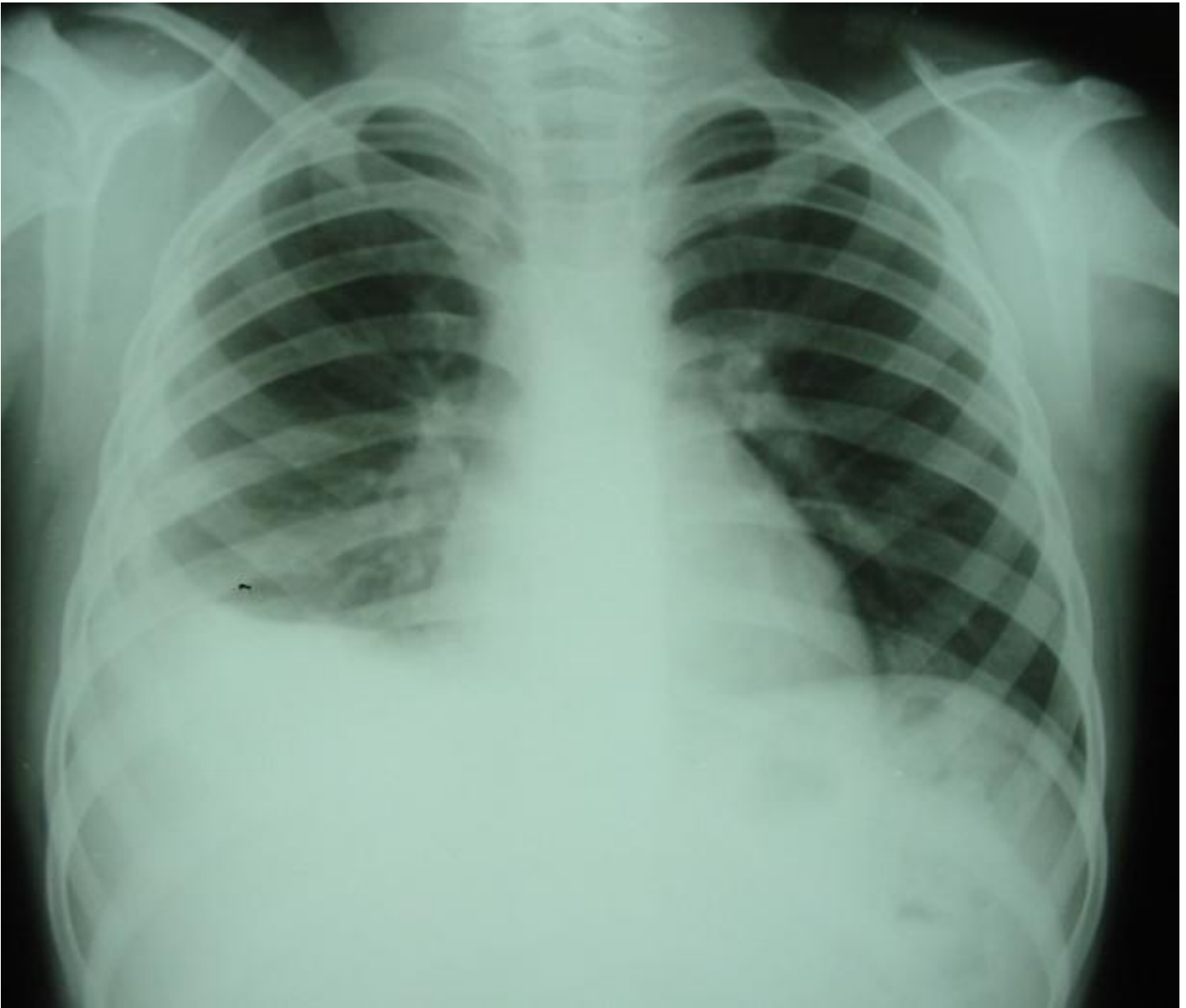
Milyer TB Tedavisinde steroid??

Aleole-kapiller bloğun tedavisinde faydalı????

Tüberküloz menenjit, plevral TB gibi çeşitli ekstrapulmoner TB formlarında steroidlerin etkinliğini araştıran randomize çalışmalar olmasına rağmen

MİLYER TB hastalarda spesifik olarak steroidlerin etkinliğini araştıran çalışma yoktur.

Sun TN, *Chin Med J (Engl)* 1981.
Massaro D, *Ann Intern Med* 1964



TB Plevral efüzyon Tx

- Yaygın bilateral efüzyonlu ve balgam pozitifliği olan hastalar ilk 2 ay 4 ilaç ile sonraki 4 ay iki ilaç ile tx edilir
- Minimal TB efüzyonu olan ve yüksek direnç gelişimi açısından riskli olmayan hastalar ilk 2 ay 3 ilaç (INH,RIF;PZA) ve sonraki 4 ay 2 ilaç (INH;RIF) ile tx edilir
- Plevral efüzyonun rezolusyonu tx tamamlanmasından sonraki 6 aya kadar gecikebilir

Plevral efuzyon Tx steroid???

0.75 -1mg/kg 4-12 hafta STERÖİD TX ile ateş, göğüs ağrısı, dispne gibi klinik semptomların erken rezolüsyonu

Tedavi sonunda uzun dönem takipte kontrol grubu ve steroid tx arasında Reziduel plevral kalınlık arasında farklılık YOK.

Cochrane Derleme,2000 TB plevral efüzyonun Tx steroidin etkinliğini gösteren YETERLİ KANIT YOK

Wyser C, Chest 1996

Galarza I, Thorax 1995

Lee CH, Chest 1988

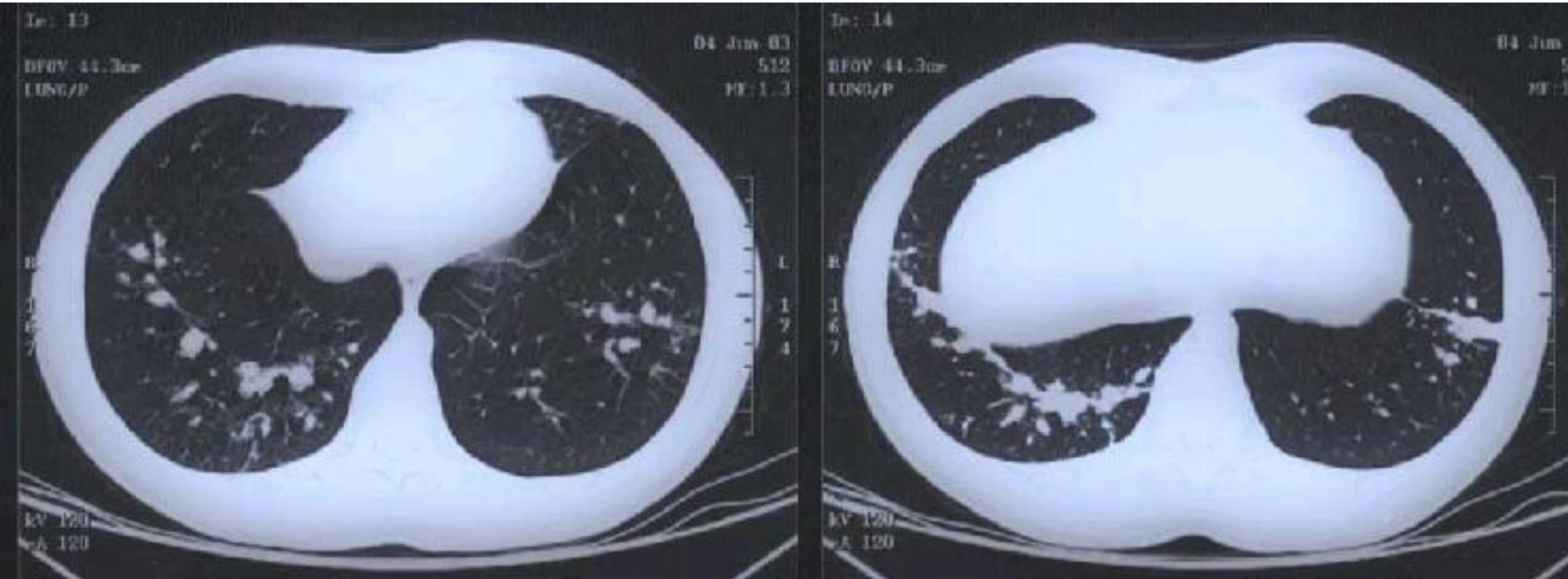
Matchaba PT, Cochrane Database System Review. 2000

Çocuklarda Akut Hemoptizi ile Tüberküloz Prezantasyonu

Pediatr Pulmonol. 2006; 41:98–101

- Son 1 senedir balgamlı öksürük şikayeti var. Hergün 1 çay bardağının yarısı kadar sarı renkli balgam çıkartıyor.
- Son 3 aydır zaman zaman 1 avuç dolusu kanlı balgam çıkartıyor.
- Sedim 35mm/sa, PPD 10 mm, Ailede TB öyküsü yok

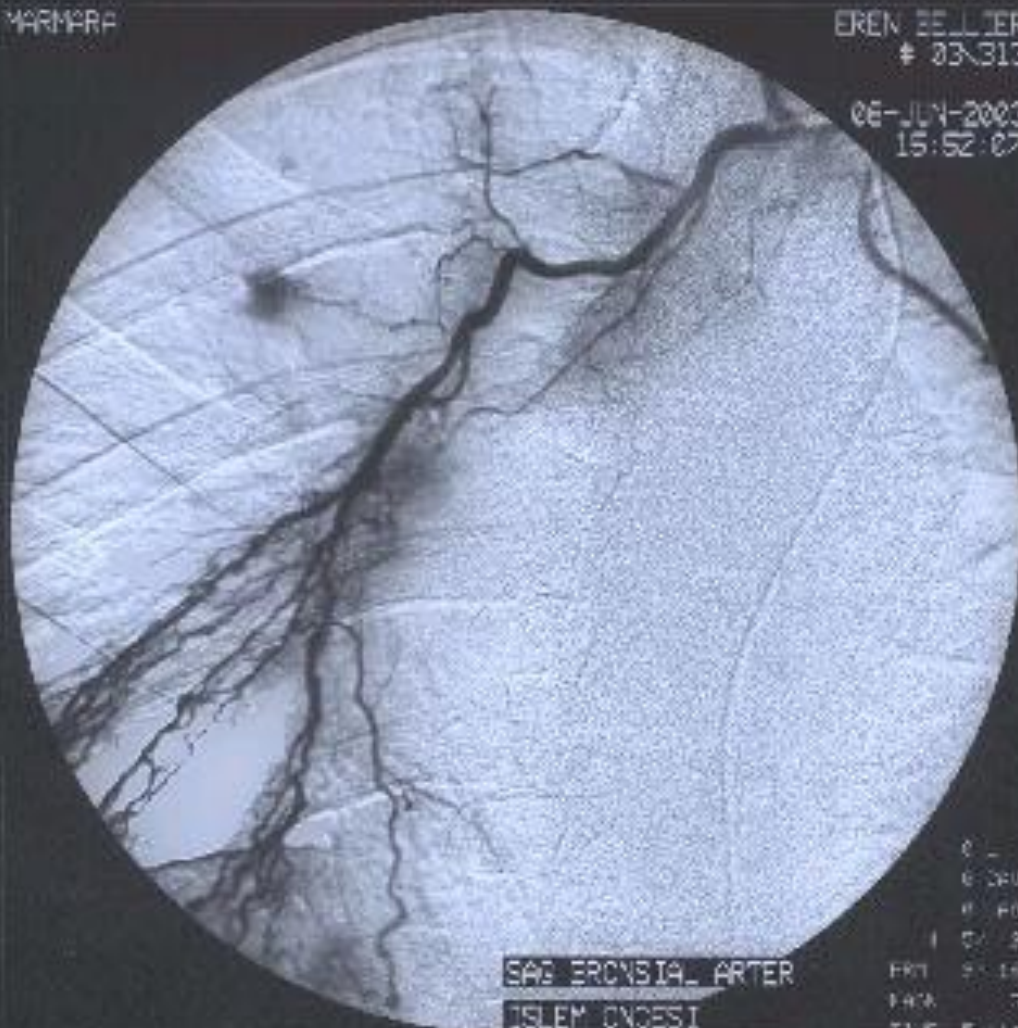
BAL 'da ARB pozitif



MARMARA

TIME 2:16
EREN BELLER
03-313

06-JUN-2003
15:52:07



SAG ERONSIAL ARTER
ISLEM ONCESI

C -
E 200
R 40
I 0 9
FRY 9:16
PAC 7
TR 5:16

ALTAY VOKAN
0,256789002
View Pos: AP
Series Desc: AP
Plate ID: 0111001023

Lossy

MARMA RA UNIV.
KODAK CR850A
05/10/2008, 03:49:52 PM
14% Pixel

<1-1>



Rel X Ray Exp: 1230

C 2048
W 4096

Endobronşial TB Tedavi

- EBTB ,Pulmoner TB 'un sık rastlanan bir komplikasyonudur
- Çocuklarda sıklığı %41-63
- Anti TB tedavinin süresi Pulmoner TB benzerdir

Endobronşial Tüberküloz Tx Steroid???

- EBTB olan hastalarda steroid Tx obstruksiyon ve atelektaziyi azaltır?
- Bronşial stenozu engeller??/ Tedavi eder??
- EBTB olan hastalarda steroidin etkinliğini gösteren randomize kontrollü çalışmalar YOKTUR.

Çakır E ,*Pediatr Infect Dis* ,2008

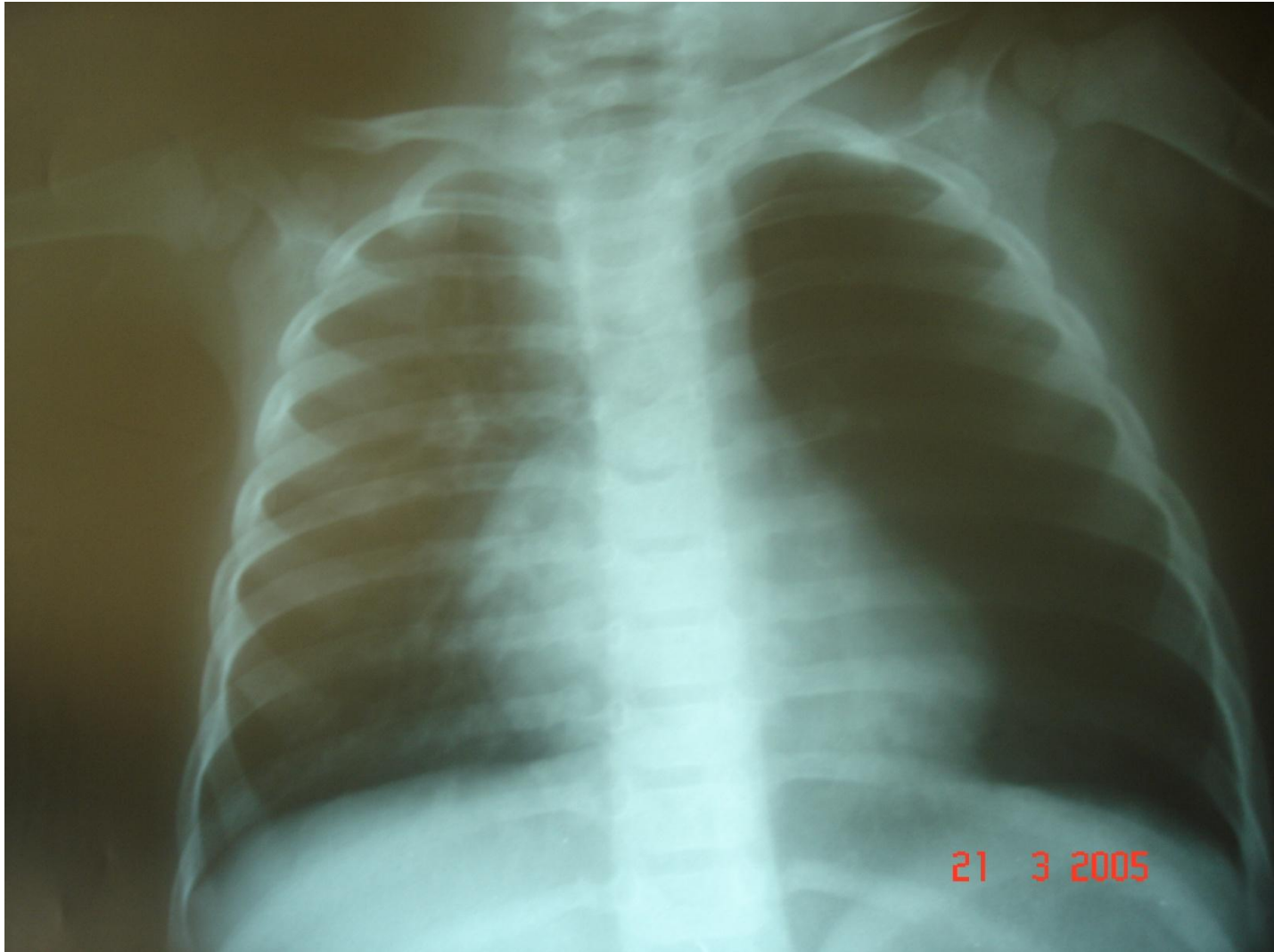
Chan HS, *Chest*. 1989

Chan HS, *Postgrad Med J*. 1990

Toppet M, *Arc Dis Child*. 1990

Chan S, *Pediatr Infect Dis J*. 1994

- 1 yaşında kız hasta
- 2 aylıktan itibaren tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ön tanısı ile kliniğimize başvurdu
- PPD=10 mm, BCG yapılmış
- Sedimentasyon=13 mm/sa
- Üç gün ardarda Gastrik lavaj ARB ve MTB Cx negatif
- Aile öyküsü???



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Endobronşial Tüberküloz Vakaları

Type of Lesion	n	%
External compression of bronchi with LAP	14	42.4
White caseous lesion	13	39.3
Granulation formation	6	18.1
Polypoid-tumoral lesion	2	6.1
LAP protrusion	2	6.1
Mucosal erosion	1	3.0

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Endobronşial Tüberküloz Vakaları

Type of Lesion	n	%
External compression of bronchi with LAP	14	42.4
Endobronşial lezyonlar ortalama 5.50±2.7 ayda iyileşmiştir		
Polypoid-tumoral lesion	2	6.1
LAP protrusion	2	6.1
Mucosal erosion	1	3.0

Tüberkülozlu çocuğun takibinde en önemli faktörler;

- Tedaviye uyumun kontrolü,
- İlaç kullanımına bağlı yan etkilerin izlenmesi
- Hastalığın kontrol altında olup olmadığının takip edilmesidir.
- **Tedavinin başarısızlığı/relaps tanısı zor**

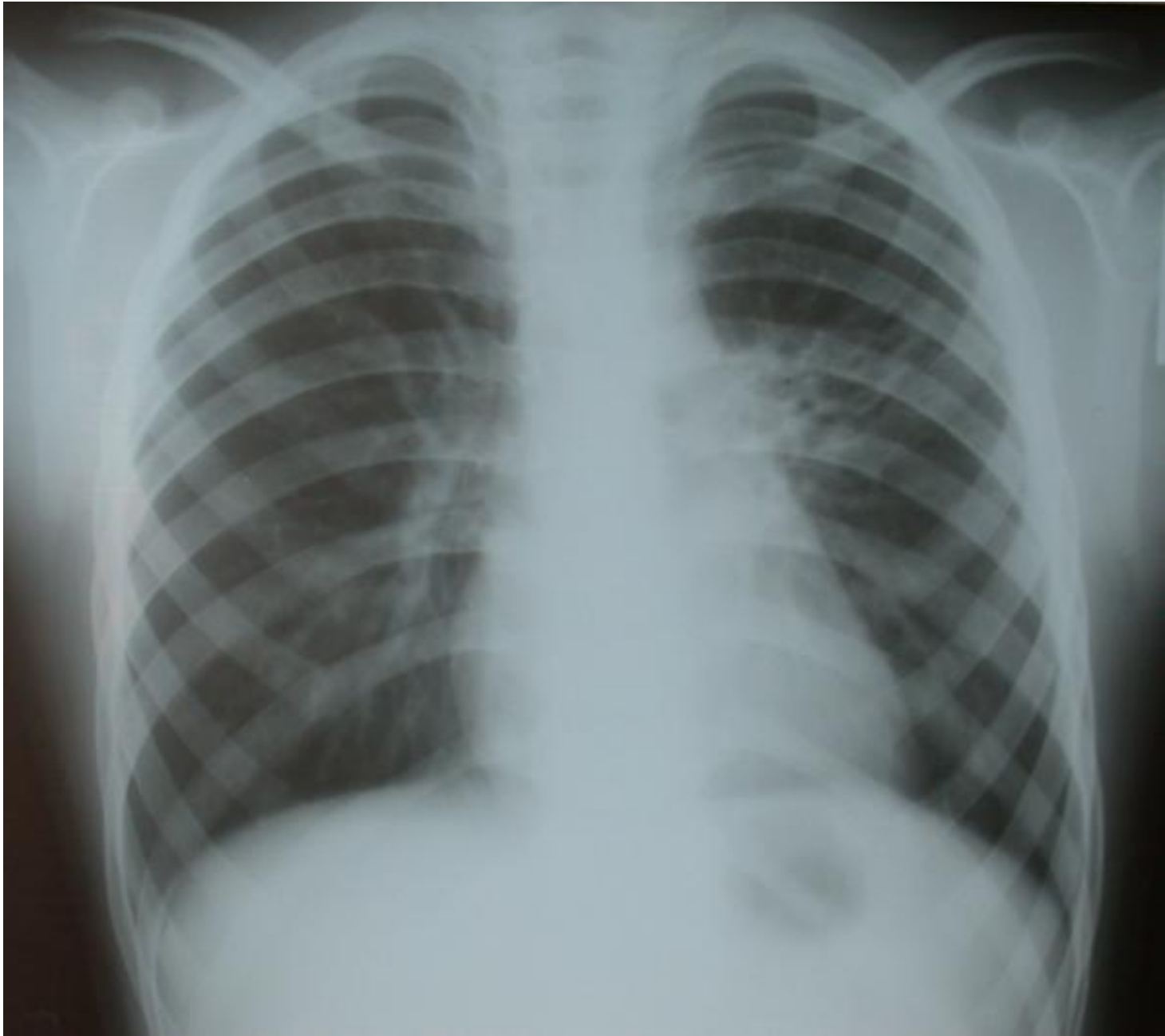
Tüberküloz Tedavisi Alan Hastaların İzlemi

- Düzenli karaciğer fonksiyon testi bakılmaz;
Klinik bulgular varsa kontrol edilir;
2-3 kat artış/ semptom yoksa tedavi kesilmesini gerektirmez
- INH alanlarda: iştah azalması, bulantı, kusma, el ve ayaklarda uyuşma; sarılık, hepatomegali takibi
- PZA kullanımına bağlı olarak orta derecede artralji ve miyalji ortaya çıkabilir ancak ilacın kullanımına devam edildiğinde genellikle bu etkiler ortadan kalkar.
- Etambutol, alan büyük çocuklarda göz muayenesi

Hastalık kontrol altında mı?

- İntratorasik TB'da özellikle ilk aylarda, klinik iyileşme, radyolojik iyileşmeden önce olur, radyolojik düzelme aylar sonra ortaya çıkabilir.
- Çocuklarda, yeterli ve uygun tedaviye rağmen tedavinin ilk zamanlarında akciğer filminde kötüleşme görülebilir

- TB'da uygun tedaviye rağmen tedavi bitiminde akciğer filmlerinde tam düzelme görülmeyebilir
- Adenopatinin düzelmesi 2-3 yıl alabilir
- Hastada klinik iyileşme olması durumunda, tedavi kesilmeli, 3- 6 ay aralıklarla akciğer filmi normal ya da stabil olana kadar takibe devam edilmelidir



OK 3 yaş erkek hasta,Tüberküloz

Çocuklarda Latent TB enfeksiyonu tedavisi

- Yeni tanı TB hasta ile temaslı çocuk (≤ 35 yaş)
- 15 yaşından küçük TCT pozitif olan çocuklar
PPD>15mm BCG(+), PPD>10mm BCG (-)
- TCT konversiyonu :Son 2 yılda daha önce negatif olan TCT'nin 6 mm artması ve pozitifleşmesi
- Akciğer filminde TB sekel lezyonu olanlar
- Bağışıklığı baskılanmış PPD> 5mm olan hastalar

Latent TB tedavisi

- Latent TB tedavisi çocuklarda 10 mg/ kg 300mg geçmeyecek şekilde 6 ay süre ile verilir
- Kaynak olgu IHN dirençli ise Rifampisin 10 mg/ kg/ gün kullanılır
- HIV pozitifler bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlar, eski TB sekeli olanlara 9 ay proflaksi önerilmektedir

Koruyucu ilaç tedavisi izlemi

- İlaçların düzenli kullanılması ve süreyi tamamlaması için hastanın eğitimi ve desteklenmesi gerekir
- Koruyucu tedavinin aralıksız olması esastır
- Hasta koruyucu ilaç tedavisini reddederse, 3-6-12-24 aylarda akciğer filmi çekilir TB gelişimi açısından takip edilir

ÇİD TB teması olan çocuklarda koruyucu tedavi

- Tartışmalı/ yeterince çalışma yok
- WHO ÇİD temaslılara koruyucu tx önermiyor
- INH/INH-RIF proflaksisinin başarısız olduğu gösterilmiş
- <3 yaş ve immum yetmezlikli hastalar önemli
- 6 ay süre ile index vakanın hassas olduğu 2 anti-TB ilaç ile koruyucu tx başarılı bulunmuş

Emziren annelerde TB tx/ bebeğe proflaksi

- Emziren annelerde bütün ialçalar emniyetli bir Şekilde kullanılabilir
- Anne maske takarak bebeęini emzirebilir
- TB 'lu anneden doğan bebekte konjenital TB araştırılır??

TB anneden doğan bebek koruyucu tedavisi

- Bebek hasta ise tx verilir değil ise koruyucu tx başlanır
- Bebeğe 6 ay süre ile INH verilir

Diğer seçenek

- Bebeğe 3 ay INH verilir ardından TCT yapılır.
- Eğer TCT negatifse, INH kesilir ve BCG aşısı yapılır.
- TCT pozitifse, tedavi 6 ay devam edilir ve sonunda BCG yapılır.

Whittaker E, 2008

TB Tedavisinde neden yeni ilaçlara ihtiyacımız var?

- Tedavi süresini kısaltması
4 ay ya da daha kısa?
- Dirençli MTB suşlarına hassas ilaçların geliştirilmesi
- HIV + olan hastalarda antiretroviral ilaçlar ile uyumlu Anti TB tx bulunması