

# Çocuklarda Tüberküloz Tedavisi

---

Dr. Uğur Özçelik



Hacettepe Üniversitesi TF.

Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Ankara

# Konuřma Planı

---

- Dünya ve Türkiye'de tüberküloz (TB) epidemiyolojisi ve ocuk TB.
  - Çocuklarda TB tedavisi.
  - TB tedavisinde izlem.  
İlaç yan etkileri  
DGT
  - Tedavi başarısı ve mortalite
  - Destek yaklařımlar.
-

# Dünyada ülkelere göre tüberküloz insidansı (WHO 2016)

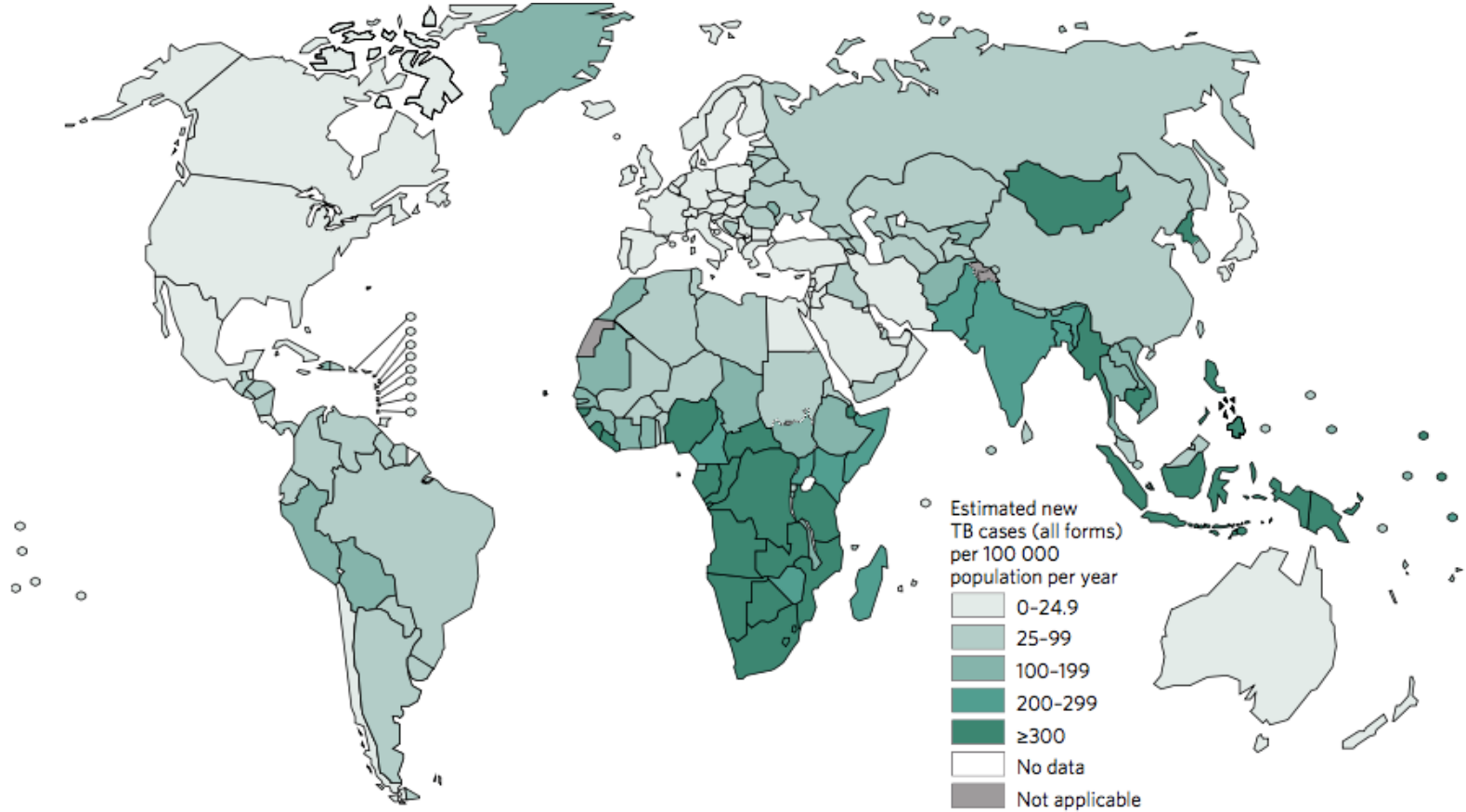
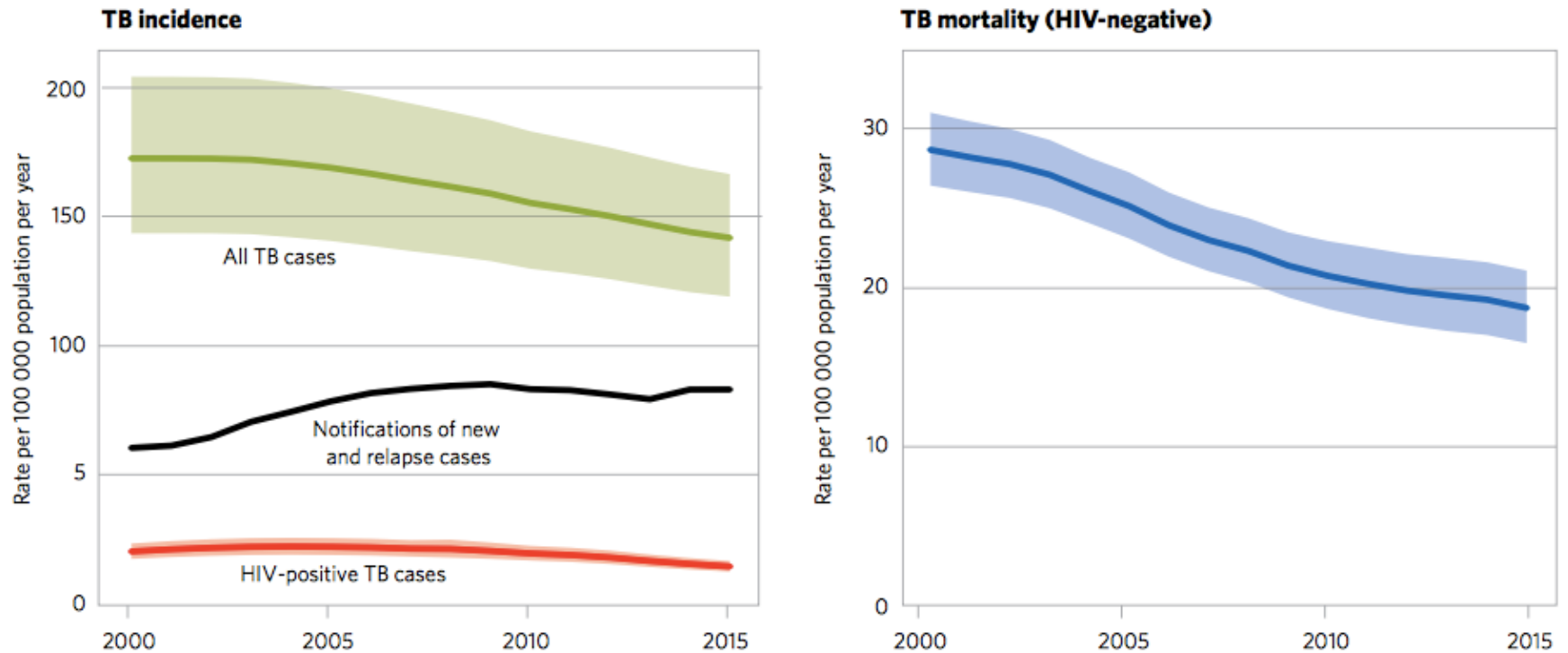


FIG. 3.6

**Global trends in estimated TB incidence and mortality rates, 2000–2015.** The **black** line show notifications of new and relapse cases, for comparison with estimates of the total incidence rate. Shaded areas represent uncertainty intervals.



# Dünyada çocuklarda tüberküloz



Düşük sosyo-ekonomik durum  
Malnutrisyon  
HIV

# Çocuklarda Tüberküloz

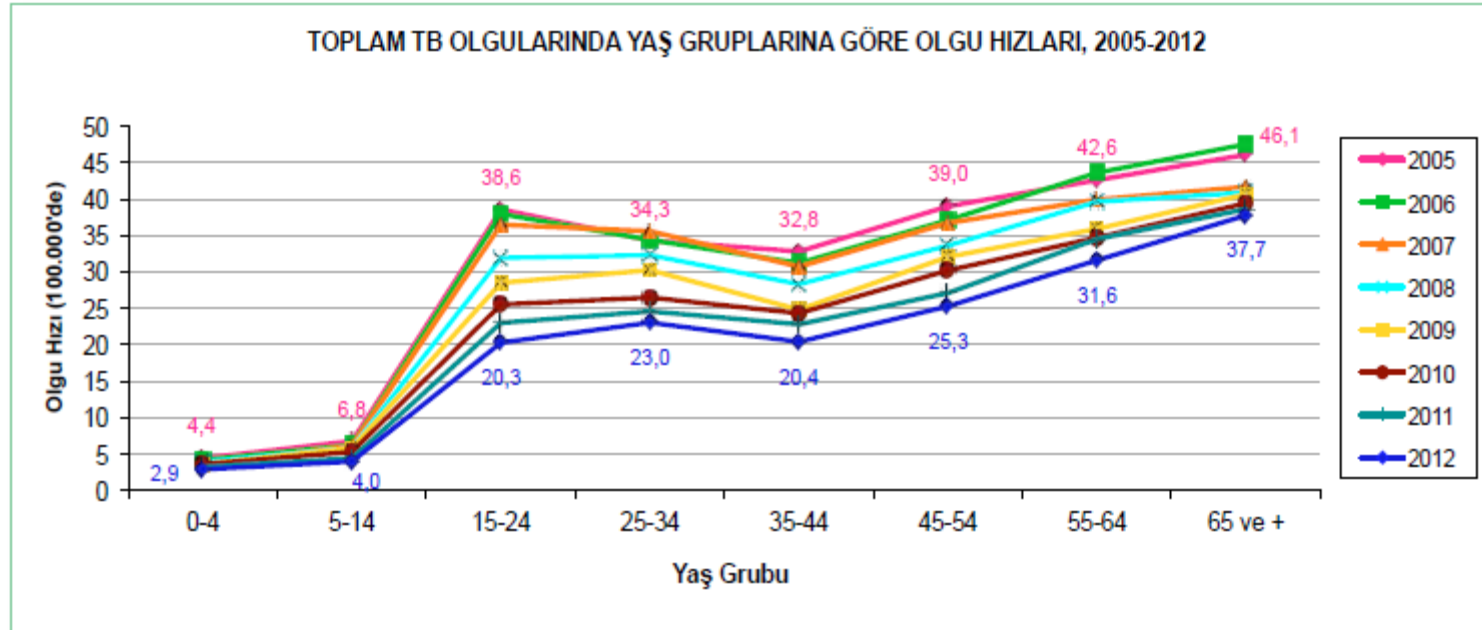
---

- Gelişmiş ülkelerde tüm olguların %2-7'si
- Düşük-orta gelir düzeyli ülkelerde tüm olguların % 15-40
- Türkiyede tüm olguların %5.2

*WHO, 2016 raporu  
T.C SB. 2015 Verem Raporu*

---

# Türkiye'de cinsiyet ve yaşlara göre tüberküloz olgu hızları



---

# ÇOCUKLARDA DUYARLI OLGULARDA TB TEDAVİSİ

---



# Tüberküloz tedavisinin hedefleri nelerdir?

---

- TB'lu bireyin iyileştirilmesi.
  - TB'dan veya geç etkilerinden ölümün önlenmesi.
  - TB nüksünün önlenmesi.
  - *M.tuberculosis*'in diğer kişilere geçişinin önlenmesi.
  - İlaç direncinin gelişmesinin önlenmesi.
  - Bütün bunların en az toksik etki ile sağlanması.
-

# Çocuklarda tüberküloz tedavisi

Hastalık tipi	Başlangıç dönemi	Devam dönemi
Yayma negatif akciğer TB TB lenfadenit	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviter-Yaygın akciğer TB Yayma pozitif akciğer TB Milier TB Menenjit TB Kemik ve eklem TB Konjenital TB-Neonatal TB Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda TB	2 ay HRZE(S)	4 ay HR 7 -10 ay HR 7 -10 ay HR 7 -10 ay HR 7 -10 ay HR 7 -10 ay HR
Tedaviyi terk Relaps Tedavi yetersizliği	2 ay HRZES 1 ay HRZE	5 ay HRE

H: İzoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E:Etambutol, S:Streptomisin

# ATS/ CDC/ IDSA 2016 İlacı Duyarlı TB'da Tedavi

---

Hastalık tipi	Başlangıç dönemi	Devam dönemi
Akciğer TB TB lenfadenit	2 ay HRZE	4 ay HR
Menenjit TB Kemik ve eklem TB Spinal TB	2 ay HRZE(S)	7-10 ay HR 7 ay HR 7 ay HR

# WHO-2017

## (Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care)

---

- Çocuklara özel değil, ancak aynı kuralların çocuklar için de geçerli olması gerektiğini belirtiyor.
  - 2014 Rehberine gönderme yapıyor (Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children-second edition)
-

# WHO-2014 (Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children)

Hastalık tipi	Başlangıç dönemi	Devam dönemi
Yayma negatif akciğer TB İntratorasik TB lenfadenit Periferik TB lenfadenit	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviter-Yaygın akciğer TB Yayma pozitif akciğer TB Akciğer dışı TB'nin yaygın formları (menenjit ve kemik/eklem TB haricindekiler)	2 ay HRZE	4 ay HR
HIV prevalansı ve/veya H direnci yüksek bölgelerde yaşayan çocuklarda Yayma pozitif/ negatif/ yaygın hastalık (menenjit ve kemik/eklem TB haricinde)	2 ay HRZE	4 ay HR
Menenjit TB Kemik ve eklem TB	2 ay HRZE	7-10 ay HR

# WHO-2014 (Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.

---

- **SM**; akciğer TB ve TB lenfadenitte çocuklarda kullanılmamalı.
  - 0-3 ay arasındaki çocuklarda diğerleri gibi tedavi edilmeli.
-

## Çocuklarda önerilen ilk grup ilaçlar ve dozları

---

<b>İlaç</b>	<b>Günlük doz (mg/kg/gün)</b>
<b>İzoniazid</b>	10-15 (maks 300)
<b>Rifampisin</b>	10-15 (maks 600)
<b>Pirazinamid</b>	20-40 (maks 2 gr)
<b>Etambutol</b>	15-25 (maks 1.5 gr)
<b>Streptomisin</b>	12-18 (maks 1 gr)

---

## Çocuklarda önerilen ikinci grup ilaçlar ve dozları

İlaç	Günlük Doz (mg/kg)
Ethionamid/ Prothionamid	15-25 (maks 1 gr)
Sikloserin	10-20 (maks 1 gr)
Ofloksasin	15-20 (maks 800 mg)
Levofloksasin	7.5-10 (maks 750 mg)
Moksifloksasin	7.5-10 (maks 400 mg)
Kanamisin, Amikasin, Kapreomisin	12-18 (maks 1 gr)
PAS	150 (maks 12 gr)



# Tedavide kortikosteroidlerin kullanımı

---

- Çocukluk çağındaki menenjit tüberküloz hastalığında kortikosteroidler 1-2 mg/kg prednizolona eş değer dozlarda başlanır. 2 hafta bu dozdan uygulanır, 4-8 hafta içerisinde azaltılarak kesilir.
- Cochrane meta analizi TB menenjitte steroidler etkin.
- Milier TB, Endobronşial TB kullanılabilir. Kanıtlı çalışmalar yok.

*(Arch Dis Child 1990;65:1222; Pediatr Infect Dis J 1991;10:179; Annals of Trop Pediatr 2001;21:299-305; Pediatrics 1958;22:1074, Clin Infect Dis 1997;25:872-887, Lancet 1988; ii:759-763), Cochrane analysis*

---

# Tüberküloz perikarditte steroid kullanımı.

---

- 1400 kişinin katıldığı plasebo kontrollü randomize bir çalışma.
- Mortalite, kardiyak tamponad, konstruktif perikardit açısından steroid alan ve almayan gruplar arasında fark yok.

# Tüberküloz ilaçları ve çocuklar

---

- Tüberküloz ilaçları genellikle çocuk formunda olmadığından çok ayrıntılı tarif edilmeli, uygun doz ayarları yapılmalı. Çocuklar için ilaç formları var.
- Çocuklar, özellikle küçük çocuklarda ilaç serum konsantrasyonları genellikle daha düşük, bu nedenle daha yüksek doz ilaç önerilir (Etambutol, Pirazinamid, Isoniazid).
- Çocuklar ilaçları iyi tolere ederler.

# Tüberküloz ilaçları ve çocuklar

---

- İlaç yan etkileri daha az görülür.
  - Gastrointestinal emilimlerinin daha fazla olması nedeni ile ilaçların hepsinin birden sabah aç karına alınması önerilir.
  - İlaçların hergün verilmesi ile haftada 2-3 gün aralıklı (intermittant) verilmesi arasında etkinlik arasında fark yok. Ancak uyum açısından fark var. DSÖ idamede haftda 3 gün tedaviyi ancak DGT ile öneriyor. HIV'de, ÇİD'de önerilmiyor.
-

# Çocuklarda dirençli tüberküloz

---

- Çocuklarda sekonder direnç basil sayısı az olduğu için düşük.
- İlaç tedavisinin planlanmasında çocuğun basili aldığı erişkin hasta biliniyorsa onun basil kültür ve ilaç direnci sonuçlarından faydalanılır.

*Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;26:203*

---

# ÇİD tüberküloz hangi çocukta düşünölmeli?

---

- ÇİD tüberkülozlu erişkin ile temasta bulunan çocuklar
  - Tedavi başarısızlığı olan, tekrar tedavi alan veya kronik hastalığı olan erişkin ile teması olan çocuklar
  - Tedaviyi düzenli almasına karşın tedaviye yanıtı yetersiz olan veya relaps olan çocuklar
  - Çocuğun bulunduğı ortamda ÇİD çok yaygın ise
-

# ÇİD tüberküloz

---

- Hastada dirençli tüberküloz düşünülüyorsa başlangıç tedavisi ilaç direnç sonuçları çıkana dek 4'lü tedavi ile başlanır.
  - Dirençli tüberküloz vakalarının bu konuda deneyimli bir merkezde hastanın daha önce aldığı tedaviler ve direnç sonuçları göz önüne alınarak yapılması gerekir.
-

# Tüberküloz tedavisi başladıktan sonra tedavinin izlemi

---

- Tüberküloz tedavisine uyumun izlenmesi
  - Tedavinin yan etkilerinin izlenmesi
  - Tedaviye yanıtın izlenmesi
-



# Tüberküloz tedavisi sırasında tedaviye uyumun izlenmesi

---

- Tedavinin direkt gözlem altında (DGT) uygulanması tedavi başarısını artırır.  
VSD tarafından \*Sağlık personeli  
\*Aile bireylerinden sadece birisi
  
  - DGT bir sağlık personeli ile yapılamıyorsa ailede tedaviyi veren kişiye tedavi hakkında ayrıntılı bilgi verilmeli;  
\*niçin tedavi ediyoruz \*tedaviye uyum niçin önemli  
\*dozlar \*yan etkiler \*tedavi süresi \*DGT izlem formu \*DGT ilaç poşetleri \*yakın izlem.
-

# Tüberküloz tedavisi sırasında tedaviye uyumun izlenmesi

---

- Tedaviye ara verilmişse tedavinin hangi döneminde olduğuna ve tedavinin kesilme süresine göre tedavi süresi yeniden belirlenir.
  - Genellikle 2 aydan fazla olan kesintilerde tedaviye yeniden başlanır; daha az kesintilerde kesinti süresi tedavi süresine eklenir.
-

# Tüberküloz tedavisi sırasında ilaç yan etkilerinin izlenmesi

---

- İzoniazid kullanımında çocuklarda;
    - \*malnutrisyonda \*diabette \*üremide
    - \*adölesan gebelerde \*pidoksin eksikliğine bağlı nöbetleri olan hastalarda ek **pidoksin** önerilir. (100 mg'da 25 mg B6 var).
  - **SM** ve diğer **aminoglikozidler**i kullanan çocuklarda başlangıçta ve kontrollerde böbrek fonksiyon testleri ve işitme muayeneleri yapılmalıdır.
-

# Tüberküloz tedavisi sırasında tedavi yan etkilerinin izlenmesi

---

- **EMB** kullanımı görme ile ilgili yakınmaların ayrıntılı aktarılamadığı 8 yaşından küçük çocuklarda önerilmemekle beraber 15-20 mg/kg/gün dozlarda güvenli oldukları ve daha küçük çocuklarda da gerekirse kullanılmaları önerilmektedir. Tedavi sırasında aylık görme muayenesi önerilir

*(Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:12-15)  
(Arch Dis Child 1998; 79:274)*

- Minör ilaçları kullanan hastalarda ilaca göre yan etkiler araştırılır.
-

# Tüberküloz tedavisi sırasında tedavi yan etkilerinin izlenmesi

---

- **Hepatotoksisite:** ALT ve AST'de semptomsuz 5 kat veya daha fazla yükselme; semptomlu 3 kat daha fazla yükselme.
  - İlaçlar kesilir; enzimler izlenir; normale dönünce yeniden başlanır.
  - Hastada ilaçların tümünü kesilemeyeceği ciddi hastalık varsa; hepatotoksik ilaçların bir veya birkaçı kesilip diğer antitüberküloz ilaçlar ile kombinasyon düzenlenir. Enzimler normale dönünce eski rejime dönülür.
-

# Tüberküloz tedavisi sırasında tedavi yan etkilerinin izlenmesi

---

- Başka nedenler ile ilaç kullanan veya birlikte başka hastalığı olan çocuklarda; ilaç etkileşimleri ve metabolizmaları göz önünde tutularak tedaviler düzenlenir.
-

# Tüberküloz tedavisinde tedaviye yanıtın izlemi

---

- Hastanın tedaviye yanıtında ilk önce genel klinik bulgularda düzelme olur. Çocukların ateşi düşer, iştahları açılır, kilo alırlar.
  - Akciğer tüberkülozunda daha sonra akciğerlere ait klinik yakınmalarda ve fizik muayene bulgularında düzelme olur.
-

# Tüberküloz tedavisinde tedaviye yanıtın izlemi

---

- Radyolojik düzelme erken dönemde olmaz.
  - Radyolojik olarak tam düzelme, özellikle lenf bezlerinde küçülme bazen yıllar sonra olur veya lenf bezleri küçülmeden kalabilir.
-



# Tüberküloz tedavisinde tedaviye yanıtın izlemi

---

- Değişik çalışmalarda AC TB olan çocukların %21-57'sinde tedavi bitiminde halen radyolojik bulguların devam ettiği belirtiliyor.  
*(Pediatrics 1983;72:806; Int Tuberc Lung Dis 2005;9:693; Indian J Tuberc 1998;45:83)*
  - Tam radyolojik düzelmelerin olmaması tedaviye ilaca devam etme endikasyonu değildir !
-

# Tüberküloz tedavisinde tedaviye yanıtın izlenmesi

---

- Başlangıçta yayma veya kültür pozitifliği varsa tedavinin 2. ayında kontrolü önerilir.
-

# DGT (DOTS)

## (Direk Gözlem Altında Tedavi Stratejisi)

---

- Tüberküloz kontrol aktiviteleri konusunda hükümet kararlılığı.
  - Mikroskopik olarak balgam yaymalarının incelenmesi ile vakaların tanımlanması.
  - Tüm yayma pozitif vakalara DGT altında standart 6 aylık tedavi uygulanması.
  - Antitüberküloz ilaçların düzenli olarak sağlanması.
  - Standart kayıt ve bildirim sisteminin olması.
-

# DGT'de Öncelikli Gruplar

---

- ❑ Balgam yayması pozitifliği olanlar
- ❑ Gecikmiş kültür negatifleşmesi olanlar
- ❑ Tedavi başarısızlığı olanlar
- ❑ Nüks olgular
- ❑ İlaça dirençli TB olanlar
- ❑ Evsizler
- ❑ İlegal ilaç ve madde bağımlıları
- ❑ İntermittan tedavi alanlar
- ❑ HIV olanlar
- ❑ Daha önce tedavi uyumsuzluğu öyküsü olanlar
- ❑ **Çocuk ve gençler**
- ❑ Mental, duygusal, fiziksel engelli olanlar.
- ❑ Uzun dönem bakım gerekenler
- ❑ Daha önce latent veya TB tedavisi alanlar

# Direk gözlem altında tedavi (DGT) (Nazilli -VSD)

---



*Dr Seren Arpaz'ın arşivinden*

---

# Direk gözlem altında tedavi (DGT) (Nazilli -VSD)

---



*Dr Seren Arpaz'ın arşivinden*

---

# VOT (Video gözlemi altında tedavi)

---

- Uzaktan hastanın ilacının aldığıının izlenmesi.
- Daha ucuz.
- DGT kadar başarılı.



*Int J Tuberc Lung Dis 2016;20:588*  
*PLoS One 2012;7(11):e50155*

---







# Çocuk TB'da Tedavi Başarısı

---

- Çocukluk çağı akciğer tüberkülozunda önerilen tedavi rejimi ile altta başka hastalığı olmayan, tedaviye uyum gösteren hastalarda tedavi başarısı birçok yayında %95-98 olarak saptanmıştır.
  - İlaçların direkt gözlem altında uygulanması ile bu %98-100'e çıkmıştır.
-

# Çocuk TB'da Mortalite-Meta analiz

---

□ 1946 (Tedavi öncesi dönem): %21.9

0-4 yaş: %43.6

5-14 yaş:%14.9

□ 1946-1980:%13.6

0-4 yaş:%16.5

5-14 yaş:%8.3

□ 1980'den sonrası: %0.9

0-4 yaş:%2

5-14 yaş:%0.8

□ HIV mortaliteyi artıran bir neden

*Lancet*  
2017;17:285

# Tedaviye uyumu artıracak diğer önlemler

---

- **Eđitim:** Hasta ve ailesinin eđitimi
  - **Personel eđitimi**
  - **Destek:** maddi destek, yemek, ulaşım
  - **Psikolojik destek:**
  - **İzlem:** Ev ziyaretleri, SMS, telefon ile ilacı hatırlatma.
  - **Dijital ilaç monitörü:** İlaç kutusu açıldığında bilgi veren bir sistem.
-

