

DERLEME

Çocukluk Çağında Akciğer Tüberkülozu ve Yeniden Düzenlenmiş Tedavi Rejimleri

Pulmonary Tuberculosis and Revised Treatment Regimens in Childhood

Aygül GÜZEL

Samsun Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Samsun

Geliş Tarihi / Received: 03.11.2011

Kabul Tarihi / Accepted: 16.11.2011

ÖZET

Tüberküloz çocuk hastalarda hala önemli bir sağlık sorunudur. Tüberküloz tedavisindeki temel amaç hastalığın tedavisini sağlamak, hastalığa bağlı geç bulguların önüne geçmek ve en önemlisi sağlıklı insanlara bulaştırıcılığı önlemektir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından çocuk hastalarda kullanılan birinci basamak tüberküloz ilaçlarının önerilen kullanım dozları 2010 yılında yeniden düzenlenmiştir. Bu derlemede, yeniden düzenlenmiş bu tedavi rejimleri ile birlikte çocukluk çağındaki akciğer tüberkülozunun sunulması amaçlanmıştır. **Anahtar Kelimeler:** Akciğer; tüberküloz; çocuk.

ABSTRACT

Tuberculosis is an important health problem in pediatric patients. The main purpose of treatment of tuberculosis is to cure the disease; to protect late symptoms and relapses and to prevent contamination of healthy people. The World Health Organization has recently revised the recommended dosages of the main first-line anti-tuberculosis drugs for use in pediatric patients in 2010. In this review we aimed to present pulmonary tuberculosis in childhood with these recent revisions. **Keywords:** Pulmonary; tuberculosis; child.

GİRİŞ

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloz (TB)'un tarihteki ilk bulguları MÖ 3700 yıllarına aittir (1). Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin TB basili ile infekte olduğu kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün en son verilerine göre ise TB vakalarının % 10'unun çocukluk çağında hastalar olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Bu oranın Asya ve Afrika gibi epidemik bölgelerde ise erişkin yaş grubunda % 40-50'lere ulaştığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (3-5). Epidemiyolojik ve demografik verilerinin yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermesinin en önemli nedeni veri toplama konusundaki yetersizlikler, TB'a eşlik eden hastalıklar (AIDS, malignite, immün yetmezlikler, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, malnütriyon vs.), sosyoekonomik düzey değişkenliği ve bu yaş grubunda karşılaşılan tanısız güçlüklerdir (6).

Yapılan bir prospektif çalışmada endemik AIDS vakalarının mevcut olduğu Güney Afrika'da tüm TB olgularının % 13,7'sinin < 13 yaş çocuk olduğu gösterilmiştir (7,8). Eşlik eden AIDS enfeksiyonlarının varlığının çocukluk çağında tüberküloz hastalığı riskini 20 kat daha fazla artırdığı ve TB'a bağlı ölümlerde ise ciddi artışa neden olduğu gösterilmiştir (9-13).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 yılına kadar TB insidansın azaltılması, prevalans ve mortalitenin 1990 yılındaki seviyelerinin altına indirilmesi, yeni yayma pozitif akciğer TB olgularının en az %70'inin kontrollü bakteriyolojik muayene ile tespit edilmesi ve yeni yayma pozitif akciğer TB olgularının en az %85'inin başarı ile tedavi edilmesini hedeflemektedir. DSÖ'nün "Küresel Tüberküloz Kontrolü 2010 Raporu" verilerine göre ülkemizin de içinde yer aldığı DSÖ Avrupa Bölgesi'nde 2009 yılı TB insidansı ortalaması yüz binde 47 iken, Türkiye'nin TB insidansı yüz binde 29 olarak bildirilmiştir. Dünya genelindeki TB insidansı 1990 yılında yüz binde 128 iken 2009 yılında bu oran yüz binde 137 olacak şekilde artış göstermiştir (9-14).

Yazışma ve tıpkı basım için iletişim: Uzm. Dr. Aygül Güzel
Adres: Samsun Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Servisi, Samsun.
Tel: 0362 4000043
Fax: 0362 4000243
e-mail: aygul.guzel@yahoo.com

Bu derlemenin amacı hala ciddi bir toplumsal sorun olan çocukluk çağı akciğer TB'nun DSÖ'nün yeniden düzenlemiş olduğu tedavi rejimleri ile birlikte sunmaktır.

ETKEN MİKROORGANİZMA

Etken ilk kez Robert Koch tarafından bulunan Aktinomycetales takımından, Mycobacteriaceae familyasından, Mycobacterium cinsinden, Mycobacterium tuberculosis kompleks türü içinde yer alan "Mycobacterium tuberculosis"dir (1). Kompleks içinde M. tuberculosis, M. Bovis, M. Microti, M. Africanum yer almaktadır (1). M. tuberculosis başlıca insanda hastalığa neden olurken, sığır tipi TB basili M. Bovis nadiren (%1-3) insanda hastalık yapar ve bunların üçte ikisi de akciğer dışı organ TB'dur (15).

TÜBERKÜLOZDA BULAŞMA

Çocukluk çağında TB oral ve deri yolu ile de bulaşabilmesine rağmen, asıl bulaşma enfekte kaviter akciğer lezyonu olan erişkin hastadan inhalasyon yolu ile TB basilinin alınması ile olmaktadır (8). Bunun yanında akciğer parankimi dışında bulaştırıcılığı en yüksek hastalar larinks yerleşimli TB'a sahip erişkin olgulardır (6). Çocukluk çağında balgam pozitif ya da kaviter akciğer lezyonu olan hastalarda inhalasyon yoluyla bulaştırıcılık ise daha çok > 8-10 yaşından sonra görülen bir durumdur (16-18). Bulaşma TB hastalığına sahip balgam pozitif/kaviter akciğer lezyonlu olguların öksürük, hapşırık veya konuşma yoluyla ortama yaydıkları basil içerikli damlacık çekirdeklerinin terminal bronşiolere ve alveollere yerleşmesi ile gerçekleşmektedir (19). Etkin bir tedavi alan erişkinin bulaştırıcılığı TB basilinin ilaç duyarlılığına, balgamdaki organizma sayısına ve öksürük sıklığına göre değişmektedir (6,19). TB hastalığının gelişme riski temastan sonraki ilk 6 ayda en yüksek düzeyde iken bazen hastalığın gelişimi yıllar içerisinde de gerçekleşebilmektedir. İlaç tedavisinin başlangıcından yaklaşık iki hafta sonra bulaştırıcılık büyük oranda azalmaktadır (6,19). Üç farklı günde balgam yaymasında asit rezistan basil (ARB) negatifliğinin varlığı ve klinik olarak bulgularda gerileme bulaştırıcılık açısından riski azaltan durumlar olarak kabul edilmektedir (6,7).

TB basilinin bulaştırıcılığının önlenmesi; basil saçan kaynak olguların erken tanınmasına, kaynak olguların izole edilmelerine, erken tedaviye, basil yayılımını önleyen ortam havalandırması gibi basit önlemlerin

alınmasına, ve özellikle BCG aşısının yaygın uygulanmasına bağlıdır (1).

TANIMLAR

Tüberküloz şüphesi; Şüpheli ya da kanıtlanmış bulaştırıcı akciğer TB hastalığı olan bir kişi ile yakın teması olmuş, PPD'si negatif, fizik muayenesi normal, akciğer radyografisinde tüberküloz ile uyumlu bulgusu olmayan olguları ifade eder (6,20).

İndeks vaka; Latent TB enfeksiyonu veya TB hastalığı gelişen çocuğa M. tuberculosis bulaştıran kişidir (1).

Primer TB enfeksiyonu; Öncesinde tüberküloz basili ile karşılaşmamış ya da BCG ile aşılammış kişinin ilk kez M. tuberculosis basiliyi inhalasyon yoluyla almasıdır (1).

Latent TB enfeksiyonu; PPD pozitif, hastalığa ait klinik bulgusu olmayan, akciğer radyografisinin normal olduğu veya geçirilmiş hastalık bulguları (akciğer/hiler lenf nodlarında granülom ya da kalsifikasyon varlığı) olan hastada M. tuberculosis enfeksiyonunu ifade eder (6,20).

Post Primer TB enfeksiyonu; Primer tüberküloz enfeksiyonunun genelde sessiz seyretmesi ve latent döneme girmesi veya primer tüberküloz hastalığının iyileşmesinden sonra bireyin yeniden enfekte olmasıyla oluşan tablodur. Bu durumda ortaya çıkan hastalık ise "*Reaktivasyon Tüberkülozu*" olarak adlandırılır (1).

Tüberküloz hastalığı; M. tuberculosis enfeksiyonu olan bir kişide hastalığa ait semptom, bulgu ve radyolojik belirtilerin olduğu durum olarak tanımlanmaktadır (6,20).

TÜBERKÜLOZDA KLİNİK BULGULAR

Çocukluk çağında M. Tuberculosis'in neden olduğu enfeksiyonların çoğu asemptomatik seyirlidir (1,6,20). Klinik belirtiler genellikle TB enfeksiyonundan 1-6 ay içinde ortaya çıkar. Ateş, titreme, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük atakları, balgam çıkarma, hemoptizi, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, yan ağrısı ve bünyeme geriliği en sık görülen klinik bulgulardır (1). Akciğer fizik muayenede raller, akciğer seslerinde azalma ve egofoni saptanabilir (1,6). Akciğerin reaktivasyon TB'u çocukluk çağında oldukça nadirdir.

2 yaş altında iyileşmiş TB hastalığı geçirenlerde reaktivasyon TB'ü nadir görülürken bu durum sıklıkla > 10 yaş üzerinde TB geçiren olgularda gözükmemektedir (1).

Akciğer dışı tüberküloz olguları çocukluk çağında % 25-30 oranında görülmektedir. M. Tuberculosis'in akciğer dışı klinik bulgularına neden olan tutulumları arasında plevra, meninks, servikal ve mezenterik lenf bezi, kemik ve eklem, deri, orta kulak, mastoit ve nadiren görülen renal yerleşimli TB enfeksiyonları yer alır (1,6).

TÜBERKÜLOZDA TANI

Özellikle < 5 yaş altı çocuklarda TB tanısı koymak güçtür. Bunun nedeni balgam örneklemin alınamaması ve TB basilinin kültürde üretilmesinin zor olmasıdır. Bu yaş grubunda tanı daha çok TB'a özgü testler ve radyolojik bulgularla desteklenmektedir.²¹ Daha büyük çocuklarda (> 10 yaş) ise erişkin tipi kaviter TB hastalığı nedeniyle balgam örnekleminde TB basilinin tespiti ve kültürde üretilmesi daha kolaydır. Bu yaş grubunda ise daha çok akciğer dışı TB olguları görülmektedir (22).

Tüberkülozlu hastalarda DSÖ'ü tarafından aşağıda belirtilen unsurların tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmasını önerilmektedir (22).

- TB'lu hasta ile yakın temas öyküsü,
- Devam eden klinik TB bulgularının varlığı,
- Eşlik eden büyüme ve gelişme geriliğinin klinik bulguları varlığı,
- Tüberkülin deri testi,
- Eğer olanak varsa bakteriyolojik doğrulama (kültür, PCR vb),
- Akciğer ve akciğer dışı TB bulguları varlığının araştırılması,
- Prevalansın yüksek olduğu bölgelerde AIDS varlığını araştırılması (TB'lu hastalarda prevalans > % 5 ise)

Kültür ve ARB bakısı

M. tuberculosis'in mide sıvısı, balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, plevral sıvı, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar veya diğer vücut sıvılarından veya biyopsi materyallerin Löwenstein-Jansen besiyerinde üretilmesi tanı koydurucudur (1). M. tuberculosis'in

kültürde üremesi katı besiyerlerinde 10 hafta ve sıvı besiyerlerinde ise 1-6 hafta sürebilmektedir (6). Çocukluk çağındaki TB'lu olgularda kültür pozitifliği % 50-75 arasındadır (6). Bactec adı verilen hızlı radiometrik yöntem ise basilin yağ asidini metabolize etmesi, CO₂ oluşumuna yol açması ve ortaya çıkan CO₂'in radiometrik yöntem ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır (1,6).

Akciğer TB'lu olgularda balgamda basilin tespiti tanısız önem taşır. Ancak çocukluk çağında kaviter lezyonlarla birlikte görülme sıklığının az olması nedeniyle öksürük şikayetinin az olduğu olgularda mide açlık suyunda ARB bakılması önerilmektedir. Mide açlık suyu örnekleme ile tanı oranı < % 50'dir (1,6). Mide açlık suyu örnekleme genellikle hasta uykudan uyanır uyanmaz, yatağında iken ve beslenmeden önce nazogastrik sonda yardımıyla alınmalıdır. Bu işlem tekrarlayan 3 gün boyunca yapılmalıdır. Mide açlık suyunun floresan boyamasının duyarlılığı daha yüksektir. Alınan sıvı incelemelerinde ARB olup olmadığına bakılmadan tüm örneklemeler kültüre ekilmelidir (1,6).

Tüberkülin (Mantoux) deri testi

Asemptomatik latent TB olgularında kullanılan bir yöntemdir. 5 Ü purifiye protein derivesinin (PPD, 0.1 ml) 27 gauge iğne ucu ve 1 ml'lik insülin enjektörü kullanarak ön kolun volar yüzüne ve intradermal olarak uygulanması sonucu uygulanır. TB basilinin alınmasında yaklaşık 3 hafta-3 ay içinde deri testi pozitifliği oluşmaktadır (1,6). Uygulama sonrasında 6-10 mm'lik endürasyon oluşumu testin doğru uygulandığının bir göstergesidir. PPD değerlendirilmesi uygulamadan 48-72 saat sonra yapılmalıdır. Uygulama bölgesinde oluşan eritem değil endürasyon çapı önemlidir. Ön kolun uzun eksenine paralel olan transvers endürasyon çapı mm olarak ölçülerek değerlendirme yapılmalıdır. Üç aydan küçük bebeklerde bu testin güvenilirliği oldukça azdır (1,6).

Pozitif tüberkülin deri testi sonuçlarının değerlendirilmesinde endürasyon çapının yanında hastanın yaşı, eşlik edene hastalık durumu (AIDS, Hodgkin hastalığı, diyabet, kronik böbrek yetmezliği vs), immün yetmezlik varlığı, TB prevalansının yüksek olan bir bölgede yaşayıp yaşamadığı ve temasta olduğu TB olgusunun varlığı gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (6,20).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Toraks Derneği en son uygulamalarında herhangi bir kişide ≥ 15 mm olan deri testini pozitif olarak kabul etmektedir. Pozitif tüberkülin deri testi sonucunun tanımı Tablo I'de gösterilmiştir (6,20).

Tüberkülin testinde yanlış pozitifliğe geçirilmiş TB dışı mikobakteriyal enfeksiyonlar ya da BCG aşısı neden olabilir. BCG aşısı yapılmış kişilerde deri testinin değerlendirilmesi Tablo I'de gösterilmiştir. BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın semptomu olan ve deri testi pozitif saptanan tüm olgular TB hastalığı olarak

düşünülmelidir. Pozitif deri testi saptanan olgularda klinik ve radyolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Tüberkülin deri testi yanlış negatifliği ise yanlış uygulanma sonrasında, TB hastalığının erken evresinde, immünsüpresif hastalarda (AIDS, malnütrisyon, steroid tedavisi gibi), bağımlılık yapan madde kullanımları varlığında, bazı viral enfeksiyonların (kızamık, kabakulak, suçiçeği, influenza) seyri sırasında, canlı aşı uygulamaları sonrasında ve yaygın TB enfeksiyonu sırasında gözlenir. Bu yüzden suçiçeği ve kızamık aşısı uygulamalarından 4-6 hafta sonrasında tüberkülin deri testi uygulaması yapılmalıdır (1,6).

Tablo I: Tüberkülin deri testinin değerlendirilmesi.

BCG aşısı uygulanmış	
0-4 mm	Negatif
5-9 mm	BCG ile ilişkili olabilir (zayıflamış duyarlılık).
10-14 mm	BCG ile ilişkili olabilir
≥ 15 mm	Enfeksiyon ile ilişkili; pozitif kabul edilir
BCG aşısı uygulanmamış	
0-4 mm	Negatif
5-9 mm	Şüpheli (6 hafta sonra tekrarlanır; yine 5-9 mm ise negatif kabul edilir). Pozitif olarak değerlendirmek için; <ul style="list-style-type: none"> • Bilinen ya da şüpheli TB öyküsü olan kişi ile temas öyküsü, • Akciğer grafisinde aktif ya da TB ile uyumlu bulguları, • AIDS, steroid gibi immünsüpresif hastalık ya da ilaç alımı öyküsü olmalıdır
10-14 mm	Pozitif kabul edilir <ul style="list-style-type: none"> • < 4 yaş çocuklar • Yaygın tüberküloz riski taşıyan (HIV, Hodgkin hastalığı, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, uyuşturucu madde kullanımı, steroid tedavisi gibi) çocuklar • Yüksek TB prevalansının olduğu bölgede yaşayanlar ya da bu bölgelere seyahat öyküsü olanlar
≥ 15 mm	Risk taşımayan > 4 yaş çocuklarda pozitif kabul edilir.

Interferon- γ ölçümü (Quantiferon-TB Gold)

IF- γ primer olarak CD4 (+) T lenfositler, natural killer (NK) hücreler, CD8(+) hücreler ve daha az olarak da B lenfositler tarafından yapılmaktadır. M. tuberculosis antijenleri ile uyarılan bu hücrelerden salınan IF- γ ölçümüne dayalı bir testtir (1). Tedavi almamış, kültür pozitif olgularda enfeksiyonun saptanmasında duyarlılığı tüberkülin deri testine benzerlik göstermektedir. Tüberkülin deri testine göre avantajları arasında tekrarlayan uygulamalarda deri testinde olduğu gibi sonucu etkilememesi, BCG aşısı ve diğer mikobakteriyel enfeksiyonlardan etkilenmemesi yer alır. Çocukluk çağında kullanımı konusunda her ne kadar FDA onayı da olsa eldeki veriler şu an için yetersizdir (1).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Bu yöntemle basile özel DNA problemleri kullanılarak bir kaç saat içinde tanı koymak mümkündür. Deneyimli personel gerektiren pahalı bir yöntem olduğunda pratik kullanımı azdır (1,6).

Akciğer radyolojisi

Akciğer TB'nun radyografik bulguları hiler lenfadenopati, parankim infiltrasyonu, plevra effüzyon, atelettazi ve kavitasyondur (7). En sık görülen bulgu ise hiler lenfadenopati görünümüdür. Akciğer lenfatik drenajın soldan sağa olması nedeniyle sol akciğer yerleşiminde bilateral sağ akciğer yerleşiminde tek taraflı lenfadenopati bulgusu mevcuttur (19). Primer odak bazen küçük olduğundan direkt radyografide görülmez. Bu durumda toraks BT çekilmelidir. Akciğerde sıklıkla üst lobların posterior segmentleri ile alt lobların süprior segmentleri tutulur ve genelde bu duruma parankim tutulumu eşlik etmektedir (7). TB'un neden olduğu atelettaziler ise daha çok üst lob anterior segmentlerde büyüyen lenfadenopatilere bağlı görülür. Kavitasyon bulgusu çocukluk çağı TB olgularının %2'sinde meydana gelen nadir bir bulgudur. Miliyer TB'un akciğer bulguları arasında ise "kar fırtınası" şeklinde tarif edilen noktalanmalar görül

mektedir. Bu görünüm HIV ile infekte çocuklardaki lenfositik interstisyel pnömoni, maligniteler ve psödomonas gibi oportunistik enfeksiyonlarla karışabilmektedir (11). TB'a bağlı plevral effüzyon sıklıkla ≥ 3 yaş çocuklarda görülür ve sıklıkla primer enfeksiyondan 3-9 ay sonra gelişir (7).

TEDAVİ

Akciğer tüberkülozunun tedavisinde ilk basamakta kullanılan ilaç tedavileri benzerlik gösterir. 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından çocukluk çağı tüberküloz tedavisi yeniden düzenlenmiş ve tedavi rejimleri yeniden belirlenmiştir (23,24). İsoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol tedavi dozları artırılmıştır. Yeniden belirlenen tedavi dozlarında herhangi bir toksik etki geliştirmedeği (özellikle HIV'le infekte olmayan çocuklarda) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3). Daha önceden < 5 yaş grubunda kullanılması 2003 yılından beri önerilmeyen etambutol'ün tüm yaş gruplarında belirtilen dozlarda kullanılabileceği ifade edilmiştir (3). DSÖ tarafından önerilen tedavi rejimleri ve ilaç dozları Tablo II-III'de özetlenmiştir.

Son yıllarda giderek artan ilaç direnci TB hastalığının tedavisinde önemli bir sorun olarak yerini korumaktadır. İlaç direnci farklı coğrafik bölgelerde farklı oranlarda görülmekte tek bir ilaca karşı direnç oranı % 20-80 oranında değişiklik göstermektedir (25,26). Birden fazla ilaca karşı olan direnç ise yapılan çalışmalarda % 4 oranındadır (25-27). Ancak bu durum bölgesel farklılıklar göstermektedir. İlaç direncinin artıyor olması alternatif ilaç kullanımı konusunda daha fazla çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. Bunun sonucunda ilaç direncinin olduğu TB'lu çocuk olgularda önerilen ilaçlar ve bu ilaçların yan etkileri ile kullanım dozları Tablo IV'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak çocukluk çağında tanısız güçlükler, giderek artan ilaç direnci ve eşlik eden malnütrisyon, AIDS enfeksiyonu, kötü yaşam koşulları gibi nedenlerden dolayı TB hala önemini koruyan bir hastalıktır.

Tablo II: DSÖ tarafından çocukluk çağı tüberkülozunda önerilen tedavi rejimleri²³⁻²⁴

Tanı kategorisi	Antitüberküloz tedavisi	
	Başlangıç tedavisi	İdame tedavisi
Yeni hasta		
• Balgam pozitif pulmoner TB	İki ay;	Dört ay;
• Balgam negatif ancak yaygın parankim tutulumlu pulmoner TB	INH+RIF+PRA+ETB	INH+RIF
• Ekstrapulmoner TB (menenjit dışı)		
Yeni hasta	İki ay;	Dört ay;
• Balgam negatif ancak yaygın olmayan parankim tutulumlu pulmoner TB	INH+RIF+PRA	INH+RIF
• Daha az şiddetli Ekstrapulmoner TB (TB lenfadenit gibi)		
Yeni hasta	İki ay;	Dört ay;
• Tüberküloz menenjit*	INH+RIF+PRA+SM	INH+RIF
Yeniden tedavi düzenlenen hasta	İki ay;	Beş ay;
• Önceden Balgam pozitif pulmoner TB tanısı ile tedavi almış hasta (relaps, tedavi yetmezliği ya da uyumsuzluğu)	INH+RIF+PRA+ETB+SM ya da Bir ay; INH+RIF+PRA+ETB	INH+RIF+ETB
Çoklu ilaç direnci olan olgular	Olgu bazında değerlendirilmeli	

INH: İsoniazid, RIF: Rifampisin, PRA: Pirazinamid, ETB: Etambutol, SM: Streptomisin.

*: Streptomisin yerine Etambutol tedavisi verilerek total 9-12 ay verilen tedavi rejimi de uygulanabilir.

Çocukluk Çağında Akciğer Tüberkülozu ve Yeniden Düzenlenmiş Tedavi Rejimleri
Pulmonary Tuberculosis and Revised Treatment Regimens in Childhood

Tablo III: DSÖ tarafından yeniden düzenlenen birinci basamak ilaç dozları ve yan etkileri.^{1,23-24}

İlaçlar	Günlük doz (mg/kg)	Yan etkiler
İzoniazid	10 (10-15)	Hepatotoksisite, periferal nörit, hipersensitivite
Rifampisin	15 (10-20)	Hepatotoksisite, kusma, döküntü, kaşıntı, gastrit, periferal nörit, grip benzeri semptom
Etambutol*	20 (15-25)	Retrobülber nörit, kırmızı-yeşil renk tanınmasında bozulma, hipersensitivite, gastrointestinal semptomlar
Pirazinamid	35 (30-40)	Hepatotoksisite, hiperürisemi, atralji, gastrointestinal semptomlar
Streptomisin	15 (12-18)	Ototoksisite, nefrotoksisite, parestezi

* < 5 yaş çocuklarda 2003 yılından beri önerilmemektedir. Artık tüm yaş gruplarında kullanılabilir denmekte. INH: İzoniazid, RIF: Rifampisin, PRA: Pirazinamid, ETB: Etambutol, SM: Streptomisin.

Tablo IV: İlaç direnci olan TB'lu çocuk olgularda önerilen ilaçlar, tedavi dozları ve yan etkileri.

İlaçlar	Günlük doz (mg/kg)	Yan etkiler
Amikasin	15-30 (IV/IM)	Ototoksisite, nefrotoksisite ve vestibüler semptomlar
Kapreomisin	15-30 (IM)	Ototoksisite, nefrotoksisite ve vestibüler semptomlar
Sikloserin	10-20 (PO)	Psikoz, konvülsiyon ve döküntü
Etionamid	15-20 (PO)	Hepatotoksisite, gastrointestinal semptomlar, hipotiroidi, hipersensitivite reaksiyonları
Kanamisin	15-30 (IV/IM)	Ototoksisite, nefrotoksisite ve vestibüler semptomlar
Paraaminosalisilik asit	200-300 (2 doz/gün)	Hepatotoksisite, gastrointestinal semptomlar, hipersensitivite reaksiyonları

KAYNAKLAR

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (Eds). Nelson Textbook Of Pediatrics. In: Starke JR, Munoz MF. Tuberculosis. 18th ed, Philadelphia: Saunders Elsevier Co, 2007:1240-55.
2. Nelson LJ, Wells CD. Global Epidemiology of Childhood Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:636-47.
3. Graham SM. Treatment of Pediatric TB: Revised WHO Guidelines. *Pediatric Respiratory Reviews* 2011;12:22-6.
4. Harries AD, Hargreaves NJ, Graham SM, et al. Childhood Tuberculosis in Malawi: Nationwide Case-Finding and Treatment Outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:424-31.
5. Law I, Poka H, Vince J, et al. The Burden of Childhood Tuberculosis in Papua New Guinea: 2005-2006. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(Suppl 2):96.
6. Tuberculosis. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infections Diseases. 27th ed, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 678-98.
7. Marais BJ. Childhood Tuberculosis: Epidemiology and Natural History of Disease. *Indian J Pediatr* 2011;78:321-7.
8. Marais BJ, Hesselting AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The Burden of Childhood Tuberculosis and the Accuracy of Routine Surveillance Data in a High-Burden Setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:259-63.
9. Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. Impact of Human Immunodeficiency Virus 1 Infection on Clinical Presentation, Treatment Outcome and Survival in a Cohort of Ethiopian Children with Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1053-61.
10. Jeena PM, Pillay P, Pillay T, Coovadia HM. Impact of HIV-1 Coinfection on Presentation and Hospital-Related Mortality in Children with Culture Proven Pulmonary Tuberculosis in Durban, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:672-8.
11. Marais BJ, Graham SM, Cotton M, Beyers N. Diagnostic and Management Challenges for Childhood Tuberculosis in the Era of HIV. *J Infect Dis* 2007;26:76-85.
12. Hesselting AC, Cotton MF, Jennings T, et al. High Incidence of Tuberculosis Among HIV-Infected Infants: Evidence from a South African Population-Based Study Highlights the Need for Improved Tuberculosis Control Strategies. *Clin Infect Dis* 2009;48:108-14.
13. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, et al. Increased Disease Burden and Antibiotic Resistance of Bacteria Causing Severe Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Children. *Clin Infect Dis* 2000;31:170-6.
14. Bozkurt H, Türkkani MH, Musaonbaşıoğlu S, Yıldırım A, Baykal F. Türkiye'de Verem Savaşı 2011 Raporu. Ankara: Fersa Ofset, 2011:1-117.
15. Tabak F. Tüberküloz. In: Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevleri, 2003:203-16.
16. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Donald PR, Beyers N, Starke J. Childhood Pulmonary Tuberculosis-Old Wisdom and New Challenges. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173:1078-90.
17. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The Natural History of Childhood Intra-Thoracic Tuberculosis. A Critical Review of the Prechemotherapy Literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392-402.
18. Marais BJ, Gie RP, Hesselting AC, Beyers N. Adult-Type Pulmonary Tuberculosis in Children Aged 10-14 Years. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:743-4.
19. Marais BJ. Does Finding Mycobacterium Tuberculosis in Sputum Always Equal Tuberculosis Disease? *Am J Resp Crit Care* 2010;181:195-6.
20. Vardar F. Çocukluk Çağında Tüberküloz Tedavisi. *J Pediatr Inf* 2011;5(Suppl 1):59-63.
21. Marais BJ, Gie RP, Hesselting AC, et al. A Refined Symptom Based Approach to Diagnose Pulmonary Tuberculosis in Children. *Pediatrics* 2006;118(5):1350-9.

Çocukluk Çağında Akciğer Tüberkülozu ve Yeniden Düzenlenmiş Tedavi Rejimleri
Pulmonary Tuberculosis and Revised Treatment Regimens in Childhood

22. Graham MS. The Use of Diagnostic Systems for Tuberculosis in Children. *Indian J Pediatr* 2011;78:334-9.
23. World Health Organization. Ethambutol Efficacy and Toxicity: Literature Review and Recommendations for Daily and Intermittent Dosage in Children. World Health Organization, Geneva 2006. WHO/HTM/TB/2006.365.
24. World Health Organization. Report of The Meeting on TB Medicines For Children-July 2008. World Health Organization, Geneva 2008 http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/en/index.html accessed 1 February 2010.
25. Vijayasekaran D. Treatment of Childhood Tuberculosis. *Indian J Pediatr* 2011;78(4):443-8.
26. Kabra SK, Lodha R, Seth V. Tuberculosis in Children-What Has Changed in Last 20 Years? *Indian J Pediatr* 2002;69(Suppl 1):5-10.
27. Swaminathan S, Datta M, Radhamani M, et al. A Profile of Bacteriologically Confirmed Pulmonary Tuberculosis in Children. *Indian Pediatr* 2008;45:745.