



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Olgu Sunumu

25 Ağustos 2016 Perşembe

Doç. Dr. Zeynep Seda Uyan
Ar. Gör. Dr. Mukaddes Kılıç Sağlam

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Olgu Sunumu

25.08.2016

Doç. Dr. Z. Seda Uyan
Dr. Mukaddes Kılıç Sağlam

Hikaye

- İlk başvuru: 3 ay 20 günlük
- Ateş yüksekliği nedeni ile dış merkeze başvurmuş. Öksürük, burun akıntısı, ishal kusma gibi ek şikayeti yokmuş.
- PA AC'de sağ parakardiyak şüpheli infiltrasyon görülmüş. Pnömoni tanısı ile ampicilin ve seftriakson tedavisi başlanarak yatırılmış.
- Ateşi 5 . günde devam eden hastaya kan ve idrar kültürlerinde üreme olmaması nedeniyle ateş odağı olarak menenjit düşünülerek LP yapılmış. Menenjit saptanmamış. Tedaviye vankomisin ve asiklovir eklenmiş.
- Ateşi 12. günde halen devam eden hasta hastanemize sevk edilmiş. (07.12.2015)

- Özgeçmiş
- 37 GH 3.200 gr sezaryen ile doğmuş.
- Prenatal-postnatal öyküde özellik yok.
- Aşıları takipli
- Ek hastalık yok

- Soygeçmiş
- Anne ve babada bilinen hastalık yok.
- 6 yaşında erkek kardeş, hastalık yok

Fizik Muayene

- Ateş:37,2 C KTA:130/dk SS:35/dk
- SpO2:%98 (oda havasında)
- Boy:64cm (50p) Ağırlık: 6,5 kg (50p)
- Genel durumu iyi
- Fontanel normal bombelikte
- Orofarinks doğal
- Burun akıntısı yok
- Solunum sesleri bilateral eşit doğal, ral ve ronkus yok, ekspiryum doğal
- S1+ S2+ üfürüm yok.
- Karın muayenesi rahat, HSM yok
- Nörolojik muayenesi doğal.
- BCG skarı mevcut.

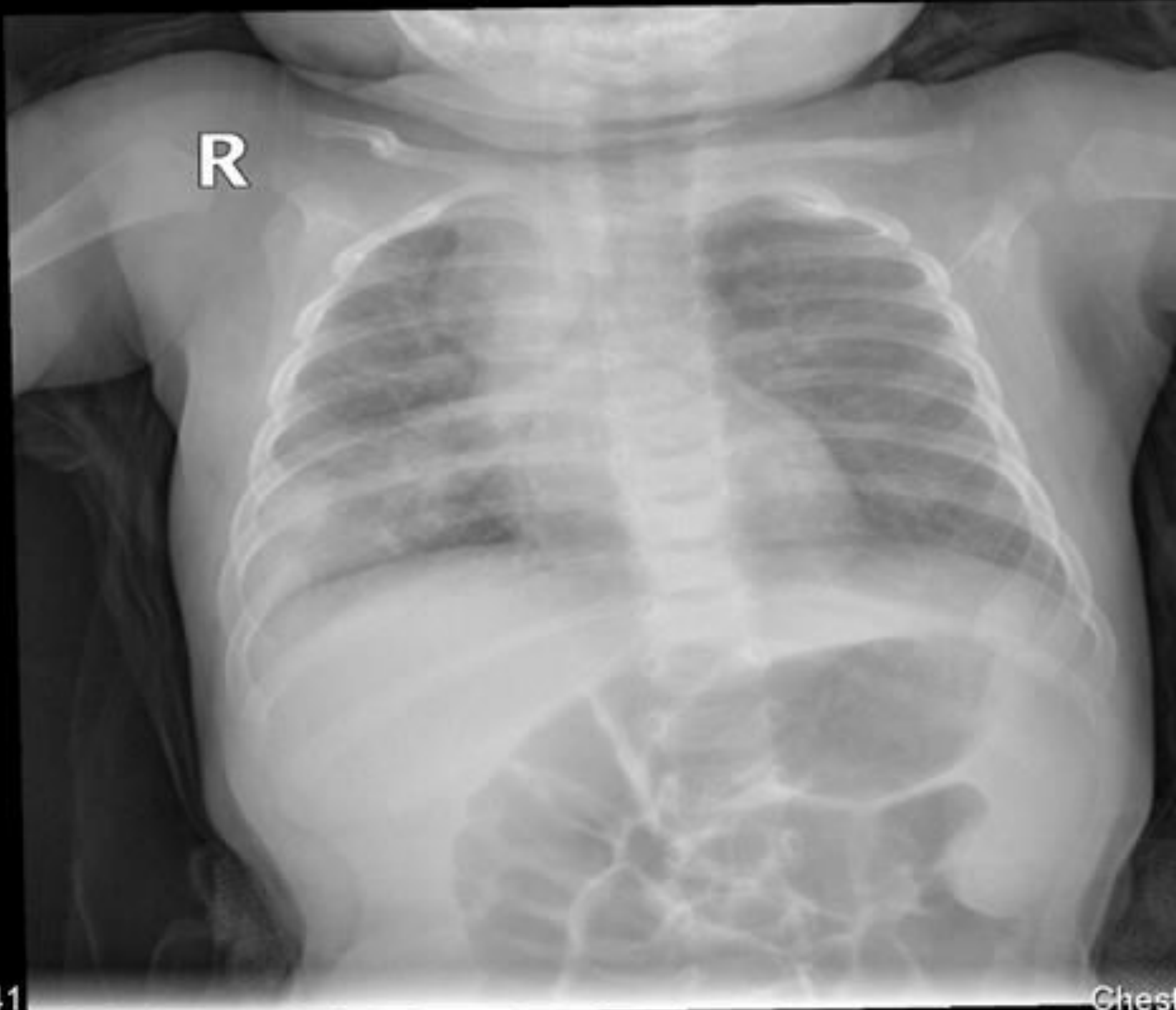
- BK:30.000 uL
- Nöt:18.800 uL
- Hb:9 g/dl
- MCV:77 fl
- Plt: 459.000 uL
- CRP: 13,9 mg/dl
- Sedim: 38 mm/st
- Kre: 0,28 mg/dl
- AST: 17 u/l

- ALT: 4 u/l
- Na: 137 meq/l
- K: 4,4 meq/l
- İdrar sedimenti: temiz



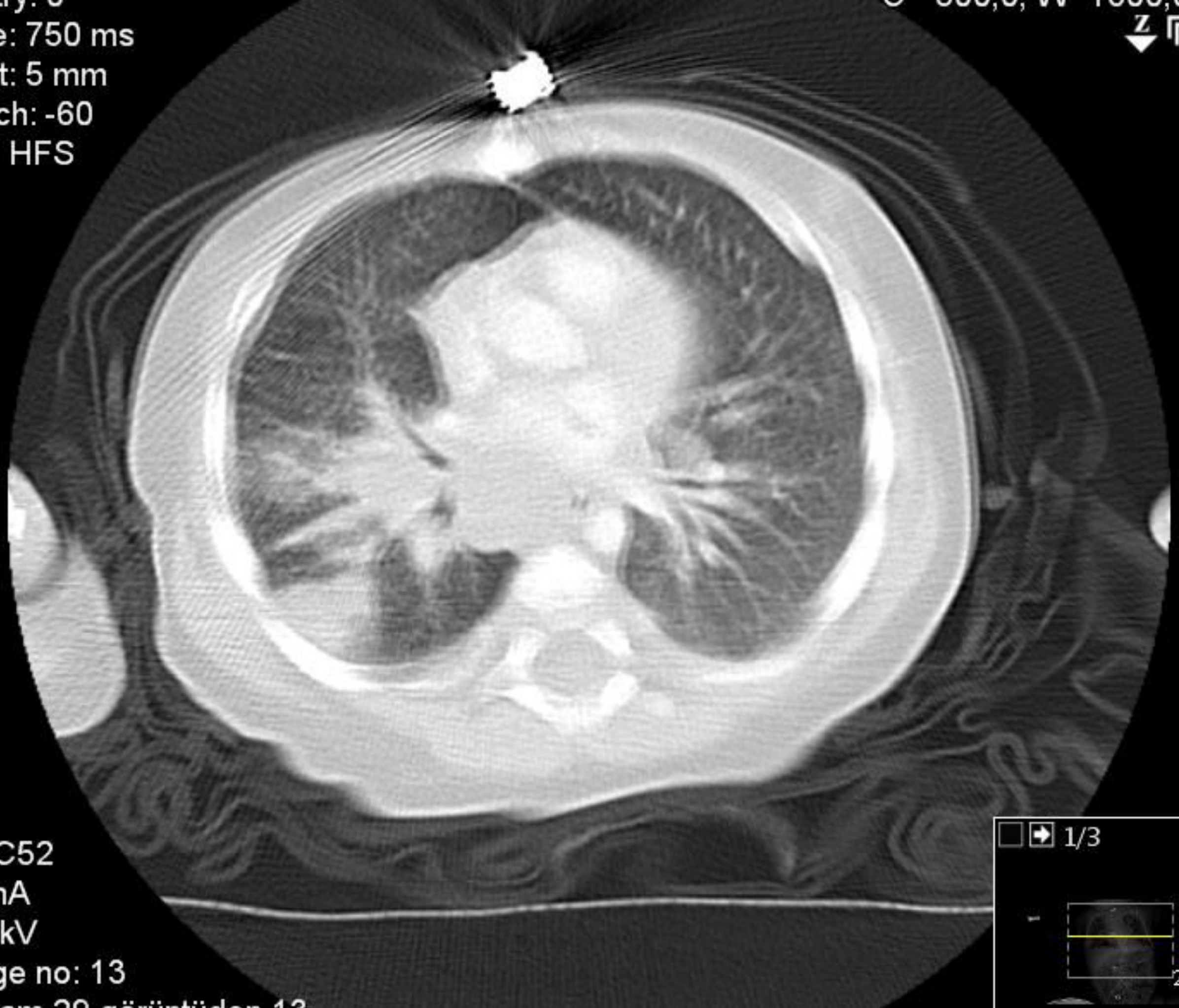
- 10 gün süreyle pediatri servisinde yatırılmış vankomisin ve seftazidim tedavileri almış.
- Ateş odağı açısından gönderilen viral PCR negatif, karın USG normal görülmüş.
- Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmamış.
- İmmunglobulinleri normal aralıktaymış.
- Takibinde ateşi düşen hasta taburcu edilmiş.

- Taburculuktan 15 gün sonra Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine öksürük ve solunum şikayeti ile başvurmuş. (04.01.2016)
- Crp:4,95 AÇH:48/st BK: 18.000 Nöt: 9.080
- Solunum sistemi muayenesinde dinlemekle ralleri olması üzerine akciğer grafisi istenmiş.
- PA akciğer grafisinde mediasten genişliği ve sağ orta lobta infiltrasyon olması nedeni ile çocuk servisine tanı ve tetkik için yatırılmış.



Country: 0
Time: 750 ms
Kesit: 5 mm
Couch: -60
Pos: HFS

000,0, VV 1000,0 170
Z

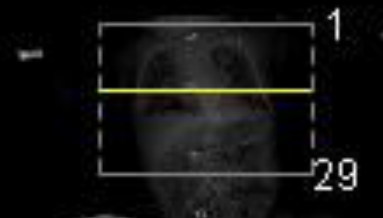


L

4

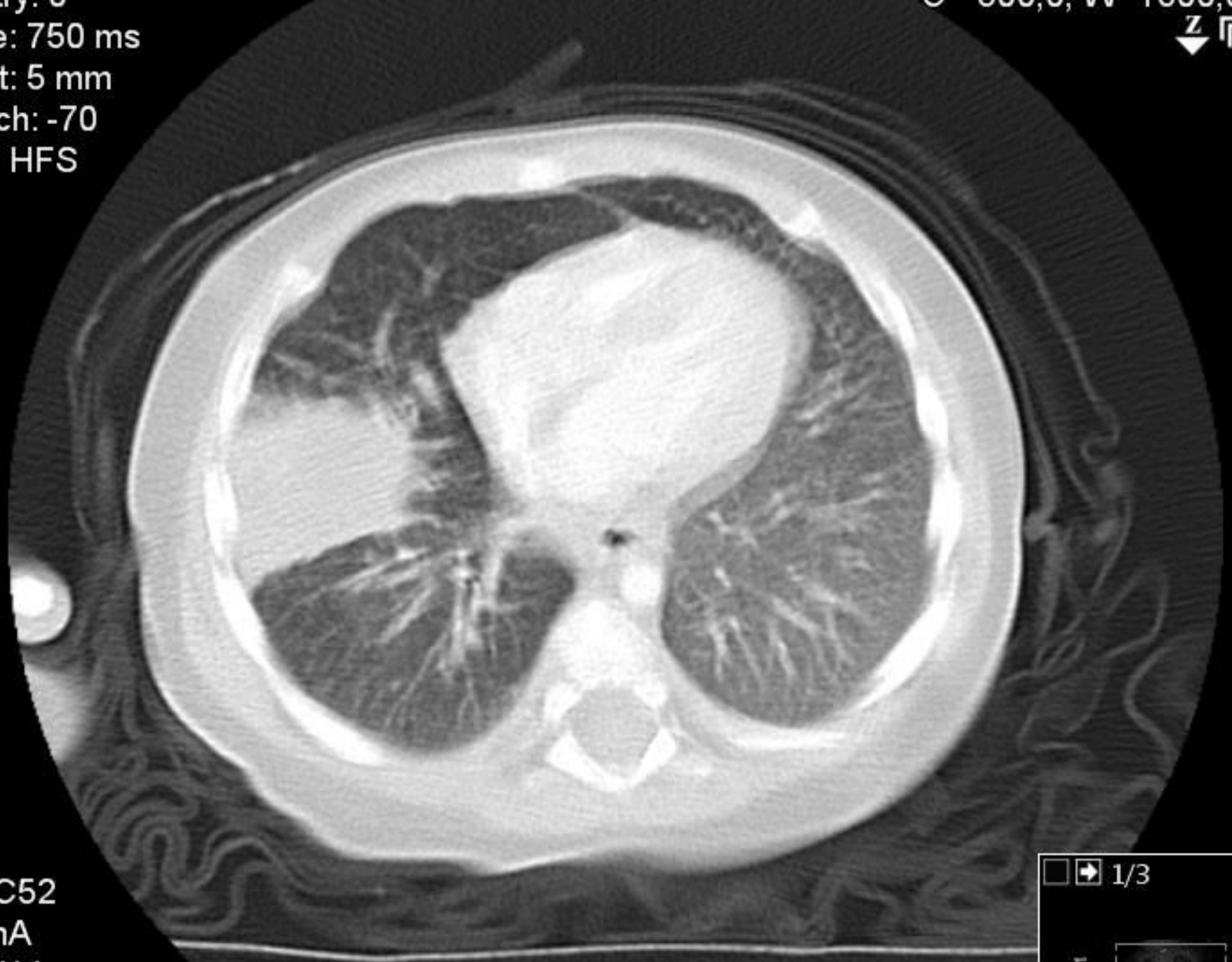
F: FC52
50 mA
120 kV
Image no: 13
Tanımlanmış görüntüler 13

1/3



Country: 0
Time: 750 ms
Kesit: 5 mm
Couch: -70
Pos: HFS

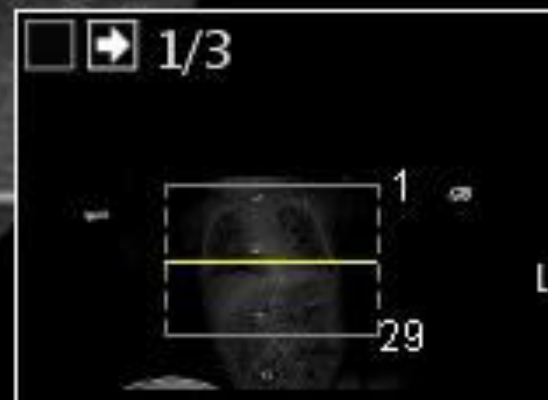
000,0, VV 1000,0 170
Z



L

4

F: FC52
50 mA
120 kV
Image no: 15
Toplam 20 görüntüden 15



Toraks BT

- Toraks duvarı kemik ve yumuşak doku oluşumları doğaldır.
-
- Üst mediastinal damar yapılar ve kalp odacıkları normaldir.
-
- Paratrakeal, prekarinal , subkarinal ve sağ hiler bölgede en kalın yerinde 2 cm ye ulaşan lenfadenopatiler izlenmiştir.
-
- Trakea, her iki ana bronş ve bronş ağacı açıktır.
-
- Akciğer parankim alanlarının değerlendirilmesinde; sağ akciğer orta lobda ve üst lob posteriorda infiltrasyon alanları izlenmiştir (öncelikle enfeksiyon ile uyumlu değerlendirildi).
-
- Üst karından geçen kesitlerde patoloji izlenmedi.
-
- SONUÇ: Sağ akciğer orta lobda ve üst lob posteriorda infiltrasyon alanları. (öncelikle enfeksiyon ile uyumlu değerlendirildi).
- Paratrakeal, prekarinal , subkarinal ve sağ hiler en kalın yerinde 2 cm ye ulaşan lenfadenopatiler.

- Hastaya pnömoni öntanısı ile amp-sulbaktam başlanıp, verem açısından tetkikleri yapıldı
- PPD: 9 mm
- 3 gün açlık mide suyunda ARB ve *M.tuberculosis* kültürleri ve PCR gönderildi.
- Bulaş odağı açısından aile taraması istendi. Anne ve babada tüberküloz hastalığına rastlanmadı.
- Bronkoskopi yapıldı.

Bronkoskopi (13.01.2016)

- Trakea ortasından itibaren sağ anterolateralden bası olduğu görüldü, bol miktarda koyu sekresyonu vardı.
- Karinaya sol önden bası mevcuttu
- Sağda *bronkus intermedius* girişinin bası nedeni ile tıkalı olduğu görüldü, distaline bronkoskop ile ilerlenemedi
- Sol ana bronş girişine medialden bası mevcuttu, bronkoskop ile distaline ilerlenemedi.

Mide açlık suyu	ARB	PCR	KÜLTÜR
06.01.2016	-	-	-
07.01.2016	-	-	-
08.01.2016	-	-	-

- BAL örneğinde;
 - ARB negatif
 - *M. tuberculosis* kompleks - PCR pozitif saptandı.
-
- Hastamıza öykü, klinik bulgular ve PCR pozitifliği ile TB tanısı konularak HRZ üçlü tüberküloz tedavisi başlandı.
-
- Bronşlara yaygın LAP basısı nedeniyle tedaviye Prednol 1mg/kg/gün dozunda eklendi.

Tedavi

Tablo 15. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavi rejimleri

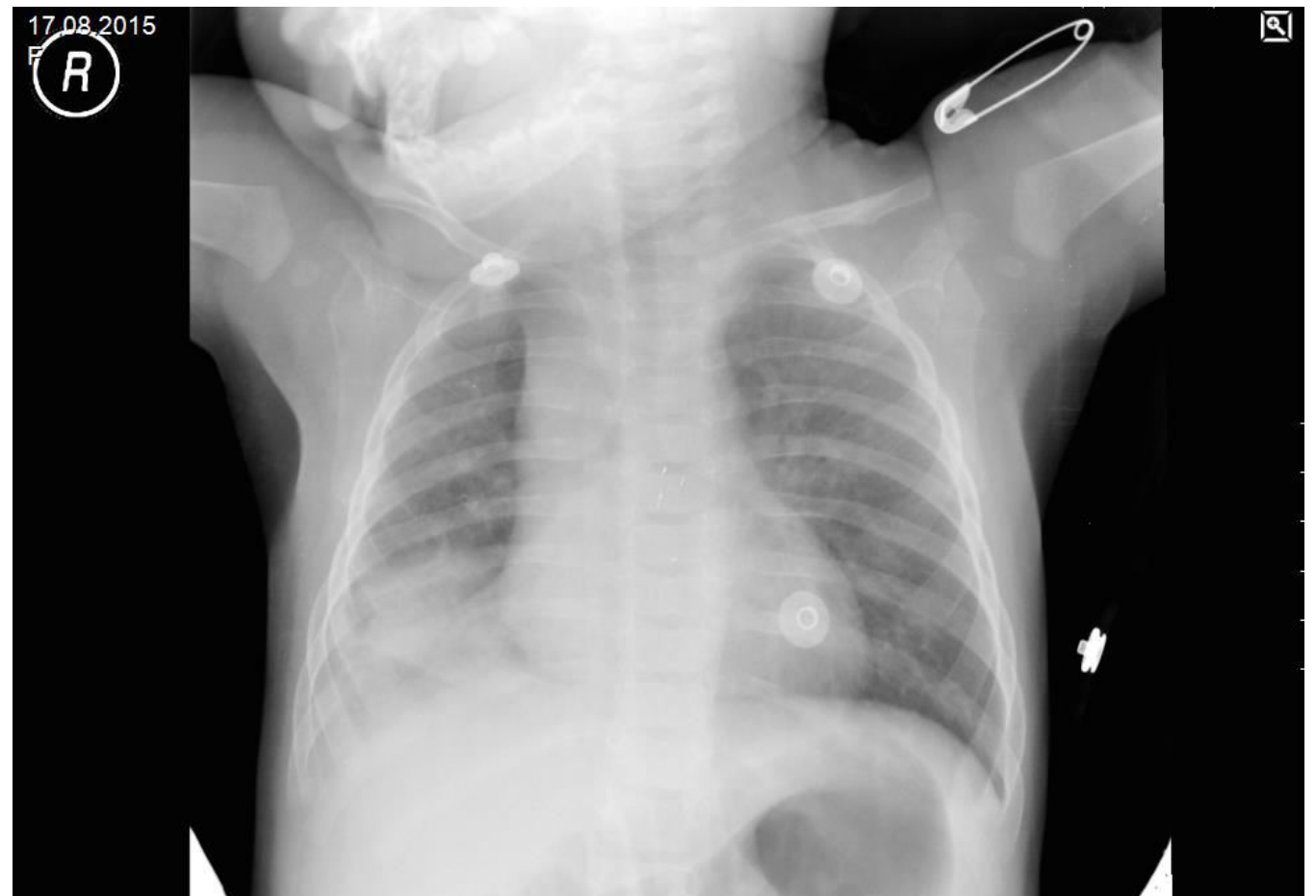
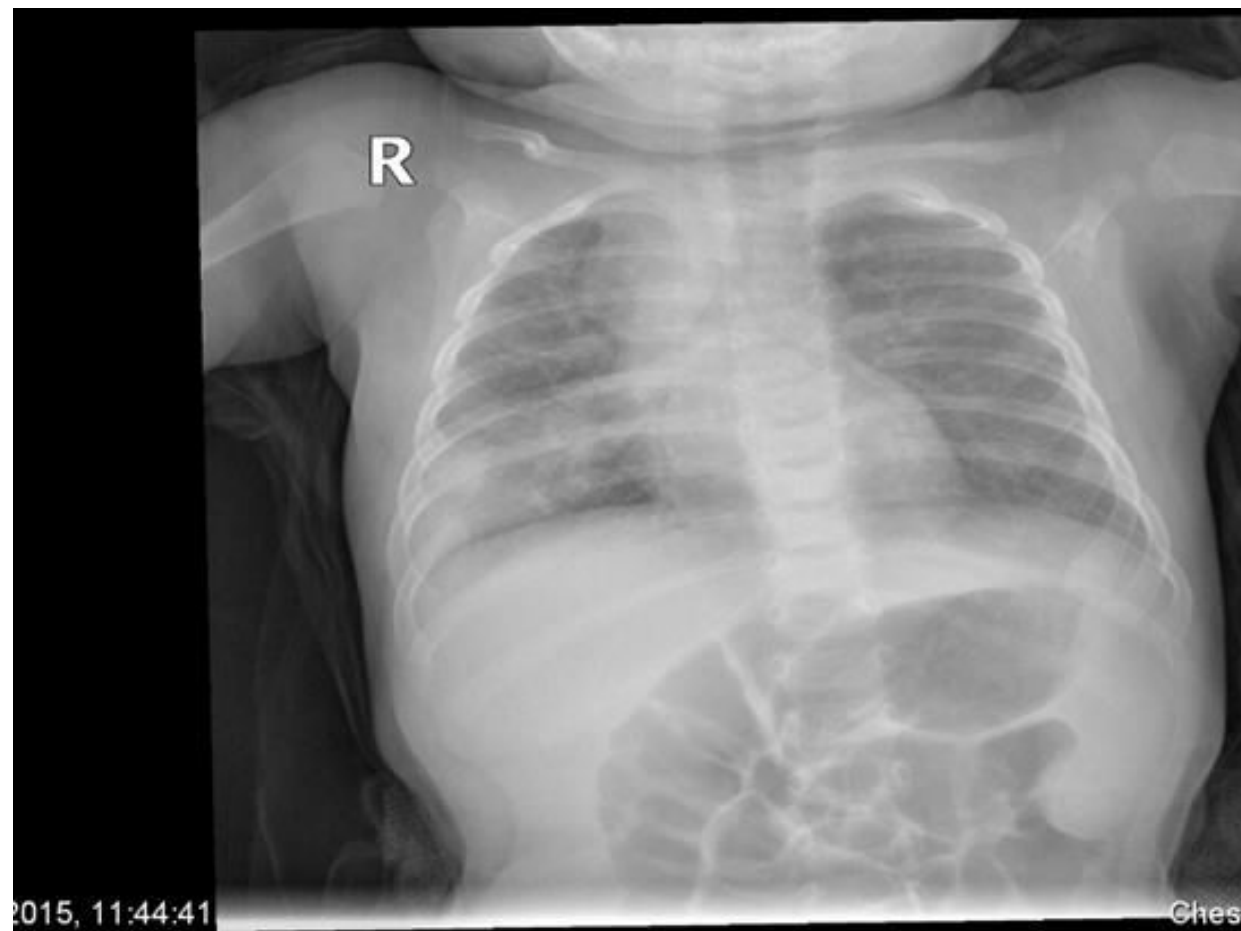
Tutulum yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı tüberküloz	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli-yaygın akciğer TB	2 ay HRZE(S)	4 ay HR
Eklem-Kemik TB Miliyer TB Menenjit TB Konjenital-Neonatal TB Bağıışıklığı baskılanmışlarda TB	2 ay HRZE(S)	7-10 ay HR

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

- Kontrol PA akciğer grafilerinde infiltrasyonda azalma izlendi.
- Öksürük ve solunum şikayetleri kayboldu.
- 13.01.2016 tarihli bronkoskopide alınan BAL kültüründe Löwenstein Jensen ve otomatize cihazda Mikobakteri kültürü + geldi.
- İzoniazid, rifampisin, etambutol ve streptomisin duyarlı idi. TB tedavisine devam edildi.

- 9 aylık
- Tedavinin 3,5 ayındaki kontrolde (Mayıs 2016) bir haftadır olan hırıltı şikayeti olduğu öğrenildi.
- Fizik muayenede bilateral ronküs ve ekspiryum uzunluğu olması üzerine PAAC grafisi çekildi.
- PAAC grafisinde belirgin sağ orta ve alt lobda infiltrasyon izlendi (Önceki grafilerine göre kötüleşme mevcuttu).

PAAC (03.05.2016)



Lab Bulguları

- CRP: 0,75 mg/dl
- AÇH: 8 mm/st
- BK: 15.500
- Nöt: 4120
- Hgb: 9,26
- Hct: 29,8
- MCV: 65

Patolojik Bulgular

- 9 aylık kız
- TB tanısı ile 2 ay 3'lü tedavi, sonrasında 2'li tedavi alırken, tedavinin 3,5 ayında hırıltı, öksürük şikayeti mevcut
- FM'de bilateral yaygın ronküs ve ekspiryum uzunluğu var.
- PAAC grafisinde belirgin sağ orta ve alt lobta infiltrasyon.

Ön tanı?

- Dirençli TB?
İyi tedavi olmamış TB?
Mekanik problem?
İmmün yetmezlik?
açısından tetkik edilmek üzere servise yatırıldı.

Bakteri pnömonisi dışlanamadığı için ampisilin +
azitromisin başlandı

3 gün mide açlık suyu alındı ve bronkoskopi tekrar
edildi.

Dirençli Tüberküloz?

Tanımlar:

- Tek ilaca dirençli TB – Tek ilaca direnç var
- Çok ilaca dirençli TB (ÇİD) – İNH ve RİF direnci var
- Yaygın ÇİD TB – ÇİD’e ek olarak Florokinolon, amikasin, kanamisin, kapreomisin gibi 2. kuşak enjeksiyonluk ilaçlardan birine direnç olması

İLAÇ DİRENCİ GELİŞİMİ MEKANİZMASI

- İlaç direnci, tüberküloz basilinin genetik mutasyonları sonucu oluşur.
- Doğada, bu mutasyonlar son derece düşük oranda ortaya çıkar. Tedavide yapılan hatalar nedeniyle bu mutasyonlar, klinikte anlamlı oranlarda görülür.

➤ Tedavideki hatalar;

- Standart ilaç rejimlerinin kullanılmaması
- Yetersiz ilaç kombinasyonu ve dozları
- Düzensiz ilaç kullanımı
- Kullanım süresi geçmiş ya da uygun koşullarda saklanmamış ilaçların kullanımı klinikte dirençli tüberkülozun ortaya çıkmasına neden olur.

- Dirençli tüberküloz hastaları da basil bulaştırır; basiller dirençli olduğu için bu basili alıp hastalananlarda da ilaca dirençli tüberküloz görülür.
- Bu nedenle dirençli tüberküloz, sadece o hastanın sorunu olmayıp aynı zamanda toplum sağlığını tehdit eden bir sorundur.

İLAÇ DİRENCİNDEN NE ZAMAN ŞÜPHELENMELİ?

- 1. Tedavi başarısızlığı olan olgu
- 2. Tedavinin üçüncü ayının sonunda hâlâ yayma pozitif hasta
- 3. Nüks ya da tedaviyi terk etmiş hasta
- 4. Düzensiz tedavi almış hasta
- 5. İlaç duyarlılık testinde rifampisin direnci olması
- 6. İlaç direnci yüksek yerde bulunmuş hasta (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkeleri)
- 7. Dirençli TB hastası ile temas öyküsü olması
- 8. Önceden tedavi görmüş (nüks, tedaviyi terk etmiş, tedavisi başarısız olmuş, kronik) bir hasta ile temas öyküsü olması
- 9. Yetişkin indeks olguda tedaviye cevap yok ise ya da indeks olgunun TB nedeni ile ölüm hikayesi var ise şüphelenilir.

Çok İlaça Dirençli Tüberküloz

- Çocuklar ilaca dirençli TB ile enfekte olduğunda ÇİD TB geliştirir.
- Akciğer kaviteli ve basil yükü fazla olan çocuklarda tedavi rejimi yetersiz ise ya da tedavi uyumu iyi değil ise ikincil direnç gelişebilir.

İLAÇ DUYARLILIK TESTİ (İDT) KİMLERE YAPILMALIDIR?

- Birinci seçenek ilaçlara duyarlılık testinin tedavi başlangıcında her hastaya yapılması idealdir.
- Hasta yönetimindeki yeri yanında, İDT, ülkede uygulanan tüberküloz kontrol programının değerlendirilmesi ve ilaç direnç süveyansı için de gereklidir.
- Başlangıçta İDT yapılmış olsun ya da olmasın, hastada 3 ay sonra kültür pozitifliği saptanırsa bu kültürden de İDT yapılır.

Xpert MTB/RIF

- Tüberküloz tanısı ve / veya rifampisin (RIF) direnci için yeni geliştirilmiş basit, hızlı ve yaygın kullanım olanağı sunan kolay bir testtir.

Xpert MTB/RIF

- DSÖ tarafından ilk defa 2010 yılında önerildi
- Balgamda veya ekstrapulmoner örneklerde uygulanabilir
- TB tanısını koymada
 - Duyarlılık - %88
 - Özgüllük - %99
- Rif direncini tespit etmede
 - Duyarlılık - %95
 - Özgüllük - %98



Xpert MTB/RIF

- Örnek hazırlanması basit
- Hem *M tuberculosis* DNA varlığını, hem de Rif direncini gösteriyor
- Sonuç süresi < 2 saat
- Biyogüvenlik kabini gerekmiyor
- *M tuberculosis*'e özgü
- Kültüre benzer hassasiyet
- *rpoB* geni ile RIF direnci aranması
- Teknisyen eğitimi ~1 gün



Endobronşial TB

- EBTB, Trakeobronşiyal ağacın TB enfeksiyonudur.
- Daha çok ana bronşlar ve üst bronşları tutar (%5 alt bronşlar tutulur).
- Akciğer TB'nin sık rastlanan bir artsorunudur.
- Çocuklarda sıklığı %41-63

EBTB

- EBTB'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır.
- Olası mekanizmalar;
 - ✓ Akciğerdeki tüberküloz odağından balgamla atılan basilin doğrudan trakeobronşiyal ağaca yerleşmesi
 - ✓ Komşu lenf nodundaki tüberküloz odağından doğrudan infiltrasyon
 - ✓ İntratorasik lenf nodunun trakea ya da bronş içine rüptürü
 - ✓ Lenfatik ve hematojen yayılım olarak düşünülmüştür.

EBTB

- EBTB vakalarında çeşitli derecelerde bronşial stenoz görülebilir.
- Fibrozis gelişmeden önce tanı konması ve tedavinin erken başlanması bu olasılığı belirgin azaltır.
- EBTB'nin diğer komplikasyonları: tıkanıklık, atelektazi, bronşiektazi, trakeal stenoz
- TB tedavisi süresi akciğer TB'ye benzerdir.
- Tedaviye steroid eklenmesi önerilir

Çocuk tüberkülozunda kortikosteroid kullanım endikasyonları:

- ✓ 1. Tüberküloz menenjit
- ✓ 2. TB perikardit
- ✓ 3. Hipoksi ile giden miliyer tüberküloz
- ✓ 4. Endobronşial TB, hipoksiye neden olabilecek büyümüş lenf nodu basıları
- Genellikle prednizolon 1-2 mg/kg dozunda başlanır, 2 haftalık tedavi sonrası doz azaltılmasına geçilir ve 4-8 haftada tedavi kesilir.

Hastamıza Ne Oldu?

Mide Açlık Suyu	ARB	PCR	KÜLTÜR
04.05.2016	-	-	-
05.05.2016	+	+	-
06.05.2016	-	-	-

Bronkoskopi (11.05.2016)

- Trakea orta hattan itibaren sağ önden bası olduğu görüldü, bol miktarda sekresyon mevcuttu.
- Karinada sağ ana bronş girişinin endobronşiyal lezyon ile tıkalı olduğu görüldü, distaline geçilemedi.

NAME
ID
1

AGE SEX 11/05/2016
15:18:28



COMMENT
Facility

Dr.

AGE SEX 11/05/2016
15:18:17



COMMENT
Facility

Dr.

MedGate 4041 - (1174)

NAME
ID
1

AGE SEX 11/05/2016
15:18:19



COMMENT
Facility

Dr.

- BAL örneğinde;
 - ✓ ARB görülmedi.
 - ✓ **M. tuberculosis PCR : +**
 - ✓ Bronş lavajında 100.000 cfu/mL *Klebsiella pneumonia* üremesi oldu.
 - ✓ Mantar kültürü: -
 - ✓ Marmara Üniversitesi'ne ve ÇAPA'ya gönderilen BAL örneğinde Xpert MTB/RIF çalışıldı. *M. tuberculosis complex* saptandı. Rifampisin duyarlı idi.

- Hasta Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ile de birlikte değerlendirildi:
- 1)Klebsiella pneumonia'ya yönelik seftazidim verilmesi
- 2)İyi tedavi olmamış TB kabul edilerek 5' li tedaviye geçilmesi (INH+RIF+Pirazinamid+Etambutol+Streptomisin) (Hastanın kontrol BAL'ında RIF direnci olmadığı bilinmekle birlikte diğer ilaç dirençleri henüz bilinmiyordu)
- 3)Endobronşiyal lezyonu olması nedeni ile tekrar steroid başlanması
- 4)KCFT + BFT kontrolü
- 5) Göz Hastalıkları ve KBB Hastalıkları poliklinik takibi
- 6)İmmünolojik açıdan değerlendirilmesi planlandı.

MSMD

- MSMD (Mikobakteriyel hastalıklara Mendelian Yatkınlık) BCG aşısı veya nontüberküloz çevresel mikobakteriler gibi zayıf patojenlerle oluşan enfeksiyonlara doğuştan yatkınlık olarak tanımlanmıştır.
- Mendelian geçiş, hastalık fenotipinin tek bir gendeki mutasyon ile ortaya çıkmasıdır.
- MSMD makrofaj / T helper tip 1 hücrelerindeki genetik defektler sonucu oluşur.
- Adlandırma mikobakteriyel hastalık olsa da başka etkenlerle de bu bozukluk gösterilmiştir. (Salmonella gibi)

- İL12 veya İFN-gama yolağındaki bozukluklar sonucu oluşur.
- 5 farklı genetik defekt (IFN γ R1, IFN γ R2, IL-12/IL-23R β 1, IL-12/IL-23p40 and STAT1) tanımlanmıştır.
- Tedavi: Agresif antimikobakteriyal antibiyotik tedavisi ve İFN-gama verilmesi.

- Beşli tedavi başlandıktan sonra takipte, ARB negatifliği görülene kadar 2 hafta aralıklarla 3'er gün mide açlık suyu alındı.
- HRZES (İlk iki ay)
- HRZE (sonraki bir ay)
- HRE (izleyen beş ay) planlandı

Mide Açlık Suyu	ARB	PCR	KÜLTÜR
06.06.2016	+	-	-
07.06.2016	-	-	-
08.06.2016	-	-	-

Mide Açlık Suyu	ARB	PCR	KÜLTÜR
22.06.2016	+	+	-
23.06.2016	-	-	-
24.06.2016	-	-	-

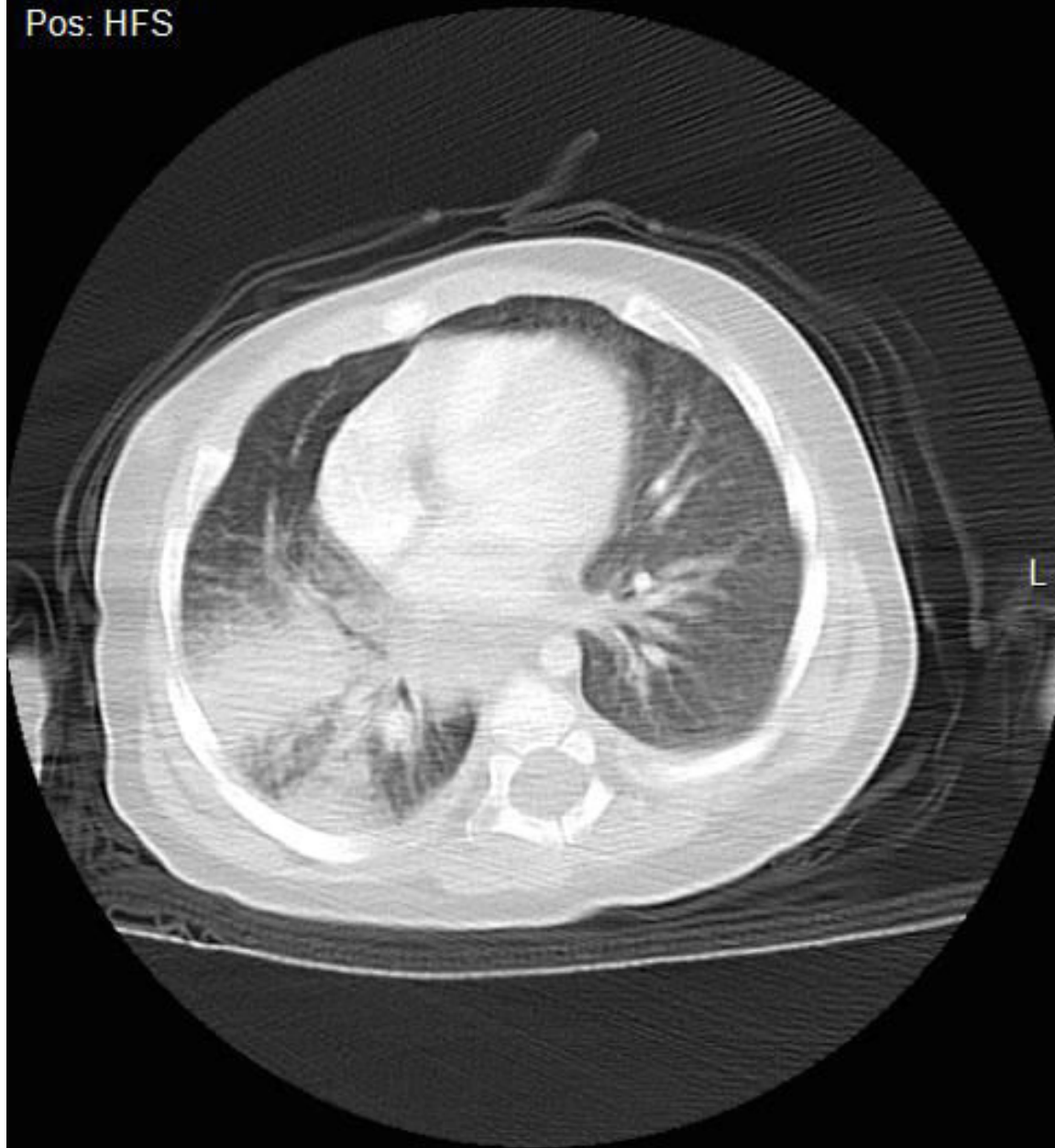
Mide Açlık Suyu	ARB	PCR	KÜLTÜR
18.07.2016	-	-	Bekliyor
19.07.2016	-	-	Bekliyor
20.07.2016	-	-	Bekliyor

- Hastanın öksürük, hırıltı gibi solunumsal şikayetleri kayboldu.
- İkinci bronkoskopide alınan BAL kültüründe Löwenstein Jensen ve otomatize cihazda Mikobakteri kültürü - geldi.
- Çocuk Alerji-İmmünoloji değerlendirmesi:İmmünolojik açıdan diğer tetkikleri normal olan hastada MSMD düşünülerek İF-gama başlandı.
- Göz ve işitme muayeneleri normaldi.
- 19.07.2016'da kontrol toraks BT çekildi. Radyoloji toplantısında değerlendirildi. Lezyonlarda belirgin azalma görüldü. Prednol 2 ayın sonunda kesildi.
- 5' li tedavinin 2. ayında alınan 3 gün mide açlık sularında ARB görülmeyen ve PCR negatif olan hastada streptomisin 2. ay sonunda kesildi.
- 4' lü tedavi (INH+RİF+Pirazinamid+Etambutol) devam edildi.

BT (18.07.2016)



FoV: 198,046 mm
Time: 750 ms
Kesit: 5 mm
Couch: -75
Pos: HFS

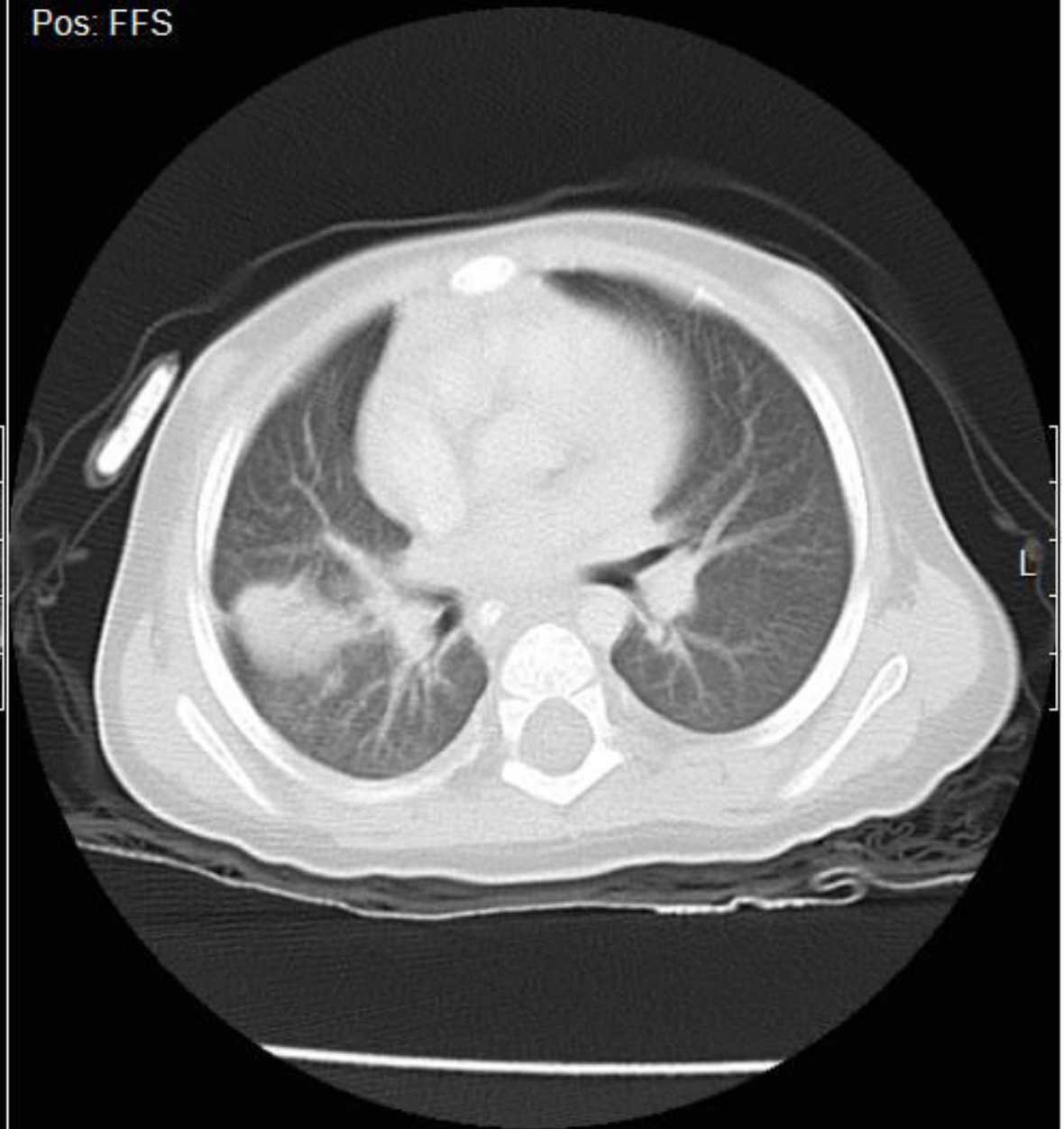


F: FC52
50 mA
120 kV
Image no: 16
Toplam 27 görüntüden 16.
04.02.2016, 13:54:10

P

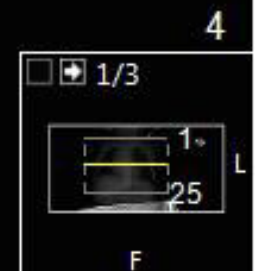


FoV: 198,046 mm
Time: 750 ms
Kesit: 5 mm
Couch: 55
Pos: FFS



F: FC52
40 mA
120 kV
Image no: 12
Toplam 25 görüntüden 12.
18.07.2016, 17:36:31

P



Bronkoskopi (03.08.2016)

- Trakea doğal.
- Sağ ana bronş girişinde medial duvarda sarı-beyaz renkli endobronşiyal lezyon görüldü, önceki bronkoskopiye göre belirgin küçülmüş izlendi.
- Sağ orta lob bronşu lateral duvarda 1 adet sarı-beyaz endobronşiyal lezyon görüldü. (Daha önceki bronkoskopide ilk endobronşiyal lezyonun distaline geçilememiştir.)

MedGate 4041 - (1223)

NAME
ID
1

AGE SEX 03/08/2016
15:49:31



COMMENT
Facility

Dr.

- BAL örneğinde;

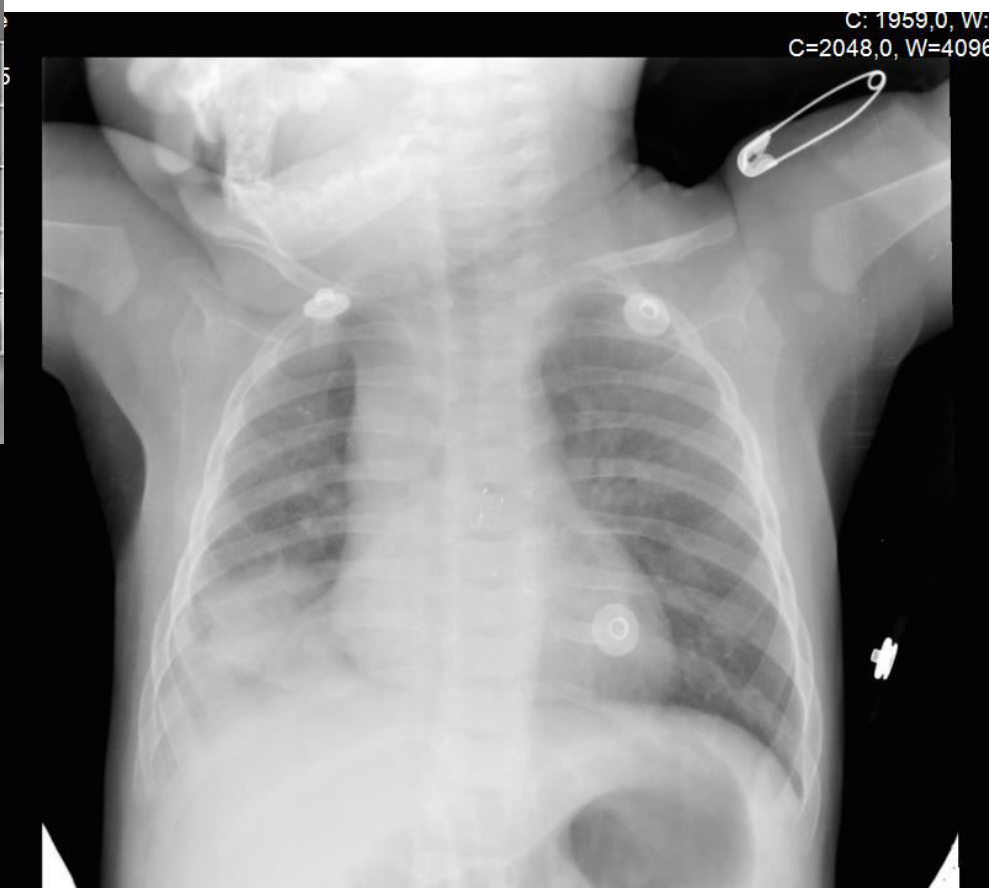
- ✓ ARB görülmedi.

- ✓ *M. tuberculosis* PCR : -

- ✓ BAL *M. tuberculosis* kültürü bekliyor.

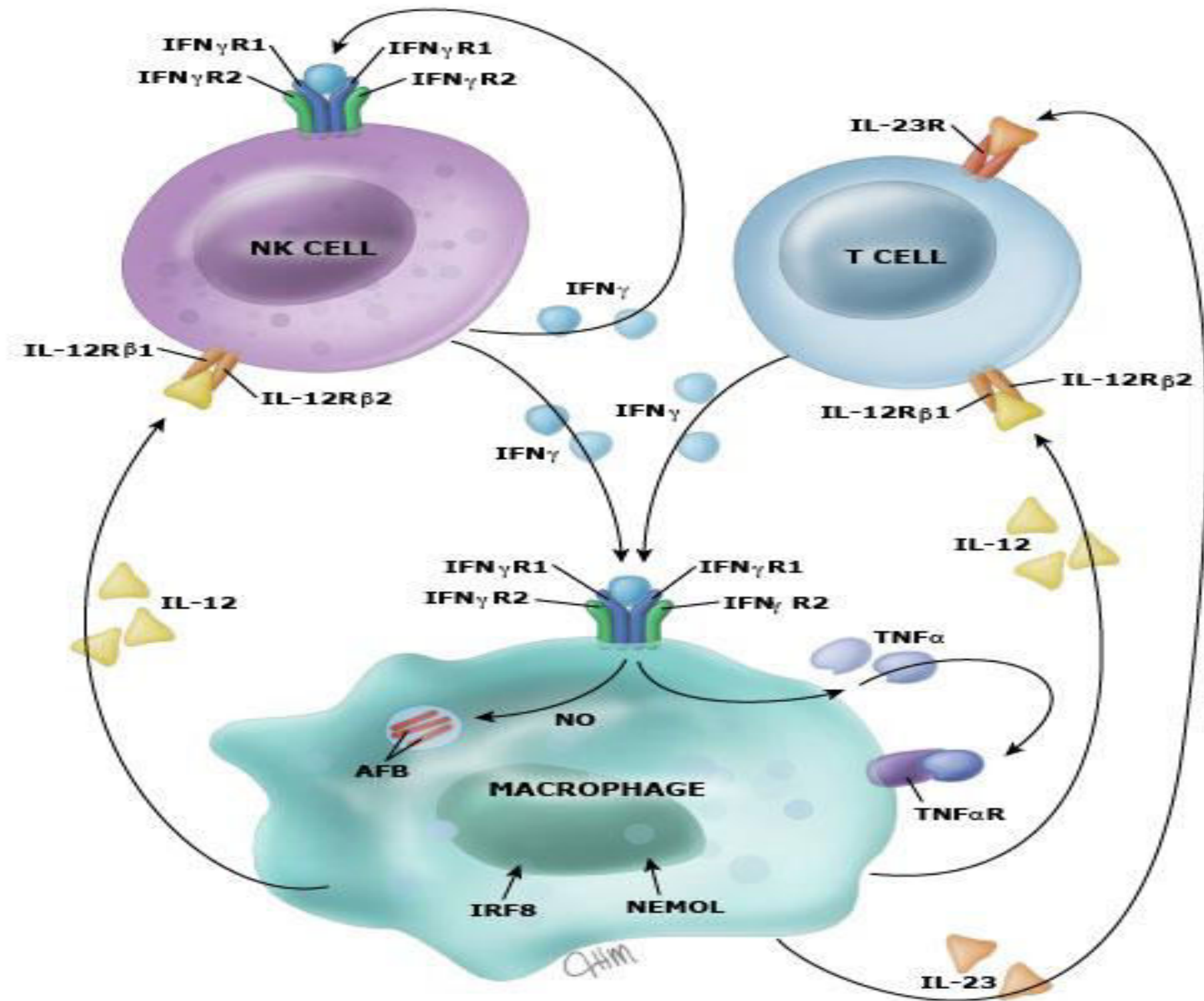
- ✓ Mantar kültürü: -

- GD iyi, solunumsal veya başka bir şikayeti yok. Büyüme gelişme normal olan hastada;
- ✓ 5' li tedavi 2 ay aldı.
- ✓ 4' lü (INH+RİF+Pirazinamid+Etambutol) tedavinin 1 aya tamamlanması
- ✓ INH+RİF+Etambutol 5 ay kullanması
- ✓ Çocuk Göğüs Hastalıkları ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Göz Hastalıkları poliklinik takibi
- ✓ BAL örneğinde *M. tuberculosis* kültür sonucu takibi yapılması planlandı.



Teşekkürler...

Critical pathways in controlling mycobacterial infection



Intracellular events following engagement of interferon-gamma with its heterodimeric receptor

