



Çocuklarda Çok İlaça Dirençli Tüberküloz: Tek Merkez Deneyimi

Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Single-Center Experience

Deniz Aygün¹(iD), Tarık Yıldırım²(iD), Özlem Başoğlu Öner²(iD), Sezer Toprak³(iD), Aylin Babalık⁴(iD), Zeki Kılıçaslan⁵(iD), Rengin Şiraneci¹(iD)

¹ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Enfeksiyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵ İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Aygün D, Yıldırım T, Başoğlu Öner Ö, Toprak S, Babalık A, Kılıçaslan Z ve ark. Çocuklarda çok ilaca dirençli tüberküloz: tek merkez deneyimi. J Pediatr Inf 2020;14(4):208-214

Öz

Giriş: Tüberküloz (TB) tedavisinde en önemli ilaçlar olan izoniyazid ve rifampisine direnç çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) olarak tanımlanmaktadır. Çok ilaca dirençli tüberküloz erişkinler kadar çocukları da etkileyen hayatı tehdit eden bir durumdur.

Gereç ve Yöntemler: Haziran 2015-Ekim 2018 tarihleri arasında ÇİD-TB tanısı alan çocukların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Yedi kız (%77.8) ve iki erkek hasta (%22.2) çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 11.58 ± 4.23 yıldır (3.75-15 yıl). Beş hastanın (55.5%) ailesinde ÇİD-TB tanılı bir aile üyesi vardı. Hastaların hepsi akciğer tüberkülozu tanılıydı. Aside dirençli basil (ARB) pozitifliği üç hastada (%33.3), nükleik asit amplifikasyon testi pozitifliği dört hastada (%44.4), kültür pozitifliği yedi hastada (%77.7) gözlemlendi. Yedi hastada mikrobiyolojik, iki hastada klinik olarak ÇİD-TB saptandı. Beş hastada (%55.5) izoniyazid ve rifampisin direnci, iki hastada (%22.2) izoniyazid, rifampisin ve streptomisin direnci vardı. Hastaların ve aile üyelerinin kültür sonuçlarını değerlendirdikten sonra pirazinamid, etambutol, amikasin, protionamid ve moksifloksasinden oluşan tedavi protokolü başlandı. Sikloserin dört hastanın (%44.4) tedavisine eklendi. Toplam tedavi süresi 18 ay devam etti.

Sonuç: Çocukluk çağı ÇİD-TB'nin yönetimi uzun ve zor bir süreç olmakla birlikte, önlenilebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, çok ilaca dirençli tüberküloz, tanı, tedavi

Abstract

Objective: Resistance to at least isoniazid and rifampicin, which are the most important drugs in TB treatment, is called multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). MDR-TB is a life-threatening condition that affects children as well as adults.

Material and Methods: The medical records of children diagnosed with MDR-TB between June 2015 and October 2018 were analyzed retrospectively.

Results: Seven female (77.8%) and two male (22.2%) patients were included into the study. Their mean age was 11.58 ± 4.23 years (3.75-15 years). Five patients (55.5%) had family members with MDR-TB. All of them had pulmonary tuberculosis. Acid-resistant bacteria (ARB) were observed in three (33.3%) patients, nucleic acid amplification tests were positive in four (44.4%) patients, and positive cultures were observed in seven (77.7%) patients. Seven patients had microbiologically and two patients had clinically confirmed MDR-TB. Five patients (55.5%) had isoniazid and rifampicin resistance, two patients (22.2%) had isoniazid, rifampicin and streptomycin resistance. A treatment protocol consisting of pyrazinamide, ethambutol, amikacin, protionamide and moxifloxacin was started after evaluating the culture results of the patients and family members. Cycloserine was added to the treatment protocol of four (44.4%) patients. The total treatment process was continued for 18 months.

Conclusion: Management of childhood MDR-TB is a long and difficult process, but it is a preventable and treatable disease.

Keywords: Children, diagnosis, multidrug resistant tuberculosis, treatment

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Deniz Aygün

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Çocuk Enfeksiyon Bölümü,
İstanbul-Türkiye

E-mail: adenizaygun@gmail.com

Geliş Tarihi: 11.12.2019

Kabul Tarihi: 24.04.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 18.12.2020

Giriş

Ciddi bir küresel halk sağlığı sorunu olan tüberküloz (TB), kontrol stratejilerine rağmen bulaşıcı hastalıklar arasında başı çeken ölüm nedenlerinden biridir. 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1 milyonu çocuk olmak üzere tahmini 10 milyon TB vakası bildirdi (1). Standart bir klinik ve radyolojik tanımının olmaması nedeniyle, çocukluk çağı TB tedavisi zor bir hastalıktır. Örneklemiş işleminin teknik zorlukları ve hastalığın pavsibasiler doğası nedeniyle, çocuklarda bakteriyolojik doğrulama düşüktür (2-4).

Tüberküloz tedavisini etkileyen en önemli faktörlerden biri, ilaç direncidir (5). Tüberküloz (TB) tedavisinde en önemli ajanlar olan izoniyazid ve rifampisine direnç çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) olarak tanımlanmaktadır. 2018 yılında Dünya genelinde %56 tedavi başarı oranıyla toplam 186.772 ÇİD-TB vakası tespit edilmiştir (6). ÇİD-TB, erişkinler kadar çocukları da etkileyen, hayatı tehdit eden bir durumdur. Dünya genelinde, her yıl 15 yaş altı 32.000 çocuğun ÇİD-TB geliştirdiği ancak muhtemelen kayıt tutma aşamasında yaşanan sorunlar nedeniyle teşhis edilemediği tahmin edilmektedir (5,7). ÇİD-TB tanısı zaman alır ve genellikle dört haftadan uzun süren mikrobiyolojik doğrulama ve ilaç duyarlılık testleri (DST) yapılması gerekir.

Karmaşık, uzun ve maliyetli bir süreç olan optimum ÇİD-TB tedavisi ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. İkinci basamak ilaçların kullanımı, çocuklara uygun formülasyonların bulunmaması, tedaviyi bırakma sorunları ve ilaçların olası yan etkileri başlıca dezavantajlardır (8-10). Diğer yandan çocuklarda ÇİD-TB tedavisi, genellikle erken tanı ve tedavi durumunda etkili olmaktadır. Literatürde ÇİD-TB ile ilgili pediatrik raporların sayısı görece azdır. Burada, ÇİD-TB hastası dokuz çocuğun tanı alması ve başarıyla tedavi edilmesi ile ilgili tek merkezli klinik deneyimimizi açıklamayı hedeflemekteyiz.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Tasarımı

Bu geriye dönük tek merkezli çalışmamızda, Haziran 2015 - Ekim 2018 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğindeki hastalar incelendi. TB tanısı alan 200 hastanın detaylı verileri analiz edildi.

Tüm hastaların tıbbi kayıtları incelenerek hasta yaşı, cinsiyeti, temas öyküsü, kültür sonuçları ve temas durumunda ilaç hassasiyeti, tüberkülin deri testi (TDT) sonuçları, laboratuvar ve radyolojik bulgular, ARB, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği, MTB kültürü, direnç sonuçları, tedavi protokolü ve komplikasyonlar ile ilgili veri elde edildi.

Hasta Tanımları

ÇİD-TB tanısı, indeks olguya maruz kalma öyküsü, pozitif TDT, klinik ve radyolojik bulgular ve mikrobiyolojik sonuçlara

dayandırıldı. Nükleik asit amplifikasyon testleri ve/veya bakteriyolojik kültürlerin yeterli örneklerden alınan DST'ler ile çok ilaca direnci doğrulaması halinde, hastalar ÇİD-TB tanısı aldı.

Mikrobiyolojik doğrulama yapılmadığında, ÇİD-TB tanısı almış enfekte yetişkinlerle temas ettiğinin bilinmesi ve/veya TB belirtileri ve semptomları göstermesi ve/veya pozitif TDT sonucu ile birlikte immünolojik *M. tuberculosis* kanıtlarının olması halinde kişilerin, olası veya varsayılan ÇİD-TB hastası olduğu kabul edildi.

Akciğer tüberkülozu (PTB) olan tüm hastaların posterior-anterior akciğer grafileri ve/veya toraks bilgisayarlı tomografi bulguları, hiler veya mediastinal lenfadenopati, konsolidasyon, atelektazi ve plevral efüzyon açısından değerlendirildi.

Laboratuvar Araştırmaları

Saf protein türevi (PPD) (5 Todd birim içeren 0.1 mL) intradermal yolla yerleştirildi ve sonuçlar 48-72 saat sonra okunarak standart bir TDT gerçekleştirildi. BCG aşısı yapılan çocuklarda 15 mm endürasyon, pozitif reaksiyon olarak kabul edildi.

Balgam veya mide sıvısı içeren klinik örnekler, Ziehl-Neelsen yöntemi ile boyanarak incelendi. ARB tespiti için Kinyoun boyama yöntemi kullanıldı. *Mycobacterium* türlerinin kültürasyonu ve izolasyonu için Lowenstein-Jensen katı besiyeri ile BACTEC™ MGIT™ 960 Sistemi sıvı besiyeri kullanıldı.

İlk olarak, pozitif kültür örneklerinde immünokromatografik test (BD MGIT TB tanı testi) ile tüberküloz olmayan mikrobakterilerin farklılaşması incelenmiştir. Izoniyazid, rifampisin, streptomisin ve etambutol, BD BACTEC MGIT 960 SIRE kültür kitleri ile tespit edildi.

Seegene Anyplex MTB/NTM Testi, tüberküloz olmayan mikrobakterilerin farklılaşmasını gösterdi. İÇD-pozitif örneklerde, izoniyazid KatG için dört mutasyon, inhA promotörü için üç mutasyon ve rifampisin rpoB genleri için 18 mutasyon analiz edildi. ÇİD-TB'nin ve geniş ölçüde ilaca dirençli tüberkülozun tanımlanması için Anyplex II MTB/MDR ve MTB/XDR Tespit (Seegene, Kore) analiz sistemi kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows programının 21.0 sürümü (IBM Corp.) kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ± standart sapma, kategorik veriler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Çalışmayı gerçekleştirmek için Yerel Etik Kurul'dan onay alındı (2019.05.128). Bu çalışma için, tüm hastaların ailelerine aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Bulgular

Demografik Veriler

TB tanısı almış 200 hastanın detaylı verileri incelendiğinde, %21.3'ünde aside dirençli basil (ARB) ve %19.4'ünde *M. tuberculosis* kültür pozitifliği gözlemlendi.

ÇİD-TB tanısı alan dokuz hastanın yedisi kız (%77,8), ikisi erkekti (%22,2). Hastaların ortalama yaşları 11.58 ± 4.23 idi (3.75-15). Beş hastanın (%55,5) ailesinde mikrobiyolojik olarak doğrulanmış ÇİD-TB tanılı bir üye vardı. Aile üyelerinin ÇİD-TB tedavi protokolü uygun şekilde devam ediyordu. Hastaların tamamı Türk kökenli olup Bacille Calmette-Guérin aşılı yapılmıştı. Tüm hastaların sosyoekonomik seviyesi düşüktü ve vücut ağırlıkları persentil değerlerinin üçte birinden azdı. Hastaların hiçbirinde komorbid hastalık yoktu.

Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Tüm hastalar semptomatik olup en sık görülen semptom uzun süreli öksürüktü. Bunu balgam (n= 6, %66,6), kilo kaybı ve gece terlemeleri (n= 4, %44,4) ile ateş (n= 2, %22,2) takip ediyordu. Hastalar akciğer tüberkülozu (TB) teşhisi aldı. Tüm hastalar HIV negatifti. Hastaların ortalama D vitamini düzeyi 10.01 ± 4.13 ng/mL idi. Tüberkülin deri testi hastaların beşinde (%55,5) pozitifti.

Tüm hastaların akciğer grafisinde mediastinal veya hiler lenfadenopati, lobar veya yama tarzı konsolidasyon ve hava bronkogramı olmak üzere radyolojik bulgular saptandı. Yalnızca bir hastada (H8) kaviter TB gözlemlendi. H1, H5, H6, H7 ve H8'in bilgisayarlı tomografi bulgularına ulaşıldı. Hastaların radyografik görüntüleri Şekil 1-4'te verilmiştir.

Aside dirençli basıl (ARB) pozitifliği üç hastada (%33,3), nükleik asit amplifikasyon testi pozitifliği dört hastada (%44,4), kültür pozitifliği yedi hastada (%77,7) gözlemlendi. Yedi hastada (H1, H2, H3, H6, H7, H8, H9) mikrobiyolojik, iki hastada (H4, H5) klinik olarak ÇİD-TB saptandı. Beş hastada (%55,5) izoniyazid

ve rifampisin direnci, iki hastada (%22,2) izoniyazid, rifampisin ve streptomisin direnci vardı.

Tedavi ve Sonuçlar

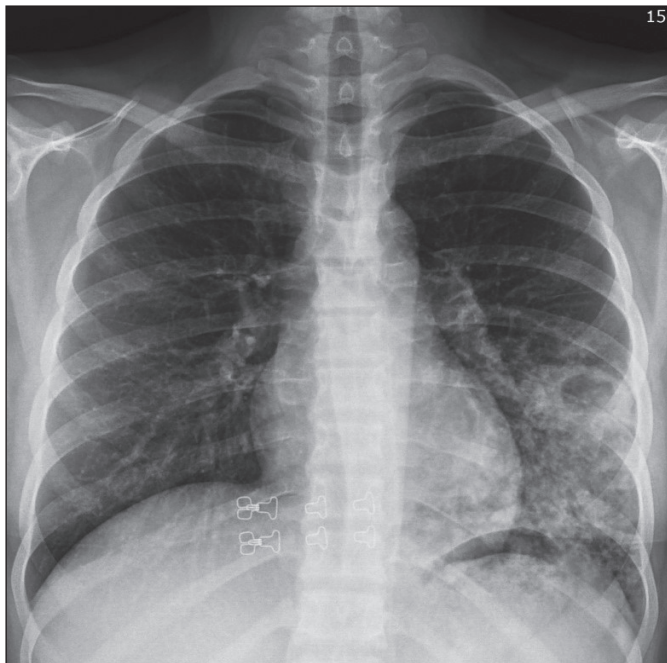
Hastaların ve aile üyelerinin kültür sonuçlarını değerlendirdikten sonra pirazinamid, etambutol, amikasin, protionamid ve moksifloksasinden oluşan tedavi protokolüne başlandı. Sikloserin dört (%44,4) hastanın (H1, H2, H5 ve H9) tedavisine eklendi. Amikasin altı ay süreyle haftada beş gün uygulandı.

Amikasinin hiçbir yan etkisi gözlenmedi. Sikloserin kullanan bir hastada (H1) depresif yan etkiler ve hipersomni görülürken etambutol kullanan bir hastada (H2) görme bozukluğu gelişti. Her iki hastada da ilaç kullanımı durduruldu. Tüm hastalarda yüksek kalorili protein diyeti uygulandı ve D vitamini desteği verildi. İlk pozitif kültür sonucundan yaklaşık bir ay sonra balgam veya mide sıvısı içeren kontrol örnekleri alındı. Ortalama iki ay boyunca hastanede tedavi gördükten sonra şikayetleri ortadan kalkan hastalar, kontrol örneklerden negatif ARB ve kültür sonucu alınması ve genel durumlarının düzelmesi üzerine taburcu edildi. Tüm hastalar, hastanede tedavi ve ambulatuvar dönemlerinde doğrudan gözetim altında tutuldu. Toplam tedavi 18 ay sürdü.

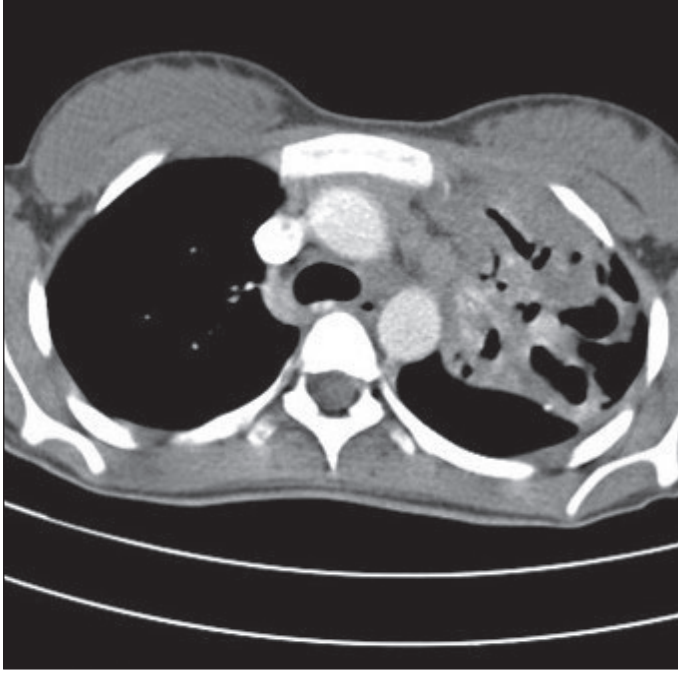
Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları ile tedavi protokolleri, Tablo 1'de verilmiştir.

Tartışma

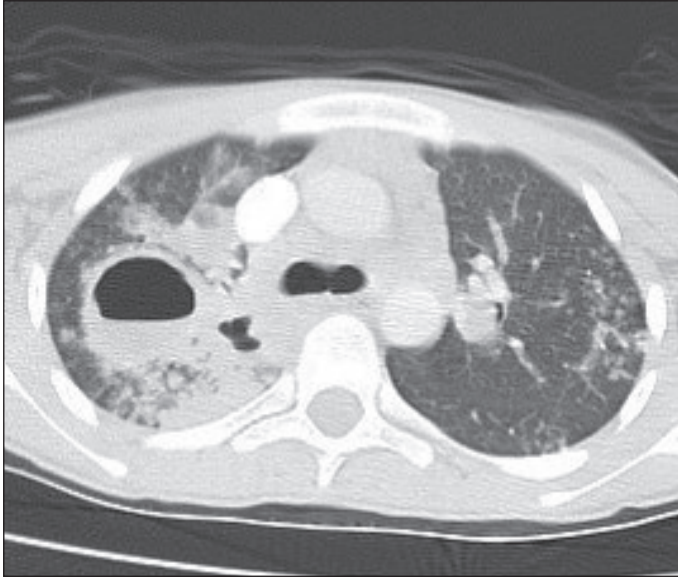
Bu çalışma, Türkiye'de ÇİD-TB hakkında tek merkezli bir pediatri raporudur. 100.000 kişide 17 görülme sıklığı ile ülkemizde, orta düzeyde TBC prevalansı vardır (1). 2016 yılında 200'ü ÇİD-TB olmak üzere toplam 12.417 hastaya TB tanısı konmuş-



Şekil 1,2. Hasta 3 ve hasta 8'in akciğer grafisinde lobar infiltrasyon ve hava bronkogramı.



Şekil 3. Mediastinal lenfadenopati, kireçlenme, hava bronkogramı.



Şekil 4. Hasta 8'in bilgisayarlı tomografisinde gözlenen kavitasyon.

tur (11). Ülkemizde 1.541 TB vakası üzerinde yürütülen kapsamlı bir pediatrik çalışmada 9 (%5.8) hasta ÇİD-TB tanısı aldı (12). Çalışmamıza toplam dokuz hastayı dahil ettik. Bu hastalardan yedisi kız (%77.8) olup tamamı 15 yaş altındaydı. Hastaların ortalama yaşları 11.58 ± 4.23 idi (3.75-15). Dünya genelinde ÇİD-TB vakalarının dörtte birini 15 yaş altındaki çocuklar oluşturmaktadır. Çocuklarda ÇİD-TB konulu kapsamlı bir meta analiz çalışmasında, çocukların %65'i 10 yaşından küçüktü ve %56'sı kızdı (13).

Tüberküloz, genellikle yoksul ve yetersiz beslenen topluluklarda görülen bir hastalıktır. Hastaların sosyoekonomik du-

rumu ve beslenme koşulları, TB hastalığının seyrinde önemli rol oynayabilir (14,15). Bu rapor kapsamındaki ailelerin tamamının sosyoekonomik seviyesi düşüktü ve asgari ücret alan aileler olarak tanımlanıyordu. Hastaların vücut ağırlıkları percentil değerlerinin üçte birinden azdı.

TB vakalarında genellikle D vitamini seviyelerinin düşük olduğu bildirilmektedir. D vitamini, doğuştan gelen antimikrobiyal bağışıklık tepkisinin indüksiyonunu destekleyebilir ve *M. tuberculosis*'in makrofaj aracılığıyla yok edilmesini sağlayabilir (16,17). Bazı çalışmalarda, D vitamini desteğinin antitüberküloz tedaviye verilen tepkiyi iyileştirebileceğini öne sürmektedir (18). Hastalarımızın D vitamini seviyeleri düşüktü ve her hastaya D vitamini desteği verildi.

Direnç oranı yüksek bölgelerde yaşayan, başarısız veya düzensiz tedavi gören hastalar ve enfekte bireylerle yakın teması olan hastalar ÇİD-TB açısından değerlendirilmelidir (5,19). Kaynak genellikle evdeki enfekte bir yetişkin olduğundan pediatrik ÇİD-TB tanısında hane halkıyla temasın araştırılması çok önemlidir. Temaslı vakalarda mikrobiyolojik sonuçların ve DST'nin alınması gerekir. Yedi hastanın (%77.7) ailesinde TB tanısı almış bireyler, beş hastanın (%55.5) ailesinde ise ÇİD-TB tanısı almış bireyler vardı. Çocukların yalnızca küçük bir yüzdesi yetersiz tedavi, ilaç bulunmaması veya tedaviye uyumsuzluk nedeniyle ÇİD-TB geliştirir (20). Hastalarımızda bu faktörlerin hiçbirini yoktu.

ÇİD-TB hastalarının temas yönetimi karmaşık bir süreçtir. Aktif hastalığı kanıtlanmış semptomatik temaslılarda DST yapılmalı ve mümkün olduğunca kısa süre içinde uygun tedaviye başlanmalıdır. Aktif hastalığı olmayan ÇİD-TB ile temas halindeki hastalara yönelik rehberlerde, özellikle beş yaşından küçük hastalar ve TDT endürasyonu 5 mm veya daha fazla olan bağışıklığı baskılanmış hastalar için önleyici tedavi tavsiye edilmektedir (21). Ayrıca 2019 yılında yayımlanan mevcut rehberimizde, gizli TB bulunan veya yüksek risk altında olan beş yaş üstü hastalar için profilaksiye başlanması önerilmektedir (22).

Çocuklarda ÇİD-TB tanısı, hastalığın pavsibasiler doğası, kültür testi için yapılan örnekleme işleminin zorlukları, zaman alan ilaç duyarlılık testleri ve laboratuvar kapasitelerinin ilaç direnç testleri için sınırlı olması nedeniyle zordur (5,8). Çocuklarda ÇİD-TB tanısı, ÇİD-TB indeks olguya temas olması durumunda, çoğunlukla mikrobiyolojik doğrulama yapılmaksızın klinik kriterlere göre konur. Nükleik asit amplifikasyon testleri ve/veya *M. tuberculosis* izolatlarındaki kültür ile çok ilaca direnç belirlendiğinde hastalar mikrobiyolojik ÇİD-TB tanısı alır. ÇİD-TB tanısı almış bir yetişkinle temas öyküsü olan, ancak pozitif *M. tuberculosis* kültürü olmayan klinik TB tanısı almış çocuklar, varsayılan/olası ÇİD-TB vakası veya klinik ÇİD-TB vakası olarak kabul edilir. Başarısız tedavi öyküsü olan veya uygun birinci basamak antitüberküloz tedavi aldıktan sonra tüberkülozu nükseden çocuklar, varsayılan/olası ÇİD-TB vakası olarak kabul edilir (19). Hastalarımızın tamamı semptomatik ve mikrobi-

Tablo 1. Hastaların demografik, laboratuvar bulguları ve tedavi protokolleri

Hasta No	Cinsiyet Yaş	Ailede ÇİD-TB Öyküsü	Mikrobiyolojik Bulgular	Direnç Bulguları	Radyolojik Bulgular	Tedavi Protokolü
1	K 14 yaş 3 ay	Baba ve erkek kardeşte TB Direnç modeli bilinmiyor.	ARB pozitif Kültür pozitif	INH RF STR direnç	Mediastinal lenfadenopati Kireçlenme Hava bronkogramı	PZA ETB AMK PTO MXF DCS
2	K 13 yaş 4 ay	Bilinmiyor	PCR pozitif Kültür pozitif	INH RF STR direnç	Mediastinal lenfadenopati Düzensiz konsolidasyon Hava bronkogramı	PZA ETB AMK PTO MXF DCS
3	K 15 yaş	Annede ÇİD-TB (INH, RF direnci)	ARB pozitif Kültür pozitif	INH RF direnci	Lober konsolidasyonu Hava bronkogramı	PZA ETB AMK PTO MXF
4	M 3 yaş 8 ay	Anne ve kız kardeşte ÇİD-TB (Hasta 3'ün erkek kardeşi) (INH, RF direnci)	ARB negatif PCR negatif Kültür negatif	Klinik doğrulama yok	Lober konsolidasyonu Hava bronkogramı	PZA ETB AMK PTO MXF
5	K 13 yaş 10 ay	Anne ve dayıda ÇİD-TB (INH, RF, STR direnci)	ARB negatif PCR negatif Kültür negatif	Klinik doğrulama yok	Mediastinal lenfadenopati	PZA ETB AMK PTO MXF DCS
6	K 14 yaş 4 ay	Bilinmiyor	ARB negatif PCR negatif Kültür pozitif	INH RF direnç	Mediastinal lenfadenopati Orta lobda daralma	PZA ETB AMK PTO MXF
7	E 6 yaş	Anne, iki kız kardeş ve erkek kardeşte ÇİD-TB (INH, RF direnci)	ARB negatif PCR pozitif Kültür pozitif	INH RF direnç	Mediastinal lenfadenopati Düzensiz konsolidasyon	PZA ETB AMK PTO MXF
8	K 9 yaş	Anne, iki kız kardeş ve erkek kardeşte ÇİD-TB (INH, RF, STR direnci)	ARB negatif PCR pozitif Kültür pozitif	INH RF direnç	Mediastinal lenfadenopati Düzensiz konsolidasyon Hava bronkogramı Kavitasyon	PZA ETB AMK PTO MXF
9	K 14 yaş 6 ay	Kız kardeşte TB Direnç modeli bilinmiyor.	ARB pozitif PCR pozitif Kültür pozitif	INH RF direnç	Mediastinal lenfadenopati Lober konsolidasyonu	PZA ETB AMK PTO MXF DCS

Anyplex II MTB / ÇİD ve MTB / XDR Algılama (Seegene, Kore) analiz sistemi, MDR-TB'yi ve ilaca çok dirençli tüberkülozu tanımlamak için kullanıldı.
INH: Isoniazid, RF: Rifampisin, STR: Streptomisin, PZA: Pirazinamid, AMK: Amikasin, PTO: Protionamid, MXF: Moksifloksasin, DCS: Sikloserin:

yolojik değerlendirmeler yapabildik. Varsayılan/olası ÇİD-TB vakamız yoktu. Tanı, yedi hastada mikrobiyolojik, iki hastada klinik olarak doğrulandı.

ÇİD-TB'nin radyolojik özellikleri, genellikle ilaca duyarlı TB ile benzerdir. Subsegmental veya lobüler konsolidasyonlar, sentrilobüler nodüller ve tomurcuklanmış ağaç görünümü

hastalarımızda en sık gözlenen radyolojik bulgulardı. ÇİD-TB hastalarında daha yüksek kavite varlığına dair raporlar olmakla birlikte, çoğu vaka antitüberküloz tedavi sırasında veya sonrasında ikincil direnç geliştiren yetişkin hastalardır (23,24). Yalnızca bir hastada kaviter TB gözledik.

ÇİD-TB tedavisi de tanı kadar zordur. Çocuklara uygun formülasyonların bulunmaması, yüksek ilaç maliyetleri, uzun tedavi süresi ve ilaçların olası yan etkileri zorlayıcı faktörlerdir. ÇİD-TB tedavisinin ilk adımı, hastanın veya kaynak vakanın DST sonuçlarının alınmasıdır. Özellikle en küçük yaş grubunda (< 5 yaş) ampirik tedavi, kaynak vakanın direnç profiline dayanır. Hastalarımızdan biri (H4) beş yaşından küçüktü ve tedavi rejimi, kaynak vakanın DST sonuçlarına göre tasarlandı. İki vaka mikrobiyolojik doğrulama yapılamadı.

DSÖ tarafından önerilen iki tedavi rejimi bulunur. DSÖ'nün son raporunda, miliyer TB ve merkezî sinir sistemi TB dahil, hastalığı ağır seyretmeyen, daha önce ikinci basamak ilaçlarla tedavi görmeyen ve florokinolonlara ve iki basamak enjekte edilebilir ajanlara karşı direnci olan hastalar için 9 ile 12 ay arasında kısa ÇİD-TB rejimi değerlendirilir. Akciğer dışı hastalığı olan HIV hastaları da kısa süreli tedaviye uygun değildir (25). Herhangi bir ikinci basamak ilaca direnci olan veya daha önce bu ilaçları bir aydan uzun süre boyunca alan, kısa ÇİD-TB rejiminin başarısız olduğu ve ekstrapulmoner TB'nin ağır seyrettiği çocuklarda uzun vadeli tedavi rejimi değerlendirilir (8). Uzun rejimde, pirazinamid ve dört ikinci basamak ilaç (biri Grup A'dan, biri Grup B'den ve en az ikisi Grup C'den) dahil, en az beş etkili ilaç kullanılır. Grup A levofloksasin (veya moksifloksasin) ve gatifloksasin; Grup B amikasin (veya streptomisin), kapreomisin ve kanamisin; Grup C isetiyonamid (veya protiyonamid), sikloserin (veya terizidon), linezolid ve klofazimin içerir (25,26). Ayrıca, rejimi güçlendirmek için yüksek doz izoniyazid ve/veya etambutol önerilir.

Ekstrapulmoner TB vakamız olmadı ve ikinci basamak ilaçlara karşı direnç testi yapabildik. Uzun vadeli tedavi rejimini Sağlık Bakanlığı rehberlerine göre seçtik (21). Hastaların ve aile üyelerinin kültür sonuçlarını değerlendirdikten sonra pirazinamid, etambutol, amikasin, protiyonamid ve moksifloksasinden oluşan tedavi protokolüne başlandı. Kaynak vakada veya hastanın kendisinde protiyonamid direnci olması nedeniyle, üç hastanın (H1, H5, H9) tedavi protokolüne sikloserin eklendi. Etambutol tedavisi sırasında gelişen görme bozukluğu nedeniyle bir hastaya (H2) sikloserin verildi. Başka bir hasta (H1) ise, sikloserine karşı olumsuz nöropsikiyatrik reaksiyonlar geliştirmiş olup bu iyi bilinen bir yan etkidir (27). İkinci basamak enjekte edilebilir ajanlar başarılı TB tedavisinin artışıyla ilişkilendirilse de daha önce ÇİD-TB tedavisi gören çocukların %24'ünde bildirildiği gibi iştih kaybına neden olabilirler (28). Amikasin tedavisi boyunca hastalarımızı dikkatle takip ettik ve hiçbir hastamızda iştih kaybı gelişmedi.

ÇİD-TB, uygun şekilde tedavi edilirse pediatri hastalarında iyi bir prognoza sahiptir. ÇİD-TB tedavisi, ulusal politikada

önerildiği şekilde başarısızlık kanıtı olmaksızın tamamlanmış olup en az 30 gün arayla alınan veya daha fazla sayıda ardışık kültür, yoğun tedavi aşamasının ardından negatif sonuç verdi (13). Çocuklarda ÇİD-TB tedavisinin başarı oranı genellikle %77.2-%82 arasındadır (29,30). Çalışmamızda tüm hastalar, iyileşme kaybı veya kesintisi olmaksızın gözetim altında başarıyla tedavi edildi. Bununla birlikte, önceki raporlara kıyasla hasta sayımız çok azdı. Ayrıca, tedavi başarısızlığı konusunda bağımsız risk faktörleri olan HIV veya ekstrapulmoner TB vakamız yoktu (30).

Sonuç olarak, dokuz pediatri hastasında ÇİD-TB tanısına ve tedavisine odaklandık. Çok az sayıda hastamız olmasına rağmen, konuyla ilgili sınırlı sayıda pediatri raporu olması nedeniyle, klinik deneyimimizi bildirmenin gerekli olduğunu düşündük. Çocukluk çağı ÇİD-TB; yönetimi uzun ve zor bir süreç olmakla birlikte önlenebilen ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. TB hastaları ve yetişkin teması veya başarısız tedavi öyküsü olan hastalar, ÇİD-TB açısından değerlendirilmelidir.

Etik Komite Onayı: Çalışma için Sağlık Birimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2019/05/128, Tarih: 11.06.2019).

Hasta Onamı: Hasta ailelerinden onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - DA, RŞ; Tasarım - DA; Denetleme - RŞ, AB, ZK; Kaynaklar - DA, TY, ÖBÖ; Veri toplanması ve/veya İşlemesi - DA, ST; Analiz ve/veya Yorum - DA, RŞ, AB, ZK; Literatür Taraması - DA, TY, ÖBÖ; Yazıyı Yazan - DA; Eleştirel İnceleme - RŞ, AB, ZK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>. [CrossRef]
2. Fry S, Barnabas S, Cotton MF. Update on trends in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:152-60. [CrossRef]
3. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in infants and children. *Microbiol Spectr* 2017;5(2). [CrossRef]
4. Hamzaoui A. Childhood tuberculosis. *Rev Pneumol Clin* 2015;71:168-80. [CrossRef]
5. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pe´rez-Ve´lez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet* 2014;383:1572-9. [CrossRef]
6. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2019. [CrossRef]
7. Yuen CM, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Map the gap: missing children with drug-resistant tuberculosis. *Public Health Action* 2015;5:45-58. [CrossRef]

8. Schaaf HS. *Diagnosis and management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a practical approach.* Indian J Pediatr 2019;86:717-24. [CrossRef]
9. Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. *High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study.* Thorax 2014;69:458-64. [CrossRef]
10. Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, Furin J, Schaaf HS, Chesov D, et al. *Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis.* Clin Microbiol Infect 2017;23:131-40. [CrossRef]
11. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Türkiye'de Verem Savaşı 2017 Raporu.* Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/...savasi.../Turkiyede_Verem_Savasi_2017_Raporu.pdf113 [CrossRef]
12. Cakir E, Erdem E, Ozlu N, Seber E, Gencer S, Kilicaslan Z. *Demographic and microbial characteristics and drug resistance of childhood tuberculosis in Istanbul: analysis of 1,541 cases.* J Infect Dev Ctries 2014;8:304-9. [CrossRef]
13. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, et al. *Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis.* PLoS Med 2018;15:e1002591. [CrossRef]
14. Martin SJ, Sabina EP. *Malnutrition and associated disorders in tuberculosis and its therapy.* J Diet Suppl 2018;29:1-9. [CrossRef]
15. Frediani JK, Sanikidze E, Kipiani M, Tukvadze N, Hebban G, Ramakrishnan U, et al. *Macronutrient intake and body composition changes during anti-tuberculosis therapy in adults.* Clin Nutr 2016;35:205-12. [CrossRef]
16. Bruns H, Stenger S. *New insights into the interaction of Mycobacterium tuberculosis and human macrophages.* Future Microbiol 2014;9:327-41. [CrossRef]
17. Coussens AK, Martineau AR, Wilkinson RJ. *anti-inflammatory and antimicrobial actions of vitamin D in combating TB/HIV.* Scientifica 2014;2014:903680. [CrossRef]
18. Wu HX, Xiong XF, Zhu M, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. *Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis.* BMC Pulmonary Medicine 2018;18:108. [CrossRef]
19. Schaaf HS, Marais BJ, Hesselning AC, Brittle W, Donald PR. *Surveillance of antituberculosis drug resistance amongst children from the Western Cape Province of South Africa-an upward trend.* Am J Public Health 2009;99:1486-90. [CrossRef]
20. Schaaf HS, Gie RP, Beyers N, Sirgel FA, de Klerk PJ, Donald PR. *Primary drug-resistant tuberculosis in children.* Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:1149-55. [CrossRef]
21. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi, 2011.* [CrossRef]
22. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi, 2019.* [CrossRef]
23. Chung MJ, Lee KS, Koh WJ, Kim TS, Kang EY, Kim SM, et al. *Drug-sensitive tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in nonAIDS adults: comparisons of thin-section CT findings.* Eur Radiol 2006;16:1934-41. [CrossRef]
24. Kim HC, Goo JM, Lee HJ, Park SH, Park CM, Kim TJ, et al. *Multidrug-resistant tuberculosis versus drug-sensitive tuberculosis in human immunodeficiency virus-negative patients: computed tomography features.* J Comput Assist Tomogr 2004;28:366-71. [CrossRef]
25. World Health Organization (WHO). *WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016.* Available from: updateWHO/HTM/TB/201604. [CrossRef]
26. Seddon JA, Schaaf HS, Marais BJ, McKenna L, Garcia-Prats AJ, Hesselning AC, et al. *Time to act on injectable-free regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis.* Lancet Respir Med 2018;6:662-4. [CrossRef]
27. Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G. *Neuropsychiatric effects of antimicrobial agents.* Clin Drug Investig 2017;37:423-7. [CrossRef]
28. Seddon JA, Thee S, Jacobs K, Ebrahim A, Hesselning AC, Schaaf HS. *Hearing loss in children treated for multidrug-resistant tuberculosis.* J Infect 2013;66:320-9. [CrossRef]
29. Chiang SS, Starke JR, Miller AC, Cruz AT, Del Castillo H, Valdivia WJ, et al. *Baseline predictors of treatment outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study.* Clin Infect Dis 2016;63:1063-71. [CrossRef]
30. Seddon JA, Hesselning AC, Willemse M, Donald PR, Schaaf HS. *Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: clinical features, treatment, and outcome.* Clin Infect Dis 2012;54:157-66. [CrossRef]