



ÇOCUK TÜBERKÜLOZUNDA BASİL İZOLASYONU

Prof. Dr. Julide Sedef GÖÇMEN

***Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi , Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
ANKARA***

Çocuk Tüberkülozunda bildiklerimiz

Tüberkülozlu hasta ile temastan sonra

- Yaşı <1 çocuklarda, tüberküloz hastalık riski % 40 artarken
- *Erişkinde bu durum %5-10*
- BCG aşısı, %60-80 hastalıktan korur
- Dolayısıyla; BCG aşısı, tüberküloz menenjit ve dissemine hastalıktan da korur

Tüberkülozda risk faktörleri

- Yoksulluk
- Yetersiz beslenme
- Aşırı nüfus yoğunluğu
- Sağlık hizmetlerine erişimin zor olması
- HIV enfeksiyonu
- Yaş <3 olması

Çocuk Tüberkülozunda bildiklerimiz

9 milyon olgunun 1,3 milyonun ≤ 15 yaş çocuklardan oluşmaktadır

Ölenlerin ise 450 bini çocuklardır

İmmün sistemi baskılanmış çocuklarda ve ≤ 3 yaş çocuklarda hastalığın prognozu farklıdır

- Kavitasyonlu ve /veya kavitasyonsuz primer odağın yayılmasına
- Lenf nodlarının büyümesiyle oluşan patolojik duruma
- Lenfatik ve /veya hematojen yolla yayılıma
 - bağılı olarak değişir

Çocukta Tüberküloz

- **Akciğer tüberkülozu**
- **Akciğer dışı tüberküloz**

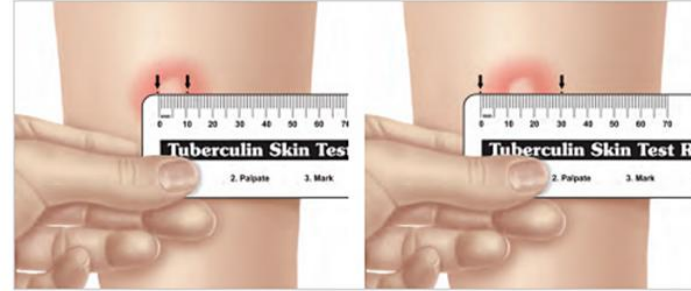
Tanı

- **Anamnez**
- **Klinik muayene**
- **Tüberküloz deri testi**
- **Göğüs radyografisi**
- **Örneklerin mikrobiyolojik incelenmesi**

Tüberkülin deri testi(TDT)



Administering the Mantoux tuberculin skin test. (Source: CDC, 2013e.)



Reading the Mantoux tuberculin skin test: (left, correct) only the induration is being measured; (right, incorrect) the erythema is being measured. (Source: CDC, 2013e.)

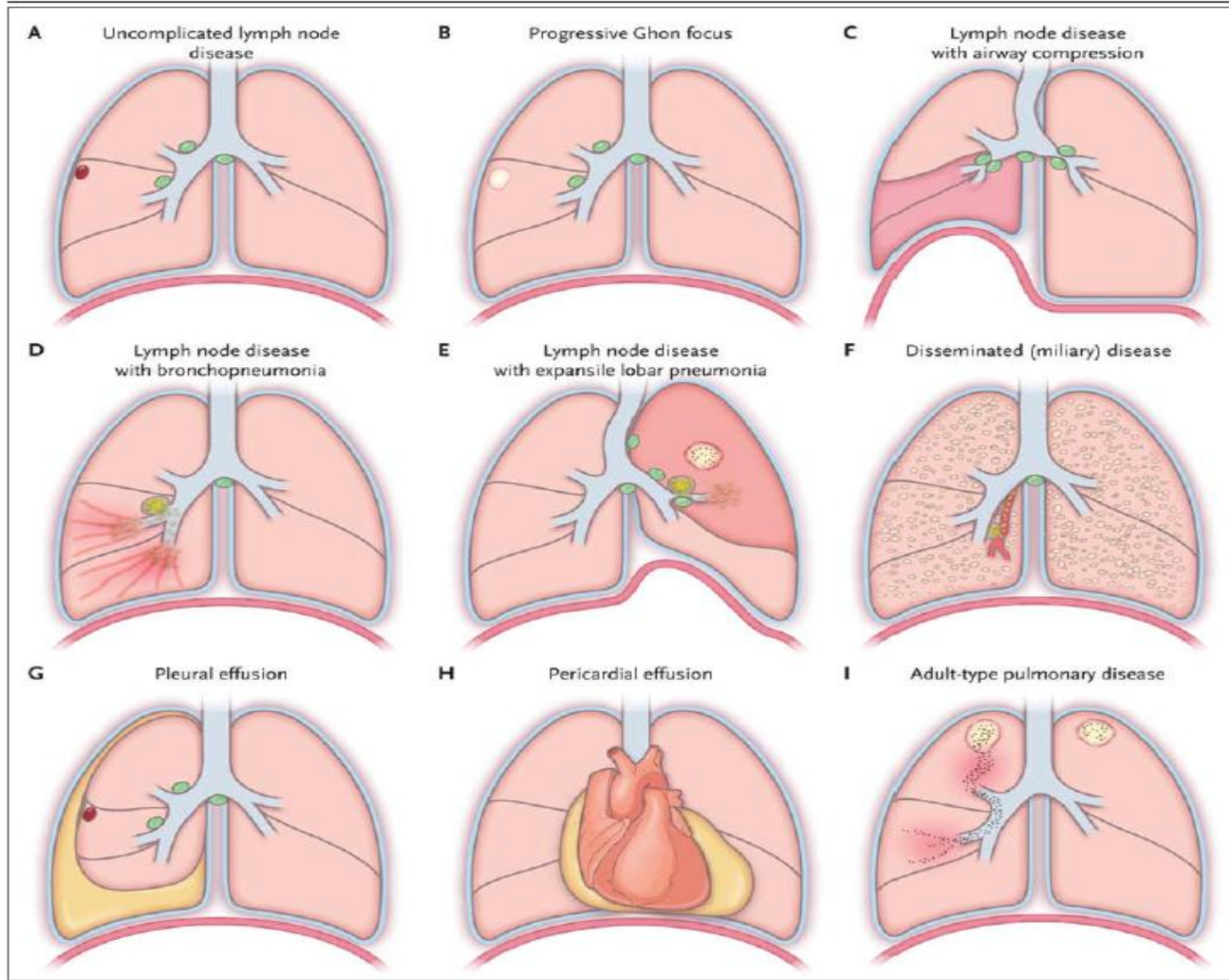


Ülkemizde TDT Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri

BCG'lilerde	
0- 5 mm	Negatif
6- 14 mm	BCG pozitifliği
15 mm ve üzeri	Pozitif, infeksiyon (+)
BCG' sizlerde	
0- 5 mm	Negatif
6-9 mm	Şüpheli reaksiyon; 1 hafta sonra test tekrarı, 6-9 mm negatif >10 mm Booster fenomeni*
10 mm ve üzeri	Pozitif
Bağımsıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir**	

(Türkiye' de Tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabından alınmıştır)

Çocukta Radyolojik olarak Tüberküloz



Mikrobiyolojik incelenme için örnekleme teknikleri

Akciğer tüberkülozu: Örnekler

- Ekspektorasyon ile alınan balgam
- İndükte balgam
- Bronkoskopik örnek
- Açlık mide sıvısı
- Nazofaringeal aspirasyon
- İp testi

Akciğer tüberkülozu

- Ekspektorasyon ile alınan balgam
- İndükte balgam
- Bronkoskopik örnek
- Açlık mide sıvısı
- Nazofaringeal aspirasyon
- İp testi

Ekspektorasyon ile alınan balgam

Balgam

- mikroskopi pozitifliği % 10-15 ↓ (Yetişkinlerde bu oran ~ % 60)
- kültür pozitiflik oranı % 30-40 ↓
- Birden farklı örnek toplamak tanı koyma olasılığını artırır
- Aynı örneği 3'ten fazla almanın tanı koyma açısından bir üstünlüğü yok

İndükte balgam

- Daha büyük çocuklarda, kültür için aerosoller kullanılarak alınabilir.
- Sonuçlar ~ Açlık mide sıvısı gibidir
- noninvaziv metottur
- Yapılan bir çalışmaya göre hipertonic salinle indüklenmiş balgam örneği, ardışık 3 açlık mide sıvısı örneğiyle aynı verimlilikte bulunmuştur

Zar HJ et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: A prospective study. *Lancet* 2005

Bronkoskopik örnek

- Fleksibl bronkoskopinin verimi düzgün elde edilmiş açlık mide sıvısından düşüktür
- Ancak, farklı nedenlerle bronkoskopi yapılacak hastalarda yapılması uygundur

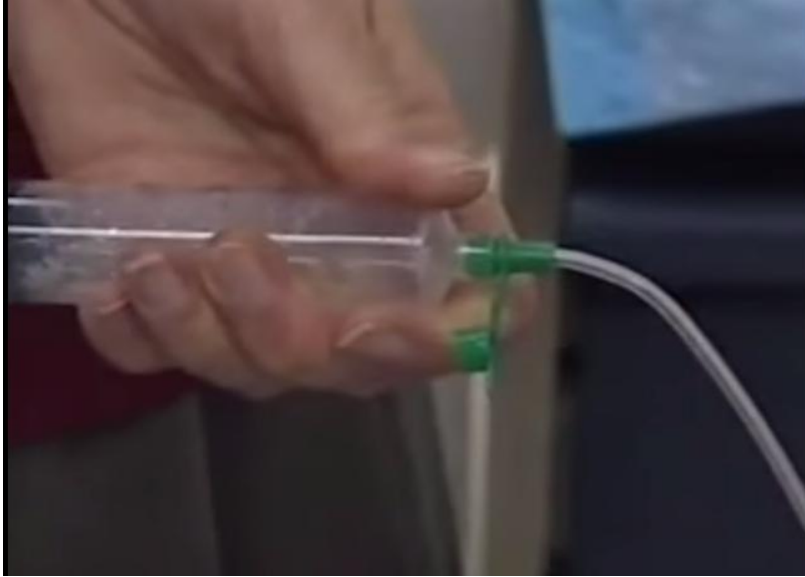
Açlık mide sıvısı

Gallery - Tuberculosis



Children with TB on the chest had to have regular tests using a 'gastric lavage'. Courtesy of Ted Shawcross collection.

Açlık mide sıvısı



- Özellikle 7 yaş altında balgam elde etmek zor
 - efektif bir ekspektorasyon yapamazlar
 - balgam üretimi daha büyük çocuklar ve erişkinlerdeki kadar değil
- Balgama göre açlık mide sıvısı bakteriyolojik açıdan daha fakir;
 - midedeki gastrik ortam bakterilerin zarar görmesine neden olur
 - İyi bir teknik daha fazla ve kaliteli örnek toplanmasını sağlar



Açlık mide sıvısı

- Çocuklarda pulmoner tüberküloz için en iyi örnek sabah erken saatte alınan açlık mide sıvısı
- Gece boyunca yutulan sekresyon mide peristaltizmi ile boşaltılmadan alınır
- Optimal koşullarda dahi açlık mide sıvısı kültürlerinde *M. tuberculosis* pozitifliği %50'nin altında
 - negatif kültürler çocukta tüberküloz varlığını dışlamaz!

Açlık mide sıvısı

Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada

- Hastanede yatan ve yatmayan çocuklardan toplanan mide lavajı örneklerinin bakteriyolojik verimi karşılaştırılmış
- Yatan hastalarda daha yüksek çıkmıştır (%48 - %37)
- ancak bu fark istatistik olarak anlamlı değildir ve iyi bir açlık mide sıvısı toplamak için hastanede yatmak şart değildir

Lobato MN, Loeffler AM, Furst K, Cole B, Hopewell PC. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in gastric aspirates collected from children: Hospitalization is not necessary. *Pediatrics* 1998



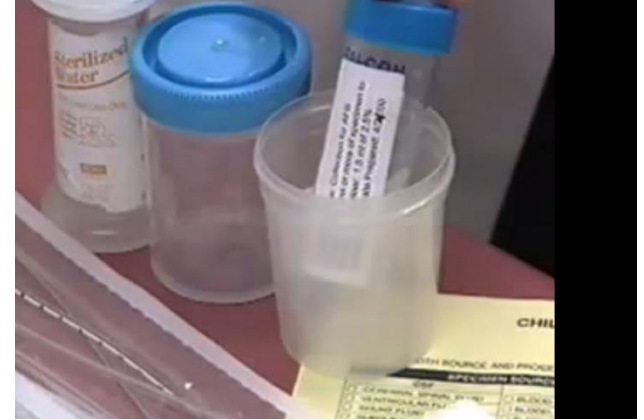
Küçük çocuklarda

- hem balgam hem de gastrik sıvının aside dirençli boyamasında pozitiflik oranı $<10\%$



- Örnek alınmadan 1 gece önce en geç saat 01:00'de ağızdan beslenme durdurulur (en az 3 saatlik açlık gerekir)
- Çocuğun sabaha kadar dekübit pozisyonda yatmasına dikkat edilir (oturması ve ayağa kalkması mide boşaltımına neden olacağından istenmez)
- **Açlık mide sıvısı** minimum 2 kişi (tercihen 3) olmalı
- 3mL'nin altında açlık mide sıvısı aspire edildiyse;
 - bir süre beklenir
 - nazogastrik tüpten 20 ml steril su yollanır ve tüp işaret çizgisinin 2-4 cm ilerisine itilerek sağ ve sol lateral dekübit pozisyonlara çevrilerek aspirasyon yapılır

Örnek alındıktan sonra



- pH 6-7 arasındaysa sodyum bikarbonat eklenmez
- pH 6'nın altındaysa sodyum bikarbonat damlatılarak pH'nın yükselmesi sağlanır
- Laboratuvarda incelenene kadar soğuk zincirde saklanır

Açlık mide sıvısı

- mikroskopi pozitifliği %4-21
- Kültür pozitifliği %17-50

Nazofaringeal aspirasyon

- Efektif ekspektorasyon yapamayan hastalarda laringofaringeal aspirasyon yapılabilir
- Gereken ekipman, zaman ve eğitim gastrik aspirasyon için gerekenden çok fazladır
- Örnek bakteriyolojik açıdan biraz daha zengindir

İp testi

- Jel bir kapsül içindeki naylon ip midede kapsülün çözülmesiyle açığa çıkar ve gastrointestinal sekresyon ve patojenlerle kaplanır
- Bu test TB semptomları olan HIV pozitif erişkinlerde indüklenmiş balgama oranla daha yüksek sensitivite göstermiştir ve 4 yaşa kadar olan çocuklarda dahi daha iyi tolere edilmiştir
- Bu testin çocuklarda bakteriyolojik verimi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır

Chow F *et al* . La cuerda dulce: A tolerability and acceptability study of a novel approach to specimen collection for diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2006

Marais BJ, Pai M. Specimen collection methods in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Ind. Med. J. Microbiol.* 24(4): 249-251, 2006

Starke R J. Tuberculosis in Children. *Semin Respir Crit Care Med.* 25(3): 353-364, 2004

Akciğer dışı tüberküloz: Örnekler

Tüberküloz Menenjit

- Yüksek mortalite, acil tedavi hayat kurtarıcı
- Endemik bölgeler dışında nadir
- Ateş, fotofobi, baş ağrısı, kusma şeklinde sinsi başlangıç
- Ense sertliği genellikle minimal
- Kraniyal sinirlere baskı, sinir paralizilerine neden olabilir
- BOS akımının obstrüksiyonu sonucu hidrosetali görülebilir

Tanı: Lomber ponksiyon (kontraendikasyon yoksa) BOS analizinde çok sayıda mononükleer hücre, düşük veya normal glukoz, yüksek düzel protein

Kesin tanı kültür

Ayırıcı tanı: beyin absesi, tümör, kist hidatik

Abdominal tüberküloz

- Genellikle terminal ileumda
- İntestinal obstrüksiyon bulguları, karın ağrısı ve karında kitle, ateş, kilo kaybı
- Palpasyonda karın hamur gibi
- Pulmoner hastalık genellikle yok

Tanı: Asit sıvısı kültürü yalnızca %25 vakada pozitif. Mantoux, klinik şüphe ve laparoskopi – endoskopiyle alınan biyopsilerin bakteriyolojik ve histolojik incelemesi kombinasyonu ile tanı konur.

Ayırıcı tanı: adolesanda Crohn hastalığı

Renal tüberküloz:

- Çocuklarda nadir
- Primer enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkar
- Disüri, steril piyüri ile prezente olur
- **Tanı: idrar kültürü**
- **Ayırıcı tanı:** ürener sistem enfeksiyonu

Lenf Nodları

- Genelde servikal ve supaklavikular nodlarda
- Başlangıçta etkilenen nodlar tek tek, mobil ve ağrısız, sonrasında bir araya gelmiş

Tanı: kültür/histoloji için eksizyonel biyopsi

Ayırıcı tanı: piyojenik abse, glandular ateş, HIV, enfekte branchial kist, lösemi

Perikardit

- Endemik bölgeler dışında nadir
- **Kuru:** Perikardiyal sürtünme sesi duyulabilir
- **Perikardiyal efüzyonla:** tamponada neden olabilir

Tanı: kültür/histoloji için perikardiyal aspirat ve biyopsi

Kemik ve eklemler

- Hematojen yayılımla meydana gelir
- >50'den fazlası omurga eklemleri (Pott hastalığı) ve dizde
- Osteomyelite neden olabilir, kronikleşirse periost altı abseler oluşur (Brodie absesi)
- **Ayırıcı tanı:** Nontüberküloz osteomyelit

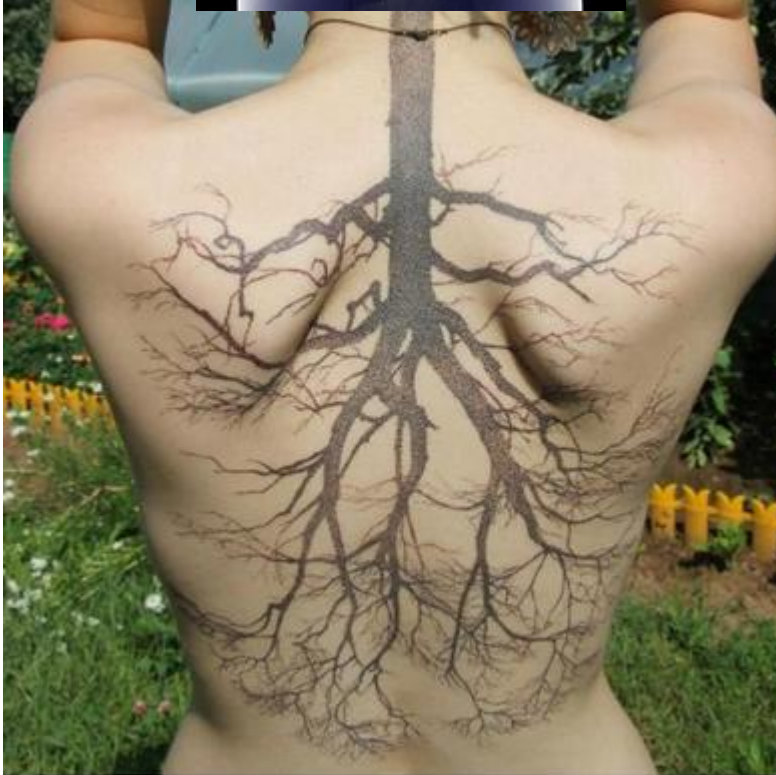
Fig 3 | Tuberculosis can effect almost any organ



“olgu deęerlendirmeleri eşlięinde”
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜBERKÜLOZUNDA
BASİL İZOLASYONU

Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

- Aktif tüberkülozlu hastaların %1-3'ünde
- Çocuklarda, ≤ 3 yaş altında, tüberküloz prevalansı yüksek ülkelerden yaşayanlarda veya bu bölgelerden göç eden çocuklarda
- Primer odak akciğer
 - *M.tuberculosis* enfeksiyonunun hematojen yolla yayılmasına bağlı olarak
 - beyin ve spinal kord



Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

- **Intrakranial**
 - Tüberküloz menenjit
 - Tüberküloz ensefalopati
 - Tüberküloz vaskülopati
 - Santral sinir sistemi tüberkülomu
 - Tüberküloz beyin apsesi
- **Spinal**
 - Pott spin yada Pott parapleji
 - Non osseoz spinal tüberkülom
 - Spinal menenjit



Klinik tanı

Tüberküloz menenjitinin diğer etkenlerin neden olduğu menenjitlerden ayrılması

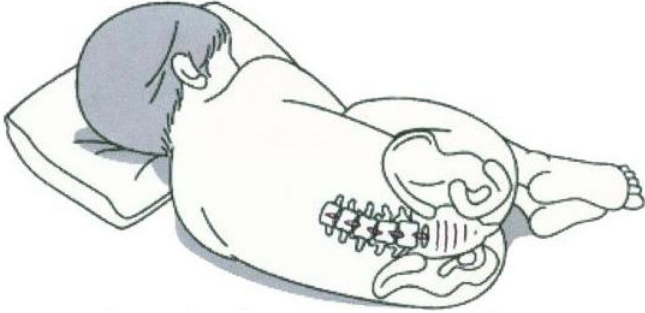
- tüberkülom ve/veya spinal tüberkülozda mikrobiyolojik tanı zordur

Laboratuvar Tanı; Örnekleme

Beyin Omurilik Sıvısı(BOS)

- ≥ 6 ml BOS alınması gerekir
- Daha küçük miktarlarda basil izolasyonu zorlaşır
- ARB boyasında
 - Erişkinlerde basil pozitifliği %80
 - çocuklarda %15-20
- Sıvı besi yerlerinde basil izolasyonu katı besiyerlerine göre daha iyi (BOS için)

Örnek alımı ve işlenmesi



- Tüberküloz enfeksiyonunda ilaçlara başlamadan önce veya başladıktan hemen sonra
- Boya ve kültür için 6 ml
 - 20 dakika 3000g de santrifüj
 - Santrifüj işleminden sonra süpernatant uzaklaştırılmalı (bu kısımdan biyokimyasal testleri çalışılabilir)



ELSEVIER



www.elsevierhealth.com/journals/jinf

BRITISH INFECTION SOCIETY GUIDELINES

British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children

Guy Thwaites^{a,*,h}, Martin Fisher^{b,i}, Cheryl Hemingway^{c,j}, Geoff Scott^{d,k},
Tom Solomon^{e,l}, John Innes^{f,g,m}

Yaş gruplarına göre BOS miktarı ve bir seferde alınabilecek BOS miktarı

	Mean CSF production rate (ml/h)	CSF volume (mls)	Safe CSF volume to take at LP (mls)
Adult	22	150–170	15–17
Adolescent	18	120–170	12–17
Young child	12	100–150	10–15
Infant	10	60–90	6–9
Term Neonate	1	20–40	2–4

BOS' un mikroskopik incelenmesi

- Dipte kalan kısımdan lam üzerine 1 cm'lik bir alana yayma yapılmalı ve kurumaya bırakılmalı ve Ziehl-Neelsen ile boyanmalı (tek başına auromine boyama önerilmez)
- Dipte kalan sedimentin, lama üç damla üst üste yöntemiyle damlatılması ve boyanması
 - Tüberküloz şüphesi varsa dikkatli bir şekilde en az 10 dakika süreyle preparatı incelemek gerekir
 - Kuvvetle muhtemel tüberküloz şüphesi durumunda süre 20 dakikaya uzatılmalıdır
 - Bir kaç gün içinde 2-3 BOS örneği incelenmelidir

- Dastur HM. Diagnosis and neurosurgical treatment of tuberculous diseases of the CNS. Neurosurg Rev.6:111–119, 1983
- tb.thsk.gov.tr/UTTR.pdf
- Principi N, Esposito S. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children. Tuberculosis. 92: 377- 383, 2012
- Naik N. Diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in children Pediatric Infectious Disease . 4(2): 51–56, 2012

Tüberkülozda alınan örneklerin mikrobiyolojik incelenmesi

- Boyama
 - ARB
 - Auramin Rodamin
- Kültür
 - Löwenstein Jensen (LJ), Middle Brook 7H10 ve 7H11
 - Mycobacterial Growth Indicator Tube System (MGIT)
- Seroloji
 - TB antikorlarını belirleme kullanılan serolojik testler
- Moleküler yöntemler
 - PCR

Kültür

- Katı besiyerleri
 - LJ
 - Ogawa
 - agar bazlı (Middlebrook 7H10-11)
- Kültür tekniği basit olmasına rağmen üreme için 7-10 hafta gerekir.
- LJ ile kültürün duyarlılığı %30-50 arasındadır, ileri düzeyde hastalığı olan infantlarda bu oran %70'e çıkar.
- Likit ortam
 - Middlebrook 7H9
 - çeşitli büyüme indikatör metotlarının kullanımı – florasan
 - MGIT 960
 - kolorimetrik
 - BacT/ALERT
 - mikroskopik ve manometrik
 - VersaTREK

Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects

R. Bryan Rock,* Michael Olin, Cristina A. Baker, Thomas W. Molitor, and Phillip K. Peterson

Center for Infectious Diseases and Microbiology Translational Research, and Department of Medicine, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota

TABLE 2. Performance of staining and culture techniques for AFB

Technique ^a	Population	% Sensitivity	Reference
AFB staining			
Ziehl-Neelson with large vol (10–20 ml) and centrifugation (30 min)	100 English pediatric TBM cases	91	201
Ziehl-Neelson with multiple samples	52 American TBM cases	87	96
Not indicated	45 American TBM cases	10	143
Cisternal/ventricular CSF	12 French adult TBM cases	42	233
Ziehl-Neelson	61 Turkish adult TBM cases	19.6	207
Ziehl-Neelson with large vol (6 ml) and 30 min examination	132 Vietnamese adult TBM cases	58	215
AFB culture			
Ziehl-Neelson with multiple samples	52 American adult and pediatric TBM cases	83	96
Not indicated	45 American TBM cases	40	143
Cisternal/ventricular CSF	12 French adult TBM cases	50	233
Löwenstein-Jensen medium	61 Turkish adult TBM cases	11	207
Large vol (6 ml) and 30 min examination	132 Vietnamese adult TBM cases	71	215

^a Listed from oldest to newest.

Serolojik testler

- İdrarda lipoaraminomannan
 - Clearview TB ELISA ve TB-LAM Ag
- Antijen MPB64 immünokromatografik çalışma
 - Capilia TB, MGIT TBcID ve BIOLINE TB Ag MPT64
- Duyarlılık genellikle çok düşük (yaklaşık %50)
- Tüberküloz dışı mikobakteri ayrımı yapmaz;
çocuk çalışmaları kısıtlı

Moleküler tanı

- Negatif yayma ve pozitif kültür de; PCR %50-85
- Pozitif yaymada; PCR >%95
- **Akciğer TB tanılı çocuklarda Xpert MTB/RIF duyarlılığı %20**
- **canlı – ölü basil ayrımı yapmaz,**
kontaminasyon riski, sıkı kalite kontrolü gerekli

Biyokimyasal marker tespiti

- Kolorimetrik metotla tespit edilen
 - adenozin deaminaz
- **SSS tüberkülozunun erken evrelerinde negatif olabilir**, belirli vücut örneklerinde geçerli
- ELISA veya ELISPOT ile
 - Interferon - γ
- Türbidimetrik metotla
 - lizozim (muromidaz)

Olgu

- 4 yaş
- Erkek
- 6 gündür süren baş ağrısı-Ateş
- Antibiyotikle düzelme yok
- Letarji
- Bulantı ve kusma,
- Yürümek zorluğu
- Bilinç değişikliği ve anormal davranışlar

Fizik muayene

- Ateş 37.8° C
- Kan basıncı 115/75
- Şaşkın, tutarsız konuşma, ebeveyni tanımama
- Boyun sertliği ve hiçbir fokal nörolojik belirti yok

İlk araştırma bulguları

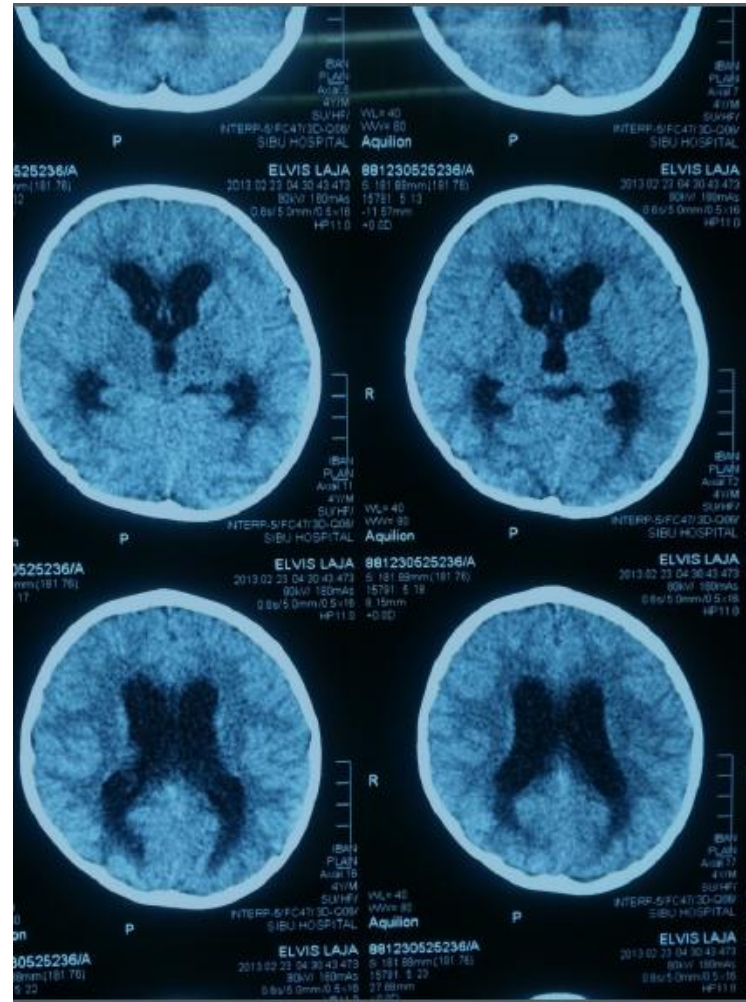
- Hb 11.7 beyaz küre 26.000 trombosit: 815
- Sedimentasyon 20mm/h
- Na: 128, K: 2.9, Cl: 89 Üre: 2.1, Kreatinin: 42
- AST: 25 ALT : 12 Alb: 44 ALP: 154
- Akciğer grafisi: normal
- Mycoplasma serolojisi: 1:40
- Mantoux test (TDT): endürasyon yok

ÖN TANI: ENSAFALİT

Akciğer grafisi



Acil, Beyin Tomografisi (BT): Hidrosefali



Tomografiden sonra Lumbar ponksiyon

- BOS renksiz-berrak
- Direkt yayma: mikroorganizma görülmedi
- Total hücre 25, tümü lenfosit
- Protein 1.36 g/l (0.10-0.54),
- Glukoz 1.9 mmol/l RBS 6.6 Cl 101
- Latex bakteriyel menenjit agglutinasyon: negatif
- Kapsül boyası: negatif
- Kültür: üreme yok
- BOS ARB & MTB PCR: negatif

Tomografiden sonra Lumbar ponksiyon

- BOS renksiz-berrak
- Direkt yayma: mikroorganizma görülmedi
- Total hücre 25, **tümü lenfosit**
- Protein **1,36 g/l** (0.10-0.54),
- Glukoz **1,9 mmol/l**, RBS 6.6, **Cl 101**
- Kapsül boyası: **negatif**
- Lateks agg: **negatif**
- Kültür: **üreme yok**
- BOS ARB & MTB PCR: negatif

Tüberküloz menenjit tanısı

BOS

- renksiz-berrak
 - Direkt yayma: mikroorganizma görülmedi
 - Total hücre 25, **tümü lenfosit**
 - Protein **1.36 g/l** (0.10-0.54),
 - Glukoz **1.9 mmol/l** RBS 6.6 **Cl 101**
 - Kapsül boyası: **negatif**
 - Lateks agg: **negatif**
 - Kültür: **üreme yok**
 - **BOS ARB & MTB PCR: negatif**
- Bilgisayarlı tomografi ve MR ile tanı ?
 - Akciğer grafisi: normal
 - Mantoux test (TDT):
endürasyon yok (anergi)
 - **Sedimentasyon: 20**

TB menenjit Ampirik tedavi

- EHRZ+ piridoksin
- kalıcı kusma
- Tekrarlanan Beynin BT taraması- hidrosefali
- Oral prednizolon ilave daha sonra IV olarak değiştirildi
- Bir kaç gün Deksametazon

H = Isoniazid; R = Rifampicin; Z = Pyrazinamide; E = Ethambutol

- Tedavinin 6. gününde, nörolojik bulgular kötüleşti.
- 6.ve 7.kranial sinir hasar bulguları ortaya çıktı(pupil genişlikleri eşit değildi)
- TB menenjit ile birlikte ortaya çıkan hidrosefali
- menenjit sonucu arterit ve buna bağlı akut laküner infarkt
- Tedavi sürdürüldü, 1,5 ay içinde kısmi kranial paralizi ile hasta taburcu edildi.

Hastanın Tüberküloz teması ?

Hastanın annesi

- Akciğer grafisi: her iki tarafta çok sayıda kaviter lezyon
- Balgam ARB: 3+
- Balgam kültürü: M. tuberculosis kompleks
- Duyarlılık: Streptomycin, İsoniazid, Rifampicin, Ethambutol duyarlı

Bu olgu Consultant Paediatrician Hospital Sibu ' de Dr
Wong See Chang 'ın sunumundan hazırlanmıştır

Olgular

ÖRNEK	YIL	YAŞ	CİNSİYET	ARB	***LJ	MGIT/BACTEC****	PCR	TİP
*BOS	2015	20	K	-	-	MGIT +	-	M.tbc kompleks
BOS	2014	22	E	-	+	MGIT +	+	M.tbc kompleks
BOS	2013	62	K	-	-	1/3 MGIT +	-	M.tbc kompleks
**AMS	2012	4	E	-	+	MGIT +	-	M.tbc kompleks
AMS	2012	11	K	+	+	MGIT +	+	M.tbc kompleks
BOS	2011	44	E	-	+	BACTEC +	YOK	M.tbc kompleks
BOS	2011	18	K	1/3 +	+	BACTEC +	YOK	M.tbc kompleks
BOS	2011	57	E	-	1/3 +	BACTEC +	YOK	M.tbc kompleks
BOS	2009	29	K	-	1/2 +	BACTEC +	YOK	M.tbc kompleks

*BOS: BEYİN OMURİLİK SIVISI

**AMS: AÇLIK MİDE SUYU

***Lj: Löweinstein Jensen by

**** MGIT/BACTEC Ekim. 2011 yılında MGIT ye geçildi

Olgular Başkent Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Doç Dr. Hikmet Eda ALIŞKAN ve
Doç. Dr. Şule ÇOLAKOĞLU dan alınmıştır