Şehir Tıp Dergisi, 2020; 1(2): 38-45

Şehir Tıp Dergisi
City Medical Journal

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Covid-19 Pandemisi Çocukluk Çağı Tüberkülozunu Nasıl Etkiledi? Olgularla Tek Merkez Deneyimi

How Covid-19 Pandemic Affected Childhood Tuberculosis? A Single-Center Experience with Cases

Ümit Çelik, Ümmühan Çay*, İlknur Tolunay

Öz: Amaç: COVİD-19, dünyada yıkıcı etkilerini her alanda gösterirken bugüne kadar edindiğimiz bilgileri ışığında COVID-19 çocukluk çağında iyi prognozlu bir enfeksiyondur. Öte yandan tüberküloz (TB) bir global sağlık problemi olup, çocuklarda erken tanı ve tedavisi son derece önemlidir. Her iki hastalık da çoğu kez ateş ve öksürük semptomlarıyla bulgu vermekte ve yakın temas yoluyla bulaşmaktadır. Bu çalışmada, COVİD-19 pandemisi süresince TB tanısı almış çocuk hastaların özellikleri olgu bazında değerlendirilip, demografik, klinik, laboratuvar, tedavi ve prognozları değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde 11 Mart 2020-15 Haziran 2020 tarihleri arasında tüberküloz tanısı almış çocuk hastaların demografik, klinik, laboratuvar bulguları, tedavi ve prognozları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Pandeminin ilk 13 haftasında merkezimizde 5 çocuğa tüberküloz tanısı kondu. İki hastaya ateş ve öksürük semptomları nedeniyle nazofarengeal sürüntüde COVİD-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bakıldı ve negatif saptandı. Olguların tamamında ekstrapulmoner tüberküloz ve 3 hastada ayrıca akciğer tüberkülozu mevcuttu. Hastaların 1'i akciğer ve plevra tüberkülozu, 1'i nüks lenf bezi tüberkülozu, 1'i vertebra ve akciğer tüberkülozu, 1'i santral sinir sistemi ve akciğer tüberkülozu, 1'i plevra ve abdominal tüberkülozu idi. Üç hastada TB-PCR pozitifdi. Üç hastanın kültüründe Mycobacterium tuberculosis üremesi oldu. Tüm hastalara dörtlü antitüberküloz tedavi başlandı.

Sonuç: Pandeminin ilk 13 haftasında merkezimizde tüberküloz önemli bir halk sağlığı problemi olamaya devam etmiş yeni tanı konulan vakalarda azalma olmamıştır. Tipik COVİD-19 öykü ve görüntüleme bulguları olmayan hastalarda tüberküloz düşünülmeli, bu hastalarının tanı ve tedavisinin gecikmemesi için sağlık kuruluşları gerekli tedbirleri almalıdır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Çocuk, Tüberküloz

Abstract: Objective: While COVID-19 shows its destructive effects in all areas in the world, according to the information we have obtained up to now, COVID-19 is a well-proven infection in childhood. Tuberculosis is a global health problem, and early diagnosis and treatment of children are extremely important. Both diseases often present with fever and cough symptoms and are transmitted through close contact. In this study, it was aimed to evaluate the characteristics of pediatric patients diagnosed with tuberculosis during the COVID-19 pandemic on a case-by-case basis, and to evaluate demographic, clinical, laboratory, treatment and prognoses.

Material and Method: The demographic, clinical, laboratory findings, treatment, and prognosis of children diagnosed with tuberculosis in our pediatric clinics between 11 March 2020 15 June 2020 were evaluated.

Results: During the first thirteen weeks of pandemic, five children were diagnosed with tuberculosis in our center. The COVID-19 polymerase chain reaction in the nasopharyngeal swab was examined in two patients due to fever and cough symptoms and was found negative. All patients had extrapulmonary tuberculosis, and three patients had also pulmonary tuberculosis. One of the patients was pulmonary and pleural tuberculosis, one was recurrent lymph node tuberculosis, one was vertebral and pulmonary tuberculosis, one was central nervous system and pulmonary tuberculosis, and one was pleural and abdominal tuberculosis. Tuberculosis PCR was positive in three patients. Mycobacterium tuberculosis culture was positive in three patients. All patients were treated with quadruple antituberculosis therapy.

Conclusion: During the pandemic period, tuberculosis continued to be an important public health problem, and there was no decrease in newly diagnosed cases. In patients without typical COVID-19 history and imaging findings, tuberculosis should be considered, and health institutions should take the necessary precautions in order not to delay the diagnosis and treatment of these patients.

Keywords: COVID-19, Children, Tuberculosis

DOI: 10.37609/cmj.1448

Ümit Çelik: Prof. Dr. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Adana, Türkiye.
Eposta: ucelik32@gmail.com
ORCID iD: 0000-0002-1200-0142

Ümmühan Çay: Uzm. Dr. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Adana, Türkiye
Eposta: ucay-1205@hotmail.com
ORCID iD: 0000-0001-5803-878Xİ

İlknur Tolunay: Uzm. Dr. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım, Adana, Türkiye
Eposta: ilknurtolunay@gmail.com
ORCID iD: 0000-0002-3454-8483

Bildirimler:
* Sorumlu Yazar

Çıkar Çatışması:
Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek:
Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Beyan
Bu çalışma için SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 17.06.2020 tarih ve 931 sayılı izin alınmış olup hasta onamları olguların ebeveynlerinden alınmıştır. Çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi'ne kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Geliş/Received: 25.06.2020
Kabul/Accepted: 30.09.2020

1. GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinden başlayıp tüm dünyaya yayılan SARS-CoV2 enfeksiyonu, 20 Haziran 2020 itibarıyla tüm dünyada yaklaşık 456.000 kişinin ölümüne neden olmuştur (1). COVİD-19, bugüne kadar çocukluk çağında genellikle iyi seyirli olarak seyretmiştir (2,3). Öte yandan; tüm dünyada her yıl yaklaşık 1.5 milyon kişi tüberküloz hastalığından ölmekte ve bunların yaklaşık 233.000'inin çocuk olduğu bilinmektedir (4). Ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olan tüberküloz, çocukluk çağında erken tanı konulup tedavi edilmezse oldukça mortal seyredebilen bir hastalıktır. Hem COVİD-19'un hem de tüberkülozun birbirine benzeyen ama aynı zamanda tezat olan yönleri mevcuttur. Özellikle solunum yolunu tutan bu iki hastalıkta ateş, öksürük, halsizlik, nefes darlığı benzer semptomlardır (5). Ayrıca her iki hastalıkta akciğer görüntüleme bulguları hastaların kliniğinden daha ağır seyretmektedir. Her iki hastalık yakın temas yoluyla bulaşmaktadır. Ancak TB'nin daha uzun inkübasyon dönemi vardır. Tüberkülozun ağır formlarından koruyan Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısının COVİD-19 için de koruyucu olduğu speküle edilmektedir (6,7). Fakat, TB'den şüphe edilen hastalarda en önemli tanı yöntemi balgam veya indüklenmiş balgamda aside dirençli basilin gösterilmesidir ki; COVİD-19'da sekretuvar bulaşı artırması nedeniyle COVİD hastalarında balgam örneklemesi önerilmemektedir. Semptom benzerliği olan bu iki hastalıkta bu durum TB tanısında sorunlara neden olabilir. Ayrıca, pandemi döneminde hastada COVİD-19'un pozitif tespit edilmesi altta TB hastalığı olmadığını göstermemektedir (5). Bu nedenle TB'nin endemik olduğu bölgelerde bu noktaya özellikle dikkat edilmelidir (5). Tüberküloz hastalarının özellikle çocukların erken tanı alması ve tedaviye başlanması mortalite üzerine etkilidir. Bazı otörler; pandemi başlangıcında hastanelerin artan iş yükü ve hekimlerin COVİD-19'a artmış dikkati nedeniyle TB'li çocukların tanısal süreçleri kaçırabileceği ve çocukların tedavi süreçlerinin gecikebileceği endişesi taşımaktaydı (5). İşte tüm dünya bu çelişkiler ve endişelerle pandemi sürecine başladı.

Bu yazıda; Türkiye'de pandeminin ilk 13 haftasında kliniğimizde TB tanısı konulan hastalar olgu bazında anlatılmış ve hastaların retrospektif olarak demografik, başvuru süresi, klinik, laboratuvar, tedavi ve prognozları değerlendirilmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

11 Mart 2020-15 Haziran 2020 arası Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde TB hastalığı tanısı konulan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi ve ayrıca olgular anlatıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, semptom süresi, kan sayımı verileri, tüberkülin cilt testi (TCT) ve interferon gamma salınım testi (IGRA) sonuçları, aside rezistan basil (ARB) sonuçları, TB-PCR sonuçları, kültür sonuçları elektronik hasta dosyalarından kaydedildi.

2.1. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatiksel analizi SPSS Statistics Version 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için sayılar ve yüzdeler, sürekli değişkenler için ortanca değerler ve aralıklar rapor edildi.

Etik Beyan

Bu çalışma için SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 17.06.2020 tarih ve 931 sayılı izin alınmış olup hasta onamları olguların ebeveynlerinden alınmıştır. Çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi'ne kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

3. SONUÇLAR

Türkiye'de pandeminin ilk 13 haftasında merkezimizde toplam 5 çocuğa TB hastalığı tanısı konuldu. Hastaların 1'ü (%20) kız, 4' ü (%80) erkekti. 2 hastaya ateş ve öksürük semptomları olunca COVİD-19 PCR bakıldı ve negatif saptandı. İki hastanın tüberkülozlu hastayla yakın temas öyküsü mevcuttu ve koruma tedavisi almamışlardı. Olguların tamamında ekstrapulmoner hastalık ve 4 hastada ayrıca pulmoner hastalık mevcuttu. Hastaların 1'i akciğer ve plevra tüberkülozu (Olgu 1), 1'i nüks lenf bezi tüberkülozu (Olgu 2), 1'i santral sinir sistemi ve akciğer tüberkülozu (Olgu 3), 1'i plevra ve abdominal tüberküloz (Olgu 4), 1'i vertebra (Pott) ve akciğer tüberkülozu (Olgu 5) idi. Hastaların ortalama yaşı 125 ay (alt-üst:11-204 ay), ortalama semptom süresi 14 gün (alt-üst:8-20 gün), ortalama hemoglobin (Hb) değeri 11.8 g/dl (alt-üst: 8-16 g/dl), ortalama beyaz küre sayımı 15.620 mm^3 (alt-üst: 6700-32.000 mm^3), ortalama trombosit sayısı 366.400 mm^3 (alt-üst:217.000-545.000 mm^3), ortalama C-reaktif protein (CRP) değeri 97 mg/dl (alt-üst:5-318 mg/dl), ortalama sedimantasyon değeri 33 mm/h (alt-üst: 4-80 mm/h) idi. Hastaların 2'sinin (%40) TCT testi pozitif, IGRA bakılan 2 hastanın 2'si (40%) pozitif, vücut sıvılarında ARB bakılan 4 olgunun 3'ü negatif (%60) idi. Üç (%60) hastada vücut sıvılarında TB-PCR pozitif saptandı. Üç (%60) hastanın kültüründe Mycobacterium tuberculosis (*M.* tuberculosis*)* üremesi saptandı. Tüm hastaların Anti-HIV serolojisi negatif saptandı. Hastaların ikisi Suriyeli göçmen idi. Tüm hastalara başlangıçta izoniazid (10mg/kg/gün max:300 mg), rifampisin (15mg/kg/gün max:600mg), prazinamid (35mg/kg/gün max: 2 gr), etambutol (15mg/kg/gün max:1.5gr), olarak dörtlü antitüberküloz tedavi başlandı.

Bir hastanın (Olgu 1) sonuçlanan antibyogramında izoniazid ve etambutol direnci olunca tedavide etambutol kesilip, streptomisin ve kinolon eklenip 5'li olarak devam edildi. Takibi süresince yoğun bakımda takip edilen ve genel durumu kötü olan tüberküloz menenjiti tanılı hasta kaybedildi, diğer hastaların genel durumları iyi olarak takiplerine devam edilmektedir. Hastaların hiçbirinde ilaç yan etkisine rastlanmadı. Olguların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, tedavi özellikleri, hastalık yerleri ve prognoz

	Yaş	Cinsiyet	Temas öykü	Semptom	TCT/ IGRA	ARB/ TB-PCR	Kültür	Tutulum yeri	Tedavi	Prognoz
Olgu 1	16 yaş	Kız	Yok	Ateş, öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı, ishal	Negatif/Pozitif	Negatif/ Pozitif (plevral mai)	M.tuberculosis (plevral mai)	Akciğer ve plevra	5'li	Poliklinik takibinde
Olgu 2	16 yaş	Erkek	Yok	Sol boyunda şişlik	Pozitif/ Bakılmadı	Bakılmadı	-	Nüks lenf bezi	4'lü	Poliklinik takibinde
Olgu 3	11 ay	Erkek	Var	Ateş, nöbet, oturamama	Negatif/ Bakılmadı	Negatif / Pozitif (trakeal aspirat ve BOS)	M.tuberculosis (BOS)	Santral sinir sistemi ve akciğer	4'lü	Eks
Olgu 4	16 yaş	Erkek	Yok	Ateş, kilo kaybı, nefes darlığı, karın ağrısı	Negatif/Pozitif	Pozitif/ Pozitif (batın içi lenf bezi sıvısı)	Üreme olmadı	Plevra ve abdomen	4'lü	Poliklinik takibinde
Olgu 5	2.5 yaş	Erkek	Var	Sırtta şişlik	Pozitif/ Bakılmadı	Negatif/ Negatif	M.tuberculosis (Açlık mide suyu)	Vertebra ve akciğer	4'lü	Poliklinik takibinde

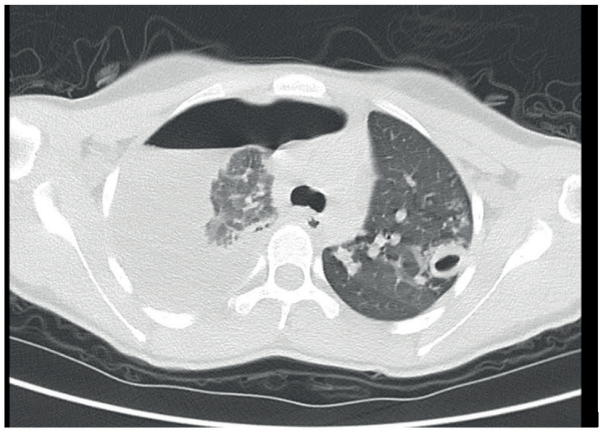
Beş olgunun özellikleri aşağıda anlatılmıştır.

Olgu 1

Onaltı yaşında göçmen kız hasta 8 gündür devam eden ateş, öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı, ishal şikayetiyle başvurduğu dış merkezden COVİD-19 şüphesiyle hastanemize sevk edildi. İlk geliş muayenesinde genel durum orta, ateş: 39 ^{0}C, solunum sayısı 30/dk, takipneik, ortopneik, akciğer muayenesinde sağda dinlemekle solunum sesleri azalmış, solda solunum sesleri normal, diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb:10.4 gr/dl, Beyaz küre sayımı: 17.900 mm^3, trombosit: 514.000 mm^3, CRP: 318 mg/dl, sedimantasyon: 57 mm/h idi. COVİD-19 PCR 2 kez negatifti. Toraks tomografisinde, sağda hidropnomotoraks, sağ akciğer alt lobda 53x31 mm düzgün sınırlı ince duvarlı hava içeren kaviter lezyon, sol akciğer üst lobda 15 ve 20 mm çaplarında kalın duvarlı kaviter lezyonlar ve konsolidasyonlu infiltrasyonlar izlendi (Resim 1). Suriyeli göçmen olan ailede tüberküloz öyküsü yoktu ve BCG skarı mevcuttu. TCT negatif, IGRA pozitifti.

Hasta tüberküloz pnömonisi ve effüzyonu, stafilokok pnömonisi ve effüzyonu ön tanılarıyla yatırıldı. Vankomisin, klindamisin, seftriakson başlandı. Sağ hemitoraksa toraks tüpü takıldı, belirgin pürülan özellikte mayi drenajı oldu. Plevral mayi: glukoz: 5 mg/dl, protein: 39mg/dl LDH: 11.584 IU/l, direk bakı mebzul lökosit (%90 parçalı, %10 lenfosit) mevcuttu. Kaviter görünümde parankimal lezyonları olması üzerine plevral mayide ARB, tüberküloz PCR ve tüberküloz kültürü yollandı. Normal kültürde üreme olmadı. Üç plevral mayi örneğinde ARB görülmedi. TB-PCR pozitif olması,

nonspesifik antibiyotikle ateş cevabının olmaması üzerine hastaya 4'lü anti-TB tedavi başlandı. Takibinde ateşleri düştü, plevral mayi kültüründe M. tuberculosis üredi. Hastaya akciğer ve plevra tüberkülozu tanısı konuldu. Antibiyogramda isoniazid ve etambutol dirençli olunca tedavide etambutol kesilip streptomisin intramusküler ve kinolon tedaviye eklenerek 5'li tedaviyle devam edildi. Tedavisi halen ayaktan devam etmektedir.



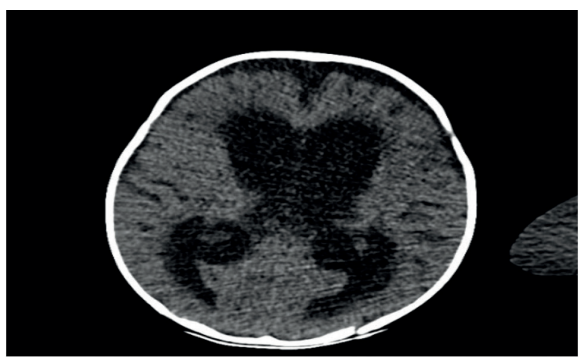
Resim 1: Sağ hidropnömotoraks ve solda kavite ve infiltrasyon görünümü

Olgu 2

Onaltı yaşında erkek hasta, tedavi edilmiş miliyer TB (tüberküloz menenjit, akciğer tüberkülozu, lenf bezi tüberkülozu) tanısıyla 3 yıldır kliniğimizde takip edilmekte olup, ilaçsız takibine devam edilirken 2 yıl önce sol supraklaviküler lenf bezinde büyüme nedeniyle yapılan eksizyonel biyopside kazeifiye lenf nodu tespit edilmiş ve nüks lenf bezi TB kabul edilip 4'lü antitüberküloz tedavisi yeniden başlanılmıştı. Antibiyogramda tüm ilaçlara hassastı. Hasta tedavi tamamlandıktan 1 yıl sonra ve ilaçsız takipte iken, 20 gün önce başlayan ve giderek büyüyen sol boyunda şişlik şikayetiyle tekrar başvurdu. İlk geliş muayenesinde genel durum iyi, vitalleri stabil, sol ön servikalde 3x3 cm boyutunda ağrısız, üzeri kızarık, yumuşak lenfadenopati dışında özellik yoktu. BCG skarı mevcuttu. Tüberkülin cilt testi 15x16 mm idi. Laboratuvar tetkiklerinde Hb:16.7 gr/dl, Beyaz küre sayımı: 7.800 mm^3, trombosit: 219.000 mm^3, CRP: 5mg/dl, sedimantasyon: 4 mm/h idi. Çekilen akciğer grafisi normal, boyun ultrasonografisinde sol üst servikal zincirden submandibular alana uzanan konglomere lenf nodu, submandibular bölgede 3 cm boyutunda likefiye lenf nodu ve her iki servikal zincirde boyutları 1 cm'yi geçmeyen korteks kalınlığı artmış lenf nodları izlendi. Hastanın gönderilen tüm viral panel örneği negatif olunca oral antibiyotik eklenerek takibe devam edildi. Takibinde apseleşme belirgin olunca ve aile eksizyonu kabul etmeyince nüks lenf bezi tüberkülozu tanısıyla 4'lü antitüberküloz tedavisine tekrar başlanıldı ve takibe alındı.

Olgu 3

Onbir aylık erkek hasta, son 8 gündür ateş ve son 1 haftadır nöbet geçirme ve oturamama şikâyeti ile başvurdu. İlk geliş muayenesinde; genel durum orta, hipotonik, ateş: 36.5 ^{0}C, solunum sayısı 35/dk, solunum sesleri doğal, kardiyovasküler ve batın muayenesi normaldi. Nörolojik muayenede ışık refleksleri alınıyor, hipotonik, Glaskow Koma Skoru (GKS): 10, Derin tendon refleksleri bilateral pozitif, Babinski lakayt idi. Tetkiklerinde Hb:12.6 gr/dl, beyaz küre sayımı: 32.000 mm^3, trombosit: 217.000 mm^3, CRP: 84 mg/dl, sedimantasyon: 30 mm/h idi. İki yönlü akciğer grafisinde özellik yoktu. Beyin tomografisinde posterior fossada 4. ventrikül geniş, 3. ventrikül ve lateral ventriküller geniş hidrosefali ile uyumlu idi (Resim 2). Hastanın öyküsünde teyzesine akciğer tüberkülozu tanısı konduğu öğrenildi. Lomber ponksiyonda; beyin omurilik sıvısı (BOS) glukoz: 23mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 120 mg/dl), protein 189 mg/dl, hücre sayımında 430 eritrosit görüldü. Toraks tomografisinde her iki akciğerde yaygın buzlu cam alanları izlendi. Seftriakson, vankomisin, azitromisin başlandı. COVİD-19 PCR üç kez negatif olarak saptandı. Hastanın izleminde nöbet sıklığı arttı, solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine entübe edilerek mekanik ventilatörde izleme alındı. TCT negatifti. BOS TB-PCR ve trakeal aspirat TB-PCR pozitif, ARB negatif saptanan hastaya tüberküloz menenjit ve akciğer tüberkülozu tanısı ile 4'lü anti-TB tedavisi ve prednizolon 2mg/kg/gün başlandı. BOS kültüründe *M.* tuberculosis üredi. Hastanın mekanik ventilatörde takibi devam ederken, hastanın kliniğinin daha da bozulması ile kardiyopulmoner arrest gelişti ve kaybedildi.

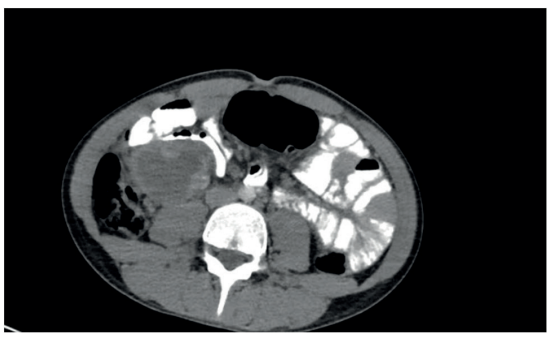


Resim 2: Genişlemiş lateral ventriküller

Olgu 4

Onaltı yaşında göçmen erkek hasta, 15 gündür öksürük, aralıklı ateş, nefes darlığı ve kilo kaybı şikâyeti ile acil servise başvurdu. İlk geliş muayenesinde genel

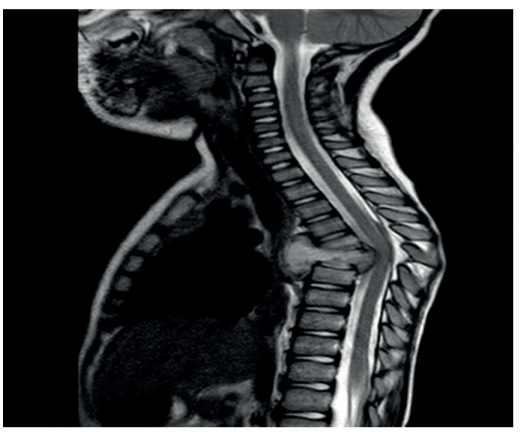
durum orta, ateş: 36 °C, solunum sayısı 25/dk, hafif takipneik, akciğer muayenesinde sağda dinlemekle solunum sesleri azalmış, solda solunum sesleri normal, diğer sistem muayeneleri doğaldı. BCG skarı mevcuttu. Laboratuvar Hb:13.7 gr/dl, beyaz küre sayımı: 6700 mm^3, trombosit sayımı: 337.000 mm^3, CRP 49 mg/dl, sedimantasyon: 21 mm/h idi. Çekilen akciğer grafisinde sağ akciğerde plevral effüzyon mevcuttu. Toraks USG'de, sağda en kalın yerinde 3.5 cm ölçülen plevral effüzyon ve atelektazik akciğer segmenti mevcut idi. Toraks tomografisinde sağ hemitoraksta massif plevral effüzyon izlendi. Seftriakson, teikoplanin, klaritromisin tedavisi başlandı. Tüberkülozlu hasta temas öyküsü yoktu. Sağ hemitoraksa toraks tüpü takıldı. Plevral mayi: glukoz: 35 mg/dl, protein:47 g/L, LDH:828 IU/l, direk bakı 810 lökosit, 90 eritrosit mevcuttu (%90 lenfosit), Adenozin deaminaz (ADA) 48.6 U/L (0-40), plevral sıvı kültüründe *Staphylococcus cohnii* üredi. TCT negatif, IGRA pozitif saptandı. Plevral sıvı ARB negatif, TB-PCR negatif, alınan açlık mide sularında ARB negatif, TB-PCR negatifti. Hastanın nonspesifik tedaviye yanıtsızlık, plevral mayide transuda vasfının devam etmesi, IGRA testi pozitifliği ile 4'lü anti-TB tedavisi başlandı. Hastanın takibinde karın ağrısı olması üzerine yapılan batın tomografisinde, karaciğer sağ lob anterior düzeyinde, subkapsüler yaklaşık 26x14 mm boyutunda parankime göre hafif hipoekoik, parapankreatik sağ paraaortik en büyüğü 55x50 mm solid ve kistik komponentleri olan lezyon izlendi (Resim 3). Kitleden biyopsi alındı ve pü boşaltıldı. Direk bakıda %90 polimorfonükler lökosit görüldü, kültüründe üreme olmadı. Püyden gönderilen ARB pozitif, TB-PCR pozitif olarak saptandı. TB kültüründe üreme olmadı. Batın içinden alınan lenf bezi patolojisinde şiddetli aktif kronik süpüre olmuş granülomatöz fokal nekroz içiren lenfadenit ve langhans tipinde dev hücreler, yer yer fibrozis ve hiyalinizasyon olarak raporlandı. Hasta plevral ve abdominal TB tanısı ile 4'lü anti-TB tedavisine devam edildi. Hasta ayaktan takibe devam edilmekte



Resim 3: Karaciğer sağ lob anterior düzeyinde, solid ve kistik kompanentleri olan kitle

Olgu 5

İki buçuk yaşında erkek hasta, 20 gün önce düşme sonrasında sırtında fark edilen şişlik nedeniyle yapılan tetkiklerinde torakal vertebrada kitle tespit saptanması üzerine çekilen spinal MRG'de T6-T7-T8 vertebra korpuslarında ödem alanları yoğun kontrastlanmalar bu düzeyde kontrastlı kesitlerde yoğun periferal kontrastlanan paravertebral ve spinal kanal içi uzanım gösteren ve heterojen kontrastlanan 3x3x1.5 cm boyutunda heterojen lezyon, T7 düzeyinde spinal kanal çapında daralma, T7 korpusunda anteriorda daha belirgin olmak üzere hacim yükseklik kaybı ve düzensizlikler mevcut (Resim 4) olunca opere edilmiş. Patoloji raporu nekrotizan granülamatöz inflamasyon olması nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. İlk geliş mauyenesinde genel durum iyi, soluk görünümde ateş: 36.5 ^{0}C, solunum sayısı 20/dk, solunum sesleri normal, kalp ritmik, 100/dk, ek ses üfürüm yok, batın muayenesinde ve nörolojik muayenede özellik yoktu, sırtında insizyon skarı mevcuttu. BCG skarı mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb:8.1 gr/dl, beyaz küre sayımı: 13.700 mm^3, trombosit sayımı: 545.000 mm^3, CRP: 32 mg/dl, sedimantasyon: 30 mm/h idi. Toraks tomografisinde sağ akciğer üst lob anterior segmentte sekel parankimal değişiklikler mevcuttu. TCT 18x18 mm idi. Öyküsünde 1 yıl önce kuzeninin akciğer tüberkülozu tanısıyla tedavi aldığı ve yakın temaslısı olduğu ancak profilaksi almadığı öğrenildi. Açlık mide suyu ARB ve TB-PCR sonuçları negatif saptandı, tüberküloz doku PCR negatifti. Hastanın TB'li hastayla temas öyküsü olması, TCT pozitifliği, patoloji raporunun nekrotizan granülamatöz enfeksiyonla uyumlu olması nedeniyle vertebra tüberkülozu tanısı ile 4'lü antitüberküloz tedavi başlandı. Kültüründe açlık mide suyunda M. tuberculosis üredi. Hasta stabil olup, Pott hastalığı ve akciğer tüberkülozu tanılarıyla poliklinik kontrollerinde takip edilmektedir.



Resim 4: Spinal kanal içi uzanım gösteren heterojen lezyon

4. TARTIŞMA

2019 Aralık ayından başlayıp tüm dünyaya hızla yayılan COVİD-19 bütün ülkelerde tüm enfeksiyon hastalıklarının önüne geçmiş durumdadır. Hastalık bugüne kadar çocukluk çağında erişkinlere göre daha iyi klinik gidişat göstermiştir (2,3). Ancak çocukluk çağı TB hastalığında benzer şeyleri söylemek mümkün değildir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2017 yılında yaklaşık 1 milyon çocuk TB hastalığına yakalanmış olup, 233.000 çocuk bu hastalık nedeniyle kaybedilmiştir (4). Çocukluk çağında TB tanısının erken konulması oldukça önemlidir. Çocukluk çağı TB'de tanı süreçleri sadece ulusal tüberküloz kontrol programları klinikleriyle değil ayrıca genel çocuk sağlığı klinikleri ve hastanelerle de alakalıdır (5). Dünyada pandemi döneminde önemli endişelerden birisi; bu kurumların artan iş yükü ve bazen kapalı olmaları nedeniyle TB'li çocukların tanısal süreçleri kaçırabileceği, COVİD-19'un çocuklarda daha iyi klinik gidişat göstermesi ve erişkinlerde hastalığın daha ağır seyretmesi nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitelerinin erişkin hastalara hizmet verebileceği ve çocukların tedavi süreçlerinin gecikebileceği endişe mevcut idi (5). Ayrıca TB menenjit hariç, diğer TB formları daha yavaş ve sessiz gidişli olduğu için çocukların tanısal süreçlerinin daha da uzayabileceği kuşkuları vardı. Özellikle COVİD-19 ve tüberkülozun çoğu kez semptom benzerliği de mevcuttu. Yapılan modelleme çalışmalarında; COVİD-19 pandemisi 3 ay boyunca beklenen TB tanısında %25 oranında azalmaya neden olursa, TB'e bağlı ölümlerde %13 artış olacağı öngörülmektedir. Bu da TB mortalitesinde durumu 5 yıl önceye götürmektedir (8). 2020-2025 arası ek olarak 1.4 milyon TB ölümü direkt olarak COVİD-19'un sonucu olacağı düşünülmektedir (9).

Mevcut bu endişeler ve bilgiler ışığında biz de kliniğimizde Türkiye'deki pandeminin ilk 13 haftasında tanı koyduğumuz TB hastalarımızın verilerini analiz etmeyi planladık. Hastalarımızın başvuru süresi, semptomlar başladıktan sonra ortalama 14 gündü. Çocuklarda tablo erişkinlere göre daha gürültülü seyrettiği için başvuru süreleri pandemiye rağmen çok uzamamıştı. Kliniğimizde COVİD yatakları ve katları dışında, COVİD dışı hastaların da takip edileceği servisler oluşturulmuştu. Bu nedenle hastaların takip ve tedavi süreçlerinde sıkıntı yaşanmadı.

Her yaş grubundaki çocuklar TB hastalığına duyarlıdır. Ancak özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda enfeksiyon daha ağır seyretmekte ve hastalığın ağır formları daha fazla görülmektedir (10). Hasta grubumuzda 5 yaş altı olan tüberküloz menenjit ve Pott hastalığına bağlı spinal kanalın kompresyonu olan 2 çocukta hastalığın ekstrapulmoner ağır gidişli klinik formu mevcuttu (Olgu 3, Olgu 5). Tüberküloz menenjit mortalitesi yüksek bir hastalık olup, 11 aylık hastamız yoğun bakım sürecinde kaybedilmişti. Erişkinlerde enfeksiyon ve hastalık arası periyod yıllar boyu sürerken, küçük çocuklarda bu süre bazen haftalar kadar kısa olabilmektedir. Çocuklarda yaş küçüldükçe enfeksiyonu takiben hastalık gelişme riski daha fazla olup, ayrıca enfeksiyonun hastalığa dönüş süresi de kısalmaktadır. Ayrıca, miliyer ve TB menenjit gibi ağır formlar küçük çocuklarda çok daha fazla görülmektedir (10).

Çocuklarda hastalığın klinik prezantasyonu erişkinlerden oldukça farklıdır (11). Çocuklar TB'e spesifik bulgularla başvurmayabilirler. Özellikle uzamış ateş ve kilo kaybı ve halsizlik olan çocuklarda TB ayırıcı tanıda mutlaka yer almalıdır. Ateşin olmaması TB'i ekarte ettirmemektedir. Ateş olgularımızın 3'ünde mevcutken, 2'sinde öyküde ateş yoktu.

Çocuk hastalar genellikle enfeksiyonu erişkinlerden kazanmaktadır. Bu nedenle, çocukluk çağı tüberkülozu, toplumda TB kontrolünde yetersizlik olduğunun bir kanıtıdır (12). Bulaştırıcı erişkin TB'li hasta saptandığında yakın temaslısı çocuklar taranmalı ve hastalık ekarte edildikten sonra bu çocuklara koruyucu tedavi en kısa sürede başlanmalıdır (13). Tüberküloz menenjit ve vertebra TB olan iki hastamız TB tanılı akrabalarıyla temas öyküsü olmasına rağmen koruyucu tedavi almamışlardı ve TB'nin en ağır formları gelişmişti.

Çocuklar erişkinlerden farklı olarak ektrapulmoner tüberküloza daha eğilimlidir. Bizim çalışma periyodumuzdaki hasta grubumuzda tüm olguların ekstrapulmoner tutulumu mevcuttu. Ayrıca pandemik periyottaki TB olgularımızın 3'ünde ek olarak akciğer tutulumu da mevcuttu. 2012-2014 yılları arasında kliniğimizde takip ettiğimiz, 33 hastanın 19 (%57)'u ekstrapulmoner tüberküloz idi. Tutulum yerleri ise 14'ü (%42) primer akciğer tüberkülozu, 14'ü (%42) yüzeysel lenf bezi tüberkülozu, 2'si (%6) miliyer tüberküloz, 1'i (%3) tüberküloz menenjit, 1 (%3)'i intestinal tüberküloz, 1'i (%3) vertebra tüberkülozu idi (14).

Pediatrik TB'nin, pausibasiller nitelikte olması, kültürle konfirmasyonun çoğu kez güç ve zor olması, nonkaviter pulmoner hastalığın varlığı, balgam elde etmede güçlük nedeniyle, hastalık tanısı koymak her zaman kolay olmamaktadır (15-17). Ayrıca, pandemik dönemde COVİD-19 düşünülen hastalarda balgam ve indüklenmiş balgam örneği bulaşı artırdığı için önerilmemektedir. Fakat çocukluk çağı TB'de hem balgam hem de açlık mide suyu alımı oldukça önemlidir. Bu nedenle bu dönemde TB'nin tanısal güçlükleri

pandemi döneminde daha da artabilir. Özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda laboratuvar olarak hastalığı doğrulamak çoğu kez mümkün olmadığından, klinik ve radyolojik bulgularla beraber değerlendirilip TB tedavisi başlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) TB'den şüphelenilen bir çocukta; detaylı öykü alınmasını (TB temas öyküsü ve şüpheli klinik bulgular), detaylı klinik muayene yapılmasını, TCT ve/veya IGRA testlerinin uygulanmasını, mümkünse bakteriyolojik doğrulamayı ve HIV testi yapılmasını önermektedir (18). Hasta grubumuzda sadece iki hastanın TCT'si pozitifti ve ikisi de ekstrapulmoner TB hastalığına sahipti. İnterferon gamma salınım testi bakılan 2 hastanın testi pozitif saptandı. IGRA testleri çocuklarda erişkinlere göre daha az kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda 4 yaş ve üzerinde testlerin performansının iyi olduğu gösterilmiştir (18,19). Son yıllarda 2 yaşından küçük çocuklarda IGRA yerine TCT tercih edilmesi önerilmektedir (20). Bu öneri doğrultusunda 2 yaş altı hastalarımızda TB enfeksiyonu tanısında IGRA kullanmamaktayız. Negatif ARB veya kültür sonuçları erişkinlerde ve çocuklarda TB tanısını dışlatmamaktadır (21,22). Günümüzde PCR testleri faydalı, ancak çocuklarda TB hastalığını değerlendirmede sınırlı bir yere sahiptir. Klinik tanılı pulmoner TB tanılı çocuk hastalarda PCR sensitivitesinin %25-83, spesifitesinin %80-100 arasında olduğu gösterilmiştir (23,24). Olgularımızın 3'ünde vücut sıvılarında TB-PCR pozitif saptanmıştı.

Sonuç olarak; TB hastalığı ülkemizde önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Pandemi döneminde yeni tanı konulan TB vakalarında azalma olmamıştır. Çocuklara ancak erken tanı konulmasıyla TB'e bağlı mortalite ve morbiditenin önüne geçmek mümkün olabilmektedir. Pandemi döneminde de hastaların tanı, tedavi ve takipleri uygun merkezlerde devam etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Coronavirus Disease Situation Report-152. www.who.int/
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020 16 March. pii: e20200702. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702
3. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 10 April; 69(14):422-426. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
5. Togun T, Kampmann B, Stoker Graham N, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2020; 19;21. https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1
6. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: A Meta-Analysis and Assessment of Cost-Effectiveness. Lancet 2006;367(9517):1173-80. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68507-3
7. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. medRxiv. 2020 https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937
8. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. medRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20079582
9. Q&A: Tuberculosis and COVID-19. www.who.int
10. Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, Moore M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993-2001: The need for continued vigilance. Pediatrics 2004; 114: 333-41. https://doi.org/10.1542/peds.114.2.333
11. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. N Engl J Med 2012; 367:348-361. https://doi.org/10.1056/NEJMra1008049
12. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in Infants and Children. Microbiol Spectr 2017;5(2). https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0037-2016
13. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisi. T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2. Baskı. Ankara 2019. pp:25-31.
14. Dilen F, Tolunay O, Celik U. Kliniğimizde Takipli Çocukluk Çağı Tüberkülozlarında Klinik Özellikler. Cocuk Enfeksiyon Dergisi 12(4):129-134 . https://doi.org/10.5578/ced.67612
15. Pai M, Schito M. Tuberculosis diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. J Infect Dis 2015;211:21-8. https://doi.org/10.1093/infdis/jiu803
16. Chudahy P, Shenoi S. Diagnostics for pulmonary tuberculosis Postgrad Med J 2016; 92:187-93. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133278
17. Celik U, Kocabas E. Çocukluk Çağında Mikrobiyolojik Tanı. In: Çocukluk Çağı Tüberkülozu. Ed: Özcelik U, Kocabas E, Ersu R, Gürkan F. Nobel Tıp Kitapevleri 2017; s:31-40.
18. Sali M, Buonsenso D, Goletti D, D'Alfonso P, Zumbo A, Fadda G, Sanguinetti M, Delogu G, Valentini P. Accuracy of QuantiFERONTB Gold test for tuberculosis diagnosis in children. PLoS One 2015; 10:e0138952. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138952
19. Blandinières A, de Lauzanne A, Guérin-El Khourouj V, Gourgouillon N, See H, Pédron B, Faye A, Sterkers G. QuantiFERON to diagnose infection by Mycobacterium tuberculosis: performance in infants and older children. J Infect 2013; 67:391-398. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.06.011

20. Tuberculosis. In. Red Book. 2018-2021 Report of The Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Kimberlain D (ed). 31st ed.pp:829-852.
21. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10(10):1091-7.
22. Mandalakas AM, Starke JR. Current concept of childhood tuberculosis. Semin Pediatr Infect Dis 2005; 16: 93-104. https://doi.org/10.1053/j.spid.2005.01.001
23. Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, Beydon N, Mahut B, de Blic J, Scheinmann P, Garrigue G. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. J Pediatr 1995;126:703- 709. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70396-9
24. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LT, Denby M. Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. Pediatrics, 1996; 97:155-160.