



OLGU

Dr. Özlem ÖRNEK METE

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hast. ve Klin. Mik.

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
Asistan ve Genç Uzman Hekim Komisyonu
Temel Eğitim Programı
30 Haziran 2018, İstanbul

A. K.

- o Yaş: 27
- o Cinsiyet: Kadın
- o Memleket: Şanlıurfa
- o Evli
- o 2 çocuklu
- o Bilinen bir hastalığı yok

Şikayetler:

- o Şiddetli baş ağrısı
- o Uykuya meyil
- o Anlamsız konuşma
- o Dengesiz yürüme
- o Görme bulanıklığı
- o Sol kolda güçsüzlük

- o Hasta dış merkezdeki takibinin ardından kliniğimize gönderilmisti
- o Yaklaşık 2 ay öncesinde başlayan bu şikayetlerle dış merkezde infeksiyon hastalıkları kliniğinde takip ve tedavi edilmiş

- o Hastanın ilk başvurusunda yapılan LP ile alınan BOS bulguları:
 - o MTP:10 mg/dl
 - o Direkt Mikroskopi:110 wbc/mm³
 - o Giemsa: Lenfosit hakimiyeti

- o Hastaya Menenjit tanısı ile asiklovir 3x10mg/kg + seftriakson 2x1gr başlanmıştır

- o Cevap alınamadığı için birinci haftada tedavi linezolid 2x600mg + meropenem 3x2 gr olarak değiştirilmiş
- o Bu tedavi altında şiddetli baş ağrısı olan hastanın çekilen kraniyal MRG'sinde özellikle bazallerde olan patoloji opaklaşmalar, hidrosefali ve ödem görünümü saptanmış.

- o Mevcut klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla hastaya klinik olarak SSS tüberkülozu tanısı konulup
- o Dörtlü anti-tüberküloz tedavisi başlanmış
 - o INH + RIF + E + PZT
- o Ventriküloperitoneal şant takılmış

o Tedavi:

- o INH: 300 mg/gün
- o Rifampisin: 600 mg/gün
- o Pirazinamid :1500 mg/gün
- o Etambutol: 1000 mg/gün

- o Tedavinin ikinci haftasında bacaklarda **makülopapüler** olarak başlayan tüm vücuda yayılan **ciddi ilaç erüpsiyonu** gelişmiş
- o Tüm ilaçları kesilip, lezyonları takip edilen hastanın yaklaşık olarak 3 hafta sonra lezyonları deskuamasyonla iyleşince anti-tüberküloz tedavisi tekrar başlanmış 1-2 hafta içinde tekrar aynı bulgular gelişince tedavisi kesilip hasta kliniğimize yönlendirilmiştir.

Hasta kliniğimize başvurduğunda:

Biyokimyasal tetkikler:

- WBC:7300 (% 80 Neutrofil)
- Hb:10,5
- Plt:546.000
- Glukoz:81 mg/dl
- Üre:0,4 mg/dl
- Kreatinin:0,4 mg/dl
- Albumin:2,9 mg/dl
- ALT:18 U/L
- AST: 17 U/L
- ESH: 93 mm/h
- CRP: 122 mg/L
- INR:1,4

Tam idrar tetkiki:

- Lökosit esterase:+2
- Nitrit: Negatif
- Wbc:21/hpf

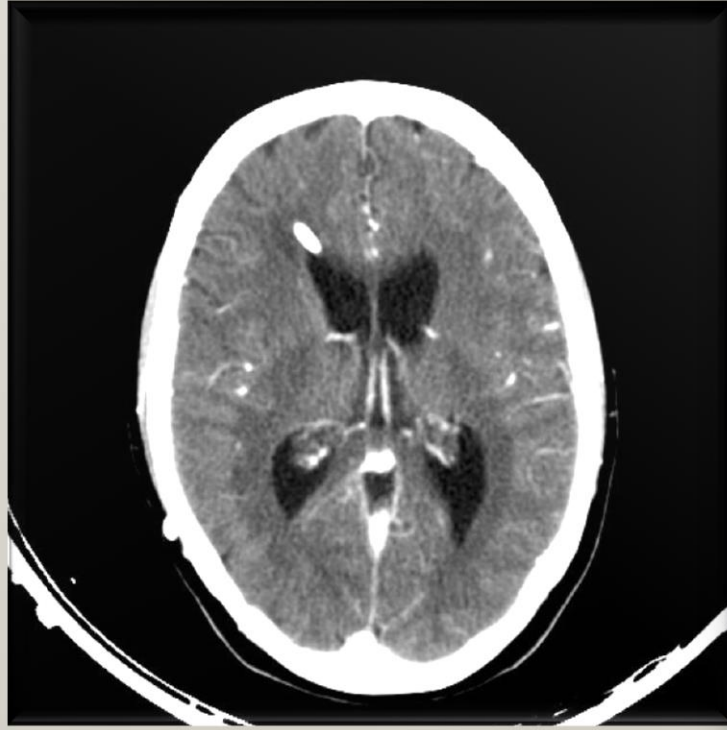
BOS bulguları:

- Basıncı: Artmış
- Görünümü: Berrak
- Direkt mikroskopi: 30 wbc/mm³
- Gram: Bakteri görülmedi
- Giemsa: % 90 lenfosit
- ARB: Negatif
- Tbc PCR: Negatif
- Kültür: Üreme yok
- Tüberküloz kültürü: Üreme yok
- Glukoz: 57 mg/dl (eş zamanlı serum 118 mg/dl)
- Na: 110 mmol/L
- ADA: 13 U/L
- MTP: 82 mg/dl

- o PAAC grafisi: Doğal

- o Balgam ARB 3 kez negatif saptandı

Beyin BT:

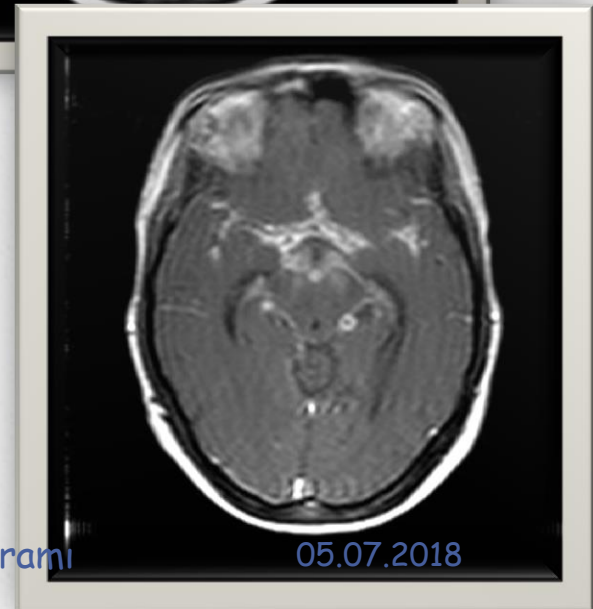
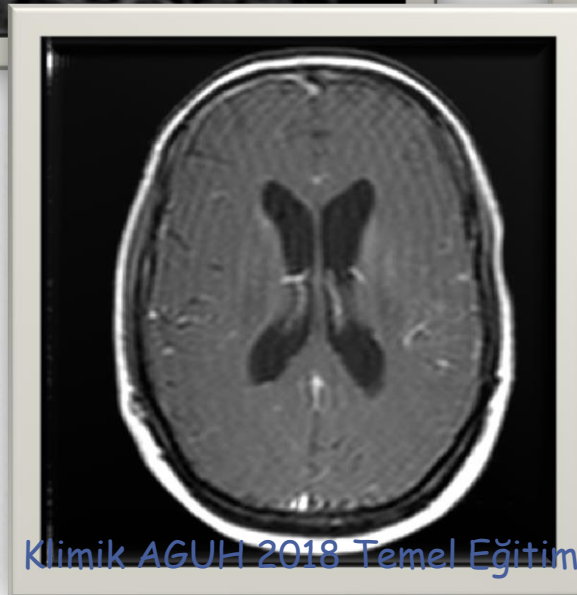
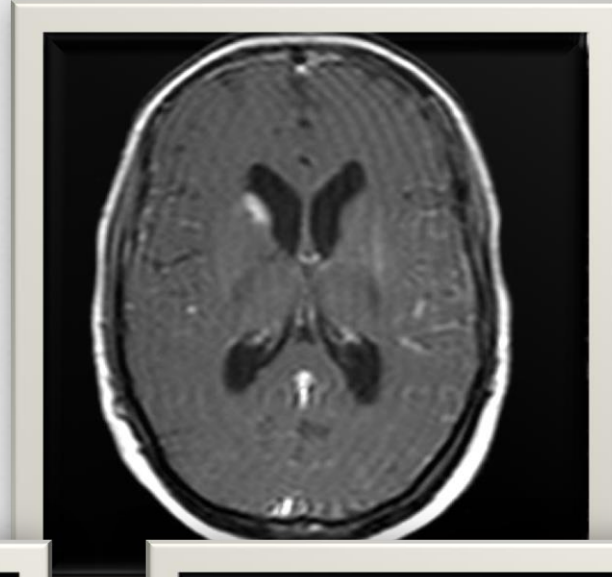
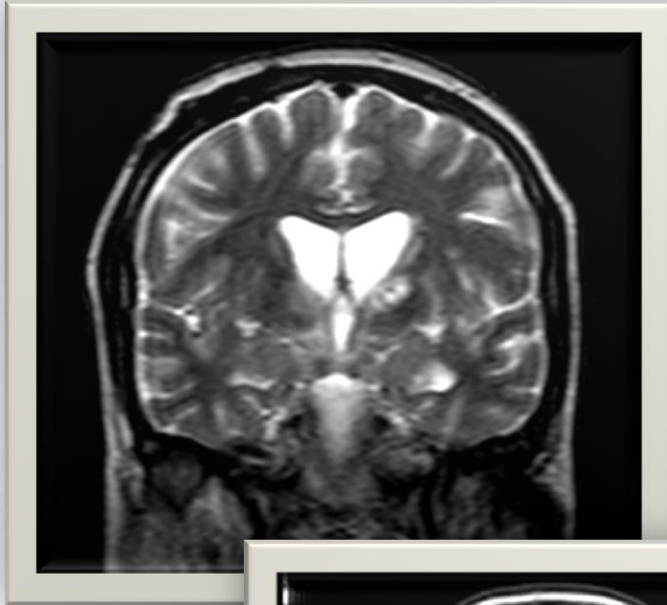


Bazal sisternler oblitere

3. ventrikül komşuluğunda hiperdens görünüm ve belirgin patolojik opaklaşmalar görülmüştür (ön planda tbc menenjitini düşündürmektedir).

Kraniyal MRG:

- BBT bulgularına ek olarak...
- Sol Krus serebri vertex düzeyinde subkortikal bölgede milimetrik boyutlu akut diffüzyon kısıtlaması, derin gri cevherde patolojik opaklaşmalar dikkati çekmiştir.



- o PPD: 25mm
- o Brusella blokan Ab: (-)
- o VDRL,RPR: (-)
- o TORCH: (-)
- o BOS Sitolojisi: Birkaç histiyosit ve bol küçük lenfosit

- o Hastanın mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile ancak **kronik, bazal menenjit** tablosu olduğu düşünüldü
- o SSS tüberkülozu düşünülerek
 - o Önce: INH + pirazinamid
 - o 2 gün sonra: Rifampisin + etambutol

- o Tedavinin 2. haftasında tekrar şiddetli döküntü
- o Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E. A. Hastanesine yönlendirildi.

Hasta yakınından ve epikrizinden....

- o Hastaya tekrar dörtlü tedavi başlanmış
- o Tekrar reaksiyon gelişince kesilmiş
- o Cildiye ve nöroloji kliniklerine konsültasyonu
- o 2. haftada allerji polikliniğine danışılarak teker teker ve doz arttırarak başlanmış (???)

Yeniden reaksiyon

- İlaçlar tekrar kesilip
- Kraniyal MRG çekilmiş
- Beyin cerrahisi konsültasyonu istenmiş
- Hastada TBC menenjit düşünülmeyerek hasta taburcu edilmiş

- o Yaklaşık olarak taburculuktan bir ay sonra hasta polikliniğimize
 - o Baş ağrısı
 - o Ataksik yürüme
 - o Karında şişlik

- o Radyolojik, klinik ve laboratuvar olarak hasta tekrar değerlendirildi

- o Kraniyal MRG:

- o Bazal sisternlerde patolojik opaklaşmalar devam ediyordu.
- o Ventriküler dilatasyon artmış olup epandimal lojlarda sinyal artışı mevcuttu (Hidrocefali)

- o Abdomen BT:

- o Batında yaygın, loküle sıvı görüldü
- o Mezenterik yağlı planlar kirli, ödemli ve yer yer kalınlaşmalar mevcuttu.
- o Peritoneal yüzeylerde kontrastlanma dikkati çekmiş olup bulgular tüberküloz peritonit yönünden anlamlı olarak yorumlandı.



BOS bulguları:

- Basıncı: artmış
- Görünümü:Ksantokromik
- Direkt mikroskopi: 70 wbc/mm³
- Gram: Bakteri görülmedi
- Giemsa: % 90 lenfosit
- ARB: Negatif
- MTP:394 mg/dl
- Glukoz: 32 mg/dl (eş zamanlı serum 80 mg/dl)
- ADA:13 U/L
- Tbc PCR: Negatif
- Tüberküloz kültürü: Üreme yok
- Kültür: Üreme yok

- o Karında şişliği olan hastaya parasentez yapıldı
- o 1 L asit mayii boşaltıldı

Assit Mayii:

- o Wbc:490/mm³
- o Albumin: 2,3 mg/dl (2,9)
- o LDH: 388 U/L (308)
- o ADA: 63 U/L
- o ARB: Negatif
- o Gram: Bakteri görülmedi
- o Giemsa: Lenfosit hakimiyeti
- o Tbc PCR: Negatif

- o Hasta, **tüberküloz menenjit ve tüberküloz peritonit** olarak değerlendirilerek yeniden tedavi başlanması planlandı
- o Primer ilaçlarla allerjik reaksiyon gelişen hastanın tedavisi konusunda göğüs hastalıkları kliniğinden yardım alındı.

Tablo 8: Tüberküloz İlaçlarına Karşı Gelişen Cilt ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sorumlu İlacı Saptamak İçin Uygulanan Yaklaşım (kaynak 37'den uyarlanmıştır).

Gün	İlaç ve dozu
1	İzoniyaizid 50mg
2	İzoniyaizid 300mg
3	2. gün rejimi + Rifampisin 150mg
4	2. gün rejimi + Rifampisin 300mg
5	2. gün rejimi + Rifampisin 600mg
6	5. gün rejimi + Pirazinamid 250mg
7	5. gün rejimi + Pirazinamid 500mg
8	5. gün rejimi + Pirazinamid 2000mg
9	8. gün rejimi + Etambutol 250mg
10	8. gün rejimi + Etambutol 500mg
11	8. gün rejimi + Etambutol 1500mg
12	HRZE (tam doz)

Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, ANKARA, 2011. <http://www.toraks.org.tr>

- o Hastanın tedavisine alternatif ilaçlarla başlanması sonrasında ise primer ilaçların teker teker eklenmesi planlandı.
- o Moksifloksasin 1x500mg
- o Amikasin 1x1gr
- o INH 1x300mg olarak tedaviye başlandı
7. gününde allerjik reaksiyon henüz gelişmemiştir.

- o 7. günde tedaviye pirazinamid 500mg 1x1 eklendi
- o 10. günde pirazinamid 500mg 1x2 olarak devam edildi
- o 13. gününde pirazinamid 500mg 1x3 dozuna çıkıldığında ertesi gün bacaklar, bel ve sırtında allerjik döküntüsü gelişen ve giderek yayılan hastanın tedavi rejiminden pirazinamid çıkarıldı üçlü şekilde devam edildi.

- o Döküntüler birleşip deskuame olmaya başladığında tedaviye önce 1x300mg sonrasında 1x600 mg rifampisin eklendi.
- o Bu dörtlü rejimle devam eden hastaya yeni tedavinin 1. ayında kontrol LP yapıldı.

1. ay BOS bulguları:

- Basıncı:Hafif artmış
- Görünümü:Berrak
- Direkt mikroskopi: 30 wbc/mm³
- Gram: Bakteri görülmedi
- Giemsa: % 90 lenfosit
- ARB: Negatif
- MTP:184 mg/dl
- Glukoz: 26 mg/dl (eş zamanlı serum 88 mg/dl)
- ADA:13 U/L
- Tbc PCR: Negatif
- Kültür: Üreme yok
- Tüberküloz kültürü: Üreme yok

- 2. ayın sonunda belirgin klinik düzelmesi olan hasta taburcu edildi
- Dörtlü tedavinin ardından ikili tedavi ile 12 aya tamamlandı

- o Sonraki takipleri Şanlıurfa
- o İşitme kaybı???
- o BOS bulguları 5. ayda tamamen normalmiş

Sonuç:

- Tüberküloz, bu olguda olduğu gibi özellikle endemik bölgelerde ARB ve kültür pozitifliği olmayan kronik bazal menenjitli olgularda ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken bir enfeksiyondur.

- Ş. Köse ve ark. Klimik Dergisi 2013; 26: 54-57
- IDSA Guidelines Recommend Newer Tests to Diagnose Tuberculosis, 2016. <http://www.idsociety.org>

- o Bu hastada gelişen ve irdelenmesi gereken diğer bir durum peritonit tablosudur.
- o Ventrikülo-peritoneal şant sonrası yaklaşık 5. ayda gelişmiş olması, SSS' den sürekli olarak sağlanan BOS drenajıyla basillerin inokülasyonuna bağlı olarak gelişen bir **reinfeksiyon** tablosu olduğunu düşündürse de reaktivasyon ile gelişmiş olma ihtimali de ekarte edilemez.

Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, ANKARA, 2011.

<http://www.toraks.org.tr>

- o Ayrıca bu hastanın yönetimiyle ilişkili olan önemli bir diğer nokta ise, **hipersensitivite reaksiyonu** gelişen hastanın tedavi rejiminin düzenlenmesi
- o Reaksiyona neden olan ilaçların belirlenmesi ve bu yerine sekonder ilaçların tercihidir.

o Teşekkürler....

Tablo 3. Birinci seçenek TB ilaçlarının dozları

	Günlük doz		
	Erişkin	Çocuk	Maksimum
	mg/kg	mg/kg	mg
H (İzoniyazid)	5 (4-6)	10-15	300
R (Rifampisin)	10 (8-15)	10-15	600
Z (Pirazinamid)	25 (20-30)	15-30	2.000
M (Morfozinamid) ¹	40	25-45	3.000
E (Etambutol)	20 (15-20)	15-20	1.500
S (Streptomisin) ²	15 (12-18)	15-30	1.000

Tablo 5. TB Olgu Tanımlarına Göre Erişkin Hastalar İçin Önerilen Tedavi Şeması¹

Olgu tanımı	BAŞLANGIÇ DÖNEMİ (günlük) ²	İDAME DÖNEMİ (günlük)
Yeni olgu	2 ay HRZE ³	4 ay HR ⁴
Tedaviyi terkten dönen olgu, Nüks olgu	2 ay HRZES 1 ay HRZE	5 ay HRE
Tedavi başarısızlığından gelen olgu, Kronik olgu	Direnci TB tedavisi yapan bir merkezde ikinci seçenek ilaçlarla tedavi edilir ⁵	

[İzoniyazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Morfozinamid (M), Etambutol (E), Streptomisin (S)]

¹ **Çocukluk çağı tüberkülozu** tedavisi için bkz. sayfa 68

² Yeni olgularda başlangıç döneminin sonunda (ikinci ayda) balgam yaymasında ARB pozitif ise, başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay uzatılır. Üçüncü ay sonunda da ARB pozitif ise ilaç rejimi değiştirilmeden dirençli olgu tedavisi yapan hastaneye sevk edilir. Nüks ve tedaviyi terkten dönen olgularda üçüncü ayın sonunda balgam yaymasında ARB pozitif ise tedavi rejimi değiştirilmeden hasta ilaca dirençli olgu tedavisi yapan bir merkeze sevk edilir (33).

³ Başlangıç döneminde HRZE, HRZS'ye tercih edilmelidir.

⁴ Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz olguları aynı tedavi rejimleri ile tedavi edilir. Bazı uzmanlar ciddi maluliyet ve mortalite riski olduğu için **menenjit tüberkülozun toplam 9-12 ay tedavi** edilmesini; tedavi yanıtını değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle **kemik eklem tüberkülozunun toplam 9 ay tedavi** edilmesini önermektedirler.

⁵ Ankara Atatürk, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyyapaşa, İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri.

Gözetimli ilaç içirilmediği sürece, hastanede yatıyor olması hastanın ilaçlarını düzenli içtiği anlamına gelmez. Ayaktan tedavide olsun, hastanede olsun hastaların ilaçlarını gözetim altında içmeleri önemlidir.

Hastanede yatırılması önerilen hastalar şunlardır.

- Genel durumu bozuk olanlar, ilerlemiş hastalığı olanlar,
- Menenjit tüberkülozlu hastalar,
- Önemli hemoptizisi olanlar,
- Diyabeti kontrol altına alınamayan olgular,
- Kronik böbrek ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar,
- İlaç alerjisi, ilaca bağlı hepatit ve diğer hastane tedavisi gereken ilaç yan etkileri olan olgular,
- Yatış gerektiren ek hastalığı olanlar,
- Tanının kesinleştirilmesi gereken şüpheli olgular,
- Evsizler, bakıma muhtaç durumda olanlar.

Tablo 7. İdame Tedaviye Geçiş

YENİ OLGUDA İDAME TEDAVİYE GEÇİŞ

2. ay sonunda yayma (-)	İdame tedaviye geçilir
2. ay sonunda yayma (+)	Başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay daha uzatılır
2. ay (+), 3. ayın sonunda yayma (-) ise	İdame tedavisine geçilir
3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+)	Tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir

NÜKS VE TEDAVİYİ TERKTEN DÖNEN OLGULARDA İDAME TEDAVİYE GEÇİŞ

3. ay sonunda yayma (-)	İdame tedaviye geçilir
3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+)	Tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir

Hepatotoksistede tedavi kesme kriterleri

Semptom olsun olmasın transaminaz değerlerinin normalin üst sınır değerinin 5 katını aşması veya

Hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması durumlarında ya da

Bilirubin değerinin 1,5mg/dl üzerine çıkması (38).

İkinci kez ilaca bağı hepatotoksisite görülen hastalar, tedavi hemen kesilerek bir göğüs hastalıkları uzmanına yollanmalıdır. Hastanede yatırılarak verilecek tedavi için 3 ayrı öneri sunulmuştur:

- Bu hastalarda karaciğer fonksiyonları normale dönünce E, S başlanır. H ve R sırayla eklenir. H artan dozlarda (100, 200, 300mg) 2 gün aralarla artırılarak ve 2 günde bir karaciğer fonksiyon takibi ile verilir. Karaciğer fonksiyonları normal seyrederse, R (150, 300, 600mg) 2 günlük aralarla artırılarak eklenir.
- Bu hastalarda karaciğer fonksiyonları normale dönünce E başlanır. H artan dozlarda (100, 200, 300mg) 2 gün aralarla artırılarak ve 2 günde bir karaciğer fonksiyon takibi ile verilir. Karaciğer fonksiyonları normal seyrederse, R (150, 300, 600mg) 2 günlük aralarla artırılarak eklenir. Z (500, 1000, 1500mg) 2 günlük aralarla artırılarak eklenir.
- Bu konuda başka bir yaklaşım hepatotoksik olmayan bir tedavi (etambutol, streptomisin, ofloksasin, sikloserin) başlanıp transaminazlar ve bilirubin normale dönünce H ve R tek tek ve sırayla tam doz eklenebilir.

Tablo 9. Antitüberküloz İlaçların Böbrek Yetmezliğinde Kullanımı

İlaç	KrKI* <30 ml/dk veya hemodiyaliz durumunda öneriler
İzoniyazid	Günlük, standart doz. Birlikte piridoksin 10-25 mg/gün kullanılması önerilir.
Rifampisin	Günlük, standart doz.
Pirazinamid	Standart doz, haftada 3 gün, diyalizden sonra verilir.
Etambutol	Standart doz, haftada 3 gün, diyalizden sonra verilir.
Aminoglikozidler (streptomisin, amikasin, kanamisin)	Standart doz, haftada 3 gün, diyaliz sonrası.
Kapreomisin	
Ofloksasin	Doz aralığı arttırılmalıdır. 600-800 mg/gün/ haftada 3 gün verilir. Günlük verilmesi önerilmez.
Levofloksasin	Doz aralığı arttırılmalıdır. 600-800 mg/gün/ haftada 3 gün verilir. Günlük verilmesi önerilmez.
Moksifloksasin	Veri az olmakla beraber herhangi bir değişiklik yapılmadan kullanılabileceği belirtilmektedir (400 mg/gün).
Tiyonamidler (etyonamid, protionamid)	Günlük kullanılabilir. 250-500 mg /gün
Sikloserin	Kullanılması mutlaka gerekli ise serum düzeyi bakılması ve doz aralığının arttırılması önerilir. 250-500 mg/gün. Haftada 3 gün verilir, günlük verilmesi önerilmez.
PAS	Eğer kullanılacaksa granül formül şeklinde olan kullanılmalıdır (4 gr /12 saat).
Klofazimin	Kullanılabilir. 100-200 mg/gün.