



TÜBERKÜLÖZ MENENJİT

Doç. Dr. Oğuz Karabay,¹ Dr. Aziz Öğütlü,¹ Dr. Bahri Teker²

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya

² Nisa Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Akciğer dışı tüberküloz enfeksiyonlarının en öldürücü formu tüberküloz menenjit (TM)'dir. TM'de erken tanı ve tedaviyle mortalite ve morbidite oranları azalmaktadır. Bu yazıda son bilgiler ışığında TM ile ilgili

li başlıca yenilikler gözden geçirilmiş ve değişiklikler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, menenjit, tüberküloz menenjit, akciğer dışı tüberküloz. *Nobel Med* 2011; 7(2): 5-8

TUBERCULOUS MENINGITIS

ABSTRACT

Tuberculous meningitis (TM) has high mortality and morbidity rate among extrapulmonary tuberculosis forms. Early diagnosis and treatment is reduced mortality

and morbidity rates in TM. In this review, we aimed to summarise of main innovations and new changes in TM.

Key Words: *Tuberculosis, meningitis, tuberculous meningitis, extrapulmonary tuberculosis. Nobel Med* 2011; 7(2): 5-8

GİRİŞ

Günümüzde bir toplumdaki tüberkülozun yaygınlığı o toplumun gelişmişlik düzeyini göstermede bir ölçüt haline gelmiştir. Çünkü tüberkülozun kontrolü hastaların saptanmasını ve en az altı ay tedavide tutulmasını gerektirmektedir. Bu gerekliliğin yerine getirilmesi ise toplumun ve sağlık sisteminin örgütlülük düzeyi ve dolayısıyla o toplumun sosyal ve ekonomik gelişmişlik düzeyi ile yakından ilgilidir.

Nitekim bugün tüm tüberkülozlu hastaların %95'i gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta ve tüberküloz

nedeniyle ölümlerin %99'u bu ülkelerde olmaktadır.^{1,2} Bu ülkelerin durumlarını iyileştirici önlemler alınmadan tüberküloz sorununun, var olan tanı ve tedavi yöntemleriyle yakın bir gelecekte çözümlenmesi mümkün değildir.

Tüm tüberküloz olgularının %85'ini akciğer tüberkülozu, kalan %15'ini akciğer dışı tüberküloz olguları oluşturmaktadır. Akciğer dışı tüberkülozların %28'i lenf düğümü, %22'si plevral, %15'i genitoüriner, %9'u kemik-eklem, %9'u miliyer, %4'ü meninks, %4'ü periton, kalan %9'u diğer tüberküloz şekilleri şeklinde bir dağılım göstermektedir.³⁻⁵ →

Tüberküloz menenjit (TM) toplumda tüberkülozun yaygınlığına paralel olarak genellikle primer infeksiyonun komplikasyonu olarak geliştiğinden en sık 0-4 yaş arasında görülür (HIV olguları hariç). Erişkinlerde ise en sık 15-25 yaşları arasında görülür.^{3,11} Tüberkülozlu hastaların %2'sinde TM gelişmektedir.

Tüberküloz gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık problemidir. Dünyada tüberküloz insidansı 1998 yılında 144/100.000 iken, ülkemizde bu rakam 2000 yılı verilerine göre 27/100.000 olarak belirlenmiştir.⁴ Tüberkülozda genetik duyarlık söz konusudur. NRAMP1 genindeki değişiklik nedeniyle siyah ırkın daha duyarlı olduğu düşünülmektedir.⁵

ETKEN

Mycobacterium cinsindeki bakterilerin temel özellikleri yavaş üremeleri, aside dirençli olmaları ve hücre duvarlarında bol miktarda lipid içermeleridir. *M.tuberculosis* dışında bugün en az 54 tür tanımlanmıştır. Bakteriyojik özellikleri ve DNA benzerlikleri nedeniyle birbirleriyle yakın ilişkili türler "complex" başlığı altında toplanmaktadır.⁶ *M.tuberculosis* complex *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.microti*, *M.africanum* ve *M.bovis* BCG'yi içermektedir. Mikobakteriler karmaşık bir yapı gösterirler. Bu bakteriler bir plazma zarı ile sınırlanan sitoplazma ve bunları çevreleyen lipidden zengin bir hücre duvarına sahiptir. Yapılarında bol miktarda bulunan lipofilik makromoleküller biyolojik aktiviteye sahiptir. Diğer bakterilerin hücre duvarı ile karşılaştırıldığında mikobakteri hücre duvarı oldukça kalındır ve olağanüstü bir lipofilik özellik gösterir. Mikobakteri hücresinin lipofilik özelliği ile birçok özellik kazanır. Aside dayanıklılık, bakteri hücresinin bir araya toplanması, konak hücreleri tarafından salınan eritici enzimlere ve bakterisidal ilaçlara direncin yanı sıra, olasılıkla bazı besinlerin, hatta antibiyotiklerin hücreye girmesine engel olma bu özelliklerdendir.⁷ Tüberküloz basili dış ortama, ısıya dirençli protein (HSP) denilen ve 65 kDa ağırlığında bir protein salar. Bu protein birçok farklı türle dizilim benzerliğinden dolayı otoimmün olaylara neden olmaktadır. Antijen 85 denilen bir diğer kompleks de majör antijendir ve kord faktör için gereklidir.⁸

PATOGENEZ

TM genellikle primer infeksiyonda oluşan bakteriyeminin bir komplikasyonu olarak submeningeal bir odaktan oluşur. Ancak kazeöz bir odaktan subaraknoid boşluğa yayılma ile de gelişebilir. Patolojik tablo hastanın yaşı, infeksiyonun ciddiyeti, hastanın immunitesi, hastalık süresi gibi birçok faktöre bağlıdır. TM sadece menenjit değil, sıklıkla meningoensefalit

olarak görülmektedir. TM'de oluşan meningoensefalit özellikle beynin bazalini tutar ve konveks kısım fazla etkilenmez. Daha çok kronik vakalarda fibröz doku kraniyal sinirleri kaplayabilir. Damar endotel nekrozuna yatkınlık olduğundan tromboz ve doku infarktüsleri gözlenebilir. Vasküler değişiklikler diffüzdür, venleri olduğu gibi büyük, orta ve küçük arterleri de tutabilir. Bazal gangliona ve ponsa giren damarlar sık tutulan damarlardır. Orta serebral arter dallarının tutulumu hemipareziye neden olabilir.^{7,8}

TM'de yüksek düzeyde TNF alfa olduğu saptanmıştır. Ayrıca TM'de beyin-omurilik sıvısında (BOS) IL-8 ve IL-10 gibi sitokinlerde yükseklik söz konusudur. Tüberküloz menenjit bazen de meningiom oluşturabilir.

KLİNİK

TM için düşük sosyoekonomik yapı, malnütrisyon, immünite bozukluklarıyla giden immunsupresif ya da kronik hastalıklar, uyuşturucu kullanımı, HIV infeksiyonu, 0-5 yaş arasında ya da 60 yaş üstünde olma risk etmenleri olarak kabul edilir.

TM oldukça hafif şekillerden, ölüme kadar gidebilen değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilir.⁹ Bütün tüberküloz şekilleri arasında, santral sinir sistemi tüberkülozu en ağır klinik tabloya sahiptir.¹⁰⁻¹¹ TM'de belirtiler genellikle 2-3 hafta ara ile başlar. Ancak hastaların %50'sinde klinik bulgular 2 haftadan kısa bir sürede şekillenmiş olabilir. Bazen hastalığın başlangıcı 3 güne kadar inebileceği gibi 6-9 aya kadar da uzayabilir. Hastalık tablosunun ilerlemesiyle beraber hastalarda baş ağrısı, ateş, bulantı ve kusmalar, kraniyal sinir paralizileri, bilinç değişiklikleri, nöbetler ve koma gözlenebilir. Konvülsiyonlar hastalığın her evresinde gözlenebilir.

Literatürdeki TM ile ilgili en geniş serilerden biri Hosoglu ve ark tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada ülkemizin değişik bölgelerindeki merkezlerinden 469 hastadan oluşan TM serisinin verileri sunulmuştur.¹² Bu seride olgularda gözlenen başlıca semptomlar: baş ağrısı %93, ateş %82, kusma %77, iştahsızlık %59, gece terlemesi %36, kilo kaybı %27 iken, olguların %10'unda konvülsiyon rapor edilmiştir.

Hastalarda ense sertliği, meninks irritasyon bulguları görülür. TM'de beynin bazalı tutulduğundan en sık da buna uygun klinik tablo şekillenir. Kraniyal sinirlerde tutulum sıklıktır. En fazla 6. sinir, bunu 3. ve 4. sinir tutulumu izler. Eğer TM meningiom ile şekillenirse yer kaplayan lezyon kliniği görülür.¹¹ Klinik sınıflamada "British Medical Council" tarafından yapılan sınıflama oldukça kabul görmüştür. →

Bu sınıflamada TM olguları klinik olarak 3 evreye ayrılmaktadır:

Evre I: Hastanın bilinci açık, nörolojik belirti yoktur. Özgün olmayan klinik bulgular var.

Evre II: Bilinç açık. Meninks irritasyon bulguları ve küçük nörolojik defisitler (kraniyal sinir paralizileri) var.

Evre III: Ciddi şuur bozukluğu, stupor ve koma veya konvülsiyon, istemsiz hareketler, paraliziler olabilir.

Ülkemizde 82 TM olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada Evre I olguların hiç birinde ölüm saptanmamışken, evre II olgularının %2,4'ü ve evre III olgularının %7,3'ü kaybedilmiştir.¹³

TANI

TM'lielerin fizik muayenesi ve birçok rutin tetkikleri (tam kan analizi, akciğer grafisi, hatta balgam tetkikleri) genellikle tanıya yardımcı değildir. PPD testi çoğu zaman negatiftir. Hastalarda hafif derecede anemi, yüksek sedimentasyon hızı gözlenebilir. BOS tetkiki TM için gereklidir. Başlangıç dönemindeki BOS'ta nötrofil olabilir ama sonrasında 100–500/mm³ kadar hücreden oluşan lenfositik pleositoz gözlenir. BOS ksantokromik görünüm alır. BOS protein seviyesi 100-500 mg/l seviyesindedir. Subaraknoid blok geliştiği durumlarda (yüksek protein konsantrasyonu ile oluşabilir) protein düzeyi 2-6 g/dl'ye kadar çıkabilmektedir. BOS glikoz konsantrasyonu çoğu zaman 45mg/l altındadır.

TM tanısında altın standart BOS'ta aside rezistan basilin (ARB) gösterilmesi ve *M. tuberculosis*'in izole edilmesidir. BOS'ta yapılan ARB boyama %10–90 hastada pozitifdir. Duyarlılık incelenen BOS miktarıyla ve incelenen yayma alanıyla doğru orantılıdır.¹⁴ Dolayısıyla BOS'un ARB için incelenmesi gerektiğinde santrifüje edildikten sonra birçok alan incelenmelidir. Otuzsekiz olguluk bir seride BOS'un Erlich-Ziehl-Nielsen (EZN) yöntemi ile boyanarak direk mikroskopik incelemesinde 13 olguda (%34,2) asidorezistan basil görülürken, sadece iki olguda *Mycobacterium tuberculosis*'in kültürde üretildiği bildirilmiştir.¹⁴ Bir diğer seride EZN pozitifliği %18,8 olarak raporlanmıştır.¹⁵ Tüberküloz için yapılan BOS kültürü %45–90 duyarlılıktadır ama 6 haftayı gerektirir. BOS'ta PCR ile tüberküloz DNA'sının aranması, üzerinde çokça çalışılmış bir konu olmasına karşın duyarlılığı ancak %56 ve özgünlüğü %98'dir. Bu durumda BOS'ta PCR'nin negatif olması tüberküloz olasılığını dışlayamamaktadır.¹⁵ BOS'ta T lenfositlerinden salınan adenosine deaminase (ADA) seviyesinin yüksek olması, uygun kliniğin varlığında tanıyı destekleyebilir. Bilgisayarlı tomografi ile baziller araknoidit, infarkt, hidrosefali veya tüberkülomlar görülebilir.¹⁶

TEDAVİ

Bu hastalara tanı konulduktan sonra hızla tedavi başlanması önerilmektedir. TM için yapılan anti-infektif tedavi en az 9–12 ay sürmelidir. Antibakteriyel tedavideki temel ilaç izoniaziddir (INH). INH meningeal inflamasyon varlığında 10 mg/kg /gün dozunda verilir. INH inflamasyon varlığında BOS'a kanla eş seviyede geçer. İlacın periferik nöropati ve hepatotoksisite gibi yan etkileri izlenmelidir. Ayrıca hipersensitivite, jinekomasti ve sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri tabloya neden olabilir. İnflamasyon varlığında BOS'a iyi geçen bir diğer ilaç pirazinamiddir (PZA). Erişkinlere ağız yolundan 2 gr/gün verilir. PZA'nın en önemli yan etkileri hepatotoksisite (doza bağımlıdır), trombositopeni ve ışığa hassasiyettir. Rifampisin'in (RIF) kan beyin bariyerini geçme yeteneği kötüdür. Ancak meninkslerde inflamasyon varlığında yeterli seviyede BOS'a ulaşmaktadır. Erişkinlerde 600 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. RIF'in başlıca yan etkileri hepatotoksisite, trombositopeni, cilt döküntüleri ve nefrittir. Tedavide önerilen en az üç ilacın birlikte kullanılmasıdır ancak primer INH direncinin yüksek olduğu bölgelerde bunlara dördüncü bir ilaç eklenmelidir. INH, rifampisin ve pirazinamid tedavide olmalıdır. Ethambutol tedaviye dördüncü ilaç olarak eklenebilir. Tedaviye 15 mg/kg dozunda başlanır. En önemli yan etkileri optik nevrit ve ürik asit düzeyinde yükselmedir.

Steroidlerin beyin ödemi, intrakranial basınç artışını azalttığı gösterilmiştir.¹⁶ Tedavinin ilk 6–8 haftasına deksametazon eklenmesi mortaliteyi ve nörolojik sekelleri azaltmakta ve başarı şansını artırmaktadır.¹⁷

PROGNOZ

Prognozu belirleyen en önemli faktör yaş ve hastalığın süresidir. Tüberkülozun beş yaşın altında (%20) ve 50 yaşın üzerindeki (%60) olgularda mortalitesi yüksektir. Ayrıca iki aydan daha fazla hastalık bulguları olanlarda da mortalitesi yüksektir.¹⁸ Literatürde 469 olguluk seriden 115 (%25) hastanın kaybedildiği bildirilmiştir.¹⁵

KORUNMA

Artan göç, sığınmacı akımları, uluslararası turizm ve kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromunun (AIDS) soruna getirdiği yeni boyut ile gelişmiş ülkeler de soruna uzak kalamamaktadır. Bu nedenlerle tüberkülozdan korunmayı sağlayabilecek etkin yöntemlere ihtiyaç vardır. Primer tüberküloz için INH profilaksisi kullanılan çocukların hiç birinde ekstrapulmoner tüberküloz gelişmemesi bu profilaksinin →

önemini arttırmıştır.¹⁹⁻²⁰ Bir çalışmada, INH profilaksisi başlanan PPD (+) olgularda ilk yıl içinde tüberküloz gelişmesinin %80 oranında düştüğü rapor edilmiştir.²¹ Koruyucu etki zamanla azalmakla birlikte 10–12 yıl kadar sürmektedir.²³ INH profilaksisinin 300 mg/gün (10-15 mg/kg) dozunda ve 6-9 ay süreyle yapılması önerilmektedir.

Yapılan araştırmalarda BCG aşısının tüberkülozdan koruma oranı %0-%82 arasında rapor edilmiştir. Tüberküloz sıklığının düşük olduğu bölgelerde aşının etkisizliği bildirilirken, tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde etkili olduğu rapor edilmektedir. BCG aşısının etkinliği ortalama 15 yıl kadar sürer. Genellikle tüberkülin testi 5–10 yıl sonra negatifleşir. Yeni

enfeksiyon riskinin %1'in üstünde olduğu bölgelerde doğan çocuklara, sağlık hizmetlerinin yeterince ulaşmadığı gruplara, INH ve RIF dirençli tüberkülozlu ile karşılaşanlara ve koruyucu tedavi uygulanamayacak kişilere BCG aşısı önerilmektedir.²² BCG aşısının TM'den koruyuculuğu %64 olarak bildirilmiştir.²³

Son olarak, tıptaki hızlı değişim ve gelişmelere rağmen tüberküloz menenjit halen mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalık olarak varlığını sürdürmektedir. Ülkemiz gibi tüberküloz insidansının yüksek olduğu toplumlarda menenjit kliniğiyle başvuran hastaların ayırıcı tanısında tüberküloz menenjit mutlaka yer almalı ve erken tanı ve tedavileri sağlanmalıdır.

İ	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Aziz Öğütlü Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adapazarı, Sakarya drogutlu@hotmail.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 25 / 11 / 2008 • KABUL TARİHİ: 10 / 03 / 2009

KAYNAKLAR

1. Banış İ. Son bilgiler ışığında tüberküloz. *İnfeksiyon Bülteni* 1996; 1: 23-29.
2. Sudre P, Dam GT, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bulletin of the World Health Organization* 1992; 70: 149-159.
3. Cagatay AA, Ozsut H, Gulec L, et al. Tuberculous meningitis in adults—experience from Turkey. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 469-473.
4. Doğanay M. Tüberküloz menenjit. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 1998; 1: 62-67.
5. Kaptan F. Tüberküloz menenjit. *İnfeksiyon Dergisi* 2005; 19: 129-138.
6. Roberts GD, Koneman EW, Kim YK. Mycobacterium. *Manual of Clinical Microbiology*, 5. edition [Ed: Balows A, Hausler WJ, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ]. Washington DC, American Society for Microbiology 1991; 304-339.
7. Sunbul M. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, kitabı Samsun 2003; 115-118.
8. Doğanay M, Aygen B. Tüberküloz menenjit. In: Wilke Topçu A., Söyletir G., Doğanay M. [Editörler]. *İnfeksiyon hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 1996; 879-85.
9. Ulusoy S, Özer Ö, Taşdemir İ, ve ark. Tüberküloz menenjit: 43 olgunun klinik, laboratuvar, sağaltım ve prognoz yönünden değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1995; 9: 375-378.
10. Snider DE. Extrapulmonary tuberculosis in Oklohama. 1965 to 1973. *Am Rev Resp Dis* 1985; 111: 641-646.
11. Arıbaş ET, Yılmaz A, Erayman İ, Bitirgen M. Tüberküloz Menenjit: 38 Olgunun Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1998; 18: 156-160.
12. Hoşoğlu S, Geyik MF, Balık I, et al. Tuberculous meningitis in adults in Turkey: epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 337-343.
13. Şengöz G. Sekseniki tüberküloz menenjitli olgunun Değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53: 50-55.
14. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1761-1768.
15. Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 633-643.
16. Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, Segura RM, Pascual C. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987; 155: 603-607.
17. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 872-887.
18. Fitzgerald D, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone 2005; 2852-2886.
19. Mount FW, Freebee SH. Preventive effects of isoniazid in treatment of primary tuberculosis in children. *N Eng J Med* 1961; 265: 713-721.
20. Öcal A, Çakan A, Gülerçe G, Önsöz A, Coşkunol İ. Aileiçi Yakın Temas ve Tüberküloz. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 72-75.
21. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc* 1970; 26: 28-106.
22. Umut S. Tüberküloz kontrolü. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu kitabı 30 Nisan 1999; İstanbul: 53-60.
23. Colditz GA, Brewer TF, Berkley CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA* 1994; 271: 698-702.