

Tüberküloz Menenjit

Vedat Turhan
Faruk Çiftçi

Yüksek morbidite ile mortaliteye sahip olan tüberküloz menenjit (TBM), tüberkülozlu (TB) hastaların bölgesine ve ülkesine göre değişmekle birlikte, yaklaşık %5’inde gözlenen önemli bir TB formudur. Bu oran ülkemizde %2 civarındadır. TBM’nin klinik bulguları hem oldukça değişkendir hem de popülasyonlara göre farklılık göstermektedir (1).

TB basilleri genellikle akciğer, peribronş ve peritrakeal bölgelerde bulunan primer foküsten hematogen yayılım sonucu TBM’ye yol açabilir. Miliyer bir yayılıma bağlı olarak TBM gelişmesi de söz konusu olabilir.

Epidemiyoloji

Bir toplumdaki TBM sıklığı, o toplumdaki TB enfeksiyonu prevalansı ile paralellik gösterir. Antibiyotik öncesi dönemde merkezi sinir sistemi (MSS) tüberkülozu sıklıkla bir çocukluk hastalığıydı. Hastalık en sık primer TB enfeksiyonunun bir komplikasyonu olarak 6 ay ile 5 yaş arasında görülürdü ve çocuklarda tüberkülozun tüm formları arasında en sık ölüm nedeniydi. Günümüzde ise geri kalmış ya da gelişmekte olan ülkelerde en sık 1-5 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir. TB prevalansının daha düşük olduğu toplumlarda olguların çoğunu erişkinler oluşturur. Erişkin yaş grubunda herhangi bir yaşta görülebilir ise de, en fazla 25-45 yaşlar arasındadır. Bu kişilerde alkolizm, diabetes mellitus, maligniteler ve yakın geçmişte steroid kullanımı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (2,3). Günümüzde HIV ile koinfeksiyon, *M. tuberculosis* ile oluşan hastalığa son derece duyarlı bir popülasyon ortaya çıkarmıştır (4). Bu husus Kuzey Ame-

rika, Latin Amerika, Doğu Avrupa'nın yanı sıra Hindistan gibi fazla nüfuslu bazı Asya ülkelerini ve Sahra Güneyi Afrika gibi coğrafyaları özellikle tehdit etmektedir.

Genetik faktörlerin TBM prevalansını etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (5). BCG aşısının TBM'ye karşı koruyuculuğu ise artık tartışmalı özelliklerdendir.

Patogenez ve Patofizyoloji

TB kronik, nekrotizan, bakteriyel bir enfeksiyondur. Konak bu hastalığı hücrel immünite ile kontrol altında tutmaya çalışır. Hücrel bağışıklığın bir ucunda enfeksiyonun kontrolü diğer ucunda ise doku harabiyeti yer almaktadır (6-7). İnsanlarda TB patogenezinde genetik faktörlerin rolü yeterince aydınlatılamamış olsa da, genetik yapının TB gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (8).

TBM'nin patogenezini tıpkı diğer TB formlarında olduğu gibi aktif pulmoner TB'li bir kişinin öksürmesiyle çevreye saçılan infekte damlacıkların inhalasyonu ile başlar. Bağışık olmayan konağın soluduğu mikroorganizmalar akciğerlerdeki alveolar makrofajlarda fagosite edilir ve makrofajlar içinde çoğalmaya başlar. Basilin virülansına ve makrofajların mikrobisidal yeteneğine bağlı olarak makrofaj içinde çoğalan basil, makrofajları harap eder ve olay yerine gelen yeni makrofajlarca fagosite edilir. Bölgesel lenf düğümleri ve duktus torasikus yoluyla kana geçerek (bakteriyemi) tüm vücuda yayılır. Fagositer hücreler mikroorganizmaları fagosite etse de, bağışık olmayan konakta, mikobakteri taşıyan küçük emboliler genellikle primer pulmoner odaklardan meninkslere ve diğer organlara yayılır (9). TBM primer bir odaktan hematogen yayılım yoluyla da gelişebilir (10-11). Mikroorganizmalar MSS'ye ekstraserebral bir odaktan hematogen yolla sinsiye yerleşir ve hücrel immünite geliştiği zaman küçük tüberküller oluşur (12). Hematojen yolla basilin meninkslere ulaşabilmesi için kan-BOS bariyerinin açık, meninkslerin basile duyarlı ve konağın direncinin düşük olması gerekir. Çocuklarda kan-BOS bariyeri genellikle açık olduğundan TBM sıklığı fazladır. Erişkinlerdeyse aneriye yol açan veya immüniteyi baskılayan hastalığa bağlı olarak ya da immün baskılayıcı ilaçların kullanılması sırasında kan-BOS bariyerinin bütünlüğü bozulabilir (13).

Mikroorganizmalar MSS'ye yakın orta kulak veya vertebra gibi kemik yapılardan da ulaşır. Olguların küçük bir bölümü de ventrikül duvarı ya da koroid pleksustaki odaklardan gelişebilir (13). Subaraknoid aralığa yakın yerleşimli subependimal tüberküllerin (Rich's focus), subaraknoid aralığa rüptüre olması nedeniyle de TBM gelişebilir (10,13,14). Bu yayılım daha çok erişkinlerde görülür ve bu odaklar yıllarca sessiz kalabilir ya da bağışıklığın azalması ile reaktif olabilir. Öte yandan bazı TBM olgularında daha önceden TB açısından bilinen bir odak olmaksızın ya da travmalar sonrasında da TBM gelişebildiği görülmüştür.

Görüldüğü kadarıyla toll-like reseptör insanların TBM'ye duyarlılığını etkilemektedir (15). Toll-İL-1 reseptörü kodlayan gendeki bir polimorfizmin TBM (OR, 3,0) ve pulmoner TB'ye (OR, 1,6) karşı artmış bir duyarlılıkla birlikte olduğu görülmüştür. Bu polimorfizm aynı zamanda immünomodülasyonun bir duyarlılık mekanizması olduğunu düşündüren azalmış serum İL-6 üretimi ile de birliktedir.

TBM olgularındaki şiddetli inflamasyonlardan mononükleer inflamatuvar hücreler, sitokinler (İL-8, İL-10, TNF-alfa, İFN-gamma) ve T-lenfositler sorumlu tutulmaktadır (16,17). Basil antijenleri makrofajlar tarafından MHC-II molekülleri aracılığıyla farklılaşmamış CD4⁺ Th₀ lenfositlerine sunulur. Yaklaşık iki hafta kadar sonra mikobakteri peptidlerini spesifik olarak tanıyan CD4⁺ Th lenfositleri oluşur. Bundan sonra makrofajlardan salgılanan İL-12 etkisi ile T-lenfositlerin yanıtı T-helper 1 yönünde gelişir. Bu lenfositlerden salgılanan İFN-gamma makrofajları aktive eder ve fagositoz kapasiteleri ile bakterisidal aktiviteleri artırır ve basilin hücre içinde daha etkin bir şekilde yok edilmesini sağlar. Aktive makrofajların salgıladığı İL-1 ve TNF-alfa granülom oluşumunu teşvik eder (18,19). Tavşanlarda yapılan çalışmalar, TNF-alfa'nın TBM patogenezi ve progresyonunda çok önemli roller oynadığını göstermiştir (2). TBM'li hastalardaki aşırı intraserebral inflamatuvar yanıtın nörolojik hasara yol açtığı düşünülmektedir. Tedavi edilmeyen bakteri menenjitinde BOS TNF-alfa konsantrasyonu yüksektir. TBM'de ise TNF-alfa konsantrasyonu daha düşük ancak daha uzun sürelidir (20). Tavşan TBM modelinde hayvanlara TNF-alfa üretimini inhibe eden talidomit verildiğinde mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (2). Kortikosteroid tedavisine rağmen ilerleme gösteren tüberkülomları olan 2 olguda kullanılmış ve bir olguda tam iyileşme sağlandığı, diğerinde ise kısmi düzelme olduğu rapor edilmiştir (21). Schoeman ve arkadaşları tarafından çocuk TBM olgularında 28 gün süre ile talidomit kullanılmış BOS TNF-alfa düzeylerinin azaldığı, klinik iyileşmenin daha iyi olduğu ve sekel oranının da belirgin derecede düştüğü bildirilmiştir (22).

TBM'de vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) serumda, BOS'ta ve hidrocefali gelişen hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Anti-TB tedavi sonrası VEGF değerlerinde düşme saptanmış, bu da TBM patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (23). Makrofajlar tarafından salınan VEGF vaskülitte yol açarak kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olur (24). TBM'deki patolojik değişiklikler, tüberkülomların ve böylelikle tüberküler proteinlerin subaraknoid aralığa açılması sonucu antijenik maddeye karşı aşırı duyarlılık reaksiyonunun oluşmasıyla başlar. Meningeal tutulum daha çok beyin bazal kısımlarındadır. Bununla birlikte birçok olguda bildirilen vasküler değişikliklere sekonder olarak veya inflamatuvar yanıtın direkt yayılımı nedeniyle beyin parenkiminde de lezyonlar gelişir (25). Yani TBM gerçek anlamda bir meningoensefalittir. Sadece meninksleri değil beyin parenkimini ve damar yapısını da etkilemektedir (26).

TBM'de mikroorganizmalar MSS'ye yerleşir, uzun süre sessiz kaldıktan sonra hücrel immünite geliştiğinde küçük tüberküller ortaya çıkar. Mikroskopik olarak bunlar, dışta hyalinleşmiş bir bağ dokusu, içte kazeöz nekrotik bir çekirdekten oluşur. Çevresinde

lenfositler, epiteloid hücreler, çok sayıda langhans tipinde dev hücreler, aside dayanıklı basiller (ARB) bulunur. Bu şekildeki patolojik görünüm sadece TB'ye özgüdür (12). Tüberkül içeriği BOS içine sızdığına antijenik içerikten dolayı immünojenik reaksiyon meydana gelir. Sonuçta hücreden zengin iltihap, hiperemi, ödem, kapiller harabiyet ve fibrozis gelişir (27). Yoğun eksüdaya bağlı bazal sisternaların kısmen veya tamamen tıkanması sonucu subaraknoid alanda BOS dolaşımı bozulur ve hastalığın geç döneminde araknoid yapışıklığına bağlı 3. ve 4. ventriküllerin dilatasyonu sonucu hidrosefali gelişebilir (11). Bu eksüdaların bazal sisternanın ön kısmında yoğunlaşması 3. ve 6. kafa çiftlerinin ve internal karotis arterin erken tutulmasına neden olur. Eksüda ile kaplı alanların altındaki beyin dokusunda ödem, perivasküler infiltrasyon ve mikrogliyal reaksiyon gibi iltihabi değişiklikler gözlenir. TBM'nin önemli bir karakteristiği de vaskülitir; hem arterler hem de venler tutularak anevrizma, trombüs, fokal hemorajik enfarktlar, obliteratif vaskülit oluşur. Meninkslerdeki yoğun eksüdanın ve orta beyindeki ödemin beyin sapını sıkıştırması veya beyin sapındaki tüberkülomların tıkaçıcı etkisiyle obstrüktif hidrosefali gelişebilir. Bazı olgularda ise BOS rezorbsiyonunun bozulması ile komünikan hidrosefali gelişebilir (28). Vaskülitte bağlı infarktlar TBM'de bazal ganglionlarda, serebral kortekste, pons ve serebellumda görülen birçok farklı nörolojik anormalliğin (strok, hemorajik serebral infarkt vb) mekanizmasını oluşturur ve geriye dönüşü olmayan nörolojik sekellerin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. En sık olarak internal karotis arter, serebral medial arterin proksimal kısmı ve bazal ganglionun perforan damarları tutulur (2,29,30).

Klinik Belirti ve Bulgular

TB'nin en ağır klinik formu MSS tutulumudur. Klinik tablo hastadan hastaya büyük farklılık gösterir. Hastalığın prodromal semptomlarının kolayca yanlış yorumlanabilmesi, tedavi ve prognoz açısından oldukça önemli sonuçlar doğurmaktadır. TBM'nin üç klinik dönemi söz konusudur (31,32).

Prodromal Dönem

Erişkin TBM klasik olarak subklinik nonspesifik semptomlarla başlar. Yaklaşık 2-3 hafta kadar süren yorgunluk, halsizlik, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, hafif ateş ve kişilik değişiklikleri söz konusu olabilir. Bazı erişkinlerde prodrom dönem yavaş ilerleyen demans şeklinde ortaya çıkabilir. Bu dönemde kişilik değişikliği, bellek zayıflaması, libido kaybı söz konusu olabilir.

Menenjitik (Meninks İritasyon) Dönem

Daha belirgin olarak nörolojik semptomların çıktığı dönemdir. Bunlar menenjisismus, şiddetli baş ağrıları, kusma, letarji, konfüzyon ve değişen derecelerde kraniyal sinir ve

spinal sinir belirti ve bulgularının eklenmesi şeklinde fark edilir. Göz dibi bu dönemde genellikle normaldir.

Paralitik (Serebral Tutulum) Dönem

Ağır bilinç bozuklukları, stupor ve hastalığın hızla ilerlemesi ile koma, konvülsiyonlar ve sıklıkla hemipareziler oluşur. Kafa içi basınç artışı gösteren bulgular belirginleşir, papil ödemi ortaya çıkar. BOS dolaşımında ve emiliminde bozukluklar hidrosefaliye yol açar. Tedavisiz kalan hastaların çoğu, hastalık başladıktan sonraki 5-8 hafta içinde hayatını kaybeder.

TBM hastalığının nörolojik evrelendirilmesinde "British Research Council" a ait kriterler kullanılmaktadır (33,34).

Evre-I

Şuur açık, nonspesifik semptomlar var, nörolojik defisit yok.

Evre-II

Letarji ve konfüzyon var. Kranial sinir felçleri veya hemipareziler gibi hafif şiddetli fokal belirti ve bulgular olabilir.

Evre-III

Delirium, stupor, koma, konvülsiyonlar, multipl kranial sinir felçleri ve/veya yoğun hemiplejiler gibi ilerlemiş hastalığı temsil eden belirti ve bulgularla karşılaşılabılır.

TBM'de klinik spektrum çok geniştir. Kronik baş ağrısından bilinç değişikliğine, ilerleyici menenjitte ve komaya kadar değişebilir. Başlangıçta genellikle sessizdir. Kayıtsızlık, iritabilite, anoreksi, ateş, baş ağrısı ve kusma sık görülür. Hastaların %10 kadarında ateş olmayabilir.

Hastaların 1/3'ünde altta yatan jeneralize (miliyer) tüberküloz söz konusudur. Bu olgularda yapılacak fundoskopik incelemede sıklıkla koroidal tüberküllere rastlanır. Bunlar optik disk civarında yerleşmiş değişik büyüklükteki, multipl, sınırları belirsiz, kenarları kalkık, sarı-beyazımsı renkteki granülatöz nodüllerdir (11,13). MSS dışında aktif TB bulgularının bulunması tanısız önem taşır ama bu bulgular çoğunlukla ya bulunmaz ya da nonspesifiktir. Olguların yarıya yakınının (%50) akciğer grafilerinde fokal lezyonlardan miliyer paterne kadar değişen anormal bulgulara rastlanılabilir. Tüberkülin deri testi (TDT) olguların çoğunda pozitifdir (31,35), bununla birlikte negatif bir TDT sonucu hastalığı ekarte ettirmez.

TBM bazı olgularda atipik seyir gösterebilir. Bazı olgularda piyojenik menenjitler gibi akut, hızlı progresif bir seyir görülebilirken, bazılarında aylar ya da yıllar boyunca yavaş ilerleyen kişilik değişikliği, asosyalleşme, libido kaybı ve hafıza problemleri ile karakter-

rize progressif bir demans seyri görülebilir. Daha az oranda ise, belirgin menenjit belirtileri olmaksızın stupor, koma ve konvülsiyonlarla kendini gösteren ensefalitik formla karşılaşılabilir (36).

Konvülsiyon TBM'nin her evresinde görülebilir. Özellikle çocuklarda ve yaşlılarda daha siktir. Hidrosefali, tüberküloz, ödem ve uygunsuz ADH salgılanmasına bağlı olarak gelişmektedir.

TBM olgularının %12-44'ünde ve daha çok internal kapsül ve bazal ganglionlarda olmak üzere infarktlar gelişir (37). Bu infarktlar hemipareziden hareket bozukluklarına kadar değişen tablolara neden olur. Kuadripleji veya monopleji ilerlemiş olgularda görülür. Parapleji nadirdir. Kök ağrısı, spastik veya flask paralizi ve sfinkter kontrolünde kayıpla karşılaşıldığında, spinal araknoidit olasılığı akla getirilmelidir. İlerlemiş olgularda serebral disfonksiyon belirtileri, terminal dönemde ise koma, deserebre, dekontike postür, ekstensör rijidite ve spazmlar görülür ve ölümle sonlanabilir (3).

Dünyada yaşanan HIV epidemisi ile birlikte HIV-TB koinfeksiyonu daha sık gündeme gelmeye başlamıştır. Özellikle HIV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde TBM olgularında artış bildirilmektedir. Zaire'den bildirilen 200 kanıtlanmış menenjit olgu serisinin %45'i kriptokokkal menenjit iken, %12 kadarı TBM olgusudur. Ayrıca bu serideki olguların %80 kadarı HIV (+) pozitifdir (20). TB'li olan HIV (+)'lerde ölüm riski, TB'li olmayan HIV (+)'lere göre iki misli daha yüksektir (38). Klinik tablo, BOS ADA, CD4+ T-lenfosit ve sitokin düzeyleri ve antiTB tedaviye yanıt HIV (+) olanlarda, HIV (-) olanlardan farklı değildir (39). TBM'li HIV (+)'lerin %65-77'sinde eşlik eden meninks dışı odak da bulunur. Olguların yarısından fazlasında MSS tüberkülozu vardır (2).

Hastaların %20-30'unda kraniyal sinir paralizileri vardır. Tek veya çift taraflı tutulum olabilir. Optik sinir tutulursa optik atrofi ve körlük meydana gelir (3). Kraniyal sinir paralizileri arasında en sık 6. kafa çifti (N. abducens) paralizisi, daha az sıklıkla da 4., 3., 7., 8. ve 2. kafa çiftleri paralizisine rastlanır. Kafa çifti tutulumu baziler menenjiti destekleyen önemli bir bulgudur. Paraliziler tek taraflı veya çift taraflı olabilir (40).

TBM'lerin %10'undan azında spinal tutulum nedeniyle parapleji gelişebilir. Spinal kord kompresyonu, vertebral tüberküloz (Pott hastalığı) eksüda, paravertebral abse, tüberküloz nedeniyle olabilir (41).

Tanı

TBM'de rutin laboratuvar testleri pek yardımcı olmaz ve günümüzde modern laboratuvar yöntemlerine rağmen tanı koymak güçtür. Çoğu olguda hafif bir anemi ve normal lökosit sayısı vardır. Sedimentasyon hızı genellikle yüksek olup uygunsuz ADH salgımasına bağlı olarak hiponatremi ve hipokleremi görülebilir. Çocuk TBM olgularının çoğunda aynı zamanda akciğer TB'si bulguları vardır. Hiler adenopati, primer kompleks

olguların %50-90'ında bulunur. Yetişkin TBM olgularının akciğer grafilerinde %25-30 oranında yeni ya da eski akciğer TB'sine bağlı lezyonlar görülür (42).

Beyin omurilik sıvısı (BOS)

BOS muayenesi TBM olgularının erken tanısı açısından son derece önemlidir. BOS genellikle ksantokromik (sarı) renktedir ve genellikle basınç artmıştır. Tipik olarak BOS'un şekeri düşük ve protein içeriği yüksektir. Ayrıca 100-500 arasında hücre sayısı söz konusudur ve mononükleer hücre hâkimiyeti vardır (43). Hastalığın erken dönemlerinde polimorf nüveli hücre hâkimiyeti olabilir. Ayrıca MNL hücre hâkimiyeti söz konusu iken tanı konulup anti-TB tedavisi başlandıktan sonra yine PMNL hücre hâkimiyeti ortaya çıkabilir. Bu olaya hastanın kötüleşmesi eşlik eder ve "terapötik paradoks" adı verilir (28). BOS protein oranı 100-500 mg/dl arasında değişir ama spinal sistemde bloğu olan olgularda protein oranı 2-6 gr kadar yüksek çıkabilir. BOS şekeri olguların %80'inde 45 mg/dl'den daha azdır.

Hastanın BOS protein içeriğinin çok yüksek olması, MRG incelemelerinin nodüler araknoiditi göstermesi halinde, doku biyopsisi desteği olsun ya da olmasın spinal TB araknoidit tanısını akılda tutmakta fayda vardır.

Bakteriyoloji

BOS'ta ARB'nin gösterilmesi erken tanı açısından günümüzde en etkili ve önemli kanıtlardan biridir. Yeni alınmış olan BOS tüpte beklemeye bırakıldığında, içinde örümcek ağı oluşabilir ve buradan yapılan yayma ve kültürde mikroorganizmalar görülebilir.

BOS kültürlerinin sık sık takip edilmesi ve kontrolü de ihmal edilmemelidir. Bununla birlikte, TB kültürünün üretilmesi uzun zaman aldığı için, çoğu kez erken tanıda yardımcı değildir ve duyarlılığı düşüktür. Tanıdaki gecikme nörolojik komplikasyonları ve mortaliteyi artırmaktadır (2). BOS kültüründe üreme oranı %18,7-43 oranlarında bildirilmektedir (44). Ülkemizde ve bazı bölgelerde BOS'da ARB varlığının gösterilmesi konusunda başarı oranının ne yazık ki çok düşük (%2-34,7) kaldığı bilinmektedir (45). Bir çalışmada anti-TB tedavi başlanmış olmasına rağmen dört kez art arda yapılan BOS ARB incelemesi ile birlikte %87 oranında başarı elde edildiği bildirilmiştir (39).

Günlük aralarla en az 3 kez lomber ponksiyon yapılmasının tanı şansını artırabileceği ileri sürülmüştür. Bu arada unutulmaması gereken ampirik anti-TB tedavinin fazla geciktirilmeden başlanmasıdır. ARB testinin duyarlılığının hastadan fazla BOS örneği (>10 ml) alınması, son BOS sıvısının incelemelerde kullanılması, tüpün dibinde kalan sedimentin ya da tortunun kullanılması, eğer bunlar yoksa ilave edilecek %95'lik ve 2 ml hacimdeki alkolün oluşturacağı presipitatın tercih edilmesi halinde artacağı öngörülmektedir. Ayrıca santrifüj sonrası elde edilen 0,02 ml sedimentin lam üzerinde 1 cm ya da daha küçük bir alana yayılması daha sonra Ziehl-Neelson ya da Kinyoun

ile boyanması ve hazırlanan preparatın üzerinde yaklaşık 30 dakika boyunca 200-500 farklı alanın taranmasının ARB duyarlılığını artırabileceği bildirilmiştir (46).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TBM'nin hızlı tanısında PCR tekniğini esas alan nükleik asit temelli amplifikasyon testleri (NAAT), moleküler mikrobiyoloji teknikleri son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknikte, istenilen DNA parçası çoğaltıldıktan sonra DNA elektroforezi yöntemi ile gösterilmektedir. Yöntem, çok az sayıda basilin bile seçilmesini olanaklı kılmaktadır. Ancak henüz pahalı olması, yanlış pozitif sonuçlar (kontaminasyondan kaynaklanan) verebilmesi ve ölü ile canlı basili ayırt edememesi gibi olumsuz yönleri vardır. TBM tanısında BOS'da PCR testinin duyarlılığı %56, özgüllüğü ise %98 olarak ortaya konulmuştur (47). Çalışmalar PCR'nin anti-TB tedavi başladıktan 6 hafta sonrasına kadar *M. tuberculosis*'i saptayabileceğini göstermektedir. TBM olgularının ayrıntılı etiyolojik-tanısallı çalışmalarında "DNA finger printing", RFLP, MTD ("Amplified *M. tuberculosis* Direct Test"), TMA ("Transcription Mediated Amplification") kullanılabilmektedir. Mikobakteriyel infeksiyonların hangi mikobakteri türü tarafından geliştirildiğini anlamak üzere birtakım yeni moleküler yöntemler ya da kombinasyonları ortaya konulmuştur (48).

TBM'nin tanısında BOS'da ADA aktivitesinde yükselmenin gösterilmesi günümüzde giderek daha sık kullanılan tetkiklerdendir (49). Ayrıca mikobakterinin yapısal bir komponenti olan tüberkülostearik asidin gaz-likid kromatografi ile saptanması, *M. tuberculosis* antijen-5'e karşı oluşmuş antikorların ELISA yöntemiyle saptanması ve birtakım nörokimyasal markırların (nitrit, B12 vitamini, homosistein, GABA, triptofan, taurin, fenilalanin vb) ölçülmesi gibi metodlar da geliştirilmektedir (50).

Nöroradyoloji

BBT ve MRG başta olmak üzere birtakım görüntüleme yöntemleri TBM'nin hem tanısında hem de tedavi yönetiminde klinisyenlerin elini güçlendirmiştir. BBT baziler araknoiditi ve yaygınlığını, beyin ödemi ve infarktları, ayrıca hidrosefalinin varlığını ya da seyrini ortaya koyabilir. Geniş olgu serili iki çalışmada, BBT değişen klinik önem dereceleriyle birlikte hastaların yaklaşık %75'inde hidrosefalinin varlığını, %38'inde bazal menenks tutulumunu, %15-30 kadarında beyin infarktlarının varlığını ve %5-10'unda tüberkülom varlığını göstermiştir. Herhangi bir derecedeki hidrosefali ile birlikte hastada bazal tutulumlu menenjitin gösterilmesi oldukça güçlü bir şekilde TBM'yi düşündürmektedir (51). Sönmez ve arkadaşları retrospektif ve beyin MRG arşivi aracılığıyla yaptıkları nöroradyolojik bir çalışmada, 32 TBM'li hastanın yaklaşık üçte birinde (%35) TB-otit/mastoidit (oto-mastoidit) saptamışlardır. İki antite arasında sebep sonuç açısından ilişki henüz açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, uzun süren ve non-spesifik antibiyotik tedavilerine yanıt vermeyen kronik süperatif otitis medialis hastalarda

tüberküloz infeksiyonundan şüphelenme ve erken tanı/tedavi ile TBM'nin önlenmesi hipotetik olarak düşünülebilir (52).

Tüberküloz tanısı klinik, radyolojik bulgular ve/veya iğne biyopsisiyle konulabilir. Spinal TB-araknoidit tanısı ise MRG'deki nodüler araknoidit görüntüsü ve/veya doku biyopsisiyle konulabilir.

Ayırıcı Tanı

TBM'ler diğer tip menenjitlerle karıştırılabilirse de, tanıya, yavaş ve sinsi seyri ve başka bir yerde TB odağının gösterilmesiyle ulaşılabilir. Ayırıcı tanıda fungal ve diğer granülatöz menenjitler de düşünülmelidir. Ayrıca ender görülen maligniteler de (lenfoma, sarkoma vb) göz önünde bulundurulmalıdır. TBM'nin ve aşağıda belirtilen ve genellikle ateş ile şuurda değişiklik ortak semptomlarıyla kendini gösterebilen infeksiyöz ve non-infeksiyöz hastalıkların ayırıcı tanılarında dikkatli olunmalıdır (53).

- İnfeksiyonlar: Fungal (kriptokokkoz, histoplazmoz, aktinomikoz, nokardiyoz, arakniya infeksiyonu, kandidiyaz, koksidiyoz); spiroketal (Lyme hastalığı, sifiliz, leptospiroz); bakteriyel (kısmen tedavi edilmiş bakteriyel menenjitler, beyin apseleri, listeriyoz, Neisseria spp. infeksiyonları, tularemi); bruselloz; parazitik (sistiserkoz, akantomebiyoz, anjiostromgiloz, toksoplazmoz, tripanozomiyoz) ve viral (herpes, kabakulak, retrovirüs, enterovirüs [hipogammaglobulinemik hastalarda])
- Akut hemorajik lökoensefalopati
- Behçet hastalığı
- Kimyasal menenjit
- Kronik benign lenfositik menenjit
- SLE
- Vasküler: Multipl emboli, subakut bakteriyel endokardit, sinüs trombozu
- Vaskülit: İzole MSS anjiitis, sistemik dev hücreli arterit, Wegener granülomatozu, poliarteritis nodoza, noninfeksiyöz granülomatoz, lenfomatoid granülomatoz
- Vogt-Koyanagi-Harada sendromu

Tedavi

Klinik ve laboratuvar bulguları ile TBM düşünülen olgularda ampirik anti-TB tedaviye derhal başlanılmalıdır. Başlangıç tedavisi dördü, idame tedavisi ise ikili kombinasyon olmalıdır. İzonyazid (H), rifampisin (R) ve pirazinamid (Z) bakterisidal etkili olmaları ve BOS'a geçmeleri nedeniyle tedavide mutlaka yer almalıdır (18). Bu üçlünün yanına dördüncü ilaç olarak BOS'a geçme oranı etambutole (E) göre daha fazla olan strep-

tomisin (S) tercih edilmelidir. H ve R birlikte verildiğinde ölüm ve kalıcı sekel oranı, R bulunmayan kombinasyonlara göre daha düşüktür. Rifampisin kullanılmadığı durumlarda iki ay HEZS'yi takiben HE ile tedavi 12-24 aya tamamlanmalıdır (3). H 10 mg/kg/gün (günlük total 300 mg), R 900 mg/gün ve E 15 mg/kg/gün verilir. İlaçların tümü oral olarak ve günlük tek dozda verilebilir. Tedavi 18-24 ay devam ettirilmelidir. İlave olarak 1 gr streptomisin günlük İM olarak 60 gün verilmelidir.

Meningeal inflamasyon varlığında H ve Z'nin BOS konsantrasyonları kan konsantrasyonlarının yaklaşık %90'ına ulaşır. Bu değer ise H ve Z açısından *M. tuberculosis* için MİK değerlerinin çok üstünde bir değerdir (54).

R plazmada %80 oranında proteinlere bağlı olarak bulunur. R normal olarak kan beyin bariyerini çok az miktarda geçer. Meningeal inflamasyon varlığında serum düzeyinin %10-20'si BOS'a geçer ve bu düzey *M. tuberculosis* için MİK değerinin çok az üstündedir. R'nin meningeal inflamasyon olmasa bile BOS'a geçebileceği de iddia edilmiştir (2).

E ve S'nin normal olarak BOS'a geçişi yok denecek kadar azdır. TBM'de serum düzeylerinin sırasıyla %10 ve %20'sine ulaşılır. Bu yüzden, tedavinin erken evrelerinde inflamasyon aktif olarak varken kullanılmalıdırlar (3,55). E ender olarak retinal nöropatiye yol açabilir. Bu yüzden görme aylık olarak snellen kartıyla test edilmelidir. H'ye bağlı periferik nöropati 50 mg oral piridoksin (günlük) verilerek önlenabilir. H'ye bağlı hepatit insidansı yaşla artar.

Sekonder ilaçlardan rifabutinin doku tropizmi belirgindir. Rifabutinin dokulardaki konsantrasyonu plazmadakinin 5-10 mislidir (55). Sikloserin tüm dokulara iyi dağılır ve bu ilaç açısından kan-beyin bariyeri olmadığı kabul edilmektedir. Etionamidin inflamasyon olsun ya da olmasın plazma ve BOS düzeyleri eşdeğerdir (3,55).

TBM'de tedavi başlandıktan sonra klinik olarak kötüleşmenin olması veya radyolojik olarak lezyonların ilerlemesi ya da kötüleşmesi, yani "paradoksal reaksiyon" immün sistemin düzelmesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır ve tedavinin yaklaşık 60. gününde görülmektedir. Bu hususun bilinmesi klinik yaklaşım açısından çok önemlidir ve asla tedavi başarısızlığı olarak düşünülüp tedavi değişikliğine gidilmemelidir. Paradoksal reaksiyon ile birlikte en sık LAP ve ateş görülmektedir. Olguların %25'inde ilk lezyon bölgesinin dışındaki bir anatomik bölgede tutulum olmaktadır. Lenfosit sayısında dalgalanmalar ve TDT'de abartılı reaksiyon saptanabilmektedir (56).

İnfeksiyöz menenjitlerin tedavisinde steroid kullanımı hep tartışlagelmiş olmakla birlikte, TBM'de özellikle evre-II ve evre-III olgularda fokal nörolojik bozukluklar, bilinç değişikliği, BOS basıncının 300 mm H₂O'nun üzerinde olması, belirgin hidrosefali ya da beyin ödemi varlığında ve spinal blok durumlarında kortikosteroid kullanımı ciddi olarak önerilmektedir. Erişkinler için daha çok 60 mg/gün dozunda prednizolon başlanılmakta ve bir-iki hafta sonra doz azaltımına gidilerek dört-altı hafta içinde kesilmeye çalışılmaktadır (18,41). Prednizolon tedavisi ile birlikte bazal eksüdaların ve tüberkü-

lomaların belirgin ölçüde rezolüsyona uğradığı görülebilmektedir (50). Deksametazon çocuklarda 8-12 mg/gün dozunda, yetişkinlerde ise 12-16 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Doz azaltımı sırasında semptom ve BOS bulguları kötüleşebilmektedir. Dolayısıyla kortikosteroid tedavisi yönetiminin, olgunun seyrine göre de belirlenmesi zorunlu olabilmektedir.

Tüberküloz varlığında diğer intrakraniyal tümoral lezyonlardan farklı olarak steroid ve anti-TB ilaçlardan oluşan medikal tedavi öncelikle tercih edilir. Tüberküloz obstrüktif hidrosefaliye yol açmadığı, beyin sapına bası yapmadığı sürece cerrahi tedaviye başvurulmaz. Geçmişte bu tür durumlarda yapılan beyin cerrahisi operasyonları sıklıkla şiddetli ve fatal seyirli menenjit komplikasyonlarıyla sonlanmıştır (50).

Cerrahi tedavi ciddi hidrosefali gibi bazı TBM komplikasyonlarının varlığında gündeme gelen ve bazen hayat kurtarıcı olabilen bir tedavi seçeneğidir. Hastalarda ventrikülo-peritoneal veya ventrikülo-atrial şant operasyonları yapılabilir. Hastanın durumu uygunsa kısa süreli bir girişim olarak eksternal ventriküler drenaj türü uygulamalar da yapılabilmektedir.

Prognoz ve Komplikasyonlar

Semptomların ortaya çıkmasıyla bu semptomlara yönelik tedaviler uygulanabilir. TBM'li hasta iyi beslenmeli ve yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır. Uygunsuz ADH salımına bağlı hiponatreminin gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Tedavisiz olgular 6-8 hafta içinde ölümlerle sonlanabilir. Erken tanı ve tedavi ile %90 oranında tam düzelme sağlanabilir.

Hastalığın tedavisinde geç kalındığında hayatta kalma oranı sadece %24,5 dolayındadır. Ağır nörolojik sekeller ise sıktır. Kalıcı beyin hasarı sonucunda motor paraliziler, konvülsif durumlar, mental yetmezlik ve kişilik bozuklukları ortaya çıkabilir. Komplikasyonların insidansı tedavinin geç başlamasıyla yükselebilir (57,58).

KAYNAKLAR

1. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002;360:1287-92.
2. Thwaites GE, Chau TTH, Mai NTH, Drobniewski F, McAdam F, Farrar J. Neurological aspects of tropical disease: Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:289-99.
3. Doğanay M. Tüberküloz meninjit. (Uzun Ö, Ünal S, ed.) *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları II'de*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002:707-15.
4. Unat EK. *Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi: İnsanda Hastalık Yapan Bakteriler, Virüsler ve Bunlarla Oluşan İnfeksiyon hastalıkları*. 2. baskı. İstanbul: Dergah Yayınları 1987.
5. Teoh R, Humphries M. Tuberculous meningitis. In: Lambert HP, ed. *Infections of the Central Nervous System*, Philadelphia: BCDecker, 1991:1989-206-13.

6. Kılıçturgay K. Tüberkülozda immunopatogenez. *İnfek Derg* 1997;11 (4 Suppl):7-12.
7. Eriş FN. Tüberküloz immünolojisi. *İnfek Derg* 2000;14:421-8.
8. Koçyiğit E. Tüberküloz patogenezi, *Klinik Derg* 1989;2:18-9.
9. Kasik JE. Central nervous system tuberculosis. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis*. 2 ed. New York: Springer 1988:87-97.
10. Roca Bernardino. Intradural extramedullary tuberculoma of the spinal cord: a review of reported cases. *Journal of Infection* 2004;5:1-7
11. Sheller JR, Des Prez RM. CNS tuberculosis. *Neurol Clin* 1986;4:143-58.
12. Bharucha NE. Infections of the nervous system. In: *Neurology in Clinical Practice*. (Eds: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD). Butterworth-Helneemann. Boston, Oxford. Chap 60, 1996; 1181-1306.
13. Roca Bernardino. Intradural extramedullary tuberculoma of the spinal cord: a review of reported cases. *Journal of Infection* 2004;5:1-7
14. Donald PR, Schaaf HS, Schoeman JF. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: the Rich focus revisited. *Journal of Infection* 2004;50(3):193-5.
15. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999;75:133-40.
16. Hawn TR, Dunstan SJ, Thwaites GE, et al: A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194:1127.
17. Thwaites GE, Hien TT. Tuberculous meningitis: many questions , too few answers. *Lanset Neurol* 2005;4:160-70.
18. Wiles CM, The meningitis. In: Walton J, editör. *Brain's disease of the Nervous system*. Oxford: Oxford Univ. Pres 1993:269-87.
19. Haas DW. Mycobacterial diseases. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2576-607.
20. Cotran RS, Kumar V, Collins SL. Diseases of immunity. In: Cotran RS, Kumar V, Collins SL, eds. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Sixth edition. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999;188-259.
21. Thwaites GE, Simmons CP, Tan Ha Quyen N, et al. Pathophysiology and prognosis in Vietnamese adults with tuberculous meneingitis. *J Infect Dis* 2003;188:1105-15.
22. Roberts MT, Mendelson M, Meyer P, Carmichael A, Lever AM . The use of thalidomide in the treatment of intracranial tuberculomas in adults: two case reports. *J Infect* 2003;47:251-5.
23. Schoeman JF, Springer P, Ravenscroft A, et al. Adjunctive thalidomide therapy of childhood tuberculous meningitis. *J Child Neurol* 2000;15:497-503.
24. W. Matsuyama, T. Hashiguchi, F. Umehara. Expression of 70 vasculer endothelial growth factor in tuberculous meningitis. *Journal of the Neurological Sciences* 2001;186:75-9.
25. Dobrogowska DH, Lossinsky AS, Tarnawski M, Vorbrodt AW. Increased blood-brain barrier permeability and endothelial abnormalities induced by vascular edothelial growth factor. *J Neurocytol* 1998;27:163-73.
26. Kocen RS. Tuberculosis of the nervous system. In: Kennedy PGE, Johnson RT, eds. *Infections of the Nervous system*. London : Butterworths, 1987:23-46.
27. Girolami UD, Antony DC, Frosch MP. The central nervous system. Cotran RS, Kumar V, Collins SL, eds. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999:1293-358.
28. Öge AE, Bahar S, Tolun R, Çoban O, Merkez sinir sistemi tüberkülozu. *Klinik Derg* 1989;2:67-8.

29. Leonard JM, Des Prez RM. Tuberculous meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:769-87.
30. Chan KH, Cheung RT, Lee R, et al: Cerebral infarcts complicating tuberculosis meningitis. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:31.
31. Poltera AA. Thrombogenic intracranial vasculitis in tuberculosis meningitis. A 20 yearra "postmortem" survey. *Acta Neurol Belg* 1977;77:12.
32. Hinman AR. Tuberculosis meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital 1959 to 1963. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:670.
33. Kent SJ, Crowe SK, Yung A et al. Tuberculosis meningitis: a 30- year review. *Clin Infect Dis* 1993; 17:987.
34. Alarcon F, Escalante L, Perez Y, Banda H. Tuberculous meningitis: short course of chemotherapy. *Arch Neurol* 1990;47:1313-7.
35. British Medical Research Council, Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1948;1:582.
36. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;241:264-8.
37. Udani P M, Dastur D K. Tuberculous encephalopathy with and without meningitis. *J Neurol Sci* 1970;10:541-61.
38. Kilani B, Ammari L, Tiouiri H, et al. Neuroradiologic manifestations of CNS tuberculosis in 122 adults. *Rev Med Interne* 2003;24:86-96.
39. Barnes PF, Lakey DL, Burman WJ. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:107-26.
40. Patel VB, Bhigjee AI, Bill PLA and Connolly CA. Cytokine profiles in HIV seropositive patients with tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:598-9.
41. Salman N. Milyer tüberküloz ve Tüberküloz menenjit. *Klinik Derg* 1989;2:22-4.
42. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-51.
43. Doğanay M. Erişkin tüberküloz menenjit. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 1986;16:79.
44. Merritt HH, Fremont-Smith F: The Cerebrospinal Fluid. Philadelphia, WB Saunders, 1938.
45. Taşova Y, Saltoğlu N, Mıdıklı D, Kandemir Ö, Aksu HSZ, Dündar İH. Erişkinde 98 ekstrapulmoner tüberküloz olgusunun değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2000;13:17-23.
46. Ural S, Türker M, Özer Ö. Ve ark. İzmir Devlet Hastanesi İntaniye Kliniği'inde 1986-1989 yılları arasında menenjit olgularının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 1990;4:411-5.
47. Parsons LM, Driscoll JR, Taber HW, Salfinger M. Drug resistance in tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:905-28.
48. Pai M, Flores LL, Pai N et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification test for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:633-43.
49. Li H, Turhan V, Chokhani L, Stratton CW, Dunbar SA, Tang YW. Identification and differentiation of clinically relevant mycobacterium species directly from acid-fast bacillus-positive culture broth. *J Clin Microbiol* 2009;47(12):3814-20. Epub 2009 Sep 30.
50. Janvier F, Servonnet A, Delacour H, Fontan E, Ceppa F, Burnat P. Value of assaying adenosine deaminase level in patients with neuromeningeal tuberculosis. *Med Trop (Mars)*. Feb 2010;70(1):88-93.
51. John Leonard. Tuberculosis meningitis. <http://www.uptodate.com/contents/central-nervous-system-tuberculosis>.
52. Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F, et al. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiol* 2000;41:13-17.

53. Sönmez G, Turhan V, Senol MG, Ozturk E, Sildiroglu HO, Mutlu H. Relationship between tuberculous otomastoiditis and tuberculous meningitis. *J Laryngol Otol* 2008;122(9):893-7. Epub 2007 Aug 17.
54. Tarakad S Ramachandran. Tuberculous Meningitis, Differential Diagnoses. <http://emedicine.medscape.com/article/1166190-differential>.
55. Koajarern S, Supmonchai K, Phuapradit P, Mokkhavea C, Krittiyanut S. Effect of steroids on cerebro spinal fluid penetration of antituberculous drugs in tuberculous meningitis. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:6-12.
56. Wallace RJ Jr. Antimycobacterial agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:436-48.
57. Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21: 803-9.
58. Hosoglu S, Geyik MF, Balık İ, et al. Tuberculous meningitis in adults in Turkey: epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory. *Eur J Epidemiol* 2003;18:337-43.