

# MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TÜBERKÜLOZU

Aylin ÖNGEL\*

Tüberküloz enfeksiyonu, Dünyada gelişmekte olan ülkelerde hayatı tehdit etmekte, gelişmiş ülkelerde de HIV enfeksiyonu ile birlikte sıklığı giderek artmaktadır.

2004 WHO kayıtlarına göre, Dünya'da yeni tüberküloz vakası 8.9 milyon (140/100 000), yayma pozitif 3.9 milyon (62/100 000) kişi bulunmaktadır. 2004 yılında yeni tüberküloz kayıtlarının %80'den fazlası Afrika, Güney doğu Asya, Batı Pasifik bölgelerinde bulunmaktadır. 2004 yılında 1.7 milyon insanın (27/100 000) tüberkülozdan öldüğü bildirilmiştir. Tüberküloz mortalitesi Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DOTS) ile 1990-2004 arası 29/100 000'dan 27/100 000'e düşmüştür.(1) 2004 WHO kayıtlarına göre Türkiye'deki insidans 26/100 000'dir.

Ekstrapulmoner tüberküloz, akciğer dışı organların tüberkülozudur. Teşhisi, bir kültür pozitif örnek, histopatolojik olarak veya uyumlu klinik bulguların bulunması ile konur.(2) Ekstrapulmoner tüberküloz formu, HIV negatif kişilerde tüm tüberküloz formlarının %10-20'si arasında bulunmaktadır. Ciddi immun yetmezliği olan veya HIV ile enfekte kişilerde ekstrapulmoner tüberküloz %60'lara çıkabilir.

Ekstrapulmoner tüberküloz, sıklık sırasına göre plevra, lenf nodları, üriner sistemde ve eklemlerde görülmektedir. Ekstrapulmoner tüberküloz Centers for Disease Control (CDC) 2005 kayıtlarına göre ABD'de %18.0 plevral, %42.0 lenfatik, %11.1 kemik ve eklem, %5.2 genitoüriner, %6.3 meningeal, %5.5 peritoneal, %11.9 diğer bölgelerde saptanmıştır.(3)

Merkezi sinir sistemi tüberkülozu; tüberküloz menenjit, intrakranial tüberkülomlar, spinal tüberküloz araknoidittir. Tüberküloz menenjit, merkezi sinir sistemi tüberkülozunun en sık görülen şeklidir. Tüberkülozun bu tipi en ciddi formlarından biridir, tedavide gecikme sakatlık ve mortalitede belirgin artışla sonuçlanacağından dolayı erken teşhis ve tedavi önemlidir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Bir toplumun gelişmişlik derecesi ile tüberküloz menenjit görülmesi, ters orantıda değişmektedir. Toplumun gelişmişlik

düzeyi arttıkça tüberküloz menenjit görülme oranı düşmektedir. BCG aşısı ile tüberkülozun ağır formlarından biri olan tüberküloz menenjit gelişimi önlenmektedir. BCG uygulamasına son verme için gereken kriterlerden birisi Yıllık Enfeksiyon Riski 'nin (YER) %0.1'den az olması gerekmektedir.(4) Tb menenjit ABD, 1969 ile 1973 yılları arasında toplam Ekstrapulmoner tüberküloz hastaları arasında olgularının %4.5'ini oluşturmuş. CDC'ye 1975 ve 1990 arasında 3.085 tüberküloz menenjit olgusu bildirilmiştir. Bu rakam bütün ekstrapulmoner tüberkülozlu hastaların %4.7'sini oluşturmaktadır. 1990'da 284 olgu bildirilmiştir, bu ekstrapulmoner tüberküloz morbiditesinin %6.2'sini oluşturmaktadır.(5)

82764 tüberküloz vakasıyla Kanada'da yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, santral sinir sistemi tüberkülozu (%1) gelişme riski; genç, kadın, yabancı doğumlu kişilerde sadece pulmoner tüberkülozu olan kontrol grubuna göre artmış mortalite riskine göre yüksek bulunmuştur. ( $p < 0.005$ ) ve (RR 4.33).(6) Türkiye'de insidans ile ilgili veri bulunmamakla birlikte yapılmış çalışmalardan bu konu hakkında fikir edinmekteyiz. 1988-1996 yılları arasında Dicle Üniversitesinde tedavi edilen yaşları 3 ila 15 arasında değişen ortalaması 4.1 olan 214 vakalık bir seri(7) , 1985-1998 yılları arasında 12 üniversite hastanesinde tedavi edilen % 35'i Güneydoğu Anadolu, %23'ü Doğu Anadolu'dan, yaşları 13 ila 83 arasında ortalama  $32.7 \pm 15.6$  olan 469 vaka serisi,(8) 1991-2002 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi hastanesinde yaşları 16 ila 60 arasında değişen ortalama  $33,9 \pm 13,2$  arasında değişen 42 vaka serisi (9), 1998 ve 2002 tarihleri arasında yaşları 15-70 arasında, ortalama 32 olan İstanbul'da Haseki Eğitim hastanesinde takip ve tedavi edilen 82 tüberküloz menenjit vaka serisi (10) bildirilmiştir.

## PATOGENEZ

Primer enfeksiyonu takiben, enfekte olanların yaklaşık %5-10'unda ilk iki yıl içerisinde Progresif Primer Hastalık gelişmektedir. Menenjit tüberkülozu, progressif primer tüberküloz formlarındandır.

Tüberküloz menenjitte lezyon daha çok beynin bazal yüzündeki meneksleri tutup konveks kısmı fazla etkilenmemektedir.

\* SB. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tüberküloz menenjit, primer enfeksiyonda oluşan basillemi sırasında submeningeal bir odakta oluşmaktadır. Dissemine yada milier tüberkülozun bir bugusu olarak yada bazen tek tutulum yeri olarak görülmektedir. Aynı zamanda paraspinoz kemik odağının spinal kanalı tutması ya da bir kafatası kırığı ile kan beyin engelini zedelenmesi sonrası görülür. BOS'da çok az basil bulunmaktadır ve BOS'a geçen tüberküloprotein antijenine karşı geç-tip bir aşırı duyarlılığa bağlı görülmektedir. Damar endotel nekrozuna yatkınlık olduğundan tromboza ve doku infarktüsüne neden olup kalıcı hasar bırakmaktadır. (5,11,12)

## KLİNİK

Klinik özellikler genellikle aşamalı seyir izlemektedir. Üç evrede tanımlanmaktadır.

- Evre I: Bulgular çoğunlukla sistemiktir  
Hastanın bilinci açık  
Meningeal semptomlar var, fakat nörolojik bulgular yok
- Evre II: Hastada zaman zaman oryantasyon bozukluğu var  
Konfüzyon gözlenir  
Endokranial hipertansiyonun nörolojik bulguları var
- Evre III: Hastanın bilinçli kalması çok zor  
Derin stupor, koma, deliryum veya koma meydana gelebilir  
Hemipleji ve parapleji meydana gelebilir.(11,12)

Evre II'de Baziller araknoidit ilerledikçe meninjisimus ortaya çıkar ve kranial sinir defektleri belirgin olur, sıklıkla süperior oküler sinirin basısına bağlı olarak şaşılık gelişir. Evre III'de gerçek hidrosefali, kafa içi hipertansiyon, vasküler tromboz gelişmesi sıkır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda mortalite oranı %9,8-%43,5 arasında değişmektedir. Mortalite konvülsiyon, komada mental durum, gecikmiş veya düzensiz tedavi, evre III'de geliş, düşük glikoz/kan oranı, yüksek protein oranı, CT görüntülemeye anormal bulgular mortaliteyi belirleyen faktörler olarak bulunmuştur. Nörolojik sekel %32 - %20,8 olarak bulunmuş ve ekstrameningeal tüberküloz, kranial sinir felci, hemiparezi, hemipleji, multiple nörolojik defisit nörolojik sekelin belirleyicileri olarak gösterilmiştir.(7,8,10,13,14) Nörolojik defisitinin önlenmesi, mortalitenin düşürülmesi için acil tedavinin başlaması ve kesintisiz tedavi temeldir.

## TEŞHİS

Tüberküloz menenjitte tanı için lomber ponksiyon ile serebrospinal sıvının alınması ve BOS sıvısında klasik özelliklerin tanınmasına dayanır. Diğer yardımcı faktörler; yeni maruziyet, yüksek riskli bir epidemiyolojik gruba dahil olması, başka bir organ tutulumunun radyolojik ya da klinik olarak varlığıdır.

BOS da mikroskopide ARB ve kültür pozitifliği düşüktür.Yapılan çalışmalarda %20-37'sinde mikroskopide ARB pozitif, kültür %40-80 pozitif olarak görülmüştür.(5) BOS'da bir µL'de 100 ila 500 arasında hücre, bir dl'de 100 ila 500mg arasında olan yüksek protein, bir dl'de 45 mg'dan az glukoz, lenfosit hakimiyeti, yüksek klinik bulgularla tanıyı destekleyebilir. BOS'da ADA yüksekliğinin sensitivite ve spesifitesi yüksektir. (>%90). Genetik amplifikasyon teknikleri, PCR gibi teşhiste yardımcı olabilir. (%65-80 duyarlılık)(15) PCR'ın çapraz kontaminasyon riskinin yüksek olması nedeniyle yüksek yanlış pozitif sonuçları bulunmaktadır. Gen-probe Amplified Mycobacterium tüberkülozis direkt test, tek tüp formatı kullandığından, çapraz kontaminasyon ve dolayısı ile yanlış pozitiflik olasılığı düşük olduğundan dolayı konvansiyonel PCR'a göre daha yararlı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.(16)

Radyolojik görüntüleme; tanıda ve izlenmede kullanılmaktadır. Beyin tomografisinde; tipik olarak baziller araknoidit, meninkslerde kalınlaşma, ventriküllerde dilatasyon, hidrosefali, supratentorial beyin parenkimi ve sapında infarktüs en önemli bulgularıdır. MR bulgularının daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Leptomeningeal hastalığın derecesi, tüberkülomlar, abseler ve infarkt gibi anomalilerin saptanmasında, hidrosefalinin gösterilmesinde tomografiye göre daha üstündür. (17,18)

## TEDAVİ

Genel olarak bir ilacın meninkse geçme özelliği, küçük molekül ağırlığı, protein bağlanmasının azlığı, iyonlaşmaması, lipide çözünebilmesi ile artar. Kan beyin bariyerini en iyi geçen ilaç pirazinamid ve izoniasidir. Rifampisin, Etambutol, Streptomisin'in kan beyin bariyerini geçişi, tüberküloz menenjitin akut fazında, meninkslerin inflamasyonunun fazla olduğu, yüksek geçirgenlik olduğu dönemde iyidir.(19,12)

Tedavi süresi hakkında farklı görüşler bulunmaktadır. Amerikan Toraks Topluluğunun ve CDC 'nin uzlaşya göre tedavi süresini 9-12 ay olarak belirlenmiştir(20) . İngiliz Toraks Topluluğu'nun da içinde yer aldığı ve NICE (National Institute for Clinical Excellence) çatısı altında hazırlanan rehberde, tedavi süresinin kısaltılması için yeterli kanıt olmadığını belirtmekte ve ilk iki ay dört major ilaç, devam fazında izoniasid, rifampisin olmak üzere tedavi süresini 12 ay olarak önermektedir(21) . Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise pulmoner tüberküloz gibi tedavi süresini 6 ay olarak önermektedir.(22)

Tb menenjit tedavisinde kortikosteroid kullanımı tartışmalı bir konudur. Steroidin etkisi, kafa içi basınç azaltılması, serebral ödemin ortadan kaldırılması, araknoiditin, kranial sinir felçlerinin azaltılması ve spinal kord blokajının

önlenmesi şeklinde özetlenebilir. (5,11) Kullanım dozu çocuklarda 1-2mg/kg, maksimum 40 mg, Yetişkinlerde rifampisinle birlikte kullanıldığında 20-40 mg olarak, aksi takdirde 10-20 mg olarak 2-3 hafta sonra dereceli olarak azaltılması önerilmektedir. (2,22)

## KAYNAKLAR

1. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing. WHO report 2004; Geneva; World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004. 362)
2. TB/HIV A clinical manual; WHO/HTM/TB/2004;.329: 104
3. CDC USA Ekstrapulmoner tuberculosis; 2005
4. Çalışır H.C "Tüberküloz".: In: İç Hastalıkları. Ed: Prof.Dr.Gürler İliçin, Prof.Dr.Kadir Biberöglü, Prof.Dr.Gültekin Süleymanlar, Prof.Dr.Serhat Ünal. Güneş Kitabevi, Ankara-2003
5. Micheal D. Iseman Klinisyenler için Tüberküloz Klavuzu. Çeviri: Şeref Özkara; Nobel Tıp Kitabevleri;s: 73-181
6. Phypers M, Harris T, Power C.: CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10(1):99-103
7. Yaramis A., Gurkan F., Eevli M. et all, Central Nervous System Tuberculosis in children: a review of 214 cases. Pediatrics 1998;102:49
8. Hoşoğlu S, Geyik F, Balık İ., et all. : Tuberculosis meningitis in adults in Turkey: Epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory. European Journal of Epidemiology 18:337-343, 2003.
9. Çağatay AA, Ozsut H, Gülec L. et all: Tuberculous meningitis in adults-experience from Turkey. Int J Clin Pract 2004 May;58(5):469-73
10. Şengöz G., Sekseniki tüberküloz menenjitli olgunun değerlendirilmesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2005; 53(1):50-55
11. Caminero Luna. A Tuberculosis Guide for Specialist Physicians.2003 IUATLD; 309-347.
12. Topçu Willke A. İnfeksiyon Hastalıkları In: Mehmet Doğanay, Bilgehan Aygen Tüberküloz Menenjit sayfa:879-882. 1996 Nobel tıp Kitabevi
13. Hoşoğlu S, Geyik F, Balık I, et all:Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis 6(1);64-70 2002.
14. Hoşoğlu S, Ayaz C., Geyik F et all. :Tuberculous meningitis in adults: an eleven-year review. Int J Tuberc Lung Dis 2(7):553-557 1998.
15. Golden P.M., Extrapulmonary tuberculosis: An Overview American Family Physician 2005 volume 72;1761-1768.
16. A.Cristina, Cartwright C P., Williams N.D. et all; :Early detection of central nervous system tuberculosis with the gen-probe nucleic acid amplification assay: utility in an inner city hospital. Clinical infectious disease 2002;35:339-42.
17. Bernaterts A, Vanhoenacker F.M., Parizel P.M. et all:Tuberculosis of the central nervous system overview of neuroradiological findings. Eur Radiol 2003 13:1876-1890
18. Corr D Peter, Tuberculosis CNS emedicine. <http://www.emedicine.com/RADIO/topic720.htm>
19. Kayaalp O. Tıbbi farmakoloji .In: Tüberküloz ve diğer mikobakteri enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar. Sayfa:313-327.
20. Treatment of tuberculosis, Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. MMWR 2003;52:No.RR-11
21. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis. clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal Collage of Physicians,2006 Sayfa:63-66.
22. Treatment of tuberculosis guidelines for national programmes.