

Tüberküloz Menenjit: 38 Olgunun Değerlendirilmesi[¶]

TUBERCULOSIS MENINGITIS:REVIEW OF 38 CASES

Emel TÜRK ARIBAŞ*, Abdullah YILMAZ**, İbrahim ERAYMAN***, Mehmet BİTİRGEN****

* Doç.Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

** Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

*** Uz.Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

**** Prof.Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, KONYA

Özet

Tüberküloz menenjit ekstrapulmoner tüberküloz formları arasında hızlı gidiş, yüksek mortalite ve kalıcı nörolojik sekeller nedeniyle önemini koruyan bir santral sinir sistemi enfeksiyonudur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir.

Bu çalışmada 1993-1998 yılları arasında kliniğe yatırılarak izlenen 38 tüberküloz menenjit olgusu; öykü, klinik ve laboratuvar bulguları yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların %28.9'u 15-25, %44.7'si 25-45 yaş grubunda iken, %26.3'ü 45 yaş üzerindedir. Kliniğe kabul edildikleri sırada olguların %13'ü evre I, %52.6'sı evre II ve %34.2'si evre III tüberküloz menenjit olarak değerlendirilmiştir. 38 olgunun 15'inde (%39.4) şikayetler yatışından 2 hafta veya daha önce başlamış iken, 9'unda (%23.6) 3-7 gün önce başlamış idi. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'nın Erlich-Ziehl-Nielsen (EZN) yöntemi ile boyanarak direk mikroskopik incelemesinde 13 olguda (%34.2) asidorezistan basil görülürken, sadece 2 olguda Mycobacterium tuberculosis kültürde üretilenmiştir. Olguların 4'ünde (%10.5) aktif veya geçirilmiş tüberküloz ile ilgili bulgulara rastlandı. 38 olgunun 5'inde (%13.1) kalıcı sekel gelişirken 5'i (%13.1) ölmüştür.

Anahtar Kelimeler: M.tuberculosis, Menenjit

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:156-160

Summary

Among extrapulmonary tuberculosis forms, tuberculosis meningitis having a rapid progress, high mortality and permanent neurological sequales, is actually a important central nervous system infection. Therefore, early diagnosis and therapy is very important.

In this study, between 1993-1998 years, 38 tuberculosis meningitis patients hospitalized in our clinic ,were evaluated retrospectively about history, clinical and laboratory findings. 28.9% of the patients were between 15-25 years, 44.7% of the patients were between 25 and 45, and 26.3% of them were 45 years old and older. In admission to the clinic ,the patients with tuberculosis meningitis were classified as stage I (13%), stage II (52.6%) and stage III (34.2%) meningitis. Among the 38 patients, in 15 individual (39.4%) the complaints begin 2 weeks or earlier and in 9 of them (23.6%) 3-7 days ago, in the investigation of cerebro spinal fluid, the staining with Erlich-Ziehl Nielsen and directly microscopically findings showed 13 (34.2%) ARB (acid resistant bacilli) positivity, and in only 2 cases Mycobacterium tuberculosis were isolated in cultured media. In 4 cases (10.5%) there were evidence of active or previous tuberculosis. 5 (13.1%) of the 38 patients recovered with permanent sequale and 5(13.1%) of them died.

Key Words: M.tuberculosis, Meningitis

T Klin J Med Sci 1998, 18:156-160

Tüberküloz gelişmekte olan ülkelerde hala bir sağlık problemidir. Tüberküloz menenjit toplumda

tüberkülozun yaygınlığına paralel olarak genellikle primer enfeksiyonun komplikasyonu olarak gelişir. Tüberkülozlu hastaların %2'sinde tüberküloz menenjit gelişmektedir (1). Oldukça hafif şekillerden, ölüme kadar gidebilen değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilen tüberküloz menenjit Türkiye'de sık görülen, mortalite ve morbidite yönünden önemini koruyan bir hastalıktır (2). Tüberküloz menenjit eskiden çocuklarda daha sık görülen bir hastalık olarak değerlendirilirdi. Ancak Centers for Disease Control'un (CDC) 1969-73 yıllarında Amerika'da

Geliş Tarihi: 02.02.1999

Yazışma Adresi: Dr.Emel TÜRK ARIBAŞ
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD KONYA

[¶] 28.Türk Mikrobiyoloji Kongresinde sunulmuştur.
(4-9 Ekim 1998, Antalya).

yaptığı bir araştırmada olguların yarıya yakınının 20-65 yaşları arasında olduğunun bildirilmesi ile tüberküloz menenjitin erişkinlerde önemli bir tüberküloz formu olduğu gösterilmiştir (3).

Erişkin tüberküloz menenjit serilerinin olgu sayısı literatürde çocuk tüberküloz menenjit serilerine göre oldukça az sayıdadır ve toplanan olgular da uzun dönemleri kapsamaktadır (4). Bu nedenle her hastanenin, kendi bölgesinin tüberküloz menenjit olgularında tanıda karşılaştıkları güçlükleri ve prognozu etkileyen faktörleri belirlemesi hastalığın erken tanı ve tedavisi açısından önemlidir. Biz de kliniğimizde beş yıl süresince izlediğimiz tüberküloz menenjit olgularını bu amaçla retrospektif olarak gözden geçirdik.

Materyel ve Metod

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi (SÜTF) Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde Ocak 1993-Haziran 1998 tarihleri arasında tüberküloz menenjit tanısıyla izlenen 38 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüberküloz menenjit tanısı hastanın öyküsü, fizik muayene bulguları, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın biyokimyasal ve bakteriyolojik inceleme sonuçları dikkate alınarak yapıldı. Hastaların nörolojik evreleri British Medical Council (BMC) tarafından bildirilen 3 evreye göre tanımlandı (5). Hastaların tamamına akciğer grafisi çekildi, sedimantasyon ve hemogram çalışıldı. Ayrıca AST, ALT ve ürik asit belli aralıklarla değerlendirildi.

Bulgular

İncelenen 38 tüberküloz menenjit olgusunun 24'ü kadın (%63), 14'ü erkek (%37) olup, 15-74 (ort. 37.1) yaşları arasında idiler. Olguların %28.9'u 15-25, %44.7'si 25-45 yaş grubunda iken, %26.3'ü 45 yaş üzerindedir.

Nörolojik evrelere göre olguların beşi evre I (%13), yirmisi (%52.8) evre II, onüçü (%34.2) evre III idi.

Hastaların yakınmalarının başlangıcı ile hastaneye başvurma arasında geçen süre en az üç gün en fazla iki ay (ort. 17 gün) olarak belirlendi. İlk başvuru sırasında en sık görülen başlangıç yakınmaları ve saptanan belirti ve bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tüberküloz menenjitli olguların semptom ve klinik bulguları

Semptom ve Bulgular	Sayı	%
Başağrısı	32	84.2
Bulantı/Kusma	26	68.4
Ateş	23	60.5
Bilinç değişikliği	8	21
Halsizlik	7	18.4
Konuşma bozukluğu	3	7.8
Denge bozukluğu	2	5.2
Ekstremitelerde güçsüzlük	2	5.2
İdrar kaçırma	2	5.2
Ense sertliği	34	89.4
Kernig pozitifliği	31	81.5
Brudzinsky pozitifliği	31	81.5
Kafa çifti tutulumu	2	5.2
Patolojik refleks pozitifliği	2	5.2
Akciğer tüberkülozu*	4	10.5

* Akciğer tüberkülozuna ait kanıt ve hikaye

Rutin kan incelemeleri sonucunda 38 hastanın 21'inde (%55.2) beyaz küre sayısı normal sınırlarda iken, 12 hastada (%31.5) lökositoz, 5 hastada (%13.1) lökopeni vardı. Sedimantasyon en düşük 5mm/saat, en yüksek 97mm/saat (ort. 46mm/saat) idi.

Olguların kliniğe ilk başvuruları sırasında yapılan lomber ponksiyonla alınan BOS incelemesine ait bulgular Tablo 2'de görülmektedir. BOS'un Erlich-Ziehl-Nielsen (EZN) yöntemi ile boyanarak direk mikroskopik incelemesinde 13 olguda (%34.2) asidorezistan basil görülürken, sadece iki olguda M. tuberculosis üretilenmiştir.

Tüberküloz menenjit tanısı alan olgulara rifampisin (600-900 mg/gün), izoniyazid (400 mg/gün), pirazinamid (25 mg/kg/gün) ve streptomisin (1 g/gün)'den oluşan dördümlü anti tüberküloz tedavi başlandı. İki ay sonunda streptomisin ve pirazinamid kesilerek tedaviye izoniyazid ve rifampisin kombinasyonu ile 10 ay daha devam edildi. Evre II ve III'de olan hastalara 1mg/kg prednisolon başlandı. 4-6 haftada doz azaltılarak kesildi.

Tartışma

Tüberkülozun en ağır formu olan santral sinir sistemi tüberkülozu, primer enfeksiyonun erken veya geç komplikasyonu olarak gelişir. Etken genellikle M. tuberculosis'dir. M. bovis az sayıda

Tablo 2. Tüberküloz menenjitli olguların BOS bulguları

BOS	Sayı	%
Görünüm		
Berrak	15	39.40
Opelasan veya ksantokromik	21	55.40
Bulanık	2	5.20
Hücre sayısı		
< 100/mm ³	4	10.60
100-500/mm ³	20	52.60
> 500/mm ³	14	36.80
Hücre tipi		
PMNL*	5	13
Lenfosit	33	87
Protein düzeyi (en düşük 65 mg/dl, en yüksek 640 mg/dl)		
65-100 mg/dl	7	18.40
> 100 mg/dl	31	81.60
Glükoz düzeyi		
Normal	2	5.30
Azalmış	36	94.70

* PMNL: Polimorf çekirdekli lökosit

olguda etkendir. Atipik mikobakteriler ise nadiren menenjit etkenidir (1,5).

Tüberküloz menenjit sıklığı her toplumda tüberkülozun prevalansına paraleldir. Her yaşta görülebilirse de çocuklarda özellikle 6 ay-6 yaş arasında erişkinlerden 3 kat daha fazla görülmektedir. Erişkin tüberküloz menenjit vakaları ise daha çok 25-45 yaş grubunda görülmektedir (6-8).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda olguların %51-52 kadarının 15-30 yaş grubunda olduğu görülmektedir (8). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise olguların %47'si bu yaş grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmadaki olguların %28.9'u 15-25 yaş grubunda iken, %44.7' si 25-45 yaş grubunda olup, 45 yaşından sonra oran %28.3'e kadar düşmektedir. Sonuçlarımız tüberküloz menenjitin 25-45 yaş arası arttığını, buna karşın 45 yaşından sonra giderek azaldığını göstermektedir.

Tüberküloz menenjitte semptomlar genellikle 2-3 hafta ara ile başlar. Bazen hastalığın başlangıcı 3 güne kadar inebileceği gibi 6-9 aya kadar da uzayabilir (1, 2, 6). İncelediğimiz 38 erişkin tüberküloz menenjit olgusunda bu süre en az 3 gün, en fazla 2 ay (ort. 17 gün) olarak belirlenmiştir.

Tüberküloz menenjitin klinik belirti ve bulguları hastalara göre oldukça farklılık göstermektedir. Başlangıç semptomları oldukça nonspesifik olup; halsizlik, konfüzyon, kişilik ve davranış bozukluğu, iştahsızlık, ateş, baş ağrısı ve myalji görülebilir (1,2,4,6,7). Meninks irritasyon belirtilerinin başlaması ile; baş ağrısı ve kusma hastaların önemli şikayetleridir. Ateş genellikle olmakla beraber olguların %10'unda görülmeyebilir. Hastaların büyük bir kısmında ense sertliği, Kernig ve Brudzinski işaretleri pozitifdir. Hastaların %20-30'unda kranial sinir tutulumu vardır (1,6,9). İncelenen olgularda en sık saptanan bulgu ve belirtiler; baş ağrısı (%84.2), bulantı/kusma (%68.4), ateş (%60.5), bilinç değişikliği (%21), ense sertliği (%89.4), Kernig pozitifliği (%81.5) ve Brudzinski pozitifliği (%81.5) idi.

Tüberküloz menenjitte, tüberküloz öyküsü olguların %8-12'sinde, hastalığa eşlik eden aktif veya inaktif ekstrameningial tüberkülozda olguların 2/3'ünde bulunur (4,9). İncelenen olguların 4'ünde (%10.5) pulmoner tüberküloza ait eski veya yeni bulgular vardı. Taşova ve arkadaşları (4) %23.5 oranında, Ulusoy ve arkadaşları (2) %28 oranında, Özakin ve ark. (10) da olguların üçte birinde tüberküloz anamnezi veya aktif tüberküloz belirlemişlerdir. Başka bir çalışmada da (11) bu oran %17.6 olarak bulunmuştur.

Tüberküloz menenjit tanısında rutin laboratuvar testleri çok yardımcı olmaz. Hafif anemi ve normal lökosit sayısı gözlenir. Sedimentasyon hızı genellikle yüksektir (1,9,12). İncelenen olguların yarıdan fazlasında (%55.2) lökosit sayısı normal sınırlarda bulunurken, ortalama sedimentasyon (46mm/saat) yüksek bulunmuştur.

Tüberküloz menenjit tanısında BOS tetkiki esastır. BOS basıncı artmış, görünüm renksiz veya ksantokromik olabilir. Hücre sayısı genellikle 500/mm³ altındadır ve hücrelerin çoğunu lenfositler oluşturur. Erken dönemde ve tedavinin ilk haftası sırasında polimorfonükleer lökositler hakim olabilir (1,9,13). BOS'da protein seviyesi genellikle artar 100-500mg arasındadır. Glükoz seviyesi düşer, genellikle 40mg/dl altındadır. BOS sedimentinde aside dirençli bakteri (ARB) görülmesi erken tanı için çok önemlidir. Sedimentin EZN metodu ile boyanması sonucu ARB pozitifliği %10-40 arasında değişmektedir. Ardarda 4 örneğin ince-

lenmesi ile bu oran %90'a kadar çıkabilmektedir. Kesin tanı BOS kültüründe basilin üretilmesi ile yapılır. Ancak erken tanıda yardımcı değildir. (1,9,14). BOS'da adenozin deaminaz aktivitesi, radyoaktif bromid parçalanma testi (BPT), ELISA ile mikobakteriyel antijenlerin ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile basilin DNA'sının gösterilmesi tüberküloz menenjitin erken tanısında yardımcıdır (1,9,15,16). İncelenen 38 olgunun 24'ünde (%63.1) hücre sayısı 500/mm³ altında bulunmuştur. Otuzsekiz olgunun 33'ünde (%87) lenfosit hakimiyeti saptanmıştır. BOS glüköz düzeyi 36 olguda (%94.7) azalmış bulunurken, protein düzeyi ise 31 olguda (%81.5) 100mg/dl üzerinde bulunmuştur. Otuzsekiz olgunun 13'ünde (%34.2) BOS'un EZN yöntemi ile boyanarak incelenmesi sonucu ARB görüldü. Bizim olgularımızda ARB görülme oranı (%34.2) literatür ile uyumludur. Bununla birlikte direk boyalı preparatta ARB görülme oranını Ulusoy ve ark. (2) %2, Çam ve ark (17) %6.6, Yüce ve ark (18) %34.7 ve Taşova ve ark (4) %29.4 olarak bildirmişlerdir. Literatürde bildirildiği gibi BOS örneğinin birçok kez incelenmesi ile asidorezistan basil görülme oranı %90 gibi yüksek oranlara çıkabilmektedir. Tüberküloz basilinin kültürde üretilme şansı %45-90 arasında değişmektedir. Özakin ve ark. (10) %15.3, Ulusoy ve ark. (2) %21 Taşova ve ark. (4) %11.7 oranında üreme saptamışlardır. Başka bir çalışmada bu oran %17.6 olarak bildirilmiştir (11). Çam ve ark. (17) ise hiç üreme saptayamamışlardır. Biz de ancak 2 olguda (%5.2) kültürde üreme saptayabildik. Sonuçlarımızın beklenen üreme oranlarının (%45-90) altında olmasında, alınan BOS örneğinin kalitesinin ve Bactec gibi duyarlı bir yöntemin kullanılmamasının rolü olabilir.

Tüberküloz menenjitte modern antitüberküloz ilaçlara rağmen kalıcı sekel ve ölüm oranı yüksektir. İncelediğimiz 38 olgunun 5'i (%13.1) kalıcı sekel (1 olguda körlük, 1 olguda hemiparezi, 1 olguda hemipleji, 1 olguda serebral atrofi, 1 olguda organik psikoz) ile iyileşmiştir. Tüberküloz menenjitte ölüm oranı %15-50 arasında değişmektedir (1). Türkiye'deki çalışmalarda da bu oran %12.1-%41.2 arasında bildirilmektedir (2,10,11,17,18). Coşkun ve ark.(19) da izledikleri 20 tüberküloz menenjitli olguda ölüm oranını %20 olarak bildirmişlerdir. İncelenen olgularımızda belirlediğimiz %13.1'lik ölüm oranı ülkemizde bildirilen diğer ölüm oran-

larından farklı bulunmamıştır. Kaybedilen 5 olgunun da III. evrede olması hastanın kliniğe geç gelmesi nedeniyle tanı ve tedavide gecikmenin mortalitede önemli rol oynadığını göstermektedir.

Tüberküloz menenjit Türkiye için hala önemli bir tüberküloz formudur. Ölüm ve kalıcı sekel oranını azaltmak için erken tanı ve tedavi esastır. Erken klinik evrede nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkmadan tedaviye başlanması prognozu iyi yönde etkileyecektir.

KAYNAKLAR

1. Doğanay M. Tüberküloz menenjit. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi 1998; 1(2): 62-7.
2. Ulusoy S, Özer Ö, Taşdemir İ, Büke M, Yüce K, Serter D. Tüberküloz menenjit: 43 olgunun klinik, laboratuvar, sağaltım ve prognoz yönünden değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 1995; 9(4): 375-8.
3. Snider DE. Extrapulmonary tuberculosis in Okloham. 1965 to 1973. Am Rev Respi Dis 1985; 111: 641-6.
4. Taşova Y, Saltoğlu N, Yaman A, Arslan A, Dündar İH. Erişkin tüberküloz menenjit: 17 olgunun değerlendirilmesi. Flora 1997; 1: 55-60.
5. Medical Research Council Report: Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. Lancet 1958; 1:582.
6. Doğanay M, Aygen B. Tüberküloz menenjit. In: Wilke Topçu A., Söyletir G., Doğanay M. (Editörler). İnfeksiyon hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 1996: 879-85.
7. Berger JR. Tuberculous meningitis. Current Opinion in Neurology 1994; 7: 191-200.
8. Wilke A. Tüberküloz menenjitin Türkiye'deki durumu, klinik özellikleri ve tanı yöntemleri. İnci R, Hilmioglu S, Tümbay E, editörler. 4. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre tutanakları. İzmir: Ege. Üniv. Basımevi. 1993: 237-9.
9. Haas DW, Des Perez RM. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill-Livingstone. 1995: 2213.
10. Özakin C, Mıstık R., Akdiş AC, Akalın EH, Helvacı S, Gökırmak F. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde son 6 yıl içinde izlenen bakteriyel menenjitlerin tanı ve tedavi açısından değerlendirilmesi. In: Wilke A, Ünal S, Doğanay M. (editörler). 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. Ankara: Kent Matbaacılık. 1994: 283.
11. Ural S, Türker M, Coşkun NA, Kurultay N, Vardar İ, Tosun D. İzmir Devlet Hastanesi İntaniye Kliniğinde 1986-89 yılları arası menenjit olgularının değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 1990; 4: 411.
12. Clark WC, Metcalf JC, Muhlbauer MS, Dohan FC, Robenson JH. Mycobacterium tuberculosis meningitis: A report of twelve cases and a literature review. Neurosurgery 1986; 18: 604.

13. Mizutani T, Kurosawa N, Matsuno Y, Miyagawa S, Aiba T. Atypical manifestations of tuberculous meningitis. *Eur Neurol* 1993; 33: 159-62.
14. Zuger A, Lowy FD. Tuberculosis of the central nervous system. In: Schold WM, Whitley RS, ed. *Infections of the Central Nervous System*. 199 : 425-56.
15. Coovadia YM, Dawood A, Ellis ME, Coovadia HM, Daniel TM. Evaluation of adenosine deaminase activity and antibody to mycobacterium tuberculosis antigen 5 in cerebrospinal fluid and the radioactive bromide partition test for the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1986; 6(5): 428-35.
16. Maniar P, Joshi L. ELISA its evaluation in diagnosis of tuberculous meningitis (abstract). *Indian J Pediatr* 1990; 57(5): 667-72.
17. Çam M, Pekün F, Kotan E. Tüberküloz menenjitli olgularda prognoz. *İnfeksiyon Derg* 1987; 2: 145-9.
18. Yüce A, Özbakkaloğlu B. 1983-1987 yılları arasında İzmir Göğüs Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde izlenen menenjit olguları. *İnfeksiyon Derg* 1989; 3: 19-22.
19. Coşkun D, Gökteş P, Özyürek S, Dağ Z. Akut pürülan, viral ve tüberküloz menenjitlilerde prognoz ile prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. *Flora* 1997; 2(3):188-94.