

Merkezi Sinir Sistemi Tüberkülozu

Yrd. Doç. Dr. Selim ÖNCEL

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli

Giriş

Tüberküloz tüm dünyada ve ülkemizde bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmekte ve yılda 15 yaşın altında yaklaşık 450 000 can almaktadır (1). Yaşamın ilk dört yılında tüberküloz nedeniyle ölümlerin yarısı tüberküloz menenjitini nedeniyle meydana gelmektedir (2). Sinsi bir hastalık olan tüberkülozun merkezi sinir sistemini (MSS) tutan şekli; miliyer tüberküloz, tüberküloz perikardit ve omurga tüberkülozu gibi tüberkülozun ağır şekillerinden biridir ve eskiden beri çocuk hekimlerinin korkulu rüyası olmuştur. Özellikle iki yaşından küçük çocuklar, merkezi sinir sistemi tüberkülozuna yakalanma açısından yüksek risk altındadırlar (3).

Epidemiyoloji

Kuzey Amerika ve Batı Avrupa gibi tüberküloz insidansının düşük olduğu bölgelerde hastalığın akciğer dışı tutulumu, daha çok tüberkülozun reaktivasyon şekli bulunan erişkinlerde görülmektedir. Tüberkülozun akciğer dışı yerleşimlerinden olan MSS tüberkülozu ise daha çok çocuklarda görülür; ancak özellikle insan bağışıklık yetmezliği virusu ("HIV") ile enfekte kişilerde olmak üzere, yetişkinlerde de MSS tüberkülozuna rastlanmaktadır. Türkiye'de (4) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüberküloz insidansının yıllar içinde gerilemiş olmasına karşın MSS tüberkülozu vakası sayısında tatmin edici bir azalma olmamıştır ve etkili tedavi rejimleri ile bile vaka fatalite hızı hâlâ yüksek (%15-40) seyretmektedir (5). Çarpıcı klinik özellikleri nedeniyle tüberküloz menenjitli hastaların 2/3'ünde dizin vaka saptamak mümkün olabilmektedir (6).

Patogenez

MSS tüberkülozu, üç klinik ulamda (kategori) incelenmektedir:

- 1) Menenjit;
- 2) İntrakraniyal tüberküloma;

3) Spinal tüberkülöz araknoidit. Bu üç ulama da, daha çok, dünyada tüberkülozun yaygın olduğu ve çocuklarla genç erişkinlerde postprimer yayılımının sıkça görüldüğü bölgelerde rastlanmaktadır.

Menenjit; MSS tüberkülozunun en sık görülen biçimidir. MSS tüberkülozu vakalarının %95'i, tüberküloz menenjit şeklinde ortaya çıkar. Daha çok subakut menenjit tablosuyla kendini belli eden tüberküloz menenjit, ekonomik olarak

gelişmekte olan ülkelerde subakut menenjitin en sık nedenidir (6). Tedavisiz kalan tüberkülozlu çocukların %0.5-2'sinde MSS tüberkülozu gelişmektedir. MSS tüberkülozunun ortaya çıkışındaki esas düzenek, vücudun başka bir bölgesindeki birincil enfeksiyon veya geç reaktivasyon tüberkülozundan kaynaklanan basillemi ile tüberküloz odaklarının (tüberküller) beyin, meninksler veya bunlara komşu kemiklere yerleşmesidir. Bu sırada miliyer tüberküloz tablosu oluşabilir. Miliyer tüberkülozlu çocukların %20-50'sinde, konjenital tüberkülozlu bebeklerin %20'sinde tüberküloz menenjit mevcuttur (6).

Tüberküloz menenjitin gelişimindeki kritik olay, subepandimal yerleşimli bir tüberkülin meydana gelmesi ve bu tüberkülin subaraknoit aralığa açılmasıdır. İlerleyici miliyer tüberkülozdaki enfeksiyon odakları ne kadar yaygınsa, bu jukstapandimal tüberküllerin oluşma olasılığı o derece artmaktadır. Sonuç olarak tüberküloz menenjit, küçük çocuklarda postprimer enfeksiyonun, erişkinlerde ise kronik reaktivasyon basillemesinin komplikasyonu olarak gelişmektedir. Yaşlılık, kafa travması, alkolizm, kötü beslenme, malinyite ve "HIV" enfeksiyonu; tüberküloz menenjitin meydana gelmesini kolaylaştırıcı etmenlerdir.

Tüberküloz proteinlerinin subaraknoid aralığa geçmesi, beynin tabanında daha belirgin olmak üzere, şiddetli bir aşırıduyarlık tepkimesine yol açar. Klinik belirtilerden sorumlu ve patolojiye hakim olan üç etmen vardır:

1) Proliferatif araknoidit: Beyin tabanında belirgindir. Kranial sinirleri ve damarları içine alan fibröz bir kitle oluşumu söz konusudur.

2) Vaskülit: Baziler veya spinal eksüda birikintisinin içinden geçen veya bizzat beynin içinde bulunan damarların yangısı sonucunda tromboz ve infarkt meydana gelir. Lezyonların birden fazla

olmasına sık rastlanır ve lezyonların bulunduğu yere (bazal gangliyonlar, beyin korteksi, pons, beyincik) özel, değişik klinik sendromlar ortaya çıkar. İntrakraniyal vaskülit, otopsilerde sıkça görülen bir bulgu olup hastada kalıcı nörolojik bozuklukların ortaya çıkışını belirleyen başlıca etmendir.

3) Komünikan hidrosefali: Yangı sürecinin baziler sistemlere kadar uzanmasına ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) dolaşımının engellenmesine bağlı olarak gelişir. Akvaduktus tıkanması ile oluşan nonkomünikan hidrosefali, beyin sapının çevresinde oluşmuş eksüdanın yaptığı basıdan veya beyin sapında yerleşmiş bir tüberkülozdan kaynaklanan, daha nadir görülen bir olaydır.

Tüberküloz menenjitin immünopatogenezi hakkında pek az şey bilinmekte olup genetik yatkınlığın rolü araştırılmaktadır. Yatkınlıkta "Toll-like" reseptörlerin (TLR) bir rolü olması kuvvetle muhtemeldir: Mikobakteriler, TLR1, TLR2, TLR4 ve TLR6 tarafından tanınmaktadır. Bu TLR'ler adaptör proteinlerden MyD88 ve "Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein" (TIRAP) ile etkileşerek makroafajlarla dandritik hücreleri etkinleştirmektedir (7). TIRAP, mikobakterilerin etkinleştirdiği TLR'lerden çıkan sinyali ayarlayan bir proteindir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre, TIRAP'taki polimorfizm, tüberküloz menenjite yatkınlığa neden olmaktadır; bu polimorfizm, aynı zamanda kanda interlökin-6 üretiminin düşüklüğüyle de ilişkili bulunmuştur (8).

Tüberküloz: Patolojik tanım olarak tüberküloz; beyin dokusu içinde, basillemi sonucu oluşmuş derin yerleşimli tüberküllerden köken alan, yumaklaşmış, kazeöz odaklardır. MSS tüberkülozlarının %5'i tüberküloz şeklinde ortaya

çıkar (6). Hindistan ve tüberkülozun yaygın olarak görüldüğü Asya'nın diğer bölgelerinde kafa içi kitle oluşturan lezyonların %40'ı tüberkülozdur (9). Tüberküloz menenjitte veya menenjitsiz miliyer tüberkülozda bilgisayarlı tomografiyle (BT) yapılan görüntülemelerde tek olarak veya birden çok sayıda saptanır. Erişkinlerde genellikle birden çok ve supratentoryal yerleşimliken çocuklarda çoğunlukla tek ve infratentoryaldır (10). Tüberküloz, menenjitte birlikte görülebilir. Tüberküloz; hiçbir klinik belirtiyeye ya da bulguya neden olmayabileceği gibi, nörolojik bulgularla da kendini belli edebilir.

Spinal tüberküloz araknoidit: Bu biçim de Amerika ve Avrupa kıtalarının dışında daha sıktır. Patojenezi tüberküloz menenjitinkiyle benzer olup omurilik, bir veya birkaç düzeyde jelatinöz veya fibröz eksüdayla sıkışmıştır. Belirtiler, haftalar-aylar içinde gelişir ve sonuçta menenjit bulguları ortaya çıkabilir. Hastalar genellikle subakut başlangıçlı sinir kökü ve omurilik basısı bulguları, omurilik veya kök kaynaklı ağrı, hiperestezi, parestezi, alt motor nöron paralizisi veya mesane/rektum sfinkterlerinde işlev bozukluğu ile hekime başvururlar. Vaskülit sonucu *arteria spinalis anterior* trombozu ve omurilik infarktı meydana gelebilir.

Klinik özellikler

Tüberküloz menenjitin kliniğinde subakut ateşle birlikte birbirini izleyen üç evre halinde görülen çeşitli belirtiler ve bulgular yer alır. Prognoz ve tedavi açısından, başvuru anında hastalığın evresini belirlemek önemlidir:

1. Evre I (prodrom dönemi): İki-üç hafta sürer. Sinsi başlangıçlı halsizlik, bitkinlik, baş ağrısı, fazla yüksek olmayan ateş ve kişilik değişiklikleri ile seyredir. Bu evrede hastaların bilinci açıktır. Fokal nörolojik ya da hidrosefaliye ait belirtiler bulunmaz.

2. Evre II (menenjit dönemi): Meninks iritasyon bulguları, geçmeyen baş ağrısı, kusma, letarji, konfüzyon, kraniyal sinir ve piramidal yol tutulumu bulguları vardır. Bu evredeki hastalarda letarji veya konfüzyon ile kraniyal sinir parezileri veya hemiparezi gibi hafif fokal bulgular vardır.

3. Evre III (paralitik dönem): Hastalığın ileri dönemidir. Bu dönemde hastalığın seyri birdenbire hızlanır. Konfüzyon, stupor ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri ortaya çıkar. Deliryum, konvülsiyonlar ve birden çok kraniyal sinirin tutulumu veya ağır hemipleji bulunabilir. Tedavi edilmeyen hastaların çoğu, hastalığın başlangıcından beş-sekiz hafta sonra ölür.

Hastaların üçte birinde başvuru anında miliyer tüberküloz mevcuttur (11). Bu sırada yapılacak dikkatli bir fundoskopik muayenede koroit tüberküllerini görmek mümkündür. Bunlar optik diskin yakınında yerleşmiş, birden fazla sayıda ve değişik büyüklükte, sınırları silik, çevresinden kabarık, sarı-beyaz nodül-granülomlardır. Saptanmaları, tanı için çok yararlı olur. Tanıda yararlı olacak başka bir durum ise, MSS dışında tüberküloz varlığının saptanması olacaktır. Ne yazık ki buna ilişkin ipuçları ya mevcut değildir, ya da mevcut olsa bile tüberküloza özgü olmayıp siliktir. Akciğer grafisinde fokal lezyonlara veya miliyer paterne rastlanabilir. Tüberkülin testinin negatif olması ile MSS tüberkülozu tanısı dışlanamaz.

Atipik klinik şekiller: MSS tüberkülozu, başka nörolojik hastalıkları taklit eden atipik şekillerde de kendini gösterebilir. Özellikle "HIV"le enfekte hastalarda tüberküloz menenjitin kliniği, bakteri veya mantar menenjitininkinden farklı olmayabilir (12). Aşık menenjit belirtileri olmadan stupor, koma veya konvülsiyonların bulunduğu

ensefalit tabloları da görülebilir; ancak daha nadirdir. Hasta, aylar, hatta yıllar içinde ilerleme gösteren kişilik değişiklikleri, bellek kaybı ile başvurabilir. Klinik belirtiler ve bulgular, yenidoğan döneminde aşılanmış çocuklar ile aşılanmayanlar arasında fark göstermemektedir (13).

Dünyada tüberkülozun endemik olduğu yörelerde "HIV"le enfekte kişilerde tüberküloz menenjitinin sıklığında artış bildirilmektedir. ABD'de akciğer dışı tüberkülozlu hastaların beşte birinde "HIV" pozitifliği saptanmışsa da "HIV"li hastalarda MSS tüberkülozunun yaygın bir sorun olduğunu söylemek şu an için mümkün değildir. MSS tüberkülozu olan hastalar arasında "HIV" enfeksiyonu olanlar ve olmayanlar arasında klinik belirtiler, BOS bulguları ve tedaviye yanıt açısından bir fark yoktur; ancak "HIV"li hastalarda beyin tüberkülozlarının 4-5 kat daha fazla olduğu göze çarpmaktadır (11).

Tanı

Tüberküloz menenjitte erken tanı çok önemlidir; çünkü prognoz, büyük ölçüde tedaviye hastalığın hangi döneminde başladığına bağlıdır. Tüberküloz menenjitli çocukların %90'ında arka-ön akciğer grafisi normaldir. PPD, hastaların yalnızca 1/3'ünde pozitifdir (6). Gastrik aspirat kültürlerinde basili üretmek, vakaların yalnızca %10'unda mümkün olmaktadır (14). Bunlardan da anlaşılacağı gibi, MSS tüberkülozuna tanı koymak zordur; bu nedenle, hekimler, MSS tüberkülozunu düşündüren klinik durumlarda tedaviye erken başlamanın ne kadar önemli olduğunu göz önünde bulundurarak tetikte olmalıdırlar.

BOS incelemesi: MSS tüberkülozunda BOS incelemesi, erken tanı açısından kritik öneme

sahiptir. Tipik sonuç; mononükleer pleositozla birlikte glukozun düşük, proteinin yüksek olarak saptanmasıdır. Hücre sayısı 100-500/ μ L civarındadır. Hastalığın başlangıcında hücrelerin sayısı çok az olabilir veya hücrelerin çoğu polimorfonükleer lökositlerden oluşabilir. Bu hastalarda lomber ponksiyon (LP) tekrarlandığında bu çoğunluğun lenfositler lehine değiştiği gözlenir. Polimorfonükleer hücrelerin kısa bir süre de olsa BOS'ta çok sayıda görülebileceği bir başka durum ise antitüberküloz tedavinin başlangıcıdır; buna genellikle klinikte hafif bir bozulma da eşlik eder.

Hastaların çoğunda BOS proteini 100-500 mg/dL arasındadır. Hastaların %80'inde BOS glukozu 45 mg/dL'den azdır. Emilimin engellendiği durumlarda BOS, iyice ksantokromik bir görünüm kazanır, protein miligram yerine gramla ifade edilir düzeye (2-6 g/dL) kadar çıkar. Böyle durumlarda prognoz kötüdür. Ventriküllerden alınan BOS, tıkanmanın proksimalinde kaldığı için hücre ve biyokimya açısından normal olabilir (15). "HIV" enfeksiyonlu hastalarda ortaya çıkan tüberküloz menenjitte BOS, tamamen normal olabilir (16).

BOS yaymasında aside dirençli basillerin (ADB) görülmesi, tanıyı en erken kesinleştiren laboratuvar yöntemidir. İlk yaymada hastaların en çok %10'unda ADB görülebilirken, mikroskopi tekrarlandığında hasta antitüberküloz tedavi almakta olsa dahi duyarlılık yükselmektedir. ADB saptanması şansını artırmak için aşağıdaki noktalara dikkat etmek yerinde olacaktır:

* Mümkün olduğunca çok BOS alınmalıdır.

* Basiller, en çok fibrin yumağında veya çökeltide görülebilir. Çökelti oluşmuyorsa %95'lik alkolden 2 mL BOS'a eklemek, santrifüj sırasında basilleri tüpün dibine çekecek bir protein kitlesi oluşturur.

* Mikroskopta mümkünse birden çok kişi tarafından yüksek büyütmede 200-500 alan taranmalıdır (11).

Mikobakterinin kültürde üremesi için genellikle altı haftalık bir zamana gereksinim vardır. Üreme şansını artırmak için mikroskopide olduğu gibi, mümkün olduğunca fazla miktarda (en az 15 mL, tercihen 40-50 mL) BOS kullanılması önerilmektedir. Kültürde pozitif sonuç elde etme olasılığı, % 30-70 arasında değişir (14). İlk numunede pozitiflik oranı %56 iken LP'nin üç kere daha tekrarlanması durumunda bu oran %83'e yükselmektedir (17). Bu bilgiler göz önüne alındığında hastalardan -antitüberküloz tedavi geciktirilmeden başlandıktan sonra- birbirini izleyen günlerde birkaç kez daha BOS örneği alınması akla yatkındır.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR): BOS'ta *Mycobacterium tuberculosis*'in saptanmasında hızlı tanı testleri arasında nükleik asit tabanlı amplifikasyon testi (NAAT) de vardır ve PZR temelinde yapılan bir testtir. Duyarlılığı ve özgüllüğü laboratuvaradan laboratuvara farklılık göstermekte olup bir metaanalizde duyarlılık %56, özgüllük %98 olarak bulunmuştur (18). Hastanın klinik durumu ampirik antitüberküloz tedavinin başlanmasını gerektirecek kadar kuvvetle MSS tüberkülozunu düşündürüyorsa ve ilk bakılan BOS yayması "ARB" açısından negatifse BOS PZR'si gönderilmelidir; ancak testin duyarlılığının düşük olması nedeniyle sonucun negatif çıkması, MSS tüberkülozu tanısının dışlanması ve tedavinin kesilmesi gereği şeklinde yorumlanmamalıdır.

Radyodiyagnostik: BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MSS enfeksiyonlarının tanısında klinisyenlere büyük kolaylıklar sağlamıştır.

Baziler araknoidit, beyin ödemi, beyin infarktı ve hidrosefali ile bunların yaygınlık derecesi; BT ile saptanabilmektedir. MSS tüberkülozunda hastaların %75'inde hidrosefali, %38'inde baziler meninks tutulumu, %15-30'unda beyin infarktı ve % 5-10'unda tüberküloz görülmektedir (11). "HIV"le enfekte hastalarda baziler tutulum görülme oranı daha düşük olup obstrüktif hidrosefali daha sıktır (19).

Klinik özelliklerin tüberküloz menenjitine uyumlu olduğu hastalarda BT'de baziler kontrast tutulumu ve beraberinde derecesi ne olursa olsun hidrosefali, kuvvetle tüberküloz menenjitini düşündürmelidir. Birinci evredeki hastaların %30'unda BT normaldir ve BT'si normal olan hastaların tamamına yakını, tedaviyle iyileşirler. Hidrosefaliyle birlikte belirgin baziler tutulum, menenjitin ilerlemiş olduğunu gösterir ve böyle hastalarda prognoz kötüdür. Belirgin baziler tutulumda aynı zamanda yüksek olasılıkla vaskülit de bulunacağı için bazal gangliyon infarktı için bir risk oluşturur.

Tüberkülozun tanısı klinik ve radyolojik bulgularla veya iğne biyopsisiyle, spinal tüberküloz araknoiditin tanısı ise doku biyopsisiyle birlikte MRG'de nodüller araknoidite ait değişikliklerin saptanmasıyla konur. Bazal gangliyon, orta beyin ve beyinsapı lezyonlarını saptamada ve şüphelenilen bir omurilik tüberkülozunu araştırırken MR, BT'ye tercih edilmelidir.

Adenozin deaminaz (ADA): Tüberkülozlu hastaların vücut sıvılarında etkinliğinin arttığı gösterilen bu enzim, tüberküloz menenjitin saptanmasında kolay, ucuz ve hızlı bir yöntem olarak dikkati çekmiştir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada tüberküloz menenjitte duyarlılığı %82, özgüllüğü %83 olarak bulunmuştur (20). ADA'nın BOS'taki sınır değerinin 10 U/L olarak alınması önerilmektedir (21).

Ayırıcı tanı

Tüberküloz menenjitte BOS'ta lenfositik pleositoz, glukoz düşüklüğü, protein yüksekliği dikkati çeker. Bu durum tüberküloz menenjitin dışında en sık olarak kriptokokozda, daha nadir olarak da derin yerleşimli granülomatöz mantar enfeksiyonlarında, brusellozda ve nörosifiliste görülür. Benzer bir tabloya sfenoid sinüzitinde, beyin apsesinde, omurilikteki epidural aralık enfeksiyonlarında ve herpes ensefalitinde de rastlanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. MSS tüberkülozunun ayırıcı tanısı.

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Mantar menenjiti (kriptokokozis, histoplazmozis, blastomikozis, koksidioidomikozis) |
| Viral meningoensefalit (herpes simpleks, kabakulak) |
| Parameningeal enfeksiyon (sfenoid sinüzit, beyin apsesi, spinal epidural apse) |
| Tam tedavi edilmemiş bakteri menenjiti |
| Nörosifilis |
| Neoplastik menenjit (lenfoma, karsinoma) |
| Nörosarkoidoz |
| Nörobruselloz |

Tedavi

Menenjitte ait belirtileri ve bulguları olup BOS'ta glukoz düşüklüğü, protein yüksekliği ve lenfositik pleositoz saptanan her hastaya, vücudunun başka bir yerinde tüberkülozu düşündüren bir durum varsa veya yapılan ilk incelemeler sonucunda başka bir tanı ortaya konamamışsa derhal hastanede dörtlü ampirik antitüberküloz tedavi başlanmalıdır. Böyle bir durumda enfeksiyon için kanıt beklemek için zaman kaybedilmemelidir. Prognoz, yukarıda da belirtildiği gibi, büyük oranda tedaviye hastalığın hangi evresinde başlandığına bağlı olduğu için hastaya gereksiz yere verilecek bir tedavi, hastanın

tedavide birkaç günlük bir gecikme sonucunda göreceği zarara tercih edilmelidir.

Mikobakteri karşıtı ilaç tedavisi: Mikobakteri karşıtı ilaçlardan ilk sırada kullanılanlar izoniyazit, rifampin, pirazinamit ve pirazinamit yerine kullanılan morfozinamittir. Bu üç ilaç da ağızdan kullanılabilir. Bakterisit etkilerini yangılı meninkslerden kolayca sızıp BOS'taki duyarlı mikobakteri suşları için gereken derişimlere ulaşarak gösterirler. Tüberküloz menenjitte ayrıca etambutol ve streptomisin de kullanılır. MSS tüberkülozu için en uygun ilaçları, ilaç dozajını ya da tedavisi süresini ortaya koymuş randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

İzoniyazit: Etki yeri kesin olarak bilinmeyen, ancak MSS'ye geçişi çok iyi olan bir ilaçtır. Çoğalan mikroorganizmalara, yarı uyur dönemdekilerden daha iyi etki eder. Dozajı; günde tek doz olmak üzere, erişkinlerde 5 mg/kg, çocuklar için 10-15 mg/kg'dır. Günde verilebilecek en yüksek doz, 300 mg'dır. Emilimi yiyeceklerle azaldığından, yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer tüberküloz ilaçları ile birlikte verilir. Başlıca yan etkileri hepatit, periferik nöropati, ruhsal durum bozukluğu, sistemik lupus eritematosus sendromu ve cilt döküntüleridir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda ve ilaca karşı bilinen bir aşırıduyarlık varsa kullanılmamalıdır. Fenitoin, karbamazepin, disülfiram vb. ilaçların metabolizmasını izoniyazite ederek etkilerini artırabilir. Fenitoin, izoniyazitin serum düzeyini artırır. Alkolik, diyabetik, üremik, kanserli, malnütrisyonlu, "HIV" enfeksiyonlu, epilepsili hastalarda ve gebelik, ergenlik ve ileri yaş dönemlerinde günde 10 mg piridoksin (vitamin B6) ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

Rifampin: Nükleik asit (ribonükleik asit) sentezini inhibe eder. Tüberküloz ilaçları arasında

sterilize edici etkisi en yüksek olan ilaçtır. Rifampin, hem hızla bölünen hem de yarı uyur durumdaki mikroorganizmalara etkilidir. Dozajı; günde tek doz olmak üzere, erişkinlerde 10 mg/kg, çocuklarda 10-15 mg/kg'dır. Günde 600 mg'ın üzerine çıkılmamalıdır. Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer tüberküloz ilaçları ile birlikte verilir. İdrar, balgam, ter, gözyaşı gibi vücut sıvılarını ve dışkıyı turuncuya boyayabilir. Mide-bağırsak rahatsızlıklarına, hepatite, aşırıduyarlık tepkimelerine, trombositopeniye, grip benzeri sendroma, böbrek hasarına yol açabilir. Hemolitik anemi, aşırıduyarlık, tedaviye bağlı böbrek yetmezliği ve trombositopeni varlığında kullanılmamalıdır. Kortikosteroidler, kumarin türevleri, opiyatlar, oral hipoglisemikler, makrolitler, antikonvülzanlar, ketokonazol, flukonazol, siklosporin, proteaz izoniyazitibitörleri, dijital, antiaritmikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokörleri ve benzodiyazepinler gibi karaciğerde metabolize olan ilaçların atılımını hızlandırarak etkilerini azaltabilir. Östrojen metabolizmasını hızlandırarak oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilir. Antiretroviral ilaçlarla ciddi etkileşimi vardır.

Pirazinamit ve morfozinamit: Etki şekilleri bilinmemektedir. Özellikle asit ortamda etkilidirler. Yüksek BOS derişimlerine ulaşarak hücre içi mikobakterileri öldürürler. Kullanım süreleri iki ay ile sınırlı olduğunda tüberküloz ilaçlarının hepatotoksisite riskini artırmamaktadırlar. Pirazinamit günde tek doz olmak üzere, erişkinlerde 25 mg/kg, çocuklarda 20-40 mg/kg dozajında kullanılır; günlük miktar, 2 gr'ı aşmamalıdır. Morfozinamit ile pirazinamitin dozajları birbirinden farklıdır. Morfozinamit dozajı, pirazinamitin 1,5-2 katı olarak hesaplanmakta olup günde tek doz olarak erişkinlerde 40 mg/kg, çocuklarda 30-60

mg'dır. Morfozinamitin günlük miktarı 1 gr'ı geçmemelidir. Yiyeceklerle emilimleri azaldığından pirazinamit ve morfozinamit, yemeklerden yarım saat önce alınmalıdır. İki ilaç da diğer tüberküloz ilaçları ile birlikte verilir. Yan etkileri arasında hepatit, hiperürisemi, artralji, döküntü ve mide-bağırsak rahatsızlıkları vardır. Hiperürisemi asemptomatikse ilacın kesilmesi için bir endikasyon oluşturmaz. Karaciğer işlev bozukluğunda ve aşırıduyarlıkta kesilmeleri gerekir. Probenesid ve sülfipirazona antagonist etki oluşturlar.

Streptomisin: Aminoglikozitler kümesinden bir antibiyotik olan bu ilaç, geçmişte izoniyazit ile kombine edilerek bu ilacın sterilize edici etkisini artırmak ve dirençli organizmalardan kaynaklanan relapsları azaltmak için kullanılmıştı. Rifampin ve pirazinamit gibi yeni ve daha az toksik ilaçların kullanıma girmesiyle yalnızca izoniyazit direncinin yüksek olduğu ülkelerde (ülkemizde %4'ün üzerinde) kullanımda kalmıştır. Mikobakterisidal etkisi gayet belirgin olan streptomisin, etkisini bakteri ribozomunun 30S altbirimine bağlanıp protein sentezini inhibe ederek gösterir. Günde bir kez olmak üzere, erişkinlerde 15 mg/kg, çocuklarda 20-30 mg/kg dozajında kullanılır. Kullanılabilecek en yüksek günlük miktar 1 000 mg'dır. Streptomisin, kas içine uygulanır; toplardamar yoluyla kullanılabileceği de söylenmektedir. Vestibül ve işitme ile ilgili bozukluklar, elektrolit ve tuz dengesizliği, nefrotoksisite, ateş, döküntü ve aşırıduyarlık gibi yan etkileri vardır. Ototoksisite (vertigo, baş dönmesi, ataksi), aşırıduyarlık, gebelik, myastenia gravis veya böbrek bozukluğu varsa verilmemelidir. Steroit dışı antiinflamatuvar ilaçlar, böbrek yetmezliği riskini artırır. Nefrotoksisite ve ototoksisiteyi artıran etkileri nedeniyle streptomisinle birlikte diğer aminoglikozitler,

amfoterisin B, sefalosporinler, etakrinik asit, siklosporin, sisplatin, furosemit ve vankomisin kullanılmamalıdır.

Etambutol: Etambutol de etki düzeneği tam olarak bilinmeyen ilaçlardandır. Çok yüksek derişimlerde bakterisidaldir. Özellikle izoniyazit veya streptomisine başlangıç direnci varsa kullanımının yararlı olduğu saptanmıştır. Günde bir kez olmak üzere, erişkinlerde ve çocuklarda 15-25 mg/kg dozajında verilir. Günlük dozaj 1.5 gr'ı geçmemelidir. Optik nörite, hiperürisemiye ve mide-bağırsak rahatsızlıklarına yol açabilir. Son zamanlarda yayımlanan bir derlemede çocuklarda etambutolün güvenli bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir (22); bununla birlikte, etambutolün yalnızca görme sorununu bildirebilecek ve görme alanı muayenesi yapılabilen çocuklarda kullanılması uygun olacaktır. Optik nörit, aşırıduyarlık ve böbrek bozukluğu varlığında, görme sorununu bildiremeyecek çocuklarda ya da bilinç bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır. Göz toksisitesi riski, dozaj arttıkça artar; 15 mg/kg/gün dozajında toksisite nadirdir. Etambutol alması planlanan hastalara tedavinin başlangıcında Snellen görme keskinliği ve renk algısı testleri uygulanmalı ve tedavi sırasında görme yakınmaları baş gösterirse böyle hastalar, bir göz hekimine yönlendirilmelidir. Görme yakınmalarından etambutolün sorumlu olduğu saptanırsa, o hastaya etambutol bir daha asla verilmemelidir. Etambutolün bilinen önemli bir ilaç etkileşimi yoktur.

Tüberküloz menenjit tedavisi için ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın önerisi ilk iki ay dört ilaç (izoniyazit + rifampisin + pirazinamit + etambutol/streptomisin) verilmesi, bunu izleyen 7-10 ay boyunca iki ilaçla (izoniyazit + rifampisin) idame tedavisi yapılması şeklindedir. Etambutol/

streptomisin yerine etiyonamit de verilebilir (22). Amerikan Toraks Derneği, Britanya Toraks Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından yayımlanmış kılavuzlarda da ilk iki ay boyunca dört ilaçla yoğun tedavi, bunu izleyen 7-10 ay boyunca ise klinik yanıt ve yalıtılan mikobakterinin duyarlığına göre daha az sayıda ilaçla idame tedavisi öngörülmüştür (23-25). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerisi, tüberküloz menenjitte etambutolün yerine daima streptomisin kullanılmasıdır (26). Bir başka yaklaşım, bütün ilaçlara karşı duyarlıklar belli olduktan sonra aminoglikozit/etiyonamiti kesip pirazinamiti iki, izoniyazit ve rifampini 9-12 aya tamamlamaktır.

Topluca söylemek gerekirse tüberküloz menenjitin tedavisi iki dönemde gerçekleşir:

1. Başlangıç dönemi: İki ay sürer. Bu dönem; ilaçların bakterisit etkinlikleriyle, hızla çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. MSS tüberkülozunda bu dönemde dört ilaç kullanılmalıdır. Bu dönemde tedavi bırakılırsa, tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir. Başlangıç dönemi tedavisine izoniyazit + rifampin + pirazinamit + etambutol ya da streptomisin dördü kombinasyonu ile başlanmalıdır. İki ay bu tedaviyi verdikten sonra, eğer klinik yanıt varsa, etken izole edilebilmişse ve duyarlıysa idame dönemine geçilebilir.

2. İdame dönemi: Yedi-on ay sürer. Bu dönemde yalnızca izoniyazit + rifampin kullanılır.

Tüberküloz menenjit tedavisinin toplam süresi, ilaçlara duyarlı bir mikobakteri suşuyla meydana gelen enfeksiyonlarda 9-12 ay olmalıdır (27). Pirazinamitin tolere edilemediği durumlarda tedavi 18 aya uzatılmalıdır. Tüberkülozun tedavisi, menenjit tedavisiyle aynıdır; ancak burada da tedavi 18 ay sürmelidir.

Tüberküloz menenjitin tedavisinde en azından yeterli klinik yanıt alınana ve bu yanıtın süreceğinden

emin olunana kadar, ayaktan gözetimli tedavi ile haftada iki ve üç dozluk ilaç uygulamasından kaçınılmalı ve ilaçlar günlük ve aç karnına verilmelidir.

İlaça dirençli *M.tuberculosis*: DSÖ, tüm dünyada yalıtılan *M. tuberculosis* suşlarının %10'unun ilk sırada kullanılan antitüberküloz ilaçların en az birine dirençli olduğunu söylemektedir (11). İlaç direncinin tedavi başarısına etkisi, direncin görüldüğü ilaca ve ilaç sayısına göre değişmektedir. Çoklu ilaç dirençli enfeksiyonda tedavi konusunda bir kılavuz bulunmamakla birlikte böyle bir durumda hastalığın ağırlık derecesini, klinik yanıtı ve hastanın bağışıklık dizgesinin durumunu da göz önünde bulundurarak tedaviyi 18-24 aya uzatmak, mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Daha uzun tüberküloz tedavilerinin daha yararlı olduğu yönünde hiçbir kanıt yoktur (28).

Kortikosteroid kullanımı: Mevcut klinik veriler; steroidlerin, hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülen MSS tüberkülozunda kullanılmasının mortaliteyi ve uzun vadeli morbiditeyi azaltması bakımından, yararlı olduğu yönündedir. Steroid verilen hastalarda ölüm ve nörolojik sekel oranı azalmaktadır. Bu azalmanın hastalığın evresi ile ilişkili olup olmadığı sorusu, bu konuda yapılan çalışmalarda alınan farklı sonuçlar nedeniyle şimdilik yanıtızsız kalmaktadır. "HIV"le koenfekte hastalarda steroid kullanımı konusunda herhangi bir veri mevcut değildir (27,29).

MSS tüberkülozu tedavisinde steroid olarak prednizolon veya deksametazon kullanılabilir. Dozaj deksametazon için, vücut ağırlığı 25 kg'ın altındaki çocuklarda 8 mg/gün, vücut ağırlığı 25 kg'ın üstündeki çocuklarda ve erişkinlerde 12 mg/gün; prednizolon için çocuklarda 2-4 mg/kg/gün (en çok 60 mg/gün), erişkinlerde 60 mg/gün'dür. Bu tedavi

üç hafta tam dozajda sürdürüldükten sonra dozaj, 3-4 haftada tedricen azaltılarak ilaç kesilir (11).

Cerrahi: Hidrosefali gelişmiş hastalarda steroid tedavisi sürdürülürken ardarda yapılacak lomber ponksiyonlarla hastanın tedaviye yanıtı araştırılır; ancak stupor veya koma durumunda veya nörolojik bulgular ilerliyorsa cerrahi dekompresyon ile kafa içi basıncı düşürmek gerekebilir.

Tüberküloz tedavisinde, diğer MSS kitle lezyonlarının aksine, tıbbi tedavi tercih edilir; çünkü tüberkülozun çıkarılması, ölümlerle sonuçlanabilecek kadar ağır bir menenjitte yol açabilir. Obstrüktif hidrosefali veya kompresyon gibi durumlarda yine de cerrahiye başvurulabilir.

Prognoz

Akciğer dışı tüberkülozda genellikle ilaç tedavisine yanıt iyidir. Bunun iki istisnası omurga tüberkülozu ve tüberküloz menenjitidir. Bu iki tüberküloz biçiminde prognoz, erken tanıya ve erken tedaviye bağlıdır. Tüberküloz menenjitte tedavi kısa süreli uygulansa bile sonuç, tedavinin hastalığın hangi evresinde başladığına bağlıdır. Hastalığı şiddetli geçiren çocuklarda tam iyileşme nadirdir (30). "AIDS"li çocuklarda mortalite çok daha yüksektir. Atatürk Üniversitesi'nde yapılan ve 38 çocuğu kapsayan bir çalışmada mortalite %28.9 olarak saptanmıştır (31). Nörolojik sekel oranı, özellikle tedaviye geç başlanmış hastalarda %25 civarındadır.

Korunma

"Bacille Calmette-Guerin" (BCG) aşısı, tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz gibi şiddetli tüberküloz türlerine karşı koruma sağlamaktadır. Bu koruma, çocuklardaki tüberküloz menenjitte karşı %75-87 oranındadır (32). Bu nedenle, BCG ülkemizin de içinde

bulunduğu 167 ülkede uygulanmakta olup dünyada en yaygın olarak uygulanan aşı ünvanına sahiptir (33).

Kaynaklar

- Chidekel AS. Tuberculosis. In: Klein JD, Zaoutis TE, eds. *Pediatric Infectious Disease Secrets*. 1st ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc., 2003: 105–11.
- Rekha B, Swaminathan S. Childhood tuberculosis – global epidemiology and the impact of HIV. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 99-106.
- Starke JR, Jacobs RF, Jereb JA. Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1992; 120: 839-55.
- Gocmen A, Cengizlier R, Ozcelik U, Kiper N, Senuyar R. Childhood tuberculosis: a report of 2,205 cases. *Turk J Pediatr* 1997;39:149–58.
- CDC. *Reported Tuberculosis in the United States*, 2005. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, September 2006.
- Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 107–17.
- Heldwein KA, Fenton MJ. The role of Toll-like receptors in immunity against mycobacterial infection. *Microbes Infect* 2002; 4: 937-44.
- 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: 1127-34.
- Starke JR. Tuberculosis. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz LS, eds. *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004: 731–67.
- Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, Douis H, Wilmschurst J. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatr Radiol*. 2004; 34: 876–85.
- Leonard J. Central nervous system tuberculosis. In: Rose, BD, ed. *UpToDate*, UpToDate, Waltham, MA, 2007.
- Chintu C. Tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in children: management challenges. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 142–7.
- Güler N, Ones U, Somer A, Salman N, Yalçın I. The effect of prior BCG vaccination on the clinical and radiographic presentation of tuberculosis meningitis in children in Istanbul, Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 885-90.
- Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics* 1998; 105: 49–53.
- Starke JR, Munoz FM. Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007:1240–54.
- Harries A. How does the diagnosis of tuberculosis in persons infected with HIV differ from diagnosis in persons not infected with HIV? In: Frieden T, ed. *Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring : questions and answers*. 2nd ed. Hong Kong: World Health Organization, 2004: 80–83.
- Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1103-8.
- Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 633-43.
- Van der Weert EM, Hartgers NM, Schaaf HS, et al. Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 65–9.
- Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006; 3: 5.
- de Waard JH, Robledo J. Conventional Diagnostic Methods. In: Palomino JC, Leão SC, Ritacco V, eds. *Tuberculosis 2007: From basic science to patient care*. 1st ed. Antwerp: Kamps and Bourcillier, 2007: 401–24.
- Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. *Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı*. 1st ed. Ankara: Rekmay Ltd. Şti., 2003.
- Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
- American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR* 2003; 52: 1-77.
- Harries A. What are the current recommendations for standard regimens?. In: Frieden T, ed. *Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring : questions and answers*. 2nd ed. Hong Kong: World Health Organization, 2004: 124–7.
- American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 678-98.
- Luelmo F, Frieden T. What are the relative priorities for a tuberculosis control programme, and what activities should not be undertaken? In: Frieden T, ed. *Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring : questions and answers*. 2nd ed. Hong Kong: World Health Organization, 2004: 322–5.
- Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD002244.
- Balasubramanian R, Rajeswari R, Santha T. How does management of extrapulmonary tuberculosis differ from that of pulmonary tuberculosis? In: Frieden T, ed. *Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring : questions and answers*. 2nd ed. Hong Kong: World Health Organization, 2004: 162–5.
- Ertekin V, Alp H, Altinkaynak S, Selimoğlu MA. Tuberculous meningitis in Turkish children: an evaluation of 38 cases. *Trop Doct* 2005; 35: 183-4.
- Walker V, Selby G, Wacogne I. Does neonatal BCG vaccination protect against tuberculous meningitis? *Arch Dis Child*. 2006; 91: 789-91.
- Martín C, Bigi F, Gicquel B. New vaccines against tuberculosis. In: Palomino JC, Leão SC, Ritacco V, eds. *Tuberculosis 2007: From basic science to patient care*. 1st ed. Antwerp: Kamps and Bourcillier, 2007: 341–60.